

Advancing diagnostics in sarcoidosis and ILD: FDG-PET and immuno-PET innovations



Human Adams, MD, PhD

3 juni 2025
Universiteit Utrecht

Promotor:
Prof. J.C. Grutters, MD, PhD

Co-promotores:
R.G.M. Keijsers, MD, PhD
E.M.W. van de Garde, PhD

Inleidende paragraaf

Sarcoïdose en interstitiële longaandoeningen (ILD) vormen een klinisch en biologisch heterogene groep van aandoeningen die gepaard gaan met ontsteking en/of fibrose van het longparenchym. De beoordeling van ziekteactiviteit en het voorspellen van ziektebeloop blijven in de praktijk uitdagend, mede door het ontbreken van gestandaardiseerde biomarkers en betrouwbare klinische parameters. Nucleaire beeldvorming, in het bijzonder met PET, biedt unieke mogelijkheden om inflammatoire en immuun-gemedieerde processen *in vivo* zichtbaar te maken. In dit proefschrift worden recente ontwikkelingen beschreven in de

toepassing van [^{18}F]FDG-PET/CT en immuno-PET bij sarcoïdose en ILD, met als doel het verbeteren van diagnostiek, monitoring en therapierespons.

FDG-PET bij sarcoïdose: richting kwantitatieve ziekte-evaluatie

De waarde van [^{18}F]FDG-PET/CT in de diagnostiek van sarcoïdose is inmiddels breed erkend, vooral bij het aantonen van actieve inflammatie in long- en extrapulmonaal weefsel. In dit onderzoek is een nieuwe volumetrische PET-analysemethode gevalideerd waarmee de globale ontstekingslast in de longen objectief gekwantificeerd kan worden. Deze methode vertoonde een sterkere correlatie met biomarkers voor ziekteactiviteit dan conventionele metingen zoals SUVmax. Daarnaast werd aangetoond dat [^{18}F]FDG-PET/CT superieur is aan conventionele beeldvorming (zoals HRCT en röntgen) voor het detecteren van actieve ziekte, met implicaties voor behandeldoelen en follow-up. De bevindingen ondersteunen het potentieel van [^{18}F]FDG-PET/CT als standaardinstrument voor therapiebeslissingen bij pulmonaire sarcoïdose.

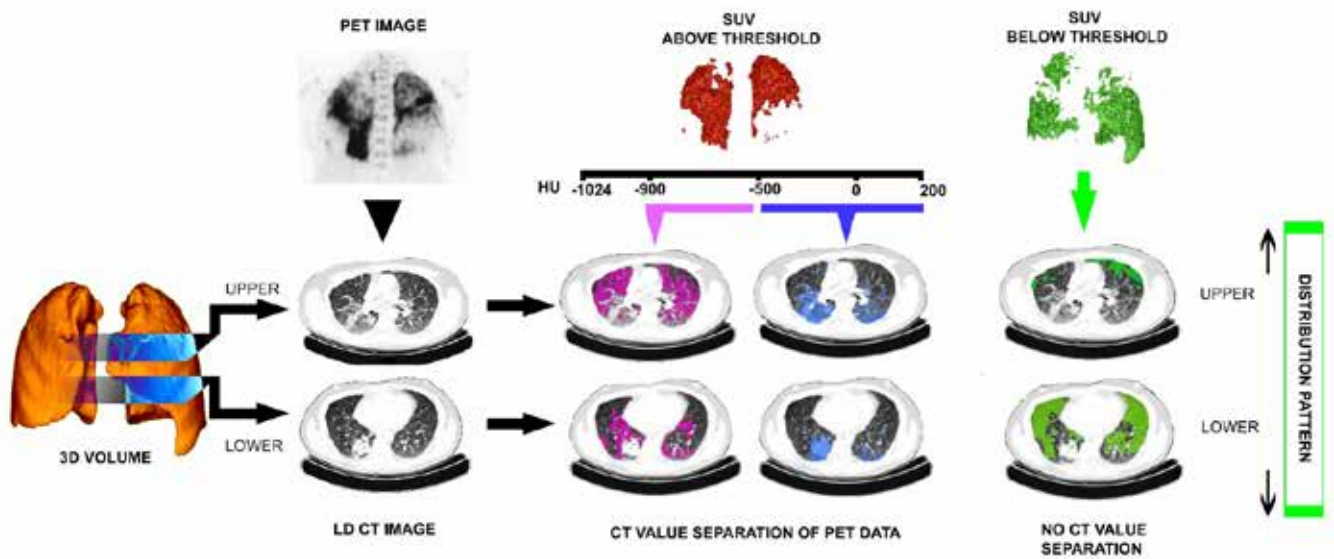
Radiomics-integratie in ILD: verfijning van beeldgestuurde fenotypering

In interstitiële longaandoeningen is het onderscheiden van inflammatoire versus fibrotische componenten essentieel voor gerichte behandeling. In dit proefschrift is onderzocht of radiomics-analyse van [^{18}F]FDG-PET/CT bijdraagt aan een preciezere karakterisering van ILD-subtypes. Door kwantitatieve kenmerken van

CT-beelden (zoals textuur, verdeling en dichtheid) te combineren met FDG-opnamepatronen, konden patiëntengroepen worden geïdentificeerd met verschillende ziekteprofielen, zie figuur. Deze geïntegreerde beeldanalyse bleek relevant voor het voorspellen van ziekteprogressie en behandelrespons. De resultaten suggereren dat radiomics een aanvullende laag biedt bovenop visuele interpretatie, en als basis kan dienen voor datagedreven behandelalgoritmen binnen de heterogene ILD-populatie.

Immuno-PET met ^{89}Zr -rituximab: inzicht in B-celactiviteit en behandelrespons

Een belangrijk deel van dit proefschrift richt zich op de rol van B-cellen bij therapieresistente ILD. In een prospectieve klinische trial is [^{89}Zr]Zr-rituximab immuno-PET toegepast om de *in vivo* verdeling en target-binding van rituximab te visualiseren bij patiënten met interstitiële pneumonitis. De tracer toonde heterogene pulmonaire opnamepatronen, waarbij hogere uptake correleerde met klinische verbetering na rituximabtherapie. Daarnaast werd bij non-responders een afwijkend splenisch opnamemechanisme waargenomen, wat wijst op een mogelijk alternatieve, immuungemedieerde resistentieroute. Deze bevindingen ondersteunen het gebruik van immuno-PET als voorspellende biomarker voor therapiegericht gebruik van B-cel depletie, en dragen bij aan gepersonaliseerde besluitvorming in de ILD-zorg.



Beeldanalyse op basis van het totale longvolume en gecombineerde PET- en CT-data. De longen worden gesegmenteerd op basis van de low-dose CT, waarna het PET-volume wordt berekend. Analyse van het PET-volume kan worden uitgevoerd met een specifieke SUV-drempelwaarde (standaard ingesteld op 1,0). Aanvullende clustering van SUV-waarden in combinatie met CT-waarden binnen de PET-regio's levert extra parameters op voor analyse en patroonherkenning.

paars: CT-waarden tussen -900 en -500 HU; blauw: CT-waarden tussen -500 en 200 HU; rood: volume met SUV boven de drempel; Groen: volume met SUV onder de drempel.

Beeld afkomstig uit RITUX-IP studie.

Conclusie en klinische implicaties

De in dit proefschrift beschreven studies benadrukken de meerwaarde van PET-gebaseerde beeldvorming bij inflammatoire longziekten, zowel in diagnostische precisie als in het monitoren van therapierespons. ^{18}F FDG-PET/CT draagt bij aan het objectiveren van ziekteactiviteit bij sarcoïdose, terwijl radiomics een nieuw raamwerk biedt voor fenotypering van ILD. Immuno-PET met ^{89}Zr -rituximab introduceert een innovatieve benadering om biologische respons op B-celtherapie zichtbaar te maken en mogelijk te voorspellen. Deze technologie kan

potentieel ook worden toegepast in het evalueren van de distributie en effectiviteit van celtherapieën, zoals CAR-T-cellen, die momenteel onderzocht worden in pulmonale en systemische inflammatoire contexten. Gezamenlijk illustreren deze resultaten hoe moleculaire beeldvorming ingezet kan worden voor gepersonaliseerde besluitvorming in een domein dat traditioneel afhankelijk is van indirecte markers. De implementatie van deze technieken vereist verdere validatie en integratie in klinische workflows, maar vormt een veelbelovende stap richting precisiegeneeskunde bij inflammatoire longziekten. ♦