Universiteit
Leiden
The Netherlands

Towards clinical implementation of quantitative PET and SPECT imaging

Burgt, A. van de

Citation
Burgt, A. van de. (2025, October 21). *Towards clinical implementation of quantitative PET and SPECT imaging*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4279582

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4279582

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 8

Nederlandse Samenvatting (Dutch Summary)

Kwantitatieve positronemissietomografie (PET) en enkelvoudige fotonemissietomografie (SPECT) hebben de afgelopen decennia aanzienlijke vooruitgang geboekt en zijn inmiddels opgenomen in diverse klinische richtlijnen. Momenteel wordt kwantitatieve SPECT en PET voor een beperkt aantal ziektebeelden gebruikt terwijl het breder in de klinische praktijk toegepast zou kunnen worden. Dit wijst erop dat de huidige mogelijkheden nog niet volledig worden benut. Een belangrijke belemmering is het gebrek aan robuust bewijs, wat de noodzaak benadrukt voor verder onderzoek om de bredere klinische toepassing te valideren. Dit kan gepersonaliseerde behandelplannen mogelijk maken en de uitkomsten verbeteren bij een grotere verscheidenheid aan ziekten.

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te krijgen in kwantitatieve PET en SPECT in klinische contexten, het potentieel ervan buiten de huidige toepassingen te verkennen en een basis te leggen voor bredere implementatie in de klinische praktijk.

Deel 1: Nieuwe klinische toepassingen van kwantitatieve PET/CT

Rubidium-82 PET/computertomografie ([^{82}Rb]Cl PET/CT) wordt steeds vaker gebruikt voor de beeldvorming van cardiale perfusie. De flow-tracer ^{82}Rb hoopt zich op in de myocardcellen, heeft een korte fysieke halfwaardetijd (75 s) en een hoge extractie tijdens de eerste doorgang door de nieren, wat renale perfusie kwantificatie mogelijk maakt. Deze toepassing wordt echter nog niet klinisch benut. **Hoofdstuk 2** onderzocht het gebruik van een één-compartimentenmodel voor het meten van renale hemodynamiek met behulp van dynamische [^{82}Rb]Cl PET/CT en of dynamische PET/CT gevoelig is voor het detecteren van verschillen in renale hemodynamiek tussen rust en stress. Onze studie toonde aan dat het verkrijgen van renale K_1- en renale bloedstroomwaarden (RBF) met [^{82}Rb]Cl PET/CT haalbaar was met een één-compartimentenmodel. Het gebruik van *iso-contouring* voor PET-gebaseerde intekeningen (VOI) van de nieren en de abdominale aorta (AA) als beeldafgeleide inputfunctie (IDIF) wordt aanbevolen voor vervolgstudies. Dynamische [^{82}Rb]Cl PET/CT liet significante verschillen zien in renale hemodynamiek tussen rust en farmacologische stress met adenosine. Dit suggereert dat deze methode potentie heeft als een nieuw diagnostisch instrument voor het evalueren van de nierperfusie.

Sinds eind 2019 heeft het virus dat de ziekte COVID-19 veroorzaakt miljoenen mensen besmet, van wie een aanzienlijke groep kampt met restklachten als gevolg van COVID-19, ook wel long COVID genoemd. Steeds meer patiënten presenteren zich met langdurige COVID en symptomen zoals vermoeidheid, spierpijn en gewrichtspijn. Daarom is het belangrijk om mogelijke biomarkers te onderzoeken, zodat we kwantificeerbare parameters kunnen vinden om de onderliggende mechanismen te definiëren en de respons te kunnen monitoren. **Hoofdstuk 3** evalueerde de mogelijke meerwaarde

van 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([^{18}F]FDG)-PET/CT, een glucose-analoog dat niet metaboliseert, bij patiënten met long COVID. Twee analyses werden uitgevoerd: semi-kwantitatieve analyse via doel-tot-achtergrond ratio's (TBRs) in 24 doelgebieden en de totale vasculaire score (TVS), beoordeeld door twee onafhankelijke nucleair geneeskundigen. De doelgebieden omvatten negen structuren zoals aanbevolen door de Europese Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (EANM) voor [^{18}F]FDG-PET/CT bij grote vaten vasculitis en polymyalgia rheumatica zoals: de arteria carotis, arteria subclavia, arteria axillaris, arteria vertebralis en arteria pulmonalis, de aorta ascendens en aorta descendens, en de aortaboog. Aanvullende doelgebieden bestonden uit de glandula parotis, arteria iliaca externa, arteria femorales, arteria tibiales, de lever en de musculus brachioradialis. In onze studie werden dertien patiënten met long COVID en 25 controlepatiënten geïncludeerd. Er werden geen significante verschillen ($P < 0,05$) gevonden tussen de groepen wat betreft TBR of TVS. Aangezien er geen kwantitatieve verschillen werden gevonden, kunnen we op basis van onze resultaten niet aantonen dat [^{18}F]FDG toegevoegde waarde heeft bij long COVID-patiënten met spier- of gewrichtspijn. De bevindingen uit eerdere studies, die niet altijd eenduidig zijn, benadrukken de waarde van aanvullend onderzoek. Gezien de beperkte beschikbare kennis over deze relatief nieuwe aandoening, dragen onze bevindingen, zelfs met negatieve resultaten, bij aan de groeiende kennis over de toepassing van [^{18}F]FDG-PET/CT bij long COVID.

Hoofdstuk 4 evalueerde de minimale toegediende [^{18}F]FDG-activiteit en/of de mogelijkheden tot verkorting van de scantijd bij gebruik van een digitaal bismutgermaniumoxide (BGO) PET-systeem met een axiaal gezichtsveld van 32 cm. Daarnaast moest voldaan worden aan de huidige en vernieuwde accreditatiespecificaties van de *EANM Research Ltd* voor Fluor-18 (respectievelijk $EARL_1$ en $EARL_2$). EARL is een dochterorganisatie van de EANM die zich richt op het bevorderen van standaardisatie en kwaliteitsborging in de nucleaire geneeskunde. De $EARL_1$- en $EARL_2$-conformiteit van het digitale BGO-systeem (Omni Legend 32 cm) werd getest voor meerdere reconstructiemethoden, waaronder ook die met *deep learning*-gebaseerde beeldverbetering (zgn. PDL) als nabewerking, op basis van kalibratiekwaliteitscontroles (QC) en metingen met het *National Electric Manufacturer's Association* (NEMA) IEC fantoom. Bij toepassing van een acquisitietijd van 1 minuut per bedpositie kon de [^{18}F]FDG-toediening met een factor van ongeveer 4 worden gereduceerd voor $EARL_1$, met een factor van ongeveer 8 voor $EARL_2$ (met 2 mm voxels), en met een factor van ongeveer 4 voor $EARL_2$ (met 4 mm voxels), zowel bij standaardreconstructies als bij PDL-nabewerking, vergeleken met de huidige aanbevelingen van de EANM voor [^{18}F]FDG-toediening (7 $MBq \cdot min \cdot bed^{-1} \cdot kg^{-1}$). Met deze studie werd een eerste inzicht verkregen in de toepasbare ondergrens voor de [^{18}F]FDG-activiteit en/of verkorte scantijd, met behoud van $EARL_1$- en $EARL_2$-conformiteit voor het Omni Legend PET/CT-systeem. Dit zou kunnen leiden tot een

hogere patiënten doorstroming en/of toediening van een lagere radiotracer activiteit, wat kosten en stralingsbelasting voor zowel patiënten als personeel kan verminderen, en tegelijkertijd de toepassingsmogelijkheden van (kwantitatieve) PET kan uitbreiden.

Deel 2: Nieuwe klinische toepassingen van kwantitatieve SPECT/CT

Myocardperfusiescintigrafie is gebaseerd op de visuele beoordeling van de relatieve doorbloeding van het hartspierweefsel en kan de ernst van ischemie onderschatten wanneer er sprake is van een verminderde doorbloeding in het hele hart (3-vastlijden). Kwantitatieve SPECT kan mogelijk op een kwantitatieve manier de opname van [^{99m}Tc]Tc-tetrofosmine in het myocard meten, om zo de evaluatie van de respons op anti-ischemische therapieën met behulp van myocardperfusiescans te verbeteren.

Hoofdstuk 5 onderzocht de kwantitatieve nauwkeurigheid en precisie van een nieuwe iteratieve reconstructietechniek (Evolution; GE Healthcare) voor de mogelijke toepassing bij responsmonitoring met [^{99m}Tc]Tc-tetrofosmine SPECT/CT bij patiënten met coronaire hartziekte (CAD). Uit onze fantoomstudie bleek dat zeven iteraties (10 subsets) en Butterworth-nabewerking (*cut off* frequentie 0,52 cycli/cm, orde 5) optimaal waren voor reconstructie op basis van convergentie en ruisniveau. Bij toepassing van deze instellingen was de gemiddelde precisie van alle acquisities 2,91%. Bovendien leidde de nauwkeurigheid van Evolution bij grotere defecten tot hogere *recovery coefficient* (RC)-waarden (variërend van 0,64 tot 0,75) in vergelijking met kleinere defecten (RC variërend van 0,52 tot 0,74). Om de klinische toepasbaarheid te illustreren, werden tien patiënten retrospectief geïncludeerd, vóór en na intramyocardiale injectie van autologe beenmergcellen. Bij acht van de tien patiënten werd een significante verandering in opname vastgesteld vóór en na behandeling ($p < 0,05$). Dit was de eerste studie die Evolution evalueerde voor cardiale toepassingen en veelbelovende resultaten toonde voor het gebruik van kwantitatieve SPECT bij patiënten met CAD.

Moleculaire Borstbeeldvorming (MBI) is een niet-invasieve beeldvormende techniek voor de *in vivo* karakterisering van borstlaesies. Hierbij wordt gebruikgemaakt van het radiofarmacon [^{99m}Tc]Tc-sestamibi, een substraat van P-glycoproteïne (Pgp), waarmee mogelijk chemoresistentie kan worden voorspeld op basis van de hoogte van de traceropname. Een verminderde traceropname kan wijzen op overexpressie van Pgp, wat de tumorespons op neoadjuvante chemotherapie zou kunnen voorspellen. De kwantificering van de [^{99m}Tc]Tc-sestamibi-stapeling zou dan ook kunnen helpen bij het nemen van behandelbeslissingen. Recente studies wijzen echter op beperkingen van planaire MBI bij het nauwkeurig kwantificeren van opname van de tracer in de tumor, waarbij SPECT/CT mogelijk uitkomst biedt. Daarnaast is er de techniek van *prone hanging breast* SPECT, waarbij de patiënt tijdens de beeldvorming in buikligging met hangende

borsten wordt gepositioneerd om verzwakkings- en bewegingsartefacten te verminderen. **Hoofdstuk 6** evalueerde de semi-kwantitatieve SPECT-parameters van *prone hanging breast* SPECT met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi en vergeleek deze met MBI-afgeleide semi-kwantitatieve parameters voor mogelijke toepassing bij responsvoorspelling bij vrouwen met lokaal gevorderde borstkanker (LABC). Achttien patiënten met bewezen LABC met een tumor ≥2 cm diameter op mammografie en een indicatie voor MBI met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi werden prospectief geïncludeerd. Verschillende semi-kwantitatieve parameters werden berekend voor vroege en verlate SPECT-acquisities (5 min en 90 min post-injectie) en voor MBI. Er werd geen significant verschil gevonden tussen MBI en vroege SPECT voor de semi-kwantitatieve parameter functioneel tumorvolume (FTV) ($p = 0,46$). TBR_{mean} en TBR_{max} waren significant hoger bij SPECT in vergelijking met MBI en toonden grotere variabiliteit tussen metingen ($p < 0,05$). Daarnaast toonden de *wash-out rates* (WOR) een grote interkwartielbereik (IQR = 62,28), wat duidt op variatie in WOR tussen LABC-patiënten. Ook bleek de FTV afgeleid van vroege *prone hanging breast* SPECT/CT vergelijkbaar met die van MBI ($p = 0,46$). Dit was de eerste haalbaarheidsstudie die de semi-kwantitatieve parameters van *prone hanging breast* SPECT/CT met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi onderzocht en vergeleek met MBI-parameters bij 18 patiënten met LABC. Deze studie vormde de eerste stap richting een mogelijke toepassing van semi-kwantitatieve *prone hanging breast* SPECT/CT-parameters bij LABC-patiënten om de respons op neoadjuvante chemotherapie te voorspellen.

Concluderend kan worden gesteld dat er uitgebreide technologische mogelijkheden bestaan die kwantitatieve PET- en SPECT-beeldvorming mogelijk maken. De brede implementatie in de klinische praktijk wordt echter belemmerd door het trage tempo waarin robuust klinisch bewijs wordt gegenereerd. Hoewel deze technieken effectief zijn binnen reeds gevestigde klinische toepassingen (zoals de kwantificatie van myocardperfusie, patiëntstratificatie (t.b.v. *theranostics*) en voorspelling van therapierespons), is verder onderzoek essentieel om hun bredere klinische inzet te valideren. Meer klinisch bewijs voor nieuwe toepassingen van kwantitatieve SPECT en PET zal het mogelijk maken om met deze technologieën meer gepersonaliseerde behandelingen te ondersteunen en de klinische uitkomsten te verbeteren. Dit proefschrift levert een bijdrage door nieuwe toepassingen van kwantitatieve PET en SPECT te onderzoeken binnen de infectiologie, nefrologie, oncologie en cardiologie, maar er is nog veel werk te verrichten. Aanvullend onderzoek is noodzakelijk om kwantitatieve SPECT- en PET-technieken verder te verbeteren, zodat hun klinische potentie kan worden benut en beschikbaar gemaakt kan worden voor grotere groepen patiënten.