



Universiteit
Leiden
The Netherlands

PET/CT to optimize treatment management of high-risk stage III and IV melanoma

Hiel, B. van der

Citation

Hiel, B. van der. (2025, December 9). *PET/CT to optimize treatment management of high-risk stage III and IV melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4285252>

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/1887/4285252>

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



CHAPTER 10

Nederlandse Samenvatting



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift onderzoekt de waarde van PET/CT in het optimaliseren van behandelstrategieën voor stadium III en IV melanoom van de huid. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van het breed toegepaste radiofarmacon [^{18}F]FDG, dat het glucosemetabolisme weergeeft, en in een verkennende context van de minder gangbare tracer [^{18}F]FLT, welke celproliferatie visualiseert.

Integratie van [^{18}F]FDG PET/CT in neoadjuvante en postoperatieve settings

Het bekende hoge glucosemetabolisme van melanoom, de hoge kans op recidief na complete resectie van macroscopisch stadium III ziekte, en de bewezen waarde van [^{18}F]FDG PET/CT in restadiëring vormden de aanleiding voor het onderzoek zoals beschreven in **Hoofdstuk 2**. In deze retrospectieve studie werden twee cohorten geanalyseerd om te evalueren of [^{18}F]FDG PET/CT (vroeg) recidieven kan detecteren na volledige resectie van gevorderd stadium III melanoom. In cohort 1 ondergingen 35 asymptomatische patiënten met stadium IIIB/C seriële [^{18}F]FDG PET/CT scans elke zes maanden na resectie. Bij 12 patiënten (34,3%) trad een recidief op, waarvan bij zeven (20,0%) dit werd gedetecteerd door de eerste scan na zes maanden. PET/CT toonde een hoge sensitiviteit (92,3%) en specificiteit (100%), en vroege detectie leidde bij zes patiënten (17,2%) tot aanpassing van de behandeling, resulterend in een complete respons (CR) of geen aantoonbare ziekte (NED). In cohort 2 ondergingen 42 patiënten een enkele [^{18}F]FDG PET/CT vóór start van adjuvante therapie. Bij negen patiënten (21,4%) werd een recidief vermoed, wat in vier gevallen (9,5%) werd bevestigd en leidde tot behandelwijziging bij twee patiënten. Deze resultaten ondersteunen het gebruik van [^{18}F]FDG PET/CT voor vroege detectie van recidief na chirurgie en vóór start van adjuvante behandeling.

Gezien de opvallende tumorregressie die BRAF/MEK-remming (BRAF/MEKi) induceert, onderzocht de Reductor-studie of neoadjuvant BRAF/MEKi R0-resectie kan bewerkstelligen bij patiënten met niet-reseceerbaar stadium III melanoom. Een substudie (**Hoofdstuk 3**) onderzocht de rol van [^{18}F]FDG PET/CT in het voorspellen van histopathologische respons, recidief en vroege recidiefdetectie. Bij 20 patiënten die neoadjuvante BRAF/MEKi kregen voor initieel niet-reseceerbaar stadium III melanoom, werd [^{18}F]FDG PET/CT verricht bij baseline, na twee weken en na acht weken. Van de 18 patiënten bij wie pathologische respons beoordeeld kon worden, werd bij negen (50%) een complete of near-complete respons (pCR/nearCR) vastgesteld; de andere negen (50%) hadden een partiële of geen respons (pPR/pNR). PET-gebaseerde responscriteria (EORTC/PERCIST) konden de pathologische uitkomst niet voorspellen. Ook baselineparameters zoals SUVmax en SUVpeak van het totale metabolisch tumorvolume (MTV), en totale lesie glycolyse (TLG), noch vroege veranderingen hierin, konden recidief voorspellen. Wel werden alle acht recidieven tijdens follow-up succesvol gedetecteerd met [^{18}F]FDG PET/CT, waaronder twee (25%) binnen drie

maanden postoperatief. Deze resultaten tonen aan dat [^{18}F]FDG PET/CT zeer effectief is voor vroege detectie van recidieven na neoadjuvante BRAF/MEKi en chirurgie, maar slechts beperkte voorspellende waarde heeft voor pathologische respons of recidiefrisico.

Responsmonitoring en voorspelling van resistentie op BRAF/MEKi-therapie

Hoewel doelgerichte therapie met BRAF/MEKi initieel leidt tot tumorregressie bij patiënten met gevorderd BRAF-gemuteerd melanoom, treedt bij de meeste patiënten onvermijdelijk resistentie op, vaak met versnelde ziekteprogressie tot gevolg. Vroege detectie van resistentie kan helpen om ineffectieve en toxische behandeling tijdig te staken. Om de onderliggende moleculaire mechanismen van resistentie en de voorspellende waarde van PET/CT te onderzoeken, werd de REPOSIT-studie opgezet, zoals beschreven in **Hoofdstuk 4**.

In **Hoofdstuk 5** worden de [^{18}F]FDG PET/CT-resultaten uit de REPOSIT-studie gepresenteerd, waarbij RECIST1.1 wordt vergeleken met PERCIST-criteria voor het voorspellen van progressievrije overleving (PFS). Bij de 70 geïncludeerde patiënten correleerde RECIST1.1-respons niet met PFS, terwijl complete metabole respons (CMR) volgens PERCIST op week 7 geassocieerd was met significant langere PFS (mediaan 16,7 vs. 8,5 maanden, $P=0.0003$), ook na correctie voor LDH. [^{18}F]FDG PET/CT bleek fout-positief bij vier patiënten (6%) met nieuwe [^{18}F]FDG-avide lesies en een CMR van bekende metastasen op week 7. Bovendien liet een lesie-gebaseerde visuele analyse van 22 patiënten met bevestigde progressie zien, dat er progressie was van reeds bekende metastasen, zonder gevallen van geïsoleerde nieuwe metastasen (buiten de hersenen). Dit suggereert dat nieuwe [^{18}F]FDG-avide lesies tijdens BRAF/MEKi niet per se wijst op recidiefziekte. Hoewel deze studie laat zien dat PERCIST-respons op week 7 voorspellend is voor PFS (onafhankelijk van LDH), is aanvullend onderzoek naar andere PET parameters nodig om de aanvullende waarde van vroege [^{18}F]FDG PET/CT te bepalen.

Daarom onderzochten we in **Hoofdstuk 6** bij dezelfde patiëntengroep de voorspellende waarde voor PFS van diverse metabole PET parameters. Baseline MTV was de sterkste voorspeller van PFS ($\text{AUC}_{T=6 \text{ maanden}}=0.714$), terwijl vroege veranderingen in MTV, TLG en met name SUVpeak op week 7 vergelijkbare of betere prestaties lieten zien ($P=0.017$ $\Delta\text{SUVpeak\%}$ versus baseline SUVpeak). Patiënten met een baseline MTV $\leq 45,3\text{mL}$ hadden significant langere PFS (mediaan 21,6 vs. 8,5 maanden, $P=0.021$); patiënten met hogere MTV hadden een drievoudig verhoogd risico op progressie ($\text{HR}=3.53$). Deze bevindingen bleven significant na correctie voor baseline LDH, ECOG performance status en aantal betrokken organen. Resultaten voor TLG kwamen sterk overeen met die van MTV, terwijl baseline SUVpeak een beperkte voorspellende waarde had.

Tijdens behandeling had 37% van de patiënten op week 2 en 53% op week 7 een niet-kwantificeerbare scan (geen metastasen met $\text{SUV} > 4$), zij hadden de beste uitkomsten.

Groepering van deze patiënten met degenen met hoge MTV-reductie liet op week 2 een langere PFS zien ten opzichte van patiënten met lage MTV-reductie (mediaan 13,9 vs. 6,9 maanden, $P=0.012$). Een lage MTV-reductie ging gepaard met een verhoogd progressierisico, ook na correctie ($HR=2.36$ op week 2; $HR=3.28$ op week 7). Opvallend was dat de beste PFS werd gezien bij patiënten met niet-kwantificeerbare scans, wat suggereert dat absolute SUV mogelijk belangrijker is dan MTV als voorspeller van uitkomst. Een SUVpeak-reductie op week 7 (niet op week 2) was eveneens voorspellend (hoge SUVpeak-reductie mediane PFS 14,7 vs. 5,0 maanden lage SUVpeak reductie, $P=0.0002$). Patiënten met een stijgende MTV tussen week 2 en 7 hadden significant kortere PFS (5,3 vs. 12,6 maanden, $P=0.0023$). Ook intra-patiënt metabole heterogeniteit bleek voorspellend: vroege afname in variatie van SUVpeak tussen laesies correleerde met langere PFS. Concluderend, zowel bij baseline als gedurende de behandeling voorspelden MTV en TLG PFS, maar tijdens behandeling lijkt een SUV-drempel van 4 een betere indicator van respons dan MTV. Intra-patiënt heterogeniteit was eveneens voorspellend voor PFS. Deze bevindingen ondersteunen de rol van [^{18}F]FDG PET/CT voor vroege voorspelling van behandelrespons en progressie.

Verkenning van [^{18}F]FLT PET bij gevorderd melanoom

Met de hypothese dat beeldvorming van proliferatie tumoragressiviteit mogelijk beter weerspiegelt dan glucosemetabolisme, onderzochten we de proliferatietracer [^{18}F]FLT bij 18 patiënten uit de REPOSIT-studie, die zowel bij baseline als op dag 14 van BRAF/MEKi-behandeling een [^{18}F]FLT PET/CT ondergingen. Eerst werd de invloed van BRAF/MEKi op de fysiologische verdeling van [^{18}F]FLT vastgesteld (beschreven in **Hoofdstuk 7**). We toonden aan dat [^{18}F]FLT-opname in normale weefsels onafhankelijk is van tumor burden en respons op BRAF/MEKi, en dat de inter-individuele variabiliteit in [^{18}F]FLT-opname relatief laag was ($CoV<20\%$) zowel bij baseline als tijdens behandeling. Tijdens behandeling bleef de SUVmean in bloed en spier gelijk; lever-SUVmean steeg significant ($P<0.001$), terwijl beenmerg-SUVmean afnam ($P<0.025$), onafhankelijk van leverfunctie of behandelrespons.

In **Hoofdstuk 8** onderzochten we of [^{18}F]FLT PET/CT beeldvorming resistentie voor BRAF/MEKi kon voorspellen. Een visuele vergelijking van baseline [^{18}F]FLT en [^{18}F]FDG PET liet zien dat vier patiënten met gelijke, hogere of heterogene [^{18}F]FLT-opname een kortere PFS hadden (3,5–5,3 maanden) dan patiënten met consequent lagere [^{18}F]FLT- dan [^{18}F]FDG-opname (mediaan 9,6 maanden, range 3,4–32,3). Er werd geen significante correlatie gevonden tussen baseline [^{18}F]FLT-opname en Ki-67 ($r=-0.17$, $P=0.601$), noch tussen Ki-67 expressie en PFS ($P=0.39$). Baseline [^{18}F]FLT-opname was eveneens niet voorspellend voor PFS ($P=0.601$). Echter, een grotere procentuele verandering in [^{18}F]FLT-opname op dag 14 ging gepaard met langere PFS (mediaan 13,9 vs. 4,3 maanden, $P=0.005$). Deze resultaten suggereren dat vroege veranderingen in [^{18}F]FLT-opname mogelijk inzicht geven in therapierespons, terwijl baseline [^{18}F]FLT PET en Ki-67 expressie geen voorspellende waarde hebben voor PFS.

