

Nieuwe "Joint EANM/SNMMI/ESTRO Practice Recommendations" beveelt [¹⁸F]FDG-PET/CT aan voor radiotherapieplanning bij longkanker

Namens de complete richtlijnencommissie

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD¹, J.A. Adam, MD², Prof. Y. Lievens, MD, PhD³, W. van Elmpt, PhD⁴, Prof. E.G.C. Troost, MD, PhD^{5,6,7}

¹Afdeling Radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ²Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam UMC, Locatie AMC, ³Dienst Radiotherapie-Oncologie, Universitair Ziekenhuis Gent, Universiteit Gent, België, ⁴Department of Radiation Oncology (Maastr), GROW School for Oncology, Maastricht University Medical Centre+, ⁵Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, ⁶OncoRay - National Center for Radiation Research in Oncology, Faculty of Medicine and University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Dresden, ⁷Helmholtz-Zentrum Dresden - Rossendorf, Institute of Radiooncology - OncoRay, Dresden, Germany.

In januari van dit jaar verscheen de "Joint EANM/SNMMI/ESTRO Practice Recommendations for the Use of 2-[¹⁸F]FDG-PET/CT External Beam Radiation Treatment Planning in Lung Cancer V1.0", waarin het gebruik van [¹⁸F]-FDG-PET/CT-scans voor de planning van externe bestraling van longtumoren aanbevolen wordt. De Nederlandstalige experts die deelnamen aan deze internationale richtlijnencommissie lichten de totstandkoming en de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn voor u toe.

Doel en doelgroepen

De richtlijn (1) is tot stand gekomen door samenwerking van experts vanuit de *European Association of Nuclear Medicine (EANM)*, de *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)*, en de *European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)*. Het doel van de richtlijn is het doen van aanbevelingen over hoe een [¹⁸F]FDG-PET/CT - volgens de huidige stand van de wetenschap - het beste gemaakt, geanalyseerd en beoordeeld kan worden ten behoeve van radiotherapieplanning

bij longtumoren. Ondanks het feit dat andere richtlijnen (van de NCCN, ESMO, ESTRO ACROP en EORTC) wel benoemen dat [¹⁸F]FDG-PET/CT een cruciale rol speelt bij radiotherapieplanning van longkanker, zowel voor bestraling van de primaire tumor als van de lymfeklier metastasen (2-7), is dit de eerste richtlijn die de formele afspraken over de inzet van [¹⁸F]FDG-PET/CT bij de radiotherapieplanning van longtumoren zo uitgebreid en sterk onderbouwd beschrijft. Het is bovendien ook de eerste keer dat een dergelijke richtlijn tot stand kwam door de nauwe samenwerking van de betrokken Europese organisaties. Behalve voor nucleair geneeskundigen, radiologen, radiotherapeut oncologen, klinisch fysici en medisch beeldvormende en radiotherapeutische laboranten is de richtlijn belangrijk voor longartsen, omdat zij in Nederland doorgaans de casemanager of hoofdbehandelaar zijn.

In deze richtlijn wordt de rol van [¹⁸F]FDG-PET/CT in de diagnostiek van (N)SCLC samengevat en wordt de toepassing bij selectief nodale radiotherapie besproken. Verder wordt aangegeven hoe men het doelgebied definieert en intekent, en wordt de rol van [¹⁸F]FDG-PET/CT bij therapie response evaluatie besproken.

[¹⁸F]FDG-PET/CT versus CT alleen

Een meta-analyse toonde aan dat het gebruik van PET/CT voor radiotherapieplanning leidt tot veranderingen in de definitie van het doelvolumen in 36% van de gevallen en voorts tot switchen van een curatief naar een palliatief traject in 20% van de gevallen. [¹⁸F]FDG-PET/CT ondersteunt zo de radiotherapie, al dan niet in combinatie met chemotherapie, bij stadium 1-3 longcarcinoom te optimaliseren en in geval van gevorderd stadium 4 kan de patiënt een overbodige behandeling bespaard blijven. PET/CT is hierbij nauwkeuriger dan CT alleen, wat leidt tot een betere patiëntselectie en stadiëring, waardoor het includeren van een [¹⁸F]FDG-PET/CT ook resulteert in een kosten-effectiever beleid (8).

Aangetoond is dat tijdens de bestralingsvoorbereiding [¹⁸F]FDG-PET/CT een verandering van 43% in definiëring van het doelgebied teweeg kan brengen bij niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en van 26% bij kleincellig longcarcinoom (SCLC) patiënten (9). Met name in geval van atelectase, mediastinale infiltratie of mediastinale klieraantasting kan een plannings-¹⁸F]FDG-PET/CT tot een verkleining van het GTV (*gross tumour volume*) leiden door een meer accurate

definitie van het doelgebied.

In dit kader heeft de gerandomiseerde multicenter PET-Plan-studie recent bevestigd dat [¹⁸F]FDG-PET/CT gebruikt kan worden om de primaire tumor en de te bestralen lymfeklieren accuraat te identificeren. Bovendien was de gemiddelde totale radiotherapiedosis in de PET/CT- groep significant hoger dan in de controlegroep; doses >68 Gy konden vaker bereikt worden (47% versus 33%), wat zich vertaalde in een lager risico op locoregionale progressie in de PET/CT-groep dan in de controlearm (14% versus 29%), zonder toename van toxiciteit (10).

Verder is gebleken dat [¹⁸F]FDG-PET/CT tijdens delineatie van de tumor en de klieren een hogere (inter- en intra-observer) reproduceerbaarheid te weeg brengt (11), wat de kwaliteit van de behandeling verder ten goede komt. Om bovenstaande redenen is [¹⁸F]FDG-PET/CT een standaard bij het gebruik van selectieve nodale bestraling, zowel bij NSCLC als SCLC (12,13). Maar ook tijdens de opvolging speelt PET/CT een rol. Zodra de inflammatie post-irradiatie is afgenomen kan [¹⁸F]FDG-PET/CT tumorrecidief van fibrose na bestraling onderscheiden. Hierbij blijft patroonherkenning door een specialist echter van cruciaal belang. Tenslotte is aangetoond dat een [¹⁸F]FDG-PET/CT na radio(chemo)therapie niet alleen kan gebruikt worden voor response evaluatie, met detectie van residu of recidief ziekte, maar dat deze gegevens ook predictief zijn voor overall survival (14-16).

Punten van aandacht

Bij patiënten die inductiechemotherapie gehad hebben, moeten de lymfeklieren, die op de [¹⁸F]FDG-PET/CT-scan voorafgaand aan chemotherapie geïdentificeerd waren, meegenomen worden in het bestralingsveld, ook als deze [¹⁸F]FDG-negatief geworden zijn na chemotherapie. Een ander belangrijk advies is dat de plannings-PET/CT-scan niet ouder mag zijn dan drie weken, omdat de ziekte tussentijds

progressie kan vertonen (6,7,11).

De richtlijn noemt ook een aantal valkuilen waarop men bedacht moet zijn. Er zijn verschillende redenen waarom lymfeklieren fout-positief of -negatief kunnen zijn op een PET-scan. Zo kunnen tumoren met een lage cellulaire dichtheid en lymfeklieren <1 cm negatief zijn op een PET-scan. Omgekeerd kunnen in geval van infectie of inflammatie (na operatie of bestraling) de lymfeklieren fout-positief uitvallen.

Aanbevelingen omtrent benodigd personeel, specifieke expertise, protocol, ademhalingscorrectie, kwaliteitscontroles, aanvraag, segmentatie technieken, interpretatie en verslaglegging

Het wordt aanbevolen professionals die getraind zijn in multimodale beeldvorming volgens interdisciplinaire trainingsprogramma's in te zetten (17). Verder wordt aanbevolen de "FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0" en het "EANM Research Ltd (EARL©)" accreditatie programma te volgen (18). Toediening van intraveneus contrast verbetert identificatie en delineatie van regionale lymfeklieren en bevordert delineatie van de primaire tumor en van de *organs at risk* op CT. I.v.m. correcte attenuatiecorrectie dient deze contrast enhanced CT na de [¹⁸F]FDG-PET/CT vervaardigd te worden. Een voorgeschiedenis van contrastallergie en een recente nierfunctie bepaling dient vooraf bekend te zijn. Voor radiotherapie planning hoort de PET/CT scanner toegerust te zijn met lasers voor exacte patiënt positionering en met een (voor radiotherapie *dedicated*) vlak scanbed met passende arm- en hoofdsteunen. Verder dient referentie inkt gebruikt te worden om exacte reproduceerbare uitlijning tijdens radiotherapie te kunnen waarborgen (17,19). Tevens

moet de CT component gekalibreerd zijn en er dienen op reguliere basis kwaliteitscontroles plaats te vinden om de nauwkeurigheid van de radiotherapiedosisberekening te waarborgen.

Ademhalingscorrectiestrategieën zorgen voor verbetering van tumorlokalisatie, tumor intekening, kwantificatie (middels *standardized uptake value* (SUV) bepaling) en nauwkeurige bestraling (20). Interdisciplinaire training en nauwe samenwerking tussen radiotherapeut oncologen, nucleair geneeskundigen, radiologen, laboranten (zowel medische beeldvormings- als bestralingsdeskundige laboranten) en klinisch fysici is vereist. In de richtlijn staat wat ieders verantwoordelijkheden zijn binnen het multidisciplinaire team. Gezamenlijke tumor definitie en delineatie door beeldvormend specialist en radiotherapeut-oncoloog verhoogt de kwaliteit en consistentie (figuur 1). Verschillende op PET gebaseerde tumor volume delineatie methoden worden in de richtlijn beschreven. Het afgelopen decennium is er veel ontwikkeling geweest op het gebied van semi-automatische algoritmen waarbij momenteel ook kunstmatige intelligentie ingezet wordt. Er zijn verschillende methoden: handmatige, *threshold-based*, *image processing-based* en *consensus-based* methoden (21). State-of-the-art autosegmentatie-algoritmen zijn gebaseerd op geavanceerde beeldanalyse en lijken accurater te zijn dan de handmatige methoden die gebruikmaken van drempelwaarden voor FDG-activiteit. Er is momenteel echter nog geen gevalideerde methode voor autosegmentatie, zodat deze vooralsnog altijd gesuperviseerd moet worden door een specialist. Vanwege de verschillende methoden om GTV te bepalen wordt geadviseerd per oncologisch instituut/ behandel eenheid afspraken en instructies vast te leggen. Zo dient de te gebruiken delineatiemethode

vastgelegd te worden en indien van toepassing ook de gebruikte drempelwaarde. Bij voorkeur wordt per patiënt de delineatie geverifieerd door meer dan één persoon uit het multidisciplinaire team.

Interpretatie en verslaglegging dient gedaan te worden door een beeldvormend specialist met speciale expertise op het gebied van [¹⁸F]FDG-PET/CT bij longkanker. Aangemoedigd wordt een standaardverslag-template voor deze indicatie te gebruiken, waarin het volgende wordt vastgelegd: relevante klinische informatie, vraagstelling, technische scandetails, radiotherapie houding, vergelijking met ander beeldvormend materiaal, beschrijving van de scan, beantwoording van de vraagstelling en eventuele adviezen met betrekking tot verdere follow-up.

Toekomstperspectieven

De nieuwe richtlijn moet gezien worden als een dynamisch document, want innovaties op dit gebied gaan razendsnel. Segmentatiemethoden worden steeds beter in de detectie van longlaesies en nauwkeuriger in tumordelineatie en er zijn ontwikkelingen op het gebied van de

dosis afgifte. Ook lopen er meerdere klinische studies op het gebied van adaptieve radiotherapie waarbij het bestralingsveld gedurende de therapie wordt aangepast op geleide van imaging, omdat meerdere studies laten zien dat het metabool actieve volume op PET/CT verandert gedurende de radiotherapie. Dit maakt dat vroege therapieevaluatie, met name reeds tijdens de duur van de bestralingsbehandeling, van belang kan gaan worden (22).

PET/MRI kan mogelijk behulpzaam zijn bij thoraxwand infiltratie, superior sulcus tumoren en para spinale tumoren (23). Verder zou radiomics kunnen helpen om karakterisatie van laesies te optimaliseren (24) en zou het gebruik van andere tracers dan [¹⁸F]FDG (zoals tracers die de mate van tumorhypoxie, tumorcel dichtheid, proliferatie en vascularisatie kunnen visualiseren) ingezet kunnen worden om het biologisch gedrag van tumoren in kaart te brengen, wat mogelijk van belang zal worden bij de radiotherapeutische behandeling.

Conclusie

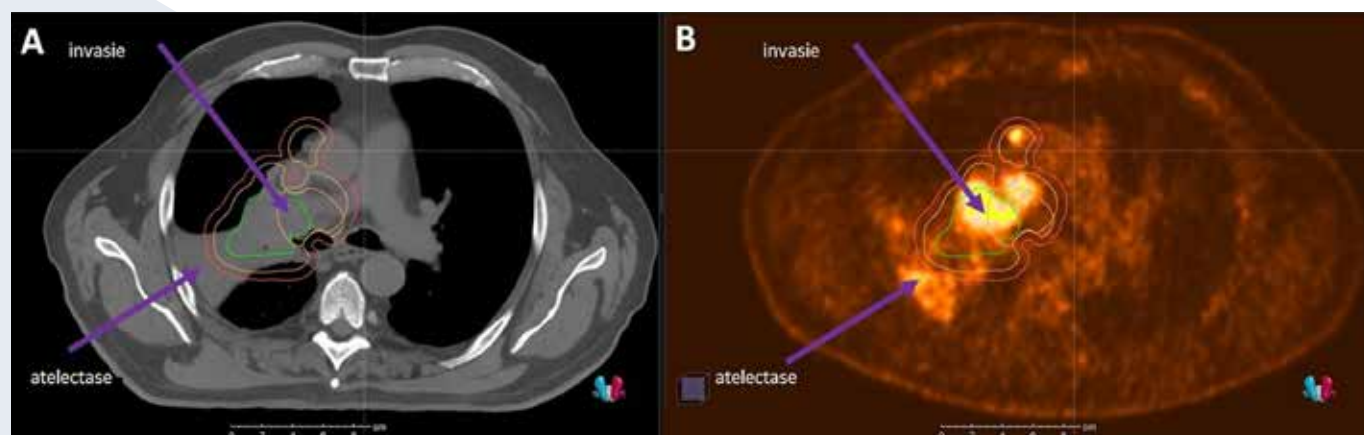
[¹⁸F]FDG-PET/CT heeft een grote impact op patiëntmanagement

bij radiotherapie planning van longkanker. De recent gepubliceerde gemeenschappelijke aanbevelingen van EANM, SNM en ESTRO voorzien in klinisch relevante en praktische informatie hieromtrent, gebaseerd op de laatste stand van de wetenschap. Verder belicht de richtlijn de huidige ontwikkelingen op dit gebied, welke mogelijk in de nabije toekomst geïmplementeerd zullen worden in de klinische praktijk. De richtlijn stimuleert een multidisciplinaire aanpak en een gepersonaliseerd behandeltraject.

I.f.de_geus-oei@lumc.nl ♦

Referenties

1. Vaz SC, Adam JA, Delgado Bolton RC, et al. Joint EANM/SNMMI/ESTRO practice recommendations for the use of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT external beam radiation treatment planning in lung cancer V1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:1386-406
2. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early



Figuur 1. [¹⁸F]FDG-PET/CT scan ten behoeve van de bestralingsplanning bij een cT4N2M0 niet-kleincellig longcarcinoom (A: CT-scan zonder intraveneus contrastmiddel; B: [¹⁸F]FDG-PET). Met behulp van de functionele informatie werd de mediastinale invasie zichtbaar. Verder werd de atelectase geïdentificeerd en deze niet in het bestraalde volume opgenomen (groen: GTV, oranje: CTV, rood: PTV).

- stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124:11-7
3. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:254-66
 4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv1-iv21
 5. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi99-vi105
 6. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018;127:1-5
 7. Le Pechoux C, Faivre-Finn C, Ramella S, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the thoracic radiation treatment of small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2020;152:89-95
 8. Søgaard, R., Fischer, B.M.B., Mortensen, J. et al. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:802-9
 9. Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, et al. Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017;123:71-7
 10. Nestle U, Schimek-Jasch T, Kremp s, et al. Imaging-based target volume reduction in chemoradiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (PET-Plan): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:581-92
 11. Konert T, Vogel W, MacManus MP, et al. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiother Oncol* 2015;116:27-34
 12. Li R, Yu L, Lin S, et al. Involved field radiotherapy (IFRT) versus elective nodal irradiation (ENI) for locally advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of incidence of elective nodal failure (ENF). *Radiat Oncol* 2016;11:11124
 13. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:329-36
 14. Huang K, Dahele M, Senan S, et al. Radiographic changes after lung stereotactic ablative radiotherapy (SABR)-can we distinguish recurrence from fibrosis? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol* 2012;102:335-42
 15. Kandathil A, Iii RCS, Subramaniam RM. Lung cancer recurrence: (18)F-FDG PET/CT in clinical practice. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:1136-44
 16. Na F, Wang J, Li C, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2014;9:834-42
 17. Berghmans T, Lievens Y, Aapro M, et al. European Cancer Organisation Essential Requirements for Quality Cancer Care (ERQCC): lung cancer. *Lung Cancer* 2020;150:221-39
 18. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:32854
 19. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2017;124:1241-10
 20. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76a. *Med Phys* 2006;33:3874-900
 21. Hatt M, Lee JA, Schmidlein CR, et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: report of AAPM task group No. 211. *Med Phys* 2017;44:e1-e42
 22. Cremonesi M, Gilardi L, Ferrari ME, et al. Role of interim (18) F-FDG-PET/CT for the early prediction of clinical outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) during radiotherapy or chemoradiotherapy. A systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1915-27
 23. Schaarschmidt BM, Grueneisen J, Metzenmacher M, et al. Thoracic staging with (18)F-FDG PET/MR in non-small cell lung cancer - does it change therapeutic decisions in comparison to (18)F-FDG PET/CT? *Eur Radiol* 2017;27:681-8
 24. Lovinfosse P, January ZL, Coucke P, et al. FDG PET/CT texture analysis for predicting the outcome of lung cancer treated by stereotactic body radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1453-60