



中國醫藥大學
臨床醫學研究所
碩士學位論文

中文題目

四維氟十八去氧葡萄糖正子暨電腦斷層攝影於放射治療之腫瘤體積規劃在食道癌之臨床應用

英文題目

The clinical application of 4D 18F-FDG PET/CT on gross tumor volume delineation for radiotherapy planning in esophageal squamous cell cancer

指導教授：梁基安 副教授

共同指導教授：許世明 助理教授

研究生：王耀慶

中華民國一〇〇年七月

中國醫藥大學 臨床醫學研究所

碩士班 學位考試

論文題目

中文：四維氟十八去氧葡萄糖正子暨電腦斷層攝影於放射治療之腫瘤體積規劃在食道癌的臨床應用

英文：The clinical application of 4D 18F-FDG PET/CT on gross tumor volume delineation for radiotherapy planning in esophageal squamous cell cancer

本論文係 王耀慶 於中國醫藥大學臨床醫學研究所完成之碩士論文，經考試委員審查及口試合格，特此證明。

考試委員

謝指玲

高嘉明

梁基安

所長：藍先文

中華民國一〇〇年七月五日

中文摘要

研究目的：

文獻建議使用正子攝影到電腦斷層影像上在定義腫瘤體積(gross tumor volume)，減少觀察者之間的差異，及治療計畫的改變有一些影響。在肺部的腫瘤而言，包含食道癌，呼吸造成了器官及腫瘤的移動進而影響電腦斷層影像的準確度及品質。本文研究目的是評估結合四維電腦斷層暨四維正子攝影在食道癌規畫標靶腫瘤體積的可行性。並且我們假設可藉由使用從四維電腦斷層暨正子攝影獲得的生理標靶體積(biological target volume)可得到一些標準可作為食道癌的腫瘤體積規劃的依據。

研究方法：

本研究是一採用前瞻性的分析四維電腦斷層暨正子攝影在食道癌放射治療計畫的研究。經過本院醫學倫理委員會的認證許可(DMR 98-IRB-171-1 及 DMR 98-IRB-171-2)才執行。病患需有病理證實且將執行治癒性放射治療，同步化學及放射治療，或外科手術治療才收案。從西元 2009 年 12 月到 2011 年 1 月，共有 18 人進入研究。每一位病患在檢查時需先靜脈注射氟十八去氧葡萄糖 370 百萬貝克(MBq)[10 毫居里(mCi)]然後在一個安靜且微暗的房間休息。病患採取仰躺及放射治療姿勢下，加上呼吸調控裝置(Real-time Position Management, Varian Medical System Inc)以進行攝影。四維電腦斷層攝影影像的厚度為 2.5 毫米，正子攝影收兩個單位(table position)，每一單位為七分鐘。所有呼吸期別影像經由自動影像疊合(fusion)。在所有呼吸期別的四維影像中，分析平均期 (average phase) 四維電腦斷層攝影影像與平均期正子攝影影像疊合一起，探討最佳標準攝取值(SUV)的閾值。正子攝影得到的腫瘤體積是由 AW 工作站 (advantage Sim™

7.6., GE, Healthcare)以自動畫輪廓方式，選取八種閾值來作進一步分析：SUV15%, SUV2, SUV2.5, SUV20%, SUV25%, SUV30%, SUV40% 及 SUV50%。根據有顯影劑的電腦斷層影像，食道內視鏡及超音波影像，在平均期四維電腦斷層影像上畫出標準參考的腫瘤體積。為了減少觀察者間的誤差，至少二位放射腫瘤科醫師對每位病人執行參考腫瘤體積規劃。從電腦斷層攝影及正子攝影得到的靶體積，以體積比率(volume ratio)及順型指數(conformality index)來比較彼此差異。順型指數是兩者體積的交集除以兩者體積的聯集。體積比率是兩者的體積相除，以電腦斷層的體積為分母。適合的標準攝取值閾值是指正子攝影的腫瘤體積與電腦斷層攝影參考的腫瘤體積來做比較，而定義出在長度，順型指數或體積比率最相似的標準攝取值閾值。

研究結果：

四維電腦斷層暨正子攝影經由自動影像融合成功的有十二位病人共十三個腫瘤體積。有六位病人無法得到疊合的影像。平均病患年齡為 48.5 歲 (38-76 歲)。所有病患皆為男性。十一個腫瘤的 T 分期為 T3 和 T4。食道內視鏡共有九位病人(75%)執行。平均電腦斷層影像靶體積的長度為 5.73 ± 2.40 cm (1.75-10.01cm)。平均電腦斷層影像的腫瘤體積為 29.41 ± 19.14 mL (3.65-70.76 mL)。平均最大標準攝取值 (SUVmax) 為 13.26 ± 2.78 (9.4-16.9)。腫瘤長度的決定係數(R^2) 在閾值為 SUV2.5, SUV20% 和 SUV25% 各別是 0.79, 0.65 和 0.54。平均體積比率從 0.30 到 1.48 (0.86 ± 0.24)。最佳的體積比率為 0.98 (最接近於 1)是在 SUV 20% 或 SUV 2.5。所有的 SUV 值與 SUV2.5 比較, P 值在 SUV15%, SUV40% 和 SUV50% 分別是 0.007, 0.002, and 0.000。平均順行指數從 0.28 到 0.58。最好的順行指數在 SUV 20% (0.58 ± 0.10)或 SUV 2.5 (0.57 ± 0.13)。所有的 SUV 值與 SUV20%比較, P 值在 SUV40%和 SUV50%分別是 0.014, 和 0.000。

研究結論：

本篇研究顯示四維正子暨電腦斷層攝影在食道癌的腫瘤的體積規劃在放射腫瘤治療上是可行的。使用 SUV 20% 或 SUV 2.5 為閾值，可以獲得最佳的腫瘤長度，體積比率及順行指數。使用四維正子暨電腦斷層攝影在放射治療計畫的好處，需要更多的臨床經驗才能評估最後的臨床治療效果。



英文摘要

Purpose:

Studies suggested PET overlay on CT has shown to have some impact on the definition of the gross tumor volume (GTV), decrease inter-observer variability and change the treatment planning. Organs or tumor motion always influenced the accuracy and quality of CT images in the thoracic malignancy, including esophageal cancer during free breathing cycle. To estimate the feasibility of the combined four-dimensional computed tomography with four-dimensional ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (4D PET/CT) in GTV delineation of esophageal cancer. We hypothesized that some standards can be obtained when defining GTV for esophageal cancer by using biological target volume from 4D-PET/CT images.

Methods and Materials:

This study was a prospective analysis, approved by local institutional review board (DMR98- IRB-171-1 and DMR98- IRB-171-2), of 4D-PET/CT in radiotherapy planning of esophageal cancer. Patients with histologically approved esophageal cancer who would undergo definitive radiotherapy, concurrent chemoradiotherapy or radical surgery were eligible for this study. Eighteen patients with esophageal squamous cell cancer were enrolled between December 2009 and January 2011. Each of them was administered intravenously with 370 MBq (10 mCi) of ^{18}F -FDG and rested supine in a quiet and dimly room. Patients were positioned and simulated in a radiotherapy planning position using the Real-time Position Management system

respiratory gating hardware (Varian Medical Systems Inc). Four-dimensional CT images with 2.50-mm slice thickness, and 4D PET images with two table positions, 7 minutes per position, were acquired. All phases of CT images and PET images were automatically fused for this gating study. In 4D images during respiratory cycle, an average phase of CT images was fused with average phase of FDG PETs for analysis of optimal threshold or standardized uptake values (SUV). PET-based GTV (GTV_{PET}) was determined with 8 different threshold methods by autocontouring function at the AW workstation (Advantage SimTM 7.6.0, GE, Healthcare): SUV15%, SUV 2, SUV 2.5, SUV 20%, SUV 25%, SUV 30%, SUV 40% and SUV 50%. The information of tumor extent from the contrast CT scan, panendoscopy and endoscopic ultrasonography (EUS) were used when delineating the CT-based GTV (GTV_{CT}). Excluding the adjacent metastatic lymph nodes, the volume of GTV_{CT} was contoured as a reference tumor volume. To reduce inter-observer variations, at least 2 different radiation oncologists carried out the contouring of the tumors for each patient. GTV_{PET} was compared with GTV_{CT} by volume ratio (VR) and conformity index (CI). CI is the ratio of the volume of intersection of two volumes compared with the volume of union of the two volumes under comparison. VR is the ratio of two volumes, and the denominator is the volume of GTV_{CT} . A suitable threshold level could be defined when GTV_{PET} was observed to be the best fitness of the length, CI or VR from the GTV_{CT} .

Results:

Automatic co-registrations of 4D CT-FDG PET were successful in 12 patients with 13 GTV_{CT} . The fused images were not available in the other 6 patients. The median age was 48.5years (range, 38-76 years). All patients were men. Eleven lesions (85%)

were T3 and T4 stage. EUS was performed for 9 patients (75%). The mean length of GTV_{CT} was 5.73 ± 2.40 cm (range, 1.75-10.01cm). The mean volume of GTV_{CT} was 29.41 ± 19.14 mL (range, 3.65-70.76 mL). The mean SUV_{max} was 13.26 ± 2.78 (range, 9.4-16.9). The decision coefficient (R^2) of tumor length difference at the threshold levels of SUV_{2.5}, SUV_{20%} and SUV_{25%} were 0.79, 0.65 and 0.54, respectively. The mean VR ranged from 0.30 to 1.48 (0.86 ± 0.24). The optimal VR, 0.98, close to 1, was at SUV 20% or SUV 2.5. All SUV thresholds compare with SUV 2.5, the *p* values of SUV_{15%}, SUV_{40%} and SUV_{50%} are 0.007, 0.002, and 0.000, respectively. The mean CI ranged from 0.28 to 0.58. The best fitness for CI was at SUV 20% (0.58 ± 0.10) or SUV 2.5 (0.57 ± 0.13). All SUV thresholds compare with SUV_{20%}, the *p* values of SUV_{40%} and SUV_{50%} are 0.014, and 0.000, respectively.

Conclusions:

This study demonstrated that 4D-PET/CT is applicable when contouring the GTV in radiation planning for esophageal cancer. The use of threshold levels of SUV 20% or SUV 2.5 achieves the optimal correlation with tumor length, VR and CI. To assess final treatment outcome, the benefits of RT planning using 4D-PET/CT need more clinical investigations.

致謝

在離開校園十年後，能回到母校服務，並重新回到校園讀研究所，實在是始料未及之事。從醫學生成為專科醫師的訓練是很艱苦及漫長的，好不容易完成了，又要下一個階段的挑戰。在這二年的時間，除了緊湊的課程，還要同時兼顧繁重臨床工作與家庭生活，經常覺得焦頭爛額，特別是第一年時，必須修完大部分的學分，當時的焦慮與忙碌，直到現在還難以忘懷。

雖然過程是辛苦的，但是這是學習新知必經過程；也因為有這個機會，重新體會學習單純的樂趣，並拓展自己臨床醫學以外更寬闊的視野。如今能夠順利畢業，學業有成，也算是苦盡甘來。在這過程中幸虧有師長、同事及家人的支持，才能順利完成學業。在此一定要感謝的是核醫科高嘉宏主任，謝德均醫師的幫忙，得以使用核醫科的儀器，以及收病人進入研究。對於梁基安主任，陳尚文、簡君儒醫師及許世明老師於論文寫作的指導也深表感謝。還有感謝游浚彥物理師和顏國揚技師辛苦的擷取及整理影像資料。

最後，限於篇幅，無法一一感謝在過程中助我一臂之力的所有朋友，但心中的感謝卻是筆墨難以形容。今天的這一份小小的成果，希望能在相關的領域上有所貢獻，期望自己在將來有更寬廣的研究；更要獻給關心我的父母與家人，希望能與他們共享這份喜悅。

目錄

內容	頁數
第一章 前言	
第一節 研究背景	1
第二節 研究目的	5
第二章 研究方法	
第一節 研究材料	7
第二節 研究設計	10
第三節 統計方法	17
第三章 研究結果	
第一節 描述性統計分析	18
第二節 推論性統計分析	20
第四章 討論	
第一節 結果討論	25
第二節 其他相關性討論	27
第三節 研究限制	29
第五章 結論與建議	
第一節 結論	30
文獻	31

圖表目錄

頁數

圖一 A	6
圖一 B	6
圖二	8
圖三 A	12
圖三 B	13
圖四 A 及 B	14
圖五	21
圖六	22
圖七	23
圖八	24
表格一	9
表格二	15



第一章 前言

第一節 研究背景

癌症是國人十大死因之首，影響國人生命及健康甚巨也造成家庭破碎，因此改善腫瘤治療的預後是現代醫學刻不容緩的事情。從衛生署全民健康局的九十七年癌症登記報告顯示食道癌是男性為主的癌症，在男女比是十四比一。在台灣男性的發生率在民國九十七年是第七名，死亡率為第六名，其五年存活率為 16%。在全球而言，食道癌的發生率是第八名，而其死亡率為第六名(1)，所以說台灣的食道癌發生率與全世界發生率是相似的，然而食道癌的治療效果至目前為止並不佳。在美國的一篇隨機研究，是從西元 1985 年五月至 1991 年四月止，比較食道癌一至三期病患接受放射治療或同步化學及放射治療，其顯示放射治療組五年存活率為 0，而同步化學及放射治療(有前後二組)的五年存活率有 14%及 26%，局部控制率約 50%(2)。放射治療是食道癌治療中重要的治療方法之一，但是目前治療的局部控制率及整體存活仍然是令人失望的(3)。影響預後的因素中，較多為局部晚期的病患是一因素，另外就是化學及放射治療的療效反應不佳，這兩者為重要因素。當癌症被早期診斷時，能夠使用治癒性治療所以預後較佳。至於如何早期診斷出癌症，關鍵在於需要有簡單及快速的檢驗，以及高準確度的影像檢查工具，來找出早期病灶。

在現代醫學下，診斷影像技術上有超音波、X光、電腦斷層及核磁共振攝影等等，比起幾十年前的影像有很大的進步，但是還是有診斷上的限制，如腫瘤及淋巴腺大小的判別界限，及影像解析度的限制。正子攝影暨電腦斷層(computed tomography and positron emission tomography, PET-CT)，是一具有結合功能與解剖影像的功能，為當今醫療最先進的影像診斷工具之一。在國際重要的文獻上，正子攝影在腫瘤診斷、分期、治療方式及療效評估，有顯著的角色及影響。正子攝影可以得到功能上影像有助於改善規劃腫瘤的準確度。

放射治療醫學在近年來也是進步快速，如強度調控放射治療 (Intensity Modulated Radiotherapy)，影像導引放射治療(Image Guided Radiotherapy)，及螺旋刀放射治療(Tomotherapy)等等，皆能執行比以往更精準的腫瘤照射，進而且增加了腫瘤的治癒率。正子攝影暨電腦斷層在強度調控放射治療的角色也逐漸被重視，在放射治療計畫中正子攝影可用來協助電腦斷層影像的角色(4)。系統性回顧文獻研究指出在食道癌放射治療存在有放射劑量與腫瘤局部控制的正相關關係(5)。因此在無明顯增加正常組織副作用下，精準地給予腫瘤較高的放射劑量，可能會改善腫瘤的局部控制率，進而有可能改善預後。此外，肺部腫瘤因會受到呼吸運動的影響而會不規則移動，通常在放射治療時需要加大照射範圍以確保腫瘤接受到足夠治療劑量。應用呼吸調控或呼吸抑制這兩項方法，在肺癌及食道癌的放射治療能增加放射治療的準確度和進一步減少肺部的放射線傷害。

探討正子攝影在放射治療的應用方面目前也是熱門議題(6)。從早期的純正

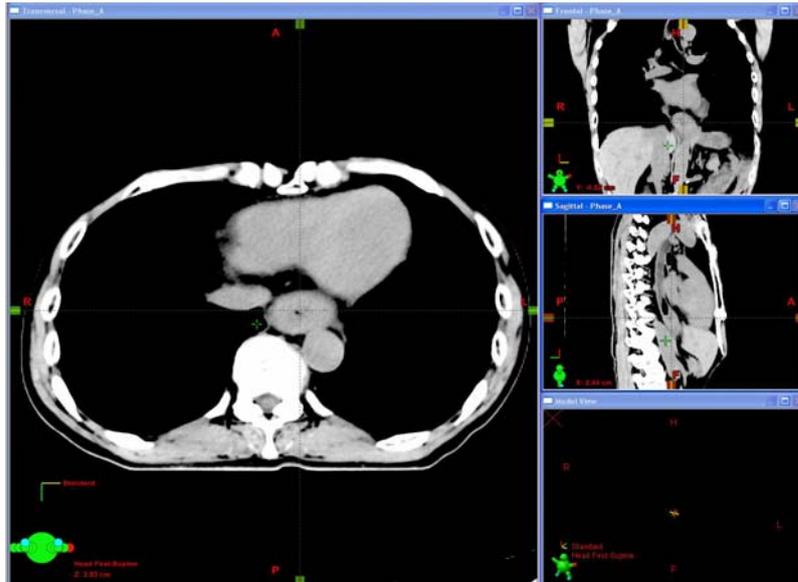
子攝影機器到目前內建電腦斷層與正子攝影的新一代機型，大幅增加了臨床應用範圍。以往正子攝影的影像對於空間解析度並不好，僅可以分辨出高活性的區域，卻無法提供明確的解剖位置，往往造成臨床醫師在腫瘤診斷及定位上的困難。但是新一代內建電腦斷層機型，可使二者影像做疊合，可以更清楚的定義出腫瘤明確的解剖位置，也因此大大提高在腫瘤醫學領域的應用。Vali 等作者有一研究在探討食道癌放射治療的靶體積，其比較正子攝影的標準攝取值(standard uptake value, SUV)與電腦斷層影像的關係(7)。目前在食道腫瘤局部分期及侵犯深度的評估標準是電腦斷層及食道超音波影像，這對於腫瘤的周邊範圍扮演很好的角色，但是對於腫瘤的上下端有時候卻不易評估。使用氟十八去氧葡萄糖正子攝影 [^{18}F -Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET)] 在放射治療方面提供新的資訊其包含有腫瘤的生物資訊，這可以協助傳統的電腦斷層影像和可改變腫瘤體積規劃(tumor volume delineation)(6, 8)。研究顯示氟十八去氧葡萄糖正子攝影可改善食道癌的分期(9, 10)。特別的是，許多文獻建議使用正子攝影到電腦斷層影像上在定義標靶腫瘤體積(gross tumor volume, GTV)，可減少觀察者之間的差異，及治療計畫的改變有一些影響 (11-13)。然而，當放射治療醫師參考正子影像來規劃腫瘤體積時，無論是從疊合正子及電腦斷層攝影的影像或是影像從內建二者的機器，都有一個共同的問題就是不知道最佳的標準攝取值閾值為何。有一些研究指出自動或手動方式畫出的正子攝影腫瘤體積會改變只從電腦斷層規劃出來的腫瘤體積(14-16)，然而早期的研究有一些是使用目

測的方式，目前應該是要有一些科學的標準用在電腦斷層及正子攝影為基礎的腫瘤規劃上。

從已經發表的非小細胞肺癌的文獻，以最大標準攝取值的百分比來決定閾值的方法，範圍很大從15%到50%都有人使用(17-19)。在食道癌的領域上也有相似的情形，其中有很多的定義在制定這些標準方法，其中也存在著差異(12, 20-22)。方法包含使用肝臟的平均活性加上各種標準差，各種標準攝取值的絕對值(如, GTV = SUV of ≥ 2), 或使用最大攝取值的百分比(如, GTV = volume encompassed by $\geq 25\%$ the SUVmax)。當無使用呼吸調控時，任由病患自由呼吸，其胸部器官及腫瘤移動會影響電腦斷層影像的準確度及品質，食道癌當然也是會受到影響。在非小細胞肺癌中腫瘤的移動距離及不同空間的腫瘤位置，在當四維電腦斷層被使用時相當的關注(23, 24)。最近有研究報告食道也會隨著呼吸而移動，尤其是在下段的腫瘤的頭尾方向最為顯著，在腫瘤的放射治療時需要加較大的適當距離，以避免腫瘤照射劑量不足(25-27)。文獻建議呼吸調控的四維正子暨電腦斷層影像技術對於器官及腫瘤的移動有很明顯的益處，雖然在臨床的預後仍需要進一步觀察(28)。直至目前為止仍然不知四維正子暨電腦斷層影像在決定食道癌的腫瘤體積方面是否有可行性。因此，需要開始一個使用四維正子及電腦斷層影像試驗計畫。

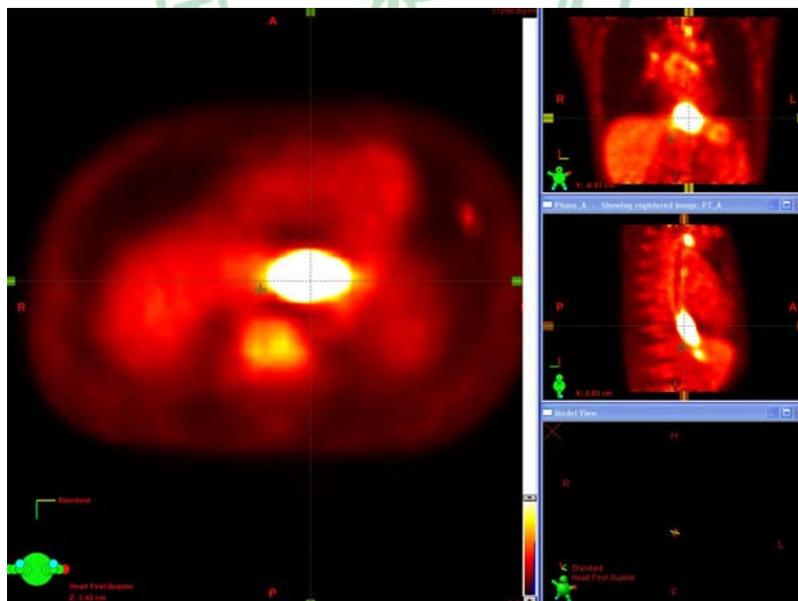
第二節 研究目的

我們假設從四維正子暨電腦斷層攝影的生物腫瘤體積(biological target volume)中，藉由其精準的影像間疊合而減少誤差，可以獲得一些標準來協助定義食道癌的標靶體積。雖然之前有文獻研究電腦斷層影像(如圖一A)與正子影像(如圖一B)間腫瘤體積的關係，但是都沒有加入呼吸的控制，影像會被呼吸運動而影響。本研究因為加入了四維方式的呼吸的調控，可以修正部分電腦斷層的影像的空間誤差，預期能得到較之前發表文獻有更好的腫瘤規劃相關性。這是一個前瞻性的研究，一方面評估四維正子及電腦斷層攝影作為模擬攝影在食道癌放射治療計畫之可行性。並且會使用標準攝取值的方式來比較正子攝影及電腦斷層攝影個別腫瘤體積之間適合的標準攝取值。



圖一 A. 電腦斷層影像

有清楚空間影像，但只能從器官型態上的
異常來觀察食道腫瘤位置



圖一 B. 氟十八去氧葡萄糖正子攝影影像

缺乏清楚之空間影像，但亮橘色部分為
食道腫瘤容易觀察，但界線不明。

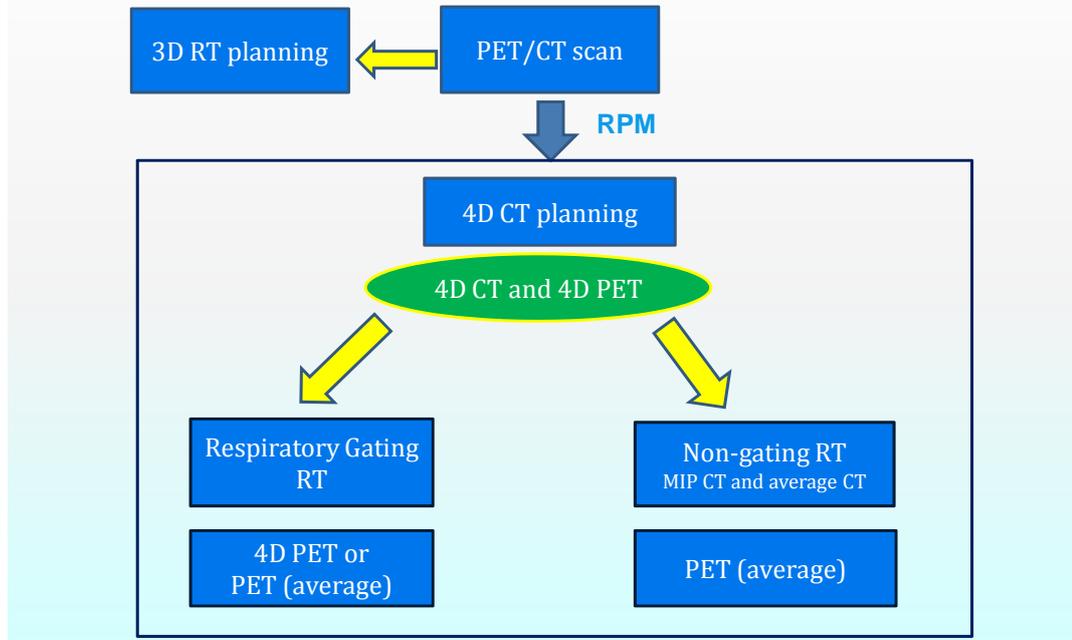
第二章 研究方法

第一節 研究材料

病患基本資料

本研究是一採用前瞻性的分析四維電腦斷層暨正子攝影在食道癌放射治療計畫的研究，其經過本院醫學倫理委員會的認證許可(DMR 98-IRB-171-1 及DMR 98-IRB-171-2)才執行。所有病患需經病理證實為食道癌，而且將執行治癒性放射治療，同步化學及放射治療，或外科手術治療才收案。收案期間是從西元2009年12月到2011年1月，共有18位食道癌患者同意進入研究，且皆為男性。最後，可獲得研究影像成功的有十二位病人共十三個標靶腫瘤體積。其他六位病人無法得到疊合的影像，無法做進一步分析。平均病患年齡為48.5歲(38-76歲)。所有病患的基本資料列在表格一。本研究流程圖如圖二。

Four-Dimensional PET/CT for Esophageal Cancer



圖二. 四維正子攝影暨電腦斷層(PET/CT) 研究流程圖。

使用呼吸調控系統(RPM)，得到四維電腦斷層及四維正子攝影影像。本文是探討平均期的電腦斷層(average CT)及平均期正子攝影(average PET)的情況。

表格一. 病患特徵

特徵	病患 (數目)
腫瘤位置*	
上中段	2
中段	3
下段	8
臨床分期*	
腫瘤分期	
T1	1
T2	1
T3	10
T4	1
淋巴分期	
N0	3
N1	10
轉移分期	
M0	10
Mx	2 §
內視鏡超音波	9 (75%)
電腦斷層腫瘤長度 (cm)	1.75-10.01 (正中位數 5.5)
平均	5.73 ± 2.40
電腦斷層腫瘤體積 (cm ³)	3.65-70.76 (正中位數 24.95)
平均	29.41 ± 19.14

*一位病患有二個食道腫瘤在中及下段.

*AJCC 癌症分期, 第六版, 2002。

§ 二位病患在正子攝影發現有小點在左下肺葉。

第二節 研究設計

電腦斷層及正子攝影影像獲取

所有病人要求在正子暨電腦斷層影像檢查前禁食至少四小時。每一位病患在檢查時需先由靜脈注射氟十八去氧葡萄糖 370 百萬貝克(MBq) [10 毫居里(mCi)]，然後在一個安靜且微暗的房間休息。所有影像使用整合內建之正子及電腦斷層影像機型 (Discovery STE, GE Medical Systems, Milwaukee, WI)。

重要研究步驟

1. 檢查時間在注射藥物後 40 分鐘進行。檢查時手必須上抬至頭頂。
2. 分期的全身正子及電腦斷層影像檢查先執行，根據一般的標準執行。
3. 電腦斷層影像被重建成 512 乘 512 像素(matrix) 接著轉換為 128 乘 128 像素，511-千伏特-等效 (KeV- equivalent) 衰減因子用來做正子影像衰減校正。
4. 分期的全身正子及電腦斷層影像完成後，病患採取仰躺及放射治療姿勢下加上呼吸調控裝置(Real-time Position Management, RPM, Varian Medical System Inc)(如圖三 A, B)以進行攝影。
5. 四維電腦斷層攝影影像的厚度為 2.5 毫米，正子攝影收兩個單位(table position)，每一單位為七分鐘。所有呼吸期別影像經由自動影像疊合

(fusion)。

6. 每位病患的呼吸循環(respiratory cycle)被分為十個次期別。可被四維影像軟體(Advantage 4D, GE, Healthcare)自動分類。
7. 影像從正子及電腦斷層影像工作站經由 DICOM3 到放射治療計畫工作站(Eclipse version 8.6, Varian Medical System Inc, CA, USA)，以便作標靶體積規劃。
8. 以正子攝影得到的靶體積是由 AW 工作站 (advantage Sim™ 7.6., GE, Healthcare)以自動畫輪廓方式，選取八種閾值分析：SUV15%, SUV2, SUV2.5 SUV20%, SUV25%, SUV 30%, SUV40%及 SUV50%。

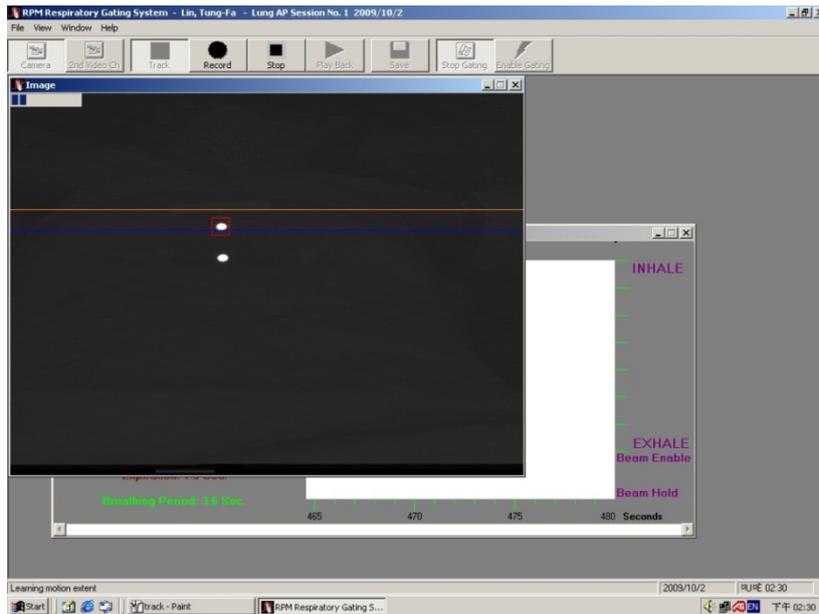
採用調整最大標準攝取的百分比或使用較簡單的絕對值方式來探討其最佳閾值。本研究採用的閾值分類種類來評估最佳的標準攝取值是根據其他相關的研究而設定的(7, 12, 13, 21)。總共選出有研究目的的八個閾值。分別是 SUV15%, SUV2, SUV2.5, SUV20%, SUV 25% SUV 30%, SUV40% 和 SUV50%，其相互關係如表格二所示。從正子攝影的自動輪廓功能得到的腫瘤長度不做任何修正動作，因為會做腫瘤長度的比較。至於在正子影像的腫瘤體積的影像干擾(artifacts)，包括與心臟、骨及大血管重疊之處是使用人工手動的方式在放射治療系統做修改，如圖四。



圖三 A. 呼吸調控裝置(Real-time Position Management)

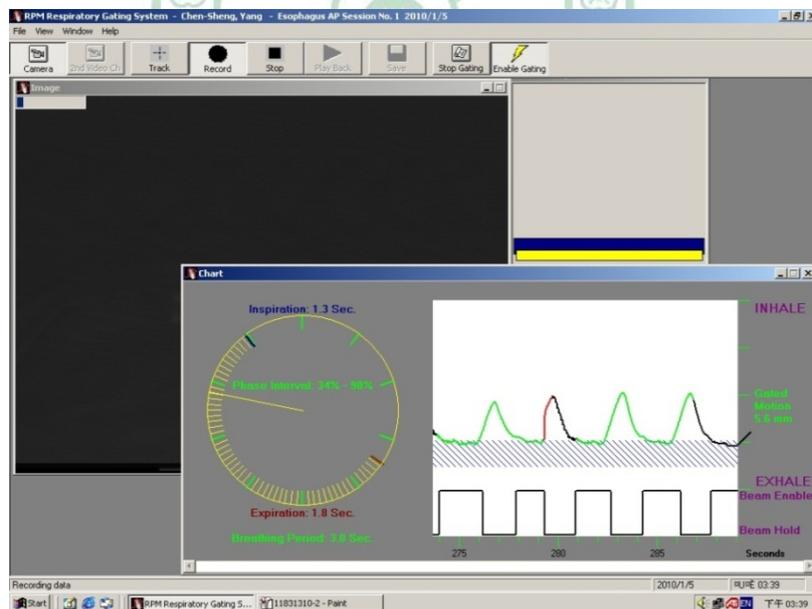
左圖為遠紅外線 CCD 偵測器及小型螢幕。

右圖為一塑膠盒子上有二金屬物質的反射點，將其置於劍突下方平坦處。



圖三 B-1. 呼吸調控軟體系統

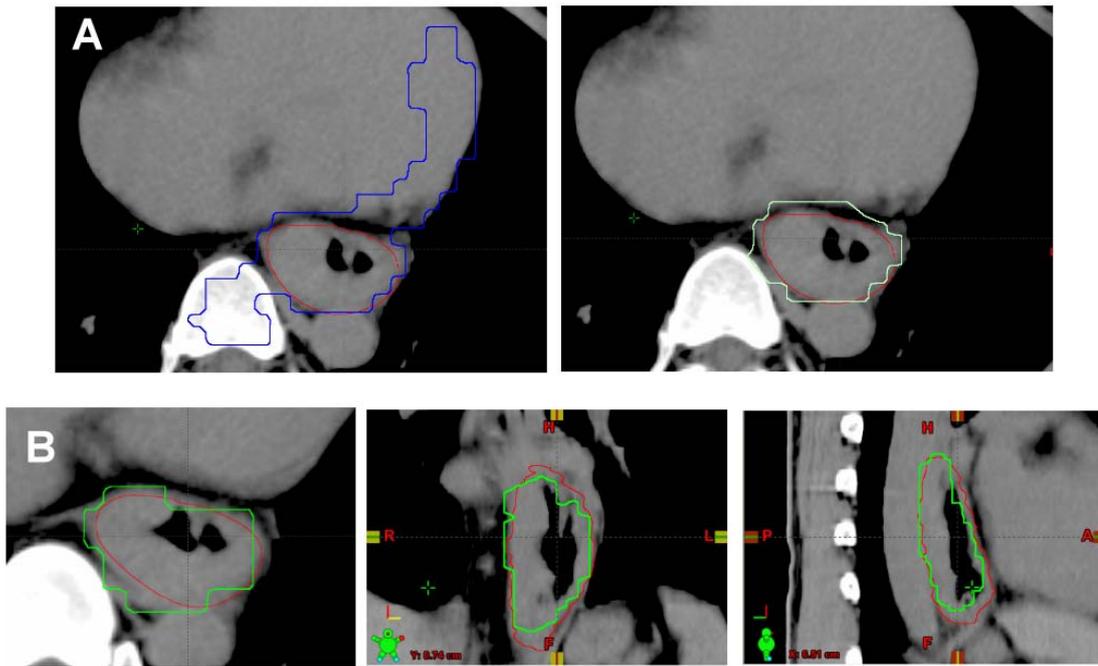
遠紅外線CCD偵測器到二亮點，其會隨著呼吸同步運動。



圖三 B-2. 呼吸調控軟體系統

偵測得到的呼吸的頻率及震幅，波峰處為吸氣最多時，波谷處為呼氣

盡頭。呼吸頻率可以圓形圖來標示，一圈代表一次呼吸周期。



圖四

圖A. 表示修正在標準攝取值(standard uptake value of 15%, SUV15%)時自動化輪廓法得到的腫瘤體積(gross tumor volume, GTV)。紅線的輪廓是由電腦斷層和食道內視鏡所畫出的GTV。藍線是原始使用SUV15%的GTV輪廓。修正後的GTV以淡綠色的線來表示的，為藍色線區域減去骨頭及心臟重疊部分。

圖B. 比較電腦斷層的GTV(以紅色線表示)及SUV20%的GTV (以綠色線表示)分別在軸切面，冠狀切面和矢狀切面。

表格二 各種標準攝取值的關係

SUV 閾值	平均 SUV \pm 標準差
SUV15%	1.99 \pm 0.42
SUV2.0	2
SUV2.5	2.5
SUV20%	2.65 \pm 0.56
SUV25%	3.32 \pm 0.69
SUV30%	3.98 \pm 0.83
SUV40%	5.30 \pm 1.11
SUV50%	6.63 \pm 1.39
SUVmax	13.26 \pm 2.78

SUV: standard uptake value, 標準攝取值

SUVmax: 標準攝取值最大值

電腦斷層下的腫瘤體積

正子攝影的時間解析度(temporal resolution) 是一個平均數個呼吸循環的影像。相對於螺旋電腦斷層影像只是一極短暫的時間，平均期電腦斷層影像的時間解析度是與正子攝影是比較相當的。而且，Chi 等作者論證呼吸造成的正子攝影影像的缺陷可以使用平均期電腦斷層影像(average computed tomography, ACT)來減少，並且平均期電腦斷層影像在時間及空間上是一致的(29)。本研究以平均期電腦斷層為基礎，為了避免知道了正子攝影影像後的人為誤差，醫師在規劃腫瘤體積及危急器官時是在不知情的狀況下。在規劃定義 GTV_{CT} 時，關於腫瘤的大小範圍是從有顯影劑的電腦斷層影像，胃鏡及內視鏡超音波參考而來。移除鄰近的轉移性淋巴腺，原發腫瘤的 GTV_{CT} 被規劃出而當為參考的腫瘤體積(reference tumor volume)。為了減少觀察者間的誤差，至少二位放射腫瘤科醫師對每位病人執行參考腫瘤體積規劃。

順型指數(Conformality index)和體積比率(volume ratio)的比較

在放射治療計劃系統完成 GTV_{CT} 規劃, 放射腫瘤科醫師與核子醫學科醫師討論與正子暨電腦斷層影像的一致性。 GTV_{CT} 與 GTV_{PET} 的體積使用順行指數(30)以及體積比率(volume ratio, VR)來做為比較依據。順型指數是兩者體積的交集($A \cap B$)除以兩者體積的聯集($A \cup B$)。公式為: $CI = \frac{A \cap B}{A \cup B}$ (7, 31)。體積比率是兩者的體積相除，以電腦斷層的體積為分母。適合的標準攝取值閾值是指正子攝影

的腫瘤體積與電腦斷層攝影參考的腫瘤體積的比較，而定義出在長度，順型指數或體積比率最相似的閾值。

第三節 統計方法

統計分析

所有統計分析是使用 SPSS 統計軟體 12 版(SPSS Chicago, IL)，每一個 GTV 使用單因子變異數分析(one-way ANOVA test)及 scheffe 事後檢定(post hoc test)。P-值小於 < 0.05 為統計上有意義。GTV_{CT} 及 GTV_{PET} 腫瘤長度的相關性(correlation)使用皮爾遜回歸法(Pearson correlation)來做統計分析。



第三章 研究結果

第一節 描述性統計分析

在 18 位病患中, 四維電腦斷層暨正子攝影經由自動影像融合成功的有十二位病人共十三個腫瘤體積。其中有六位病患無法成功使用影像融合技術來得到影像, 所以無法進入研究分析。有一位患者為體積小的 T1 腫瘤, 其經切片後無法由正子攝影偵測到影像。有另一位也是 T1 腫瘤的病人其 SUVmax 為 2.96, 因為數值太小而不適合進入分析。有一位病患是因為四維電腦斷層暨正子攝影檢查時, 二項檢查床位的位置不同而無法融合, 這是發生在第一位進入研究的病患。其他兩位病人是因為不規則的呼吸頻率而導致影像融合失敗。有一位病人是因為從其他檢查未發現明顯轉移, 但是經過正子攝影檢查後發現有肺及骨轉移所以也不符合收案準則。使用軟體自動規劃的 GTV_{PET} 對於原發的腫瘤體積規劃是不夠令人滿意的。

表格一整理了十二位病患的基本資料。所有食道癌患者的病理組織切片皆為鱗狀細胞上皮癌。平均年齡為 48.5 歲(38-76 歲)。所有病患皆為男性。十一個腫瘤(85%)的 T 分期為 T3 和 T4。食道內視鏡共有九位病人(75%)執行。平均電腦斷層影像靶體積的長度為 $5.73 \pm 2.40\text{cm}$ (1.75-10.01cm)。平均電腦斷層

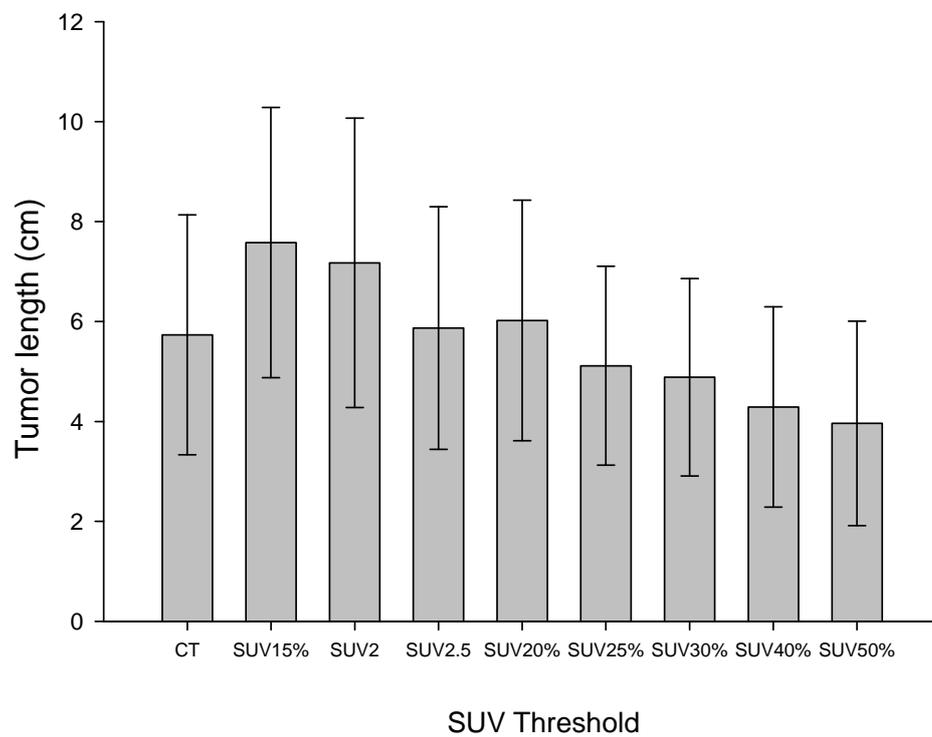
影像的腫瘤體積(GTV_{CT})為 $29.41 \pm 19.14\text{mL}$ (3.65-70.76 mL)。平均最大標準

攝取值(SUV_{max}) 為 13.26 ± 2.78 (9.4-16.9)。



第二節 推論性統計分析

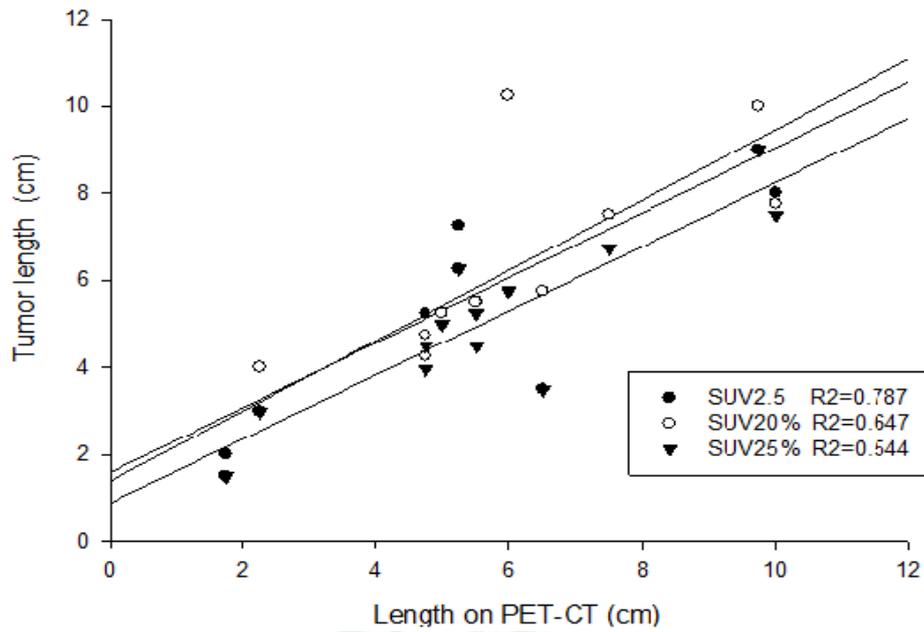
圖五中顯示在電腦斷層上的腫瘤長度(CT_{length})及不同 SUV 閾值的腫瘤長度(PET_{length})。其中兩者長度最相近的為 SUV2.5 及 SUV20%。圖六表示 CT_{length} 比上 PET_{length} 在 SUV2.5、SUV 20% 和 SUV25%的相關性。腫瘤長度的決定係數(R^2)在閾值為 SUV2.5、SUV20%和 SUV25%各別是 0.79、0.65 和 0.54，呈現高度相關。圖七顯示在各種 SUV 閾值的平均體積比率。平均體積比率的分佈從 0.30 到 1.48 (0.86 ± 0.24) ($F = 29.34, P < 0.001$)。從 SUV15%到 SUV50%的體積比率值是逐漸地降低。最佳的體積比率值是在閾值為 SUV20% (平均 SUV 是 2.65 ± 0.56) 或 SUV 2.5, 各別達到最好的值是 0.98 ± 0.24 和 0.98 ± 0.26 。體積比率在 SUV40% (0.41 ± 0.14) 或 SUV50% (0.30 ± 0.12) 的值較小，不是一個理想的閾值來做為食道癌的腫瘤規劃依據。把所有的 SUV 值與 SUV2.5 比較, P 值在 SUV15%、SUV40%和 SUV50% 分別是 0.007、0.002、與 0.000。圖八是顯示在不同 SUV 閾的平均順型指數值。平均順型指數是從 0.29 到 0.58 ($F = 11.34, P < 0.001$)。最好的順型指數在 SUV 20% (0.58 ± 0.10) 或 SUV 2.5 (0.57 ± 0.13)。所有的 SUV 值與 SUV20%比較, P 值在 SUV40%和 SUV50%分別是 0.014 和 0.000。



圖五. 電腦斷層上的腫瘤長度及不同 SUV 閾值的腫瘤長度

Tumor Length: 腫瘤長度

SUV Threshold: 標準攝取值閾值

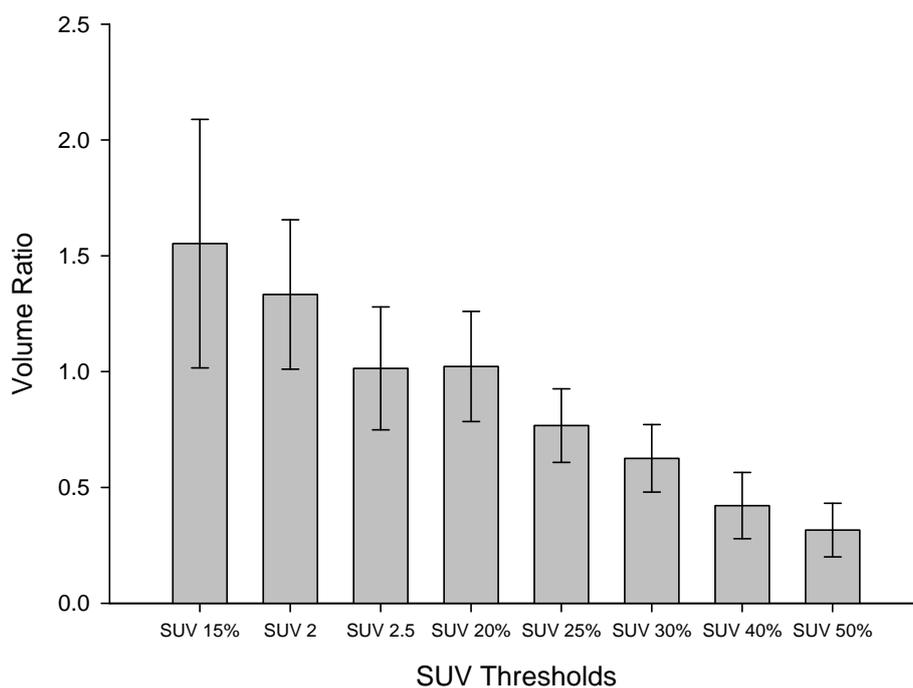


圖六. 腫瘤長度比上PET/CT 上的長度在 SUV2.5、SUV 20% 和 SUV25% 的相關性。

腫瘤長度的決定係數(R^2)在閾值為 SUV2.5、SUV20%和 SUV25%各別是 0.79、0.65 和 0.54。

Tumor Length: 腫瘤長度

Length on PET-CT: PET/CT 上的長度

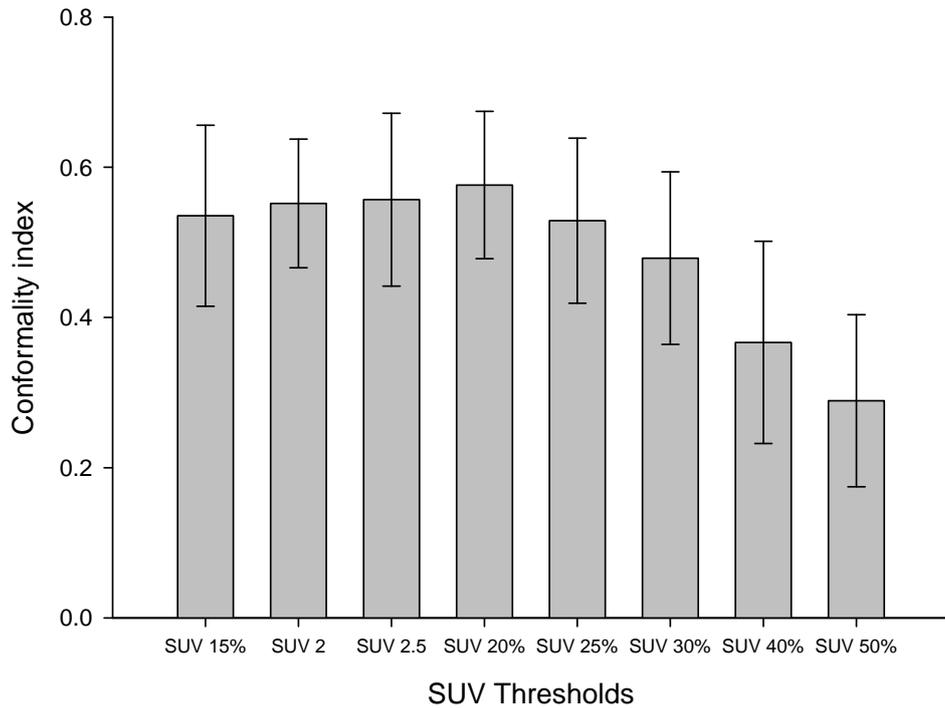


圖七. 各種 SUV 閾值的平均體積比率

從 SUV15%到 SUV50%的體積比率值是逐漸地降低。最佳的體積比率值是在閾值為 SUV20% (平均 SUV 是 2.65 ± 0.56) 或 SUV 2.5，個別達到最好的值是 0.98 ± 0.24 和 0.98 ± 0.26 。

Volume ratio: 體積比率

SUV Thresholds: 標準攝取值閾值



圖八. 不同 SUV 閾值的平均順型指數值

最好的順型指數在 SUV 20%(0.58 ± 0.10)或 SUV 2.5(0.57 ± 0.13)。

所有的 SUV 值與 SUV20%比較，P 值在 SUV40%和 SUV50%分別是 0.014

和 0.000。

Conformity index: 順型指數

SUV Thresholds: 標準攝取值閾值

第四章 討論

第一節 結果討論

這是一個前瞻性的研究用來觀察四維正子暨電腦斷層攝影在食道癌腫瘤體積的規劃的可行性。藉由比較八個感興趣的閾值，研究結果顯示 GTV_{PET} 在閾值為 SUV20% 或 SUV2.5 時可以獲得與 GTV_{CT} 有最佳的腫瘤長度，體積比率及順型指數的相關性。本研究結論與先前使用無呼吸控制來探討最佳規劃腫瘤的標準攝取閾值是相符合的(7, 11, 13, 21)。Zhong 等作者表示 FDG GTV_{PET} 在 SUV2.5 時可提供食道癌腫瘤長度最好的預估值(21)。Han 等作者報告結合二種放射性元素 ^{18}F -flurorothymidine(FLT)和 FDG PET/CT 用來評估規劃食道癌腫瘤體積的可行性，發現使用閾值 FLT SUV1.4 或 FDG SUV2.5 與病理組織的腫瘤長度有高度相關性(13)。在一些研究中，當 SUV 閾值是 40%時與病理組織長度相比， GTV_{PET} 的腫瘤長度是明顯被低估了(13, 21)。相似地，根據我們的研究結果當 SUV 的閾值 $\geq 40\%$ 在使用自動規劃輪廓功能是比较不適合的閾值設定，其所得到的結果是低於實際腫瘤狀況。

為了最佳規劃食道癌GTV，胃鏡、食道超音波及電腦斷層通常被用來定義腫瘤位置及體積，這也是目前規劃腫瘤體積的標準。然而，胃鏡及食道超音波在局部晚期腫瘤造成阻塞時，通常無法通過狹窄處。在這個狀況下，腫瘤的末端處的

邊緣只能藉由電腦斷層影像來判斷。但是電腦斷層影像無法精準辨別黏膜層及黏膜層下的腫瘤，也就是其在腫瘤上下緣方向有先天性之困難。Konski等作者報告一份有25位病患的研究，文中指出食道內視鏡的結果與正子攝影顯示的腫瘤長度的相關性是比從電腦斷層的結果好(11)。國際原子能委員會(The International Atomic Energy Agency)的專家也認為¹⁸F-FDG PET/CT能提供最佳可行的影像來作為放射治療計畫中準確的腫瘤規劃(32)。隨著執行PET/CT的檢查可做為放射治療計畫之參考，腫瘤放射劑量不足的危險性和正常組織的副作用的發生機率可能會進一步減低(15)。當然地，使用FDG-PET/CT來做為GTV的規劃，來進一步應用在放射腫瘤治療計畫中，其好處還需要追蹤局部及區域的控制率和存活率來做證實(33)。



第二節 其他相關性討論

在非小細胞肺癌的研究中，四維電腦斷層攝影在腫瘤體積規劃方面包括立體放射治療以及一般多次放射治療的文獻較多(23, 24)，但是四維技術使用在食道放射治療時的移動就比較少。Dieleman等作者報告一篇回溯性的研究，分析29位非食道癌的病患，其中主要為肺癌一期的病患，並採用四維電腦斷層攝影(27)。他們建議遠端的食道會有最大的移動範圍，分別在左右的方向為9厘米及上下方向為8厘米。正子攝影一般使用在自由呼吸的時候，而且無使用主動呼吸暫停或呼吸導引等技術，所以正子的影像是有好幾個呼吸期別的平均影像。因此，有文獻指出可利用呼吸導引或四維正子攝影來進一步改善FDG的定量，腫瘤邊緣的定義以及較小腫瘤的偵測(34)。Chi等作者證明從PET/CT影像中呼吸導致的正子影像缺陷，可以使用ACT來改善，而且ACT在時間及空間上與正子攝影是一致(29)。根據這個基礎，我們假設使用四維電腦斷層影像的平均期影像來做為腫瘤體積的規劃可以減少腫瘤移動的影響，這對正子影像融合可得到更佳的结果。

有些研究有探討過使用固定的或調整(adaptive)閾值的方式來做為胸腔腫瘤的精準腫瘤規畫(7, 13, 17)。但是，目前沒有研究食道癌 GTV_{CT} 的報告包含有多數的比較，如含有 VR, CI 以及腫瘤的長度。可能的原因是複雜而不規律的器官移動以及各種影像間註冊的位置不確定性。Hanna 等作者觀察使用 PET/CT 來做為模擬攝影，研究在非小細胞肺癌使用一致指數 (concordance index) 在 GTV 規劃的衝擊(35)，此指數與本研究的 CI 的定義是一致的。另外，此研究的平均

一致指數對於 GTV_{PET-CT} 及 GTV_{CT} ，各別是 0.64 及 0.57。由此可顯示藉由使用正子影像來做 GTV 規劃可以減少各個觀察者的差異。在食道癌的研究，Vali 等作者比較一段在腫瘤中心一公分長的 GTV_{PET} 和 GTV_{CT} 發現 SUV 閾值在 SUV2.5 及 $SUV_{L4\sigma}$ (相等於 SUV2.4) 會有最佳的 CI 值，各別是 0.48 及 0.47(7)。Gondi 等作者顯示 CI 值在非小細胞肺癌及食道癌在結合正子攝影及電腦斷層攝影的影像，各別是 0.44 及 0.46(31)。根據我們的文獻，本篇是第一個使用四維正子暨電腦斷層攝影來研究食道癌整段腫瘤的 CI 值在 GTV_{PET} 和 GTV_{CT} 的關係。我們的最佳 CI 值意味著兩體積幾乎有 75% 重疊。我們的結果跟上述的研究是相似的，而且是較佳的。SUV40% 或 50% 的 CI 值從統計上是比其他閾值低，所以不適合作為理想的自動規劃 GTV_{PET} 的閾值。除此之外，VR 最接近於一是在 SUV 20% 或 SUV 2.5，這個數值是比其他食道癌研究有更好的結果(7)，也比非小細胞肺癌的研究好(17)。另一方面當使用較小的閾值時，如 SUV2 或 SUV 15% 為設定值，會有較多的周邊正常組織會被包含進去在 GTV_{PET} 裏。雖然，原始的 CI 及 VR 大小值部分受到去除影像自然誤差的部分，在修改後有時候可得到比較好的結果，但是使用上需要額外人工方式是很耗時及費工夫，並且失去自動規畫的原意。

第三節 研究限制

我們的研究結果主要有二個限制。首先是本研究在比較 GTV_{CT} 及 GTV_{PET} 時並無病理組織的完全資料，包含腫瘤長度，腫瘤橫向寬度及真實體積。或許正子攝影的生物體積不能明確的代表實際腫瘤體積。同理地，醫師所畫出代表為 GTV_{CT} 的區域也有可能沒有腫瘤組織，但是目前 CT 仍為劃 GTV 的標準方式。因為目前在治療食道癌方面有較多比例採用引導性(neoadjuvant)或明確性(definitive)同步化學及放射治療(3, 36)，要直接由手術取得病理組織來做比較在目前主流的臨床治療是有困難的。其次是使用平均期電腦斷層影像與正子攝影融合的方式來探討腫瘤體積的規劃並不是沒有缺點的。這個方式可以提供精準的功能影像來輔助電腦斷層的角色，而且沒有造成臨床上腫瘤規劃的工作的負擔。然而其移動範圍比肺癌腫瘤小，使用最大強度投射方法(maximum intensity projection)的影響也應該要有相關研究來評估。此外，正子攝影影像比電腦斷層影像的較低的解析度可能限制了這個試驗的結果，使的 CI 值無法再提高。

第五章 結論與建議

本篇研究顯示四維正子暨電腦斷層攝影在食道癌的腫瘤的體積規劃在放射腫瘤治療上是可行的。使用 SUV 20%或 SUV 2.5 為閾值，可以獲得最佳的腫瘤長度，體積比率及順行指數。使用四維正子暨電腦斷層攝影在放射治療計畫的好處，需要更多的臨床經驗才能評估最後的臨床治療效果；是否能增加放射治療效果並減少正常組織之治療毒性，仍然值得關注。



參考文獻

1. Homs MY, Voest EE, Siersema PD. Emerging drugs for esophageal cancer. *Expert opinion on emerging drugs* 2009;14:329-339.
2. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, *et al.* Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623-1627.
3. Berger B, Belka C. Evidence-based radiation oncology: oesophagus. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2009;92:276-290.
4. Ford EC, Herman J, Yorke E, *et al.* 18F-FDG PET/CT for image-guided and intensity-modulated radiotherapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2009;50:1655-1665.
5. Zhang Z, Liao Z, Jin J, *et al.* Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:656-664.
6. Gregoire V, Haustermans K, Geets X, *et al.* PET-based treatment planning in radiotherapy: a new standard? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007;48 Suppl 1:68S-77S.
7. Vali FS, Nagda S, Hall W, *et al.* Comparison of standardized uptake value-based positron emission tomography and computed tomography target volumes in esophageal cancer patients undergoing radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;78:1057-1063.
8. Schreurs LM, Busz DM, Paardekooper GM, *et al.* Impact of

18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on computed tomography defined target volumes in radiation treatment planning of esophageal cancer: reduction in geographic misses with equal inter-observer variability*. *Dis Esophagus* 2010.

9. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, *et al.* Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22:3805-3812.
10. Noble F, Bailey D, Tung K, *et al.* Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. *Clin Radiol* 2009;64:699-705.
11. Konski A, Doss M, Milestone B, *et al.* The integration of 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005;61:1123-1128.
12. Yu W, Fu XL, Zhang YJ, *et al.* GTV spatial conformity between different delineation methods by 18FDG PET/CT and pathology in esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:441-446.
13. Han D, Yu J, Yu Y, *et al.* Comparison of (18)F-fluorothymidine and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in delineating gross tumor volume by optimal threshold in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1235-1241.
14. Hong TS, Killoran JH, Mamede M, *et al.* Impact of manual and automated interpretation of fused PET/CT data on esophageal target definitions in radiation planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1612-1618.

15. Muijs CT, Schreurs LM, Busz DM, *et al.* Consequences of additional use of PET information for target volume delineation and radiotherapy dose distribution for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2009;93:447-453.
16. Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, *et al.* Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005;63:340-345.
17. Wu K, Ung YC, Hornby J, *et al.* PET CT thresholds for radiotherapy target definition in non-small-cell lung cancer: how close are we to the pathologic findings? *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;77:699-706.
18. Biehl KJ, Kong FM, Dehdashti F, *et al.* 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2006;47:1808-1812.
19. Yu J, Li X, Xing L, *et al.* Comparison of tumor volumes as determined by pathologic examination and FDG-PET/CT images of non-small-cell lung cancer: a pilot study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009;75:1468-1474.
20. Vesprini D, Ung Y, Dinniwell R, *et al.* Improving observer variability in target delineation for gastro-oesophageal cancer--the role of (18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:631-638.
21. Zhong X, Yu J, Zhang B, *et al.* Using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to estimate the length of gross tumor in patients with

- squamous cell carcinoma of the esophagus. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009;73:136-141.
22. Mamede M, El Fakhri G, Abreu-e-Lima P, *et al.* Pre-operative estimation of esophageal tumor metabolic length in FDG-PET images with surgical pathology confirmation. *Annals of nuclear medicine* 2007;21:553-562.
23. Hof H, Rhein B, Haering P, *et al.* 4D-CT-based target volume definition in stereotactic radiotherapy of lung tumours: comparison with a conventional technique using individual margins. *Radiother Oncol* 2009;93:419-423.
24. Rietzel E, Liu AK, Doppke KP, *et al.* Design of 4D treatment planning target volumes. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66:287-295.
25. Yamashita H, Kida S, Sakumi A, *et al.* Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial markers during 320-multislice computed tomography scanning of thoracic esophageal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;79:588-595.
26. Yaremko BP, Guerrero TM, McAleer MF, *et al.* Determination of respiratory motion for distal esophagus cancer using four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:145-153.
27. Dieleman EM, Senan S, Vincent A, *et al.* Four-dimensional computed tomographic analysis of esophageal mobility during normal respiration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:775-780.
28. Bettinardi V, Picchio M, Di Muzio N, *et al.* Detection and compensation of organ/lesion motion using 4D-PET/CT respiratory gated acquisition techniques. *Radiother Oncol* 2010;96:311-316.
29. Chi PC, Mawlawi O, Luo D, *et al.* Effects of respiration-averaged computed tomography on positron emission tomography/computed tomography

- quantification and its potential impact on gross tumor volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:890-899.
30. Garcia Vicente AM, Soriano Castrejon AM, Talavera Rubio MP, *et al.* (18)F-FDG PET-CT respiratory gating in characterization of pulmonary lesions: approximation towards clinical indications. *Annals of nuclear medicine* 2010;24:207-214.
31. Gondi V, Bradley K, Mehta M, *et al.* Impact of hybrid fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography on radiotherapy planning in esophageal and non-small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2007;67:187-195.
32. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, *et al.* Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85-94.
33. Muijs CT, Beukema JC, Pruijm J, *et al.* A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97:165-171.
34. Lupi A, Zaroccolo M, Salgarello M, *et al.* The effect of 18F-FDG-PET/CT respiratory gating on detected metabolic activity in lung lesions. *Annals of nuclear medicine* 2009;23:191-196.
35. Hanna GG, McAleese J, Carson KJ, *et al.* (18)F-FDG PET-CT simulation for non-small-cell lung cancer: effect in patients already staged by PET-CT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:24-30.
36. Gebiski V, Burmeister B, Smithers BM, *et al.* Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8:226-234.