



Bachelor scriptie

Klinische meerwaarde total body
scanprotocol bij ^{18}F -FDG PET/CT scan
bij melanoompatiënten

Eshuis, A.A & Kalisvaart, L.A

Evaluatie 18F-FDG PET/CT total body scanprotocol bij melanoompatiënten

Praktijkgericht Onderzoek

Auteurs:

Arwin Eshuis	352109	a.a.eshuis@st.hanze.nl
Louise Kalisvaart	358360	l.a.kalisvaart@st.hanze.nl

Opleiding:

Hanzehogeschool Groningen
Academie voor Gezondheidsstudies
Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken.

Opdrachtgever:

Dr. Walter Noordzij
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming

Beoordelaar¹ en onafhankelijk beoordelaar²:

Sharon Haarmans-Jonkman¹
Docent Hanzehogeschool Groningen
Wouter Schaake²
Docent Hanzehogeschool Groningen

Inleverdatum:

Juni, 2020

Bron afbeelding Voorblad:

<https://www.siemens-healthineers.com/nl-be/molecular-imaging/pet-ct/biograph-vision>

Voorwoord

Deze scriptie is geschreven in het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) van de Hanzehogeschool Groningen. Het onderwerp van de scriptie betreft, een evaluatie van het 18F-FDG PET/CT total body scan protocol bij melanoompatiënten. Het onderwerp is aangeleverd door de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming (NGMB) van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG).

Graag maken wij van deze gelegenheid gebruik om de volgende mensen te bedanken:

- Dr. W. Noordzij,
- Prof. Dr. A.W.J.M. Glaudemans

Ook willen wij graag de gehele afdeling NGMB van het UMCG bedanken voor de medewerking en behulpzaamheid.

6 juni 2020

A.A. Eshuis, L.A. Kalisvaart

Samenvatting

Introductie: In dit praktijkgericht onderzoek is geëvalueerd of een total body FDG-PET/CT scan protocol voor melanoompatiënten met een primaire tumor boven de liesregio kan worden gereduceerd tot een torso FDG-PET/CT scan, zodat meer patiënten op één dag gescand kunnen worden.

Methode: 113 patiënten met een primair melanoom boven de liesregio zijn geselecteerd. Om aanwezigheid van voor melanoomactiviteit verdachte hotspots in de onderste extremiteiten te voorspellen zijn de volgende variabelen onderzocht: het geslacht, de leeftijd, de locatie van het primair melanoom en de Breslow-dikte. Van de patiënten die werden behandeld met immunotherapie, werden de meest voorkomende immuno-fenomenen uit het oorspronkelijke verslag verzameld.

Resultaten: Bij 27 van de 113 patiënten zijn hotspots in de onderste extremiteiten gevonden. Bij zes patiënten waren de hotspots een metastase van het primair melanoom. In de totale populatie hadden hotspots in de onderste extremiteiten bij geen enkele patiënt invloed op het behandelplan. 29 van de 113 patiënten hebben een behandeling met immunotherapie ondergaan. Bij vijf van deze patiënten is geen sprake van tumorprogressie maar van pseudoprogressie. Eén patiënt heeft artritis ontwikkeld en vier patiënten hebben colitis/gastritis ontwikkeld.

Conclusie: In deze studie is aangetoond dat binnen de populatie bij geen enkele patiënt hotspots in de onderste extremiteiten zichtbaar waren die invloed hebben op het behandelplan. Daarom kan uit deze studie geconcludeerd worden dat het meenemen van de onderste extremiteiten in het total body field of view beperkte meerwaarde heeft, omdat dit nauwelijks klinisch relevante informatie levert en dit het behandelplan niet beïnvloedt.

Abstract

Introduction: The objective of this study was to evaluate if the total body FDG-PET/CT scan protocol can be changed to a torso FDG-PET/CT scan. This to reduce the scan duration for patients with primary metastatic melanoma above the lower extremities, so more patients can be scanned in one day.

Method: 113 patients with malignant melanoma primary tumour sites above the lower extremities have been selected. To predict presence of melanoma metastasis suspicious hotspots in the lower extremities, the variables sex, age, location of the primary tumour and Breslow-depth were considered. For patients treated with immunotherapy, the most occurring immune-related side effects were gathered from the original reports.

Results: Hotspots in the lower extremities were found in 27 of the 113 patients. Six of those patients had malignancy of the primary melanoma. In the total population none of the patients had hotspots in the lower extremities that influenced the treatment plan. 29 of the 113 patients have had an immunotherapy treatment. Five of those patients experienced pseudo progression instead of tumour progression. One patient developed arthritis and four patients developed colitis/gastritis.

Conclusion: This study shows hotspots in the lower extremities don't affect the treatment plan of the population. Therefore, there is limited added value of scanning the lower extremities with the total body field of view, because it seldom offered significant additional clinical benefit and it is unlikely to change clinical management.

Inhoud

Voorwoord	1
Samenvatting	2
Abstract	3
Inleiding.....	5
Theoretisch kader	6
Melanoom	6
Soorten melanomen en Breslow-dikte	7
Immunotherapie	8
De checkpointremmers.....	8
Pseudoprogessie en immuno-fenomenen	9
Methode.....	10
Onderzoeksopzet	10
Onderzoekspopulatie	10
Materiaal	11
Statistische analyse	11
Resultaten	12
Selectie patiënten	12
Breslow-dikte en hotspots in de onderste extremiteiten	13
Discussie en conclusie	15
Bibliografie	17

Inleiding

In Nederland stijgt het aantal mensen dat te maken krijgt met huidkanker. Eén op de zes Nederlanders krijgt in zijn of haar leven huidkanker.¹ Eén van de soorten huidkanker is een melanoom. Een melanoom is een woekering van pigmentvormende cellen. Deze agressieve vorm van huidkanker kan overal ontstaan en kan zich soms snel verspreiden naar andere delen van het lichaam. Volgens het integraal Kankercentrum Nederland kregen in 2019 7100 mensen de diagnose melanoom. In 2018 overleden 793 mensen als gevolg van melanoom.^{1,2} Een passende onderzoeksmethode is dan ook essentieel voor een vroege diagnose. De 18F-FDG-PET/CT (hierna FDG-PET/CT) scan speelt tegenwoordig een belangrijke rol om infecties en maligniteiten in kaart te brengen. Ook is het opgenomen in de (inter)nationale richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van het melanoom. Met de FDG-PET/CT scan kan de ernst van de ziekte en daarmee de prognose en de behandeling van de patiënt bepaald worden.³ In het UMCG op de afdeling NGMB worden patiënten met een primair melanoom gescand met een total body FDG-PET/CT scan. Dit betekent dat het lichaam van kruin tot tenen gescand wordt.

Volgens het artikel van Tan et al. (2012) worden zelden laesies gevonden in het hoofd en in de onderste extremiteiten bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom. In dit onderzoek werden bij 27 van de 398 patiënten, die een FDG-PET/CT hebben ondergaan, metastasen in de onderste extremiteiten gelokaliseerd.⁴ Andere artikelen vonden echter dat door niet het gehele lichaam te scannen maar alleen de torso, metastasen gemist worden. Dit concludeerde Osman et al. (2010) waarbij zij de FDG-PET/CT scans total body en gelimiteerde total body, van kruin tot proximale femur, vergeleken hebben.⁵

Dr. Noordzij, van de afdeling Nucleaire Geneeskunde (UMCG), is van mening dat een total body FDG-PET/CT niet altijd nodig is. Hij neemt aan dat patiënten met een primair melanoom boven de liesregio (proximale femur), nauwelijks metastasen in de onderste extremiteiten krijgen. Op het moment dat metastasen in de onderste extremiteiten te zien zijn, zullen ook op andere plekken in het lichaam metastasen zichtbaar zijn. Wanneer dit het geval is, zullen de metastasen in de benen niet relevant zijn voor de keuze van de behandeling van de patiënt. Als deze aanname klopt, zou het betekenen dat de onderste extremiteiten niet meegenomen hoeven te worden tijdens de scan. Hierdoor zal de scantijd drastisch verminderen en kan het aantal scans op één dag voor deze indicatie toenemen.

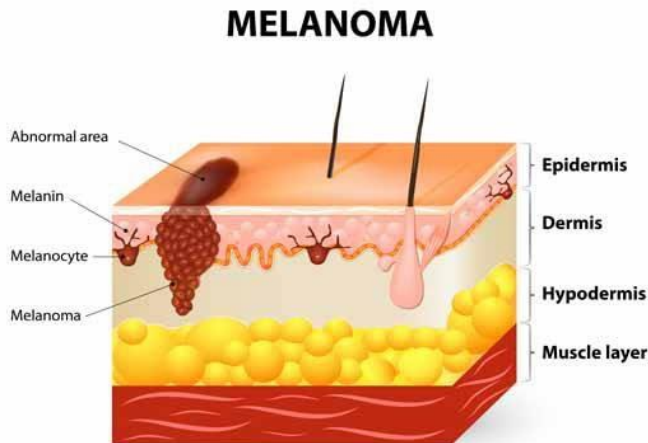
De FDG-PET/CT scan wordt gebruikt voor zowel de diagnostiek (stadiëring) van een melanoom, als voor het bepalen van het therapie-effect. Een veel voorkomende behandelmethode voor deze kankersoort is immunotherapie en daarom wordt bij het maken van een FDG-PET/CT scan ook gekeken naar de respons van een immunotherapie behandeling. Met deze behandelmethode worden veelbelovende resultaten geboekt en blijven sommige patiënten langdurig in remissie. Echter wordt soms een progressief beeld gezien, waarbij het niet altijd duidelijk is of dit echte tumorprogressie of pseudoprogressie betreft. Pseudoprogressie is een moeilijk herkenbaar fenomeen dat kan ontstaan door immunotherapie. Dit betekent dat de tumoren eerst groter worden of nieuwe, voor metastasen verdachte afwijkingen, ontstaan doordat een immuunreactie plaatsvindt. Deze algehele activatie van het immuunsysteem kan leiden tot bijwerkingen (immuno-fenomenen), zoals artritis, thyreoïditis, long inflammatie, pancreatitis en colitis. Pseudoprogressie komt bij vijftien procent van de melanoompatiënten voor. Dit percentage ligt bij melanoompatiënten veel hoger dan bij patiënten met een andere kankersoort (>3%).⁶ Het is voor nucleair geneeskundigen lastig om pseudoprogressie te herkennen omdat het bij een scan onduidelijk is of het om een progressie van ziekte of nieuwe aanwezigheid van eventuele metastasen gaat.

Uit de literatuur en de mening van de nucleair geneeskundige Dr. Noordzij blijkt dat het onduidelijk is of een total body FDG-PET/CT een meerwaarde geeft voor het behandelplan bij patiënten met een melanoom boven de liesregio. Daarom is het doel van dit praktijkgerichte retrospectieve onderzoek om het total body FDG-PET/CT scan protocol voor melanoompatiënten met een primaire tumor boven de liesregio te evalueren. Dit om te onderzoeken of de scantijd kan worden gereduceerd door deze aan te passen naar een torso FDG-PET/CT scan, zodat meer patiënten op één dag gescand kunnen worden.

Theoretisch kader

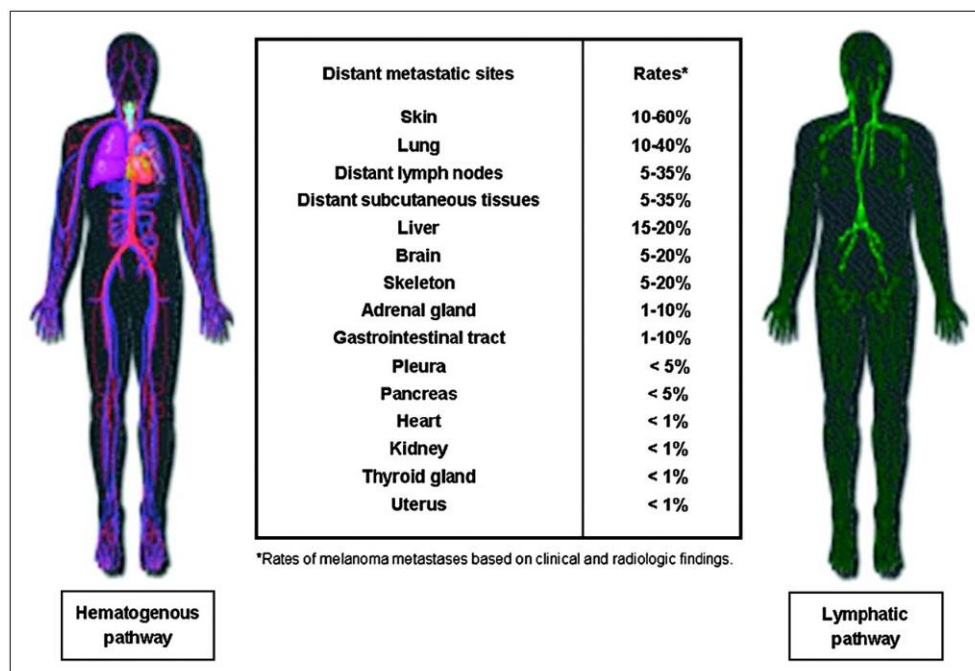
Melanoom

Een melanoom kan ontstaan door woekering van pigmentvormende cellen of melanocyten. Melanocyten bevinden zich in de onderste laag van de epidermis en zijn opgestapeld in een moedervlek (figuur 1).⁷ Doordat deze melanocyten het meest voorkomen in een moedervlek, kan een melanoom zich meestal vanuit die plek gaan delen.⁸ Doordat de vorm en kleur kunnen veranderen, kan de moedervlek er afwijkend uit gaan zien. Het onderscheid tussen een melanoom en een (moeder)vlek wordt gemaakt door de volgende ABCDE-criteria: de asymmetrische laesie, een onregelmatige rand, kleurverschillen, doorsnede van meer dan 6 mm en het jeuken en bloeden van de (moeder)vlek.⁹



Figuur 1. Anatomie melanoom en huidstructuur⁷

Een melanoom is een agressieve vorm van huidkanker en kan zich verspreiden via de bloedbaan of het lymfestelsel. In figuur 2 worden de locaties waarnaar een melanoom zich kan verspreiden weergegeven. Meestal worden metastasen van melanomen als eerste ontdekt in de lymfeklieren die dicht bij de tumor liggen. Het melanoom kan ook naar omliggende huddelen uitzaaien, zogenoemde satellietmetastasen.¹⁰



Figuur 2. Locaties verspreiding melanoom¹⁰

Nadat een diagnose wordt gesteld aan de hand van een biopsie, zal de ziekte gelokaliseerd worden en zal gekeken worden naar de mogelijkheden voor een behandeling. Een melanoom kan operatief verwijderd worden als deze in een vroeg stadium ontdekt is. Dit hangt ook grotendeels af van de plaats en grootte van de tumor. Een vroegtijdige behandeling maakt de kans op overleving voor de patiënt groter. Als de ziekte naar andere delen van het lichaam is gemetastaseerd kan worden gekozen voor een palliatieve behandeling zoals radiotherapie, chemotherapie en immunotherapie.⁹

Soorten melanomen en Breslow-dikte

Een primair melanoom wordt onderzocht door een patholoog, die uitspraak kan doen over de diagnose, het soort en de dikte van het melanoom. Er bestaan verschillende soorten melanomen. Het meest voorkomende melanoom is een superficieel spreidend melanoom. In ongeveer 75% van alle gevallen van melanoom betreft het de superficieel spreidende vorm. Deze melanomen groeien en spreiden zich oppervlakkig. Een ander type melanoom is het nodulair melanoom. Dit type kan snel groeien en lijkt op een zwart bobbelje op de huid. Het nodulair en spreidend melanoom kunnen ook kenmerken bevatten van een amelanotisch melanoom. Een amelanotisch melanoom heeft een huidskleur of is roze of rood. Hierdoor valt het niet goed op en wordt het vaak over het hoofd gezien. De term amelanotisch betekent dat de pigmentcellen wel ongeremd in de huid doorgroeien, maar geen pigment aanmaken. Een melanoom kan ook in het oog voorkomen. Dit wordt ook wel een uveamelanoom genoemd. Het zit in het binnenste deel van het oog. Een melanoom in de slijmvliezen wordt een mucosaal melanoom genoemd. Deze kan zich in het neus-, keel- of mondslijmvlies bevinden.¹¹

De patholoog meet ook de Breslow-dikte van het primaire melanoom op. Hierbij wordt in een excisiepreparaat de dikte van het melanoom gemeten, welke wordt uitgedrukt in millimeters.¹² In tabel 1 worden de classificaties van de Breslow-dikte weergegeven. pT staat voor de primaire tumor en is onderverdeeld in stadium 1 tot en met 4. De pTis geeft het melanoma in situ weer. Dit melanoom is in een vroeg stadium ontdekt en hierbij bevinden de kwaadaardige pigmentcellen zich nog oppervlakkig in de opperhuid en groeien nog niet naar de diepere lagen. In deze classificering wordt ook aangegeven of sprake is van zweervorming (ulceratie).^{13, 14}

Tabel 1. Breslow-dikte classificatie¹⁴

Classificering	Betekenis
pTis	melanoma in situ
pT1	Breslow-dikte ≤ 1.0 mm
pT1a	< 0.8 mm en zonder ulceratie
pT1b	< 0.8 mm met ulceratie OF ≥ 0.8 en ≤ 1.0 mm (met of zonder ulceratie)
pT2	Breslow-dikte > 1.0 mm en ≤ 2.0 mm
pT2a	zonder ulceratie
pT2b	met ulceratie
pT3	Breslow-dikte > 2.0 mm en ≤ 4.0 mm
pT3a	zonder ulceratie
pT3b	met ulceratie
pT4	Breslow-dikte > 4.0 mm
pT4a	zonder ulceratie
pT4b	met ulceratie

Immunotherapie

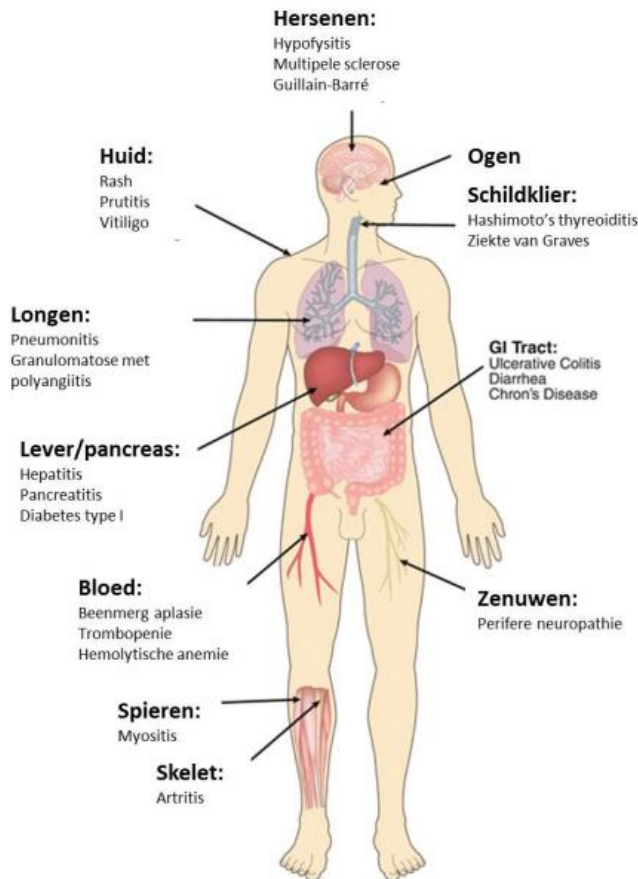
Door ontwikkelingen vanuit onderzoek naar andere behandelingen voor diverse kankersoorten, is de immunotherapie een succesvolle behandeling geworden voor patiënten met kanker. Tegenwoordig worden patiënten met een gemetastaseerd melanoom vaak behandeld met immunotherapie. De patiënten komen in aanmerking voor een immunotherapie behandeling wanneer zij een stadium III of IV melanoom hebben. Dit houdt in dat melanoomcellen al in omliggende lymfeklieren aanwezig zijn of dat metastasen zijn gevonden.¹⁵ Immunotherapie is een behandeling die het afweersysteem van het lichaam kan versterken. Het afweersysteem kent een aspecifiek (aangeboren) deel en een specifiek (verworven) deel. Het aspecifieke deel bestaat uit het cellulair afweersysteem door leukocyten (witte bloedcellen) en uit de fysieke en chemische barrière van de huid en slijmvliezen. De specifieke of verworven immuniteit is gebaseerd op het vermogen om ziekteverwekkers bij een hernieuwd contact te herkennen.¹⁶

De checkpointremmers

De immunotherapie bestaat uit verschillende checkpointremmers die gebruikt worden bij de behandeling van het melanoom. De checkpointremmer ipilimumab is een antilichaam dat zorgt voor het actief houden van de T-cellen. Om dit uit te voeren moet het antigen CTLA-4 geblokkeerd worden, omdat dit antigen de werking van de T-cel remt. De ipilimumab blokkeert het antigen en zorgt ervoor dat de T-cellen het melanoom constant zullen bestrijden. Naast ipilimumab bestaan ook de checkpointremmers nivolumab en pembrolizumab. Dit zijn antilichamen (anti-PD1) die zich binden aan de receptor PD-1 op de T-cellen. Het melanoom kan een eiwit aanmaken die zich hecht aan de PD-1-receptor, waardoor de T-cellen worden uitgeschakeld. De anti-PD1 voorkomt dat de T-cellen worden uitgeschakeld door de eiwitten^{1,9}.

Pseudoprogressie en immuno-fenomenen

Doordat de immunotherapie het immuunsysteem bestrijdt, kan dit leiden tot het ontwikkelen van bijwerkingen in het lichaam. Deze bijwerkingen worden ook wel immuno-fenomenen genoemd. Immuno-fenomenen kunnen in veel organen ontstaan. Er is een grote variatie aan immuno-fenomenen, waarbij de endocriene, cutane en gastro-intestinale systemen het meest aangetast zijn. Voorbeelden hiervan zijn: thyreoïditis, pneumonitis, artritis en huiduitslag. Andere immuno-fenomenen zijn te zien in figuur 3.



Figuur 3. Immuno-fenomenen¹⁷

De reactie op immunotherapie verschilt van die van chemotherapie of gerichte moleculaire therapieën. Ten eerste kunnen reacties zowel vroeg als laat voorkomen. Ten tweede kunnen reacties voorafgegaan zijn door zichtbare ziekteprogressie, ook wel pseudoprogressie genoemd. Deze reactiepatronen komen met name voor bij melanoompatiënten die immunotherapie hebben ondergaan. Pseudoprogressie komt bij ongeveer 15% van deze patiënten voor en lijkt veel zeldzamer bij andere kankersoorten (minder dan 3%).⁶

Methode

Onderzoeksopzet

Het onderzoek werd in het methodologisch domein diagnostiek uitgevoerd. In dit transversaal, observationeel en retrospectieve onderzoek werd onderzocht of de scanlengte van het FDG-PET/CT scan protocol voor melanoompatiënten met een primaire tumor boven de liesregio kon worden gereduceerd. Door het scanprotocol aan te passen van een total body scan naar een 'torso' scan zouden meer patiënten op één dag gescand kunnen worden. Voor de uitvoering van het onderzoek werd data beschikbaar gesteld door de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming (NGMB) van het UMCG. Voor deze studie werd kwantitatief onderzoek gedaan. De resultaten van het onderzoek zijn numeriek weergegeven.

Verder werd gekeken of toetsing volgens de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen (WMO) nodig was. De studie was een retrospectief onderzoek en was daarom niet WMO-plichtig. De medisch-ethische toetsingscommissie van het UMCG heeft een waiver voor beoordeling afgegeven. Lijfelijke betrokkenheid van de proefpersonen uit dit onderzoek was niet van toepassing. De regeling inzake de Wet bescherming persoonsgegevens (Wbp) en de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) waren wel van toepassing. In de WGBO staan de rechten van de patiënt beschreven, waaronder het recht op privacy en geheimhoudingsplicht van de medische gegevens. Ook de Wbp beschermt de privacy van de patiënt. De persoonsgegevens werden niet aan derden verstrekt en bleven tijdens het uitvoeren van het onderzoek vertrouwelijk.^{18, 19}

Onderzoekspopulatie

Voor dit onderzoek werd een poweranalyse uitgevoerd. Hier kwam uit dat er 256 patiënten nodig waren voor een betrouwbaar onderzoek.

Voor dit onderzoek waren 113 patiënten met een primair melanoom boven de liesregio geïnccludeerd, die een total body FDG-PET/CT scan hebben ondergaan tussen 01-01-2019 en 31-12-2019. Deze patiënten werden geselecteerd op basis van de volgende inclusie- en exclusiecriteria:

Inclusie patiënten:

- Solitair voorkomend primair maligne melanoom
- Locatie melanoom boven de liesregio
- Alle leeftijden
- Alle geslachten

Exclusie patiënten:

- Primaire melanoom locatie niet bekend
- Andere vormen van kanker
- Incompleet verslag

Na het includeren en excluseren van de patiënten werd de volgende data verzameld: het geslacht, de leeftijd, de locatie van het primair melanoom, de Breslow-dikte en de aanwezigheid van voor melanoom activiteit verdachte hotspots in de onderste extremiteiten. Als aanvulling hierop werd gekeken of deze patiënten werden behandeld met immunotherapie en zo ja: of er sprake was van het optreden van één of meerdere immuno-fenomenen. De patiënten moesten een van de volgende soorten immunotherapie ondergaan om geïnccludeerd te worden: ipilimumab, nivolumab of pembrolizumab. Hierbij werden patiënten onder behandeling van BRAF/MEK remming uitgesloten. BRAF/MEK remming is een medicijn dat de groei van de melanoomcellen belemmert. Dit valt niet onder immunotherapie.^{1, 9} Bij patiënten waar hotspots in de onderste extremiteiten gevonden werden, werd gekeken of deze invloed hadden op het behandelplan.

Materiaal

Voor de dataverzameling werd gebruik gemaakt van het elektronisch patiëntendossier (EPD). In dit EPD zijn de beelden en verslagen van de patiënten bekeken. In het dossier werd naar drie verschillende beelden gekeken: de Maximum Intensity Projection (MIP) en de transversale- en coronale PET/CT beelden. Op deze beelden is gekeken of er hotspots in de onderste extremiteiten zichtbaar waren. Uit de pathologie verslagen en scanverslagen moest blijken of deze invloed hadden op het behandelplan. De beelden zijn gemaakt met drie verschillende PET/CT camera's. In dit onderzoek werd geen onderscheid gemaakt tussen deze camera's. Voor informatie over de primaire tumor, de Breslow-dikte en de locatie van de primaire tumor werd gekeken naar het pathologie-verslag en de probleemlijst. In de probleemlijst staat alle pathologische voorgeschiedenis van de patiënt. Bij deze onderzoekspopulatie zijn de verslagen van de beelden door zeven verschillende nucleaire geneeskundigen gemaakt, welke tussen de 5 en 30 jaar werkervaring hebben.

Bij patiënten die werden behandeld met immunotherapie, werden de immuno-fenomenen uit het oorspronkelijke verslag verzameld. Er werd gekeken of er sprake was van tumorprogressie of pseudoprogressie. Wanneer er sprake was van pseudoprogressie werd gekeken of dit een immuno-fenomeen betrof. Er werd gekeken naar artritis, thyreoïditis, long inflammatie, pancreatitis, colitis en gastritis. Bij patiënten met een immuno-fenomeen werd ook in het verslag en pathologie-verslag gekeken of de patiënt klachten ondervond door het fenomeen en of de immunotherapie behandeling werd gestaakt of voortgezet. Alle beelden en verslagen vanaf de eerste behandeling tot aan de laatste behandeling werden met elkaar vergeleken om de respons op immunotherapie te classificeren aan de hand van het immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (iRECIST) classificatiesysteem.²⁰

Statistische analyse

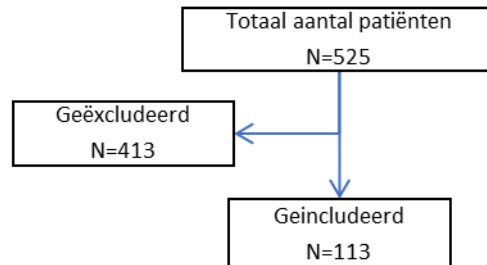
Het doel van de studie was om te onderzoeken of bij patiënten met een primair melanoom boven de liesregio de scanlengte kan worden ingekort van een total body naar een torso FDG-PET/CT scan. De studie bestond uit twee afhankelijke variabelen. Allereerst de hotspots die wel of niet zichtbaar zijn in de onderste extremiteiten en ten tweede of deze hotspots wel of geen invloed hebben op het behandelplan. Deze variabelen werden nominaal uitgedrukt aan de hand van een tweepuntsschaal (respectievelijk 1=wel zichtbaar, 0=niet zichtbaar en 1=wel invloed, 0=geen invloed). De belangrijkste onafhankelijke variabelen waren 'geslacht', 'leeftijd', 'immunotherapie behandeling', 'Breslow-dikte' en 'locatie van het primaire melanoom'. De variabelen 'geslacht' en 'immunotherapie behandeling' werden ook nominaal uitgedrukt aan de hand van een tweepuntsschaal (0=vrouw, 1=man en 0=geen immunotherapie, 1=wel immunotherapie). De Breslow-dikte van het primaire melanoom werd uitgedrukt in millimeters. De locatie van het primaire melanoom werd opgedeeld in vier verschillende delen van het lichaam: hoofd/hals, bovenste extremiteiten, thorax en abdomen/bekken. Dit werd aan de hand van een vierpuntsschaal uitgedrukt (1=hoofd/hals, 2=bovenste extremiteiten, 3=thorax, 4=abdomen/bekken).

Voor het uitvoeren van de data-analyse werd gebruik gemaakt van IBM® SPSS® Statistics. Een p-waarde ≤ 0.05 werd beschouwd als significant. De onafhankelijke variabelen 'geslacht' en 'locatie van het primaire melanoom' werden getoetst aan de hand van de Chi-kwadraat toets om significantie tussen wel of geen hotspots in de onderste extremiteiten aan te tonen. De onafhankelijke variabelen 'grootte van het primair melanoom' en 'leeftijd' werden geanalyseerd met een independent t-test om een significantie tussen wel of geen hotspots in de onderste extremiteiten aan te tonen. Wanneer de data niet normaal verdeeld was, werd een Mann-Whitney U toets uitgevoerd in plaats van een independent t-test. Tot slot werd de data gecontroleerd op uitschieters.

Resultaten

Selectie patiënten

In totaal werden 113 patiënten geïnccludeerd voor de studie. 413 patiënten zijn uit de studie geëxcludeerd (figuur 4). Deze patiënten zijn geëxcludeerd vanwege andere ziektebeelden (N=341) en incomplete dossiers (N=24). Patiënten met een primair melanoom in de onderste extremiteiten (N=47) zijn ook geëxcludeerd.



Figuur 4. Flowdiagram patiëntenpopulatie

De demografische gegevens van de patiënten staan vermeld in tabel 2. In deze studie kwamen 60% mannen en 40% vrouwen voor. Van de onderzoekspopulatie was 65% gelijk of jonger dan 70 jaar. Alle primaire melanomen met een Breslow-dikte zijn geclassificeerd van pT1 tot en met pT4. Van de totale populatie had 25% een primaire tumor in het hoofd/hals gebied. Een primaire tumor in de bovenste extremiteiten kwam voor in 30% van de totale populatie. Een primaire tumor in het thorax gebied kwam voor bij 19% van de totale populatie. Een primaire tumor in het abdomen/bekken gebied kwam voor bij 26% van de populatie. Van de totale patiëntenpopulatie hebben 29 patiënten een immunotherapie behandeling ondergaan (26%).

Tabel 2. Demografische gegevens patiënten

	n	%
Geslacht		
Mannen	68	60
Vrouwen	45	40
Leeftijd (volgt)		
≤70 jaar	73	65
>70 jaar	40	35
Breslow-dikte		
PT1	20	18
PT2	28	25
PT3	37	32
PT4	28	25
Locatie primaire tumor		
Hoofd/hals	28	25
Bovenste extremiteiten	34	30
Thorax	22	19
Abdomen/bekken	29	26
Immunotherapie		
Ja	29	26

Breslow-dikte en hotspots in de onderste extremiteiten

De Breslow-dikte van het primaire melanoom in de complete onderzoekspopulatie was gemiddeld 4.0 millimeter, waarbij de kleinste Breslow-dikte 0.2 millimeter en de grootste Breslow-dikte 32 millimeter was. Gemiddeld hadden patiënten met hotspots in de onderste extremiteiten een lagere Breslow-dikte van het primaire melanoom (gem.=3.34 mm) dan patiënten zonder hotspots in de onderste extremiteiten (gem.=4.14 mm). Dit verschil was niet significant ($p=0.241$). Zichtbare hotspots in de onderste extremiteiten werden bij vrouwen ($n=14$) iets vaker waargenomen dan bij mannen ($n=13$). Dit verschil was niet significant ($p=0.143$). Bij patiënten ≥ 70 jaar kwam 11 keer voor dat zij hotspots in de onderste extremiteiten hadden. Bij patiënten ≤ 70 jaar kwam het 16 keer voor dat zij hotspots in de onderste extremiteiten hadden. De gemiddelde leeftijd van patiënten met of zonder hotspots in de onderste extremiteiten was niet significant verschillend ($p=0.099$) (tabel 3).

S

Tabel 3. P-waarde onafhankelijke variabelen

Onafhankelijke variabelen	p-waarde
Geslacht	0.143
leeftijd	0.099
Locatie	0.839
Grootte (mm)	0.241

Bij 27 van de 113 patiënten zijn hotspots in de onderste extremiteiten gevonden. De origine van de hotspots zijn weergegeven in tabel 4. Bij tien van deze patiënten was de primaire tumor locatie in de bovenste extremiteiten. De invloed van de locatie van de primaire tumor op de hotspots in de onderste extremiteiten was niet significant ($p=0.839$). De locaties van primaire tumoren zijn aangegeven in tabel 2. Bij geen enkele patiënt hadden de hotspots in de onderste extremiteiten invloed op het behandelplan.

Tabel 4. Gegevens hotspots in de onderste extremiteiten

	n	%
Patiënten met hotspots in de onderste extremiteiten	27	100
Origine hotspots		
Metastase	6	22
Degeneratief	3	11
Artrose/artritis	4	15
Bakercyste	2	7
Fysiologische stapeling	6	22
Spataderen	1	4
Tendomyogeen	1	4
Decubitus	1	4
Reactieve FDG stapeling	3	11
Primaire tumorlocatie:		
Hoofd/hals gebied	6	22
Bovenste extremiteiten	10	37
Thorax	5	19
Abdomen/Bekken gebied	6	22
Invloed behandelplan		
Geen invloed	27	100

29 van de 113 patiënten hebben een immunotherapie behandeling ondergaan. Bij vijf van deze patiënten is te zien dat er geen sprake is van tumorprogressie, maar van pseudoprogressie. Een goede response was te zien bij 17 patiënten. Geen response was te zien bij zeven patiënten. De verschillende immuno-fenomenen die bij deze patiënten voorkomen zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5. Patiënten met immunotherapie

	n	%
Patiënten met immunotherapie	29	100
Immuno-fenomenen		
Artritis	1	3.4
Thyreoïditis	-	-
Long Inflammatie	-	-
Pancreatitis	-	-
Colitis/Gastritis	4	14

De eerste patiënt van de lijst met immuno-fenomenen heeft colitis ontwikkeld door de immunotherapie behandeling en heeft hier ook klachten van ondervonden. Bij deze patiënt is na een endoscopie de diagnose colitis vorming geconstateerd, waarna de immunotherapie behandeling is gestopt. De tweede patiënt op deze lijst heeft jicht verschijnselen ontwikkeld door de immunotherapie behandeling, maar ondervond geen klachten. Hierom is de immunotherapie behandeling voortgezet. De laatste total body FDG-PET/CT scan toonde afname van FDG-stapeling op de locatie van de Jicht. De derde patiënt op deze lijst heeft gastritis ontwikkeld door de immunotherapie behandeling en heeft hier ook klachten van ondervonden. Eerder in 2017 is de immunotherapie al gestaakt. In 2019 heeft deze patiënt vervolg immunotherapie gekregen, waarna vermindering van de gastritis te zien was op de FDG-PET/CT beelden. De vierde patiënt op deze lijst heeft colitis ontwikkeld door de immunotherapie behandeling. Bekend is dat deze patiënt in 2018 eerder immunotherapie heeft gehad waar deze colitis uit is ontstaan. In 2019 is deze immunotherapie behandeling voortgezet in combinatie met BRAF/MEK remming. Uit de verslaglegging kan niet worden achterhaald of deze patiënt klachten heeft ondervonden. De laatste patiënt heeft colitis ontwikkeld door de immunotherapie behandeling. Deze patiënt had dusdanig klachten dat de behandeling is gestaakt. De laatste FDG-PET/CT scan toonde een stabiel beeld met normalisatie ten aanzien van de darmen. Patiënten met colitis of gastritis zijn na de diagnose behandeld met prednison.

Discussie en conclusie

Deze studie onderzocht de meerwaarde van het scannen van de onderste extremiteiten bij een total body FDG-PET/CT-scan voor patiënten met een primair melanoom boven de liesregio. Uit deze studie is gebleken dat bij geen enkele patiënt hotspots in de onderste extremiteiten invloed hadden op het behandelplan. Op basis hiervan kan gesteld worden dat het scannen van de onderste extremiteiten beperkte meerwaarde heeft.

In deze studie is gebruik gemaakt van een patiëntenpopulatie van 113 patiënten die zijn geselecteerd op leeftijd, geslacht, Breslow-dikte en de locatie van het primaire melanoom. De locaties van het primaire melanoom waren verdeeld in vier onderdelen van het lichaam. Hieruit bleek dat wanneer de primaire tumor locatie zich in de bovenste extremiteiten bevond, vaker hotspots zichtbaar waren in de onderste extremiteiten, dan in vergelijking met primaire tumor locaties in het hoofd/hals, thorax of abdomen/bekken gebied. Daarnaast is gebleken dat de grootte van het primaire melanoom en de mate van metastasering naar de onderste extremiteiten geen verband hebben. Bij het uitvoeren van de Chi-kwadraat toets en de independent sample t-test is gebleken dat leeftijd en geslacht geen verband hebben met de hotspots in de onderste extremiteiten.

Van de 29 patiënten die werden behandeld met immunotherapie, hebben vijf immuno-fenomenen ontwikkeld. Eén patiënt heeft artritis ontwikkeld en vier patiënten hebben colitis/gastritis ontwikkeld. De patiënt met artritis was een belangrijk gegeven in het onderzoek, omdat dit fenomeen een hotspot in de onderste extremiteiten liet zien, welke geen invloed had op het behandelplan. De patiënt werd behandeld met nivolumab in combinatie met BRAF/MEK remming. BRAF/MEK remmers vallen niet onder immunotherapie en kunnen geen artritis veroorzaken^{1, 9}. Door dit gegeven werd BRAF/MEK remming in combinatie met immunotherapie wel geselecteerd. De klachten die de patiënt had ondervonden tijdens de immunotherapie behandeling werden verzameld om te kijken of deze daar een behandelingen voor kreeg en verdere medicatie ontving. Bijwerkingen van medicatie kunnen namelijk leiden tot het afbreken van de immunotherapie behandeling.

In de studie van Osman et al. (2010) wordt geconcludeerd dat door het gebruik van een total-body scan de nauwkeurigheid van de stadiëring kan toenemen en de behandelingen van kankerpatiënten kan veranderen. Ook kan dit helpen bij het selecteren van meerdere biopsie locaties, waardoor onnodige invasieve chirurgische procedures vermeden kunnen worden. Ook onnodige beeldvorming zal worden geëlimineerd, samen met de tijd en kosten die dit teweeg brengt.⁵ Aan de andere kant laat de studie van Tan et al. (2012) zien dat de routine van kruin tot proximale femur adequaat is voor deze subgroep patiënten. In deze studie werd bij 1% van de scans een onverwachte primaire tumor of metastasen van een maligne melanoom gevonden in het hoofd of de onderste extremiteiten, die zelden extra klinische relevantie boden en het behandelplan minimaal veranderde.⁴ Ook Ploutznikoff et al. (2017) en Lazaga et al. (2013) geven aan dat het mee scannen van de onderste extremiteiten weinig toegevoegde waarde heeft.^{21, 22} In de review van van der Hiel et al. (2019) wordt geadviseerd dat het scanprotocol voor het zoeken naar metastasen gespecificeerd moet worden op basis van de primaire tumor locatie. Naar hun mening is het scannen van een total body PET/CT alleen nodig wanneer de primaire tumor niet bekend is of wanneer de primaire tumor zich in de onderste extremiteiten bevindt. Deze aanpak optimaliseert de scankwaliteit en de effectiviteit, waardoor de kans op het missen van relevante informatie verwaarloosbaar wordt.²³ Tot slot toont van den Berk et al. (2019) aan dat de total body PET/CT geen aanvullende informatie geeft bij patiënten met een melanoom, in vergelijking met een gelimiteerde total body PET/CT scan. Van de 212 scans die zij hebben geïncludeerd, is geen enkele scan gevonden waarbij metastasen zichtbaar waren in de onderste extremiteiten wanneer de primaire tumor locatie zich niet in de onderste extremiteiten bevond.²⁴

Deze studie bevat een aantal zwaktes. Ten eerste was sprake van een kleine patiëntenpopulatie van 113 patiënten, wat resulteerde in een lagere betrouwbaarheid van het onderzoek. Om dit onderzoek betrouwbaar uit te kunnen voeren, was volgens de poweranalyse een patiëntenpopulatie van 256 patiënten vereist. Ten tweede bestond de patiëntenlijst niet alleen uit melanoompatiënten, waardoor

veel patiënten geëxcludeerd werden voor deze studie. In deze lijst stonden veel pathologiën waarbij ook een total body PET/CT werd gemaakt, met name patiënten met lymfomen, myelomen, breuken of infecties. Ten derde was het verslag bij 23 patiënten niet beschikbaar. Tot slot werden bij het opzoeken van de immuno-fenomenen bij de patiënten onder behandeling van immunotherapie in sommige gevallen beelden bekeken uit het jaar 2018. In het protocol van de afdeling NGMB in het UMCG werden voor 10-12-2018 gelimiteerde total body scans gemaakt bij patiënten met een primair melanoom boven de liesregio. Uit deze scans werden geen immuno-fenomenen gevonden in de onderste extremiteiten. Dit kan mogelijk leiden tot een minder betrouwbaar resultaat. Daarentegen was het wel mogelijk in deze situatie een gelimiteerde total body scan uit 2018 en 2019 met elkaar te vergelijken en bleek uit het verslag dat hotspots in de onderste extremiteiten gemist waren.

Ondanks de limitaties, is de uitkomst van deze studie vergelijkbaar met de studies die concludeerden dat het geen meerwaarde heeft om een total body FDG-PET/CT scan uit te voeren bij patiënten met een primair melanoom boven de liesregio. Uit het onderzoek van Tan et al. (2012) bleek dat op 29 van de 398 scans (7.2%) hotspots in de onderste extremiteiten zichtbaar waren. Hiervan waren op 5 van de 398 scans (1.2%) onverwachte hotspots in de onderste extremiteiten zichtbaar die van een primaire maligne melanoom afkomstig waren.⁴ In deze studie was bij geen enkele scan een hotspot in de onderste extremiteiten gevonden die invloed had op het behandelplan. Omdat van den Berk et al.(2019) en van van der Hiel et al.(2019) dezelfde uitkomsten hebben als deze studie kan gesteld worden dat het FDG-PET/CT scan protocol in Nederland aangepast kan worden. Op landelijk niveau kan de scanlengte teruggebracht worden van een total body naar een torso scan. Echter heeft deze 'underpowered' studie geen betrouwbaar resultaat kunnen geven en bleven vragen in dit onderzoek onbeantwoord. Onder andere de vraag of de grootte en locatie van het primaire melanoom de mate van metastasering beïnvloedt. In de toekomst zou hier met een grotere onderzoekspopulatie meer onderzoek naar gedaan kunnen worden.

Bij zes patiënten waren de hotspots in de onderste extremiteiten metastasen van het primair melanoom. Echter hadden deze metastasen allemaal geen invloed op het behandelplan. Dit kwam doordat alle patiënten ook metastasen elders in het lichaam hadden. Hierdoor stond de behandeling voor deze patiënten al vast en veranderden de hotspots in de onderste extremiteiten het plan voor de behandeling niet. Wanneer alleen hotspots in de onderste extremiteiten gevonden waren en nergens elders in het lichaam hadden deze wel invloed gehad op het behandelplan.

Het niet scannen van de onderste extremiteiten heeft een aantal voordelen voor de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming van het UMCG. Het zorgt voor minder scantijd en hierop volgend post-processing tijd per patiënt, waardoor meer patiënten op één dag gescand kunnen worden. Tevens liggen patiënten minder lang op de onderzoekstafel en is de kans op bewegingsartefacten kleiner. Daarnaast gaat de stralingsbelasting omlaag, omdat de onderste extremiteiten op de CT-scout voor anatomische lokalisatie en op de CT-scan niet worden meegenomen. Dit geldt met name voor jongere patiënten en patiënten die herhaaldelijk komen voor follow-up scans.⁴

In deze studie is aangetoond dat binnen de populatie bij geen enkele patiënt hotspots in de onderste extremiteiten zichtbaar waren die invloed hebben op het behandelplan. Daarom kan uit deze studie geconcludeerd worden dat het meenemen van de onderste extremiteiten in het total body field of view beperkte meerwaarde heeft, omdat dit nauwelijks klinisch relevante informatie oplevert en dit het behandelplan niet beïnvloedt.

Bibliografie

1. Kanker.nl KK. Kanker.nl; 2018. Geraadpleegt op 2020 maart 23. Beschikbaar via: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/melanoom/wat-is/uitgezaaid-melanoom>.
2. Doodsoorzakenstatistiek CBS. Volksgezondheid en zorg: Sterfte huidkanker; 2019. Geraadpleegt op 2020 mei 23. Beschikbaar via: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/huidkanker/cijfers-context/sterfte-en-overleving#node-sterfte-huidkanker>.
3. Broek W van den. Nucleaire Geneeskunde. Vierde ed. Amsterdam: Reed Business; 2014. p. 165-8.
4. Tan JC, Chatterton BE. Is there an added clinical value of "true"whole body (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with malignant melanoma? Hell J Nucl Med. 2012;15(3):202-5.
5. Osman MM, Chaar BT, Muzaffar R, Oliver D, Reimers HJ, Walz B, et al. 18F-FDG PET/CT of patients with cancer: comparison of whole-body and limited whole-body technique. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(6):1397-403.
6. Aide N, Hicks RJ, Tourneau C Le, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(1):238-50.
7. Onbekend. JouwWeb. De anatomie van een melanoom; 2016. Geraadpleegt op 2020 maart 23. Beschikbaar via: <https://huidkanker.jouwweb.nl/melanoom>.
8. Onbekend. Wikipedia; 2020. Geraadpleegt op 2020 maart 15. Beschikbaar via: <https://nl.wikipedia.org/wiki/Melanoom>.
9. Stichting melanoom. Melanoom herkennen. Geraadpleegt op 2020 maart 26. Beschikbaar via: <https://www.stichtingmelanoom.nl/melanoom-herkennen>.
10. Belhocine TZ, Scott AM, Even-Sapir E, Urbain JL, Essner R. Role of nuclear medicine in the management of cutaneous malignant melanoma. J Nucl Med. 2006;47(6):957-67.
11. Njoo MD. huisarts.com; 2016. Geraadpleegt op 2020 maart 31. Beschikbaar via: <https://www.huisarts.com/huidaandoeningen/melanoom-huidkanker/>
12. Onbekend. De Breslow-dikte Leids Universitair Medisch Centrum. Geraadpleegt op 2020 maart 31. Beschikbaar via: https://coo.lumc.nl/div1/lumc_hlk_ond//melanoom/breslow.htm.
13. Onbekend. TNM-classificatie. Onconline; 2016. Geraadpleegt op 2020 april 2. Beschikbaar via: https://www.onconline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=40075&richtlijn_id=1014.
14. Stichting PALGA. landelijk PALGA protocol: Melanoom van de huid. 2019. p. 1-26.
15. The American Cancer Society medical and editorial content team. American Cancer Society; 2019. Geraadpleegt op 2020 mei 23. Beschikbaar via: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/by-stage.html>.
16. Zelman M, Tomparay E, Raymond J, Holdaway P, Mulvihill ML. Pathologie. Zevende ed. Amsterdam: Pearson Benelux; 2014. p. 12-6.
17. UMCG. Herkennen en Behandelen. Symposium over bijwerkingen van immunotherapie. 2019; p. 2.
18. Rijksoverheid. Rijksoverheid.nl; Geraadpleegt op 2020 april 9. Beschikbaar via: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/rechten-van-patient-en-privacy/rechten-bij-een-medische-behandeling/rechten-en-plichten-bij-medische-behandeling>.
19. Boot JMD. Organisatie van de gezondheidszorg. Derde ed. Assen: Koninklijke van Gorcum; 2015. p. 234-5.

20. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):143-52.
21. Plouznikoff N, Arsenault F. Clinical relevance of 18F-FDG PET/CT lower-limb imaging in patients with malignant cutaneous melanoma. *Nucl Med Commun.* 2017;38(12):1103-8.
22. Lazaga FJ, Oz OK, Adams-Huet B, Anderson J, Mathews D. Comparison of whole-body versus limited whole-body 18F-FDG PET/CT scan in malignant cutaneous melanoma. *Clin Nucl Med.* 2013;38(11):882-4.
23. Hiel B van der, Haar SA van der, Wut-van der Veen BJ de, Haanen JBAG, Akkooi ACJ van, Stokkel MPM. Limited whole-body FDG PET/CT in malignant melanoma; can we use the primary tumour site as an indicator for the imaging field of view? *tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde.* 2019; 41(1): 2130-7.
24. Berk AM van den, Esser JP. Clinical benefit of routine true-whole-body 18F-FDG PET/CT for patients with malignant melanoma. *tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde.* 2019; 41(2): 2197-200.