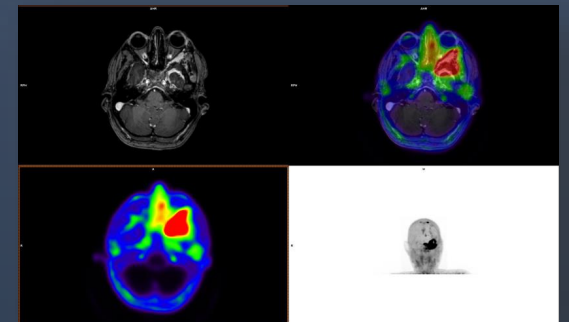


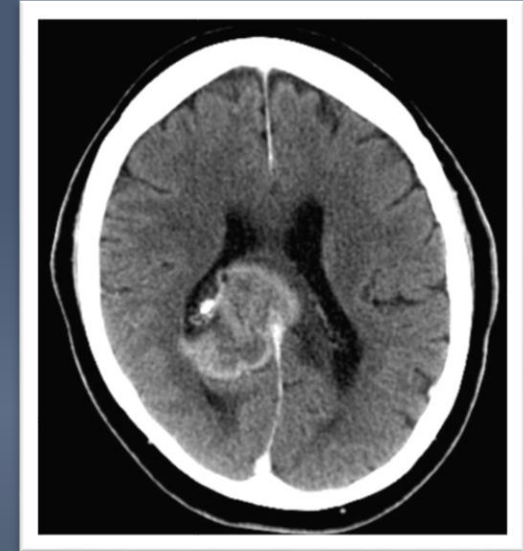
# Nuklearmedicinsk diagnostik vid hjärntumörer

Martijn van Essen, specialistläkare nuklearmedicin  
Nuklearmedicinskt Vårmöte, Jönköping, 2025-05-22



# Nuklearmedicinsk diagnostik vid hjärntumörer

- Kort introduktion om hjärntumörer
- Nuklearmedicin:
  - Fokus på PET med aminosyror
    - Framförallt F-18-FET
  - Mycket kort om F-18-FDG



# Introduktion

1500 nya fall (vuxna) med primärtumör i hjärna eller ryggmärg per år i Sverige

- Gliom, cirka 40%
- Meningiom, cirka 33% (PET med  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC)
- *Många andra typer...*

- Hjärntumörer
  - Klassifikation som låg- eller höggradiga
  - Subtyper enligt histopatologiska och molekylära markörer

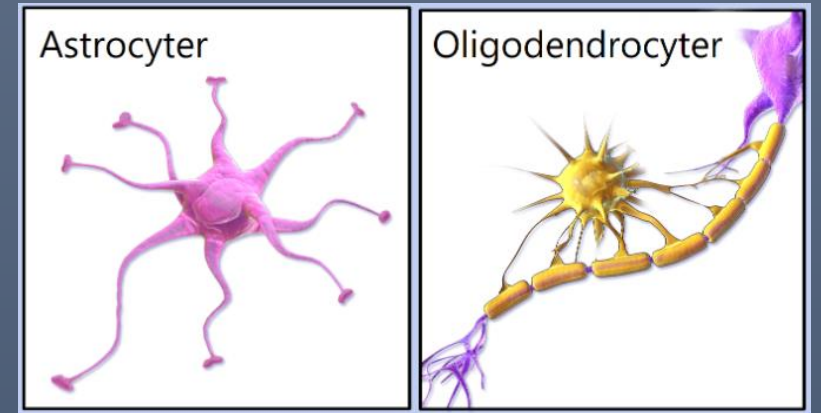
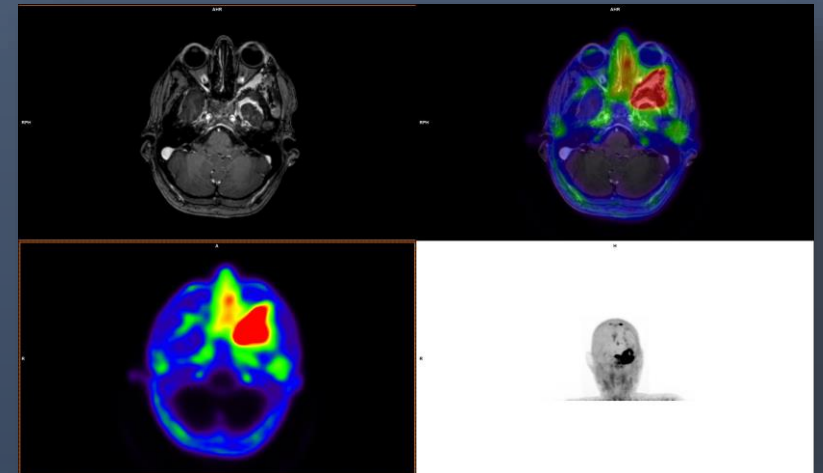


Bild: wikipedia



Meningiom: Ga-68-DOTATOC PET, och MR

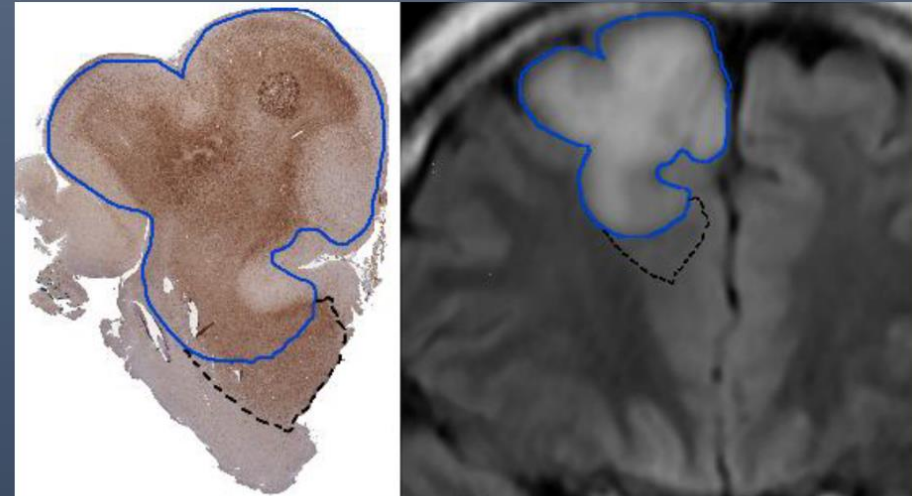
# Introduktion

- Vanliga symtom gliom/glioblastom
  - Epileptiskt anfall (i 90% av låggradiga gliom, i 50% av höggradiga gliom)
  - Fokala bortfallssymtom (mest vanligt vid snabbt växande tumörer)
  - Mer diffusa psykiska symtom
  - Kognitiv påverkan
- Huvudvärk förekommer ofta, men sällan som enda debutsymtom

# Introduktion

- Gliom/glioblastom
  - Svårt att bota trots operation, strålbehandling, kemo
    - Svårt att operera med stora marginaler i hjärnan
    - Infiltrativ växt
    - Behandlingsresistent, t.ex. mot strålning
    - Ibland hög proliferation
    - Blod-hjärnbarriär
- Grad 4, glioblastom:
  - median överlevnad 12-18 må

Tumörinfiltration: finns även hos IDH-muterade gliom



Blå linje: radiologiska tumörgräns  
Svart prickad linje: tumörens histologiska gräns

Zetterling et al, Neurosurgery 2020

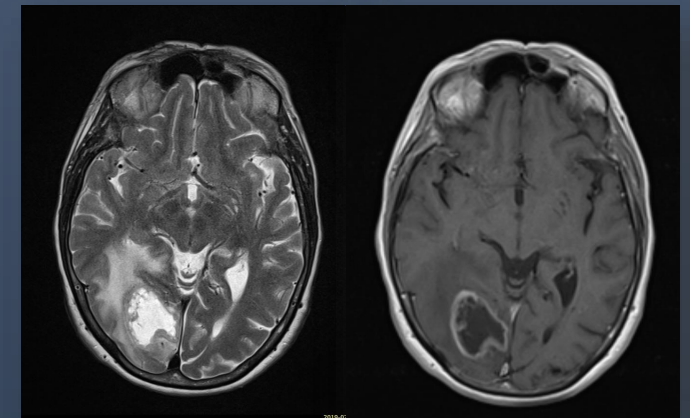
# Introduktion

- Utredning Nationellt vårdprogram tumörer i hjärna, ryggmärg och dess hinnor 2023
  - Bilddiagnostik
    - DT görs oftast primärt
    - Bör kompletteras med MR
  - PET för
    - Differentialdiagnostik mellan tumör och annan lesion
    - Bedöma tumörutbredning inför olika terapeutiska åtgärder
    - Differentialdiagnostik mellan tumörprogress och behandlingsrelaterade förändringar

CT-bild



MR-bilder



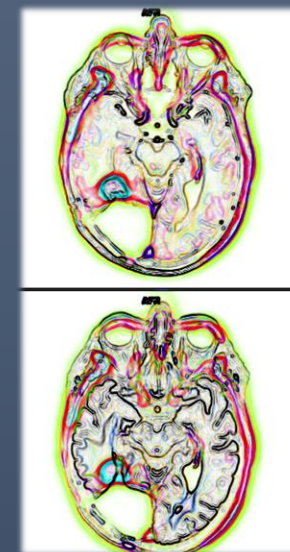
# Nuklearmedicin vid gliom / glioblastom

- MR viktigast inom bilddiagnostik
  - Allt mer avancerade sekvenser
  - Ibland svårt att bedöma nyupptäckta förändringar (differentialdiagnostiskt) eller skilja mellan tumör eller post-terapeutiska förändringar
- Nuklearmedicin
  - Diagnostik med radioaktiva ämnen, PET
    - Olika tracers
    - Olika indikationer
  - *Behandling med radioaktiva ämnen: theranostics.....*



# Nuklearmedicin vid gliom / glioblastom

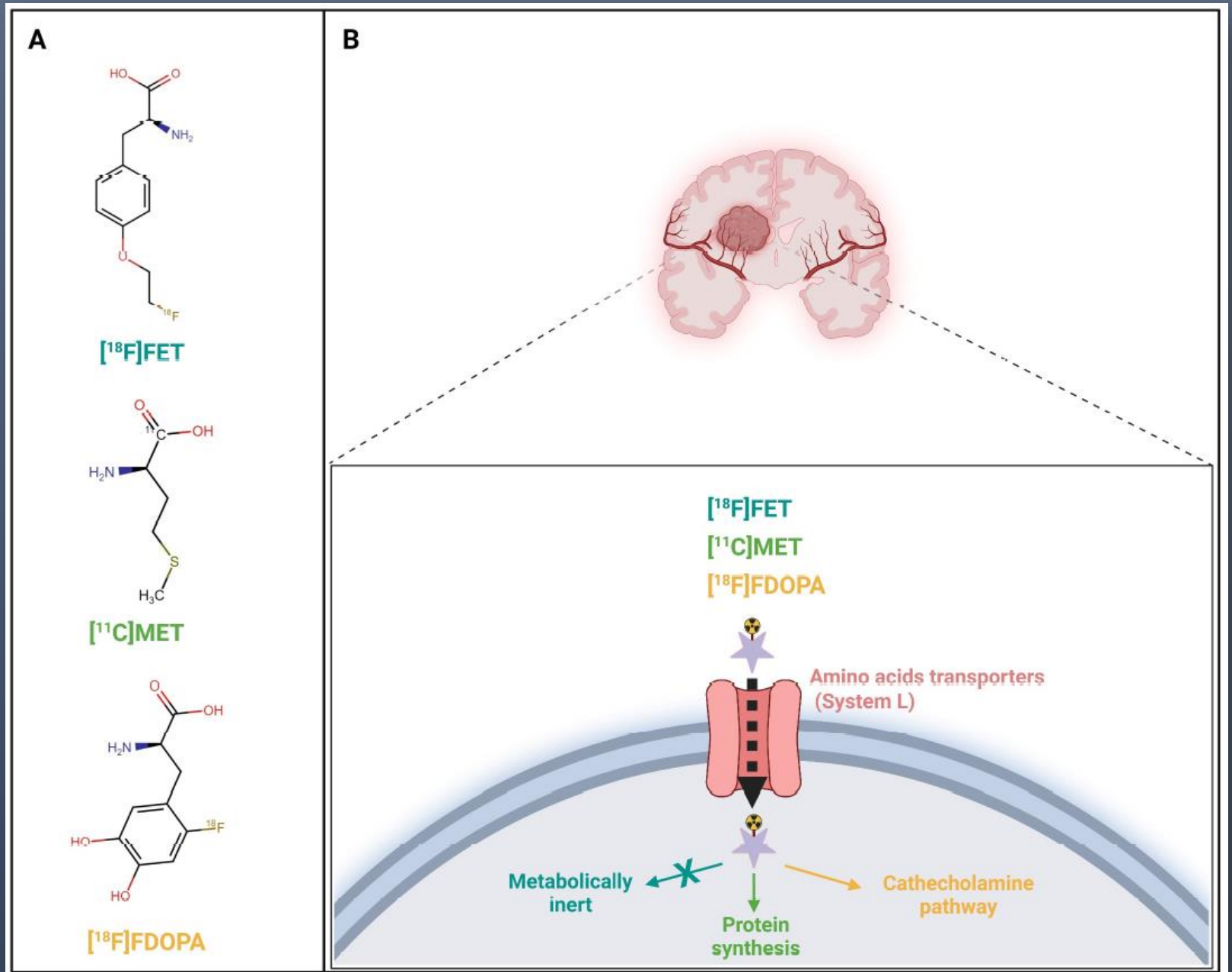
- Olika spårämnen:
  - Kliniskt framförallt radioaktiva **aminosyror**:
    - [ $^{18}\text{F}$ ]FET: O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)-L-tyrosine, **F-18-FET** (används t.ex. på Sahlgrenska)
    - [ $^{11}\text{C}$ ]MET: methyl-[ $^{11}\text{C}$ ]-methionine
    - [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA: 6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-dopa, 3,4-dihydroxy-6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-phenylalanine
  - [ $^{18}\text{F}$ ]FDG
  - *Övriga:*
    - *CXCR4? PSMA? FAP? uPAR? ....*



# PET med radioaktiva aminosyror

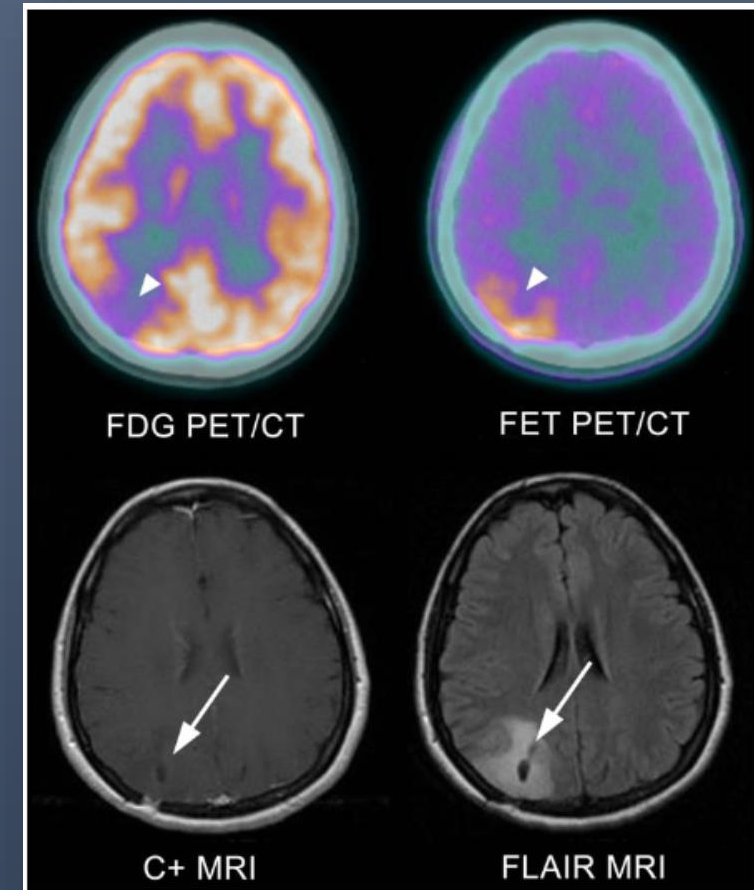
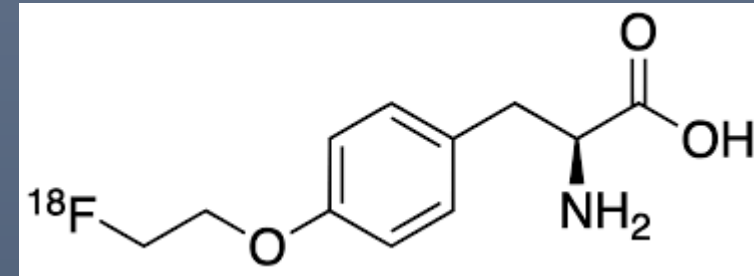
LAT: L-type aminosyratransportör

Contribution of  $[^{18}\text{F}]\text{FET}$  PET in the Management of Gliomas, from Diagnosis to Follow-Up: A Review. Robert JA et al. Pharmaceuticals 2024, 17, 1228. <https://doi.org/10.3390/ph17091228>



# F-18-FET PET

- F-18-Fluoro-etyl-tyrosin (FET)
  - radioaktivt markerad aminosyra
- Fysiologiskt lågt upptag
  - Cortex
  - Kärn, basala ganglia, hud, spottkörtlar
  - **Stor skillnad jmf med FDG**
- F-18: T<sub>1/2</sub> 110 min
- Dynamisk insamling möjlig



# FET PET: i praktiken på Sahlgrenska

- Varje remiss för FET PET/CT skickas även till Radiologi för att se om en ny MR ska bokas
- Förberedelser
  - Fasta i 4 timmar innan injektion
- FET PET undersökning
  - Huvudstöd
  - **Dynamisk insamling:** 0 – 40 minuter efter injektion
  - **Statisk insamling:** 20 – 40 minuter efter injektion
    - Vid frågeställning recidiv/progress versus behandlingsrelaterade förändringar



# FET PET: i praktiken

- **Dynamisk insamling**

- Rekonstruktion olika tidframes
  - Följa upptagsintensitet över tid (time activity curve)

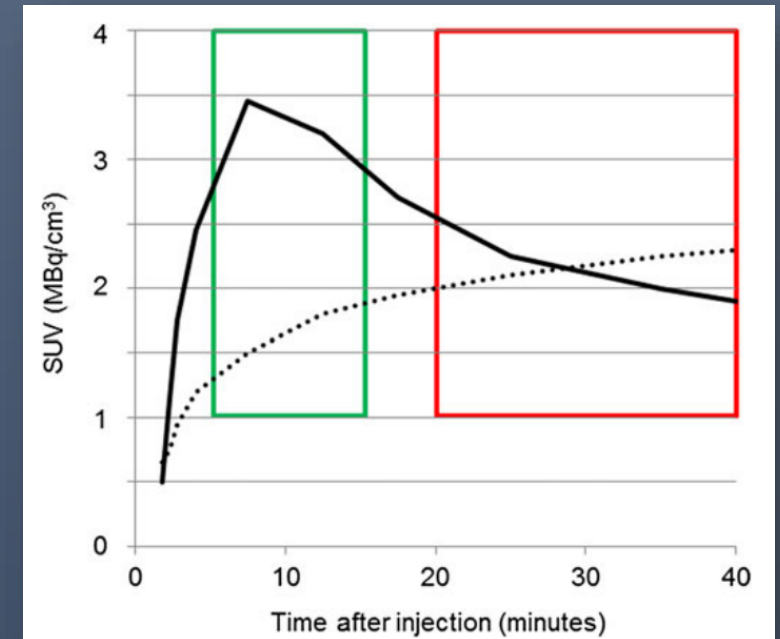
- Varför dynamisk?

- Bättre skilja mellan låggradiga och höggradiga tumörer / tumörområden

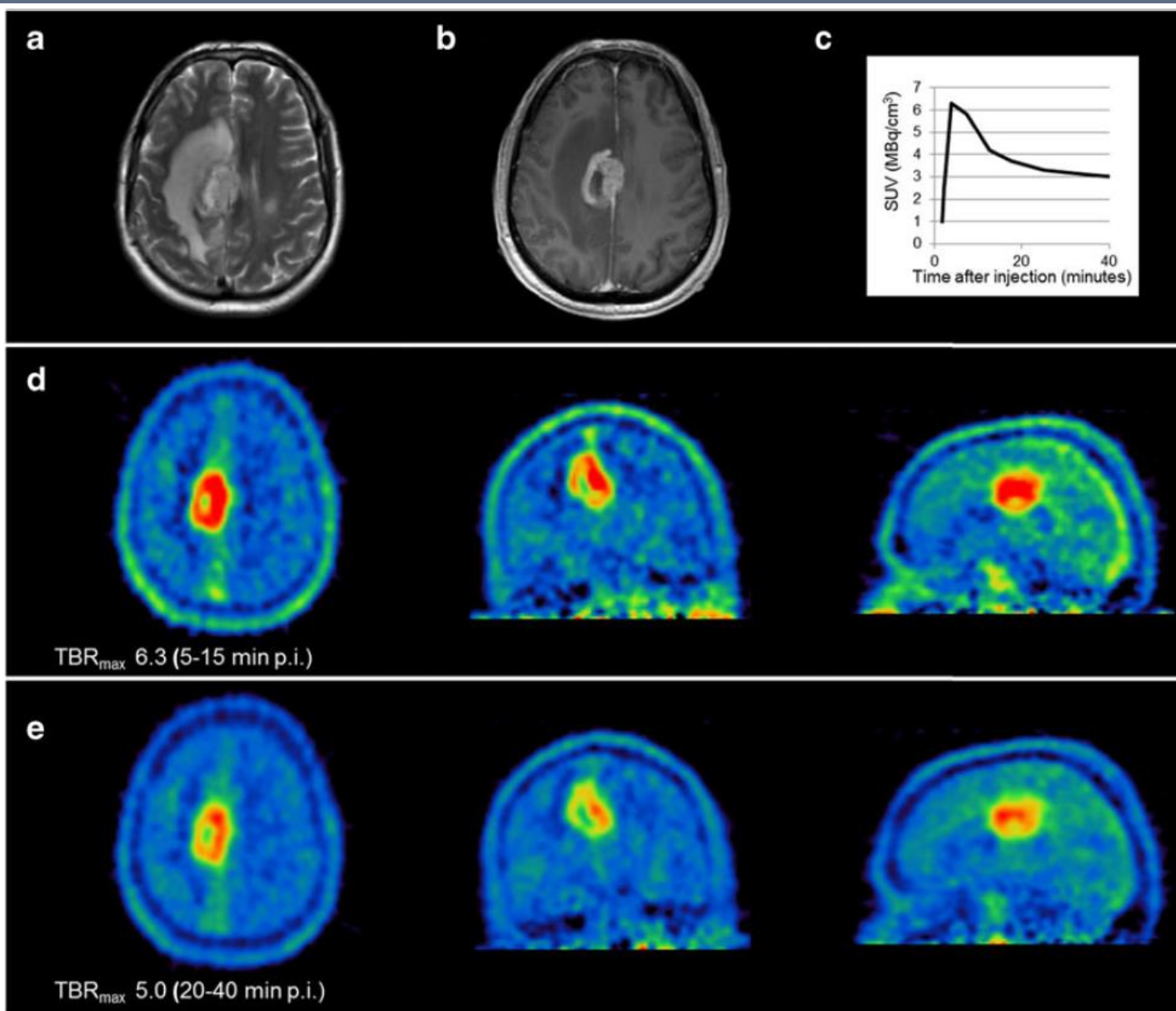
- **SUVmax stigande: låggradigt gliom**

- **Tidig SUVmax / "Time-to-peak" (TTP): höggradigt gliom**

- Underlättar val av området för eventuell biopsi
- Följa transformation av låggradiga tumörer till höggradiga tumörer



Early static <sup>18</sup>F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans Albert NL et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43:1105–1114  
DOI 10.1007/s00259-015-3276-2



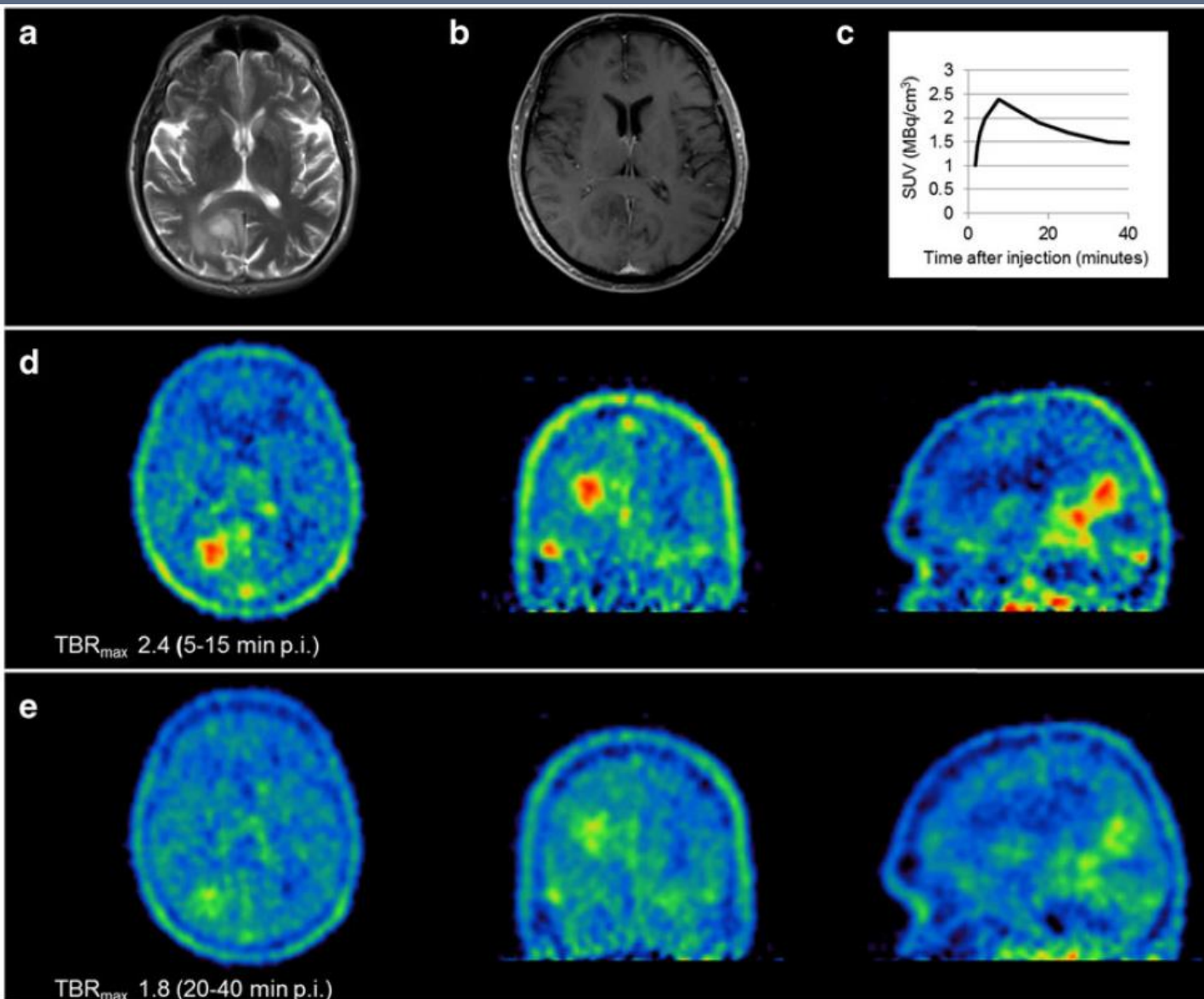
**Fig. 3** Visual example of a glioblastoma multiforme (WHO grade IV) in the right parietal lobe with typical decrease of the time activity curve after very early peak around 5 min p.i., higher  $TBR_{max}$  and more intense tumour presentation in the 5–15 min p.i. than in the standard 20–40 min p.i. summation. a) axial T2 weighted MRI; b) axial T1

weighted contrast enhanced MRI; c) kinetic analysis with time activity curve of tumoral  $^{18}F$ -FET uptake; d) early 5–15 min p.i. summation  $^{18}F$ -FET-PET: axial, coronal, and sagittal slices; e) standard 20–40 min p.i. summation  $^{18}F$ -FET-PET: axial, coronal, and sagittal slices

# FET PET: Dynamisk

- Tidigt SUVmax:
  - Grad 4 (glioblastom)

Early static  $^{18}F$ -FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans Albert NL et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43:1105–1114  
DOI 10.1007/s00259-015-3276-2



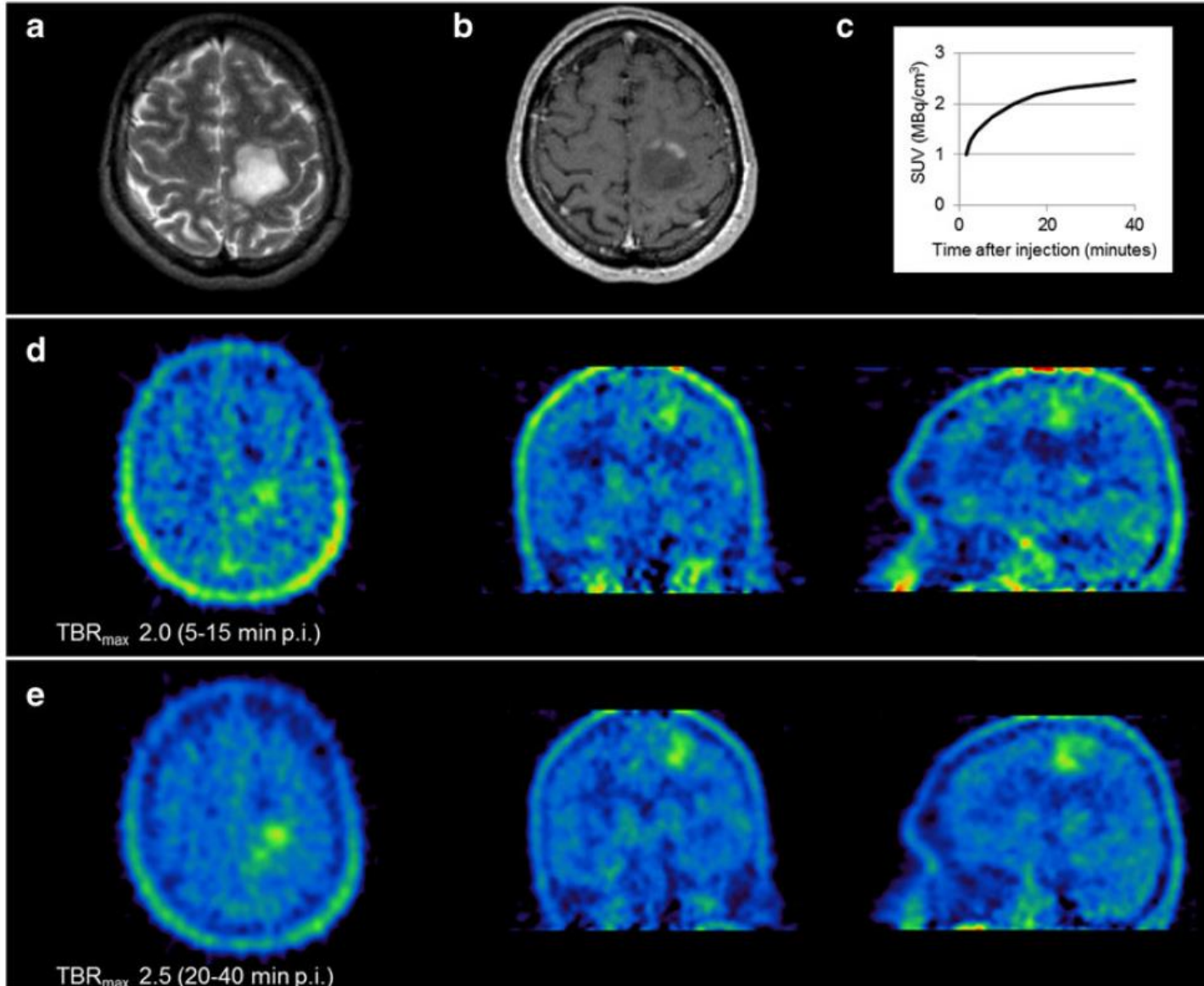
# FET PET: Dynamisk

- Tidigt SUVmax:
  - Grad 3
  - Ingen kontrastladdning på MR

Fig. 4 Visual example of an anaplastic astrocytoma (WHO grade III) in the right occipital lobe with decreasing time activity curve after an early peak, with higher  $TBR_{max}$  and visually better tumour delineation in the 5–15 min p.i. summation. a) axial T2 weighted MRI; b) axial T1 weighted

contrast enhanced MRI; c) kinetic analysis with time activity curve of tumoral  $^{18}F$ -FET uptake; d) early 5–15 min p.i. summation  $^{18}F$ -FET-PET: axial, coronal, and sagittal slices; e) standard 20–40 min p.i. summation  $^{18}F$ -FET-PET: axial, coronal, and sagittal slices

Early static  $^{18}F$ -FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans Albert NL et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43:1105–1114  
DOI 10.1007/s00259-015-3276-2



**Fig. 5** Visual example of a diffuse astrocytoma (WHO grade II) in the left fronto-parietal lobe with characteristic increasing time activity curve and slightly higher TBRmax as well as slightly better visual delineation in the standard 20–40 min p.i. summation, however, a pathologic  $^{18}\text{F}$ -FET enhancement can also be detected in the 5–15 min p.i. summation. a)

axial T2 weighted MRI; b) axial T1 weighted contrast enhanced MRI; c) kinetic analysis with time activity curve of tumoral  $^{18}\text{F}$ -FET uptake; d) early 5–15 min p.i. summation  $^{18}\text{F}$ -FET-PET: axial, coronal, and sagittal slices; e) standard 20–40 min p.i. summation  $^{18}\text{F}$ -FET-PET: axial, coronal, and sagittal slices

# FET PET: Dynamisk

- Sent SUVmax:
  - Grad 2

Early static  $^{18}\text{F}$ -FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans Albert NL et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43:1105–1114  
DOI 10.1007/s00259-015-3276-2

# FET PET Dynamiska bilder:

- Svårt i praktiken, sällan tydligt "tidig max"
  - Vissa sjukhus kör inte dynamiska bilder (längre)
    - På Sahlgrenska i alla fall vid primärdiagnostik

## • WHO KLASSIFIKATION ÄNDRAS ÖVER TIDEN

Astrocytoma, IDH-mutant  
(CNS WHO grades 2-4)

Oligodendroglioma,  
IDH-mutant and 1p19q codeleted  
(CNS WHO grades 2-3)

Glioblastoma, IDH-wildtype  
(CNS WHO grade 4)  
Note: IDH-wildtype astrocytic tumours not fulfilling the required criteria for GBM will be designated as diffuse astrocytoma, NEC

Category	Gliomas, glioneuronal tumours and neuronal tumours						Choroid plexus tumours	Embryonal tumours		Pineal tumours	Mesenchymal/Non-Meningothelial Tumours	Tumours of the sellar region	
	Family	Adult-type diffuse gliomas	Paediatric-type high-grade diffuse gliomas	Paediatric-type low-grade diffuse gliomas	Circumscribed astrocytic gliomas	Glioneuronal and neuronal tumours		Ependymal tumours	Medulloblastoma				Other CNS Embryonal tumours
Types	Astrocytoma, IDH-mutant	Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	Diffuse astrocytoma, MYB or MYBL1-altered	High-grade astrocytoma with ploid features	Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters (DGONC)	Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive	Choroid plexus papilloma	MB, WNT-activated	CNS neuroblastoma, FOXR2-activated	Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region, SMARCB1-mutant	Intracranial mesenchymal tumor, FET-CREB fusion positive (provisional type)	Pituitary blastoma	
	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	Polymorphous low grade neuroepithelial tumour of the young (PLNTY)	Pilocytic astrocytoma	Myxoid glioneuronal tumor	Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive	Atypical choroid plexus papilloma	MB, SHH-activated, TP53-wildtype	CNS tumour with BCOR internal tandem duplication and the provisional type (CNS tumour BCOR ITD)	Pineocytoma	CIC-rearranged sarcoma	Adamantinomatous craniopharyngioma	
	Glioblastoma, IDH-wildtype	Diffuse paediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype/IDH-wildtype	Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	Pleomorphic xanthoastrocytoma	Multinodular and vacuolating neuronal tumor (MVNT)	Posterior fossa group A (PFA) ependymoma	Choroid plexus carcinoma	MB, SHH-activated, TP53-mutant	Cribiform neuroepithelial tumour (CRINET)	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	Primary intracranial sarcoma, DICER1-mutant	Papillary craniopharyngioma	
		Infant-type hemispheric glioma	Angiocentric glioma	Subependymal giant cell astrocytoma	Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor	Posterior fossa group B (PFB) ependymoma		MB, non-WNT/non-SHH	Atypical teratoid/rhabdoid tumour (ATRT)	Pineoblastoma	Solitary fibrous tumour	Pituitary adenomas	Pituitary neuroendocrine tumour (PitNET)
				Chordoid glioma	Ganglioglioma	Spinal ependymoma, MYCN-amplified		MB, histologically defined	Embryonal tumour with multi-layered rosettes (ETMR)	Papillary tumor of the pineal region	Ewing sarcoma		
				Astroblastoma, MN1-altered	Desmoplastic infantile ganglioglioma/desmoplastic infantile astrocytoma	Myxopapillary ependymoma			CNS embryonal tumor				
					Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	Subependymoma							
					Papillary glioneuronal tumor								
					Rosette-forming glioneuronal tumor								
					Gangliocytoma								
				Dysplastic cerebellar gangliocytoma									
				Central neurocytoma									
				Extraventricular neurocytoma									
				Cerebellar liponeurocytoma									

Note: for Mesenchymal/Non-meningothelial tumours, only the group of "Uncertain differentiation" is shown.

WHO classification of CNS tumours 2021.

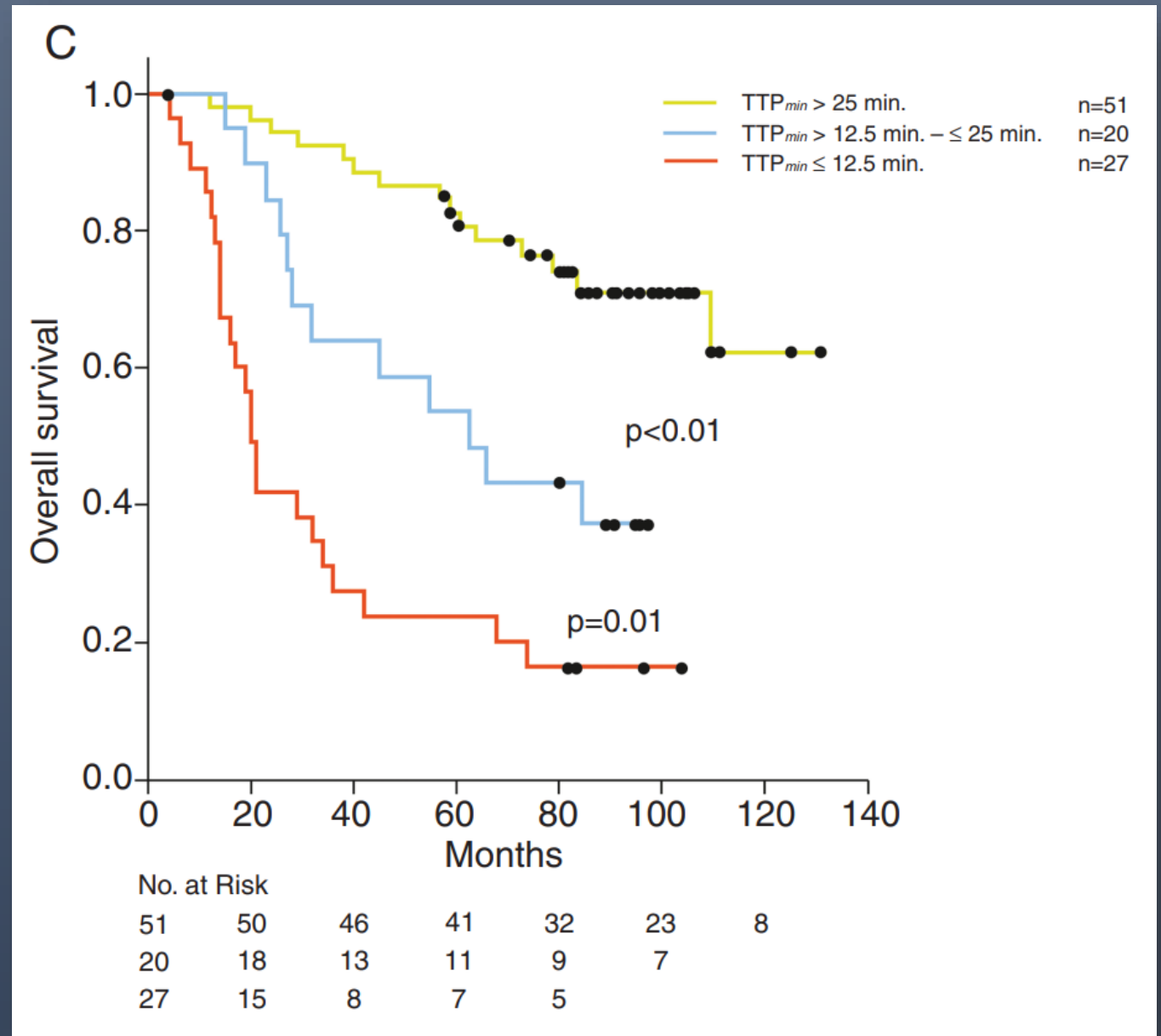
Note, new tumour types are in grey cells (compared to 2016)

2021 WHO classification of tumours of the central nervous system: a review for the neuroradiologist. McNamara C et al. *Neuroradiology* (2022) 64:1919–1950

<https://doi.org/10.1007/s00234-022-03008-6>

# FET PET: Dynamisk

- Prognostiskt värde?
  - Gadolinium-negativa tumörer
  - Sämre överlevnad i patienter med en tumör med tidig "Time-to-peak" på FET PET



Dynamic <sup>18</sup>F-FET PET is a powerful imaging biomarker in gadolinium-negative gliomas. Kunz M et al. Neuro Oncol. 2019 Feb 14;21(2):274-284. doi: 10.1093/neuonc/noy098

# PET med vid gliom/glioblastom

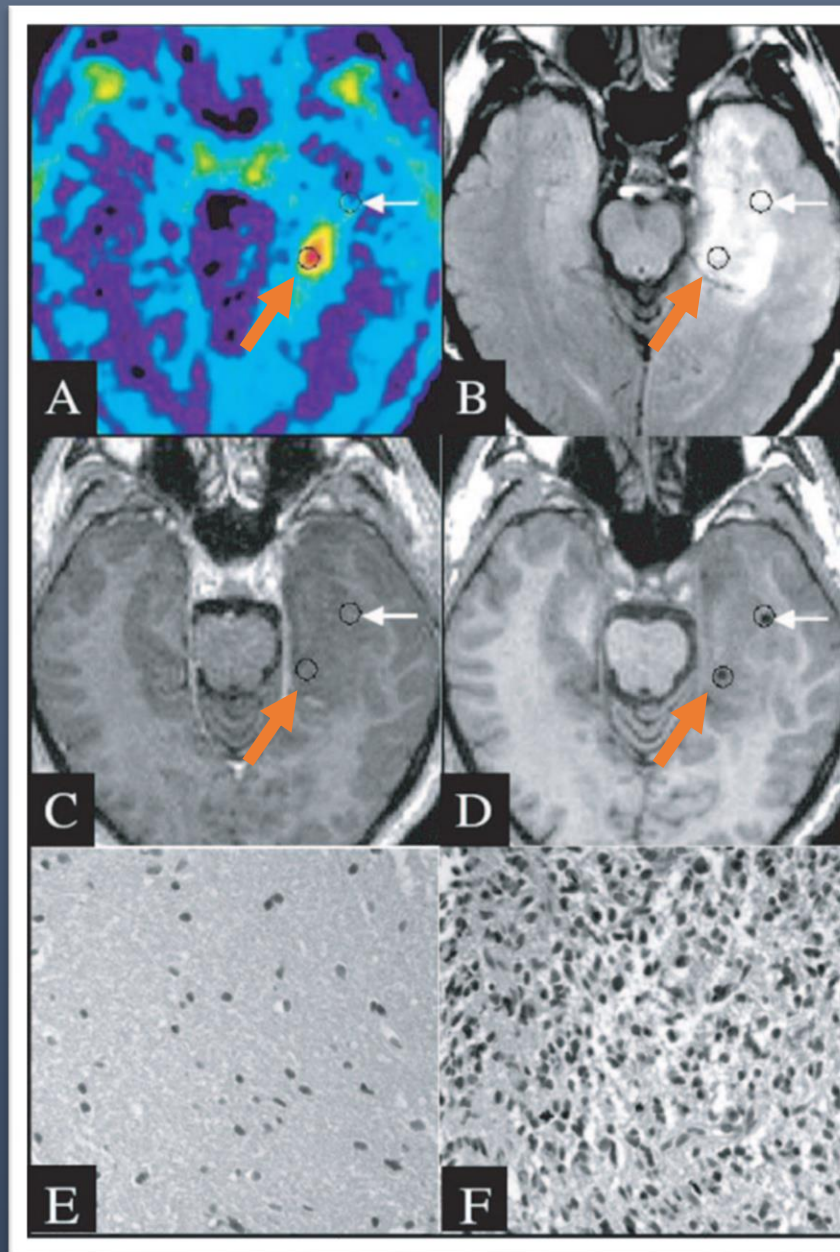
- Indikationer PET aminosyror
  - Primärdiagnostik
    - Differentialdiagnos mellan maligna och benigna förändringar
    - Roll prognos: differentiera låggradig vs höggradiga tumörer
    - Bestämma biopsiområde
    - Bedöma tumörutbredning inför operation och strålbehandling
  - Recidiv / progress
    - Differentiera mellan recidiv/progress och behandlingsrelaterade förändringar/ärr (pseudoprogres)
  - Uppföljning och terapiresponseevaluering
    - Detektera malign transformation vid grad I och II gliom
    - Effekt av strålbehandling och/eller medicinsk behandling
    - Skilja mellan respons eller pseudorespons vid anti-angiogen behandling

# PET med vid gliom/glioblastom

- Indikationer PET aminosyror
  - Primärdiagnostik
    - **Differentialdiagnos mellan maligna och benigna förändringar**
    - Roll prognos: differentiera lågradig vs höggradiga tumörer
    - Bestämma biopsiområde
    - Bedöma tumörutbredning inför operation och strålbehandling
  - Recidiv / progress
    - Differentiera mellan recidiv/progress och behandlingsrelaterade förändringar/ärr (pseudoprogres)
  - Uppföljning och terapiresponseevaluering
    - Detektera malign transformation vid grad I och II gliom
    - Effekt av strålbehandling och/eller medicinsk behandling
    - Skilja mellan respons eller pseudorespons vid anti-angiogen behandling

# FET PET

- Lesion-to-brain ratio eller “Tumor to Background ratio” (TBR)
  - >1,6 malignitet
- Biopsier från olika områden
  - Sensitivitet 92% (24/26)
  - Specificitet 81% (21/ 26)
- *(men oklart hur man har ritat exakt....)*



O med röd pil  
Ratio 2,7

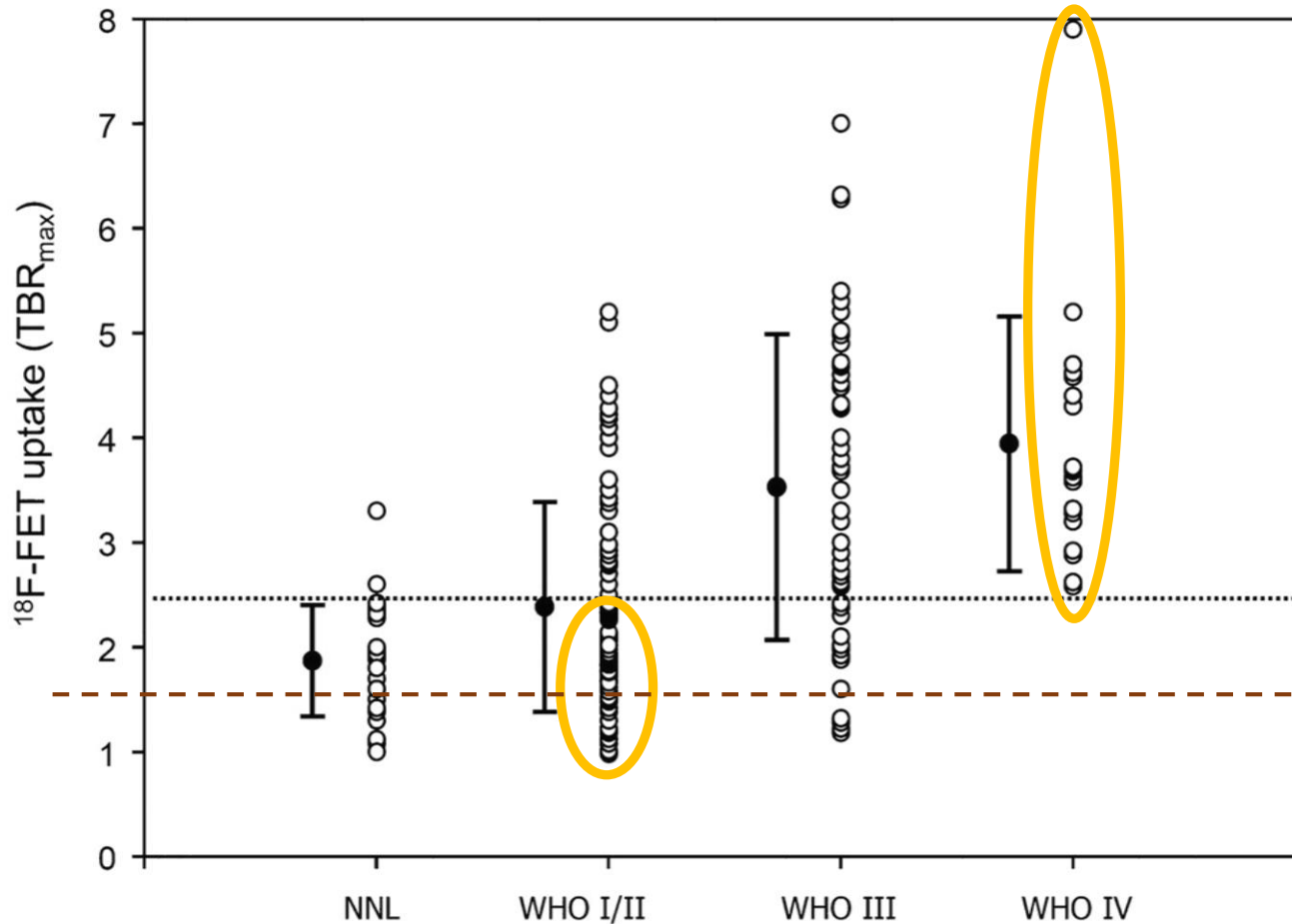
Biopsi (F) :  
anaplastisk  
astrocytom

O med vit pil:  
Ratio 1,1

Biopsi (E): ödem,  
reaktiv glios

O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. Pauleit D et al. Brain (2005), 128, 678–687. doi:10.1093/brain/awh399

# FET PET: gradiering



Fördelning av TBRmax av FET upptag i icke-neoplastiska förändringar och gliom med olika WHO grad.

Linjen visar det optimala värdet på **2,5** (ROC-analys) för att **skilja mellan malignitet och icke-neoplastiska förändringar**.

Alla grad 4 gliom är över 2,5  
Men många lågradiga gliom visar inte tydligt förhöjt upptag

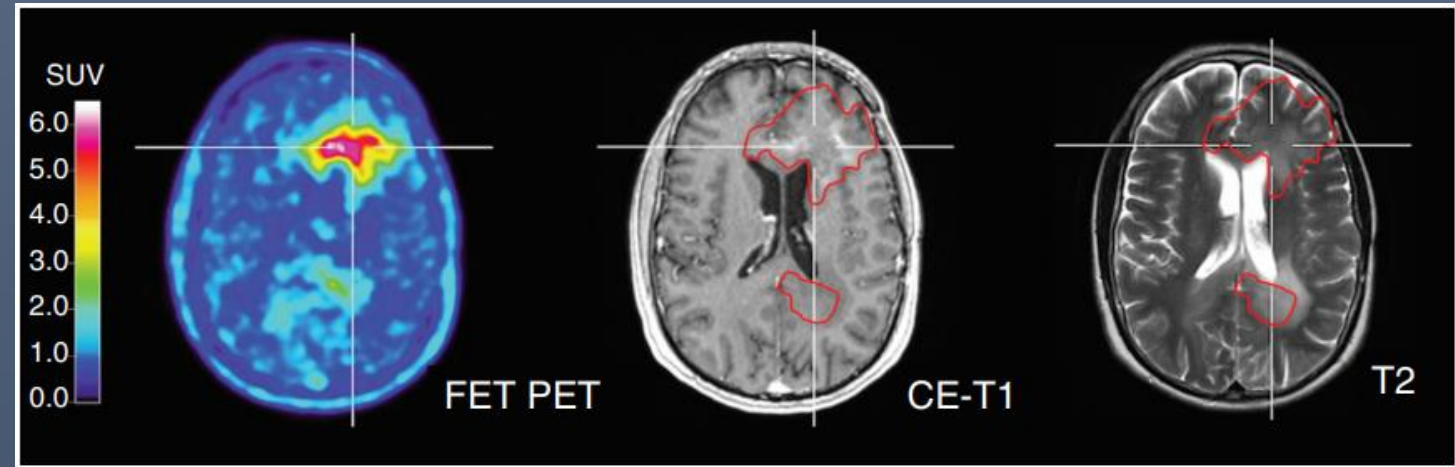
*Bakgrund:*

Större ROI över kontralateral cortex i ett område utan fynd på MR som inkluderar vit och grå substans

Diagnostic Performance of  $^{18}\text{F}$ -FET PET in Newly Diagnosed Cerebral Lesions Suggestive of Glioma. Rapp M et al. Journal of Nuclear Medicine Feb 2013, 54 (2) 229-235; DOI: 10.2967/jnumed.112.109603

# FET PET, bestämma metaboliskt aktiv volym

- PET-baserad strålbehandling vid primärbehandling
  - Även här TBR 1,6
- Inga större studier ännu, några på gång
- Finns indikationer
  - Sannolikt ett lovande sätt
  - Bättre avgränsning med FET PET av tumör
  - Vissa områden med högst upptag för "boost" / högre stråldos



Multi-fokalt IDH-wt glioblastoma:

FET PET baserat tumörmisstänkt område (TBRmax >1,6, avbildat som röd linje på MR)

FET-positivt område är större än områden med kontrastladdning eller högsignal på FLAIR MR

# FET PET Primärdiagnostik

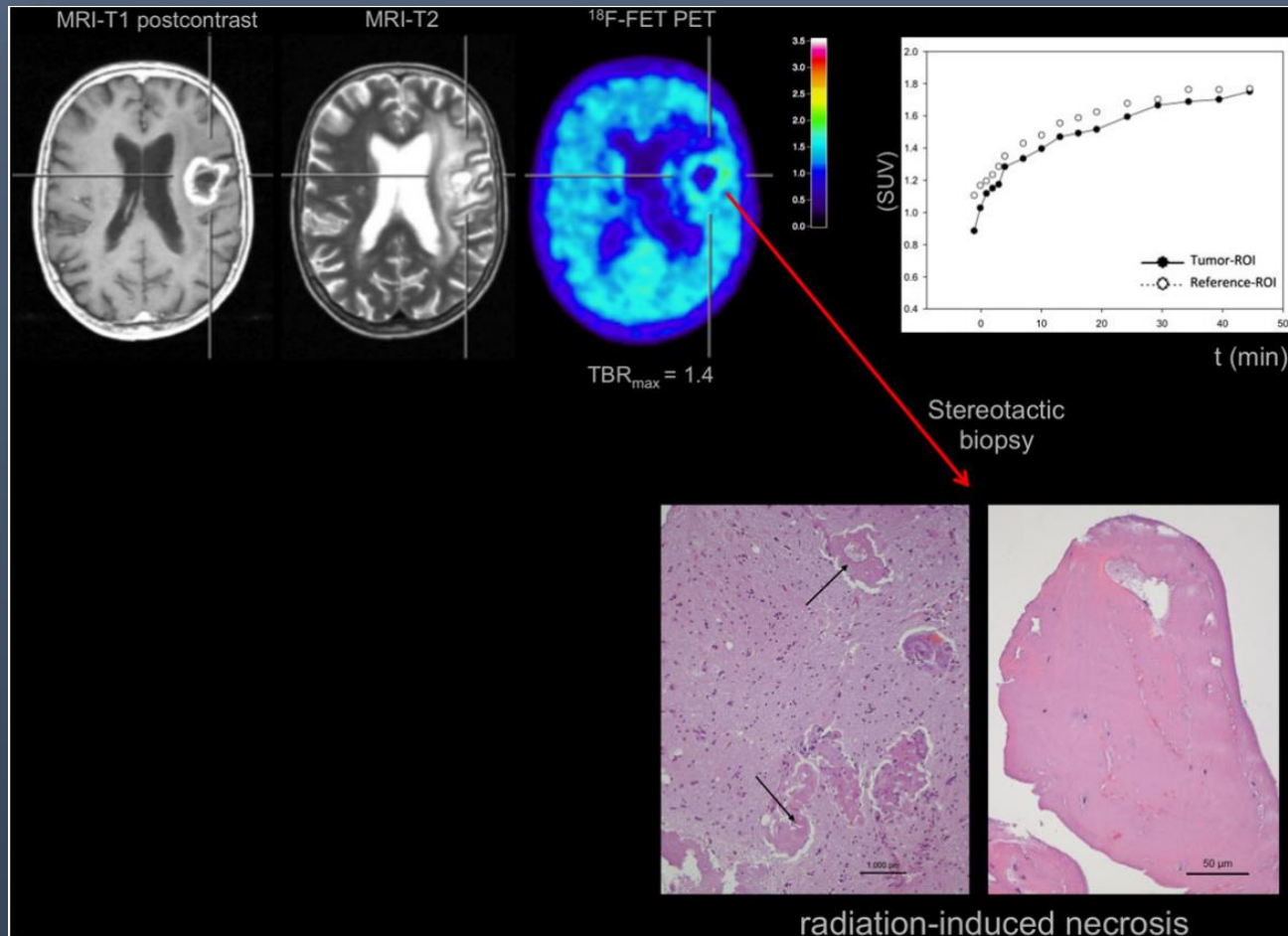
- Bestämma område för biopsi
  - Mest relevant att få biopsi från den del som är mest aggressiv
    - Tidig peak
    - Högsta upptaget
    - Kontrastladdning på MR
      - Man kan ha högt FET-upptag utan kontrastladdning på MR
  - Detta är tecken på höggradig tumör

# PET med vid gliom/glioblastom

- Indikationer PET aminosyror
  - Primärdiagnostik
    - **Differentialdiagnos mellan maligna och benigna förändringar**
    - Roll prognos: differentiera låggradig vs höggradiga tumörer
    - Bestämma biopsiområde
    - Bedöma tumörutbredning inför operation och strålbehandling
  - Recidiv / progress
    - Differentiera mellan recidiv/progress och behandlingsrelaterade förändringar/ärr (pseudoprogess)
  - Uppföljning och terapiresponseevaluering
    - Detektera malign transformation vid grad I och II gliom
    - Effekt av strålbehandling och/eller medicinsk behandling
    - Skilja mellan respons eller pseudorespons vid anti-angiogen behandling

# FET:

## Recidiv eller behandlingsrelaterade förändringar



Anaplastiskt astrocytom (WHO grad III).

Kontrastladdning på MRI 31 månader efter strålbehandling ger misstanke om tumörprogress.

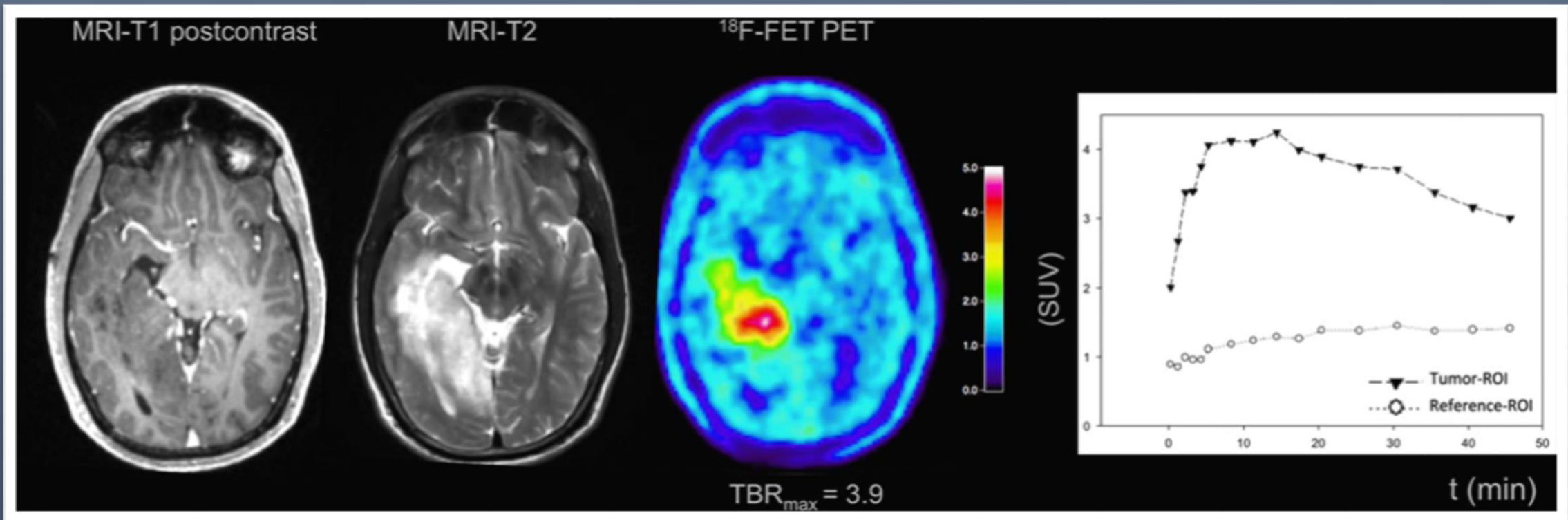
### **$^{18}\text{F}$ -FET**

Lätt förhöjt upptag / metabol aktivitet  
**(TBR<sub>max</sub>, 1.4)**

TAC visar stigande  $^{18}\text{F}$ -FET upptag, förenlig med behandlingsrelaterade förändringar.

Histologisk analys visade tecken till strålbehandlingsrelaterad nekros.

The use of dynamic O-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. Galldiks N et al. Neuro-Oncology 17(9), 1293–1300, 2015  
doi:10.1093/neuonc/nov088



Initiell diagnosis av diffust astrocytom (WHO grad II).

Uppföljning MRI 86 månader efter diagnos:  
 Progress av området med hög signal på T2-bilder, ingen tydlig kontrastladdning.

**18F-FET:** Tydligt förhöjt upptag/metabol aktivitet (**TBR<sub>max</sub>, 3.9**), **time–activity curve visar tidig maximumvärde (<20 min)** och minskning därefter, förenlig med **tumörrecidiv**.

**Biopsi:** förenlig med malign progress till **anaplastiskt oligoastrocytom (WHO grad III)**.

The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. Galldiks N et al. Neuro-Oncology 17(9), 1293–1300, 2015 doi:10.1093/neuonc/nov088

# FET:

## Recidiv eller behandlingsrelaterade förändringar

- Galldiks: TBRmean >2 eller (nästan lika bra) **TBRmax >2,3**
  - **TBRmax: Sensitivitet 68%, specificitet 100%, ackuratess 71%**
    - Annan ROI över bakgrund än rekommenderad nuförtiden
  - MRI enl. RANO: sensitivitet 92%, specificitet 9%, ackuratess 85%
- I annan studie (Kebir):
  - MR misstanke om progress >3 månader efter radiokemo: **TBRmax 1,9**
- **Terapirelaterat FET-upptag minskar sannolikt över tiden**

The use of dynamic O-(2-<sup>18</sup>F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. Galldiks N et al. Neuro-Oncology 17(9), 1293–1300, 2015 doi:10.1093/neuonc/nov088

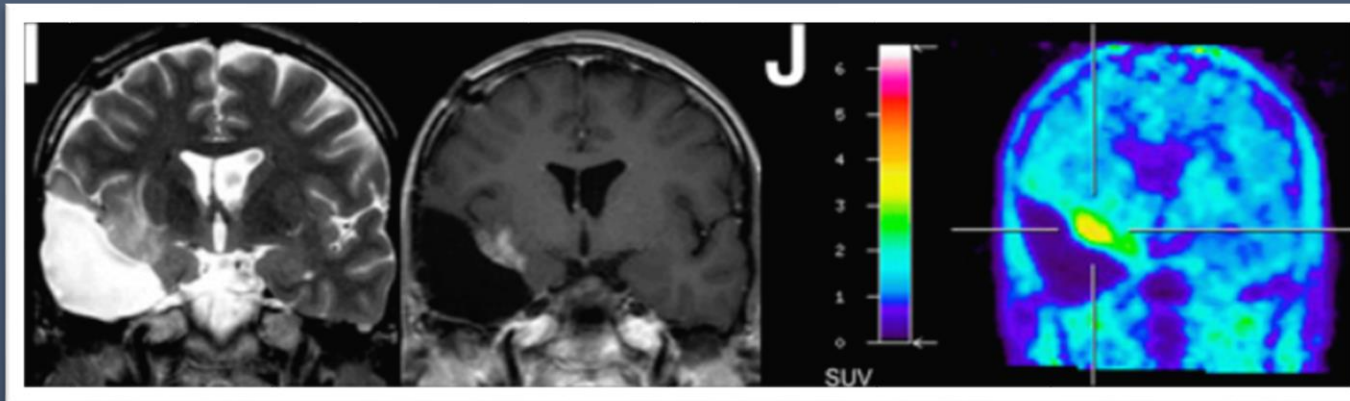
Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. Kebir S et al. Clin Cancer Res. 2016 May 1;22(9):2190-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1334.

# FET:

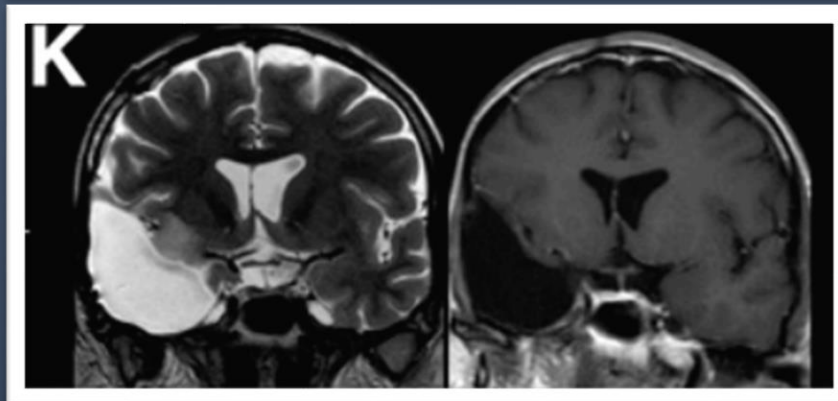
## Recidiv eller behandlingsrelaterade förändringar

- Falskt positiv FET PET: IDH-muterat glioblastom
  - Status efter partiell resektion, radiokemoterapi.

Feb 2017



Feb 2018



Spontan regress, patienten ville inte få en ny behandling

18F-FET PET Imaging in Differentiating Glioma Progression from Treatment-Related Changes: A Single-Center Experience. Maurer GD et al. Journal of Nuclear Medicine April 2020, 61 (4) 505-511; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234757>

# FET PET, bestämma metabol aktiv volym inför behandling

- TBR på 1,6 för att bestämma metabol tumörvolym
  - Nyligen presenterad prospektiv studie strålbehandling patienter med **GBM recidiv (preliminära data)**:
    - Två grupper, randomiserade, knappt 200 patienter
      - FET-baserad strålbehandling
      - GdT1-baserad strålbehandling
    - Ingen vinst med FET-baserad strålbehandling
      - Median PFS 4,0 må FET-grupp, 4,9 må GdT1-grupp
      - Median OS 9,4 må FET-grupp, 9,0 må GdT1-grupp

Target Volume Delineation for the Re-Irradiation of Recurrent Glioblastoma: MRI- or PET-Based? Results of the GLIAA Prospective Randomized Trial. Popp I et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, Volume 120, Issue 2, S119

# PET med vid gliom/glioblastom

- Indikationer PET aminosyror

- Primärdiagnostik

- Differentialdiagnos mellan maligna och benigna förändringar
    - Roll prognos: differentiera låggradig vs höggradiga tumörer
    - Bestämma biopsiområde
    - Bedöma tumörutbredning inför operation och strålbehandling

- Recidiv / progress

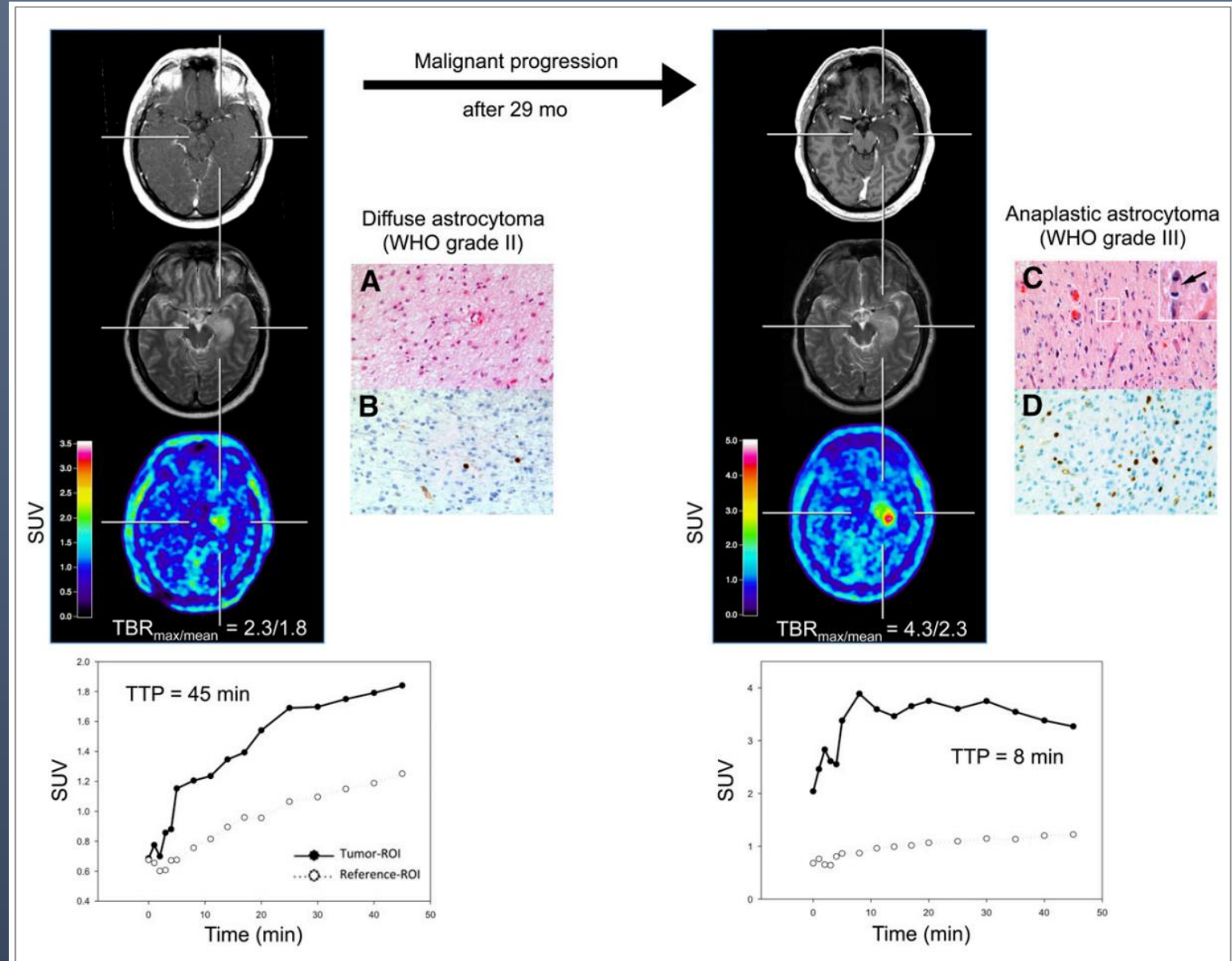
- Differentiera mellan recidiv/progress och behandlingsrelaterade förändringar/ärr (pseudoprogres)

- Uppföljning och terapiresponseevaluering

- Detektera malign transformation vid låggradiga gliom
    - Effekt av strålbehandling och/eller medicinsk behandling
    - Skilja mellan respons eller pseudorespons vid anti-angiogen behandling

# Uppföljning

- Malignifiering
- FET PET kan icke invasivt påvisa malignifiering / dedifferentiering
- TBRmax >33% ökning
- Tidigare TTP (>6 minuter tidigare)

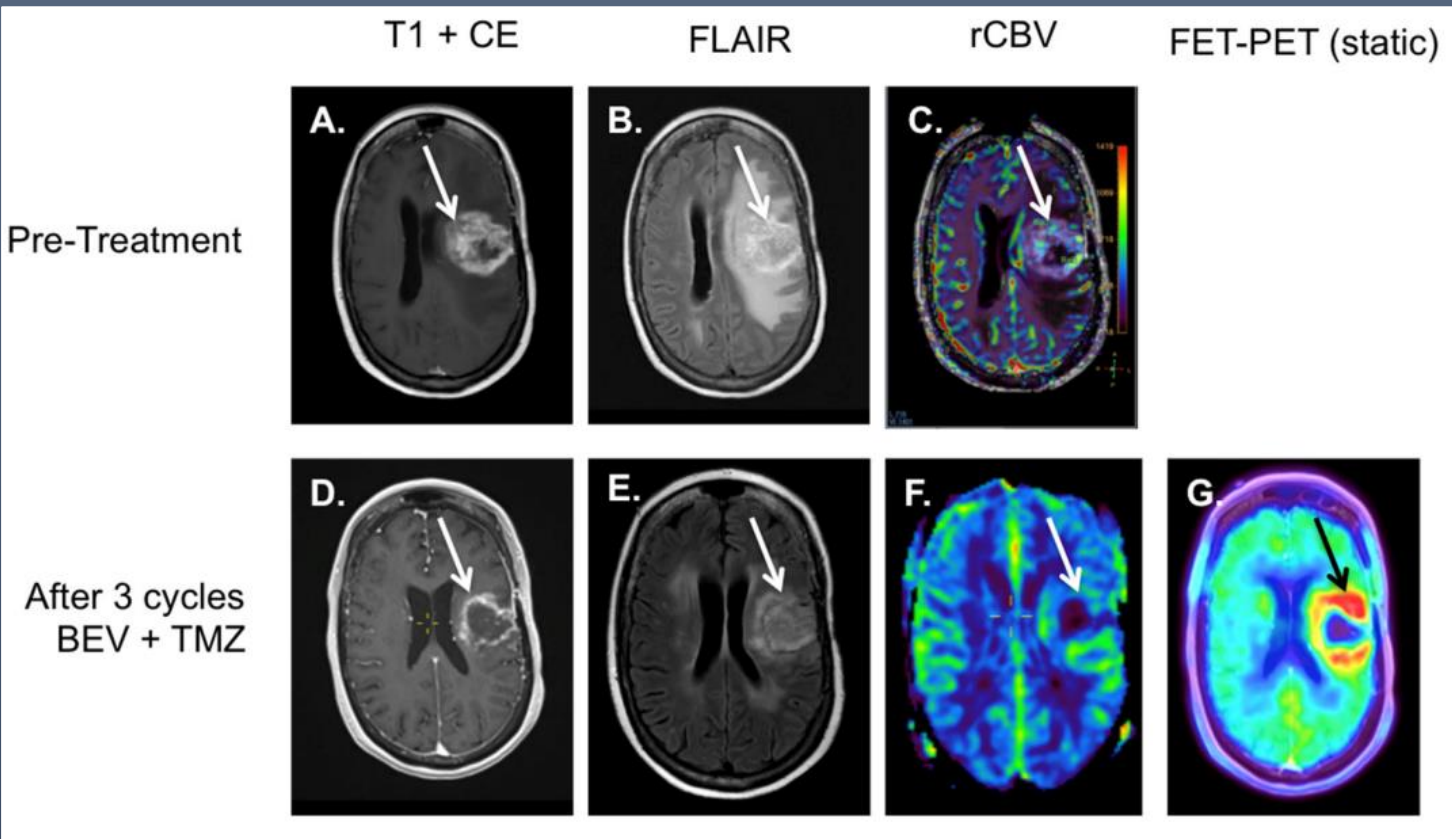


# FET PET behandlingsrespons evaluering

- **RANO PET responskriteria 2024**      **Studier behövs för att evaluera kriterierna**
  - Standardiserat sätt mäta SUV
  - **1,6 bestäms som tröskel för FET-positiv sjukdom**
- Definitioner av "measurable disease"
- Definitioner
  - Progress (t.ex. nya lesioner,  $\geq 30\%$  ökning TBRmax,  $\geq 40\%$  ökning PET volym)
  - Stabil sjukdom
  - Partiell respons (t.ex.  $\geq 30\%$  minskning TBRmax,  $\geq 40\%$  minskning PET volym)
  - Komplet respons (Inget kvarvarande malignitetsmisstänkt upptag)

# FET PET, pseudorespons

- GBM vänster frontaltleft frontal lob
  - debulking kirurgi och kemoradioterapi.
- MR efter primärbehandling:
  - Kvarvarande expansivitet med kontrastladdning, ödem, masseffekt
  - Områden med förhöjt perfusion (rCBV) vid resektionskanter.
- Sedan bevacizumab och temozolomid
- MRI:
  - Tydlig minskning av kontrastladdning, masseffekt, ödem. Normaliserad perfusion
- $^{18}\text{F}$ -FET-PET
  - Förhöjt upptag vid resektionskanter, stammer med **pseudo-response**.



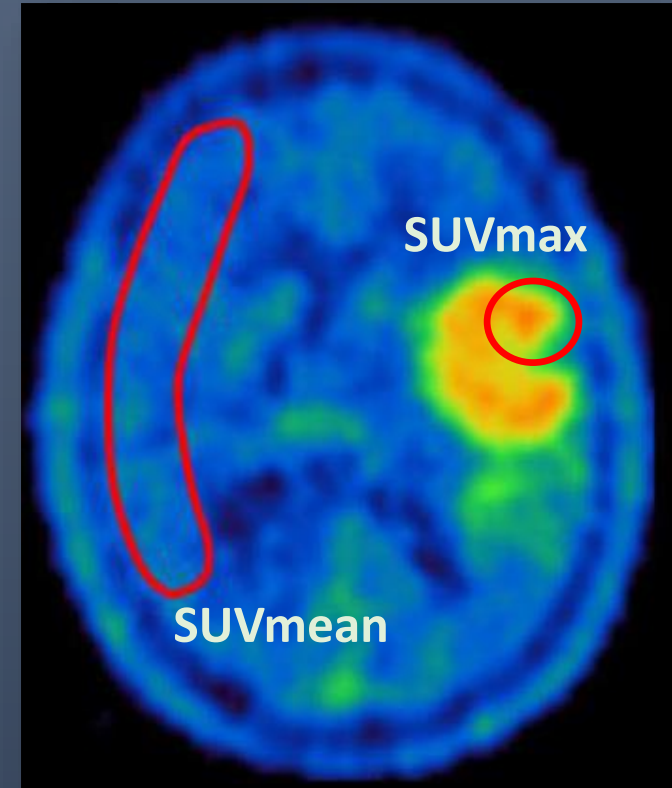
# FET PET: Hur granskar vi... <sup>18</sup>F-FET PET

Clinical question	Tracer	Method	Threshold	Reference	
Differentiation between neoplastic and non-neoplastic tissue	FET	TBRmax	2.5	[45]	
		TBRmean	1.9		
Tumour grading (grade I/II versus III/IV glioma)	FET	TBRmean	1.9–2.0	[45, 47, 48]	
		TBRmax	2.5–2.7		
		TTP	<35 min		
		TAC pattern (I, II, III)	Pattern II, III		
Tumour extent	FET	TBR	1.6	[42]	
Tumour recurrence	FET	TBRmean (circular ROI diameter 1.6 cm)	2.0	[51]	
		TTP	<45 min		
Malignant transformation of grade I/II glioma	FET	TBRmax	>33% increase	[54]	
		TBRmean	>13% increase		
		TTP change in ROI >1.6 brain	6 min decrease		
Differentiation between <i>early</i> pseudoprogression and true progression	FET	TBRmax	2.3	[55]	
Differentiation between <i>late</i> pseudoprogression and true progression	FET	TBRmax	1.9	[56]	
		TBRmean	1.9		
Identification of responders in treatment response evaluation	FET	Radiochemotherapy (7–10 days)	TBRmax	>20% decrease	[57,58,59]
			TBRmean	>5% decrease	
		Bevacizumab/irinotecan (4–12 weeks)	BTV	>45% decrease	

Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [<sup>18</sup>F]FDG: version 1.0. Law I et al. [<sup>18</sup>F]FDG: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46, 540–557 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>

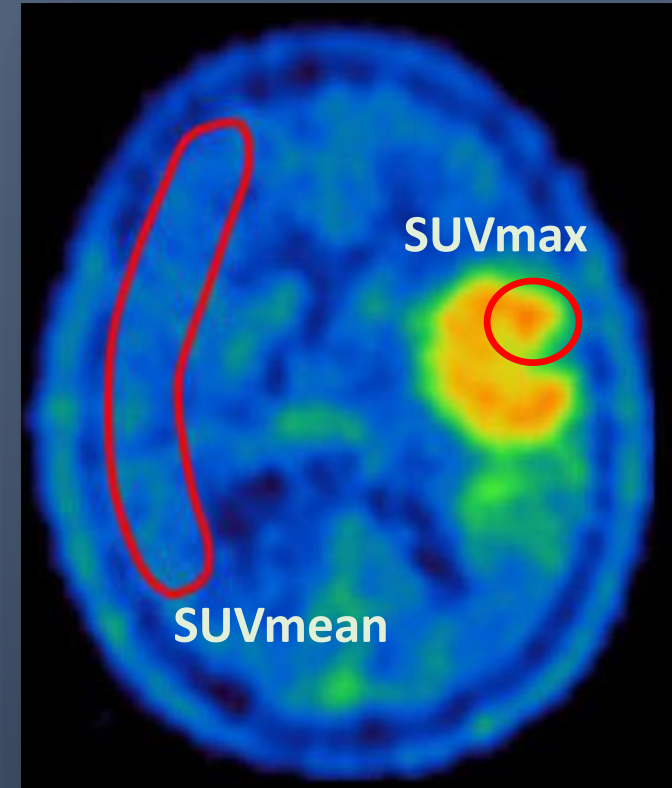
# FET PET: Hur granskar vi....

- **EANM/RANO riktlinje:**
  - Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. (2019)
- Studiebesök Rigshospitalet Köpenhamn, Prof. Ian Law
- **Praktiskt:** På bilder 20-40 min efter injektion (dessa är de viktigaste)
  - SUVmax i förändringen
  - SUVmean i frisk cortex parietalt kontralateralt (bakgrund)
  - Ratio (metabolisk intensitet): **TBRmax**



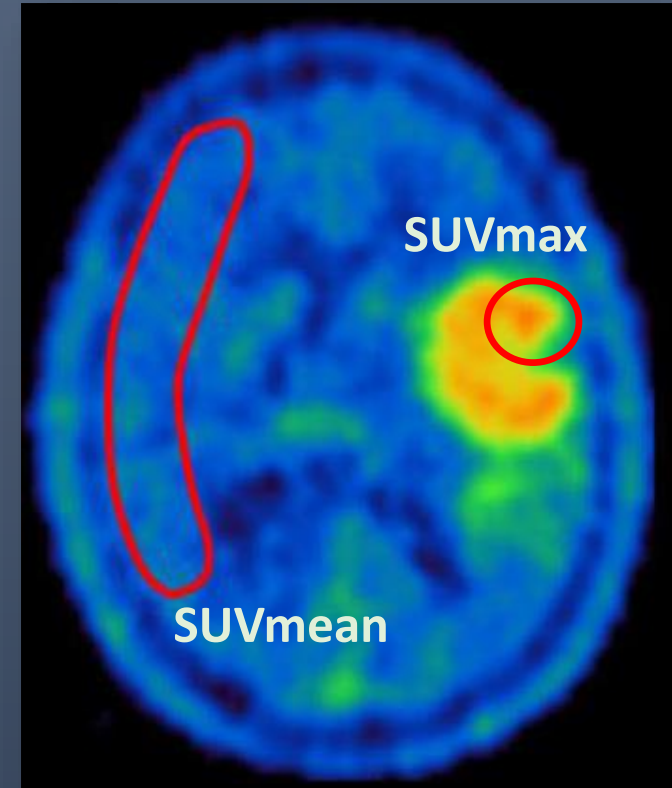
# FET PET: Hur granskar vi....

- **Nyupptäckta förändringar, primärdiagnostik**
  - **TBRmax > 1,6 tumörmisstänkt, tröskel för att bestämma tumörvolym**
    - Om >2,5 starkt misstänkt för högmalign tumör
  - Praktisk nytta av dynamisk insamling hittills liten?
- **Jämföra med MR och skapa fusionsbilder**
  - Helst diskuteras alla patienter med en neuroradiolog



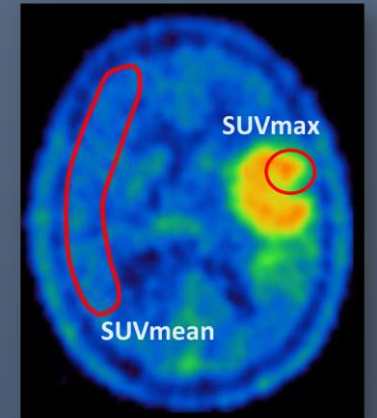
# FET PET: Hur granskar vi....

- **Recidiv vs strålrelaterade förändringar**
  - Behandlingsrelaterat upptag är mest intensivt efter strålbehandling
  - **> 6 må efter avslutad RT**
    - TBRmax cirka 1,9
    - Även utseendet på MR är viktigt
  - **< 6 månader efter RT**
    - TBRmax 2,4 förmodligen bäst
  - Håller på att analysera våra resultat om primär- och sekundärdiagnostik i de första 2 åren efter start



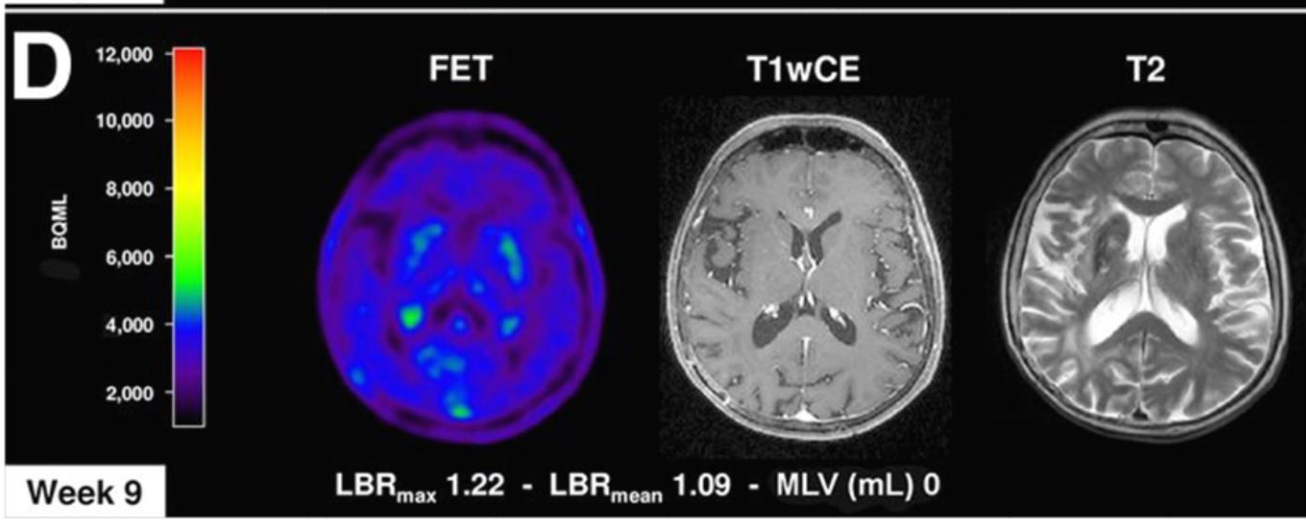
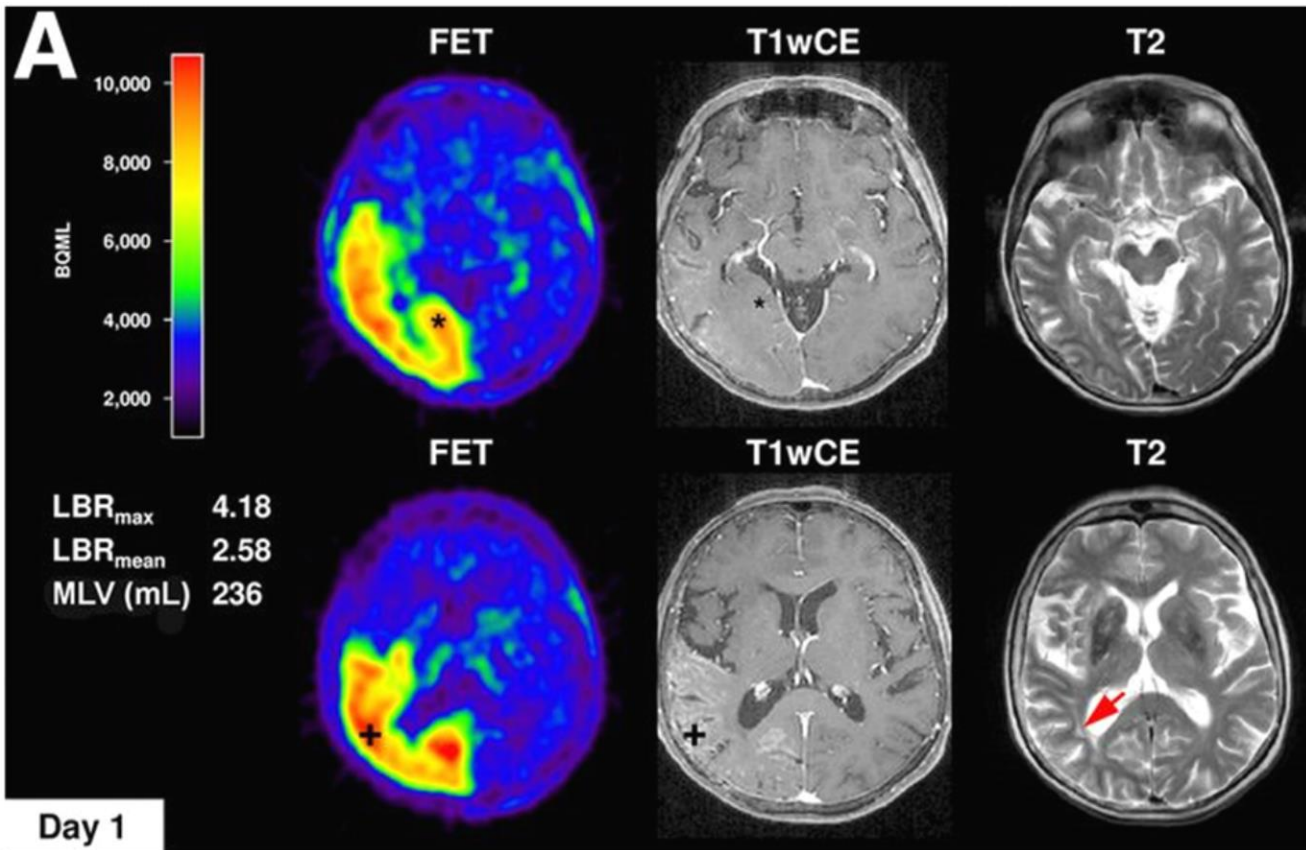
# FET PET: Hur granskar vi....

- **OBS! SUV-värden är starkt beroende på kamera och på PET-rekonstruktion**
- **Bedömningskriterier under utveckling:**
  - Fler studier behövs
    - Standard sätt för rekonstruktion av bilder
    - Verkar finnas konsensus omkring
      - Standardiserat sätt att mäta upptag i tumör/tumörmisstänkt område och bakgrund
      - $SUV_{max} \text{ tumör} / SUV_{mean} \text{ bakgrund} \geq 1.6$
  - Prospektiva
  - Multicenter
  - Olika situationer (primär, recidiv, behandlingsrespons)
  - Nyaste WHO klassifiering



# FET PET: Felkällor

- **Lågt upptag i cirka 30% av låggradiga gliom**
  - Upptag i nivå med bakgrunden eller endast något över bakgrundsnivån
    - Utesluter höggradigt gliom/lymfom/metastas med hög sannolikhet.
    - Även en oligodendrogial tumör är då mycket osannolik.
- **”Falskt” förhöjt upptag**
  - Inflammation, infektion, epileptiska anfall, hematom (upp till 45 dagar), efter infarkt, venösa anomalier, multipel skleros, (ffa fokuserat högdos) strålbehandling (första 6 månader).
- **Nedsatt upptag pga förändringar i bakgrundsområdet**
  - (t ex atrofi, tidigare trauma, gammal infarkt/ischemi)

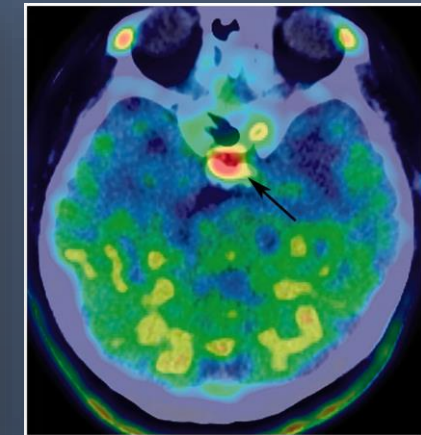
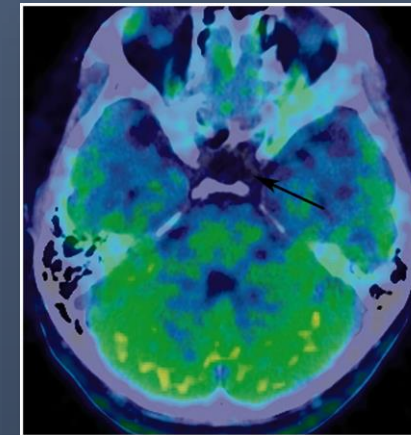
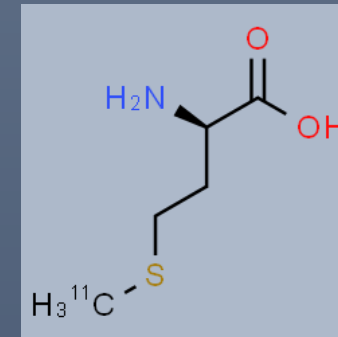


- Kliniskt stabilt anaplastiskt astrocytom WHO III utan tecken till kvarvarande tumör.
- Behandlingsrefraktära, motoriska, “enkla” partiella EP-anfall och fokalt status epilepticus vänster arm och ben, därefter långvarig postiktal förlamning vänster hemipares
- (A) MRI och 18F-FET PET, samtidigt med EP anfall:
  - Tydligt förhöjt FET-upptag i cortex 18F-FET höger temporo–parieto–occipital (LBRmax, 4.18)
  - (T2/FLAIR hyperintensitet) edöm, kontrastladdning (T1wCE, BBB läckage).
- (D) Nio veckor senare, efter behandlingsstart anti-epileptika: Nästan allt har gått i regress.

Adapted from:  
Epileptic Activity Increases Cerebral Amino Acid Transport Assessed by 18F-Fluoroethyl-L-Tyrosine Amino Acid PET: A Potential Brain Tumor Mimic. Hutterer M et al. Journal of Nuclear Medicine January 2017, 58 (1) 129-137; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.176610>

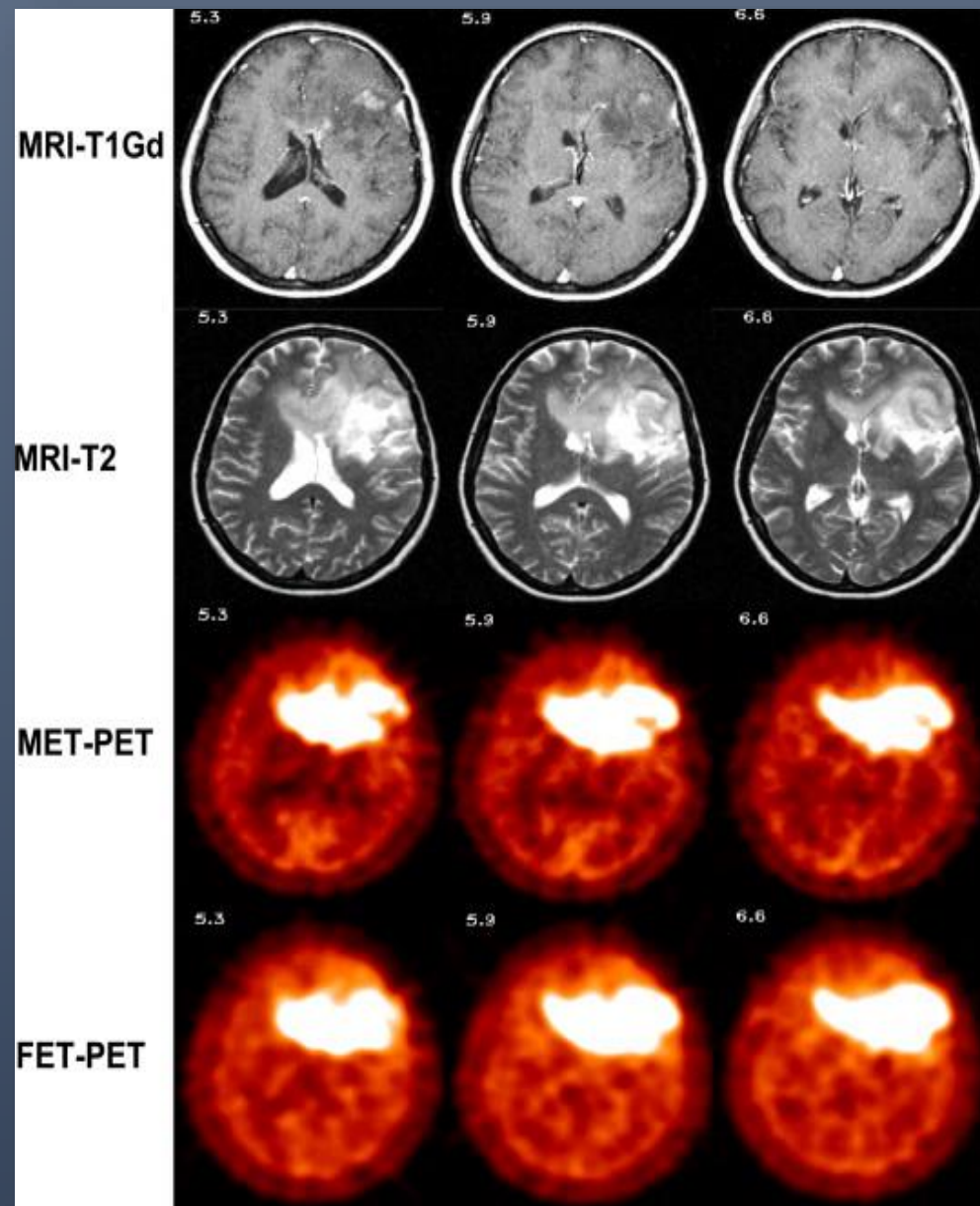
# C-11-MET

- C-11-MET
  - radioaktivt markerad aminosyra
- LAT1
- Metaboliseras vidare till nästa steg i proteinmetabolism
- Fysiologiskt upptag liknar FET
  - Varierande, upp till ganska intensivt upptag i hypofysen
- C-11 T1/2 20 min
- Ingen längre dynamisk insamling möjlig



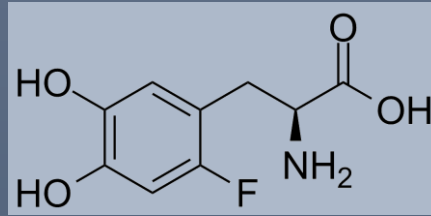
# F18-FET vs C-11-MET

- Studie 42 pt
  - Väsentligen samma resultat
- *Men inga dynamiska bilder möjliga med C-11-MET*

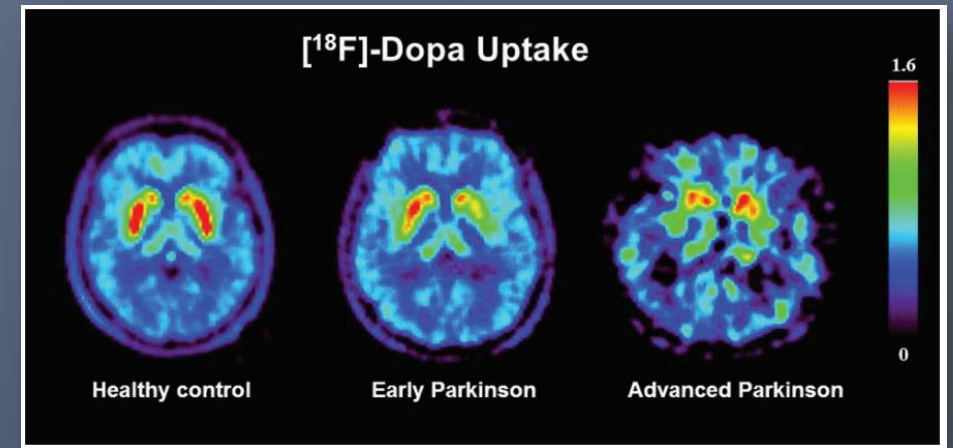


Grade III  
astrocytoma

# F-18-DOPA



- F-18-DOPA
- Aminosyra
- Transport via LAT1
- MEN även prekursor till dopamin (enzym AADC)
  - Högre fysiologiskt upptag i basala ganglia jmf med FET och MET
  - Basala ganglia (striatum) tas oftast som bakgrund/referensområde
- *Kan användas som tracer för dopaminerga system t.ex. inom Parkinson..., men även för neuroendokrina tumörer, medullär tyroideacancer, feokromocytom, ...*
- F-18, dynamiska bilder möjliga



# F-18-DOPA

- Relativt enkelt sätt att granska

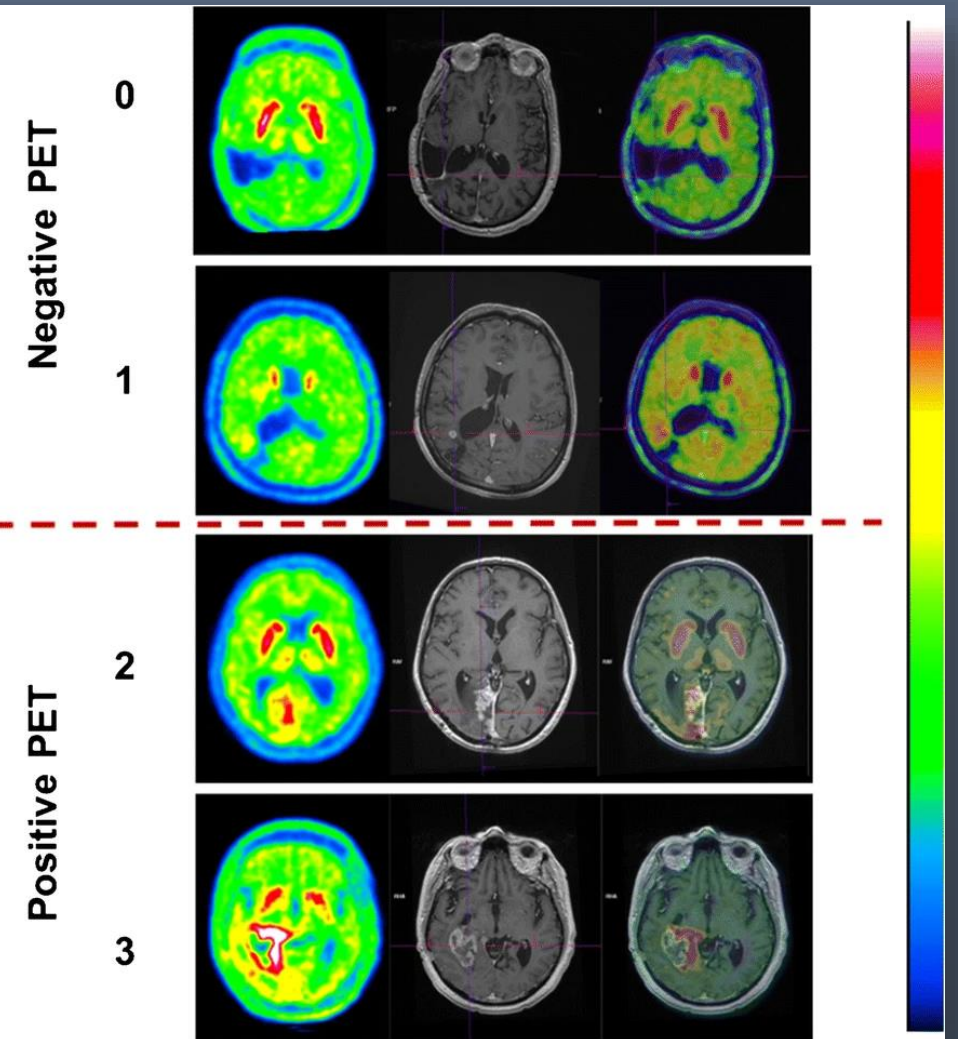
## 4-point visual scale:

Score 0: *no lesion uptake*

Score 1: *Background < lesion < striatum*

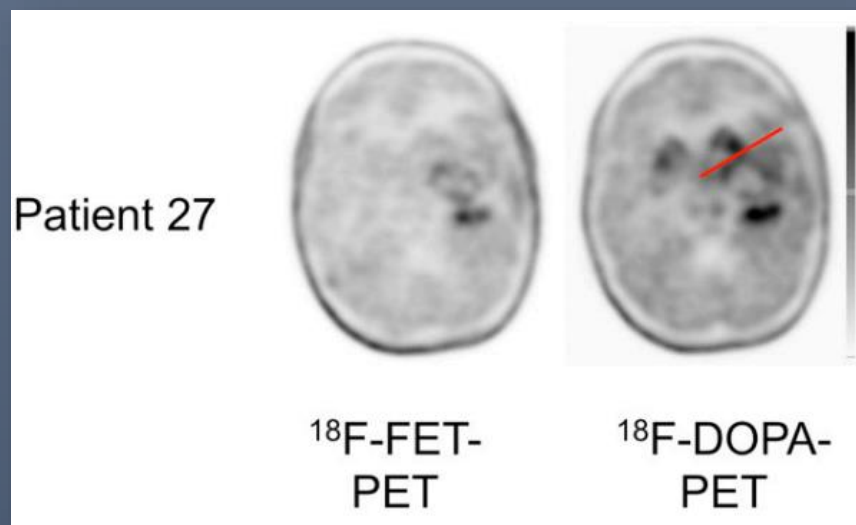
Score 2: *Lesion uptake = striatum*

Score 3: *Lesion uptake > striatum*



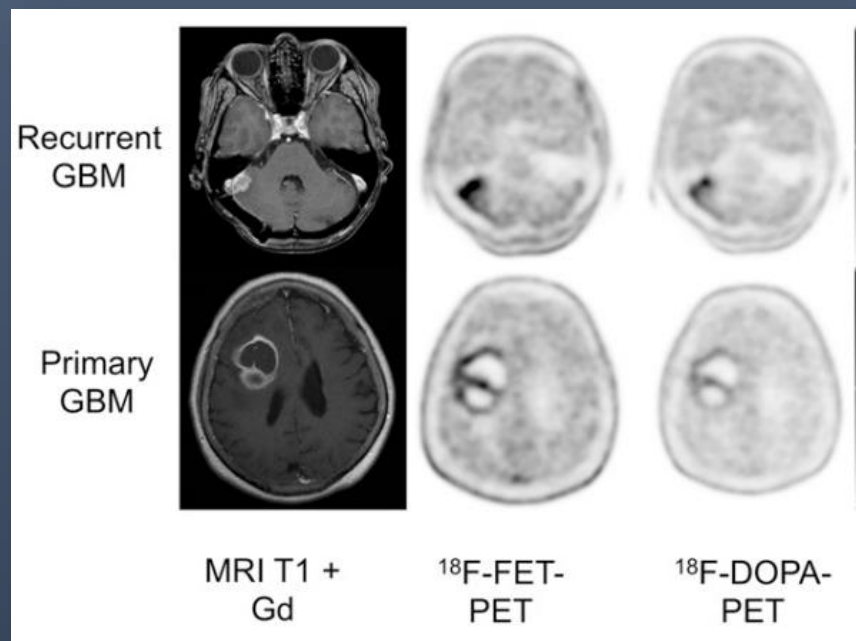
# DOPA vs FET

- Högt i basala ganglia
  - Sannolikt likvärdigt jmf FET, ffa i höggradiga gliom
    - Men möjligen mindre specifikt, mer upptag vid inflammation
- ”Upptag i basala ganglia behöver inte vara ett problem”



Primärt gliom i basala ganglia.

Upptag i striatum påverkar tumöravgränsningen inte signifikant.



Recidiv GBM och primär GBM.

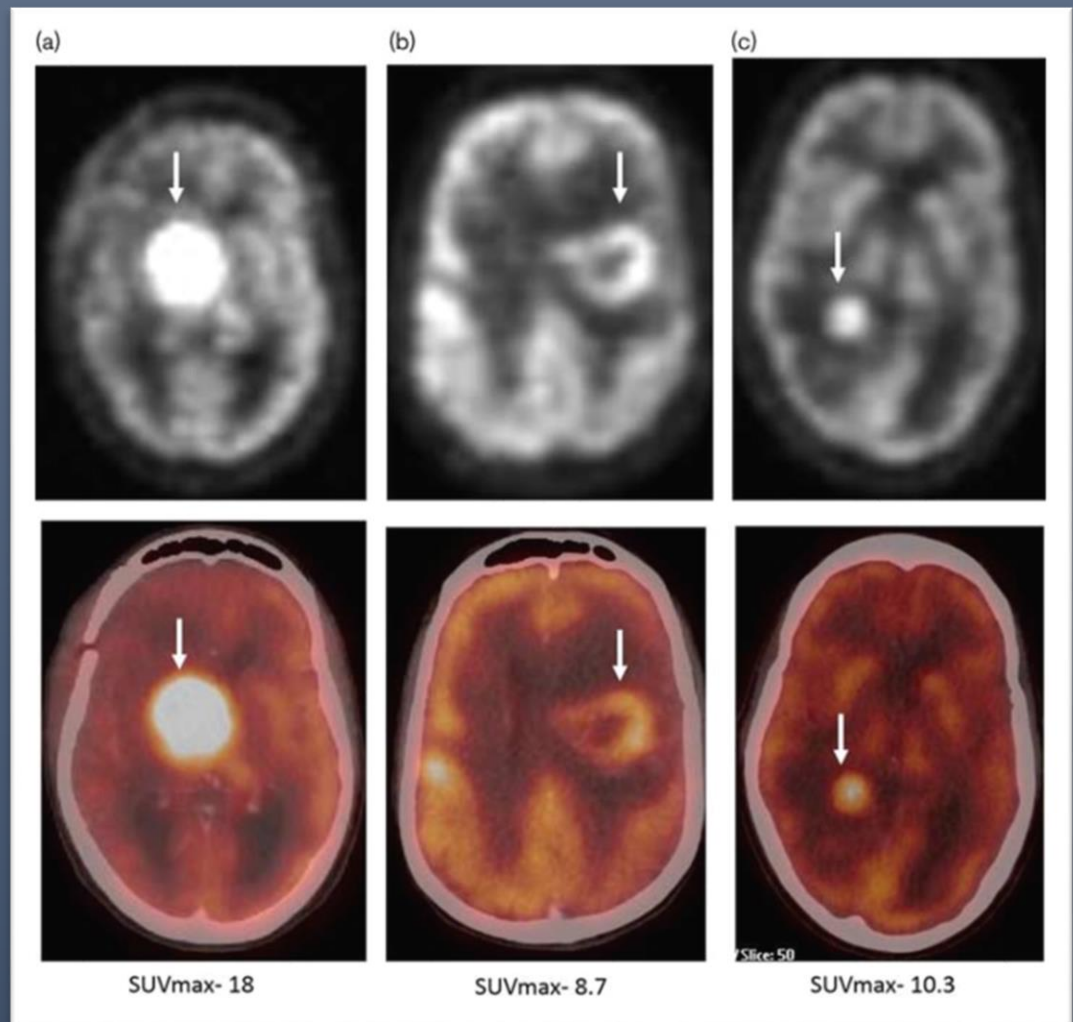
I båda patientser  $^{18}\text{F}$ -FET upptag (SUVmax och SUVmean, 6.1 and 5.6, respektivt) var högre än upptag av  $^{18}\text{F}$ -DOPA (SUVmax och SUVmean, 4.4 och 2.5, respektivt).

# Övriga PET-tracers för gliom/glioblastom

- **FDG:**

- **Primärt CNS lymfom!**

- Generellt högt/mycket högt upptag, oftast högre än glioblastom/metastaser
- Men finns överlapp
- Kan upptäcka eventuella andra lokaler av lymfom



Fluorine-18-fluorodeoxyglucose upptag i

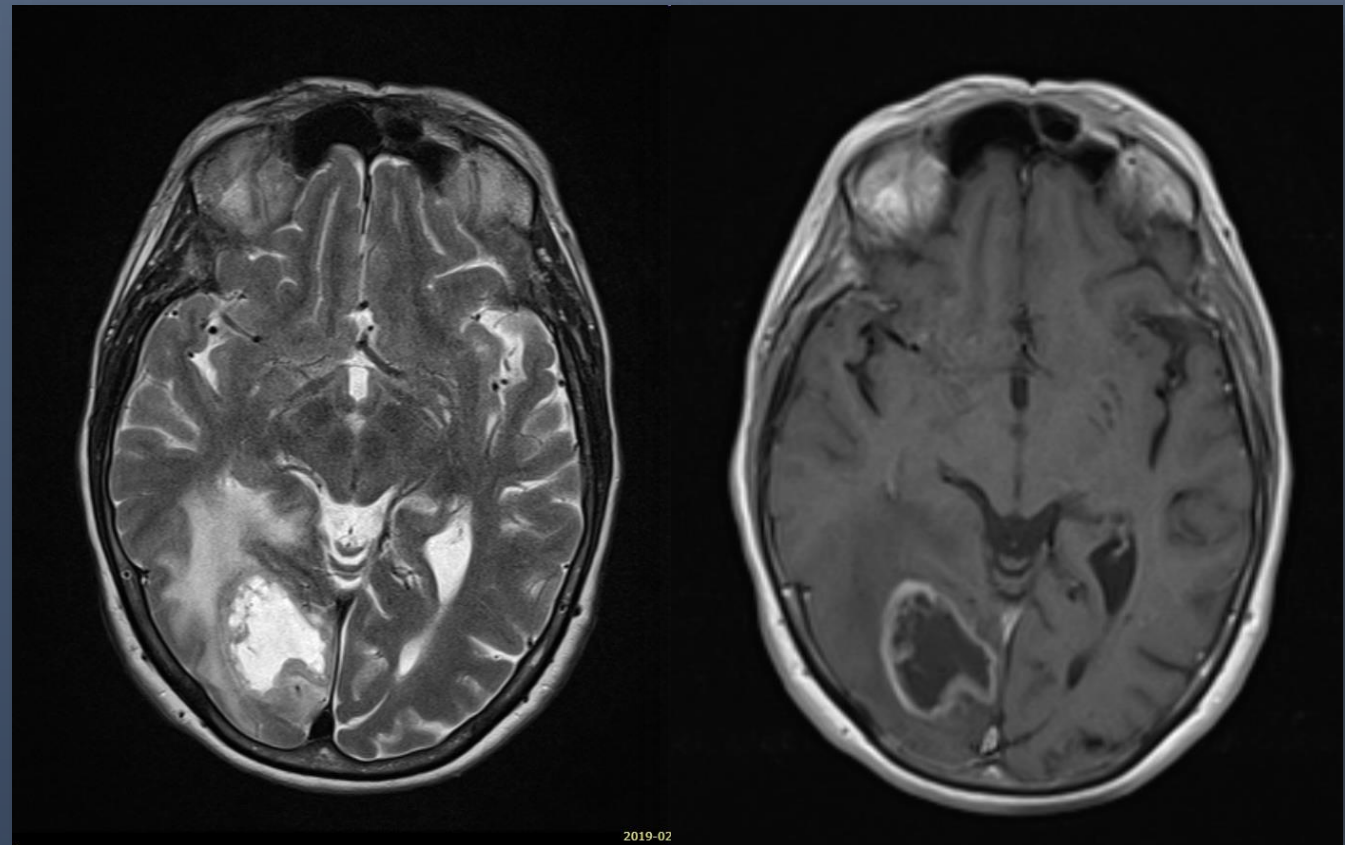
A lymfom

B glioblastoma multiforme

C metastas

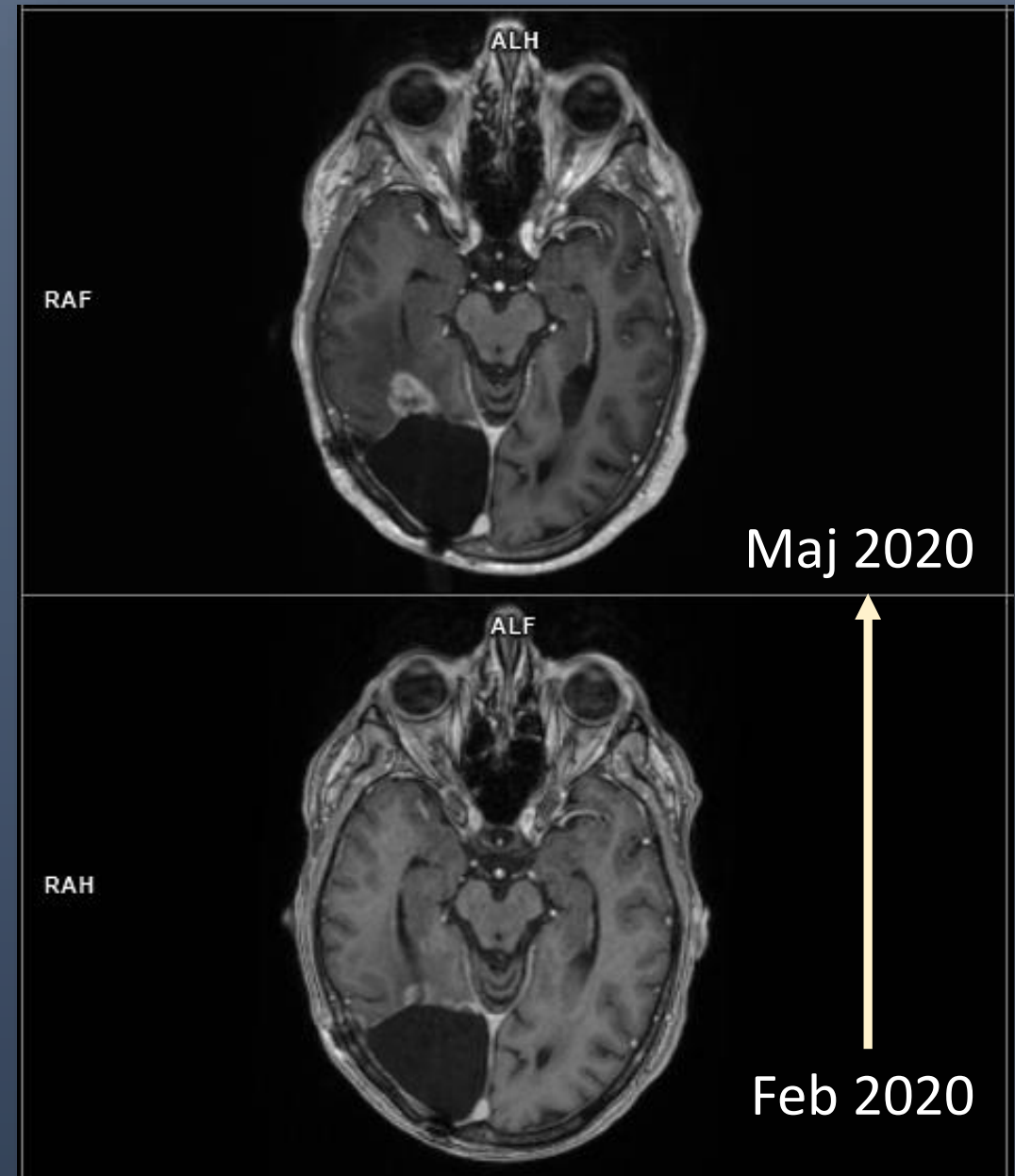
# FET: Patientfall

- Våren 2019
- Vänstersidigt synfältsbortfall
- Tumör occipitalt höger som opererades 19-03-06, makroskopiskt radikalt
- Glioblastom
- Konkomitant radiokemoterapi där strålbehandlingen avslutades 19-04-24
- Därefter sex adjuvanta cytostatikakurer Temozolomide med avslutning november 2019

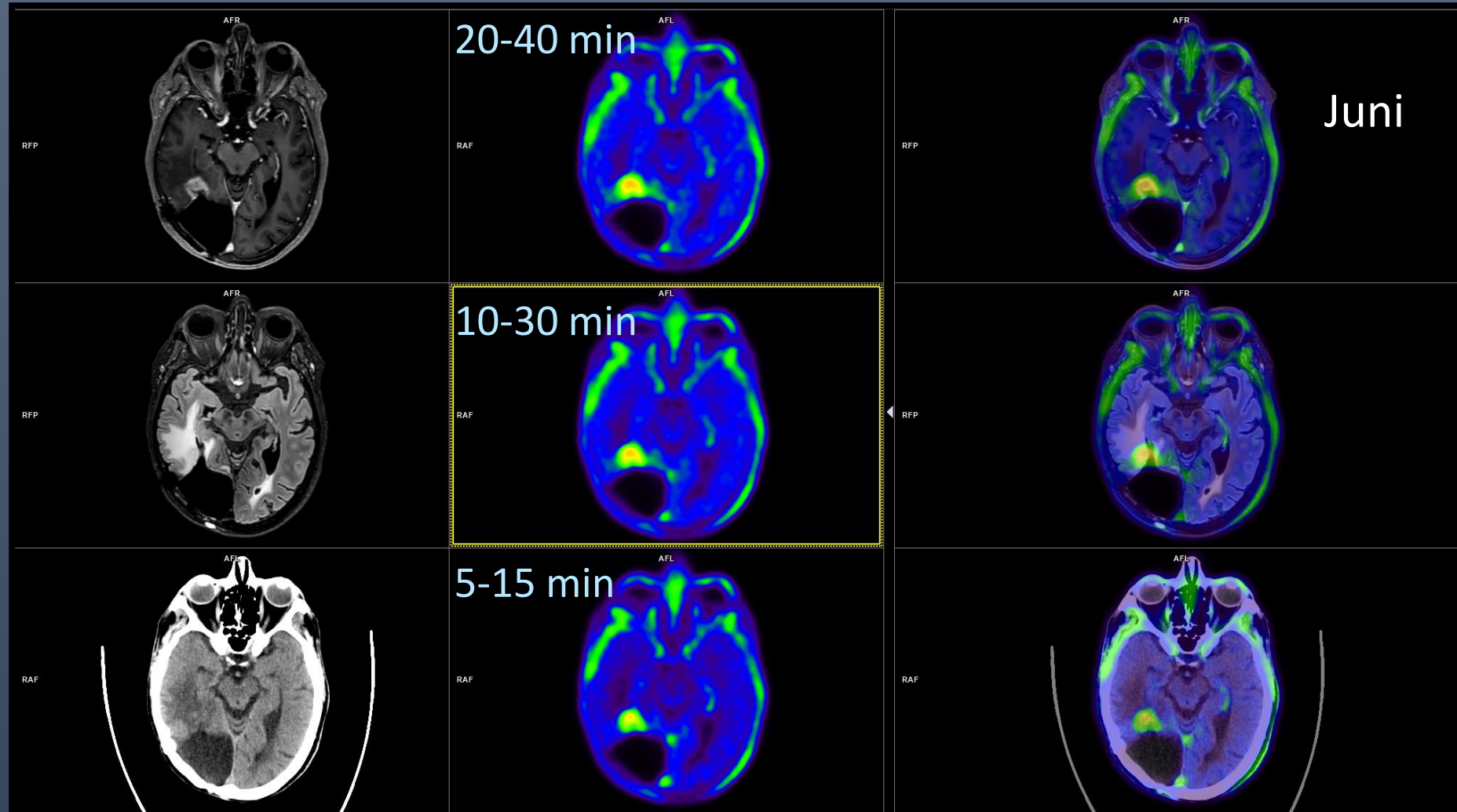


# FET: Patientfall

- MR visade därefter misstänkt recidiv, patienten reopererades 19-12-04. PAD visade strålreaktion, således inget recidiv.
- Därefter följts med MR-kontroller som vid senaste kontroll i maj 2020 ... ny misstanke om recidiv



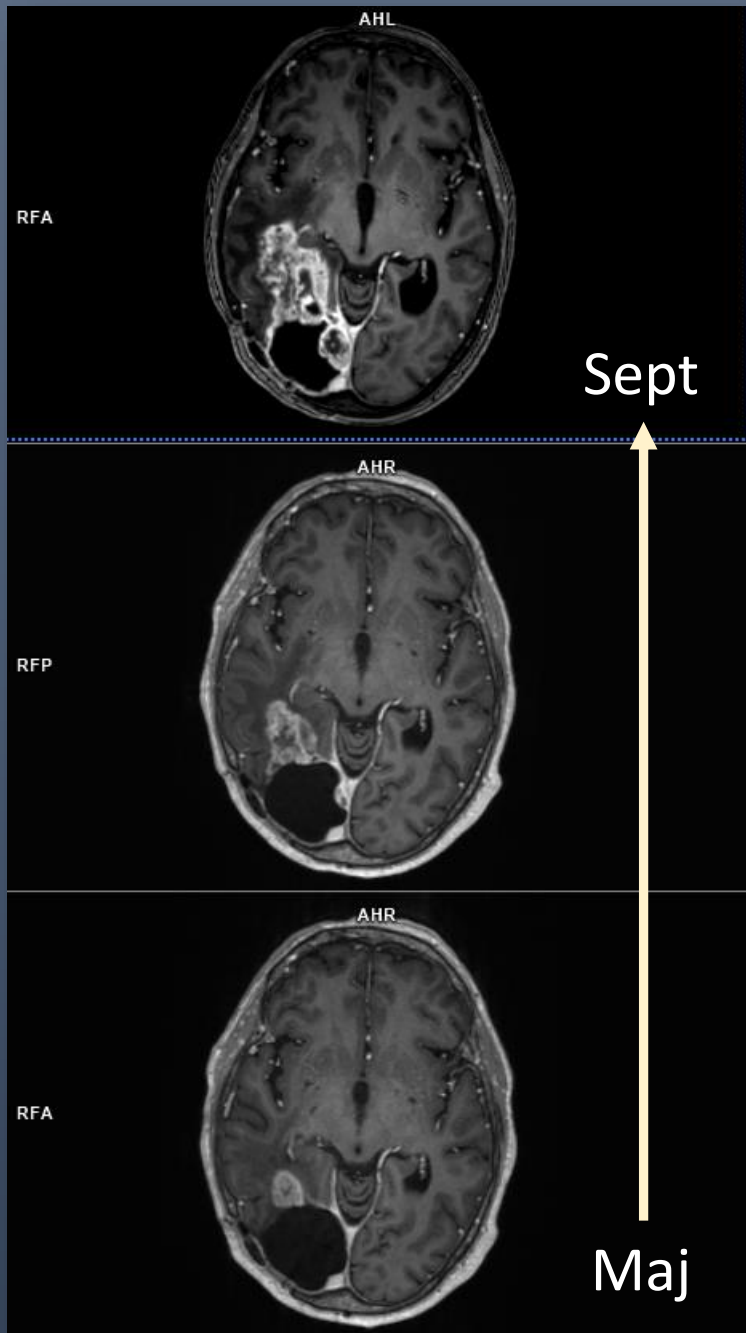
# FET: Patientfall



- Förhöjt upptag ventralt i anslutning till resektionshålan höger occipitalt. **SUVmax är 3,1**, den metaboliska intensiteten (Tmax/bakgrund) är **2,9**.
- **Stark misstanke malignitet ventralt i anslutning till resektionshålan höger occipitalt.**

# FET: Patientfall

- Progress trots ny behandling
- Patienten dog cirka 6 månader därefter



# Nuklearmedicin vid gliom/glioblastom

- Take home messages PET med aminosyror
  - Primärdiagnostik
    - Hög sensitivitet och specificitet för att bevisa eller avfärda höggradiga tumörer
    - Cirka 30% av låggradiga tumörer FET-negativa
  - Recidivfrågeställningar
    - Bästa tröskelvärde oklart
      - Beror sannolikt på intervall mellan behandling och bilddiagnostik

# Nuklearmedicin vid gliom/glioblastom

- Take home messages

Mycket fortfarande oklart!

Dags för fler studier  
med standardiserade metoder

Tack för er uppmärksamhet!

- Referenser:

- Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. Law I et al. [18F]FDG: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 46, 540–557 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>
- Contribution of [18F]FET PET in the Management of Gliomas, from Diagnosis to Follow-Up: A Review. Rober JA et al. Pharmaceuticals 2024, 17, 1228. <https://doi.org/10.3390/ph17091228>
- Joint EANM/EANO/RANO/SNMMI practice guideline/procedure standards for diagnostics and therapy (theranostics) of meningiomas using radiolabeled somatostatin receptor ligands: version 1.0. Nathalie L. Albert et al. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2024) 51:3662–3679 <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06783-x>