

Towards optimal quantification in vascular PET and CT imaging



G. van Praagh, PhD
Oktober 25, 2024
Rijksuniversiteit Groningen

Co-promotores:
Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD
Prof. B. Sinha, MD, PhD
J.M. Wolterink, PhD

Hart- en vaatziekten blijven wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak, met meer dan 20 miljoen sterfgevallen in 2021. Door de groeiende en vergrijzende populatie zal dit aantal naar verwachting verder stijgen. Binnen deze brede categorie vallen ook vasculaire inflammatie- en infectieziekten, zoals atherosclerose, vasculitis en infecties van vaatprothesen. Dit proefschrift richt zich op verbeterde diagnostiek en kwantificatie van deze ziekten met behulp van PET- en CT-beeldvorming.

Medische beeldvorming speelt een cruciale rol in vroege diagnostiek en risicopredictie in hart- en vaatziekten. Door de snelle technologische ontwikkelingen ontstaan nieuwe mogelijkheden om bestaande

klinische methoden te verbeteren. Niet alleen binnen de beeldvorming zelf, maar ook met technieken zoals machine learning (ML) en radiomics. ML-algoritmen versnellen en objectiveren beeldinterpretatie, terwijl radiomics subtiele pathofysiologische processen kwantificeert die voor het menselijk oog onzichtbaar zijn. Dit proefschrift onderzoekt hoe deze innovaties kunnen bijdragen aan gepersonaliseerde diagnostiek en therapie.

Deel I: kwantificatie van coronair arterieel calcium (CAC) in CT-scans

De huidige protocollen voor CAC-CT dateren uit 2007 en zijn toe aan een update. Daarnaast is de inter- en intrascanner variabiliteit hoog, wat de betrouwbaarheid van CAC-scores beïnvloedt. In dit onderzoek is een volledig automatische methode (FQM) ontwikkeld om CAC in een fantoom te kwantificeren en verschillende beeldkwaliteitsparameters te meten.

FQM werd vervolgens gebruikt om diverse CT-acquisitie- en reconstructieparameters te analyseren op vier verschillende scanners. Dit resulteerde in een voorstel voor een vernieuwd CT-protocol, met een reductie van 25% in stralingsdosis, 36% in intrascanner variabiliteit en 34% in interscanner variabiliteit. Daarnaast werd een grotere detectie van calcificaties bereikt (7/9 versus 6/9 met het oude protocol). Deze optimalisaties kunnen bijdragen aan een nauwkeurigere risicopredictie en verbeterde behandelstrategieën voor patiënten met cardiovasculair risico.

In verder onderzoek lieten we in een fantoom en patiënten zien dat alle

generaties reconstructietechnieken, waaronder de nieuwste generatie AI-reconstructie, klinisch vergelijkbare CAC-scores geeft met de huidige standaard (filtered back projection). Echter, voorzichtigheid is geboden, vooral voor patiënten met heel weinig en kleine verkalkingen, aangezien de detecteerbaarheid van die verkalkingen varieert bij verschillende methoden, vooral ook bij de AI-methode.

Deel II: kwantificatie van vasculaire inflammatie- en infectieziekten in PET/CT

Op dit moment is visuele beoordeling van PET/CT scans nog de klinische standaard. Veel onderzoek laat zien dat kwantificatie van traceropname in de vaatwand in PET/CT scans objectiever en robuuster is dan visuele beoordeling. Handmatige kwantificatie is echter tijdrovend, waardoor automatische analyses noodzakelijk zijn.

In dit proefschrift is de softwaretool **SEQUOIA** ontwikkeld, die de aorta segmenteert en analyseert. SEQUOIA segmenteert de aorta in vier anatomische delen en biedt geautomatiseerde berekeningen van CAC-scores in CT, traceropname in PET (onafhankelijk van de gebruikte tracer), achtergrondmetingen, radiomics-extractie en een unieke 2D-visualisatie van de kalk- en traceropname (figuur 1). SEQUOIA geeft qua traceropname kwantificatie de maximum, gemiddelde en peak SUV/SUL en de target-to-background ratio. Validatie in een externe dataset bevestigde de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van SEQUOIA, waarmee grootschalig onderzoek efficiënter kan worden uitgevoerd.

SEQUOIA is volledig open-source gemaakt en is te vinden op: <https://github.com/UMCG-CVI/SEQUOIA>.

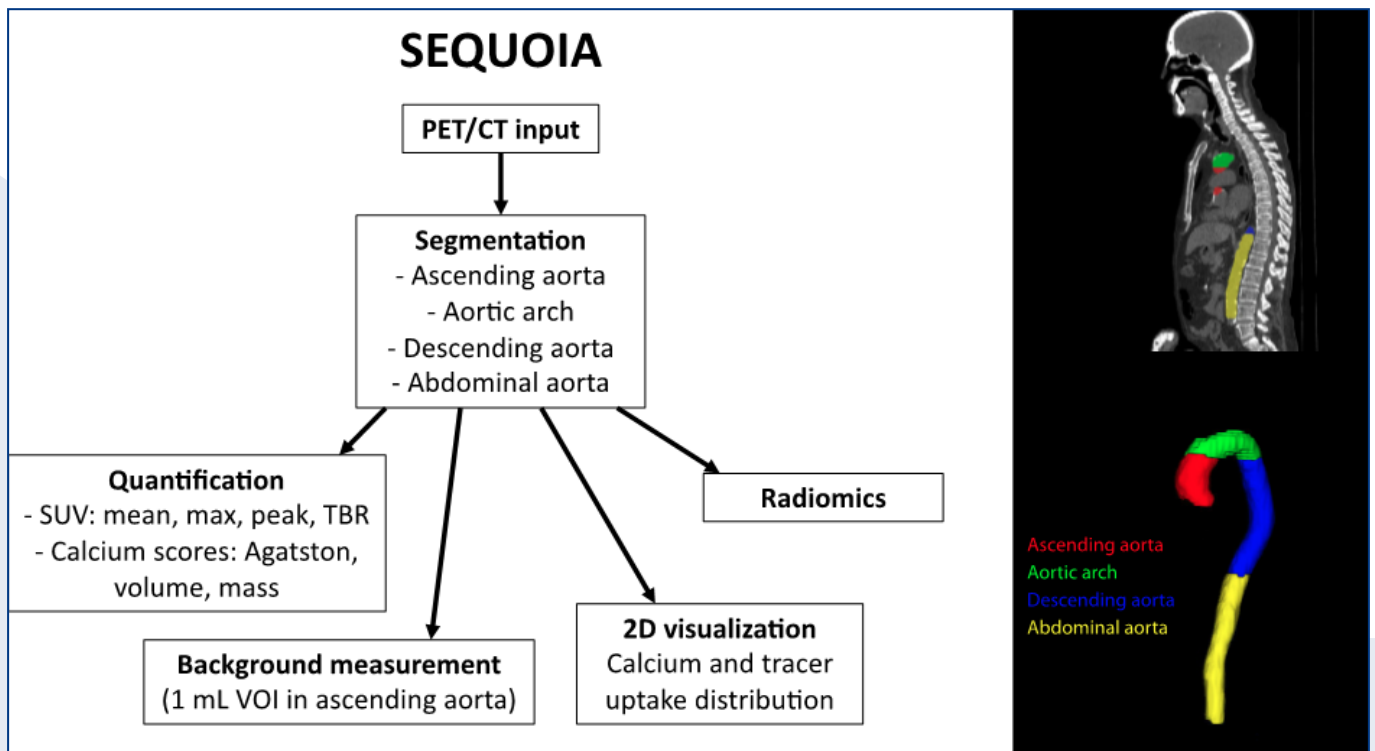
De klinische waarde van SEQUOIA werd verder onderzocht in een populatie van 216 oudere patiënten. Hieruit bleek dat de tracer Na^{[18F]F} voorspellende waarde heeft voor major adverse cardiovascular events (MACE), vergelijkbaar met CAC-scores op low-dose CT. Na^{[18F]F} wordt traditioneel gebruikt voor skeletmetastasen, maar dit onderzoek benadrukt het potentieel als marker voor vroege atherosclerose-progressie. Unieke visualisaties toonden aan dat Na^{[18F]F} grotendeels op dezelfde plekken bindt als kalk, maar ook opname vertoont op locaties waar nog geen zichtbare calcificaties aanwezig zijn op CT. Dit ondersteunt

de hypothese dat Na^{[18F]F} microcalcificaties detecteert, een vroeg teken van atherosclerose.

Bij patiënten met vasculitis hebben we gekeken welke lichamelijke factoren, zoals geslacht, leeftijd, vetmassa en eGFR, de resultaten van ^{[18F]FDG}-PET scans kunnen beïnvloeden. Hierin vonden we een verschil in SUV-waardes tussen mannen en vrouwen, door het hogere gemiddelde vetpercentage bij vrouwen. Kwantificeren met SUV genormaliseerd door vetvrije massa (SUL) geeft beter vergelijkbare metingen dan SUV. Daarnaast benadrukken we het belang van meten van eGFR voorafgaand aan de PET scan en voorzichtig te zijn met resultaten interpreteren bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Tot slot werden twee ML/radiomics-tools ontwikkeld om diagnostiek bij vasculaire ziekten in PET/CT te verbeteren.

Een ML-model met radiomics kon ^{[18F]FDG}-opname bij vasculitis onderscheiden van ^{[18F]FDG}-opname bij atherosclerose. Ondanks dat de diffuse opname van vasculitis over het algemeen goed te onderscheiden is van de focale opname bij atherosclerose, kan een combinatie de diagnose compliceren. Vooral bij follow-up scans wanneer corticosteroïden de ^{[18F]FDG}-opname verminderen. In een validatieset van follow-up scans presteerde het model beter dan de beoordeling van nucleair geneeskundigen. Met een heatmap werd gevisualiseerd op de PET scan welke delen in de aorta het meest



Figuur 1. De pijplijn van SEQUOIA (SEgmentation, QUantification, and visualisatiON of the diseased Aorta) met daarnaast een voorbeeld van een gesegmenteerde aorta in de ascendens (rood), boog (groen), descendens (blauw) en abdominale aorta (geel). De software is te vinden op <https://github.com/UMCG-CVI/SEQUOIA>.

bijdragen aan de beslissing van het model.

In een andere proof-of-concept studie zijn drie ML-modellen ontwikkeld voor patiënten met een verdenking op een aortoiliacale vaatprothese infectie: een model op basis van klinische kenmerken (prebehandeling MAGIC-criteria), een model op basis van radiomics van PET scans en een gecombineerd model. In een externe dataset presteerde het gecombineerde model het best (AUC = 0.91 ± 0.02) en overtrof het zelfs de diagnose gebaseerd op alle MAGIC-criteria (pre- en postbehandeling) qua

accuraatheid (0.91 vs 0.82).

Deze studies tonen het potentieel van ML en PET-radiomics voor nauwkeurigere diagnostiek en een verbeterde besluitvorming bij complexe diagnostiek van vasculitis en vaatprothese infecties.

Concluderend, wij hebben laten zien hoe technologische vooruitgang in beeldvorming en AI kan bijdragen aan een accuratere kwantificatie en diagnose van vasculaire inflammatie- en infectieziekten. Hoewel verdere studies nodig zijn voordat deze technieken volledig

klinisch toepasbaar zijn, ondersteunen de resultaten de potentie voor verbeterde patiëntenzorg en gepersonaliseerde behandelingen. Innovaties zoals SEQUOIA en ML-tools kunnen de diagnostiek objectiever, sneller en betrouwbaarder maken, wat uiteindelijk leidt tot betere uitkomsten voor patiënten met cardiovasculaire aandoeningen. ♦

Het volledige proefschrift is online te vinden via: <https://research.rug.nl/en/publications/towards-optimal-quantification-in-vascular-pet-and-ct-imaging>