

CT-PET imaging of lung cancer patients for radiotherapy

Citation for published version (APA):

Bosmans, G. H. K. (2007). *CT-PET imaging of lung cancer patients for radiotherapy*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2007

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.

Samenvatting

Radiotherapie speelt een belangrijke rol in de behandeling van longkanker patiënten. In dit proefschrift worden twee benaderingen onderzocht om de radiotherapie te verbeteren voor deze patiënten. De eerste benadering is het beter definiëren van het doelvolumen, gebruik makend van vernieuwende beeldvormingstechnieken zoals ademhalingsgecorrleerde CT (RC-CT) en ademhalingsgecorrleerde CT-PET (RC-CT-PET). Deze technieken houden rekening met de intra-fractie veranderingen en artefacts te wijten aan de ademhaling. In de tweede benadering wordt het doelvolumen gevolgd tijdens de behandeling gebruik makend van herhaalde (RC)-CT en CT-PET beeldvorming, met het uiteindelijke doel om de radiotherapiebehandeling aan te passen tijdens de behandeling en om de inter-fractie veranderingen aan te pakken.

In **Hoofdstuk 2** hebben we bepaald welke methode om het interne doelvolumen (ITV) te bepalen, gebaseerd op een RC-CT, een optimale dekking van de tumor toelaat. Daarom hebben we zowel een gewone ‘vrije ademhalings’ CT (CT_{fb}) en een RC-CT scan gemaakt. De RC-CT scan werd gebruikt om de tumorbeweging te meten en om een 10 fasen CT te reconstrueren (CT_{10ph}), waaronder de half-ventilatie CT (CT_{hv}). Door de CT_{10ph} te middelen werd een ‘trage’ CT scan berekend (CT_{slow}). Op basis van al deze scans werden ITVs ingetekend en behandelingen berekend, waarbij we voor het ITV_{hv} een interne marge (marge voor de tumor beweging) van bewegingsamplitude gedeeld door vier werd gebruikt. Al de behandelplannen voor de verschillende ITVs werden geprojecteerd op de 10 ademhalingsfasen en vervolgens werd de geabsorbeerde dosis berekend over alle 10 fasen om de reële dekking van de tumor in te schatten. Dit was een planningstudie gebaseerd op echte RC-CT patiënt gegevens. De CT_{hv} lijkt de optimale dataset te zijn voor intekening, gebruik makend van een voldoende grote anisotrope interne marge.

Nauwkeurige kennis van de positie van de tumor en het omliggende weefsel is nodig voor de radiotherapiebehandelingsplanning en het is belangrijk om de CT-PET beeldvorming te verbeteren. In **Hoofdstuk 3** hebben we de mogelijkheid geëvalueerd om de acquisitie te verbeteren door gebruik te maken van gefaseerde verzwakkingscorrectie in RC-CT-PET, waar beide modaliteiten retrospectief opgedeeld zijn. Na het verzamelen van de ruwe CT gegevens, de list-mode PET gegevens en het ademhalingssignaal, werden de CT-PET beelden opgedeeld in 10 fasen met behulp van zelf geschreven software. Elke PET fase was gecorrigeerd voor verzwakking met de CT gegevens van de overeenkomstige fase. Ter vergelijking was ook de verzwakkingscorrectie uitgevoerd met CT data die niet ademhalingsgecorrleerd was. Met een standaard, niet ademhalingsgecorrleerde CT-PET scan werd het volume onderschat tot 46% in de CT beelden en overschat tot 370% voor het PET volume, terwijl met de RC-CT-PET de volumes konden bepaald worden met kleine afwijkingen ten opzichte

van het reële volume. Het evalueren van de maximale activiteitsconcentratie liet een duidelijke verschuiving zien in de niet ademhalingsgecorrleerde beelden van dit maximum. In deze fantoomstudie hebben we laten zien dat een combinatie van RC-CT-PET beeldvorming met toepassing van gefaseerde verzwakkingscorrectie, de beeldvorming kan verbeteren van bewegende voorwerpen en kan leiden tot een verbeterde volumebepaling en een meer precieze lokalisatie en kwantificatie van de activiteit.

Om de verzwakkingsfouten te kwantificeren en de parameters te identificeren verbonden met deze fouten, hebben we een simulatie uitgevoerd gebaseerd op ademhalingsgecorrleerde CT studies van vijf longkanker patiënten in **Hoofdstuk 4**. De CT werd geconverteerd naar 511-keV verzwakkingsmappen welke voorwaarts geprojecteerd en geexponentieerd werden om sinogrammen te vormen van PET verzwakkingsfactoren voor elke fase van de ademhaling. De CT beelden werden ook gesegmenteerd om een PET object te vormen met dezelfde beweging als de CT data. In de bewegende PET objecten werden bolvormige 20mm bewegende tumoren aangemaakt in de buurt van de top van de lever en niet bewegende tumoren in de buurt van het midden van de borstkas. De bewegende PET objecten werden voorwaarts geprojecteerd en verzwakt en daarna op verschillende manieren gereconstrueerd: gefaseerde PET en CT, gated PET met ungated CT, ungated PET met gated CT en conventionele PET. De gefaseerde gated PET en CT gaf perfecte reconstructies in de simulatie. Gated PET met ungated CT gaf tumoren met de correcte vorm maar de recuperatie van de maximale activiteit was te groot, afhankelijk van de grootte van tumorbeweging, tot 90% voor bewegende tumoren en 60% voor niet bewegende tumoren. Gated CT met ungated PET resulteerde in onscherpe tumoren en veroorzaakte fouten in recuperatie tussen -50% en +75%. In klinische scans zou de recuperatie 0% tot 20% lager uitvallen. Kwantitatieve PET beeldvorming dichtbij het diafragma vereist gepaste matching van verzwakkingsinformatie voor de emissie informatie.

Hoofdstuk 5 gaat over de verandering in tumorvolume, tumorbeweging en ademhalingsfrequentie tijdens een radiotherapiebehandeling voor patiënten met uitgebreid niet-kleincellig longkanker. Drieëntwintig patiënten kregen een CT-PET en RC-CT scan voor de behandeling die herhaald werd in de eerste en tweede week volgende op de start van de radiotherapie. De patiënten werden behandeld met een versneld fractionatieschema met een totale tumor dosis afhankelijk van voorgenomen dosisbeperkingen voor de longen en het ruggemerg. Een opvallende heterogeniteit van de tumorvolume veranderingen werd waargenomen op alle tijdstippen. Voor sommige patiënten werd het volume meer dan 30% kleiner, voor andere werd het meer dan 30% groter maar voor de meerderheid van de patiënten veranderde het volume slechts gering. Geen signi-

ficante veranderingen in gemiddelde tumorbeweging of ademhalingsfrequentie werd waargenomen tijdens de behandeling. Deze resultaten onderstrepen de noodzaak om herhaalde beeldvorming tijdens de radiotherapiebehandeling uit te voeren. De veranderingen in tumorbeweging waren klein, daarom lijken herhaalde ademhalingsgecorrleerde CT scans niet noodzakelijk voor de primaire tumor.

¹⁸F-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) opname op PET beelden is een voorspellende factor voor de uitkomst voor patiënten met niet-kleincellig longkanker. We hebben de veranderingen onderzocht in deze FDG opname tijdens gefractioneerde radiotherapie in relatie tot de metabole respons met het uiteindelijke doel de behandeling aan te passen volgens de vroege respons (**Hoofdstuk 6**). Dezelfde patiëntpopulatie als in het vorige hoofdstuk werd onderzocht. Bijna alle patiënten hadden ook een CT-PET 70 dagen na het einde van de behandeling. Veranderingen in de maximale gestandaardiseerde opname waarde (SUV_{max}) zijn beschreven. Het meest opvallende resultaat was de grote heterogeniteit in evolutie van de SUV_{max} tussen de patiënten. Verschillende tijd trends werden gezien voor responders (geen verandering tijdens radiotherapie) en voor niet-responders (48% toename in de eerste week). Niet-responders hadden op ieder onderzocht tijdstip een hogere SUV_{max} . Tijd trends in SUV_{max} lieten een grote intra-individuele heterogeniteit en verschillende patronen voor metabole responders en niet-responders zien. Deze nieuwe bevindingen weerspiegelen mogelijk intrinsieke tumoreigenschappen en kunnen uiteindelijk bruikbaar zijn om de behandeling aan te passen.

Hoofdstuk 7 beschrijft de tijd trends in kliervolume en klierbeweging op de CT scan. Twaalf patiënten, met in totaal 22 positieve klieren, ondergingen herhaalde CT-PET scans voor de behandeling en de eerste en tweede week na de start van de radiotherapie. Volumeveranderingen konden gemeten worden voor alle klieren. Voor 21 klieren was de beweging gemeten op basis van een RC-CT scan. Herhaalde RC-CT scans waren beschikbaar voor 11 klieren om de bewegingsveranderingen te evalueren. In 27% van de patiënten nam het kliervolume toe met meer dan 30% terwijl in 14% het volume daalde meer dan 30%. Deze volumeveranderingen hebben echter weinig klinisch impact gezien de volumes en dus ook de volumeveranderingen klein zijn en gemiddeld veranderde het kliervolume niet significant. De gemiddelde beweging van de klierregio's was initieel $5.6 \text{ mm} \pm 2.8 \text{ mm}$. Deze beweging verminderde lichtjes tijdens de radiotherapiebehandeling maar niet statistisch significant. Grote verschillen in beweging tussen de patiënten en tussen klierregio's binnen dezelfde patiënt werden waargenomen. Vanwege de grote variabiliteit in klierbeweging tussen de patiënten onderling, moeten de interne marges voor deze klierregio's individueel berekend worden voor de start van de behandeling gebruik makend van een RC-

CT. Herhaalde beeldvorming voor de klieren lijkt echter van weinig nut, gezien de geobserveerde individuele veranderingen in kliervolume en klierbeweging lijkt omvat te zijn binnen de huidige toegepaste marges.