

EARL2 en aanbevelingen voor de kliniek

A.I.J. Arens, MD¹; N. Tolboom, MD, PhD²; Prof. J.M. Zijlstra, MD, PhD³; Prof. R. Boellaard, PhD⁴

¹Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen, ²Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, UMC Utrecht, Utrecht, ³Afdeling hematologie, Cancer Centre Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, ⁴Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, Cancer Centre Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, Namens de HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) imaging werkgroep

Samenvatting

Medio 2020 is door EARL (<https://earl.eanm.org/about-earl-2/>) een nieuwe gemoderniseerde prestatie standaard voor kwantitatieve [¹⁸F]FDG PET/CT geïntroduceerd, de EARL standaard 2 (EARL2). EARL2 is de update van de eerdere EARL standaard 1 (EARL1). EARL2 leidt tot kwantitatieve geharmoniseerde PET/CT systeem prestaties met een hogere SUV (c.q. hoger contrast) ten opzichte van de huidige EARL1. Dit kan echter leiden tot een significante overschatting van kwantitatieve en visuele beoordelingen indien gebruik wordt gemaakt van de op EARL1 gevalideerde scores, zoals bij het maligne lymfoom. Daarom adviseren wij om, met name bij het maligne lymfoom, voornamelijk de EARL1 reconstructie te blijven gebruiken voor responsbeoordeling.

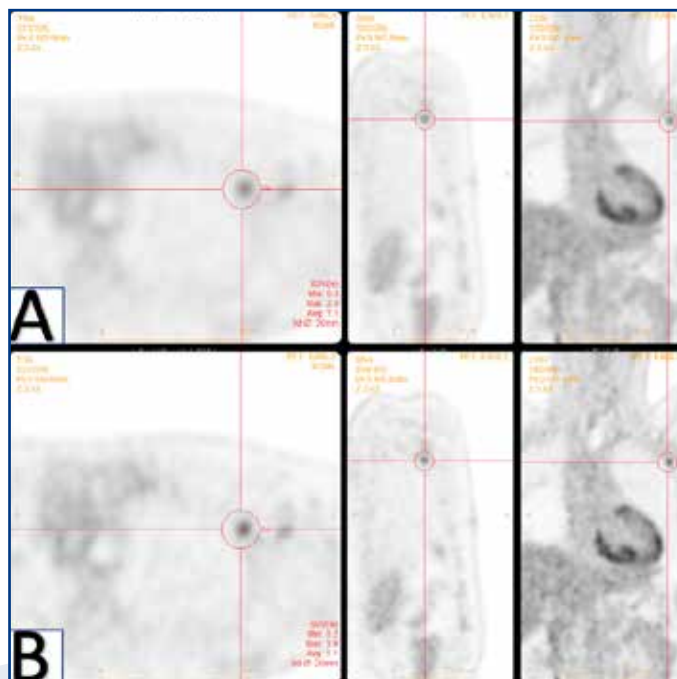
EARL1

Sinds 2010 kennen we de EANM richtlijnen voor harmonisatie en standaardisatie van PET/CT procedures en ijkings van PET/CT systemen. Deze zijn essentieel om PET/CT als een kwantitatief instrument in te zetten en om beelden met elkaar te kunnen vergelijken (2,3). Ook visuele beoordelingen worden beïnvloed door variatie in beeldkwaliteit. De EARL accreditatie heeft harmonisatie van de beeldkwaliteit en de kwantitatieve bepalingen van PET/CT camera's als doel (4).

EARL2

De eerdere EARL standaard 1 (EARL1) is gebaseerd op reconstructie methodes zonder de zogenaamde point spread function (PSF) te gebruiken. De recent geïntroduceerde en gemoderniseerde EARL standaard 2 (EARL2) staat het gebruik van deze moderne PSF reconstructies wel toe. PSF is een technologie om de resolutie van de beelden te verbeteren en is ingebouwd in het reconstructie algoritme van de

nieuwste generaties PET/CT scanners. Deze techniek heeft als voordeel dat kleinere laesies beter gedetecteerd kunnen worden. EARL2 leidt tot kwantitatieve geharmoniseerde PET/CT systeem prestaties met een hogere SUV (c.q. hoger contrast) ten opzichte van de huidige EARL1 (1,5). Daarmee heeft het invloed op de interpretatie van de beelden zowel ten aanzien van de visuele beoordelingen als kwantitatieve analyses (figuur 1)(6).



Figuur 1. Interim [¹⁸F]FDG PET/CT-scan van een patiënt met een Hodgkin lymfoom met alleen lokalisaties in de linker oksel. Wanneer de scan met EARL1 wordt gereconstrueerd bedraagt de SUVmax van zowel de klier als de lever 2,9 en is de Deauville score zowel visueel als kwantitatief 3 (DS3). Meting van de klier op de axiale, transversale en coronale opname (A). Wanneer de scan met EARL2 wordt gereconstrueerd bedraagt de SUVmax van dezelfde klier 3,9 en de SUVmax van de lever 3,1, de Deauville score is nu zowel visueel als kwantitatief 4 (DS4). Meting van dezelfde klier op de axiale, transversale en coronale opname (B).

Score	Mate van [¹⁸ F]FDG-uptake
Score 1	Geen uptake
Score 2	Uptake ≤ mediastinale bloedpool
Score 3	Uptake > mediastinale bloedpool en ≤ lever
Score 4	Matig verhoogde uptake t.o.v. de lever
Score 5	Duidelijk verhoogde uptake t.o.v. de lever en/of nieuwe laesies die worden toegeschreven aan maligne lymfoom
Score X	Nieuwe uptake niet toegeschreven aan maligne lymfoom

Figuur 2. Deauville score

Effect EARL2 op SUVmax

Het gebruik van reconstructies met PSF heeft als nadeel dat de SUVmax waarden flink overschat (> 50%) kunnen worden. Dit effect treedt vooral op bij kleinere laesies met een diameter van circa 1 tot 1,5 cm (7). Dit verschijnsel wordt ook het zogenaamde Gibbs artefact genoemd. Deze overschatting van de SUVmax vindt echter niet plaats in grotere homogene gebieden zoals de lever, welke bij visuele beoordeling van de zogenaamde interim PET als referentie wordt gebruikt c.q. bij de Deauville score.

Zoals eerder in dit tijdschrift beschreven door Adam et al (6) en anderen (8) kan de PSF-reconstructie bij patiënten met een maligne lymfoom bij wie standaard de Deauville score (DS) wordt gebruikt voor beoordeling van therapie respons, leiden tot een hogere Deauville score. De Deauville score is een visuele beoordeling en bevat 5 scores.

De Deauville score wordt bepaald door de [¹⁸F]FDG opname in een patho-logische laesie te vergelijken met de [¹⁸F]FDG opname in de mediastinale bloedpool en lever

(figuur 2). Omdat de therapie van patiënten met een Hodgkin lymfoom bepaald wordt op basis van de Deauville score van een interim PET na 2 kuren, kan een hogere score leiden tot een andere en intensievere behandeling. Deze intensificatie is meer toxisch en kan o.a. tot onvruchtbaarheid leiden. Daarom moeten we ervoor zorgen dat we de (interim)PET beelden beoordelen op de juiste reconstructie, de EARL1 reconstructie, tot dat de beoordelingscriteria zijn aangepast aan de EARL2.

Overstap EARL1 op EARL2

Voor de beoordeling van scans waarbij er gebruikt wordt gemaakt van een op EARL1 gevalideerde score zoals met name het maligne lymfoom is het daarom onverstandig ongevalideerd de overstap van EARL1 naar EARL2 te maken. Mogelijk zullen visuele beoordelingscriteria zoals de Deauville score moeten worden aangepast (9). Daarom zal eerst moeten worden nagegaan hoe PET beelden o.b.v. de nieuwe EARL2 vergeleken kunnen worden met historische data die o.b.v. EARL1 zijn verkregen. Toepassing van

een eenvoudig filter lijkt deze stap mogelijk te maken, maar moet nog worden gevalideerd (1).

Conclusie

EARL2 is beschikbaar maar kan nog niet zonder meer gebruikt worden in de klinische praktijk. We adviseren voor klinische visuele beoordeling van scans waarbij er gebruikt wordt gemaakt van een op EARL1 gevalideerde score zoals voor het maligne lymfoom vooralsnog de beelden conform EARL1 te blijven beoordelen.

EARL2 kan naast EARL1 worden ingezet bij nieuwe studies om zo voldoende informatie te krijgen om de beoordelingscriteria aan te passen en/of kwantitatieve EARL2 Deauville scores te ontwikkelen.

anne.arens@radboudumc.nl ♦

Referenties

1. Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplensbosch S, et al. Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards. *EJNMMI Phys.* 2019; 6(1):28
2. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber

- WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(1):181-200
3. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):328-54
 4. Kaalep A, Sera T, Oyen W, et al. EANM/ EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(3):412-22
 5. Ly J, Minarik D, Edenbrandt L, Wollmer P, Trägårdh E. The use of a proposed updated EARL harmonization of 18F-FDG PET-CT in patients with lymphoma yields significant differences in Deauville score compared with current EARL recommendations. EJNMMI Res. 2019;9(1):65
 6. Adam JA, van Assema DME, Arens AIJ, et al. De klinische impact van PET/CT resolutie modellering op de interpretatie van PET/CT studies bij patiënten met een maligne lymfoom. TvNG 2018;40(2):1937-41
 7. Lasnon C, Desmots C, Quak E, et al. Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(7):985-96
 8. Barrington SF, Sulkin T, Forbes A, Johnson PWM. All that glitters is not gold - new reconstruction methods using Deauville criteria for patient reporting. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):316-17
 9. Boellaard R, Sera T, Kaalep A, et al. Updating PET/CT performance standards and PET/CT interpretation criteria should go hand in hand. EJNMMI Res. 2019;9(1):95

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkorte Productinformatie Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteïnizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapieën voor mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/l. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Aan patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Xofigo verhoogt het risico op botfracturen, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, lage *Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid, botfractuur; *Vaak:* neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; *Soms:* lymfopenie, osteoporose. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 04/2020. **Versie:** augustus 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-2

