

# [<sup>18</sup>F]FET-PET gestuurd management van pseudoprogressie bij glioblastomen

V. Ruijters, MD<sup>1</sup>; T. Snijders, MD, PhD<sup>1</sup>; prof. M. Lam, MD, PhD<sup>2</sup>; N. Tolboom, MD, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Neurologie, UMC Utrecht; <sup>2</sup>Afdeling Nucleaire Geneeskunde, UMC Utrecht

## Samenvatting

Aminozuur PET scans, zoals met de radioligand [<sup>18</sup>F]fluoroethyl-L-tyrosine (FET), zijn waardevolle aanvullingen op MRI voor de beeldvorming van gliomen, vooral bij het onderscheiden van tumorprogressie versus pseudoprogressie of radionecrose. Deze tracers kunnen de bloed-hersenbarrière passeren en bieden een nauwkeuriger beeld van de tumoruitbreiding dan contrast-MRI alleen. In enkele landen wordt [<sup>18</sup>F]FET vanwege zijn langere halfwaardetijd en hoge specificiteit voor tumorweefsel het meest gebruikt. De [<sup>18</sup>F]FET-PET scan wordt in Nederland daarentegen nog weinig ingezet vanwege beperkt bewijs voor patiëntenvoordeel, hoge kosten en twijfel onder artsen over de meerwaarde. De FET POPPING trial is daarom gericht op de klinische impact en kosteneffectiviteit van beleid gebaseerd op een extra [<sup>18</sup>F]FET-PET scan. Bij patiënten met een glioblastoom die met chemoradiatie behandeld zijn en bij wie er tijdens MRI follow-up twijfel ontstaat tussen tumorprogressie of pseudoprogressie, wordt gerandomiseerd tussen het wel of niet verrichten van een extra [<sup>18</sup>F]FET-PET scan, waarna klinisch beleid op de beschikbare beeldvorming gebaseerd wordt. Het doel is

een snellere juiste diagnose te stellen, wat kan leiden tot een afname van onnodige behandelingen en wachttijd, verbeterde zorg en lagere kosten.

## Aminozuur PET bij gliomen

Gliomen zijn de meest voorkomende primaire kwaadaardige hersentumoren, met het glioblastoom, IDH-wildtype, WHO graad 4 (kortweg glioblastoom), als meest agressieve vorm. In het diagnostische- en behandeltraject van glioompatiënten staat beeldvorming met MRI scans centraal (1,2). Dit wordt gedaan middels standaard T1- en T2-gewogen opnames voor en na contrasttoediening, meestal aangevuld met perfusie-gewogen sequenties (3). De beperking van deze opnames is echter dat contrastmiddelaankleuring alleen zichtbaar is in gebieden waar de bloed-hersenbarrière (BBB) minder intact is, of waar er veel neovascularisatie speelt. Bij laaggradige gliomen is de BBB meestal intact en bij hooggradige gliomen, zoals glioblastomen, zijn er ook infiltratieve componenten die een intacte BBB behouden en derhalve geen contrastopname vertonen. Dit maakt het lastig om de uitgebreidheid van de tumor vast te stellen.

Een mogelijke oplossing wordt gevormd door PET imaging met aminozuurtracers zoals [<sup>18</sup>F]FET, die net als essentiële aminozuren de BBB wel passeren, in tegenstelling tot contrastvloeistof. Aminozuurtracers worden vervolgens opgenomen door de L-type aminozuurtransporters (LAT)

die zich op de tumorcellen bevinden. Dit mechanisme stelt aminozuurtracers in staat om zich specifiek op te hopen in hersentumoren, wat de basis vormt voor de klinische toepassingen in de beeldvorming van gliomen. Door passage van de BBB kunnen deze aminozuurtracers tumoractiviteit detecteren in zowel aankleurende als niet-aankleurende gebieden. Hiermee ontstaat een completer beeld van de tumoruitbreiding vergeleken met MRI contrastopnames alleen (4). Aminozuur PET imaging kan daarom als waardevolle aanvulling dienen op de standaard MRI voor verschillende indicaties in het diagnostisch- en behandeltraject van glioompatiënten.

In de literatuur worden met name de aminozuurtracers [<sup>11</sup>C-methyl]-methionine ([<sup>11</sup>C]MET), [<sup>18</sup>F]FET en 3,4-dihydroxy-6-[<sup>18</sup>F]-fluoro-L-phenylalanine ([<sup>18</sup>F]FDOPA) genoemd voor indicaties zoals invasieve tumorgradering, visualiseren van de uitgebreidheid van een glioom (bijvoorbeeld voorafgaand aan bestraling), responsevaluatie en onderscheid tussen tumorprogressie en behandel-effecten (3). [<sup>18</sup>F]FDOPA, hoewel effectief, heeft als nadeel dat het ook wordt opgenomen door de basale ganglia, wat de interpretatie van tumoren in deze regio kan bemoeilijken. [<sup>11</sup>C]MET heeft de korte halfwaardetijd van koolstof-11 (ongeveer 20 minuten) als belangrijkste nadeel, wat de logistiek rond productie en gebruik aanzienlijk compliceert. Dit maakt [<sup>11</sup>C]MET minder geschikt voor centra zonder on-site cyclotron (4). F-18 gelabelde tracers zoals [<sup>18</sup>F]FET hebben daarentegen een langere halfwaardetijd (ongeveer 110

minuten) wat transport naar andere ziekenhuizen mogelijk maakt. Daarnaast bindt [<sup>18</sup>F]FET met name aan LAT-2 transporters, die sterk tot expressie komen in glioomcellen; dit resulteert in een hoge specificiteit voor tumorweefsel. Tevens biedt de kinetiek van [<sup>18</sup>F]FET opname aanvullende diagnostische informatie, vooral bij het onderscheiden van laaggradige en hooggradige gliomen (4). Aminozyurtracers zoals [<sup>18</sup>F]FET hebben de voorkeur boven de 'standaard' [<sup>18</sup>F]FDG tracer, die met name in het verleden soms werd gebruikt. [<sup>18</sup>F]FDG heeft een lagere sensitiviteit en specificiteit dan [<sup>18</sup>F]FET, onder andere doordat [<sup>18</sup>F]FDG een verhoogde opname geeft in de gezonde cortex en bij inflammatoire processen (5).

### Onderscheid tumor- en behandel-effecten

De detectie van tumorrecidief is de meest voorkomende indicatie voor het gebruik van aanvullende aminozyur PET imaging in de huidige praktijk (6). Met name het onderscheid tussen tumorprogressie en behandel-effecten is een veelvoorkomend probleem tijdens de behandeling van patiënten met een glioblastoom (6). Deze patiënten worden initieel meestal behandeld met een operatie gevolgd door concomitante chemoradiatie met temozolomide. Deze palliatieve behandeling leidt veelal tot effectieve maar tijdelijke stabilisatie van ziekte, resulterend in een mediane totale overleving van 14 tot 16 maanden (1,2). In de maanden na radiotherapie wordt bij ongeveer de helft van de glioblastoompatiënten nieuwe of toegenomen contrastaankleuring op de follow-up MRI gezien (7). Dit kan wijzen op tumorprogressie, maar (chemo-) radiotherapie kan ook nieuwe of toegenomen aankleuring veroorzaken, wat pseudoprogressie wordt genoemd. Pseudoprogressie wordt in dit artikel gebruikt als een overkoepelende term voor alle behandel-effecten na

radiotherapie, inclusief radionecrose. Deze behandel-effecten nemen meestal vanzelf weer af in de tijd en vereisen een ander beleid dan tumorprogressie. Het kan tijdens de follow-up lastig zijn om onderscheid te maken tussen pseudoprogressie en tumorprogressie op de MRI. Additionele perfusie-gewogen MRI opnames geven extra informatie, maar vaak blijft twijfel bestaan (6,8). Bij de meerderheid van de patiënten waarbij er diagnostische twijfel bestaat tussen pseudo- en tumorprogressie wordt vaak in multidisciplinaire teams besloten om een werkdiagnose van pseudoprogressie aan te houden, en te wachten op de volgende MRI scan over 6 tot 12 weken, om te kijken hoe de afwijkingen zich ontwikkelen (7). Dit kan leiden tot een vertraging van de juiste diagnose, resulterend in mogelijke onnodige interventies. Soms wordt bijvoorbeeld gekozen voor het continueren van chemotherapie, waarna uiteindelijk de diagnose tumorprogressie gesteld wordt. Een ander voorbeeld van een onnodige interventie is dat bij twijfel over tumorprogressie soms een biopsie of zelfs debulking wordt verricht waarna uit de pathologie blijkt dat de afwijkingen pseudoprogressie betroffen (9-11). Naast onnodige interventies vormt de periode van diagnostische onzekerheid ook een belasting voor patiënten en hun familieleden, wat invloed heeft op de kwaliteit van leven (12).

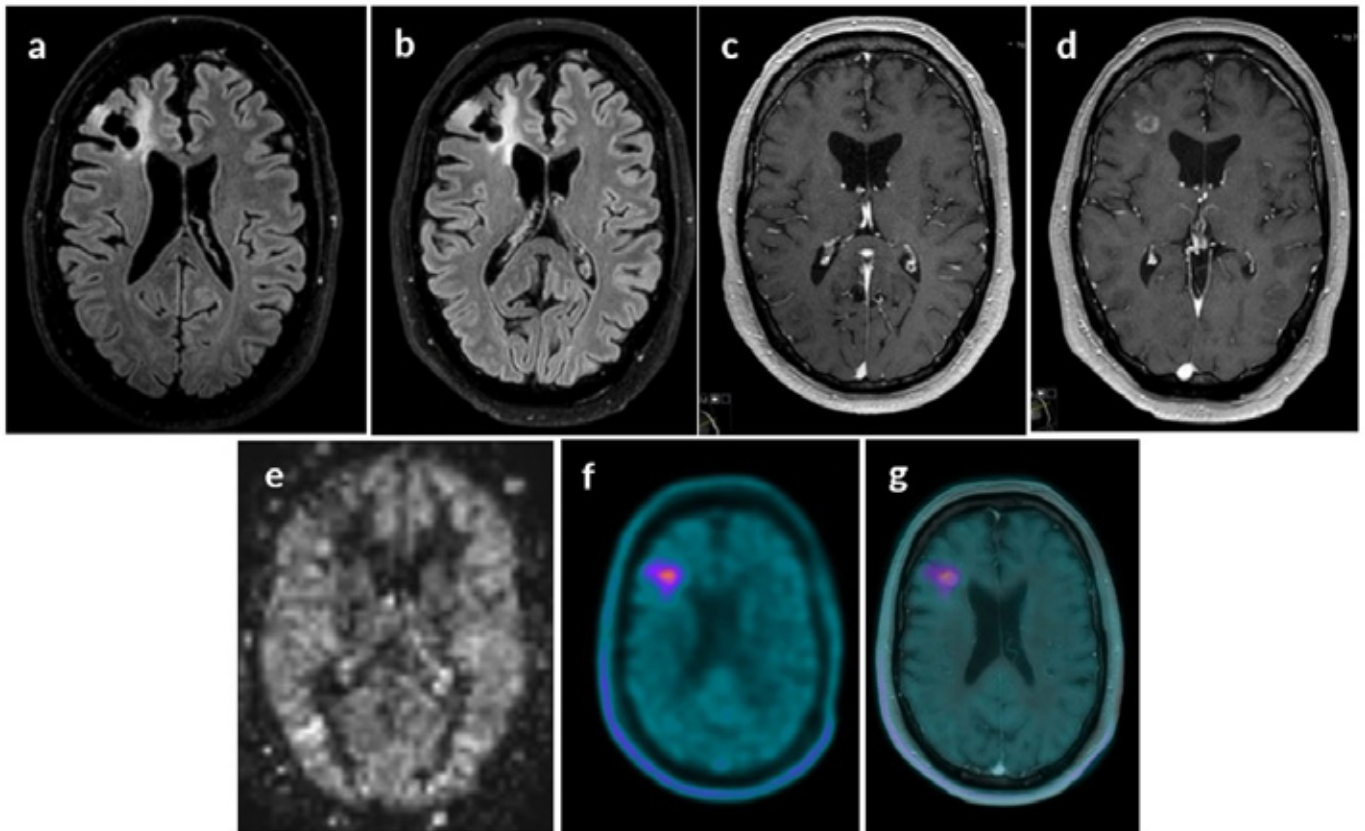
Tientallen onderzoeken naar diagnostische testaccuratesse hebben overtuigend aangetoond dat het toevoegen van een [<sup>18</sup>F]FET-PET aan de klinische standaard MRI een hogere diagnostische nauwkeurigheid heeft voor de differentiatie van pseudoprogressie en tumorprogressie, in vergelijking met de MRI alleen (13-17). Dit heeft geleid tot aanbevelingen van de Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) werkgroep om een [<sup>18</sup>F]FET-PET scan te verrichten naast de

MRI, wanneer er twijfel bestaat tussen pseudoprogressie en tumorprogressie (3, 7) (zie figuur 1).

### Implementatie van [<sup>18</sup>F]FET-PET in Nederland

Ten opzichte van buurlanden zoals Duitsland, Denemarken en België, waar veel centra de inzet van de [<sup>18</sup>F]FET-PET scan bij verschillende indicaties in het diagnostische- en behandeltraject van gliomen hebben omarmd, is de implementatie van de [<sup>18</sup>F]FET-PET in Nederland minder ver gevorderd, en zijn er nog meerdere hordes om te nemen. Ten eerste is de eerder genoemde aanbeveling van de Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) werkgroep gebaseerd op studies naar diagnostische nauwkeurigheid en niet op prospectieve, gerandomiseerde patiëntvoordeel- of kosteneffectiviteitsstudies. Geen van beide zijn namelijk vooralsnog gedaan. Een tweede probleem bij de landelijke implementatie van [<sup>18</sup>F]FET-PET is dat de kosten relatief hoog zijn, zeker vergeleken met een MRI en ook ten opzichte van andere veel gebruikte radiofarmaca zoals [<sup>18</sup>F]FDG. Mede vanwege de beperkte prognose van patiënten met een glioblastoom leeft er daarom twijfel of de [<sup>18</sup>F]FET-PET voldoende meerwaarde biedt. In gerelateerde klinische settings tonen buitenlandse studies wel aan dat de toevoeging van [<sup>18</sup>F]FET-PET kosteneffectief is (18,19). Er zijn echter geen onderzoeken gedaan die kijken naar de kosteneffectiviteit van een extra [<sup>18</sup>F]FET-PET scan wanneer er twijfel bestaat tussen pseudo- en tumorprogressie bij glioblastoom patiënten na concomitante chemoradiatie.

Tot slot en wellicht het meest belangrijk: de meningen van behandelend artsen, zoals neurologen en neurochirurgen, over de toegevoegde waarde van [<sup>18</sup>F]FET-PET zijn verdeeld. Dit leidt ertoe dat [<sup>18</sup>F]FET-PET maar door een



**Figuur 1.** Onderscheid tussen tumorprogressie en pseudoprogressie met [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET bij een patiënt met een glioblastoom, 3,5 jaar na chemoradiatie en herbestraling (a) voorgaande MRI T2 FLAIR opname (b) huidige MRI T2 FLAIR opname (c) voorgaande MRI T1 gadolinium opname (d) huidige MRI T1 gadolinium met nieuwe aankleuring frontaal rechterhemisfeer (e) huidige MRI perfusie opname met indruk van verhoogde perfusie ter plekke van de contrastaankleuring (f) [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET CT beeld wat op basis van sterk verhoogde FET uptake past bij tumorprogressie (g) [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET beeld gefuseerd met huidige MRI.

deel van de ziekenhuizen in Nederland wordt aangeboden, namelijk door hen die er positieve ervaringen mee hebben en er ook budget voor hebben. Dit leidt tot een heterogeen beleid in Nederland, waarbij sommige patiënten een aanvullende [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET ondergaan bij specifieke indicaties, en andere patiënten in dezelfde situatie niet deze scan zullen ondergaan. Het is derhalve cruciaal om te bepalen of het vroeg en consistent inzetten van [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET bij diagnostische twijfel patiëntvoordeel oplevert en daarnaast kosteneffectief is. Dit zou ervoor kunnen zorgen dat [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET breed geaccepteerd en vergoed wordt, en hiermee beschikbaar wordt voor alle patiënten met een glioblastoom in Nederland.

### FET POPPING trial

Daarom is per 1 augustus 2024 de FET POPPING trial gestart in het UMC Utrecht, en zal deze de komende tijd verder worden opgestart in zeven andere centra in Nederland (MST, RUMC, MUMC, UMCG, EMC, AUMC en HMC). De FET POPPING trial is een diagnostische, gerandomiseerde klinische studie (RCT). Hierin onderzoeken wij de klinische en economische impact van beleid direct gebaseerd op een extra [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET in combinatie met de MRI, vergeleken met beleid gebaseerd op de MRI alleen (standaard zorg), bij glioblastoompatiënten met twijfel tussen pseudo- en tumorprogressie na concomitante chemoradiatie. De

hypothese is dat de toevoeging van een [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET scan tot een snellere correcte diagnose van de oorzaak van de nieuwe of toegenomen aankleuring op MRI leidt dan reguliere MRI diagnostiek alleen. De verwachting is dat deze snellere juiste diagnose leidt tot een betere snellere start van het juiste beleid en daardoor minder onnodige onderzoeken en behandelingen; en uiteindelijk tot een betere kwaliteit van leven en een netto afname van zorgkosten. De verwachte looptijd van de trial is tot en met eind 2027, waarbij 144 patiënten zullen worden geïncludeerd. Deelnemers worden 1:1 gerandomiseerd in twee armen, waarbij de interventie-arm een extra [ $^{18}\text{F}$ ]FET-PET scan krijgt en klinisch beleid wordt gemaakt op basis

van de MRI en [<sup>18</sup>F]FET-PET samen. Bij de controlegroep wordt klinisch beleid bepaald op basis van de MRI alleen, conform landelijke richtlijnen. Er wordt primair gekeken naar het aantal onnodige behandelingen en kwaliteit van leven in beide groepen. Onnodige behandelingen bestaan uit een biopt of operatie bij diagnostische twijfel en/of bij finale diagnose pseudoprogressie, en uit chemotherapie en bevacizumab kuren wanneer de uiteindelijke diagnose tumorprogressie blijkt. Tevens wordt er als secundaire uitkomstmaat onder andere gekeken naar de kosteneffectiviteit.

### Tot slot

Met de FET POPPING trial streven wij ernaar om de stap te zetten van diagnostische accuratesse van de [<sup>18</sup>F]FET-PET scan, naar de echte klinische meerwaarde, en uiteindelijk ook de kosten. Naar onze mening biedt deze - ook internationaal - unieke aanpak de meest solide basis om klinische implementatie op te baseren. ♦

### Referenties

- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2306-16
- Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(9):1199-208
- Santo G, Laudicella R, Linguanti F, et al. The Utility of Conventional Amino Acid PET Radiotracers in the Evaluation of Glioma Recurrence also in Comparison with MRI. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):844
- Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007 Sep;48(9):1468-81
- Heinzel A, Dedic D, Galldiks N, et al. Two Decades of Brain Tumour Imaging with O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET: The Forschungszentrum Jülich Experience. *Cancers (Basel).* 2022;14(14):3336
- Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMML procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [<sup>18</sup>F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):540-57
- Gerstner ER, McNamara MB, Norden AD, Lafrankie D, Wen PY. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *J Neurooncol.* 2009;94(1):97-101
- Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):1978-85
- Flies C, Becker A, van Hecke W, et al. PATH-06. Histopathological characteristics of treatment-induced effects versus progression in 180 re-resection samples from irradiated gliomas grade 2-4. *Neuro Oncol.* 2023;25(Suppl 5):v167-8
- Smith NJ, Deaton TK, Territo W, et al. Hybrid 18F-Fluoroethyltyrosine PET and MRI with Perfusion to Distinguish Disease Progression from Treatment-Related Change in Malignant Brain Tumors: The Quest to Beat the Toughest Cases. *J Nucl Med.* 2023;64(7):1087-92
- Brocken P, Prins JB, Dekhuijzen PN, van der Heijden HF. The faster the better?—A systematic review on distress in the diagnostic phase of suspected cancer, and the influence of rapid diagnostic pathways. *Psychooncology.* 2012;21(1):1-10
- Pöppel G, Götz C, Rachinger W, et al. Value of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(11):1464-70
- Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(5):685-95
- Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al. The use of dynamic O-(2-<sup>18</sup>F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol.* 2015;17(9):1293-300
- Singnurkar A, Poon R, Detsky J. 18F-FET-PET imaging in high-grade gliomas and brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2023;161(1):1-12
- de Zwart PL, van Dijken BRJ, Holtman GA, et al. Diagnostic Accuracy of PET Tracers for the Differentiation of Tumor Progression from Treatment-Related Changes in High-Grade Glioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med.* 2020;61(4):498-504
- Heinzel A, Müller D, Yekta-Michael SS, et al. O-(2-<sup>18</sup>F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for evaluation of brain metastasis recurrence after radiotherapy: an effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Neuro Oncol.* 2017;19(9):1271-8
- Rosen J, Werner JM, Ceccon GS, et al. MRI and 18F-FET-PET for Multimodal Treatment Monitoring in Patients with Brain Metastases: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Nucl Med.* 2024;65(6):838-44