

Towards clinical implementation of quantitative PET and SPECT imaging



A. van de Burgt
21 oktober 2025
Universiteit Leiden

Promotor:
Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD

Co-promotores:
F.H.P. van Velden, PhD
I.A. Dekkers, MD, PhD

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 PET en SPECT 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. Het doel van mijn 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.

Nieuwe 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 heeft een korte fysieke halfwaardetijd (75s) en een hoge extractie tijdens de eerste doorgang door de nieren, wat renale perfusie kwantificatie mogelijk maakt (1,2). Wij onderzochten 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 K1- en renale bloedstroomwaarden met ^{82}Rb Cl-PET/CT haalbaar was met een één-compartimentenmodel. Het gebruik van isocontouring voor PET-gebaseerde intekeningen van de nieren en de abdominale aorta als beeldafgeleide inputfunctie 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 (3,4). Wij evalueerden de mogelijke meerwaarde van ^{18}F FDG-PET/CT, bij patiënten met long COVID. In onze studie werden er geen significante verschillen gevonden tussen de long COVID groep en de controle patiënten. Daarom kunnen we op basis van onze resultaten niet aantonen dat ^{18}F FDG toegevoegde waarde heeft bij long COVID patiënten.

Tevens onderzochten we 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 32cm. Daarnaast moest voldaan worden aan de huidige en vernieuwde EARL accreditatiespecificaties (respectievelijk EARL₁ en EARL₂). De EARL₁- en EARL₂-conformiteit van het digitale BGO-systeem werd getest voor meerdere reconstructiemethoden, waaronder ook die met op deep learning gebaseerde beeldverbetering (PDL) als nabewerking op basis van kalibratiekwaliteitscontroles en metingen met het 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 EARL₁, met

een factor van ongeveer 8 voor EARL₂ met 2mm voxels, en met een factor van ongeveer 4 voor EARL₂ met 4mm voxels, zowel bij standaardreconstructies als bij PDL-nabewerking, vergeleken met de huidige aanbevelingen van de EANM voor [¹⁸F]FDG-toediening (7 MBq·min·bed⁻¹·kg⁻¹) (figuur 1). Dit zou kunnen leiden tot een hogere patiëntendoorstroming 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.

Nieuwe 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 (drievatslijden) (5). Kwantitatieve SPECT kan mogelijk de opname van [^{99m}Tc]Tc-tetrofosmine in het myocard zo goed meten dat dit leidt tot een betere evaluatie van de respons op anti-ischemische therapieën met behulp van myocardperfusiescans. Wij onderzochten 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 kwantificatie haalbaar met 7 iteraties (10 subsets), Butterworth-postfiltering en handmatige delineatie op CT-beelden. Om de klinische toepasbaarheid te illustreren, werden vervolgens 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. 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 [^{99m}Tc]Tc-sestamibi, een substraat van P-glycoproteïne (Pgp) (6), 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 tumorrespons op neoadjuvante chemotherapie zou kunnen voorspellen (7,8). 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. Wij evalueerden de semi-kwantitatieve SPECT-parameters van prone hanging breast SPECT met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi en vergeleken deze met MBI-afgeleide semi-kwantitatieve parameters voor mogelijke toepassing bij responsvoorspelling bij vrouwen

A	Activity (MBq/kg)	Time per bed position (s)														
		EARL ₁					EARL ₂ 2mm					EARL ₂ 4mm				
		30	60	120	180	300	30	60	120	180	300	30	60	120	180	300
T0	4	12.6	9.7	7.9	6.2	3.9	9.6	6.7	4.9	3.6	2.6	11.3	8.5	5.9	4.1	3.2
T0 + 1h	2.73	17.1	12.4	8.6	6.8	4.1	10.2	7.7	4.4	3.6	2.7	13.4	8.6	5.7	4.3	3.5
T0 + 2h	1.87	19.2	13.6	11.1	7.6	5.7	10.6	8.9	6.2	5.3	3.8	15.4	11.0	7.7	5.9	4.3
T0 + 3h	1.29	24.1	17.4	12.6	9.9	8.0	17.6	10.3	7.1	5.8	5.1	24.2	13.9	9.2	6.9	5.7
T0 + 4h	0.88	25.3	18.2	12.7	11.0	8.8	18.3	12.6	8.0	6.5	5.0	30.5	16.8	9.6	7.9	5.7
T0 + 5h	0.56	30.2	20.3	19.2	16.3	10.9	25.0	15.4	12.8	10.0	7.0	44.4	21.3	16.7	12.6	8.9
T0 + 6h	0.41	32.7	27.3	20.7	16.5	13.1	28.8	21.7	11.6	9.8	8.2	58.3	37.9	18.8	12.8	10.0
T0 + 7h	0.28	36.5	30.5	20.5	16.8	15.1	40.7	24.3	15.1	11.7	9.9	86.2	52.9	23.3	15.7	12.3

B	Activity (MBq/kg)	Time per bed position (s)									
		EARL ₂ 2mm					EARL ₂ 4mm				
		30	60	120	180	300	30	60	120	180	300
T0	4	8.7	6.2	4.0	2.9	2.2	7.8	6.3	4.5	3.2	2.4
T0 + 1h	2.73	8.3	7.0	3.4	2.9	2.5	12.4	5.9	4.1	3.0	2.5
T0 + 2h	1.87	8.3	7.5	5.6	4.6	3.0	13.6	7.7	5.6	4.5	3.0
T0 + 3h	1.29	14.4	8.5	6.0	5.0	4.4	18.0	10.1	6.1	4.8	4.2
T0 + 4h	0.88	14.3	10.2	6.8	5.6	4.2	22.8	13.4	6.5	5.2	4.1
T0 + 5h	0.56	20.5	12.2	10.9	8.6	6.2	34.0	15.2	12.8	9.3	6.4
T0 + 6h	0.41	23.5	17.8	9.0	9.1	7.3	49.9	29.5	13.2	10.0	7.4
T0 + 7h	0.28	37.3	19.1	11.9	11.2	8.5	69.7	40.0	16.3	10.6	8.5

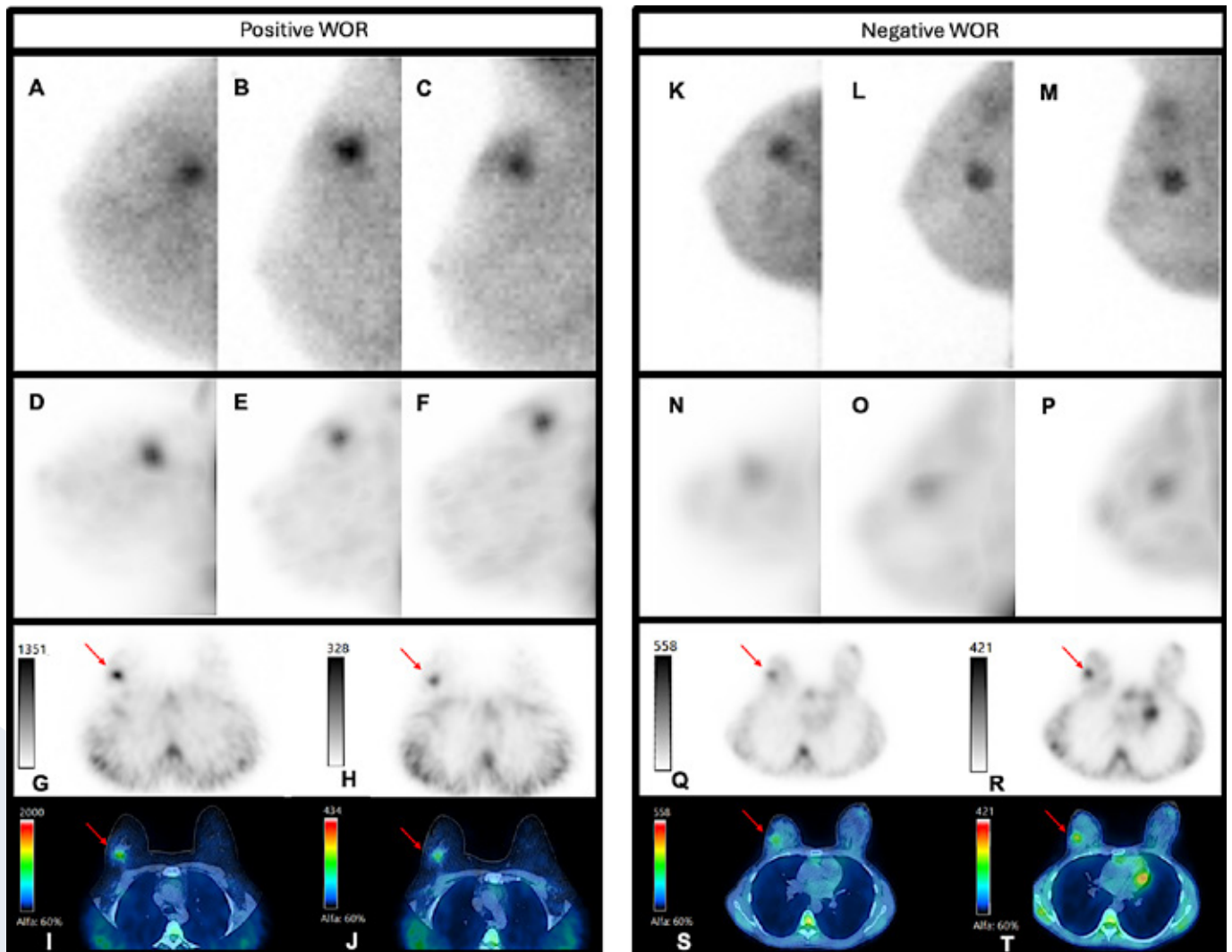
COV ≤ 15 All recovery coefficients comply to accreditation specifications
COV ≤ 15 One or more spheres fall outside the accreditation specifications for SUV mean, maximum and/or peak activity concentration recovery coefficients
COV > 15

Figuur 1. EARL₁ en EARL₂ (2mm en 4 mm) conformiteit, weergegeven als variatiecoëfficiënt (COV), bij verschillende [¹⁸F]FDG-doseringen en scanduren voor reconstructies zonder (A) en met (B) precision deep learning-beeldverbetering (PDL). SUV: gestandaardiseerde opnemewaarde.

met lokaal gevorderde borstkanker (LABC).
Achtien 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. Het verkrijgen van semikwantitatieve

parameters uit prone SPECT/CT met [^{99m}Tc]Tc-sestamibi bij vrouwen met LABC was haalbaar (figuur 2). Verdere studies met uitgebreide



Figuur 2. Moleculaire borstbeeldvorming (MBI) en enkelvoudige fotonemissietomografie (SPECT) gecombineerd met computertomografie (SPECT/CT) beelden van twee patiënten. De eerste patiënt (A-J) is een 45-jarige vrouw met een invasief ductaal carcinoom graad 3, oestrogenreceptornegatief, progesteronreceptornegatief en HER2-negatief (triple-negatief). MBI en SPECT/CT tonen een hoge focale [^{99m}Tc]Tc-sestamibi opname van een tumor met een diameter van 2cm, gelokaliseerd in het laterale bovenkwadrant van de rechterborst (rode pijl), met visueel lagere opname op de vertraagde SPECT/CT en een wash-out rate (WOR) van 18.

De tweede patiënt (K-T) is een 43-jarige vrouw met een invasief ductaal carcinoom graad 3, oestrogenreceptorpositief, progesteronreceptorpositief en HER2-negatief. MBI en SPECT/CT tonen een matige focale [^{99m}Tc]Tc-sestamibi opname van een tumor met een diameter van 2cm, gelokaliseerd in het laterale bovenkwadrant van de rechterborst (rode pijl), met visueel verhoogde opname op de vertraagde beelden (WOR = 33).

MBI rechter craniocaudale opname (A en K), MBI rechter lateraal-oblique opname (B en L), MBI rechter mediolaterale opname (C en M), SPECT maximum intensity projection (MIP) rechter craniocaudale opname (D en N), SPECT MIP rechter lateraal-oblique opname (E en O), SPECT MIP rechter mediolaterale opname (F en P), axiale SPECT beelden van de vroege (G en Q) en vertraagde (H en R) acquisitie, en gefuseerde axiale SPECT/CT beelden van de vroege (I en S) en vertraagde (J en T) acquisitie.

klinische uitkomstmaten zijn nodig om de klinische relevantie van deze parameters voor responsvoorspelling vast te stellen vóór implementatie in de standaardzorg.

Conclusie

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. ♦

Referenties

1. Langaa SS, Lauridsen TG, Mose FH, et al. Estimation of renal perfusion based on measurement of rubidium-82 clearance by PET/CT scanning in healthy subjects. *EJNMMI Phys.* 2021;8(1):43
2. Mullani N, Ekas R, Marani S, et al. Feasibility of measuring first pass extraction and flow with rubidium-82 in the kidneys. *American journal of physiologic imaging.* 1990;5(4):133-40
3. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(10):3187-97
4. Rodríguez-Alfonso B, Ruiz Solís S, Silva-Hernández L, et al. (18) F-FDG-PET/CT in SARS-CoV-2 infection and its sequelae. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular.* 2021;40(5):299-309
5. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(4):521-8
6. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer research.* 1993;53(5):977-84
7. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature reviews cancer.* 2002;2(1):48-58
8. Collarino A, de Koster EJ, Olmos RAV, et al. Is technetium-99m sestamibi imaging able to predict pathologic nonresponse to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? A meta-analysis evaluating current use and shortcomings. *Clinical breast cancer.* 2018;18(1):9-18