

# PET/CT & SPECT/CT in benign bone disease



**W. van der Bruggen,  
MD, PhD**

6 december 2023  
Universiteit Twente

*Promotor:*

Prof. L.F. de Geus - Oei, MD, PhD

*Co-promotores:*

N.M. Appelman - Dijkstra, MD, PhD  
D. Vriens, MD, PhD

Bij gezonde mensen is botaanmaak door osteoblasten in het skelet in evenwicht met de afbraak van oudere botmatrix door osteoclasten. Bij veel bot- en gewrichtsaandoeningen is dit evenwicht echter verstoord. Verhoogde osteoblastenactiviteit kan worden afgebeeld met twee verschillende nucleair geneeskundige technieken. Met bot-SPECT/CT wordt middels Single Positron Emissie Computer Tomografie (SPECT) de verdeling van methyleendifosfonaat (MDP) of hydroxydifosfonaat (HDP) in het skelet weergegeven ( $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MDP of  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HDP).  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT werkt met Positron Emissie Tomografie

(PET) en het radiofarmacon natriumfluoride-18 ( $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F). De combinatie met Computer Tomografie (CT) wordt tijdens beide onderzoeken voor attenuatie-correctie gebruikt en geeft de anatomie van het skelet nauwkeurig weer, ter verhoging van de specificiteit van lesies. Bot-SPECT/CT en  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT gaan gepaard met vergelijkbare stralingsbelasting als van een reguliere CT hals-thorax-abdomen.  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT heeft enkele voordelen: de nieuwste PET/CT-camera's maken nog lagere stralingsdoses mogelijk dan bot-SPECT/CT. Daarnaast is zowel de farmacokinetiek van  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F sneller dan van  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HDP, wat samen met een kortere acquisitietijd van PET de duur van het onderzoek verder verkort. Bij vergelijking tussen beide geeft  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT een scherper beeld en nauwkeuriger meetwaarden. Nadelen zijn dat  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT een niet-geregistreerd middel betreft en daarom op artsverklaring wordt gebruikt, dat het duurder is en nog niet in veel ziekenhuizen wordt toegepast.

## **Bot-SPECT/CT bij orthopedische toepassingen**

Dit deel start met de 'Richtlijn toepassing van botsintigrafie' van de Europese vereniging van nucleaire geneeskunde (EANM), waaraan promovendus meeschreef. Deze beschrijft bij welke symptomen een botscan geïndiceerd is, methoden van uitvoering en interpretatie. Hiermee biedt de richtlijn de context voor dit proefschrift.

Patiënten die klachten houden na een knieprothese of polsoperatie en patiënten met abnormale botgroei in de voet (tarsale coalitie) staan in de rest van dit deel centraal. In de literatuur is nog maar beperkt beschreven hoe bot-SPECT/CT bij

deze indicaties ingezet kan worden. Ditzelfde geldt overigens voor andere beeldvormende technieken, zoals röntgenfoto's, CT of Magnetic Resonance Imaging (MRI). Het proefschrift beschrijft de huidige wetenschappelijke kennis over bot-SPECT/CT bij patiënten met pijn na een knieprothese en geeft weer op welke manier dit onderzoek van betekenis kan zijn. Bot-SPECT/CT geeft de relatie van botopbouw tot de prothese nauwkeurig weer, inclusief de positie van het prothesemateriaal ten opzichte van het bot en eventuele standsafwijkingen van de knie in relatie tot de heup en enkel. De beschreven patronen van afwijkende botopbouw op bot-SPECT/CT zouden de accuratesse ten aanzien van de diagnostiek van aseptische loslating kunnen verbeteren, maar meer onderzoek is nodig om dit te bevestigen. Het onderzoek leidt in ruim 80% van de casuïstiek tot een verandering in het medisch beleid. Bot-SPECT/CT kan verder knieproblemen afbeelden zoals synovitis, varuspositie van de tibiacomponent, artrose of enthesopathie van de patella, of complicaties zoals een periprotetische fractuur. De literatuur over optimale beeldvorming bij knieproblematiek is echter beperkt.

Bij postoperatieve pijn in handen en polsen zijn röntgenfoto's een eerste keuze voor de visualisatie van botten en gewrichten na hand- en polsoperaties. Als vervolgstap wordt voor het afbeelden van botpathologie meestal CT ingezet en als een wekdelenprobleem op de voorgrond staat, wordt meestal voor MRI gekozen. Nadeel is echter dat beide in meer of mindere mate worden gehinderd door artefacten als gevolg van operatiemateriaal met metaal. Als tweede- of derdelijns beeldvorming

kan bot-SPECT/CT helpen bij de detectie van achterblijvende botgenezing ('non-viabele nonunion') met weliswaar zeer matige sensitiviteit, maar goede specificiteit. Ook kan het de gangbare complicaties na polsarthrodese aantonen, waaronder nonunion, materiaalfalen of (secundaire) artrose in nabijge gewrichten.

Bot-SPECT/CT beeldt bij patiënten met een tarsale coalitie verandering in het bot vroegtijdig en nauwkeurig af. Zodoende helpt bot-SPECT/CT te differentiëren of de pijn uit de tarsale coalitie zelf komt, of door artrose in omliggende gewrichten. Op basis van onze onderzoeksresultaten bij een gestructureerde serie van 29 patiënten, stellen we een beeldvormingstrategie voor, waarbij bot-SPECT/CT gebruikt kan worden als tweede- of derdelijns beeldvorming.

#### **Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT bij fibreuze dysplasie en McCune Albright syndroom (FD/MAS)**

In dit deel wordt de rol van kwalitatieve en kwantitatieve Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT onderzocht bij patiënten met de zeldzame metabole botziekte fibreuze dysplasie (FD). FD kan voorkomen met huidafwijkingen (café-au-lait vlekken) en specifieke hormonale afwijkingen, zoals pubertas praecox, hyperthyreoïdie of overmaat aan groeihormoon. Deze combinatie van botafwijkingen en huid- en hormoonafwijkingen wordt het McCune Albright syndroom (MAS) genoemd.

Het proefschrift beschrijft hoe op reproduceerbare wijze gezond bot adequaat van FD/MAS botlaesies wordt onderscheiden, gebruikmakend van gestandaardiseerde opname waarden (*standardized uptake value*, SUV) op Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT. Vanwege grote verschillen in normaalwaarden tussen patiënten, concludeert ons onderzoek dat individuele afkapwaarden voor het karakteriseren van normaal bot op Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT zinvol zijn. Dit resulteert in een visueel

adequate scheiding tussen gezond en ziek bot en deze methode blijkt nauwkeurig reproduceerbaar te zijn. Wel dient hierbij opname buiten het bot of verhoogde opname in het bot, door alternatieve pathologie zoals bijvoorbeeld artrose, buiten de meetregio's te worden gelaten. Maximale SUV en een volumemaat op Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT (Fluoride Tumor Volume) blijken uit onze analyses optimaal te correleren met serummarkers van botombouw en met gestructureerd gemeten pijnscores.

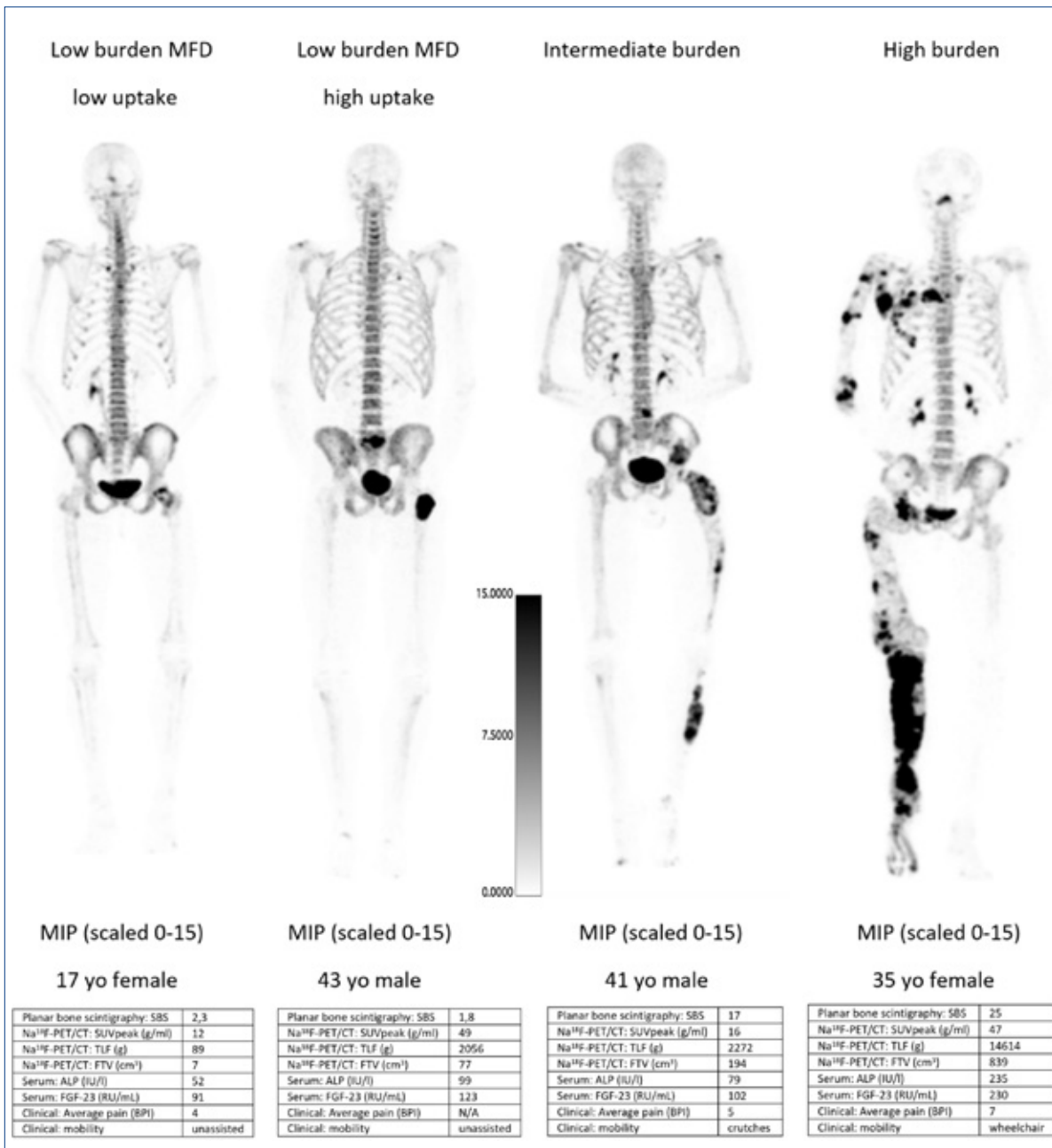
Vervolgens is middels kwantitatieve Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT de verandering van skeletale ziektelast bij patiënten met FD/MAS gemeten rond behandeling met de osteoclastenremmer, denosumab. Zowel de parameter *Fluoride Tumor Volume* als de parameter *Fractie Aangedaan Skelet* op Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT, blijken sterk te correleren met klinische respons. Klinische respons werd gemeten met serum alkalisch fosfatase en procollageen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) na start met denosumab bij FD/MAS-patiënten, die in het verleden behandeld zijn geweest met bisfosfonaten. Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT wijst lokale respons op denosumab adequaat aan in individuele botafwijkingen, wat eerder met skeletscintigrafie niet werd gezien onder behandeling met bisfosfonaten. Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT werkt hiermee als een objectieve parameter van lokale respons op denosumab bij patiënten met FD/MAS. Deze studie beschrijft daarmee voor het eerst de *in vivo* meting van verandering in skeletale ziekteactiviteit door FD/MAS tijdens behandeling met denosumab, middels moleculaire beeldvorming.

Concluderend geeft het proefschrift richting aan zinvol gebruik van bot-SPECT/CT in geselecteerde goedaardige bot- en gewrichtsaandoeningen van de extremiteiten, waaronder pijn na knie-, en hand- en polsoperaties,

en bij patiënten met pijn bij tarsale coalities. Meer toekomstig onderzoek zal nodig zijn om concrete voordelen voor patiënten binnen het hele diagnostische traject aan te tonen voor deze indicaties, gecombineerd met bewijs voor kosteneffectiviteit boven andere technieken. Deze wetenschappelijke onderbouwing ondersteunt uiteindelijk een gefundeerde keuze van beeldvorming in de dagelijkse praktijk. Tevens tonen wij hoe Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT reproduceerbaar kan differentiëren tussen gezond bot en ossale ziekteactiviteit van FD/MAS, zowel bij het uitgangsonderzoek als bij responsmeting na behandeling met denosumab. Gemeten verandering van ziekteactiviteit op Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT toont een sterke correlatie met de serummarkers van botombouw. Dit suggereert dat dit onderzoek een betekenisvol instrument kan zijn voor evaluatie van de effectiviteit van behandeling bij patiënten met FD/MAS. Daarbij zou Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT van klinische waarde kunnen zijn bij patiënten met normale waarden van de serummarkers, die echter wel botpijn of andere klinische symptomen hebben. Na<sup>[18F]</sup>JF-PET/CT kan zodoende ondersteunen in het objectiveren van behandelrespons en een gepersonaliseerde aanpak van patiënten met fibreuze dysplasie bevorderen. Potentiële toekomstige verbeteringen ten opzichte van de onderzochte methodiek zijn vereenvoudiging van kwantificatiemethoden, verbeterde beschikbaarheid en het bewijzen van kosteneffectiviteit van deze techniek voor deze indicatie. Hiermee zouden patiënten met FD/MAS en zorgverleners optimaal kunnen profiteren van toekomstige implementatie van deze techniek in de dagelijkse klinische praktijk. ♦

#### **Referentie**

Link naar digitale proefschrift: <https://books.ipskampprinting.nl/thesis/606810-vdBruggen/>



Vier illustratieve maximale intensiteitsprojecties van Na<sup>18</sup>F-PET/CT's bij patiënten met verschillende skeletale ziekte last in het kader van fibreuse dysplasie (FD). Twee patiënten links met mono-ostotische FD, beide in het proximale linker femur met verschillende uptake op Na<sup>18</sup>F-PET/CT en aan de rechter zijde twee patiënten met poly-ostotische FD. Weergegeven wordt: de Skeletale Burden Score op basis van planaire skeletsintigrafie (SBS), drie Na<sup>18</sup>F-PET/CT-parameters, de serummarkers alkalisch fosfatase (ALP) en fibroblast growth factor 23 (FGF-23), gemeten pijnscores en mobiliteit. Van de twee patiënten met mono-ostotische FD, was SBS in de 17-jarige patiënte marginaal hoger dan bij de 43-jarige patiënt. Tegelijkertijd is de skeletale ziekte last voor de tweede patiënt duidelijk hoger bij meting op Na<sup>18</sup>F-PET/CT met SUVpeak en de twee volumeparameters. Dit correspondeert met serum ALP en FGF-23. NB: de 43-jarige patiënt had ook degeneratieve veranderingen lumbosacraal, deze uptake werd niet geïnccludeerd in de metingen van skeletale ziekte last in het kader van FD. Op de PET/CT-reconstructies betrof deze afwijking duidelijk spondylartrose en geen FD.