

GROTE ROL TECHNISCH GENEESKUNDIGE EN LABORANT

Rotterdamse ervaring met PET-MRI



Anita Hartevelde



Anke van der Eerden

Sophie Veldhuijzen
van ZantenQuido de Lussanet
de la Sablonière

Erik Verburg



Edwin Oei

Een geïntegreerd hybride PET-MRI *whole-body* systeem combineert de sterke eigenschap van structurele en functionele weefselkarakterisering van MRI met de zeer hoge sensitiviteit van PET voor het afbeelden van metabolisme en detectie van specifieke celtypes of -receptoren. Bovendien biedt het de mogelijkheid van het simultaan vervaardigen van PET- en MRI-beelden zonder tussentijdse verplaatsing van de patiënt. Wat zijn de eerste ervaringen?

Het heeft een behoorlijke tijd geduurd voordat het eerste geïntegreerde PET-MRI systeem beschikbaar is gekomen voor klinische toepassing. Ter vergelijking, in 2001 is het eerste PET-CT systeem in gebruik genomen, terwijl het eerste geïntegreerde PET-MRI systeem pas tien jaar later volgde. Dit had met name te maken met twee technische uitdagingen die eerst overwonnen moesten worden:

(1) Ontwikkeling MR-compatibele PET detector

Een conventionele PET-detector, de *photomultiplier tube* (PMT), zet opgevangen fotonen om naar een elektrisch signaal via elektronen die van een kathode naar anode verplaatsen. Deze elektronen worden echter beïnvloed in een sterk magnetisch veld. De PMT is dus niet geschikt om toe te passen in een MRI-magneet. Inmiddels zijn nieuwe *solid-state* halfgeleider gebaseerde detectoren ontwikkeld. Hiervan is de werking bestand tegen een sterk magnetisch veld. Tevens zijn deze detectoren klein van formaat. Dat maakt een goede integratie met de MRI hardware mogelijk.

Door een beperking in de detector-techniek had de eerste PET-MRI, geïntroduceerd door Siemens in 2011, nog geen *time-of-flight* (TOF) mogelijkheden. TOF is een PET-techniek waarbij een hogere PET beeldkwaliteit verkregen wordt door timing informatie van invallende fotonen te gebruiken. In 2014 introduceerde General Electric een PET-MRI met digitale detectoren waarmee wel beelden met TOF zijn te maken. Deze digitale detectoren produceren beelden van hogere kwaliteit dan een PET-CT met PMT's. Deze digitale detectortechniek wordt nu ook standaard toegepast in high-end PET-CT systemen.

(2) Methode voor attenuatie correctie

Voor een accurate bepaling van de radiotracer-concentratie worden verschillende correcties uitgevoerd op de verkregen PET-data, waaronder attenuatie correctie. Attenuatie van de 511 keV fotonen is proportioneel aan de elektronendichtheid. Met de CT in de PET-CT is dit direct te meten. Voor MRI is er geen directe relatie tussen beeldcontrast en elektronendichtheid (wel protonendichtheid). Hoewel MRI-gebaseerde attenuatie correctie dus

niet triviaal is, zijn diverse methoden ontwikkeld.

Implementatie van PET-MRI

Op onze afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde in het Erasmus MC is in 2019 een geïntegreerd *whole-body* PET-MRI systeem (3.0T Signa PET/MR, GE Healthcare) geïnstalleerd. Deze is geplaatst bij de andere nucleaire scanners, dichtbij het lab waar de radiofarmaca worden voorbereid.

Al voorafgaand aan de installatie van het PET-MRI systeem is een werkgroep opgericht met deelnemers van zoveel mogelijk disciplines die bij de implementatie van een dergelijke nieuwe beeldvormingsmodaliteit betrokken zijn. De taak van deze werkgroep was in eerste instantie het begeleiden en monitoren van de installatie en implementatie op de afdeling, en tevens zorgen voor inbedding van alle procedures en toepassingen binnen de standaard workflow van de afdeling, zowel voor kliniek als wetenschap. Daarnaast was de doelstelling het in kaart brengen en faciliteren van klinische indicaties en wetenschapsprojecten en het efficiënt inrichten van het scanprogramma.

Ondanks dat de losse modaliteiten al aanwezig waren op de afdeling, moest voor de PET-MRI toch nog veel nieuw opgezet worden. Denk aan de planning, het inwerken van PET-MRI laboranten, uitwerken indicaties, opzet scanprotocollen, samenvoegen veiligheidsprocedures, protocollering onderzoeken, afstemming verslaglegging, etc. Ten tijde van de installatie bestonden bijvoorbeeld nog geen duidelijke richtlijnen voor de opzet van standaard scanpro-

techniek uitdagend om werkprocessen goed af te kunnen stemmen en iedereen op één lijn te krijgen. Om dit proces effectief te laten verlopen, vormt de technisch geneeskundige de verbindende schakel.

Klinische toepassingen

Binnen alle orgaangerichte aandachtsgebieden van onze afdeling wordt in samenspraak met verwijzend specialisten voortdurend gekeken naar moge-

binatie met MRI, zoals bij diverse typen hoofd-halstumoren voorheen gebruikelijk was.

Alle aandachtsgebieden

Figuur 1 geeft de verdeling weer van klinische indicaties voor PET-MRI tot op heden. Vrijwel alle aandachtsgebieden zijn vertegenwoordigd. Hierbij zijn ruim de helft van de aanvragen voor hoofd-halstumoren, gevolgd door NET met (verdenking) afwijkingen in de lever. Er worden ook regelmatig patiënten gescand voor het opsporen van hypofyse-microadenomen met de ¹⁸F-FET tracer. Ook kinderen die een PET-onderzoek moeten ondergaan, worden in principe op de PET-MRI gescand. Neuro-oncologische beeldvorming bij gliomen is een indicatie die nu in opkomst is. Daarnaast zijn er nog een groot aantal sporadische indicaties.

‘De technisch geneeskundige speelt een verbindende rol in de klinische toepassing van (nieuwe) medische technologie’

tocollen op de PET-MRI. Na de applicatietrainingen zijn daarom eerst diverse protocoltesten uitgevoerd voor de implementatie en optimalisatie van scanprotocollen met gezonde vrijwilligers (MRI-deel) en middels het dubbel scannen van PET-CT patiënten (na toestemming). Momenteel wordt 2,5 dag per week PET-MRI onderzoeken gedaan. De PET-MRI onderzoeken worden in principe uitgevoerd door een scanduo, bestaande uit een MNW en MRI laborant. In onderstaande tabel staat het aantal PET-MRI onderzoeken weergegeven dat is uitgevoerd sinds de installatie.

Periode	Kliniek	Wetenschap	Totaal
2020	39 (100%)	0 (0%)	39
2021	219 (83%)	44 (17%)	263
2022	252 (76%)	78 (24%)	330

Technisch geneeskundige

De werkgroep wordt geleid door een technisch geneeskundige. De technisch geneeskundige (of: klinisch technoloog) speelt een verbindende rol in effectieve/optimale klinische toepassing van (nieuwe) medische technologie. Binnen de radiologie en nucleaire geneeskunde ligt de focus met name op de toepassing van (nieuwe) beeldvormende technieken. Hierbij valt te denken aan de optimalisatie en implementatie van acquisitie, processing, analyse en de workflow die hierbij komt kijken.

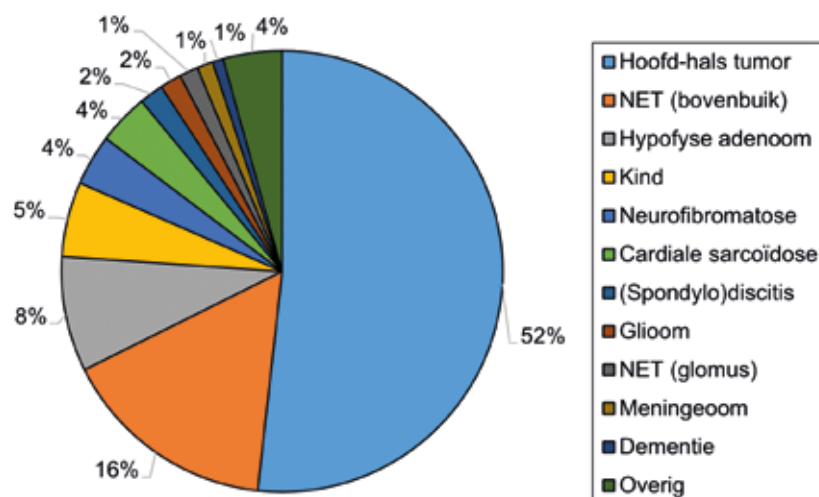
De implementatie van de PET-MRI is een goed voorbeeld. Veel disciplines en functies komen samen bij een dergelijke complexe beeldvormingstechniek. Dit maakt de implementatie van deze

lijke geschikte indicaties voor PET-MRI. Dit is een continu proces gebaseerd op opgebouwde ervaring, voortschrijdend inzicht en nieuwe wetenschappelijke studies. De literatuur op het gebied van PET-MRI bestond tot voor kort vooral uit case series, maar momenteel verschijnen steeds meer grotere, vergelijkende studies naar de meerwaarde van PET-MRI in de verschillende deelgebieden.

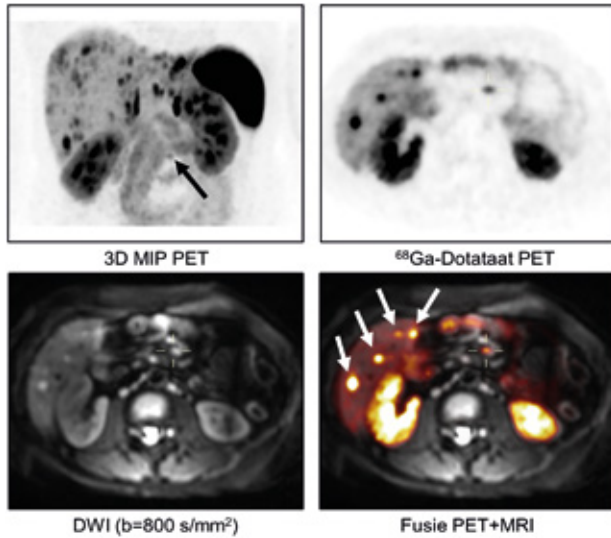
In het algemeen is PET-MRI geschikt als vervanging voor PET-CT wanneer de informatie van MRI meerwaarde heeft ten opzichte van CT. Dit is bijvoorbeeld het geval voor neuro-endocriene tumoren (NET). Daarnaast kan PET-MRI fungeren als een *one-stop-shop*-onderzoek wanneer het meerdere onderzoeken vangt, bijvoorbeeld een PET-CT in com-

In het algemeen bestaat het PET-MRI protocol uit een *whole-body* of een *dedicated* PET/MR van een specifieke regio (bijvoorbeeld hersenen, hoofd-hals, lever en hart). Bij veel indicaties worden beide gecombineerd. Voor de *whole-body* PET/MR zijn standaardprotocollen opgesteld, gericht op een screenende vraagstelling. Bij de *dedicated* PET/MR-protocollen wordt de PET meestal gecombineerd met een diagnostisch MRI-protocol.

Bij de verslaglegging worden de bevindingen van PET en MRI afgestemd tussen radioloog en nucleair geneeskundige en geïntegreerd verslagen, bij voorkeur door ten minste in deelcompetenties opgeleide specialisten of specialisten opgeleid in de CORONA-opleiding. In *figuur 2 t/m 4* staan enkele voorbeelden van klinische casuïstiek. ▶

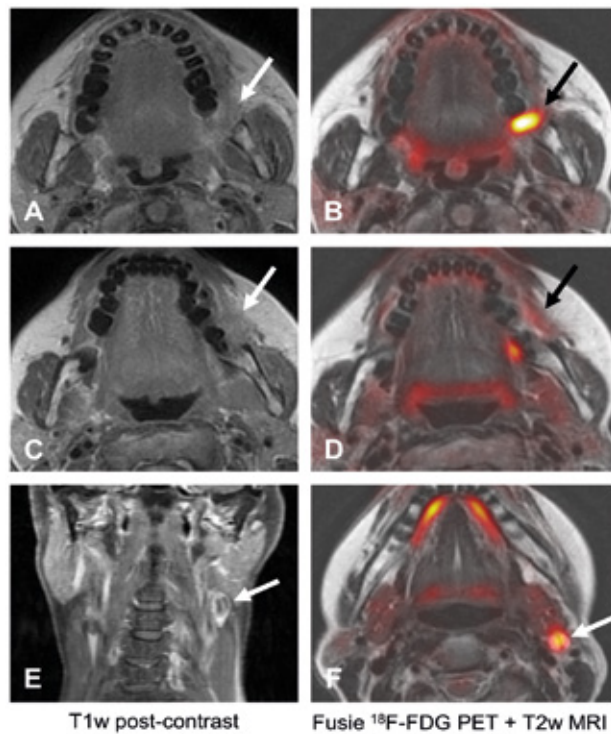


Figuur 1. Verdeling klinische indicaties tot op heden.



Figuur 2. PET-MRI ⁶⁸Ga-Dotataat bij neuro-endocriene tumor (NET)

39-jarige vrouw na Whipple met Roux-en-Y procedure in verband met gemetastaseerd pancreas NET graad 2, een halfjaar na RFA van drie kleine levermetastasen. PET-MRI toont talrijke levermetastasen die niet goed zichtbaar zijn op recente CT abdomen of eerdere MRI lever (witte pijlen). Op MRI sterk verhoogd diffusiesignaal en zijn de grootste van deze laesies licht hypervasculair na intraveneuze contrasttoediening, maar nauwelijks zichtbaar op de T2-gewogen beelden. De PET-beelden tonen sterk verhoogde uptake van alle nieuwe leverlaesies indicatief voor een sterke expressie van somatostatine receptor type-2. Tevens is op de PET-beelden een kleine mesenteriale lymfklier als verdacht te onderscheiden van de overige abdominale lymfklieren zonder verder verdachte kenmerken op MRI (crosshair+zwarte pijl). Op basis van dit PET-MRI onderzoek wordt radionuclidetherapie middels ¹⁷⁷Lu-dotataat gestart.

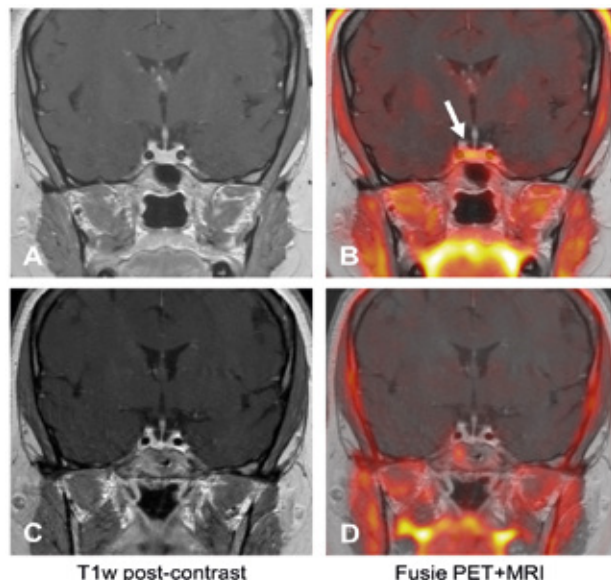


Figuur 3. PET-MRI ¹⁸F-FDG bij hoofd-halstumor

Stadiërings-PET-MRI bij een 70-jarige vrouw met een voor plaveiselcelcarcinoom verdachte afwijking links in het trigonum retromolare. Klinisch geen verdenking op lymfkliermetastasen.

PET-MRI toont aankleurende weke delen (A) en verhoogde FDG uptake (B) in de klinisch verdachte regio. De aankleuring breidt zich verder naar anterior uit langs het wangslimvlies (C), wat vanwege de lage FDG-uptake (D) geduid wordt als reactieve zwelling. De operatieve bevindingen en follow-up ondersteunen deze interpretatie. Daarnaast beeld van een lymfkliermetastase (E, F).

Gezien de snelle groei is bij hoofd-halstumoren een belangrijk voordeel van PET-MRI dat het sneller kan worden afgerond dan MRI+echo met punctie. Bij deze necrotische lymfklier is geen punctie verricht, maar ook bij subtielere verdenking op PET-MRI wordt, afhankelijk van de implicaties, niet altijd punctie verricht ter bevestiging van lymfkliermetastase. Daarnaast heeft bij deze patiënte het FDG-opname-patroon bijgedragen aan een betrouwbaardere interpretatie van de primaire tumoruitbreiding.



Figuur 4. PET-MRI ¹⁸F-FET bij hypofyse adenoom

40-jarige patiënt met klinische symptomen en biochemisch beeld verdacht voor syndroom van Cushing. MRI toont geen aanwijsbaar focus van verminderde aankleuring op post-contrast T1-gewogen beelden (A), zoals kan worden verwacht bij een hypofyse microadenoom. Bilaterale sinus petrosus inferior sampling toont wel een naar rechts lateralisierend ACTH-gradient. Aanvullende PET-MRI toont focaal verhoogde FET uptake rechts paramediaan in de hypofyse (B) geduid als passend bij microadenoom, opnieuw zonder duidelijk afgrensbaar substraat op post-contrast T1-gewogen MRI-beelden. Pathologie-onderzoek na transsfenoïdale resectie bevestigt de diagnose van een ACTH-producerend adenoom. Als gevolg van blijvende milde klinische symptomen wordt 3 maanden postoperatief een tweede PET-MRI vervaardigd waarbij het eerdere focus niet meer zichtbaar is (D). Klinische en biochemische remissie volgt 4 maanden postoperatief. ¹⁸F-FET PET-MRI kan klinische significante meerwaarde leveren voor patiënten met lastig te identificeren of lokaliseren hypofyse microadenoom.

Onderzoekstoepassingen

De PET-MRI biedt nieuwe mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. Momenteel zijn diverse onderzoeksprojecten gestart en lopen nieuwe subsidieaanvragen voor toekomstige projecten. Overkoepelende vraagstellingen waar de onderzoeksprojecten op gericht zijn:

- (1) Evaluatie klinische meerwaarde van PET-MRI ten opzichte van huidige beeldvorming (PET-CT en/of MRI);

- (2) Vergelijking PET met (multi-parametrische) MRI;
- (3) Weefsel/tumorkarakterisering;
- (4) Evaluatie van nieuwe radiotracers;
- (5) Techniek gerelateerd, bijvoorbeeld op het gebied van dosisreductie of attenuatie correctie.

In *figuur 5 t/m 7* staan enkele voorbeelden van lopende onderzoeksprojecten.

Anita Hartevelde

technisch geneeskundige

Anke van der Eerden

radioloog

Sophie Veldhuijzen van Zanten

AIOS radiologie en nucleaire geneeskunde

Quido de Lussanet de la Sablonière

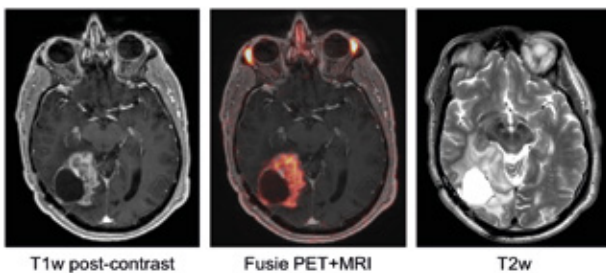
radioloog en nucleair geneeskundige

Erik Verburg

nucleair geneeskundige

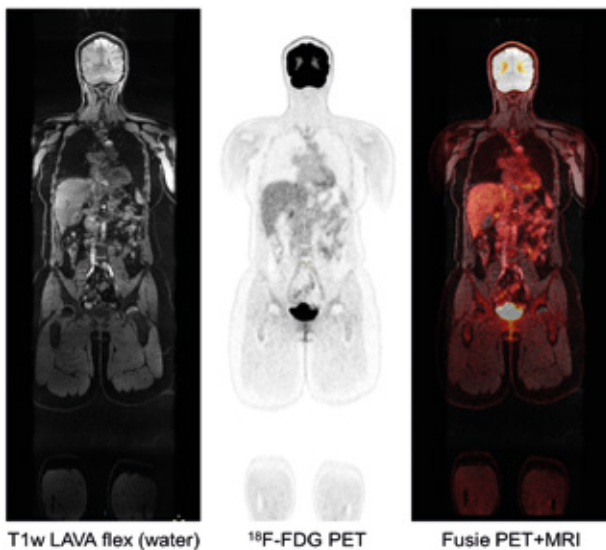
Edwin Oei

radioloog



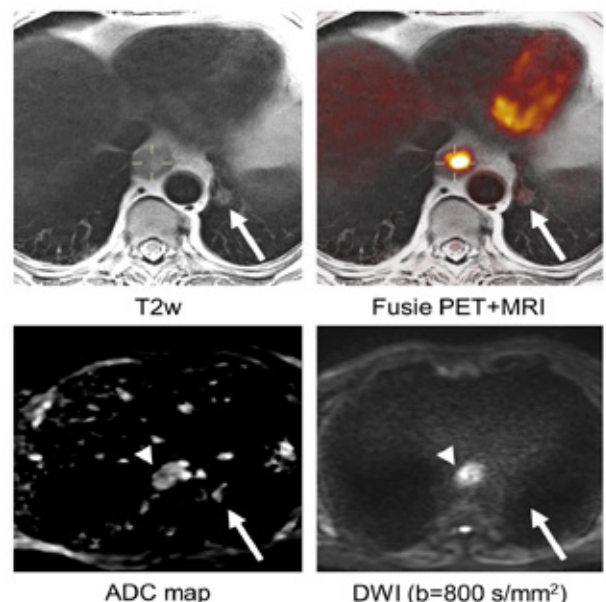
Figuur 5. PET-MRI in het kader van de Passage-studie

69-jarige patiënt met recidief glioblastoom (WHO graad IV, isocitraatdehydrogenase (IDH)-wildtype) 20 maanden na resectie, respectievelijk 19 en 12 maanden na einde radiotherapie (30x 2.0Gy) en Temozolomide kuren. Post-contrast T1-gewogen MRI (A) toont holte rechts parieto-occipitaal met aangrenzend gebied van aankleuring, toegenomen ten opzichte van MRI 3 maanden eerder, nieuw ten opzichte van MRI 6 maanden eerder. Perfusie ter plaatse is laag, met rCBV-ratio van maximaal 0,5-0,8 ten opzichte van de contralaterale witte stof waardoor differentiaal diagnostisch radionecrose nog wordt overwogen. PET-MRI (B) toont specifieke uptake van ⁶⁸Ga-PSMA-11 in het gebied van aankleuring (SUV_{max} 9.1, SUV_{mean} 4.0) en geen uptake in het omliggende gebied van hyperintense signaalintensiteitsveranderingen op T2-gewogen MRI (C), noch in gezond hersenparenchym (SUV_{mean} 0.2). Bij specifieke uptake van de radiotracer in hersentumoren liggen hier toekomstig kansen voor verbetering van diagnostiek en introductie van gerichte radionuclide therapie.



Figuur 6. PET-MRI in het kader van de AMPHiBI-studie

Whole-body PET-MRI toegepast in een wetenschappelijke studie bij patiënten met chronische pijn in de lage rug en heupregio. In deze studie wordt onderzocht of met een combinatie van ¹⁸F-FDG PET en geavanceerde MRI-technieken relevante pijngeneratoren kunnen worden geïdentificeerd die gericht behandeld kunnen worden.



Figuur 7. PET-MRI in het kader van de PRIMERO-studie

Doel van deze studie is de evaluatie van de toegevoegde waarde van ¹⁸F-FDG PET-MRI bij responseevaluatie van neoadjuvante chemoradiotherapie in patiënten met slokdarmkanker. Casus is een studiepatiënt met controle beeldvorming halfjaar na chemo-radiatie.

Op PET-MRI wordt de correcte diagnose gesteld: circumferentiële rest-tumor in de distale oesophagus, zonder extramuraal uitbreiding, lymfkliermetastasen of afstandmetastasen. Dit wordt bevestigd door aansluitendoscopie met cytologische punctie en opvolgende resectie.

De kenmerken op PET-MRI die pleiten voor rest-tumor (versus postradiatie effecten) zijn de circumferentieel sterk verhoogde metabole activiteit op FDG-PET gepaard met verhoogd T2-gewogen signaal (cross-hair) en diffusierestrictie (pijlpunt). Karakteristieke postradiatie veranderingen zijn matig metabool actief, met verhoogd T2-gewogen signaal en geen diffusierestrictie (pijl).