

University of Groningen

Responseevaluatie bij posttransplantatielymfomen door middel van F-FDG-PET/CT en circulerend tumor-DNA (MRD-PTLD)

Montes de Jesus, Filipe; Noordzij, Walter; Glaudemans, Andor W.J.M.; Nijland, Marcel

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Montes de Jesus, F., Noordzij, W., Glaudemans, A. W. J. M., & Nijland, M. (2019). Responseevaluatie bij posttransplantatielymfomen door middel van F-FDG-PET/CT en circulerend tumor-DNA (MRD-PTLD). *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*, 16(6), 301-303. <https://www.ntvh.nl/journal-article/responseevaluatie-bij-posttransplantatielymfomen-door-middel-van-f-fdg-pet-ct-en-circulerend-tumor-dna-mrd-ptld/>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Responseevaluatie bij posttransplantatielymfomen door middel van ^{18}F -FDG-PET/CT en circulerend tumor-DNA (MRD-PTLD)

Response assessment in post-transplant lymphoproliferative disorders with ^{18}F -FDG-PET/CT and circulating tumor DNA (MRD-PTLD)

drs. F. Montes de Jesus¹, dr. W. Noordzij², dr. A.W.J.M. Glaudemans², dr. M. Nijland³

SAMENVATTING

Een ernstige complicatie van stamcel- en orgaantransplantaties is het posttransplantatielymfoom (PTLD). ^{18}F -FDG-PET/CT is het belangrijkste instrument voor de stadiëring en responseevaluatie, maar heeft in het kader van PTLD een beperkte specificiteit en sensitiviteit. Het Nederlandse multicenter MRD-PTLD-onderzoek (NTR 7402) heeft als doel de haalbaarheid van minimale restziekte (MRD)-detectie op basis van circulerende tumor-DNA (ct-DNA) bij PTLD-patiënten te onderzoeken.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:301-3)

SUMMARY

One of the most dire complications of hematopoietic and solid organ transplantation is post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). ^{18}F -FDG-PET/CT is the main tool for staging and response assessment guiding treatment decisions. However, ^{18}F -FDG-PET/CT lacks specificity and is unable to detect limited disease burdens. The multicenter MRD-PTLD study (NTR 7402) examines the feasibility of minimal residual disease (MRD) monitoring using circulating tumor DNA (ctDNA) in PTLD patients across the Dutch transplantation centers.

ACHTERGROND VAN HET ONDERZOEK

In Nederland worden jaarlijks rond 1.400 transplantaties verricht.^{1,2} Een ernstige complicatie die kan optreden na een solide orgaantransplantatie (SOT) of hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is de ontwikkeling van een posttransplantatielymfoom (PTLD). PTLD omvat een breed

morfologisch spectrum van polyklonale proliferaties tot agressieve monomorfe grootcellige B-cellymfomen. PTLD wordt volgens de WHO-classificatie 2017 ingedeeld in: (i) niet-destructieve laesies, (ii) polymorfe PTLD, (iii) monomorfe PTLD en (iv) klassiek hodgkinlymfoomtype PTLD.³ Bij transplantatiepatiënten vertegenwoordigt het PTLD 21% van de

¹PhD-kandidaat, afdeling Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming, ²nucleair geneeskundige, afdeling Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMCG.

Participerende onderzoekers en centra aan het vMRD-PTLD-onderzoek: dhr. drs. F. Montes de Jesus, UMCG; dhr. dr. W. Plattel, UMCG; dhr. dr. T. Meerten, UMCG; mw. dr. A. van den Berg, UMCG; dhr. dr. W. Noordzij, UMCG; dhr. dr. J.S.M. Vermaat, LUMC; mw. dr. J. Zijlstra, Amsterdam UMC, locatie VUmc; mw. dr. M.W.M. van der Poel, MUMC; dhr. dr. P.G.N.J. Mutsaers, Erasmus MC; dhr. dr. R. Mous, UMC Utrecht; mw. dr. S. Tonino, Amsterdam UMC, locatie AMC; mw. dr. W. Steven, Radboudmc; dhr. dr. D. Rossi, IOSI-IOR; mw. dr. V. Spina, IOSI-IOR; dhr. dr. A.W.J.M. Glaudemans, UMCG; dhr. dr. M. Nijland, UMCG.

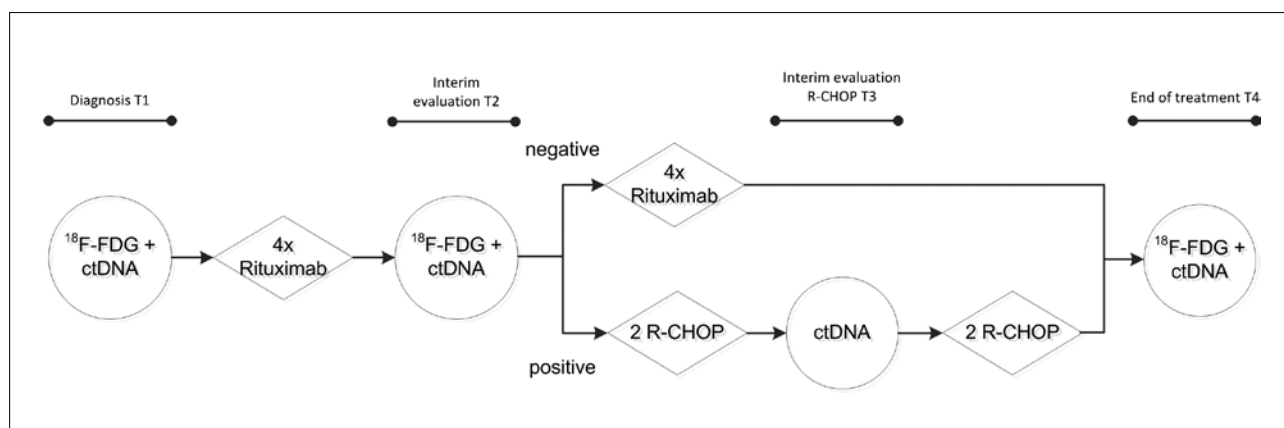
Correspondentie graag richten aan dhr. drs. F. Montes de Jesus, PhD-kandidaat, afdeling Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming, UMCG, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen, tel.: 050 361 61 61, e-mailadres: f.m.montes.de.jesus@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: UMCG Kanker Researchfonds.

Trefwoorden: ^{18}F -FDG-PET/CT, ct-DNA, minimale restziekte, posttransplantatielymfomen

Keywords: ^{18}F -FDG-PET/CT, ctDNA, minimal residual disease, post-transplant lymphoproliferative disorder

ONTVANGEN 9 APRIL 2019, GEACCEPTEERD 20 MEI 2019.



FIGUUR 1. Stroomdiagram MRD-PTLD-onderzoek.

maligniteiten.⁴ De incidentie van PTLD varieert van 1 tot 20% en is afhankelijk van diverse risicofactoren, waaronder epstein-barr-virus (EBV)-seronegativiteit van de ontvanger (bij een EBV⁺-donor), intensiteit van immuunsuppressiva en het getransplanteerde orgaan.⁵ PTLD is geassocieerd met een hoge mortaliteit, variërend tussen 30 tot 60%.⁶ Initiële behandeling bestaat uit reduceren van de immuunsuppressiva in combinatie met rituximab-monotherapie gedurende vier cycli. In het geval van responsieve ziekte (complete remissie) ontvangen patiënten vier extra cycli rituximab. Bij 20-55% van de patiënten leidt dit tot complete remissie.⁷ In het geval van het niet bereiken van remissie worden patiënten behandeld met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon (R-CHOP), wat geassocieerd is met aanzienlijke toxiciteit.

Voor de stadiëring en responsevaluatie bij PTLD-patiënten wordt gebruikgemaakt van ¹⁸F-FDG-PET/CT-scans. Een belangrijke beperking van ¹⁸F-FDG-PET/CT-scans is de beperkte ruimtelijke resolutie van 6-7 mm en in het geval van PTLD de hoge incidentie van vals-positieve resultaten aan het einde van de behandeling als gevolg van inflammatoire reacties.⁸ Circulerend tumor-DNA (ct-DNA) wordt door apoptotische en necrotische tumorcellen uitgescheiden. Door middel van 'next generation sequencing' (NGS)-technieken kan ct-DNA van tumorspecifieke mutaties worden geanalyseerd. Het potentieel van ct-DNA-analyse als een biomarker voor ziekten en als hulpmiddel om de besluitvorming over de behandeling te sturen, staat volop in de belangstelling. Bij lymfoompatiënten kan minimale residuale ziekte (MRD) worden gekwantificeerd door NGS-analyse van ct-DNA voor de VDJ-gensegmenten van de herschikte immuunglobuline-receptorgenen of een genenpaneel van somatische mutaties.^{9,10} Analyse van ct-DNA heeft een hogere sensitiviteit dan ¹⁸F-FDG-PET/CT-scans en zou kunnen bijdragen in de responsevaluatie van PTLD-patiënten.¹¹ Monitoring van MRD

op basis van ct-DNA kan de dynamiek van het PTLD in kaart brengen tijdens de behandeling en patiënten identificeren met een verhoogd risico op falen van behandeling.^{9,10} Tot op heden zijn er geen prospectieve onderzoeken verricht voor de validatie van ct-DNA-analyse bij PTLD-patiënten.

ONDERZOEKSOVERZICHT

Het MRD-PTLD-onderzoek is een prospectief observationeel multicenteronderzoek uitgevoerd door de acht Nederlandse transplantatiecentra. Het MRD-PTLD-onderzoek is gericht op patiënten met een histologisch bewezen monomorf grootcellig B-cel-PTLD na SOT of HSCT ouder dan 18 jaar. De HIV-geassocieerde lymfomen, primaire immunodeficiëntielymfomen en de overige iatrogene immunodeficiëntielymfomen zijn geëxcludeerd van deelname. Behandeling van patiënten wordt verricht conform de 'standard of care' en mag worden aangepast naar inzicht van de behandelend arts. Het primaire doel van het onderzoek is het bepalen van de haalbaarheid van MRD-detectie en monitoring bij 25 PTLD-patiënten door middel van ultra-diepe NGS-analyse op ct-DNA via een gericht genenpaneel op vier verschillende tijdstippen van behandeling (zie *Figuur 1*). Ultra-diepe NGS-analyse op ct-DNA zal centraal worden verricht. Het secundaire onderzoeksdoel is de uitkomsten van ct-DNA-analyse te vergelijken met ¹⁸F-FDG-PET/CT-resultaten, histologisch bevestigde recidieven en klinische uitkomsten.

IMPLICATIES VAN HET ONDERZOEK

Het resultaat van op ct-DNA gebaseerde MRD-metingen kan therapeutische consequenties hebben voor PTLD-patiënten. De combinatie van ct-DNA met ¹⁸F-FDG-PET/CT kan de stratificatie van patiënten verbeteren, waardoor effectievere responsgestuurde therapieën kunnen worden opgesteld. Gezien de beperkte specificiteit van ¹⁸F-FDG-PET/CT-scans

bij responseevaluatie van PTLD-patiënten, kan potentieel bij een negatieve ct-DNA-MRD-meting overbehandeling met R-CHOP voorkomen bij een positieve ^{18}F -FDG-PET/CT-scan. Aan de andere kant zou een positieve ct-DNA-MRD-meting bij een negatieve ^{18}F -FDG-PET/CT-scan, gezien de beperkte sensitiviteit van PET/CT, aanleiding kunnen zijn voor therapie-intensificatie.

REFERENTIES

1. Passweg JR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:786-92.
2. Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS). Jaarverslag 2017 Nederlandse Transplantatie Stichting Uitgever: Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS), 2017.
3. Swerdlow SH, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD). In: *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (eds. Swerdlow, S. et al.) 2, pp. 453-62. International Agency for Research on Cancer, 2017.
4. Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med* 2018;378:549-62.
5. Singavi AMH, et al. Non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res* 2015; 165:305-27.
6. Bakker NA, et al. Presentation and early detection of post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2007; 20:207-18.
7. Trappe RU, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35:536-43.
8. Montes de Jesus FM, et al. Performance of advanced imaging modalities at diagnosis and treatment response evaluation of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;132:27-38.
9. Roschewski M, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol* 2015;16:541-9.
10. Rossi D, et al. Diffuse large B-cell lymphoma genotyping on the liquid biopsy. *Blood* 2017;129:1947-58.
11. Kurtz DM, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2018;36:2845-53.