

De klinische impact van PET/CT resolutie modellering op de interpretatie van PET/CT studies bij patiënten met een maligne lymfoom

Namens de HOVON Imaging Werkgroep:

Judit A. Adam, MD¹; Daniëlle M.E. van Assema, MD, PhD²; Anne I.J. Arens, MD³; prof. Ronald Boellaard, PhD^{4,5}; prof. Otto S. Hoekstra, MD, PhD⁴; Bart de Keizer, MD, PhD⁶; Josée Zijlstra, MD, PhD^{4,7}

¹Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

²Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

³Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

⁴Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

⁵Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

⁶Radiologie en Nucleaire geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁷Hematologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

'Elk voordeel heb zijn nadeel'

(Vrij naar Johan Cruijff)

Ontwikkelingen in PET/CT technologie, onder andere het gebruik van de resolutie modellering (RM) of point spread function (PSF) tijdens de beeldreconstructie, heeft de afbeeldingsscherpte van de beelden sterk verbeterd. De nieuwste generatie PET/CT scanners is doorgaans uitgerust met deze RM reconstructie functionaliteit. De hogere spatiële resolutie heeft geresulteerd in verbeterde detectie van (met name kleine) laesies en het heeft daarbij ook invloed op de visuele en kwantitatieve interpretatie van de beelden. Het afstemmen van gemeten SUV waarden tussen PET/CT scanners met of zonder RM reconstructie binnen het eigen instituut (bijvoorbeeld bij vervanging van een PET camera) of bij multicenter-studies blijkt niet eenvoudig. Harmonisatie van PET/CT procedures en ijking van PET/CT systemen zijn essentieel om SUV waarden af te stemmen en te kunnen vergelijken. Hiervoor zijn in 2010 en 2015 de EANM richtlijnen opgesteld (1,2). Tevens is de EARL accreditatie opgericht waarmee

harmonisatie van de kwantitatieve PET/CT performance wordt gegarandeerd (3). Hiermee wordt de beeldkwaliteit en de kwantitatieve performance van PET/CT camera's voor multicenter studies aan elkaar gelijk getrokken. De EARL accreditatie is echter vooralsnog gebaseerd op reconstructiegegevens zonder RM.

Een belangrijke klinische toepassing van ¹⁸F-FDG PET/CT is therapie monitoring bij maligne lymfomen, zoals bij Hodgkin lymfoom, bij diffuus grootcellig B-cel lymfoom en bij andere agressieve lymfomen. Bij deze responsevaluaties wordt de Deauville score (DS) gebruikt (4). Dit is een visuele 5-punts-schaal waarbij de metabole activiteit in laesies behorend bij het lymfoom wordt

vergeleken met de activiteit in de mediastinale bloedpool en in de lever (figuur 1). Indien nodig kan de visuele beoordeling worden ondersteund met semi-kwantitatieve metingen op de PET/CT scans. De aanbevolen manier hiervoor is om de gemeten SUV_{max} van de (rest)laesie te vergelijken met de SUV_{max} van de mediastinale bloedpool (gemeten in de aorta ascendens of in het linker atrium) en met de SUV_{max} van de lever (gemeten in een VOI van circa 3 cm³ in de rechter leverkwab in een niet-verademd deel van leverparenchym met fysiologische FDG opname) (2,5).

De DS wordt toegepast bij de beoordeling van ¹⁸F-FDG PET/CT scans tijdens of na behandeling van maligne lymfomen. Hierbij wordt een complete metabole respons

score 1	geen uptake
score 2	uptake ≤ mediastinale bloedpool
score 3	uptake > mediastinale bloedpool maar ≤ lever
score 4	matig verhoogde uptake t.o.v. lever
score 5	duidelijk verhoogde uptake t.o.v. lever en/of nieuwe laesies die worden toegeschreven aan maligne lymfoom
score X:	nieuwe uptake niet toegeschreven aan maligne lymfoom

Figuur 1. Deauville score (DS).

gedefinieerd door DS 1, 2 of 3. Bij deze scores is de FDG opname in de restlaesie minder dan de FDG opname in de lever. Bij DS 4 is de activiteit in een (rest)laesie hoger dan de leveropname, maar afgenomen of in ieder geval niet toegenomen ten opzichte van de baseline PET/CT scan (partiele metabole respons of stabiele ziekte of progressieve metabole ziekte). Bij DS 5 is de FDG opname in de laesie substantieel meer dan in de lever of zijn er nieuwe, voor maligne lymfoom verdachte, laesies ontstaan (progressieve ziekte). In de uiteindelijke interpretatie van de beelden zijn de klinische gegevens essentieel van belang (risicostratificatie, type behandeling, etc.). Derhalve is bespreking van de beelden in een multidisciplinair overleg aan te raden. De Deauville criteria zijn ontleend aan studies verricht op oudere generatie PET/CT systemen waarvan het merendeel nog geen RM had en zijn daarom niet zonder meer toepasbaar op beelden verkregen met nieuwe generatie PET/CT systemen die uitgerust zijn met time of flight en RM. Tijdens de wetenschappelijke bijeenkomst van de NVNG op 20 april jl. werd dit door de Imaging Werkgroep van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) onder de aandacht gebracht. Internationaal heeft dit onderwerp veel aandacht gekregen. Recent heeft Sally Barrington een *letter to the editor* in EJMML gepubliceerd waarin wordt aangegeven dat de introductie van nieuwe generatie PET/CT systemen met RM reconstructie in het Verenigd Koninkrijk samenviel met een toename van het aantal lymfoompatiënten met DS 4, dus 'positieve' restlaesies en geen compleet metabole remissie (6). Dit wordt mogelijk verklaard door het feit dat RM reconstructie leidt tot hogere SUV_{max} waarden van met name kleine laesies. In laesies met een diameter van circa 1 tot 1,5 cm blijkt dat RM reconstructie de SUV_{max} substantieel kan overschatten (7). Voor grotere

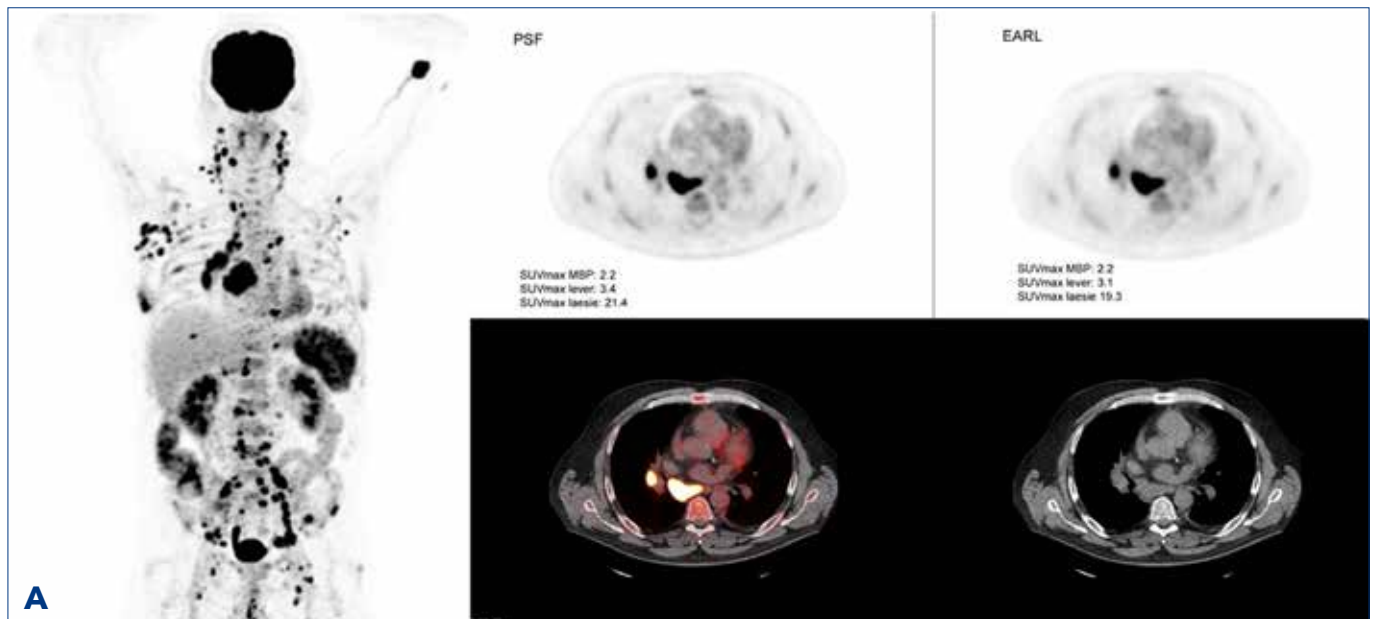
organen zoals de lever lijkt het gebruik van RM niet of nauwelijks invloed te hebben op de SUV_{max} , zo ook voor de mediastinale bloedpool (zie ook klinische casus in figuur 2 en 3). Kleine (rest)laesies krijgen als gevolg van deze nieuwe RM reconstructie vaak een hogere Deauville score op beelden met een RM reconstructie ten opzichte van beelden die gemaakt zijn zonder RM reconstructie of die voldoen aan de EARL specificaties. Deze overschatting van de SUV_{max} kan er daarom voor zorgen dat een PET/CT scan wordt beoordeeld als passend bij residuele ziekte, terwijl dit niet het geval zou zijn indien een EARL goedgekeurd reconstructie protocol wordt toegepast (figuur 2 en 3). Eniloraç et al. heeft in een recente publicatie laten zien dat beoordeling van de interim en einde behandeling scans op de verschillende reconstructiemethodes geen significante klinische impact blijkt te hebben (8). Echter, als we anders naar hun data kijken en ons focussen op het afkappunt van metabole complete remissie, dus het verschil tussen DS 3 en DS 4, blijkt dat de resultaten anders zijn. Een substantieel aantal scans, 3/18 (17%) van eindevaluatie en 4/22 (18%) van de interim beoordeling, waren gescoord als DS 3 met een EARL compliant en DS 4 met een RM reconstructie (9).

Een verandering van DS 3 naar DS 4 kan grote consequenties hebben voor het behandelingsbeleid. Patiënten met restlaesies met een DS 4 score switchen in het algemeen naar een intensiever chemotherapie regime, bij deze aanvullende behandeling kan ernstige toxiciteit optreden. Zo kan de fertiliteit van jonge patiënten sterk verminderen of onherstelbaar worden beschadigd. Concluderend kan worden gesteld dat de toepassing van RM reconstructies kan leiden tot een andere score in de visuele en kwantitatieve beoordeling van ^{18}F -FDG PET/CT scans bij patiënten met een maligne lymfoom met directe consequenties op de behandeling. Het is daarom essentieel dat bij de

beoordeling van de PET/CT studies rekening gehouden wordt met de mogelijke overschatting van FDG opname in de laesies bij gebruik van RM reconstructies. Aanbevolen wordt om bij DS 4 op RM gereconstrueerde beelden een aanvullende reconstructie te beoordelen welke wel voldoet aan de EARL specificaties. Vervolgens moet op deze EARL beelden de FDG opname semi-kwantitatief gemeten en vergeleken worden met FDG opname in lever en mediastinale bloedpool om een definitieve DS te kunnen bepalen. Daarnaast zal in de verslaglegging aangegeven moeten worden welke reconstructie is gebruikt voor de bepaling van de Deauville score, niet alleen om de score op waarde te kunnen schatten maar ook om vergelijking met andere scans te vereenvoudigen.

De EANM/EARL criteria worden geüpdatet naar EARL specificaties waarmee harmonisatie van nieuwe generatie PET/CT scanners met RM mogelijk wordt gemaakt (10). Echter ook bij de introductie van deze nieuwe standaard is het van belang dat er zorgvuldig naar de klinische toepassing van de huidige Deauville criteria gekeken moet worden, hetgeen in de toekomst mogelijk aanleiding kan zijn om deze criteria aan te passen aan de nieuwe EARL standaard.

Een van de cameraleveranciers heeft een tool ontwikkeld waarmee je binnen de RM-reconstructie met behulp van een postprocessing filter in een zelfgekozen window de EARL reconstructie kan simuleren. Dit zou voor de dagelijkse klinische praktijk een uitkomst bieden, zo kunnen volgens multiple reconstructiemethodes metingen gedaan worden binnen een serie. Dit scheelt tijd en opslagruimte. Echter, in multicenter studies met centrale review is deze methode niet uitvoerbaar, gezien de data van de postprocessing niet worden opgeslagen. Ook levert dit problemen op bij doorverwijzing naar een (2^e of



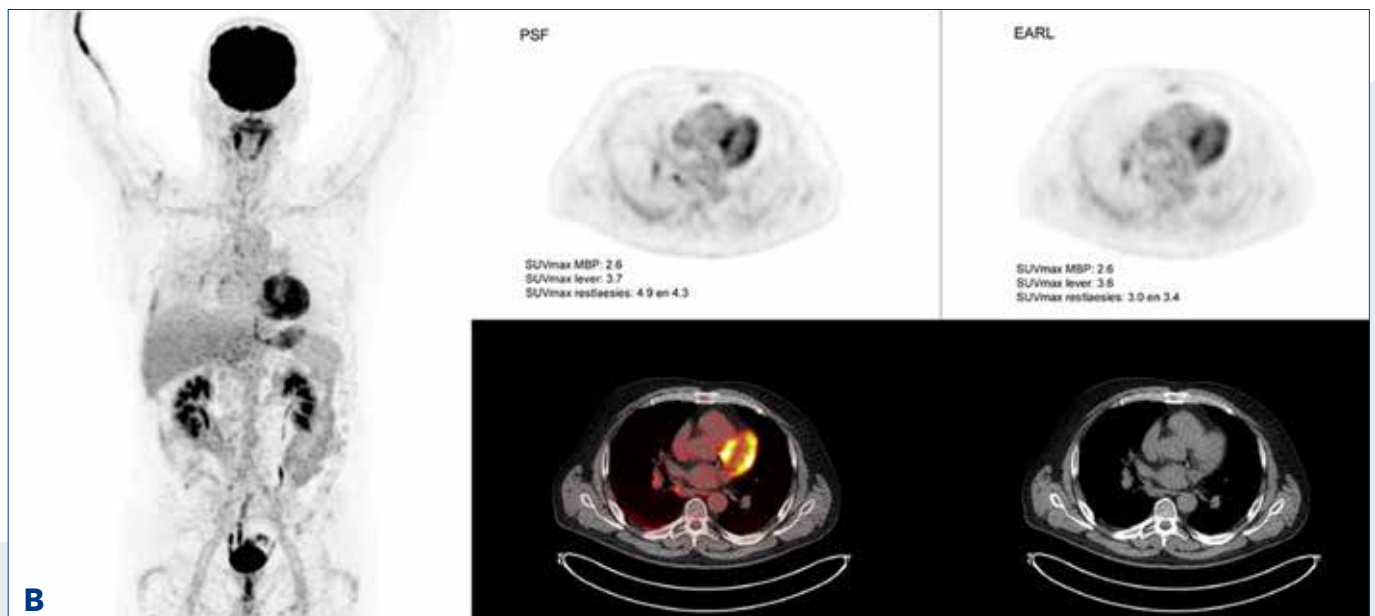
Figuur 2. Patiënt van 63 jaar met een klassiek Hodgkin lymfoom.

A. Baseline ¹⁸F-FDG PET/CT scan ter stadiëring.

B. ¹⁸F-FDG PET/CT scan in het kader van responsbeoordeling na vier kuren ABVD.

A. PSF reconstructie: SUV_{max} mediastinale bloedpool (MBP) 2.2, SUV_{max} lever 3.4, SUV_{max} laesie 21.4.

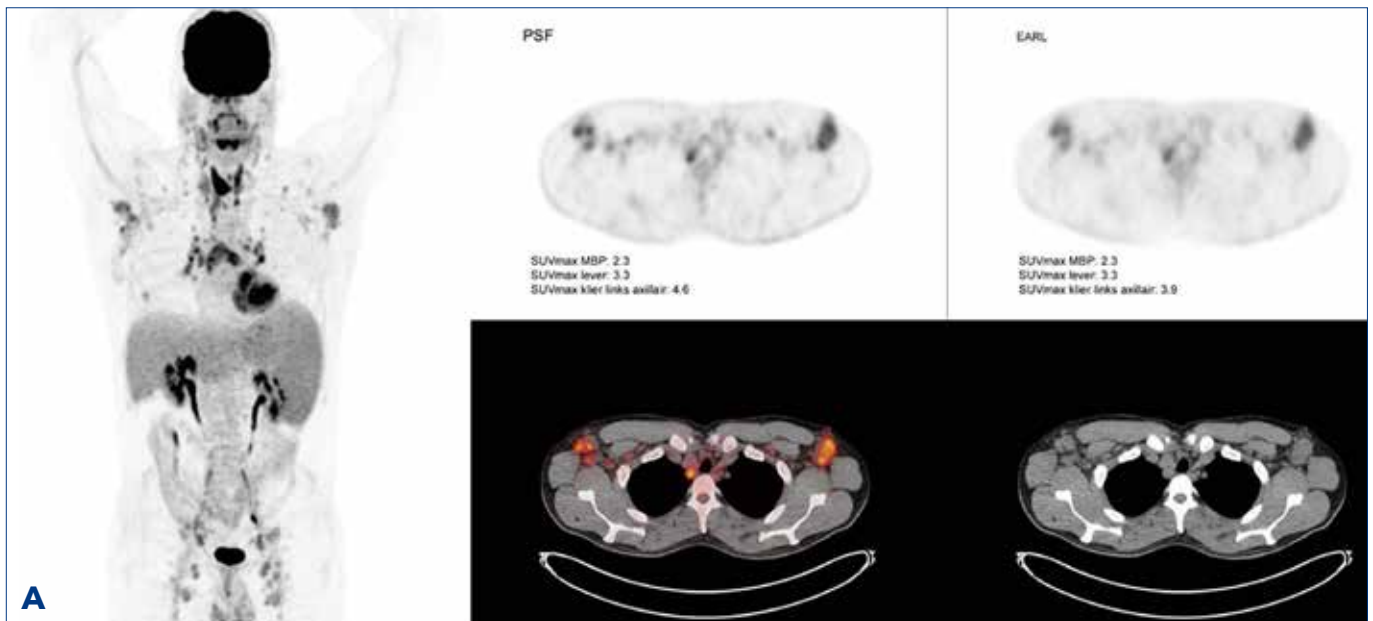
EARL reconstructie: SUV_{max} MBP 2.2, SUV_{max} lever 3.1, SUV_{max} laesie 19.3.



B. PSF reconstructie: SUV_{max} MBP 2.6, SUV_{max} lever 3.7, SUV_{max} restlaesies 4.9 en 4.3.

EARL reconstructie: SUV_{max} MBP 2.6, SUV_{max} lever 3.6, SUV_{max} restlaesies 3.0 en 3.4.

O.b.v. de PSF reconstructie DS 4, o.b.v. de EARL reconstructie DS 3.



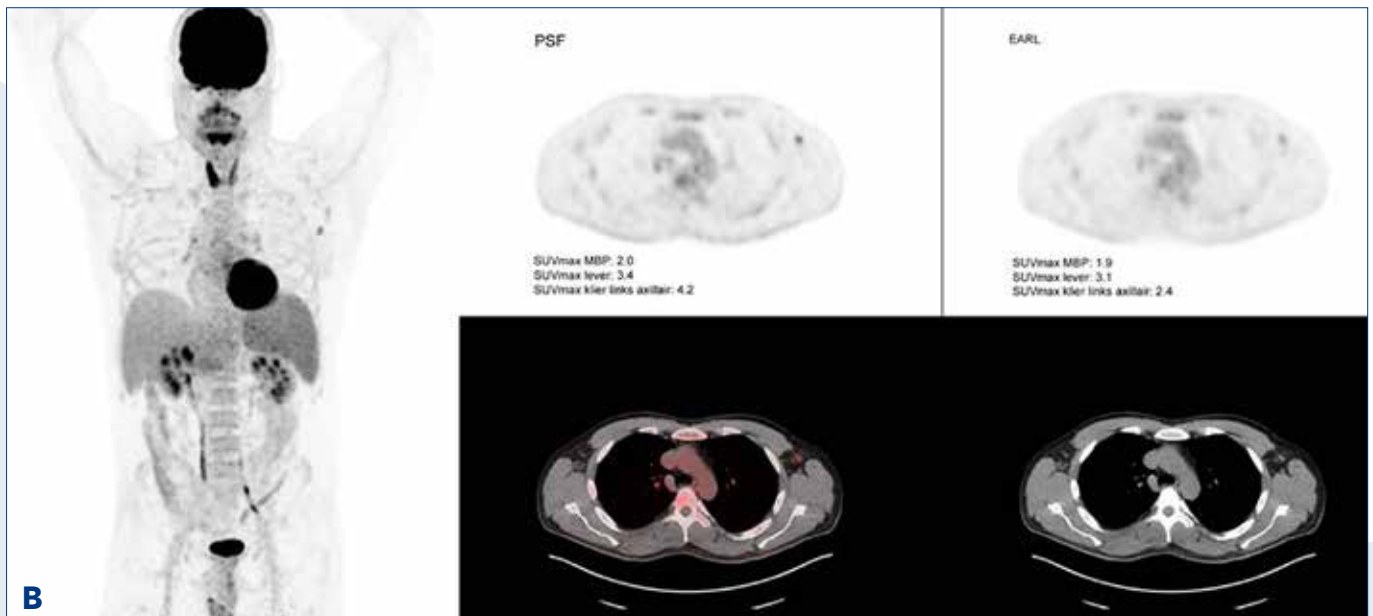
Figuur 3. Patiënt van 44 jaar met een mantelcellymfoom.

A. Baseline ¹⁸F-FDG PET/CT scan ter stadiëring.

B. ¹⁸F-FDG PET/CT scan in het kader van responsbeoordeling na chemotherapie kuren.

A. PSF reconstructie: SUV_{max} mediastinale bloedpool (MBP) 2.3, SUV_{max} lever 3.3, SUV_{max} lymfeklier links axillair 4.6.

EARL reconstructie: SUV_{max} MBP 2.3, SUV_{max} lever 3.3, SUV_{max} lymfeklier links axillair 3.9.



B. PSF reconstructie: SUV_{max} MBP 2.0, SUV_{max} lever 3.4, SUV_{max} lymfeklier links axillair 4.2.

EARL reconstructie: SUV_{max} MBP 1.9, SUV_{max} lever 3.1, SUV_{max} lymfeklier links axillair 2.4.

O.b.v. de PSF reconstructie DS 4, o.b.v. de EARL reconstructie DS 3.

3^e lijns) centrum, omdat er een andere uitslag zou kunnen komen bij een herbeoordeling van het onderzoek aangezien er geen reconstructie conform EARL specificaties gemaakt wordt. Voor diverse multicenter studies bij maligne lymfoom moeten vooralsnog ook de EARL reconstructies worden gearhiveerd en voor centrale review worden aangeboden.

De HOVON Imaging Werkgroep heeft de intentie om een actieve bijdrage te leveren aan de standaardisatie en validatie van de Deauville criteria voor de nieuwe generatie PET/CT systemen met de toepassing van RM reconstructies. Bewustwording creëren van de effecten van nieuwe PET/CT technologieën op de beoordeling van PET/CT scans op basis van de DS is hier slechts een eerste stap in (9). Continue inspanning is noodzakelijk voor het verzamelen van robuust wetenschappelijk bewijs om de plaats van de meest moderne reconstructiemethodes in de ziekte-evaluatie (van maligne lymfomen) te vinden en dit op een verantwoorde manier toe te passen.

j.a.adam@amc.uva.nl ♦

Referenties

- Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, 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
- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, 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
- Kaalep A, Sera T, Oyen W, Krause BJ, Chiti A, Liu Y, 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
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-58
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. J Nucl Med. 2009;50 Suppl 1:122S-50S
- 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):316-7.
- Lasnon C, Desmots C, Quak E, Gervais R, Do P, Dubos-Arvis C, 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
- Enilorac B, Lasnon C, Nganoa C, Fruchart C, Gac AC, Damaj G, et al. Does PET reconstruction method affect Deauville scoring in lymphoma patients? J Nucl Med. 2017
- Boellaard R, Kobe C, Zijlstra JM, Mikhaeel G, Johnson P, Mueller SP, et al. Does PET reconstruction method affect Deauville scoring in lymphoma patients? J Nucl Med. 2018
- Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, Yaqub M, Talsma A, Lodge MA, et al. Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018

▼ 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:** Behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Een interimanalyse van een klinische studie in chemotherapie-naïeve patiënten met asymptomatische of mild-symptomatische, gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker en progressieve ziekte met botmetastasen toonde een verhoogde incidentie van fracturen en sterfgevallen onder patiënten die Xofigo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon kregen in vergelijking met patiënten die placebo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon kregen. Gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten of denosumab verlaagde de incidentie van fracturen in beide behandelarmen. Xofigo is daarom gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met tweede generatie androgeen-receptor-antagonisten zoals enzalutamide zijn niet vastgesteld. 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. Beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo. Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa: omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot een verergering van acute inflammatoire darmziekten. Daarom dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij deze patiënten. 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. 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. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. 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; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie. **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: 03/2018. Versie: maart 2018. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.



X.XX.XXX.XX.XX.XXXX.XXXX

