

The diagnostic potential of ^{18}F -Fluoride PET/CT in lumbar spinal fusion patients

Citation for published version (APA):

Peters, M. J. M. (2019). *The diagnostic potential of ^{18}F -Fluoride PET/CT in lumbar spinal fusion patients: early detection of pseudarthrosis and identification of pain generators after surgery*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. GVO drukkers & vormgevers B.V. <https://doi.org/10.26481/dis.20191025mp>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191025mp](https://doi.org/10.26481/dis.20191025mp)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Nederlandse Samenvatting

Lage rugpijn is wereldwijd een groot probleem. Het is de voornaamste oorzaak van functionele beperkingen en ziekteverzuim, alsmede een grote economische last. Kosten die gemoeid zijn met lage rugpijn zijn zowel directe kosten (medische kosten), als indirecte kosten ten gevolge van ziekteverzuim. De verwachting is dat de gevolgen van lage rugpijn blijven verergeren door de wereldwijde bevolkingsgroei en toenemende vergrijzing.

Spondylolisthesis kan een oorzaak zijn van lage rugpijn. Een patiënt lijdt aan spondylolisthesis wanneer de bovenste wervel van een segment gedeeltelijk over de onderste wervel schuift. Als gevolg hiervan verliest de rug stabiliteit en kunnen zenuwwortels bekneld raken. Indien conservatieve behandeling in de vorm van fysiotherapie, pijnmedicatie en/of bracing niet het gewenste effect heeft, kan worden overgegaan tot een operatie om de wervelkolom te stabiliseren en/of om decompressie van de zenuwen te bewerkstelligen. Posterior Lumbar Interbody Fusion (PLIF) is een operatie met als doel het stabiliseren van spinale segmenten met behulp van pedikelschroeffixatie en kooitjes gevuld met bot graft die tussen de wervels geplaatst worden. Ongeveer 30% van de patiënten die een PLIF operatie ondergaan, kampt met persisterende of terugkerende pijn na de operatie. Het stellen van een diagnose bij PLIF patiënten met pijn wordt gedaan op basis van de aard van de klachten, lichamelijk onderzoek en beeldvorming. Patient Reported Outcome Measures (PROMs) zijn gevalideerde vragenlijsten die gebruikt worden om de symptomen die een patiënt ervaart in termen van pijn, verlies van functie en kwaliteit van leven, te kwantificeren. Beeldvorming kan gebruikt worden om bepaalde aandoeningen die pijn kunnen veroorzaken uit te sluiten dan wel te bevestigingen. Veelgebruikte beeldvormende technieken bij patiënten na PLIF, zijn röntgenfoto's, computer tomografie (CT) en magnetische resonantie beeldvorming (MRI). Met deze beeldvormende technieken zijn anatomische afwijkingen te zien zoals pseudartrose, gedefinieerd als incomplete fusie; subsidence, gedefinieerd als migratie van de intervertebrale cage; en schroef loslating of schroef breuk. Echter, een technisch succesvol resultaat na de operatie geeft geen garanties voor een pijnvrije patiënt, noch gaat een anatomische afwijking altijd gepaard met klachten, wat het stellen van de juiste diagnose compliceert.

Beeldvormende technieken binnen de Nucleaire Geneeskunde richten zich op het in beeld brengen van moleculaire en cellulaire processen in het menselijk lichaam, in plaats van het in beeld brengen van anatomische structuren. Positron Emissie Tomografie (PET) is een beeldvormende techniek die het vervalmechanisme van radionucliden gebruikt om

metabole en perfusie processen in het menselijk lichaam te visualiseren en te kwantificeren. PET kan gecombineerd worden met CT om deze processen tevens te lokaliseren. Als de botzoekende tracer ^{18}F -fluoride gebruikt wordt, is het mogelijk om met PET/CT scans het botmetabolisme te lokaliseren en te kwantificeren. Het analyseren en interpreteren van de ^{18}F -fluoride PET/CT scans kan op verschillende manieren gedaan worden: visueel, semi-kwantitatief door de Standardized Uptake Value (SUV) te berekenen of volledig kwantitatief door middel van farmacokinetisch modelleren. SUV is een semi-kwantitatieve maat voor bot metabolisme. Farmacokinetisch modelleren levert parameters op die gerelateerd zijn aan bot formatie, bloedtoevoer naar het bot en bot mineraal incorporatie/osteoblast activiteit. Een PET/CT scan kan statisch of dynamisch gemaakt worden. Een statische scan is voldoende om de beelden visueel te bekijken en om de SUV waarde te kunnen berekenen. Voor het doen van farmacokinetisch modelleren is een dynamische scan nodig waarbij het proces van opname van de tracer van aorta tot in het bot geregistreerd wordt.

In dit proefschrift wordt het gebruik van ^{18}F -fluoride PET/CT scans bij de opvolging van patiënten na een PLIF operatie geëvalueerd, zowel vroeg na de operatie als bij persistente of terugkerende klachten een aantal jaren na de operatie. Vroeg na de operatie, verwachten we dat PET activiteit in het geopereerde segment een voorspeller kan zijn van de uiteindelijke fusie uitkomst. In patiënten met persistente of terugkerende klachten jaren na de operatie, verwachten we dat PET/CT van toegevoegde waarde kan zijn in het aanwijzen van structuren in de rug die pijn kunnen genereren door locaties van een toename in bot stress te identificeren.

De specifieke doelen van dit proefschrift waren:

Een overzicht bieden van de diagnostische nauwkeurigheid van beeldvormende technieken die gebruikt worden om pseudartrose na een spinale fusie operatie vast te stellen, met operatieve verificatie als referentie

Operatieve verificatie is de gouden standaard om pseudartrose na een spinale fusie operatie vast te stellen, maar het is ook een invasieve en dure test die tegenwoordig nog maar zelden gebruikt wordt en tevens niet ethisch is in patiënten zonder symptomen. Beeldvormende technieken worden veelal gebruikt om te onderzoeken of een patiënt na een spinale fusie operatie leidt aan pseudartrose. **Hoofdstuk 2** beschrijft een systematische review waarin studies geïnccludeerd werden die patiënten na thoracolumbale spinale fusie diagnosticeerden met zowel een beeldvormende techniek, als met operatieve verificatie als gouden standaard. Studies die de beeldvormende technieken radiografie, flexie-extensie radiografie, CT, scintigrafie, tomografie, ultrasound en PET/CT als diagnostisch middel gebruikten werden geïnccludeerd. Meta-analyses met de odds ratio als uit-

komstmaat werden uitgevoerd om de resultaten van de studies samen te vatten. Uiteindelijk bleek CT de meest nauwkeurige niet-invasieve modaliteit om pseudartrose te detecteren na thoracolumbale spinale fusie.

Het onderzoeken van de relatie tussen ^{18}F -fluoride PET/CT, CT en de klinische status van een patiënt op een aantal jaren na PLIF in symptomatische en asymptomatische patiënten

In **Hoofdstuk 3** en **Hoofdstuk 4** werden spinale fusie patiënten geëvalueerd door middel van ^{18}F -fluoride PET/CT en de bevindingen werden gecorreleerd aan de symptomen van de patiënten gemeten met PROMs. Asymptomatische patiënten werden geïncludeerd in het studie cohort om een inzicht te krijgen in het “normale” bot metabolisme patroon van een wervelkolom na spinale fusie. Vervolgens kon in symptomatische patiënten gekeken worden naar afwijkingen van dit normale patroon. In **Hoofdstuk 3** werden anatomische bevindingen op CT en functionele bevindingen op ^{18}F -fluoride PET/CT binnen het geopereerde segment bepaald en gerelateerd aan PROMs. In **Hoofdstuk 4** werd er naast de regio's binnen het geopereerde segment, ook gekeken naar de facet gewrichten, de pedikel schroeven en de aangrenzende segmenten. In beide hoofdstukken werd het gebrek aan een relatie tussen anatomische afwijkingen op CT en symptomen van de patiënt bevestigd. Met behulp van ^{18}F -fluoride PET/CT werd aangetoond dat mensen met symptomen afwijkende activiteitsniveaus lieten zien in de regio's rond de facet gewrichten, de pedikel schroeven en/of de eindplaten van het geopereerde segment. In asymptomatische patiënten werd aangetoond dat de botmetabolisme activiteit rond de aangrenzende facet gewrichten en rond de schroeven hoger is dan in een niet geopereerd segment, inherent aan de uitgevoerde operatie. Afwijkend hoge waarden in de facet gewrichten, schroef omgeving of eindplaten van een geopereerd segment in symptomatische patiënten kan duiden op een pijn generator. Daarnaast werd een invers lineaire correlatie gevonden tussen de mate van fusie op CT en de waarde van botmetabolisme activiteit in het geopereerde segment op PET/CT, alsmede een lineaire correlatie tussen de mate van subsidence en de waarde van botmetabolisme activiteit in de facet gewrichten. Uit hoofdstukken 3 en 4 werd geconcludeerd dat de functionele informatie van ^{18}F -fluoride PET/CT scans een belangrijke aanvulling kan zijn op de anatomische informatie die wordt gegeven door CT in de opvolging van symptomatische PLIF patiënten.

Het ontwikkelen van een analysemethode voor dynamische ^{18}F -fluoride PET/CT scans van patiënten na PLIF

CT is in staat de callus formatie en bot brug vorming tussen wervels na een spinale fusie operatie te visualiseren en te kwantificeren. Aangezien deze morfologische tekenen van fusie pas laat in het normale bot heling proces optreden, is de waarde van CT gelimiteerd in de vroeg postoperatieve fase. PET/CT zou vroege en de operatie waardevolle informatie

kunnen toevoegen aangezien veranderingen in het bot metabolisme ten grondslag liggen aan morfologische veranderingen. Farmacokinetische modellen in het bijzonder kan van toegevoegde waarde zijn in de vroeg postoperatieve fase. Farmacokinetisch modelleren levert naast een parameter gerelateerd aan het botmetabolisme, ook parameters op die gerelateerd zijn aan de bloedtoevoer naar het bot en het beschikbare botkristal oppervlak, welke twee belangrijke processen zijn die vroeg in het verloop van bot heling optreden. Voordat farmacokinetisch modelleren toegepast kon worden in een prospectief PLIF cohort vroeg na de operatie, werd de analyse methode ontwikkeld in een retrospectieve PLIF patiënten groep. Voor farmacokinetisch modelleren is een input functie nodig welke gemeten kan worden door tijdens de scan bloed af te nemen of vanuit de dynamische PET scan. **Hoofdstuk 5** beschrijft een analysemethode in patiënten na een PLIF operatie die een dynamische ^{18}F -fluoride PET/CT scan hebben ondergaan. Met behulp van de methode worden parameters die gerelateerd zijn aan botmetabolisme, bloedtoevoer naar het bot en bot mineraal incorporatie gemeten, gebruikmakend van een input functie in de aorta uit het dynamische PET beeld.

Het evalueren van de potentie van een ^{18}F -fluoride PET/CT scan vroeg na een PLIF operatie om het fusie resultaat één jaar later te voorspellen

In **Hoofdstuk 6** werden twintig patiënten prospectief geïncludeerd in een studieopzet waarin op zes weken en op één jaar na de operatie een ^{18}F -fluoride PET/CT scan werd gemaakt. Een diagnostische CT scan op één jaar na de operatie werd gemaakt om te bepalen of de patiënten fusie hadden bereikt of pseudartrose aan het ontwikkelen waren. Botmetabolisme waarden werden uit de ^{18}F -fluoride PET/CT scan gehaald door middel van de analyse methode die werd beschreven in Hoofdstuk 5. Gebaseerd op de resultaten van de PET/CT scans op zes weken na de operatie werden er verschillende patronen aangetoond worden voor patiënten die pseudartrose ontwikkelden in vergelijking met patiënten die fusie ontwikkelden. De belangrijkste bevinding was dat de botmetabolisme activiteit op zes weken na de operatie in de geopereerde discus significant lager was in patiënten die pseudartrose ontwikkelden vergeleken met de patiënten die fusie ontwikkelden. Met behulp van farmacokinetisch modelleren was het mogelijk om verschillende patronen in bloedtoevoer naar het bot en in bot mineraal incorporatie tussen patiënten met en zonder fusie aan te tonen. In vergelijking tot gefuseerde segmenten, lieten pseudartrose segmenten een lagere bloedtoevoer naar het bot zien in het geopereerde segment, wat op één jaar resulteerde in verminderd bot mineraal incorporatie in de tussenwervelschijf.

Concluderend, ^{18}F -fluoride PET/CT kan een nuttige aanvulling zijn bij de follow-up van patiënten na lumbale spinale interbody-fusie. In de klinische praktijk kunnen hotspots die wijzen op mogelijke pijngeneratoren worden gedetecteerd bij patiënten met aanhoudende of terugkerende symptomen door middel van statische ^{18}F -fluoride PET/CT-scans.

Farmacokinetische modellering kan in een vroeg stadium na spinale fusie worden toegepast om het fusieresultaat te voorspellen op één jaar na de operatie. De toepasbaarheid van deze informatie in de klinische praktijk is tot nu toe beperkt. Het vermogen van farmacokinetische modellering na ^{18}F -fluoride PET/CT om de botbloedsomloop afzonderlijk van het algemene botmetabolisme te evalueren, biedt echter inzicht in het spinale fusieproces en biedt onderzoeksmogelijkheden, vooral in de vroeg postoperatieve fase. De bevindingen in dit proefschrift kunnen worden versterkt door follow-up bezoeken op lange termijn en de bevindingen kunnen verder worden onderzocht door de evaluatie van andere soorten bottransplantaten en kooiontwerpen in nieuwe studies. Een diermodel voor spinale fusie zou gebruikt kunnen worden om het botmetabolisme in de loop van de tijd te evalueren door meerdere ^{18}F -fluoride PET/CT metingen te doen. De toepassing van ^{18}F -fluoride PET/CT bij orthopedische patiënten zou uitgebreid kunnen worden tot patiënten die een heupprothese krijgen om de activiteit van het botmetabolisme rondom een prothese te beoordelen als een indicator van botingroei.