

Michał Wyrzykowski

Wpływ algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear na interpretację badania PET-CT u chorych z chłoniakiem na różnych etapach postępowania

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Dr hab. Rafał Czepczyński

Katedra Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2019

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania

Panu Dr hab. Rafałowi Czepczyńskiemu

za inspirację naukową, wsparcie i cenne rady podczas realizacji badań.

Pracę dedykuję Agatce i Filipkowi

Spis treści

1. Wstęp	9
1.1. Informacje ogólne.....	9
1.2. Podział chłoniaków.....	9
1.3. Epidemiologia.....	12
1.4. Objawy kliniczne.....	13
1.5. Rola badania PET-CT w diagnostyce chłoniaków.....	14
1.6. Wytyczne odnośnie zastosowania badania PET-CT w diagnostyce chłoniaków.....	16
1.6.1. Wytyczne odnośnie zastosowania badania PET-CT w ocenie stopnia zaawansowania.....	17
1.6.2. Wytyczne odnośnie zastosowania badania PET-CT w ocenie odpowiedzi na leczenie.....	19
1.6.2.1. Skala Deauville.....	19
1.7. Algorytmy rekonstrukcyjne wykorzystywane w badaniach PET-CT.....	21
1.7.1. Algorytm rekonstrukcyjny Q.Clear.....	22
2. Założenia i cel pracy	24
3. Materiał i metody	25
3.1. Materiał.....	25
3.1.1. Populacja badana celem oceny stopnia zaawansowania.....	25
3.1.2. Populacja badana celem oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie w trakcie chemioterapii – ocena interim.....	25
3.1.3. Populacja badana celem oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie po zakończonej terapii.....	26

3.1.4. Populacja badana celem detekcji wznowy.....	27
3.2. Metody.....	28
3.3. Analiza statystyczna.....	30
4. Wyniki	32
4.1. Ocena stopnia zaawansowania.....	32
4.2. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie w trakcie chemioterapii – ocena interim....	32
4.3. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie po zakończonej terapii.....	33
4.4. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie w trakcie oraz po zakończonej terapii.....	35
4.5. Ocena wykonana celem detekcji wznowy.....	35
4.6. Ocena wpływu stężenia glukozy.....	36
4.7. Ocena wpływu wielkości zmiany.....	37
4.8. Ocena wartości SUVmax.....	37
4.8.1. Ocena wartości SUVmax regionu referencyjnego MBPS.....	37
4.8.1.1. Ocena wartości SUVmax MBPS podczas oceny stopnia zaawansowania.....	37
4.8.1.2. Ocena wartości SUVmax MBPS w badaniach w trakcie chemioterapii - ocena interim.....	39
4.8.1.3. Ocena wartości SUVmax MBPS w badaniach po zakończonej terapii.....	41
4.8.1.4. Ocena wartości SUVmax MBPS w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy...43	
4.8.1.5. Podsumowanie i analiza porównawcza wszystkich wartości SUVmax MBPS	45
4.8.2. Ocena wartości SUVmax regionu referencyjnego wątroby.....	47
4.8.2.1. Ocena wartości SUVmax wątroby podczas oceny stopnia zaawansowania.....	47
4.8.2.2. Ocena wartości SUVmax wątroby w badaniach w trakcie chemioterapii - ocena interim	49

4.8.2.3. Ocena wartości SUVmax wątroby w badaniach po zakończonej terapii	51
4.8.2.4. Ocena wartości SUVmax wątroby w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy	53
4.8.2.5. Podsumowanie i analiza porównawcza wszystkich wartości SUVmax wątroby.....	55
4.8.3. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej	57
4.8.3.1. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej podczas oceny stopnia zaawansowania	57
4.8.3.2. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach w trakcie chemioterapii - ocena interim	59
4.8.3.3. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach po zakończonej terapii	61
4.8.3.4. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy	63
4.8.3.5. Podsumowanie i analiza porównawcza wszystkich wartości SUVmax zmiany targetowej.....	65
4.9. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej	67
4.9.1. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny stopnia zaawansowania	67
4.9.2. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny w trakcie chemioterapii – ocena interim	68
4.9.3. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny po zakończonej terapii	69
4.9.4. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny celem detekcji wznowy	70

4.9.5. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej we wszystkich badanych grupach	71
5. Omówienie wyników i dyskusja	72
5.1. Omówienie wyników porównawczej analizy badań PET-CT wykonanych celem wyznaczenia stopnia zaawansowania.....	73
5.2. Omówienie wyników porównawczej analizy badań PET-CT wykonanych w trakcie chemioterapii.....	76
5.3. Omówienie wyników porównawczej analizy badań PET-CT wykonanych po zakończonej terapii	79
5.4. Omówienie wyników porównawczej analizy badań PET-CT wykonanych w trakcie oraz po zakończonej terapii	84
5.5. Omówienie wyników porównawczej analizy uzyskanych wniosków o detekcji wznowy .	89
5.6. Analiza wpływu wielkości zmian.....	89
5.7. Analiza wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej.....	90
5.8. Ocena wpływu stężenia glukozy we krwi na uzyskane wartości SUVmax	92
5.9. Porównanie uzyskanych wyników z dostępną literaturą	93
6. Podsumowanie wyników badania.....	95
7. Wnioski	96
8. Streszczenie	97
9. Summary	99
10. Piśmiennictwo	101
11. Aneks.....	112

Wykaz najczęściej stosowanych skrótów

BL - chłoniak Burkitta (ang. Burkitt lymphoma)

CMR - całkowita odpowiedź metaboliczna (ang. complete metabolic response)

CT – tomografia komputerowa (ang. computed tomography)

DFOV – pole widzenia (ang. Dual Field of View)

DLBCL - chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)

DS - skala Deauville (ang. Deauville scale)

e-PET – PET po zakończonej terapii (ang. end of treatment PET)

ENCR - European Network of Cancer Registries

FL - chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma)

FWHM - szerokość połówkowa (ang. full width at half maximum)

¹⁸F-FDG - ¹⁸F-fluoro-deoksyglukoza

HL - chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma)

i-PET – PET w trakcie chemioterapii (ang. interim PET)

ICML - Międzynarodowa Konferencja Chłoniaków Złośliwych (ang. International Conference on Malignant Lymphoma)

MALT - pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (ang. extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue)

MBPS - pula krwi krążącej śródpiersia (ang. mediastinal blood pool structures)

MCL - chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma)

MTV - (ang. metabolic tumor volume)

MZL - chłoniak strefy brzeżnej z komórek B (ang. marginal zone lymphoma)

NCCN – (ang. National Comprehensive Cancer Network)

NMR - brak odpowiedzi metabolicznej (ang. no metabolic response)

NHL - chłoniak nieziarniczny (ang. non Hodgkin lymphoma)

OSEM - algorytm rekonstrukcyjny (ang. Ordered Subsets Expectation Maximization)

PBSCT - przeszczepienie komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. blood stem cell transplantation)

PD - choroba progresywna (ang. progressive disease)

PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)

PET-CT – pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography – computed tomography)

PMR - częściowa odpowiedź metaboliczna (ang. partial metabolic response)

PMBCL - pierwotny chłoniak śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B (ang. primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma)

PTLD - potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (ang. posttransplant lymphoproliferative disorders)

ROI – region zainteresowania (ang. region of interest)

r-PET – PET wykonany celem detekcji wznowy (ang. PET for recurrence detection)

s-PET – PET wykonany celem oceny stopnia zaawansowania (ang. PET for lymphoma staging)

SUV – standaryzowana wartość wychwytu (ang. standardized uptake value)

TLG – całkowita glikoliza zmiany (ang. total lesion glycolysis)

WF - klasyfikacja Working Formulation

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

1. Wstęp

1.1. Informacje ogólne

Jednym z pierwszych wskazań do zastosowania pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. positron emission tomography – PET) z użyciem ^{18}F -fluoro-deoksyglukozy (^{18}F -FDG) była ocena efektów chemioterapii u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem [1]. Zaobserwowano, że spadek poziomu aktywności metabolicznej w obrębie zajętych węzłów chłonnych i narządów koreluje z lepszym rokowaniem. W toku kolejnych badań zauważono, że badania PET odgrywają bardzo ważną rolę, również w ocenie stopnia zaawansowania choroby [2] oraz w diagnostyce wznowy [3]. Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się bardzo szybki rozwój nowych możliwości terapeutycznych u pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami układu krwiotwórczego oraz narządów litych. W szczególności ważnym etapem było wprowadzenie do rutynowo stosowanej terapii leków biologicznych. Rozwój możliwości terapeutycznych wpłynął na badania mające na celu udoskonalenie metod diagnostyki obrazowej, w tym metody PET, wprowadzając np. cyfrowe detektory oraz umożliwiając badanie całego ciała (total body PET). Zaprezentowano również nowe, skuteczne sposoby wykorzystania badania PET w ocenie pacjentów z chorobami nowotworowymi takie jak np. MTV (ang. metabolic tumor volume - MTV) czy TLG (ang. total lesion glycolysis - TLG) [4,5]. Prowadzono także prace nad wdrożeniem nowych algorytmów rekonstrukcyjnych, mających na celu jak najdokładniejszą ocenę stopnia wychwytu ^{18}F -FDG w zmianach naciekowych. Jednym z niedawno zaprezentowanych algorytmów rekonstrukcyjnych jest Q.Clear.

1.2. Podział chłoniaków

Chłoniaki są dużą i niejednorodną grupą nowotworów wywodzących się z komórek układu odpornościowego i ich prekursorów [6]. Różnorodność chłoniaków jest związana z odmienną prezentacją cytogenetyczną oraz immunologiczną, co ma przełożenie na aspekty kliniczne, sposoby leczenia oraz rokowanie. Już na wczesnych etapach rozwoju wiedzy o chłoniakach podjęto próby klasyfikacji tych chorób. W początkowo zaprezentowanych klasyfikacjach: Kilońskiej [7] oraz WF (ang. Working Formulation - WF) [8] na podstawie obrazu mikroskopowego wyodrębniano chłoniaki o niskiej, pośredniej oraz wysokiej złośliwości. Dalszy, intensywny rozwój nauki i wiedzy na temat istoty i funkcjonowania układu odpornościowego, ze szczególnym naciskiem na pojawienie się możliwości oceny molekularnej

i cytogenetycznej, wpłynął na zmiany w klasyfikacjach. Aktualnie obowiązująca klasyfikacja według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization - WHO) z 2008 roku oraz jej modyfikacja z 2016 roku [9,10] dzielą dojrzałe nowotwory układu chłonnego na pięć podstawowych grup. Istotą zaprezentowanego przez WHO podziału jest pochodzenie komórki prekursorowej, która dała początek rozrostowi nowotworowemu.

Klasyfikacja dojrzałych nowotworów układu chłonnego według WHO [10].

- chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma - HL)
- nowotwory z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms)
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (ang. mature T and NK-cell neoplasms)
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (ang. posttransplant lymphoproliferative disorders - PTLD)
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (ang. histiocytic and dendritic cell neoplasms)

W codziennej praktyce klinicznej chłoniaki B-komórkowe, zwyczajowo dzieli się i klasyfikuje jako:

- chłoniaki Hodgkina, zwane również chłoniakami ziarniczymi lub ziarnicą złośliwą
- chłoniaki nie-Hodgkina, zwane również chłoniakami nieziarniczymi (ang. non-Hodgkin lymphoma - NHL)

Do najbardziej rozpowszechnionych oraz najczęściej ocenianych w badaniach PET-CT chłoniaków z grupy NHL zalicza się:

- chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL)
- chłoniaka grudkowego (ang. follicular lymphoma - FL)
- chłoniaka z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma - MCL)
- pierwotnego chłoniaka śródpiersia (grasicy) z dużych komórek B (ang. primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma - PMBCL)
- chłoniaka Burkitta (ang. Burkitt lymphoma - BL)
- pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej MALT (ang. extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue - MALT lymphoma)
- chłoniaka strefy brzeżnej z komórek B (ang. marginal zone lymphoma - MZL)
- przewlekłą białaczkę limfocytową/chłoniaka limfocytowy (ang. chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma - CLL/SLL)

Chłoniaki ziarnicze nie są homogeną grupą, w ich obrębie wyróżnia się poszczególne, różniące się histopatologicznie i rokowniczo podtypy:

- klasycznego chłoniaka Hodgkina (ang. classical Hodgkin lymphoma - cHL):
 - typu stwardnienia guzkowego (ang. nodular sclerosis HL - NSHL)
 - postać bogatą w limfocyty (ang. lymphocyte-rich HL-LRHL)
 - postać mieszanokomórkową (ang. mixed cellularity HL - MCHL)
 - postać ubogą w limfocyty (ang. lymphocyte-depleted HL- LDHL)
- chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów (ang. nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - NLPHL)

HL oraz większość NHL wykazują wzmożony metabolizmem glukozy, nadający się do monitorowania w PET-CT z użyciem ^{18}F -FDG. Grupę tych chorób w niniejszej pracy określono chłoniakami agresywnymi. W trakcie badań nad przydatnością badania PET-CT w diagnostyce chłoniaków zaobserwowano istnienie pewnej grupy tych limfoproliferacyjnych chorób, które charakteryzują się mniej agresywnym przebiegiem oraz przeważnie brakiem wzmożonego wychwytu ^{18}F -FDG [12]. Do grupy tej, nazwanej chłoniakami indolentnymi, zaliczono: CLL/SLL, chłoniaka limfoplazmocytozowego (ang. lymphoplasmacytic lymphoma - LPL), ziarniniaka grzybiastego (ang. mycosis fungoides - MF) oraz MZL. Zaleca się, aby w przypadku rozpoznania tych podtypów chłoniaka do oceny wstępnej oraz odpowiedzi na leczenie stosować tomografię komputerową (ang. computed tomography – CT). W przypadku indolentnych chłoniaków PET ma zastosowanie przy podejrzeniu transformacji w chłoniaka agresywnego, który będzie wykazywał wzmożoną aktywność metaboliczną [12,13].

Rola PET w ocenie MZL nie jest jednoznacznie zdefiniowana, część autorów na podstawie swoich długoletnich obserwacji zalicza MZL do grupy chłoniaków dojrzałych i zaleca ocenę w badaniu PET-CT [14].

1.3. Epidemiologia

Według danych opublikowanych przez European Network of Cancer Registries (ENCR) w 2018 roku w Europie stwierdzono 115 100 nowych przypadków NHL, 52 700 (45,8%) u kobiet, 62 400 (54,2%) u mężczyzn oraz 19 200 HL, 8 700 (45,3%) u kobiet 10 500 (54,7%) u mężczyzn [15]. Nowotwory te stanowiły 2,9% w przypadku NHL oraz 0,5% w przypadku HL, z ogólnej liczby 3911300 zdiagnozowanych w 2018 roku w Europie nowotworów złośliwych (z pominięciem innych niż czerniak nowotworów skóry). Według danych ENCR NHL jest na 11. miejscu, a HL na 24. miejscu w rankingu częstości występowania nowotworów złośliwych. W opublikowanych danych stwierdzono, że w badanej populacji europejskiej w 2018 roku NHL odpowiadały za 48 100 zgonów, a HL za 4 300. Wartości te stanowią odpowiednio 2,5% dla NHL oraz 0,2% dla HL z ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Europie w 2018 roku. Według ENCR standaryzowany współczynnik zachorowalności na NHL w Europie wynosi 11,1/100000/rok natomiast na HL 2,5/100000/rok. W przypadku analizy współczynnika zachorowalności dla płci opublikowano następujące wyniki: dla kobiet zachorowalność na NHL 9,1/100000/rok oraz 2,2/100000/rok w przypadku HL. Dla populacji mężczyzn wielkości te są odpowiednio na poziomie 13,6/100000/osób w przypadku NHL oraz 2,8/100000/rok

w przypadku HL. Według danych ENCR współczynnik umieralności w Europie z powodu NHL w 2018 roku wynosił dla całej populacji 4/100000/rok, dla kobiet 3/100000/rok, a dla mężczyzn 5,2/100000/rok. Współczynnik ten jest niższy dla HL, gdzie wynosi 0,4/100000/rok dla całej populacji, 0,3/100000/rok dla kobiet oraz 0,5/100000/rok dla mężczyzn. Według mieszczącego się w USA National Cancer Institute w latach 2008-2014 prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia u pacjenta ze zdiagnozowanym HL wynosiło 86,6%, natomiast dla NHL 71,4% [16]. Warto w tym miejscu przytoczyć dane liczbowe jakie są prezentowane przez ECNR dla Polski. Według autorów raportu liczba nowych zachorowań na NHL w Polsce w 2018 roku wyniosła 3980 przypadków, natomiast liczba zgonów 2170. W przypadku HL ECNR podaje w 2018 roku 580 nowych zachorowań na ten nowotwór oraz 190 zgonów z jego powodu.

1.4. Objawy kliniczne

Najczęściej obserwowanym objawem chłoniaka jest lokalne lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Zajęte węzły chłonne przeważnie są bezbolesne i mają tendencję do tworzenia pakietów. Powiększone węzły chłonne mogą powodować lokalny efekt masy, objawiając się np. obrzękiem kończyn dolnych przy ucisku na żyłę główną dolną lub układ żył biodrowych, obrzękiem kończyn górnych związanym z limfadenopatią w dołach pachowych, czy z obrzękiem w obrębie głowy i szyi spowodowanym rozwojem zespołu żyły głównej górnej na skutek jej ucisku, najczęściej przez pakiet węzłowy w śródpiersiu przednim. Innymi objawami chłoniaków mogą być bóle brzucha, które wynikają z powiększenia wątroby lub śledziony, bądź też z obecności nacieków w przewodzie pokarmowym. Zajęcie cewy pokarmowej przez proces limfoproliferacyjny może dodatkowo skutkować wystąpieniem zespołu złego wchłaniania, krwawień z przewodu pokarmowego lub niedrożności. Rzadziej spotykane objawy wynikają z dysfunkcji pozalimfatycznych narządów (nerki, serce, gruczoły dokrewne, trzustka, narząd wzroku, mózgowie, skóra), do jakich dochodzi na skutek obecności w nich nacieków chłoniakowych. W przypadku bardziej zaawansowanych stadiów choroby, w których dochodzi do zajęcia szpiku kostnego, spotykane są objawy związane z zaburzeniami prawidłowej hematopoezy. Nacieki szpiku kostnego mogą manifestować się np. osłabieniem, męczliwością oraz bladością skóry i powłok w przypadku anemii, tendencją do krwawień i występowania wybroczyn skórnych na skutek trombocytopenii, czy też skłonnością do infekcji w sytuacji zaistnienia granulocytopenii. Wyróżnia się również grupę tzw. objawów ogólnych, do których zalicza się: gorączkę powyżej 38°C, nocne poty oraz spadek masy ciała powyżej 10%

wyjściowej masy w przeciągu 6 miesięcy. Wystąpienie tych objawów powoduje nadanie pacjentowi w historii choroby kodu literowego B, a w przypadku ich braku symbolu A. Aktualnie zaleca się określanie obecności objawów ogólnych tylko w przypadku HL, nie jest rekomendowane ich nadawanie w przypadku NHL [16].

1.5. Rola badania PET-CT w diagnostyce chłoniaków

Dokładna ocena stopnia zaawansowania chłoniaka przed leczeniem jest bardzo istotna, ponieważ wpływa na rokowanie pacjenta oraz umożliwia dobranie odpowiedniego schematu postępowania, w ocenie tej jedną z podstawowych ról odgrywają metody diagnostyki obrazowej. Nadal, najczęściej wykorzystywanym narzędziem do tej oceny jest badanie CT [6]. Wynika to z łatwej dostępności oraz niskich kosztów wykonania. Badanie CT posiada jednak ograniczenia wynikające z braku możliwości oceny funkcjonalnej zmian [17]. Ukazało się wiele publikacji dowodzących przewagę badań PET w ocenie stopnia zaawansowania (ang. PET for lymphoma staging – s-PET) w porównaniu ze stosowanym wcześniej badaniem CT [2]. Jako przykład może posłużyć wynik badań przeprowadzonych przez Schafera, w którym to porównywano czułość badania PET-CT oraz CT z dożylnym podaniem kontrastu. Dla badania PET-CT uzyskano czułość na poziomie 94% dla zajęcia węzłów chłonnych oraz 88% dla zajęcia narządów mięszzowych. W przypadku badania CT z dożylnym podaniem kontrastu wartości te były niższe i wyniosły odpowiednio 88% dla zajęcia węzłów chłonnych oraz 50% dla nacieków w organach wewnętrznych [18]. Zaobserwowano, że użycie badania PET do wyjściowej oceny może spowodować zarówno podwyższenie, jak i obniżenie stopnia zaawansowania choroby [19]. Do podwyższenia stopnia zaawansowania dochodzi przeważnie z powodu detekcji wzmożonego wychwytu ^{18}F -FDG w niepowiększonych węzłach chłonnych oraz narządach mięszzowych, w szczególności zlokalizowanych podprzeponowo – w śledzionie oraz jelitach [20]. Część autorów podaje, że najczęstszą przyczyną wzrostu stopnia zaawansowania choroby jest zaobserwowanie w badaniu PET-CT zajęcia szpiku kostnego, w tym przypadku niezależnie od ilości i lokalizacji zajętych węzłów chłonnych stopień zaawansowania określany jest jako IV [21]. Ocenia się, że zastosowanie badania PET-CT we wstępnej diagnostyce chłoniaków dojrzałych prowadzi do wzrostu stopnia zaawansowania nawet u 30% pacjentów, w porównaniu z badaniem CT [22]. Obniżenie stopnia zaawansowania, a tym samym często skrócenie czasu trwania leczenia, wynika z braku wzmożonego wychwytu ^{18}F -FDG w powiększonych węzłach chłonnych [23].

W ostatnich latach zaobserwowano bardzo duży rozwój możliwości terapeutycznych pacjentów z chłoniakami, które znacząco poprawiały jakość i długość życia. Część z zaprezentowanych terapii charakteryzuje się wysoką toksycznością oraz kosztami, dlatego też wraz z rozwojem nowych leków rozpoczęto badania mające na celu jak najdokładniejszą ocenę efektów leczenia z wykorzystaniem badań PET-CT. W badaniach, których wyniki ukazały się w 2005 r, zaobserwowano istotny spadek aktywności metabolicznej zmian naciekowych po 2-3 kursach chemioterapii (ang. interim PET – i-PET) oraz zaobserwowano, że pacjenci u których zanotowano spadek wychwytu ^{18}F -FDG mają lepsze rokowanie niż pacjenci, u których nie zaobserwowano spadku [24,25]. Zauważono również, że na tym etapie ocena efektów leczenia w PET-CT ma istotnie wyższe przełożenie na końcowy efekt zastosowanej terapii w porównaniu z dotychczas stosowaną oceną w badaniu CT [26]. Kolejnym ważnym zastosowaniem badania PET-CT w diagnostyce chłoniaków jest ocena po zakończeniu leczenia (ang. end of treatment PET – e-PET). Istotą badania PET na tym etapie postępowania jest ocena czy w skład resztkowej masy guza wchodzi nieaktywne metabolicznie zmiany włókniste i martwicze, czy obecny jest wzmożony wychwyty ^{18}F -FDG świadczący o braku skuteczności zastosowanego leczenia i obecności przetrwałej choroby nowotworowej wymagającej kontynuacji leczenia. W opublikowanych badaniach autorzy wskazują na bardzo wysoką ujemną wartość predykcyjną (ang. negative predictive value – NPV) rzędu 90-100% po zakończonej chemioterapii zarówno u pacjentów z HL [27,28] i NHL [25,29]. Niższe wartości, 50-100%, podawane są dla dodatniej wartości predykcyjnej (ang. positive predictive value – PPV) [25,27]. Fakt ten może wynikać z nagromadzenia się na skutek zastosowanej terapii komórek nacieku zapalnego, które również mają możliwość wzmożonego wychwyty ^{18}F -FDG. Celem uniknięcia błędów w interpretacji, wynikających np. z obecności stanu zapalnego, zaleca się, aby badanie PET-CT celem oceny końcowych efektów leczenia było wykonane co najmniej 3 tygodnie (najkorzystniej 6-8 tygodni) po zakończonej chemioterapii, 2 tygodnie po zakończonym leczeniu czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor – G-CSF) oraz 3 miesiące po zastosowanej radioterapii [26].

W opinii części autorów badanie PET-CT jest ważne i klinicznie istotne w trakcie rutynowych kontroli po zakończonym leczeniu mających na celu wykrycie wznowy chłoniaka (ang. PET for recurrence detection - r-PET) [3,30]. W opinii badaczy zastosowanie badania PET-CT umożliwia wcześniejsze wykrycie wznowy, co ma przełożenie na lepsze rokowanie i prawdopodobieństwo

osiągnięcia regresji choroby po zastosowaniu nowej linii leczenia [31]. Według części autorów istotna jest również rutynowa kontrola u pacjentów, u których nie istnieje kliniczne podejrzenie nawrotu chłoniaka, gdyż wznowa choroby rozpoznawana jest u 10% bezobjawowych pacjentów [3]. Ocena potrzeby rutynowego wykonywania badania PET-CT u pacjentów po zakończonym leczeniu, u których nie ma klinicznych przesłanek odnośnie wznowy, nie jest jednoznaczna. W artykule, jaki ukazał się w ramach podsumowania ustaleń międzynarodowego grona ekspertów w Lugano, autorzy zwracają uwagę na wysoki – 20% odsetek fałszywie pozytywnych badań PET wykonywanych u bezobjawowych pacjentów, które mogą prowadzić do niepotrzebnych procedur diagnostycznych lub leczniczych [16]. Autorzy zalecają, aby badania PET-CT wykonywane celem oceny wznowy odbywały się ze względu na kliniczne przesłanki, budzące podejrzenie nawrotu tej limfoproliferacyjnej choroby.

1.6. Wytyczne odnośnie zastosowania badania PET-CT w diagnostyce chłoniaków

W 2014 roku zaprezentowano nowe wytyczne dotyczące oceny stopnia zaawansowania oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem. Wytyczne powstały jako efekt spotkań panelu ekspertów jakie miały miejsce w 2011 roku oraz 2013 roku w szwajcarskim Lugano podczas 11 oraz 12 Międzynarodowej Konferencji Chłoniaków Złośliwych (ang. International Conference on Malignant Lymphoma – ICML) [32]. W wytycznych, które nazwano Klasyfikacją z Lugano, międzynarodowy panel ekspertów w skład, którego wchodził hematolog, onkolog, radioterapeuta, patomorfolog, radiolog oraz medycy nuklearni, jednoznacznie zarekomendował PET-CT do ustalenia stopnia zaawansowania choroby u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem dojrzałym oraz 5-stopniową skalę Deauville (ang. Deauville scale - DS) do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie [16]. Opracowane zalecenia ustalone w trakcie ICML, opublikowano w 2014 roku na łamach Journal of Clinical Oncology [16].

1.6.1. Wytyczne odnośnie zastosowania badania PET-CT w ocenie stopnia zaawansowania

Przed 2014 rokiem, kiedy zaprezentowano Klasyfikację z Lugano, najczęściej do określenia stopnia zaawansowania chłoniaka używano Klasyfikacji Ann Arbor z 1971 roku [33] oraz jej modyfikacji zaproponowanej w Cotswolds w 1989 roku [34]. Jedną z najważniejszych zmian, jaką wprowadzono w 2014 roku, było zalecenie stosowania badania PET-CT do oceny stopnia zaawansowania u pacjentów z chłoniakami dojrzałymi. W wytycznych autorzy podają wzorce, mające na celu ułatwienie detekcji ważnych w ocenie stopnia zaawansowania nacieków chłoniakowych w wątrobie, śledzionie oraz szpiku kostnym. W przypadku wątroby oraz śledziony zajęcie tych narządów w obrazach PET-CT może objawiać się jako rozlane, homogenne wzmoczenie wychwytu ^{18}F -FDG w narządzie, obecność drobnych ognisk lub pojedynczego większego ogniska wzmoczonej aktywności metabolicznej [35,36]. Zajęcie śledziony może również manifestować się powiększeniem jej wymiarów bez obecności rozlanego, lub ogniskowego wzmoczonego wychwytu ^{18}F -FDG [35]. Autorzy rekomendują, aby splenomegalia była rozpoznawana powyżej 13 cm podczas pomiaru w płaszczyźnie czołowej. W przypadku obecności nacieków chłoniakowych w wątrobie, hepatomegalia nie jest uznawana za jeden z wzorców zajęcia narządu [16]. W podsumowującym ustalenia poczynione podczas ICML artykule w Journal of Clinical Oncology autorzy, opierając się na opisywanych zadowalających wynikach zastosowania badania PET-CT z użyciem ^{18}F -FDG w detekcji zajęcia szpiku kostnego w HL [37,38], zalecają aby pacjenci, u których badanie PET-CT odbyło się przed rozpoczęciem leczenia, nie mieli rutynowo wykonywanej biopsji szpiku kostnego. Autorzy zwracają jednak uwagę, że w przeciwieństwie do ogniskowych obszarów wzmoczonego gromadzenia ^{18}F -FDG, rozlany, podwyższony wychwyt radioznacznika u pacjentów ze zdiagnozowanym HL budzi podejrzenie reaktywnej hiperplazji szpiku kostnego i nie powinien być mylony z naciekami chłoniakowymi [37,39]. Równie obiecujące wyniki odnośnie zajęcia szpiku kostnego zaobserwowano w przypadku DLBCL [40]. W artykule w Journal of Clinical Oncology przytaczane są wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Adamsa i wsp. [41], w której stwierdzono, że w przypadku rozpoznania nacieku szpiku kostnego w badaniu PET-CT wykonanie trepanobiopsji nie jest konieczne. Według Adamsa ujemny wynik badania PET-CT nie pozwala jednoznacznie wykluczyć zajęcia szpiku kostnego przez chłoniaka, dlatego zaleca się, aby u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL, w przypadku negatywnej oceny zajęcia szpiku kostnego w badaniu PET-CT, trepanobiopsja wykonywana była po analizie stanu klinicznego

pacjenta oraz wpływu detekcji nacieków chłoniakowych w szpiku kostnym na dalsze postępowanie kliniczne. W przypadku pozostałych NHL, ze względu na niezadowalające wyniki oceny zajęcia szpiku w badaniu PET [42,43], rekomenduje się wykonanie biopsji szpiku kostnego[16]. Klasyfikację oceny stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych zaprezentowano w tabeli 1.

Usystematyzowano również pojęcie „bulky” służące do określenia pojedynczej masy guza w śródpiersiu. Aktualnie zniesiono opisujący ją we wcześniejszych klasyfikacjach symbol X oraz zalecono pomiar masy w badaniu CT, wykonanym samodzielnie lub jako składowa badania PET-CT. Dla HL zaproponowano użycie określenia „bulky” dla masy w śródpiersiu powyżej 10 cm lub zajmującej powyżej 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej [34]. W przypadku NHL autorzy nie rekomendują żadnych wartości, wskazują jedynie na publikacje sugerujące wymiar > 6 cm w przypadku chłoniaka grudkowego [44] oraz zmianę powyżej 6 lub 10 cm w przypadku DLBCL [45]. W artykule podsumowującym ustalenia poczynione podczas 11 oraz 12 ICML zalecono określanie obecności objawów ogólnych choroby, lub ich braku (kod literowy A lub B) u pacjentów z HL [16].

Tabela 1. Klasyfikacja oceny stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II „bulky”	Stopień II ze zmianą masywną	Nie dotyczy
III	Węzły po obu stronach przepony, lub węzły powyżej przepony oraz zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego nie sąsiadującego z zajętymi węzłami	Nie dotyczy

Migdałki, pierścień Waldeyera oraz śledzionę uznaje się za tkankę węzłową. Stopień I oraz II uznawane są za chorobę ograniczoną, natomiast III i IV za zaawansowaną. Stopień II „bulky” uznaje się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną w zależności od typu histologicznego chłoniaka lub innych czynników ryzyka.

1.6.2. Wytyczne odnośnie zastosowania badania PET-CT w ocenie odpowiedzi na leczenie

Kolejnym ważnym ustaleniem opisanym w Journal of Clinical Oncology po konferencjach w Lugano, było zarekomendowanie powstałej w 2009 roku DS do oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie. Bezpośredni wpływ na powstanie skali miały badania i obserwacje prowadzone przez zespół lekarzy z St. Thomas Hospital w Londynie. Członkowie zespołu zaobserwowali duży odsetek dodatnich wyników badań e-PET, wynikający z obecności niewielkiej rozlanej lub ogniskowej aktywności metabolicznej we wstępnie zajętych przez chłoniaka obszarach. W toku badań i analiz własnych doświadczeń, badacze z Londynu zaproponowali koncepcję MRU (ang. minimal residual uptake), czyli niewielkiego wychwytu ^{18}F -FDG, nieznacznie powyżej poziomu wychwytu tła, w węzłach chłonnych oraz narządach wyjściowo zajętych przez chłoniaka, który w opinii badającego medyka nuklearnego nie ma związku z aktywnym procesem limfoproliferacyjnym [25,46]. Skala ta składała się z 5 stopni i stanowiła podstawę do stworzenia DS.

1.6.2.1. Skala Deauville

DS została zaprezentowana przez panel ekspertów w 2009 roku podczas Pierwszych Międzynarodowych Warsztatów Oceny Interim PET w chłoniakach (ang. First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma) [47]. Nazwa skali wzięta się od francuskiego miasta Deauville, w którym odbywały się warsztaty. Istotą tej skali, jest porównanie stopnia wychwytu ^{18}F -FDG, który jest określony przez wartości SUVmax (ang. standardized uptake value), w węzłach chłonnych i narządach zajętych przez chłoniaka, z narządami referencyjnymi: pulą krążącej krwi w śródpiersiu (ang. mediastinal blood pool structures – MBPS) oraz wątrobą. Obecny na skali stopień X oznacza nowe obszary wzmożonego wychwytu ^{18}F -FDG, które w opinii opisującego badanie lekarza, nie wynikają z obecności aktywnego metabolicznie procesu limfoproliferacyjnego, a np. ze zmian zapalnych. Kryteria poszczególnych punktów w skali DS zaprezentowano w tabeli 2.

Tabela 2. Skala Deauville

Punktacja	Wychwył ^{18}F -FDG w zmianie zajętej przez chłoniaka
1	Brak wychwytu
2	Wychwył \leq wychwył MBPS
3	Wychwył $>$ MBPS \leq wychwył wątroby
4	Wychwył $>$ wychwył wątroby
5	Wychwył znacząco $>$ niż wychwył wątroby, lub pojawienie się nowego ogniska chłoniaka
x	Nowe ognisko wychwytu najprawdopodobniej nie wynikające z obecności procesu limfoproliferacyjnego

Uzyskanie w DS punktacji 1-3 wiąże się z uznaniem badania PET za ujemne, natomiast stopnie 4 i 5 związane są z dodatnim wynikiem badania PET.

W oparciu o punktację uzyskaną w DS oraz etap terapii (badanie i-PET lub e-PET) możliwa jest ocena skuteczności zastosowanego leczenia. Kryteria oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Kryteria oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie w oparciu o skalę Deauville

Punktacja 1, 2 lub 3	Całkowita odpowiedź metaboliczna (ang. Complete Metabolic Response - CMR)
Punktacja 4 lub 5 z redukcją wychwytu ^{18}F -FDG w porównaniu do badania przed rozpoczęciem leczenia	Częściowa odpowiedź metaboliczna (ang. Partial Metabolic Response - PMR)
Punktacja 4 lub 5 bez istotnych różnic w poziomie wychwytu ^{18}F -FDG w porównaniu do badania przed rozpoczęciem leczenia	Brak odpowiedzi metabolicznej (ang. No Metabolic Response - NMR)
Punktacja 4 lub 5 ze wzmożonym wychwytem ^{18}F -FDG w porównaniu do badania przed rozpoczęciem leczenia i/lub nowa zmiany zajęte przez chłoniaka wychwytyjące ^{18}F -FDG	Progresywna choroba metaboliczna (ang. Progressive Metabolic Disease - PMD)

Punktacja 3 w przypadku oceny w trakcie prowadzonych badań klinicznych mających na celu deeskalację leczenia, może oznaczać nieadekwatną odpowiedź.

W trakcie oceny badania i-PET uzyskanie punktacji DS=4 lub DS=5 z redukcją wychwytu ^{18}F -FDG w porównaniu do badania wyjściowego (częściowa odpowiedź metaboliczna), oznacza chorobę reagującą na zastosowane leczenie.

W badaniu e-PET uzyskanie punktacji DS=4 lub DS=5 z redukcją wychwytu ^{18}F -FDG w porównaniu do badania wyjściowego (częściowa odpowiedź metaboliczna), oznacza brak powodzenia leczenia i obecność rezydualnej choroby limfoproliferacyjnej.

1.7. Algorytmy rekonstrukcyjne wykorzystywane w badaniach PET-CT

Dokładny pomiar wychwytu ^{18}F -FDG w małych zmianach jest bardzo istotny w diagnostyce PET-CT u pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową, ponieważ umożliwia wykrycie aktywnego metabolicznie procesu rozrostowego lub jego wznowy na wczesnym etapie, co ma przełożenie na bardziej efektywne leczenie i lepsze rokowanie [48,49]. Osiągnięcie precyzyjnych pomiarów wartości SUV w diagnostyce PET jest trudne ze względu na techniczne ograniczenia wynikające np. z niskiej rozdzielczości przestrzennej, dużej ilości szumu [50] oraz artefaktów oddechowych [51]. Przykładem wpływu niekorzystnych zjawisk na wartości SUV, jest najlepiej poznany i najszerzej stosowany w diagnostyce PET algorytm rekonstrukcyjny OSEM (ang. Ordered Subsets Expectation Maximization), który opiera się na kilkukrotnych powtórzeniach iteracji mających wpłynąć na jak najlepszą ocenę ilościową wychwytu ^{18}F -FDG. Z każdą kolejną iteracją wzrasta ilość szumu, co znacząco obniża jakość obrazu. Z tego powodu algorytm OSEM jest zatrzymywany na określonej liczbie iteracji, co ma przełożenie na uzyskanie niedoszacowanych wartości SUV [52]. Celem redukcji obecności niepożądanego szumu utrudniającego ocenę jakościową i ilościową aktywności metabolicznej, producenci skanerów PET-CT rozpoczęli prace nad nowymi algorytmami rekonstrukcyjnymi, niepodatnymi na to zjawisko. Efekty badań wpłynęły na poprawę rozdzielczości obrazu oraz dokładniejszą ilościową ocenę stopnia wychwytu ^{18}F -FDG w narządach. Jednym z niedawno wprowadzonych do rutynowej praktyki algorytmów rekonstrukcyjnych jest Q.Clear.

1.7.1. Algorytm rekonstrukcyjny Q.Clear

Q.Clear jest algorytmem rekonstrukcyjnym wykorzystującym teorię prawdopodobieństwa Bayesa i kontrolę szumu w obrazie zależną od poziomu aktywności [53], który został zaprezentowany przez producenta firmę GE Healthcare. Algorytm zawiera różne funkcje determinujące (funkcje kary), wpływające na różnice między sąsiednimi woxselami, a także funkcję ich sumy [54]. Funkcja determinująca wpływa na tłumienie szumu, pozwalając na zwiększenie liczby iteracji, bez szumu zwykle obserwowanego w OSEM [55] i jest kontrolowana przez współczynnik determinujący (współczynnik kary) – parametr beta, który jest jedyną zmienną wejściową pozostającą pod wpływem użytkownika.

Od momentu wprowadzenia nowego algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear prowadzono badania mające na celu jego porównanie z powszechnie stosowanym algorytmem OSEM. Zaobserwowano, że w porównaniu z OSEM, przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear uzyskiwano wyższe wartości SUVmax [54,56] w szczególności w zmianach o niewielkim rozmiarze np. guzkach płuca czy węzłach chłonnych [57]. W dotychczas opublikowanych artykułach udowodniono większą, w porównaniu z OSEM, czułość Q.Clear w modelach fantomowych [53] oraz w detekcji: złośliwego charakteru guzków płuca [58], przerzutów niedrobnokomórkowego raka płuca do węzłów chłonnych śródpiersia [59] oraz przerzutów raka jelita grubego do wątroby [60]. Wyższych wartości SUVmax nie obserwowano w przypadku pomiarów aktywności metabolicznej w większych zmianach i narządach, w tym w istotnych dla oceny skuteczności leczenia chłoniaka wątrobie oraz MBPS. Uzyskiwane wartości SUVmax w tych narządach były porównywalne przy zastosowaniu Q.Clear i OSEM [61,62]. Selektywny wpływ Q.Clear na wzrost wartości SUVmax w niewielkich zmianach, w porównaniu z niezmiennymi wielkościami SUVmax w istotnych dla DS wątrobie oraz MBPS, budzi wątpliwości odnośnie zasadności i obiektywności użycia tego algorytmu w przypadku oceny skuteczności terapii u pacjentów z chłoniakiem [63,64].

Wartości SUVmax nie są jedynymi parametrami, które mogą być wykorzystywane celem oceny aktywności metabolicznej w guzach litych oraz chłoniakach. Na przestrzeni ostatnich lat przeprowadzono wiele analiz dotyczących wpływu takich parametrów jak TLG oraz MTV na rokowanie oraz ocenę efektów leczenia u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową, np. rakiem kory nadnerczy [65] oraz rakiem przełyku [66]. Parametry te,

w przeciwieństwie do izolowanej oceny wartości SUVmax pozwalają w przybliżeniu określić wychwyty ^{18}F -FDG w całym organizmie. Wartości tych parametrów opierają się na sumie wartości SUV uzyskanych w poszczególnych naciekach mięsistych, czy też powiększonych węzłach chłonnych, ze względu na ten fakt na ich ostateczną wielkość wpływ będzie miał algorytm rekonstrukcyjny, który zostanie użyty do oceny aktywności metabolicznej w danym obszarze.

Prowadzone są też prace umożliwiające ocenę jednorodności guza w takich badaniach obrazowych, jak CT i PET. Na przykładzie guzów płuca zaobserwowano, że nacieki, które charakteryzują się bardziej niejednorodną strukturą rokują gorzej [67]. Niezależnie od prowadzonych badań odnośnie jednorodności guzów, zaobserwowano na modelach fantomowych, że zastosowanie nowych algorytmów rekonstrukcyjnych, w tym Q.Clear, prowadzi do redukcji wychwyty ^{18}F -FDG w centrum guza, a podwyższa aktywność metaboliczną na obwodzie badanego obszaru, w pobliżu jego granic [68]. Fakt ten może mieć bardzo istotne znaczenie przy ocenie jednorodności guza w obrazach PET, ponieważ zastosowanie nowych algorytmów rekonstrukcyjnych, ze względu na słabszy wychwyty w centrum zmian, może prowadzić do błędnych wniosków odnośnie wysokiej niejednorodności obserwowanego nacieku.

Kolejnym, istotnym parametrem ważnym w ocenie odpowiedzi na zastosowane leczenie jest delta SUVmax. Parametr ten określa różnicę pomiędzy wartościami SUVmax patologicznych węzłów chłonnych lub nacieków mięsistych, które zostały uzyskane w trakcie leczenia z pomiarami aktywności metabolicznej w tych samych obszarach przed rozpoczęciem leczenia. W grudniu 2018 roku na łamach czasopisma Blood wydawanego pod patronatem American Society of Hematology zaprezentowano wyniki badań przedstawiające wyższość delta SUVmax nad DS w ocenie odpowiedzi w trakcie stosowanej chemioterapii u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL [69]. Tak jak w przypadku TLG oraz MTV, kluczową rolę przy ocenie tego parametru odgrywają wartości SUVmax, które mogą być różne przy użyciu algorytmu Q.Clear i OSEM.

2. Założenia i cel pracy

Celem pracy była szczegółowa ocena w jaki sposób użycie Q.Clear, w porównaniu do standardowego algorytmu OSEM, wpłynęło na interpretację badań PET-CT u pacjentów z rozpoznanym chłoniakiem oraz wypracowanie praktycznych zaleceń odnośnie stosowania algorytmu Q.Clear w ocenie badań PET-CT u chorych z chłoniakiem

Cele szczegółowe:

1. Wpływ algorytmu Q.Clear na wyznaczenie stopnia zaawansowania chłoniaka przed leczeniem.
2. Wpływ algorytmu Q.Clear na ocenę efektów leczenia, w trakcie oraz po zakończonej terapii, przy użyciu skali Deauville.
3. Wpływ algorytmu Q.Clear na detekcję wznowy chłoniaka.
4. Porównanie wartości SUVmax dla MBPS, wątroby oraz najaktywniejszej zmiany w przebiegu chłoniaka (zmiana targetowa) uzyskanych przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych - Q.Clear i OSEM.

3. Materiał i metody

3.1. Materiał

3.1.1. Populacja badana celem oceny stopnia zaawansowania

Retrospektywnej ocenie poddano 70 badań s-PET. Grupę badaną stanowiły 33 kobiety i 37 mężczyzn w przedziale wiekowym od 6 do 84 lat (mediana wieku wynosiła 46,5 lat) z HL (34 chorych) oraz z NHL (36 chorych). Grupę badaną, z uwzględnieniem podtypów histopatologicznych NHL zaprezentowano w tabeli 4.

Tabela 4. Charakterystyka grupy pacjentów, u których badanie PET-CT wykonano celem oceny stopnia zaawansowania chłoniaka

	Grupa badana celem oceny stopnia zaawansowania	
	n=70	%
Płeć (K:M)	33:37	47,2:52,8
Wiek		
Mediana	46,5	
Zakres	6-84	
Typ chłoniaka		
HL	34	48,6
NHL	36	51,4
DLBCL	20	28,6
FL	11	15,8
MZL	2	2,8
MCL	2	2,8
PMBCL	1	1,4

3.1.2. Populacja badana celem odpowiedzi na zastosowane leczenie w trakcie chemioterapii – ocena interim

Ponownie oceniono 70 badań i-PET. W skład grupy badanej wchodziło 30 kobiet i 40 mężczyzn w przedziale wiekowym 13 – 80 lat, mediana 43,5 z rozpoznaniem HL (56 pacjentów) i NHL (14 pacjentów). Ze względu na jeden z celów pracy doktorskiej – porównanie wartości SUVmax w obrębie zmian targetowych, z grupy badanej wyłączono chorych bez aktywności metabolicznej tych zmian w trakcie leczenia, czyli z DS=1. Strukturę grupy badanej zaprezentowano w tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka grupy pacjentów, u których badanie PET-CT wykonano celem oceny efektów leczenia w trakcie chemioterapii – ocena interim

	Grupa badana oceniana w trakcie chemioterapii	
	n=70	%
Płeć (K:M)	30:40	42,9:57,1
Wiek		
Mediana	43,5	
Zakres	13-80	
Typ chłoniaka		
HL	56	80
NHL	14	20
DLBCL	5	7,1
FL	5	7,1
MCL	2	2,9
PMBCL	2	2,9

3.1.3. Populacja badana celem oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie po zakończonej terapii

Retrospektywnej analizie poddano 70 badań e-PET. W skład grupy badanej wchodziło 29 kobiet i 41 mężczyzn w wieku 17 - 83 lata, mediana 43. Ponownie oceniano badania wykonane u 33 pacjentów leczonych z powodu HL oraz 37 leczonych z powodu NHL. Ze względu na jeden z celów pracy doktorskiej – porównanie wartości SUVmax w obrębie zmian targetowych, z grupy badanej również wyłączono chorych bez aktywności metabolicznej tych zmian w trakcie leczenia, czyli z DS=1. Grupę badaną przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka grupy pacjentów, u których badanie PET-CT wykonano celem oceny efektów leczenia po zakończonej terapii.

	Grupa badana oceniania po zakończonej terapii	
	n=70	%
Płeć (K:M)	29:41	41,4: 58,6
Wiek		
Mediana	53	
Zakres	17-83	
Typ chłoniaka		
HL	38	54,2
NHL	32	45,8
DLBCL	20	28,8
MCL	7	10
FL	4	5,6
MALT	1	1,4

3.1.4. Populacja badana celem detekcji wznowy

Ponownie oceniono 70 badań r-PET, wykonanych u 44 kobiet i 26 mężczyzn w przedziale wiekowym 9 – 80 lat, mediana 54,5. Grupę badaną stanowiło 33 pacjentów z HL oraz 37 z NHL. Strukturę analizowanej grupy przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka grupy pacjentów, u których badanie PET-CT wykonano celem detekcji wznowy

	Grupa badana oceniania celem detekcji wznowy	
	n=70	%
Płeć (K:M)	44:26	62,9:37,1
Wiek		
Mediana	54,5	
Zakres	9-80	
Typ chłoniaka		
HL	33	47,2
NHL	37	52,8
DLBCL	21	30
FL	8	11,6
MCL	3	4,2
MZL	2	2,8
BL	2	2,8
PMBCL	1	1,4

3.2. Metody

W okresie od marca 2015 do czerwca 2018 w naszej placówce wykorzystywano Q.Clear do oceny wszystkich badań PET-CT, w tym również wykonywanych u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem.

Badania PET-CT wykonywano na różnych etapach postępowania. W przypadku grupy badań s-PET, większość badań wykonywano od 1 do 21 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. W grupie pacjentów ocenianych w trakcie leczenia – i-PET, w oparciu o wytyczne NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Network), większość badań PET-CT, wykonywanych było po 2 cyklach chemioterapii. U części pacjentów ze względu np. na stan ogólny lub wysoki poziom glukozy badanie odbywało się po 3 cyklach leczenia. W grupie pacjentów ocenianych po zakończonym leczeniu – e-PET, badanie odbywało się nie wcześniej niż 3 tygodnie po zakończonej chemioterapii, 2 tygodnie po ukończonym stosowaniu G-CSF oraz 2-3 miesiące po ukończonym radioterapii. Jako końcową granicę czasową badania e-PET uznano 6 miesięcy po zakończonej terapii. Badania przeprowadzone po tym okresie uznawano za wykonane celem detekcji wznowy (r-PET). Do najczęstszych przyczyn wykonywania badań r-PET należały: spadek masy ciała, nocne poty oraz ogólne osłabienie budzące podejrzenie nawrotu choroby.

Wszystkie oceniane badania wykonano od marca 2015 roku do grudnia 2018 roku w Pracowni PET-CT Poznań należącej do Affidea sp. z o.o., przy użyciu skanera Discovery IQ (GE Healthcare). Pacjenci zostali poinformowani o konieczności pozostawania na czczo oraz unikaniu wysiłku fizycznego na 4-6 godzin przed planowanym badaniem. Bezpośrednio przed podaniem radioznacznika oznaczano poziom glukozy we krwi. Do badania PET używano ^{18}F -FDG w stężeniu 4 MBq/kg m.c.. Akwizycję przeprowadzano po 60 ± 10 minutach od momentu podania znacznika. W większości przypadków zakres badania obejmował ciało od poziomu sklepienia czaszki do poziomu bliższego odcinka kości udowych.

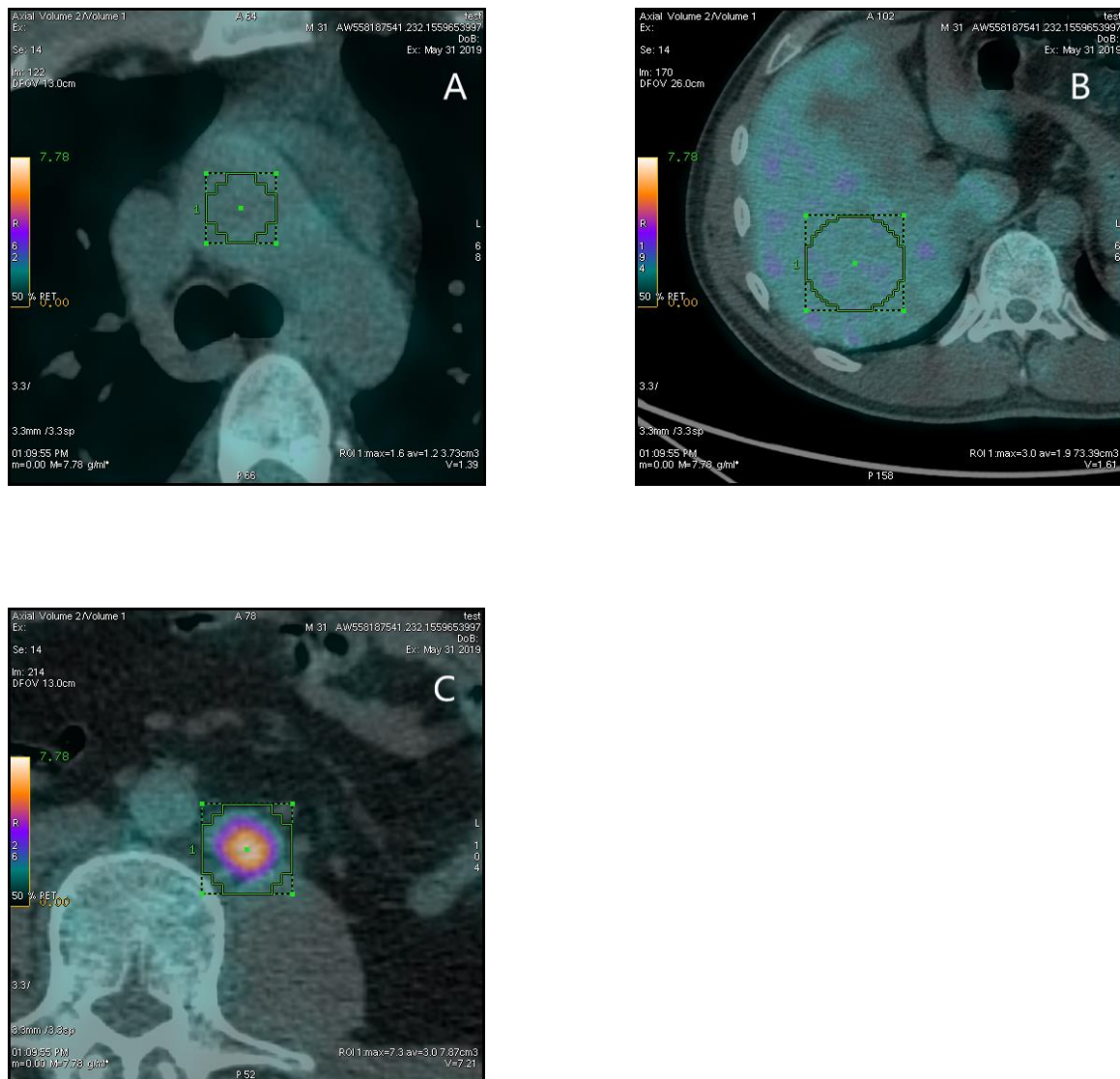
Obrazy PET rekonstruowano przy użyciu dwóch algorytmów rekonstrukcyjnych: Q.Clear oraz OSEM. Rekonstrukcje z zastosowaniem algorytmu OSEM wykonywano przy następujących parametrach: pole widzenia (ang. Dual Field of View – DFOV) 70 cm, rozmiar matrycy 256x256, 4 iteracje, 12 podzbiorów (ang. subsets) oraz szerokość połówkowa (ang. full width at half maximum - FWHM) 6,4 mm. W przypadku algorytmu Q.Clear parametr beta wynosił 350. Uzyskane w obu algorytmach rekonstrukcyjnych obrazy PET poddawano fuzji z tymi samymi

obrazami CT, uzyskanymi przy następujących parametrach: grubość warstwy 1,25 mm, skok (ang. pitch) 1,375:1, DFOV 50 cm oraz rozmiar matrycy 512x512.

Oceny wzrokowej obrazów oraz pomiaru wartości SUVmax dokonywano, wykorzystując stację diagnostyczną AW 4.4 (GE Healthcare), przy zastosowaniu której uzyskiwano obrazy MIP (ang. maximum-intensity-projection image), wielopłaszczyznowe obrazy PET i CT oraz ich fuzję - PET-CT.

W badaniu, przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych, pomiarów wartości SUVmax dokonywano przy użyciu sferycznego regionu zainteresowania ROI (ang. region of interest), który dla MBPS miał średnicę około 1 cm i lokowany był na środku łuku aorty, a w przypadku wątroby około 3 cm i umieszczany był w środkowej części prawego płata wątroby. Zwracano uwagę, aby zarówno w przypadku MBPS oraz wątroby, ROI ograniczony był do tych struktur i nie obejmował zmian naciekowych. W przypadku analizy zmiany zajętej przez chłoniaka wielkość ROI była dostosowywana do rozmiarów badanego ogniska. W sytuacji obecności wielu ognisk zajętych przez chłoniaka, analizowano wartości SUVmax zmiany, która miała najwyższy wychwyty ^{18}F -FDG, dla potrzeb tej monografii parametr ten określono zmianą targetową. Sposoby pomiaru wartości SUVmax: MBPS, wątroby oraz zmian targetowej przedstawiono na rycinie 1. W trakcie oceny stopnia zaawansowania za zajęte przez chłoniaka uznawano węzły chłonne o zmienionej morfologii z SUVmax >2,5. Wszystkie badania były oceniane niezależnie przez dwóch doświadczonych lekarzy-specjalistów z zakresu medycyny nuklearnej i radiologii. W przypadkach spornych, o niejednoznacznej interpretacji, o ostatecznej interpretacji decydowano na zasadzie consensusu oceniających badanie specjalistów.

Rycina 1. Sposób pomiaru wartości SUVmax MBPS (A), wątroby (B) i zmiany targetowej (C).



3.3. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna otrzymanych wyników została przeprowadzona przy zastosowaniu programów STATISTICA v.13, MedCalc v.18 oraz PQStat v.1.6.8. W celu oceny normalności rozkładu danych zastosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku uzyskania normalności badanych zmiennych, wyniki przedstawiano jako średnie oraz odchylenia standardowe, a do analizy używano parametrycznego testu t-Studenta. Natomiast w przypadku braku normalności badanych zmiennych, wyniki przedstawiano jako mediany, a do analizy używano nieparametrycznego testu Wilcoxon.

Do zbadania zgodności algorytmów Q.Clear i OSEM wyznaczono współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ang. intraclass correlation coefficient - ICC), który mierzy stopień w jakim oceny tych dwóch metod są zgodne i spójne. Ponieważ porównywano dwie konkretne ustalone techniki badawcze i porównywano uzyskane przy ich użyciu pomiary tych samych obiektów, użyto współczynnika ICC w modelu efektów stałych.

Obliczono współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR} (ang. the concordance correlation coefficient). Jest to współczynnik korelacji liniowej Pearsona, z prostą regresji przechodzącą przez początek układu. Dla współczynnika zgodności korelacyjnej przyjęto podział dla R_{CONCOR} :

- wartość $R_{\text{CONCOR}} < 0.9$ uznawana jest za słabą zgodność
- wartości z przedziału $< 0.90-0.95$ to zgodność umiarkowana
- wartości z przedziału $< 0.95, 0.99$ to wartości znaczące
- zaś > 0.99 to zgodność korelacyjna niemal perfekcyjna

Wyznaczono również wykres Blanda-Altmana, który przedstawia stopień zgodności pomiędzy dwiema analizowanymi metodami Q.Clear i OSEM. Jest on wykresem punktowym, gdzie na osi X znajduje się średnia porównywanych metod a na osi Y – różnica pomiędzy pomiarami dla porównywanych metod. Na wykresie przedstawia się przedziały zgodności liczone jako średnia różnica pomiędzy badanymi wskaźnikami $\pm 1,96 \cdot$ odchylenie standardowe różnicy. Te dwie linie wyznaczają obszar 95 procentowej zgodności pomiarów.

Zgodność ocen punktowych w skali Deauville oceniono wyznaczając współczynnik zgodności Kendalla, badając jego statystyczną istotność uwzględniono rangi wiązane.

Wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotną.

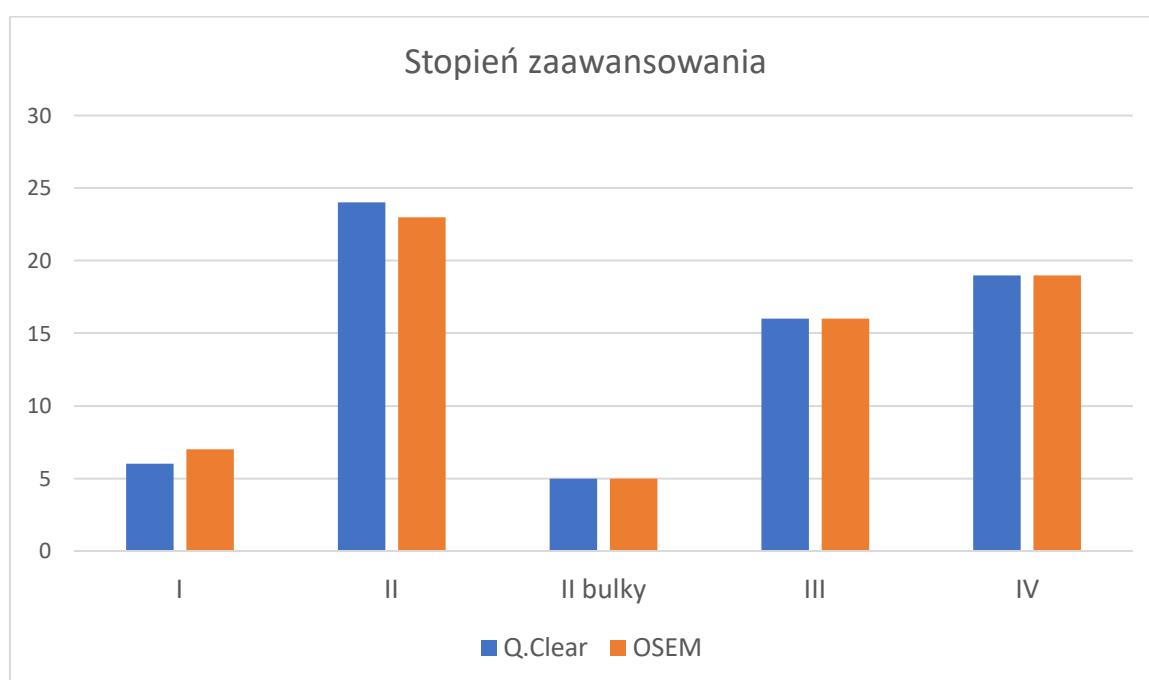
Wyniki analizy współczynnika korelacji wewnątrzklasowej, współczynnika zgodności korelacyjnej R_{CONCOR} , współczynnik zgodności Kendalla oraz wykresy Blanda-Altmana przedstawiono w aneksie rozpoczynającym się na stronie 112.

4. Wyniki

4.1. Ocena stopnia zaawansowania

Po przeanalizowaniu 70 badań s-PET zgodne wyniki zaobserwowano w 69 przypadkach (98,6%), natomiast w 1 (1,4%) badaniu PET-CT nie stwierdzono tej zgodności. Dokładny rozkład otrzymanych stopni zaawansowania, z podziałem na uzyskane przy pomocy algorytmu Q.Clear oraz OSEM przedstawiono na rycinie 2.

Rycina 2. Uzyskane stopnie zaawansowania chłoniaka przy zastosowaniu algorytmów rekonstrukcyjnych Q.Clear oraz OSEM.



4.2. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie w trakcie chemioterapii – ocena interim

Po ponownej analizie 70 badań PET-CT wykonanych celem oceny w trakcie stosowanej chemioterapii zgodne wyniki uzyskanej punktacji DS odnotowano w 59 przypadkach (84,3%). Brak zgodności punktacji stwierdzono w przypadku 11 badań (15,7%). Szczegółowy rozkład uzyskanych punktacji DS przy użyciu obu algorytmów rekonstrukcyjnych zaprezentowano w tabeli 8.

Tabela 8. Uzyskana punktacja w DS przy zastosowaniu algorytmów rekonstrukcyjnych Q.Clear oraz OSEM, w trakcie chemioterapii – ocena interim.

Punktacja w skali Deauville		Q.Clear				
		1	2	3	4	5
OSEM	1	-	-	-	-	-
	2	-	23	3	-	-
	3	-	-	21	3	-
	4	-	-	-	13	5
	5	-	-	-	-	2

Rozbieżność dotycząca punktacji DS, jaką uzyskano, interpretując badania przy użyciu Q.Clear i OSEM zaobserwowano w 11 przypadkach. Różnice w ocenie okazały się istotne statystycznie ($p < 0,001$). W 3 przypadkach (4,3%) użycie Q.Clear spowodowało zakwalifikowanie pacjentów do grupy z dodatnim wynikiem badania PET (DS=4) w porównaniu z OSEM (DS=3). Wartości SUVmax: MBPS, wątroby i zmiany targetowej oraz uzyskaną przez tych troje pacjentów punktację w DS przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Charakterystyka pacjentów, zmierzone wartości SUVmax: MBPS, wątroby i zmiany targetowej oraz uzyskana punktacja w DS w grupie pacjentów, u których zastosowanie algorytmu Q.Clear skutkowało przekwalifikowaniem do grupy z dodatnim wynikiem badania PET, w trakcie oceny interim

	płeć, wiek, rodzaj chłoniaka	Uzyskana wartość SUVmax oraz punktacja w DS przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear				Uzyskana wartość SUVmax oraz punktacja w DS przy zastosowaniu algorytmu OSEM			
		MBPS	Wątroba	Zmiana targetowa	DS	MBPS	Wątroba	Zmiana targetowa	DS
1	K, 15 l., HL	1,5	2,5	2,7	4	1,6	2,5	2,5	3
2	M, 50 l., HL	1,5	2,4	2,9	4	1,4	2,6	2,1	3
3	M, 62 l., DLBCL	1,6	2,5	3,2	4	1,6	2,7	2,4	3

4.3. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie po zakończonej terapii

Po ponownej interpretacji 70 badań e-PET zgodne wyniki odnotowano w 59 przypadkach (84,3%). Rozbieżność dotycząca punktacji DS jaką uzyskano, interpretując badania przy użyciu Q.Clear i OSEM zaobserwowano w 11 przypadkach (15,7%). Uzyskane punktacje DS przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Uzyskana punktacja w DS przy zastosowaniu algorytmów rekonstrukcyjnych Q.Clear oraz OSEM, po zakończonej terapii

Punktacja w skali Deauville		Q.Clear				
		1	2	3	4	5
OSEM	1	-	-	-	-	-
	2	-	27	3	-	-
	3	-	-	25	6	1
	4	-	-	-	1	1
	5	-	-	-	-	6

Brak zgodności w ocenie punktacji DS, jaką uzyskano, interpretując badania przy użyciu Q.Clear i OSEM, zaobserwowano w 11 przypadkach. Różnice w ocenie okazały się istotne statystycznie ($p < 0,001$). Łącznie w 7 badaniach (10%) zastosowanie algorytmu Q.Clear spowodowało przekwalifikowanie pacjentów z grupy PET negatywnej (DS=3) do PET pozytywnej (DS=4-5). Różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,007$). Wartości SUVmax: MBPS, wątroby i zmiany targetowej oraz uzyskaną przez tą grupę pacjentów punktacją w DS przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów, zmierzone wartości SUVmax MBPS, wątroby i zmiany targetowej oraz uzyskana punktacja w DS w grupie pacjentów, u których zastosowanie algorytmu Q.Clear skutkowało przekwalifikowaniem do grupy z dodatnim wynikiem badania PET, w trakcie oceny po zakończonej terapii

	płeć, wiek, rodzaj chłoniaka	Uzyskana wartość SUVmax oraz punktacja w DS przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear				Uzyskana wartość SUVmax oraz punktacja w DS przy zastosowaniu algorytmu OSEM			
		MBPS	Wątroba	Zmiana targetowa	DS	MBPS	Wątroba	Zmiana targetowa	DS
4	M, 36 l., HL	1,6	2,3	2,6	4	1,6	2,3	2,1	3
5	K, 25 l., HL	1,8	2,0	2,8	4	1,6	2,0	2,0	3
6	M, 45 l., HL	1,6	3,1	3,5	4	2,2	3,4	2,8	3
7	M, 67 l., MCL	1,6	2,6	2,9	4	1,5	2,6	2,6	3
8	M, 34 l., HL	1,9	3,7	6,3	4	1,8	3,7	3,3	3
9	M, 62 l., MCL	1,8	2,6	3,1	4	1,7	2,9	2,8	3
10	M, 64 l., DLBCL	1,5	2,6	3,0 (nowa zmiana)	5	1,3	2,8	2,2	3

4.4. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie w trakcie oraz po zakończonej terapii

W oparciu o DS ponownej analizie poddano łącznie 140 badań PET-CT wykonanych u 106 pacjentów, 45 kobiet oraz 61 mężczyzn. Rozbieżność w liczbie badań oraz pacjentów wynika z faktu, że w grupie 34 pacjentów ponownej analizie poddano zarówno badania w trakcie terapii jak i po jej zakończeniu. Sumaryczne wyniki uzyskanej punktacji DS zaprezentowano w tabeli 12.

Tabela 12. Uzyskana punktacja w skali Deauville przy zastosowaniu algorytmów rekonstrukcyjnych Q.Clear oraz OSEM, w trakcie oraz po zakończonej terapii

Punktacja w skali Deauville		Q.Clear				
		1	2	3	4	5
OSEM	1	-	-	-	-	-
	2	-	50	6	-	-
	3	-	-	46	9	1
	4	-	-	-	14	6
	5	-	-	-	-	8

Podsumowując wyniki retrospektywnej analizy uzyskanych stopni DS stwierdzono, że użycie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear spowodowało łącznie wzrost punktacji w przypadku 22 badań PET-CT (15,7%). Zgodne wyniki odnotowano w przypadku 118 badań (84,3%). Porównując różnice w uzyskanej punktacji DS stwierdzono, że są one istotne statystycznie ($p < 0,001$). W przypadku 10 badań PET-CT (7,1%) wzrost punktacji w skali DS skutkował zakwalifikowaniem pacjentów do grupy z pozytywnym wynikiem badania. Różnica ta również była istotna statystycznie ($p = 0,007$) i u 4 pacjentów miała wpływ na kontynuację leczenia, u 1 wdrożenie nowej linii chemioterapii, u 2 zastosowanie radioterapii i u 1 pobranie węzłów chłonnych do oceny histopatologicznej.

4.5. Ocena wykonana celem detekcji wznowy

Po retrospektywnej analizie 70 badań r-PET zgodne wyniki uzyskano we wszystkich przypadkach. Zarówno przy użyciu algorytmu Q.Clear jak i OSEM wznowę rozpoznano w 13 przypadkach (18,6%), a jej brak w 57 badaniach (81,4%).

4.6. Ocena wpływu stężenia glukozy

Zbadano czy stężenie glukozy we krwi, oznaczane przed podaniem radioznacznika, różniło się w grupie pacjentów, u których zastosowanie algorytmu Q.Clear spowodowało wzrost punktacji DS skutkujący przekwalifikowaniem pacjenta z grupy z ujemny wynikiem badania PET do grupy z dodatnim wynikiem, w porównaniu z grupą kontrolną. Z grona pacjentów, u których nie stwierdzono wzrostu punktacji w DS wyznaczono grupę kontrolną, o zgodnym rozpoznaniu histopatologicznym, płci, etapie leczenia oraz zbliżonym wieku. Następnie porównano wartości glukozy, jakie zostały zmierzone w grupie kontrolnej oraz w gronie pacjentów, u których Q.Clear spowodował przekwalifikowanie do grupy PET pozytywnej. Oznaczone i analizowane wartości poziomu glukozy przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Poziom glukozy we krwi pacjentów w grupie badanej oraz grupie kontrolnej

Grupa pacjentów ze wzrostem punktacji w DS skutkującym przekwalifikowaniem do grupy z dodatnim wynikiem badania PET			Grupa pacjentów bez wzrostu punktacji w DS		
	płeć, rodzaj chłoniaka wiek , etap oceny	Poziom glukozy		płeć, rodzaj chłoniaka wiek , etap oceny	Poziom glukozy
1	M, HL, 36 l., po leczeniu	93	1	M, HL, 39 l., po leczeniu	95
2	M, DLBCL, 64 l., po leczeniu	100	2	M, DLBCL, 65 l., po leczeniu	87
3	K, HL, 25 l., po leczeniu	94	3	K, HL, 25 l., po leczeniu	90
4	M, MCL, 67 l., po leczeniu	97	4	M, MCL, 69 l., po leczeniu	130
5	M, HL, 47 l., po leczeniu	103	5	M, HL, 57 l., po leczeniu	111
6	M, DLBCL, 62 l., po leczeniu	123	6	M, DLBCL 66 l., po leczeniu	118
7	M, HL, 35 l., po leczeniu	98	7	M, HL, 46 l., po leczeniu	102
8	K, HL, 15 l., w trakcie	103	8	K, HL, 16 l., w trakcie	107
9	M, DLBCL, 62l., w trakcie	158	9	M, DLBCL, 66 l., w trakcie	160
10	M, HL, 50 l., w trakcie	119	10	M, HL, 57 l., w trakcie	111

Za pomocą testu t-Studenta w modelu zmiennych niezależnych, porównano wartości glukozy jakie uzyskano w dwóch grupach nie stwierdzając statystycznych różnic pomiędzy nimi ($p=0,8$).

4.7. Ocena wpływu wielkości zmiany

W każdej ocenianej grupie zbadano ilość małych zmian targetowych. Za przykładem Kuhnerta i wsp. [61] zmiany ≤ 25 mm określano jako małe, natomiast zmiany > 25 mm jako duże. Ilość małych zmian w każdej z grup zaprezentowano w tabeli 14.

Tabela 14. Liczba małych zmian targetowych (≤ 25 mm) w analizowanych grupach

	Liczba małych zmian targetowych	%
s-PET	6 z 70	8,6
i-PET	48 z 70	68,6
e-PET	47 z 70	67,1
r-PET	4 z 13	30,1

s-PET - PET wykonany celem oceny stopnia zaawansowania

i-PET - PET w trakcie chemioterapii

e-PET - PET po zakończonej terapii

r-PET - PET wykonany celem detekcji wznowy

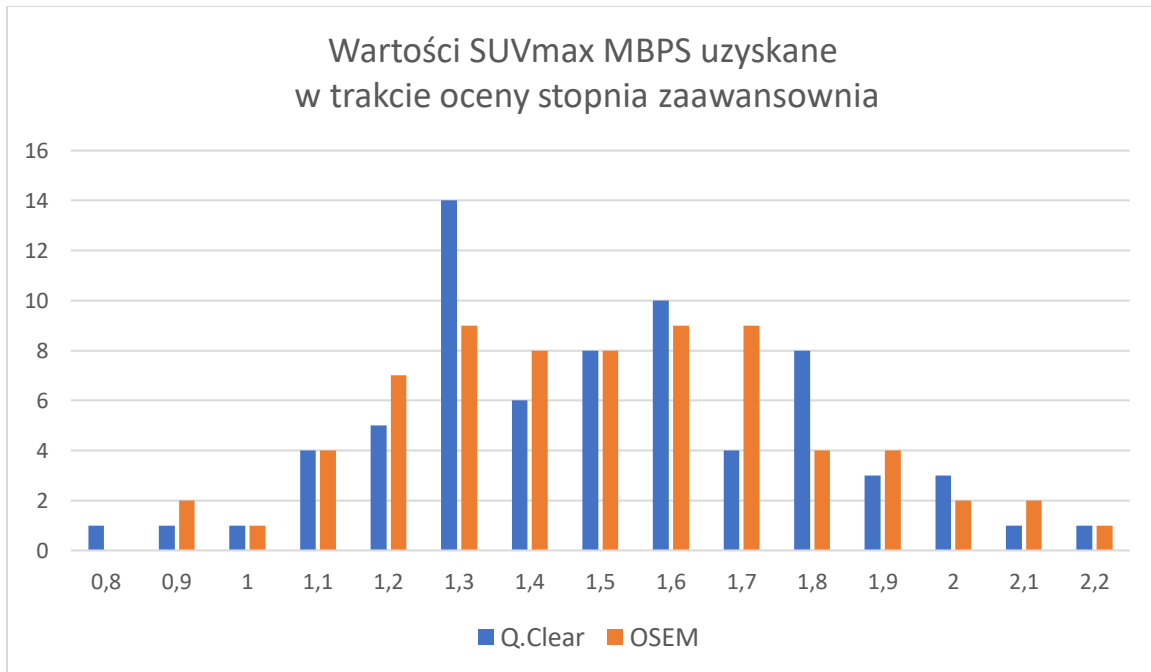
4.8. Ocena wartości SUVmax

4.8.1. Ocena wartości SUVmax regionu referencyjnego MBPS

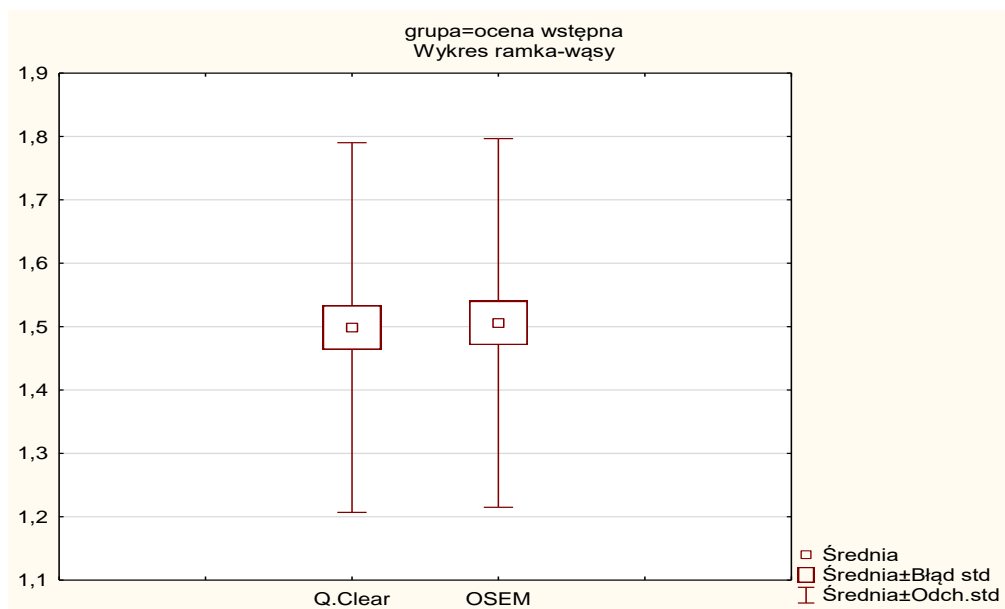
4.8.1.1. Ocena wartości SUVmax MBPS podczas oceny stopnia zaawansowania

Na potrzeby niniejszej pracy w grupie pacjentów, u których wykonywano badanie s-PET przeprowadzono dodatkową analizę wartości SUVmax regionu referencyjnego MBPS. W przypadku zastosowaniu algorytmu Q.Clear uzyskano wartości SUVmax w przedziale od 0,8 do 2,2, średnia wynosiła 1,5, a mediana 1,5. Natomiast przy analizie badań za pomocą OSEM wartości SUVmax znajdowały się w przedziale od 0,9 do 2,2, a średnia oraz mediana wynosiły po 1,5. Uzyskane wyniki, ze względu na ich normalny rozkład przeanalizowano za pomocą testu t-Studenta, uzyskując brak statystycznie istotnych różnic ($p=0,641$). Wyniki pomiarów aktywności metabolicznej MBPS przy użyciu obu algorytmów rekonstrukcyjnych przedstawiono na rycinach 3 i 4.

Rycina 3. Wartości SUVmax MBPS uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, w trakcie oceny stopnia zaawansowania

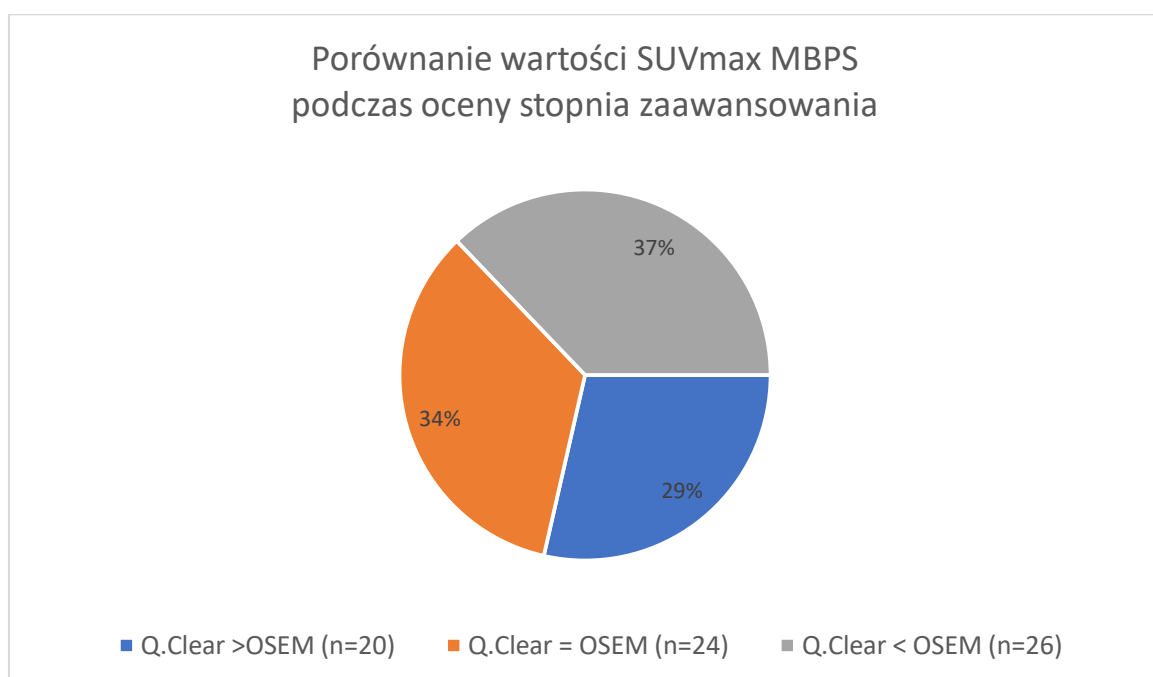


Rycina 4. Wykres średnich wartości SUVmax MBPS, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, w trakcie oceny stopnia zaawansowania



Porównując ze sobą uzyskane wartości w poszczególnych badaniach, stwierdzono, że wielkości SUVmax uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear były wyższe w 20 przypadkach (29%), takie same w 24 (34%) oraz niższe w 26 badaniach (37%) w porównaniu z wynikami otrzymanymi w przypadku oceny aktywności metabolicznej w oparciu o algorytm OSEM. Uzyskane wyniki analizy porównawczej obu algorytmów zaprezentowano na rycinie 5.

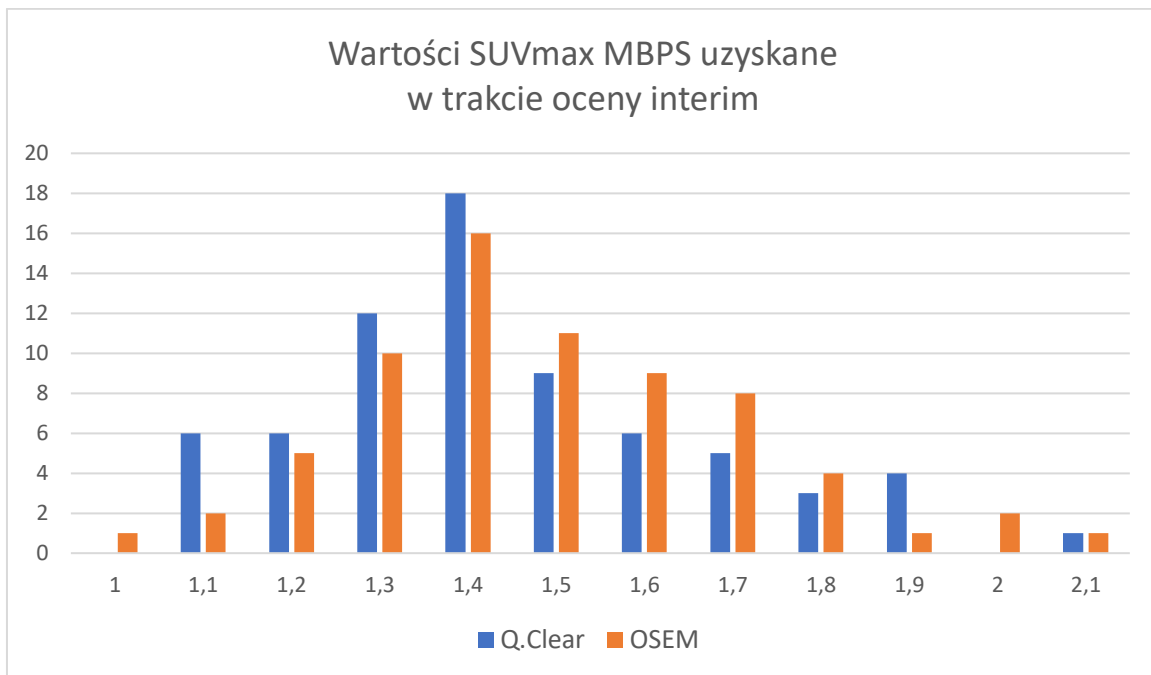
Rycina 5. Porównanie wartości SUVmax MBPS w poszczególnych badaniach, podczas oceny stopnia zaawansowania



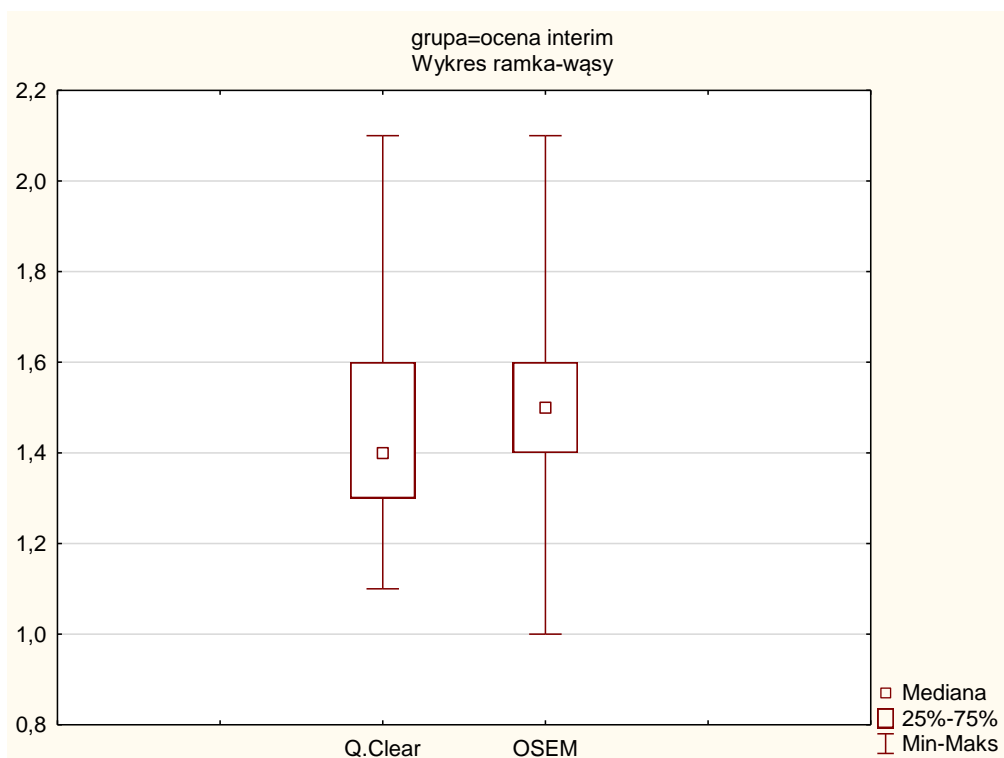
4.8.1.2. Ocena wartości SUVmax MBPS w badaniach w trakcie chemioterapii – ocena interim

W trakcie ponownej oceny aktywności metabolicznej MBPS w grupie badań i-PET, stosując Q.Clear, uzyskano wartości SUVmax w przedziale od 1,1 do 2,1, średnia i mediana wynosiły 1,4, natomiast w przypadku użycia algorytmu OSEM wartości SUVmax mieściły w zakresie od 1,0 do 2,1, a średnia i mediana wynosiły 1,5. Ze względu na brak normalnego rozkładu uzyskane wyniki przeanalizowano za pomocą testu Wilcoxon'a i stwierdzono różnicę istotną statystycznie ($p=0,03$). Otrzymane wyniki SUVmax MBPS umieszczono na rycinach 6 i 7.

Rycina 6. Wartości SUVmax MBPS uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny w trakcie stosowanej chemioterapii – ocena interim

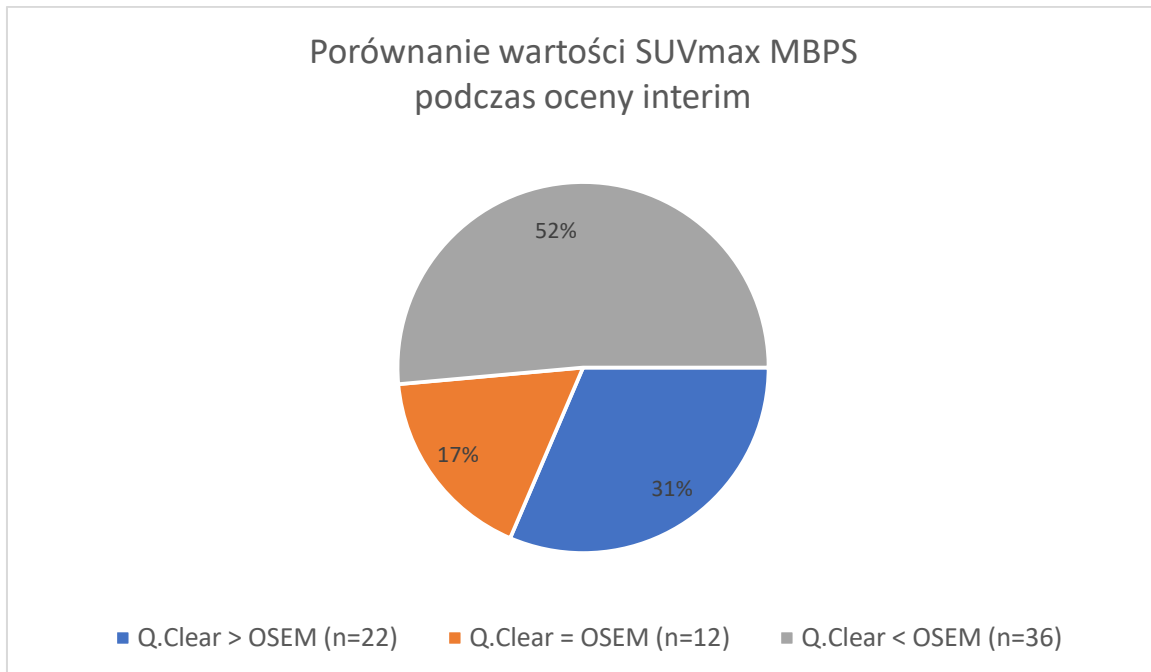


Rycina 7. Mediana wartości SUVmax MBPS, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny interim



Zestawiając ze sobą pozyskane wartości SUVmax w wybranych badaniach zaobserwowano, że przy użyciu Q.Clear były one wyższe u 22 pacjentów (31%), zgodne u 12 (17%) oraz niższe u 36 (52%) w porównaniu z algorytmem rekonstrukcyjnym OSEM. Porównanie otrzymanych wyników przedstawiono na rycinie 8.

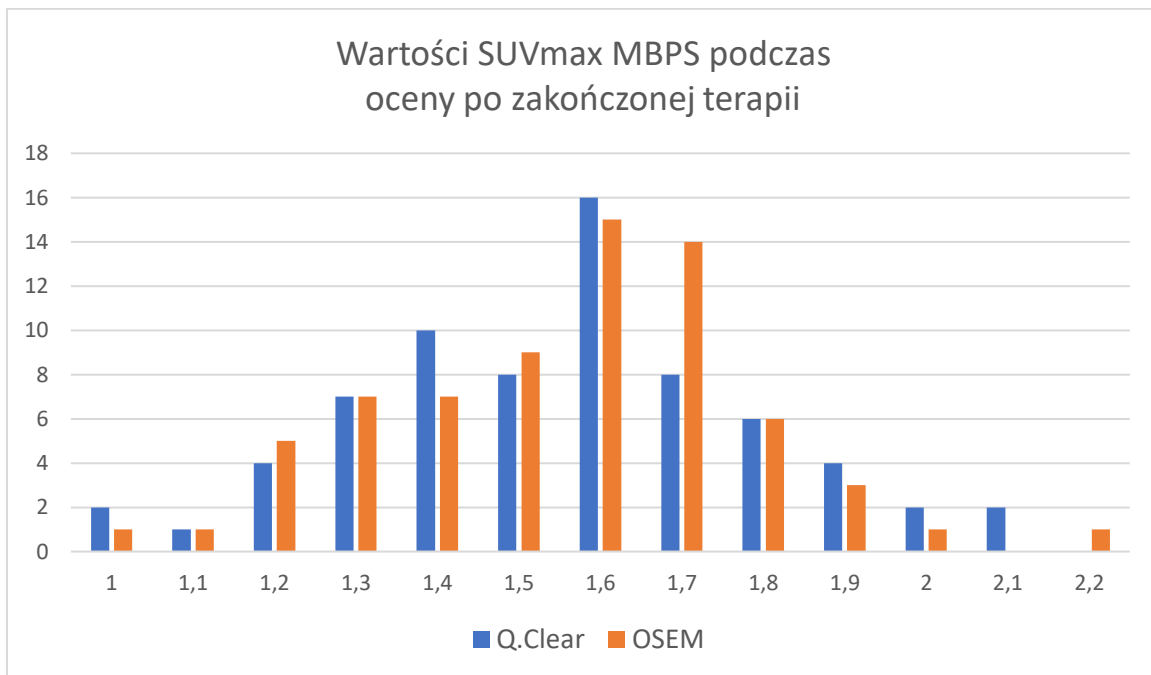
Rycina 8. Porównanie wartości SUVmax MBPS w poszczególnych badaniach, podczas oceny interim



4.8.1.3. Ocena wartości SUVmax MBPS w badaniach po zakończonej terapii

W grupie badań e-PET, używając Q.Clear, w regionie referencyjnym MBPS otrzymano wartości SUVmax w przedziale od 1,0 do 2,1, średnia i mediana wynosiły 1,6, a przy zastosowaniu OSEM mieściły się w zakresie od 1,0 do 2,2, natomiast średnia i mediana również wynosiły 1,6. Porównując uzyskane wartości SUVmax przy pomocy testu t-Studenta, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy algorytmem Q.Clear i OSEM ($p=0,89$). Osiągnięte wyniki wartości SUVmax dla obu algorytmów rekonstrukcyjnych przedstawiono na rycinach 9 i 10.

Rycina 9. Wartości SUVmax MBPS uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny po zakończonej terapii

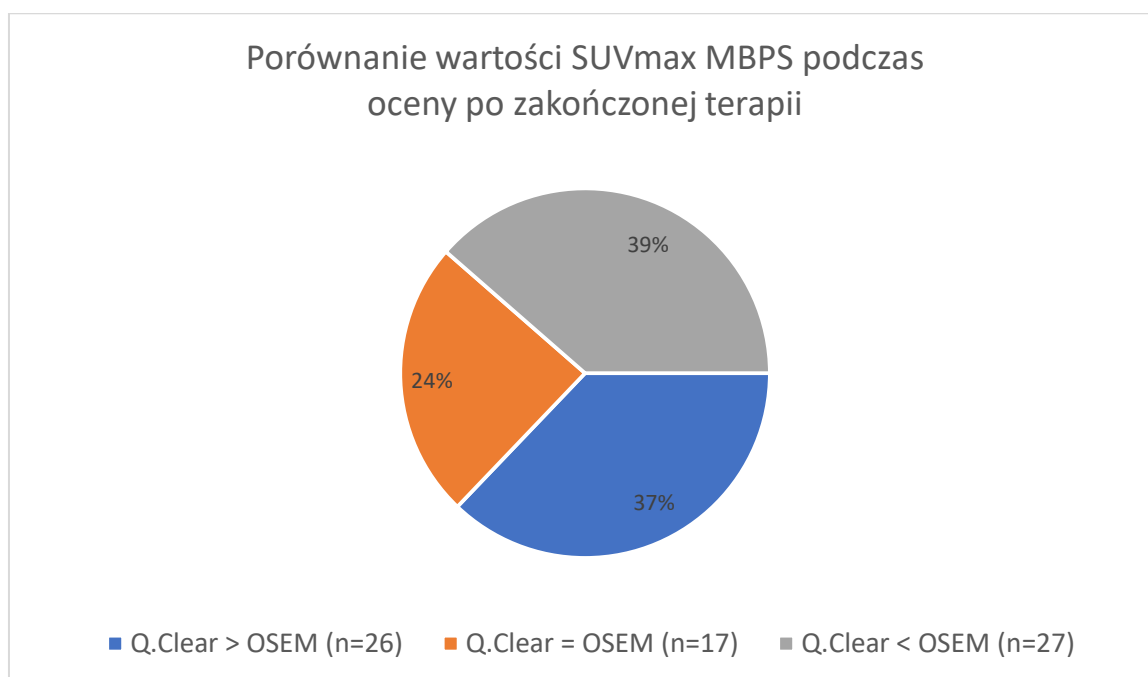


Rycina 10. Wykres średnich wartości SUVmax MBPS, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny po zakończonej terapii



W badaniach po zakończonej terapii, stosując Q.Clear wartości SUVmax były wyższe u 26 pacjentów (39%), zgodne u 17 (24%) oraz niższe u 27 (37%) w porównaniu z OSEM. Porównanie otrzymanych wyników przedstawiono na rycinie 11.

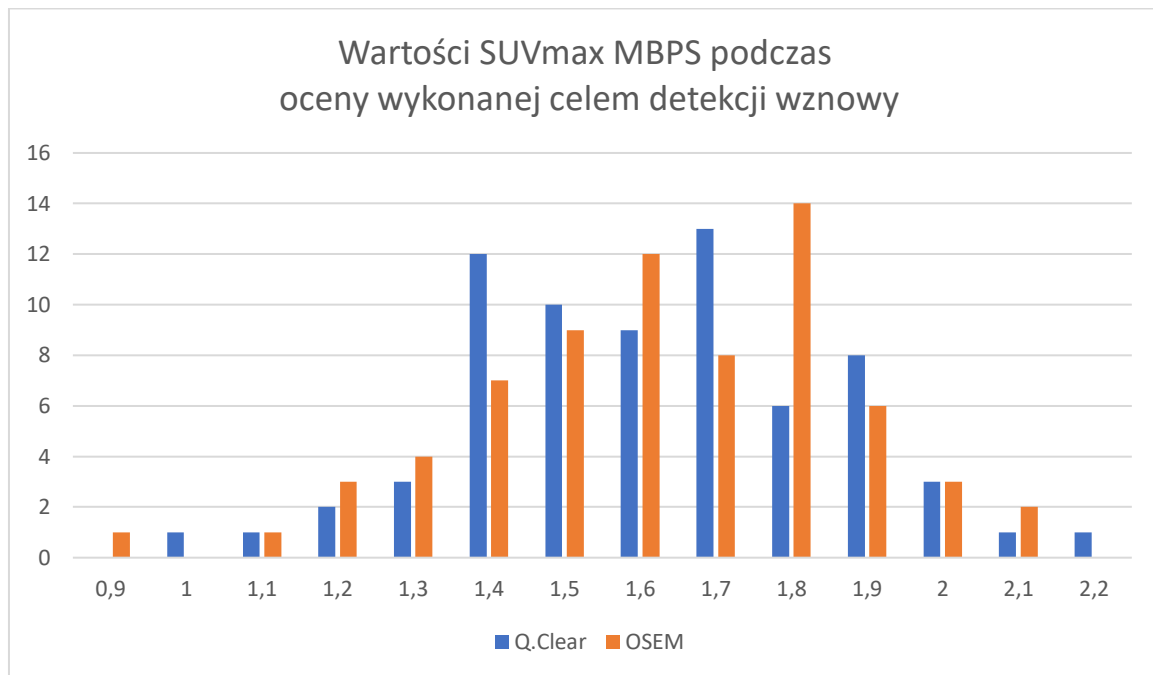
Rycina 11. Porównanie wartości SUVmax MBPS w poszczególnych badaniach, wykonanych po zakończonej terapii



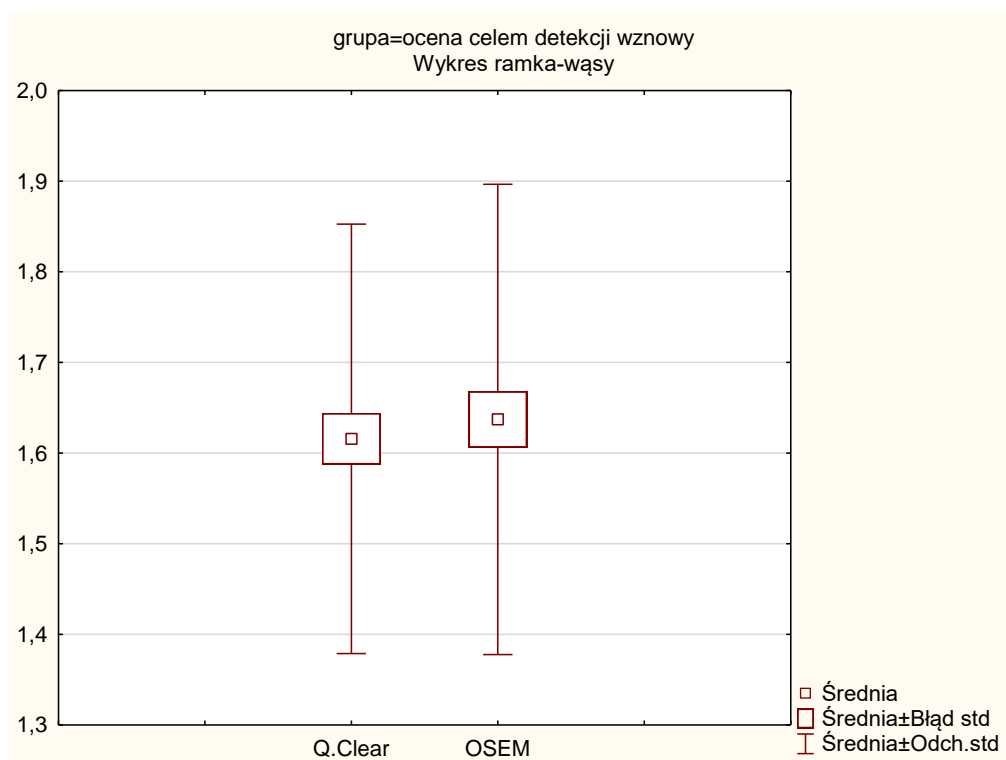
4.8.1.4. Ocena wartości SUVmax MBPS w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy

Stosując algorytm Q.Clear, otrzymano wartości SUVmax w przedziale od 1,0 do 2,2, średnia i mediana wynosiły 1,6, a przy zastosowaniu OSEM w zakresie od 0,9 do 2,1, średnia i mediana również 1,6. Analiza statystyczna wykonana za pomocą testu t-Studenta nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami SUVmax uzyskanymi przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych ($p=0,28$). Uzyskane wyniki i SUVmax zaprezentowano na rycinach 12 i 13.

Rycina 12. Wartości SUVmax MBPS uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy

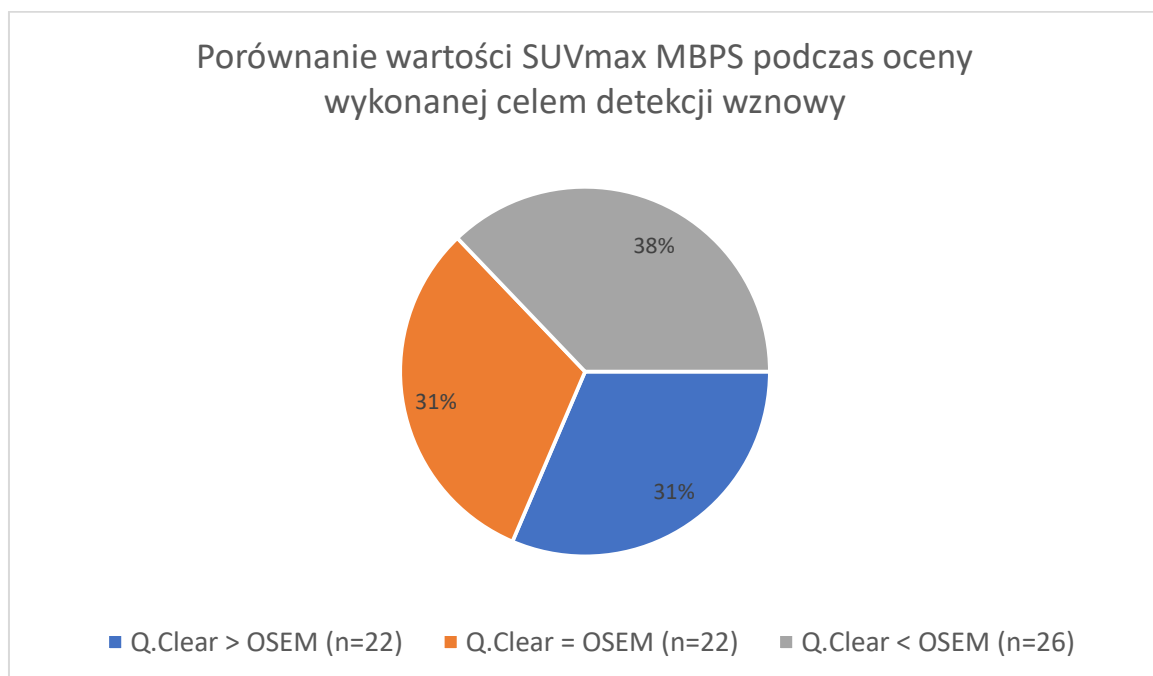


Rycina 13. Wykres średnich wartości SUVmax MBPS, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy



Porównując otrzymane wartości SUVmax w poszczególnych badaniach stwierdzono, że przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear były wyższe w 22 przypadkach (31%), zgodne w 22 (31%) oraz niższe w 26 badaniach (38%) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w oparciu o algorytm OSEM. Otrzymane wyniki analizy porównawczej Q.Clear i OSEM zaprezentowano na rycinie 14.

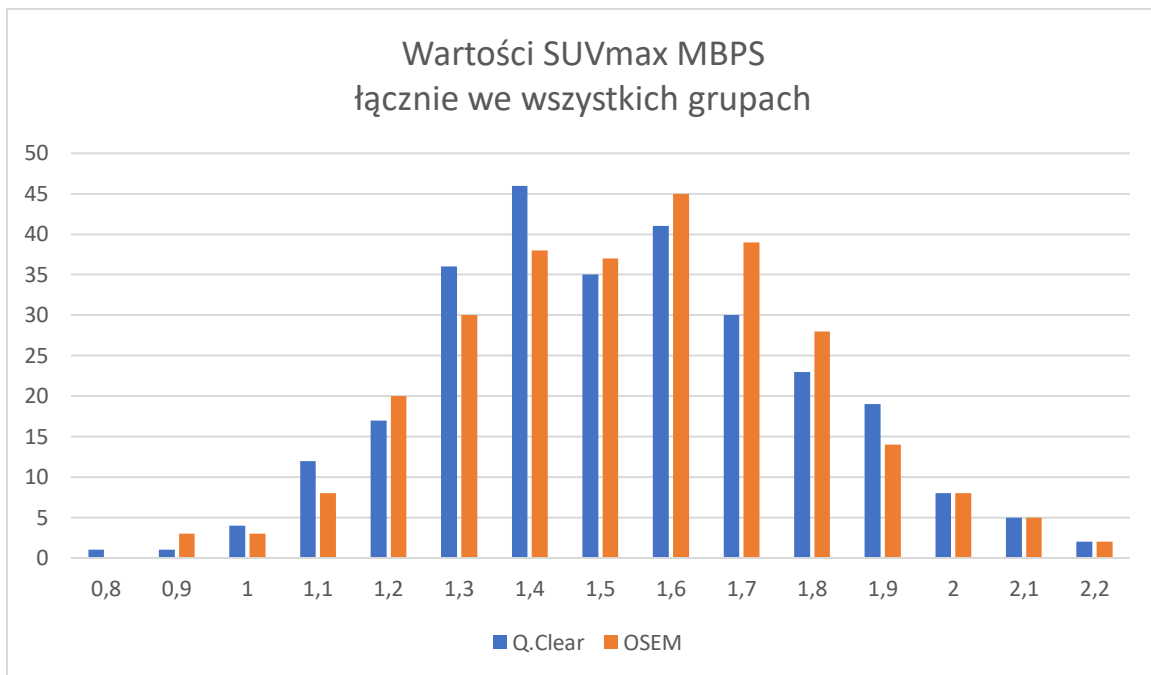
Rycina 14. Porównanie wartości SUVmax MBPS w poszczególnych badaniach, podczas oceny celem detekcji wznowy



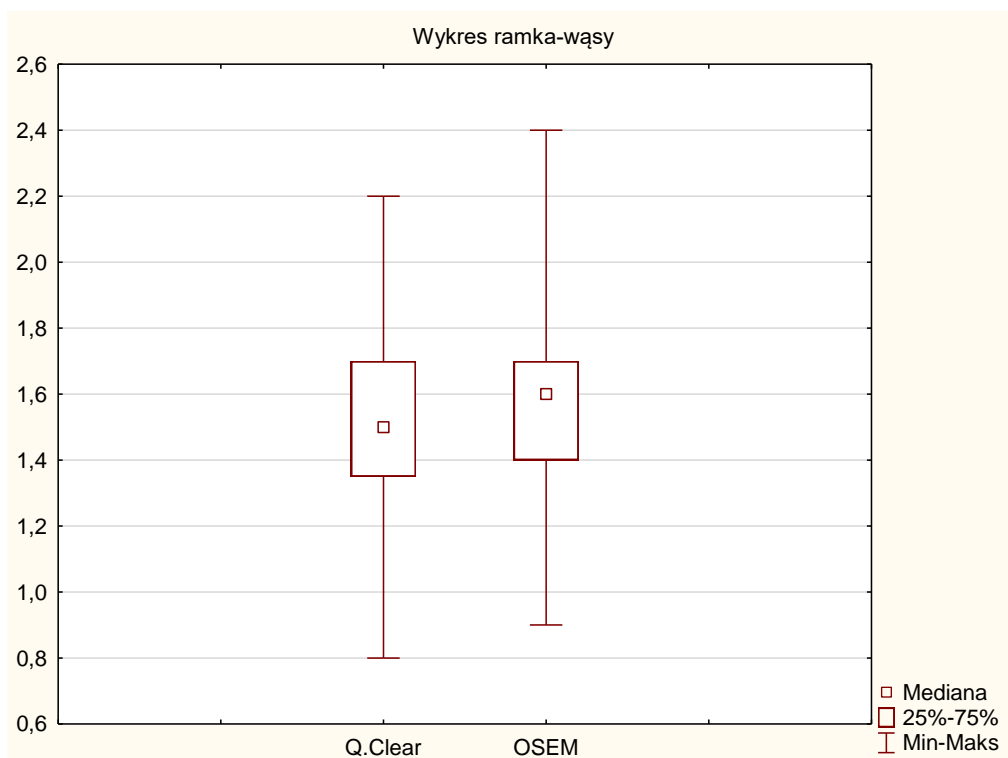
4.8.1.5. Podsumowanie i analiza porównawcza wszystkich wartości SUVmax MBPS

Podsumowując 280 badań PET-CT, zaobserwowano, że przy użyciu algorytmu Q.Clear wartości SUVmax MBPS mieściły się w przedziale od 0,8 do 2,2, średnia i mediana wynosiły 1,5, natomiast przy użyciu OSEM w zakresie od 0,9 do 2,2, średnia 1,5 i mediana 1,6. Ze względu na brak normalnego rozkładu danych, do porównania wartości SUVmax MBPS uzyskanych przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych wykorzystano test Wilcoxona, który nie wykazał istotnych statystycznie różnic ($p=0,13$). Otrzymane wyniki podsumowujące analizowane grupy pacjentów przedstawiono na rycinach 15 i 16.

Rycina 15. Wartości SUVmax MBPS uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań

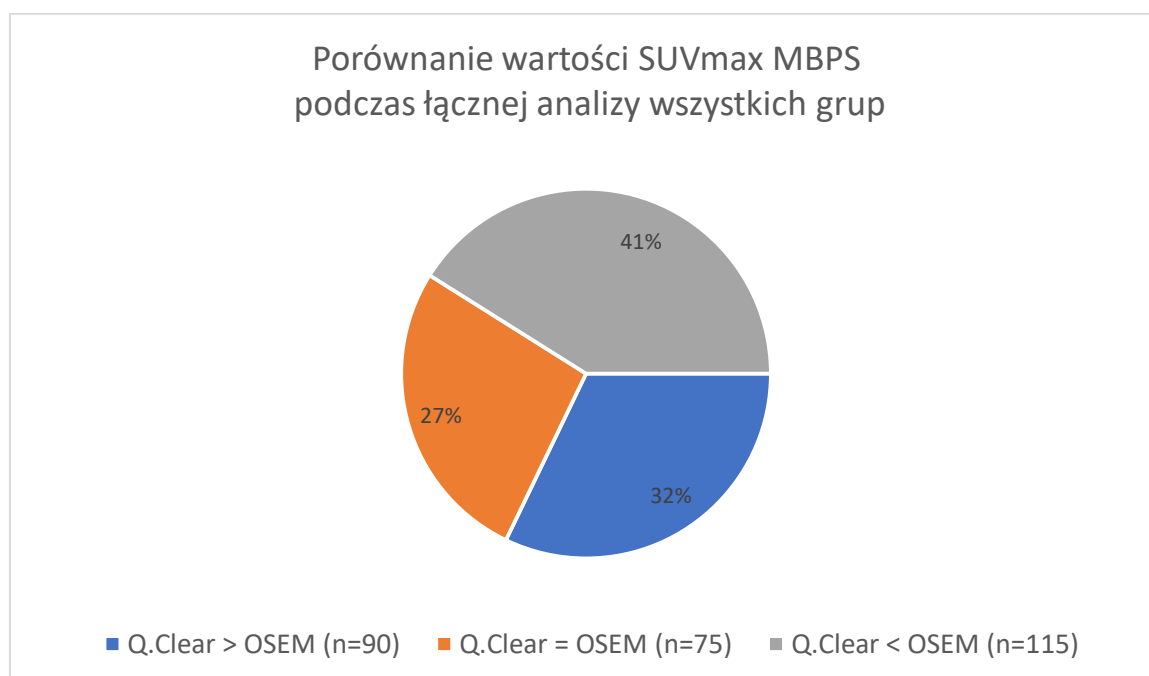


Rycina 16. Mediana wartości SUVmax MBPS, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań



Porównano wartości SUVmax w MBPS w czterech ocenianych grupach. Przy zastosowaniu Q.Clear stwierdzono wyższe wartości SUVmax łącznie w 90 badaniach (32%), zgodne w 75 (27%) oraz niższe w 115 badaniach (41%), w porównaniu z algorytmem OSEM. Wyniki analizy porównawczej obu algorytmów przedstawiono na rycinie 17.

Rycina 17. Porównanie wartości SUVmax MBPS w poszczególnych badaniach, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań

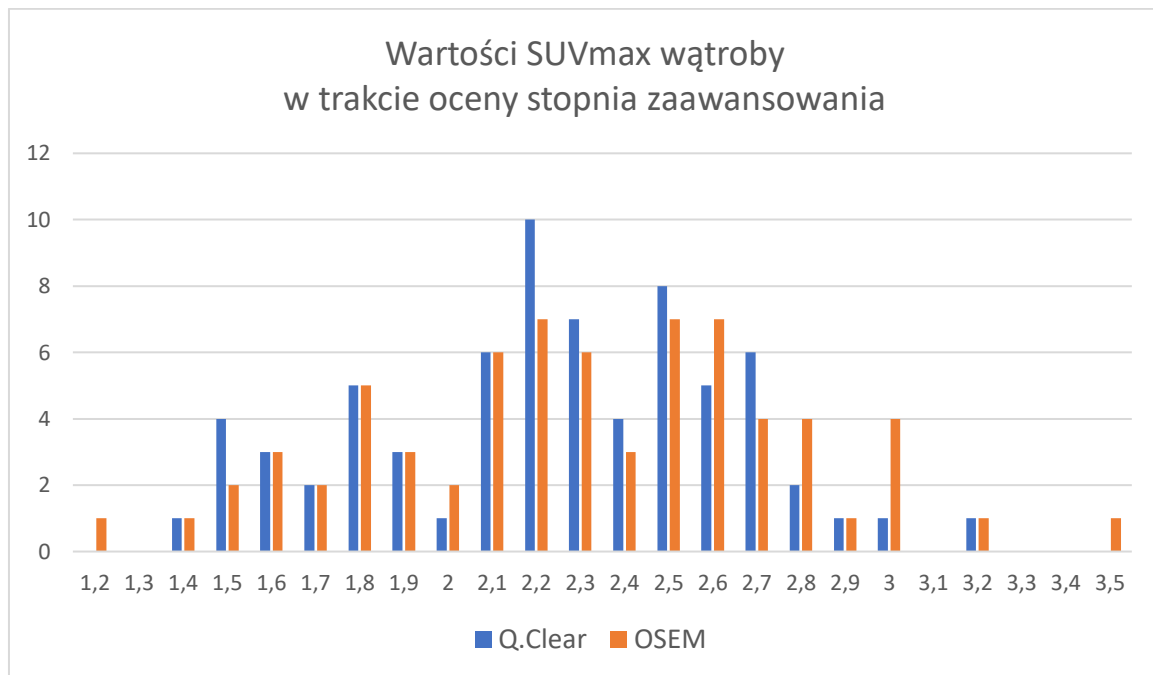


4.8.2. Ocena wartości SUVmax regionu referencyjnego wątroby

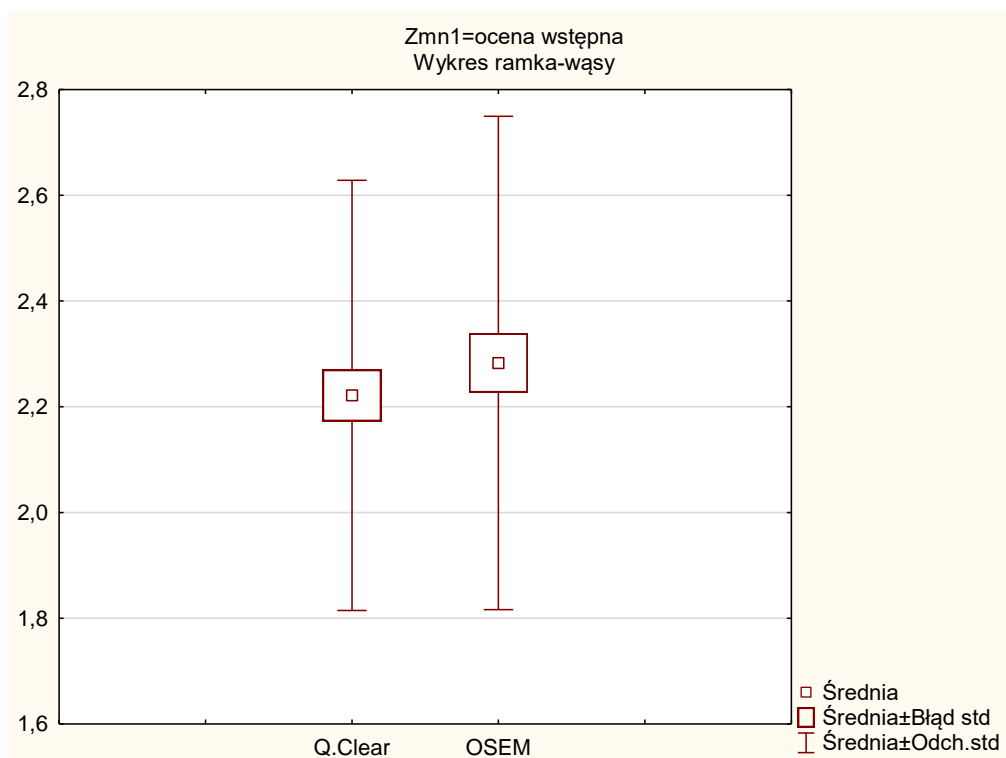
4.8.2.1. Ocena wartości SUVmax wątroby podczas oceny stopnia zaawansowania

Stosując algorytm Q.Clear, wartości SUVmax regionu referencyjnego wątroby mieściły się w przedziale od 1,4 do 3,2, a średnia i mediana wynosiły 2,2, a przy zastosowaniu OSEM mieściły się w zakresie od 1,2 do 3,5, średnia i mediana były równe 2,3. Za pomocą testu t-Studenta stwierdzono, że różnice w wartościach SUVmax w tej grupie badań są statystycznie istotne ($p=0,01$). Uzyskane wyniki SUVmax wątroby zaprezentowano na rycinach 18 i 19.

Rycina 18. Wartości SUVmax wątroby uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, w trakcie oceny stopnia zaawansowania

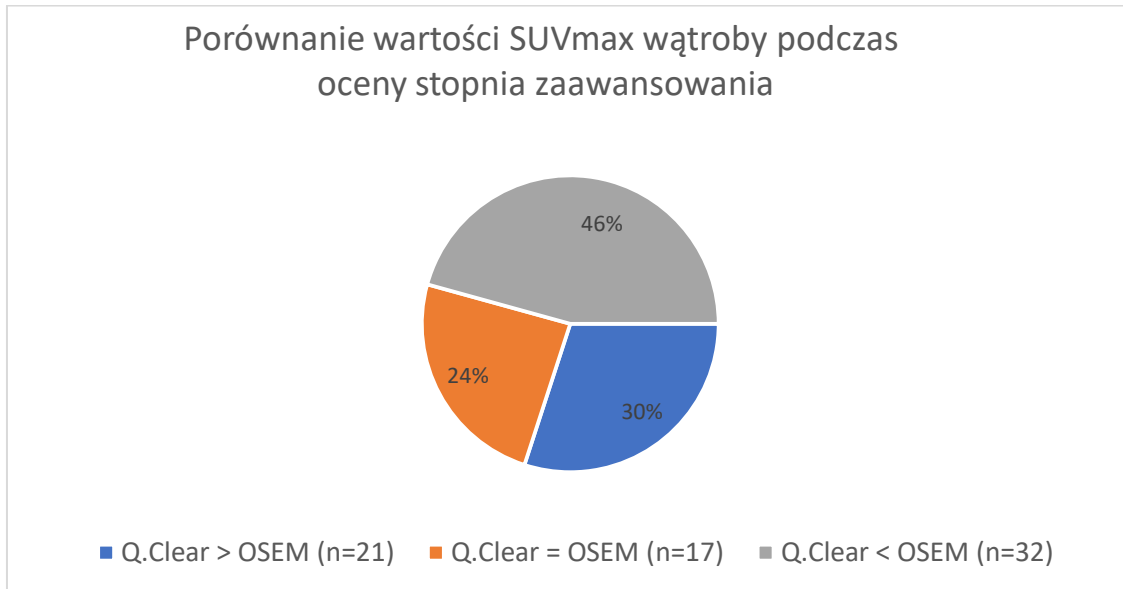


Rycina 19. Wykres średnich wartości SUVmax wątroby, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny stopnia zaawansowania



Porównując wartości SUVmax wątroby stwierdzono, że w trakcie stosowania Q.Clear były wyższe u 21 pacjentów (30%), zgodne u 17 (24%) oraz niższe u 32 (46%) w porównaniu z OSEM. Zestawienie otrzymanych wyników przedstawiono na rycinie 20.

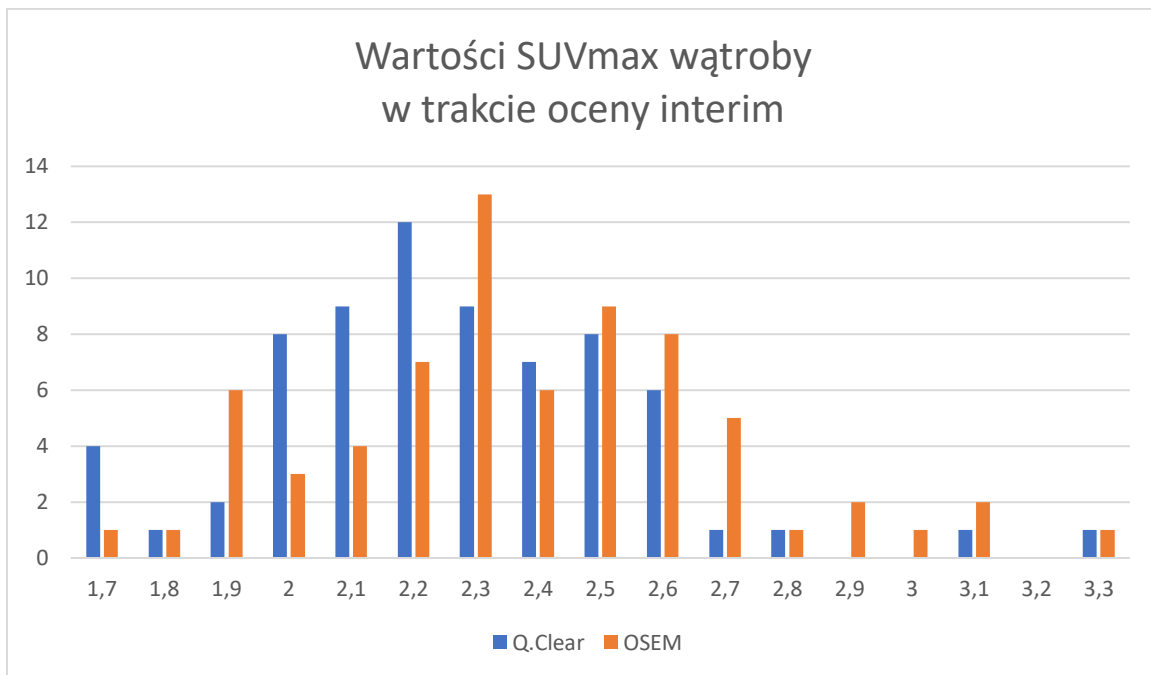
Rycina 20. Porównanie wartości SUVmax wątroby, w poszczególnych badaniach, podczas oceny stopnia zaawansowania



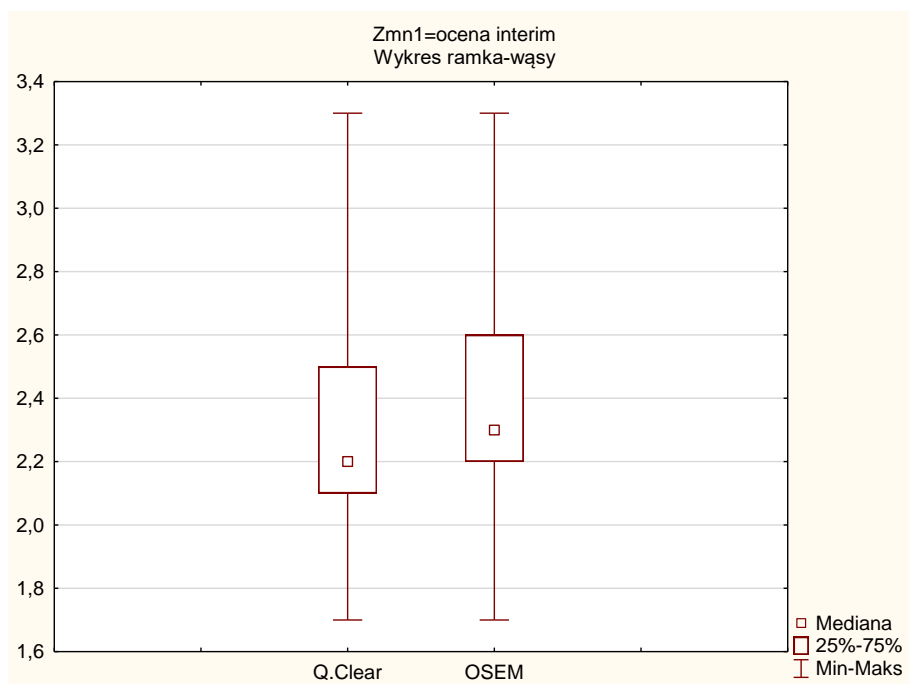
4.8.2.2. Ocena wartości SUVmax wątroby w badaniach w trakcie chemioterapii – ocena interim

W trakcie ponownej oceny stopnia wychwytu ^{18}F -FDG w wątrobie, w grupie badań i-PET, używając Q.Clear otrzymano wartości SUVmax w przedziale od 1,7 do 3,3, średnia 2,3 i mediana 2,4, a w trakcie zastosowania OSEM w zakresie od 1,7 do 3,3, średnia 2,4 i mediana 2,3. Ze względu na brak rozkładu normalnego, analiza statystyczna została wykonana przy zastosowaniu testu Wilcoxona i wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi danymi ($p < 0,001$). Osiągnięte wartości SUVmax dla obu algorytmów rekonstrukcyjnych przedstawiono na rycinach 21 i 22.

Rycina 21. Wartości SUVmax wątroby uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny w trakcie chemioterapii - ocena interim

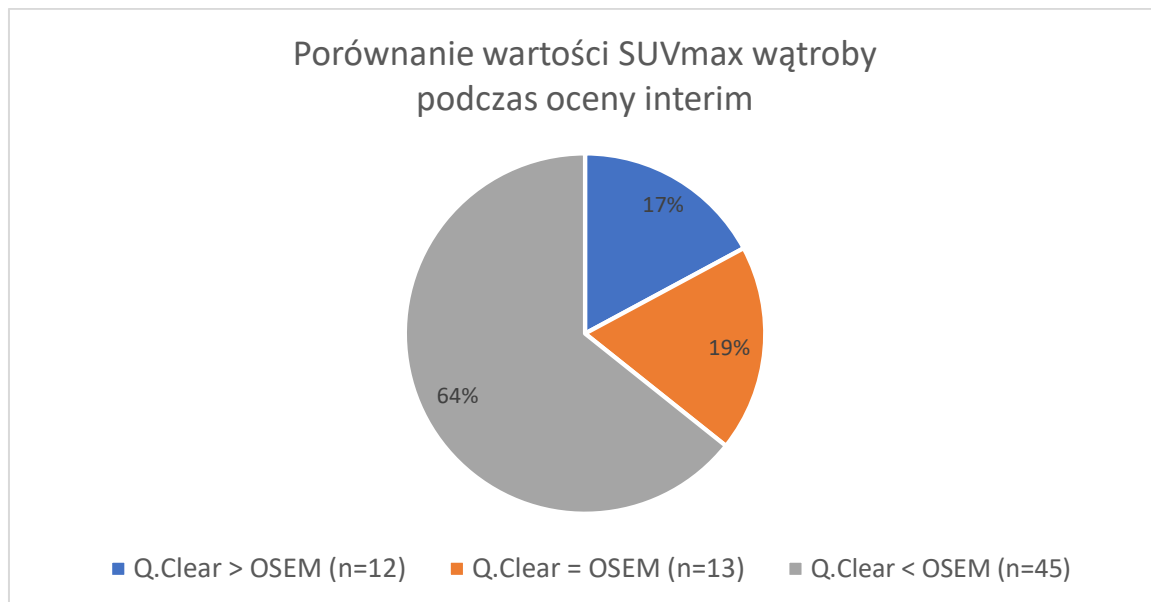


Rycina 22. Mediana wartości SUVmax wątroby, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny w trakcie chemioterapii – ocena interim



Porównując otrzymane wartości SUVmax w poszczególnych badaniach stwierdzono, że przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear były wyższe w 12 przypadkach (17%), zgodne w 13 (19%) oraz niższe w 45 badaniach (64%) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w oparciu o algorytm OSEM. Otrzymane wyniki analizy porównawczej zaprezentowano na rycinie 23.

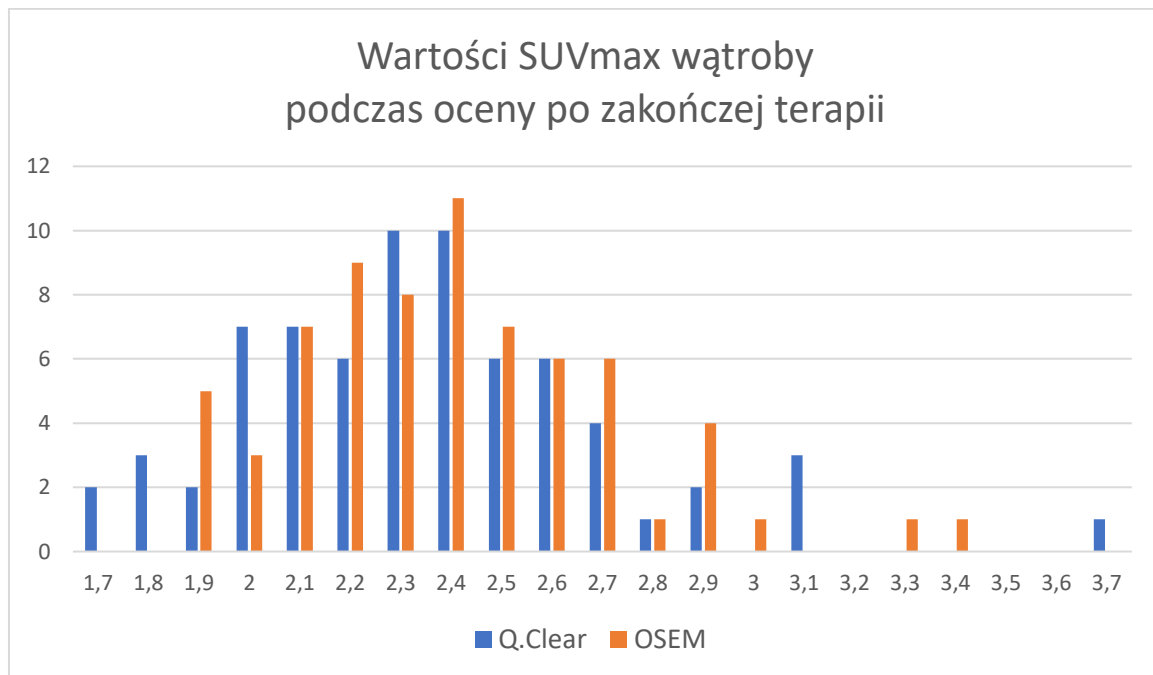
Rycina 23. Porównanie wartości SUVmax wątroby, w poszczególnych badaniach podczas oceny w trakcie chemioterapii – ocena interim



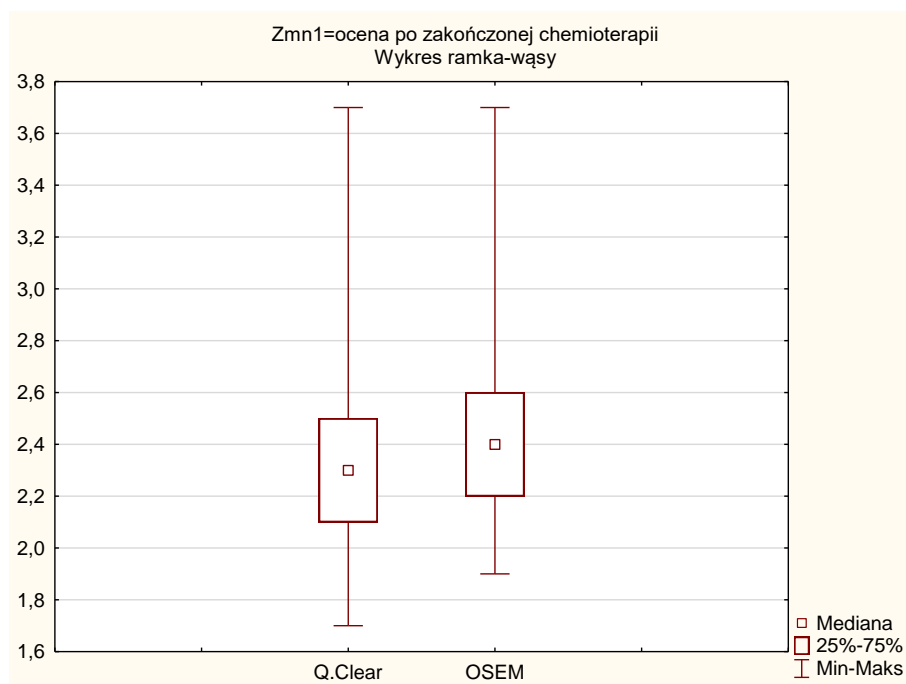
4.8.2.3. Ocena wartości SUVmax wątroby w badaniach po zakończonej terapii

Podczas ponownej oceny stopnia wychwytu ^{18}F -FDG w wątrobie, w grupie badań e-PET, stosując Q.Clear otrzymano wartości SUVmax w przedziale od 1,7 do 3,1, średnia 2,4 i mediana 2,3, a w trakcie zastosowania OSEM w zakresie od 1,9 do 3,7, średnia i mediana wynosiły 2,4. Ze względu na brak normalnego rozkładu badanych wartości SUVmax, do oceny statystycznej użyto testu Wilcozona, który wykazał brak istotnej statystycznie różnicę pomiędzy otrzymanymi wartościami SUVmax ($p=0,1$). Otrzymane wyniki wartości SUVmax dla obu algorytmów rekonstrukcyjnych przedstawiono na rycinach 24 i 25.

Rycina 24. Wartości SUVmax wątroby uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny po zakończonej terapii

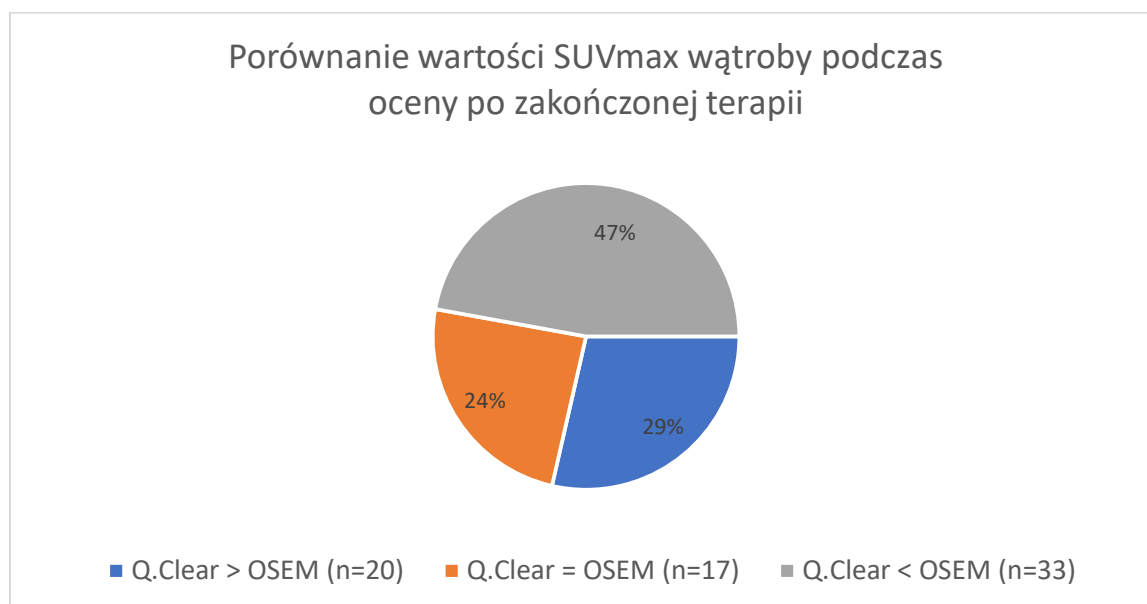


Rycina 25. Mediana wartości SUVmax wątroby, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny po zakończonej terapii



Porównując wartości SUVmax wątroby w badaniach odnotowano, że w trakcie stosowania Q.Clear były wyższe u 20 pacjentów (29%), zgodne u 17 (24%) oraz niższe u 33 (47%) w porównaniu z OSEM. Porównanie otrzymanych wyników zaprezentowano na rycinie 26.

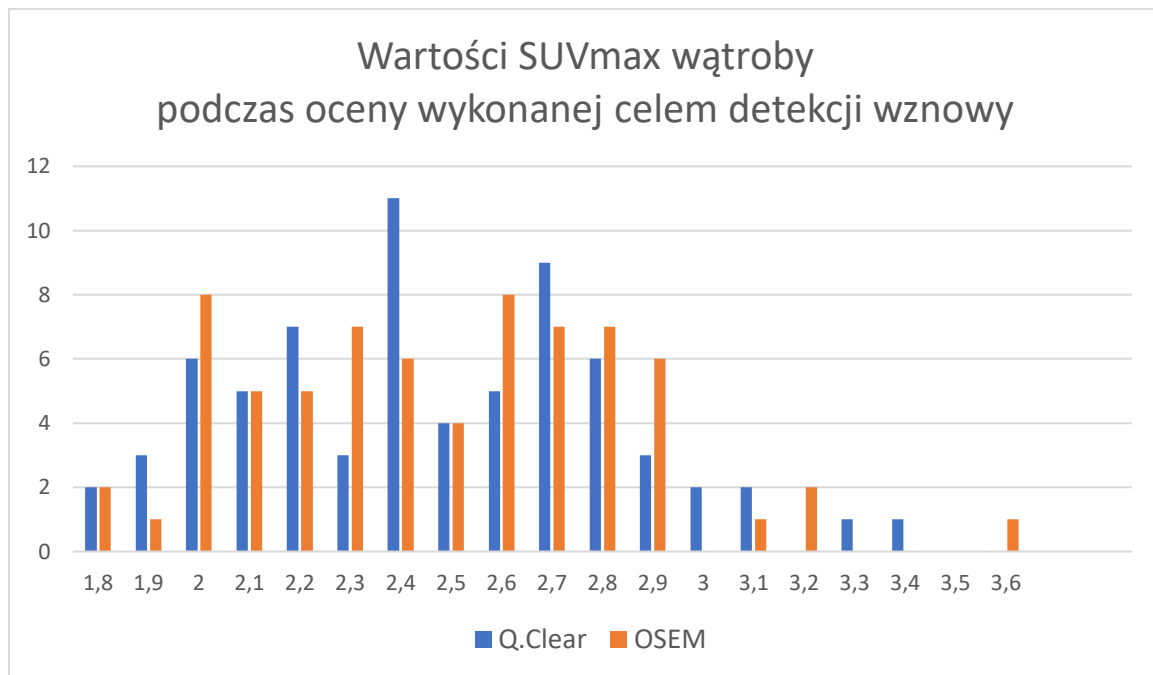
Rycina 26. Porównanie wartości SUVmax wątroby, w poszczególnych badaniach podczas oceny po zakończonej terapii



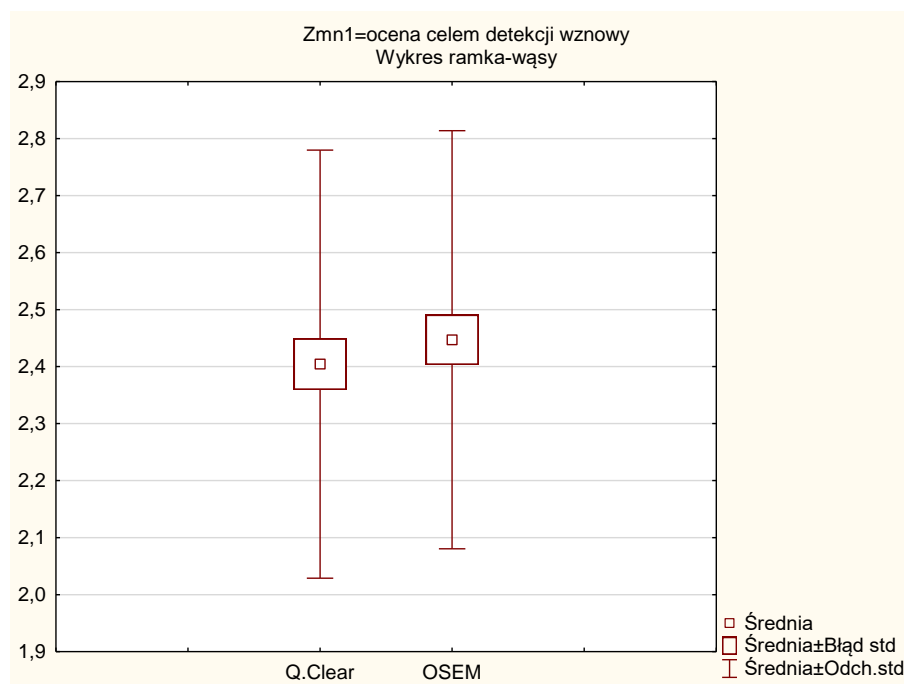
4.8.2.4. Ocena wartości SUVmax wątroby w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy

Na potrzeby pracy doktorskiej w grupie pacjentów, u których wykonywano badanie r-PET przeprowadzono dodatkową analizę wartości SUVmax wątroby. W trakcie stosowania algorytmu Q.Clear otrzymano wartości SUVmax w przedziale od 1,7 do 3,4, średnia i mediana 2,4. Natomiast przy analizie badań za pomocą OSEM wartości SUVmax mieściły się w przedziale od 1,8 do 3,6, średnia i mediana również wynosiły 2,4. Przy zastosowaniu testu t-Studenta nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmierzonych wartościach SUVmax w badanej grupie ($p=0,066$). Uzyskane wyniki SUVmax przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych przedstawiono na rycinach 27 i 28.

Rycina 27. Wartości SUVmax wątroby uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy

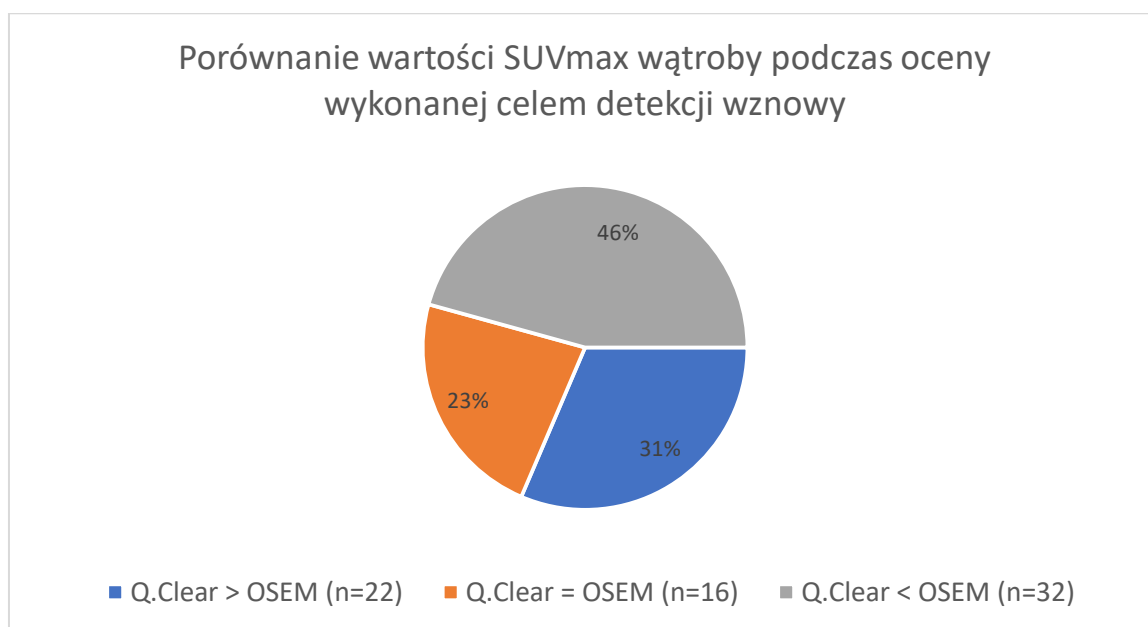


Rycina 28. Wykres średnich wartości SUVmax wątroby, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy



Porównując wartości SUVmax wątroby zaobserwowano, że w trakcie analizy przy użyciu algorytmu Q.Clear były wyższe u 22 pacjentów (31%), zgodne u 16 (23%) oraz niższe u 32 (46%) w porównaniu z OSEM. Otrzymane wyniki przedstawiono na rycinie 29.

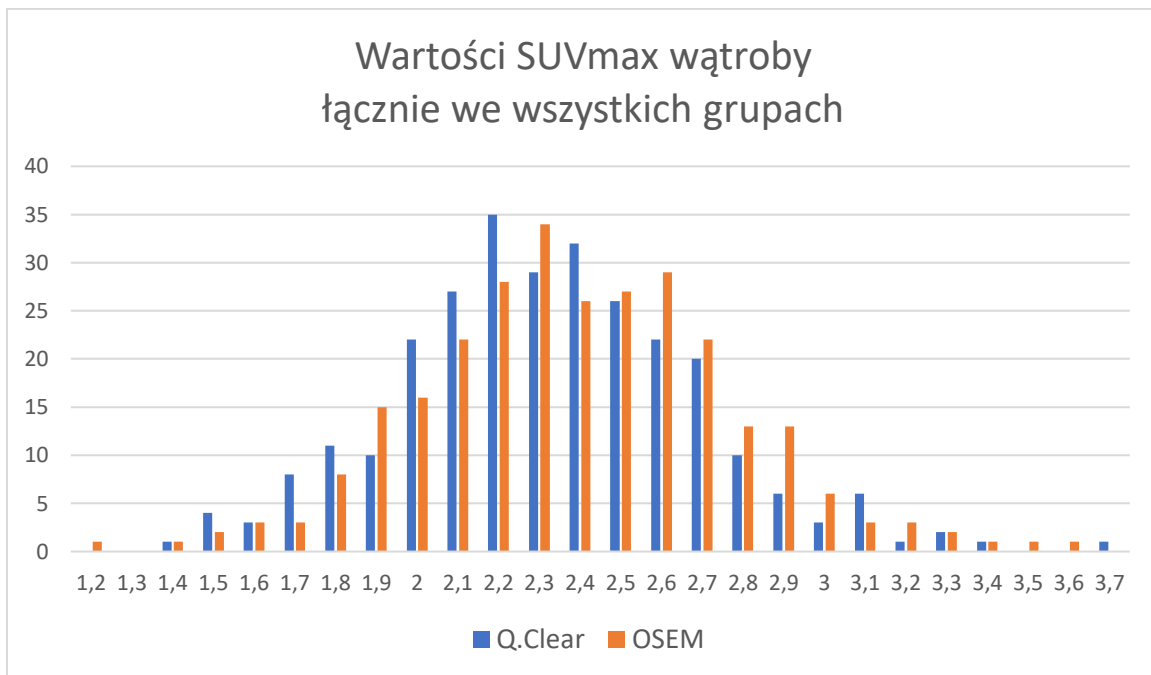
Rycina 29. Porównanie wartości SUVmax wątroby, w poszczególnych badaniach podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy



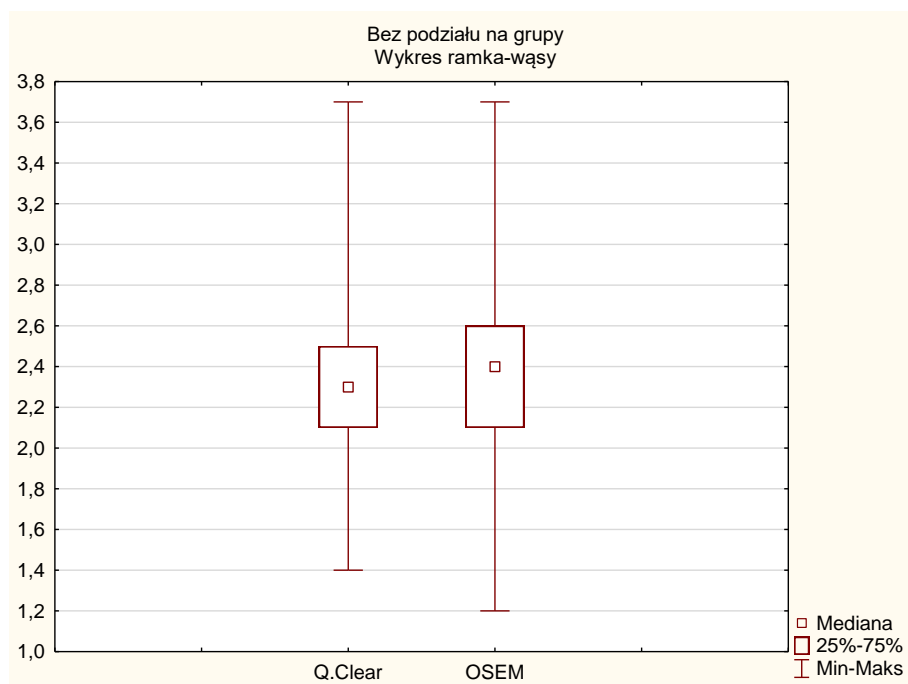
4.8.2.5. Podsumowanie i analiza porównawcza wszystkich wartości SUVmax wątroby

Analizując łącznie 280 badań PET-CT przy użyciu algorytm Q.Clear zaobserwowano wartości SUVmax wątroby w przedziale od 1,4 do 3,7, średnia i mediana wynosiły 2,3, natomiast przy użyciu OSEM od 1,2 do 3,7, a średnia i mediana 2,4. Za pomocą testu Wilcozona porównano zmierzone wartości SUVmax wątroby uzyskane przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych łącznie w 280 badaniach uzyskując wniosek o istotnej statystycznej różnicy ($p < 0,001$). Otrzymane wyniki przedstawiono na rycinach 30 i 31.

Rycina 30. Wartości SUVmax wątroby uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań

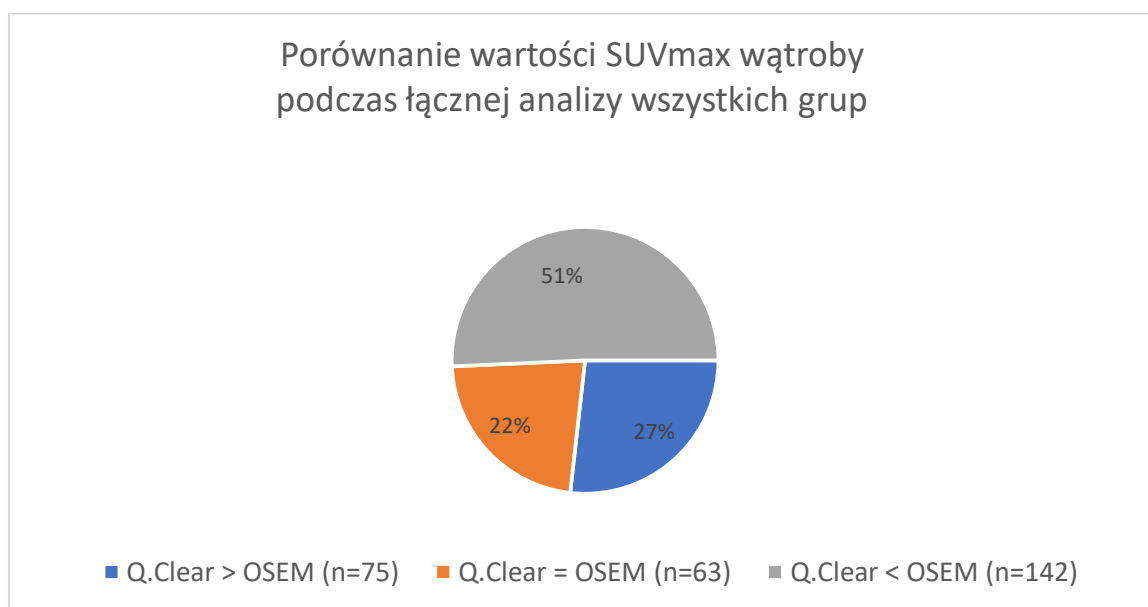


Rycina 31. Mediana wartości SUVmax wątroby, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań



Porównano wartości SUVmax łącznie w czterech analizowanych grupach. Przy zastosowaniu Q.Clear stwierdzono wyższe wartości SUVmax w 75 badaniach (27%), zgodne w 63 (22%) oraz niższe w 142 badaniach (51%), w porównaniu z algorytmem OSEM. Wyniki analizy porównawczej obu algorytmów przedstawiono na rycinie 32.

Rycina 32. Porównanie wartości SUVmax wątroby w poszczególnych badaniach, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań

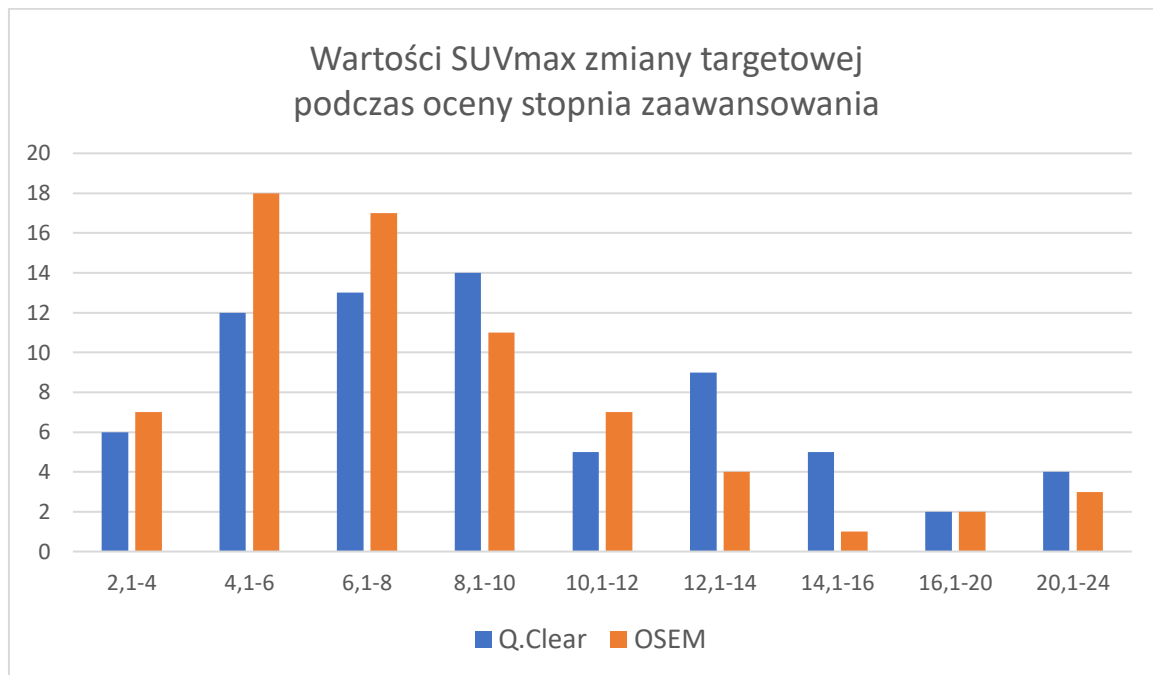


4.8.3. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej

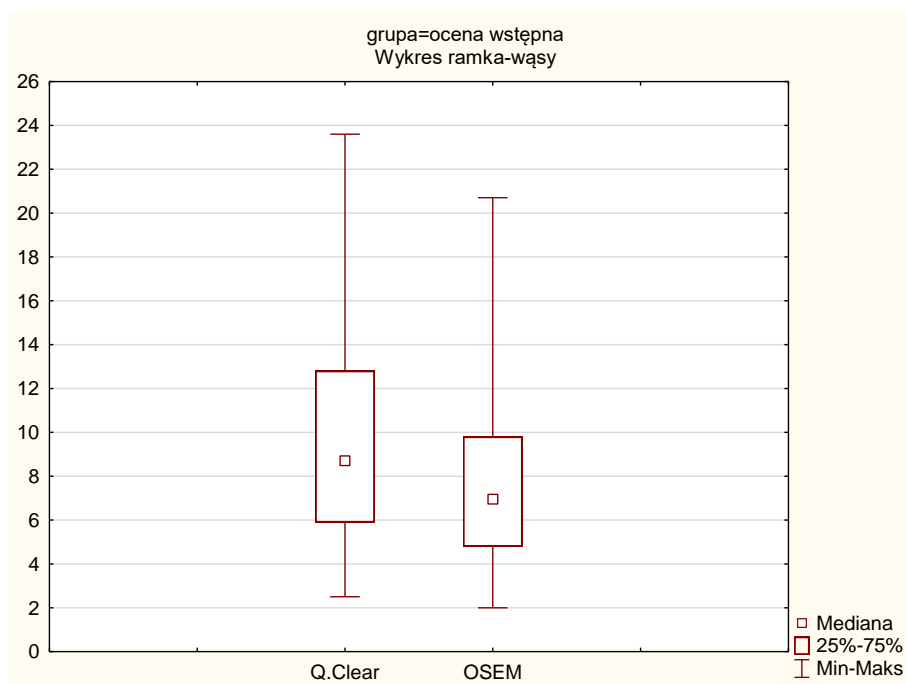
4.8.3.1. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej podczas oceny stopnia zaawansowania

W trakcie ponownej oceny aktywności metabolicznej zmian targetowych w grupie badań s-PET, przy zastosowaniu Q.Clear uzyskano wartości SUVmax w przedziale od 2,5 do 23,6, średnia 9,6 i mediana 8,7, a w przypadku użycia algorytmu OSEM w zakresie od 2,0 do 20,7, średnia 8,1 i mediana 7,0. Porównując uzyskane wyniki za pomocą testu Wilcoxona, wykazano ich istotną statystycznie różnicę ($p < 0,001$). Uzyskane wyniki SUVmax zmian targetowych w poszczególnych przedziałach wartości umieszczono na rycinach 33 i 34.

Rycina 33. Wartości SUVmax zmiany targetowej uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny stopnia zaawansowania

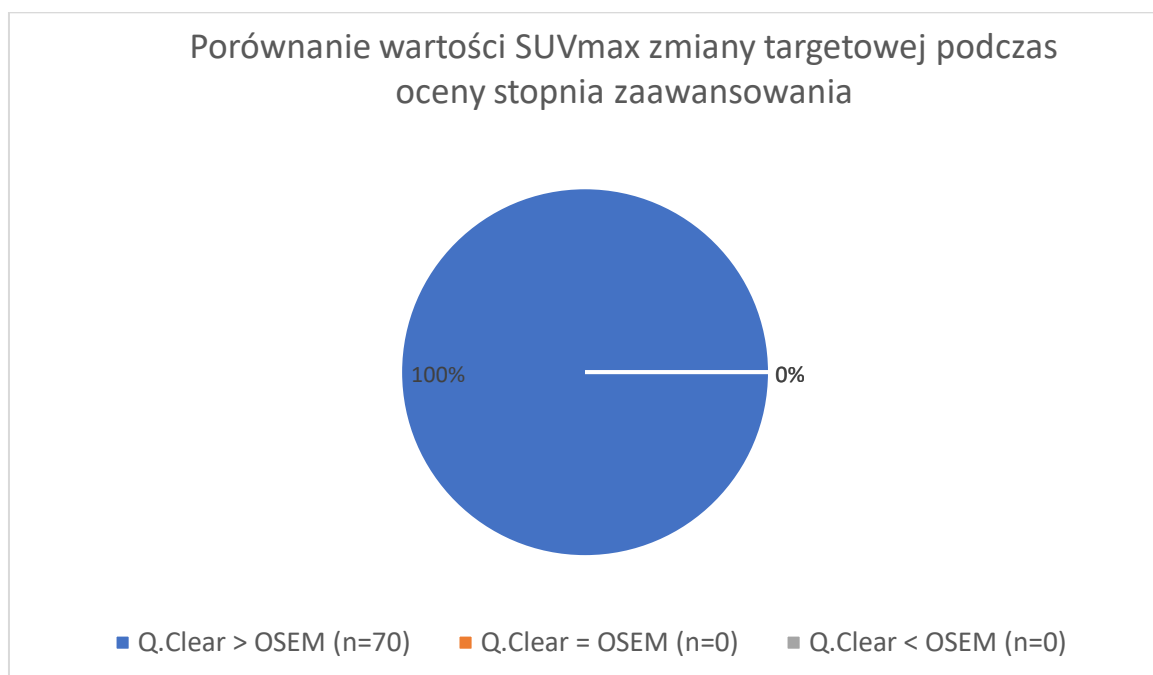


Rycina 34. Mediana wartości SUVmax zmiany targetowej, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny stopnia zaawansowania



Porównując uzyskane wartości SUVmax w obrębie zmian targetowych zaobserwowano, że we wszystkich 70 badaniach PET-CT były one wyższe gdy analizy dokonywane przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear. Nie stwierdzono przypadków, w których wartości SUVmax w poszczególnych badaniach były zgodne lub wyższe podczas zastosowaniu OSEM. Otrzymane wartości zaprezentowano na rycinie 35.

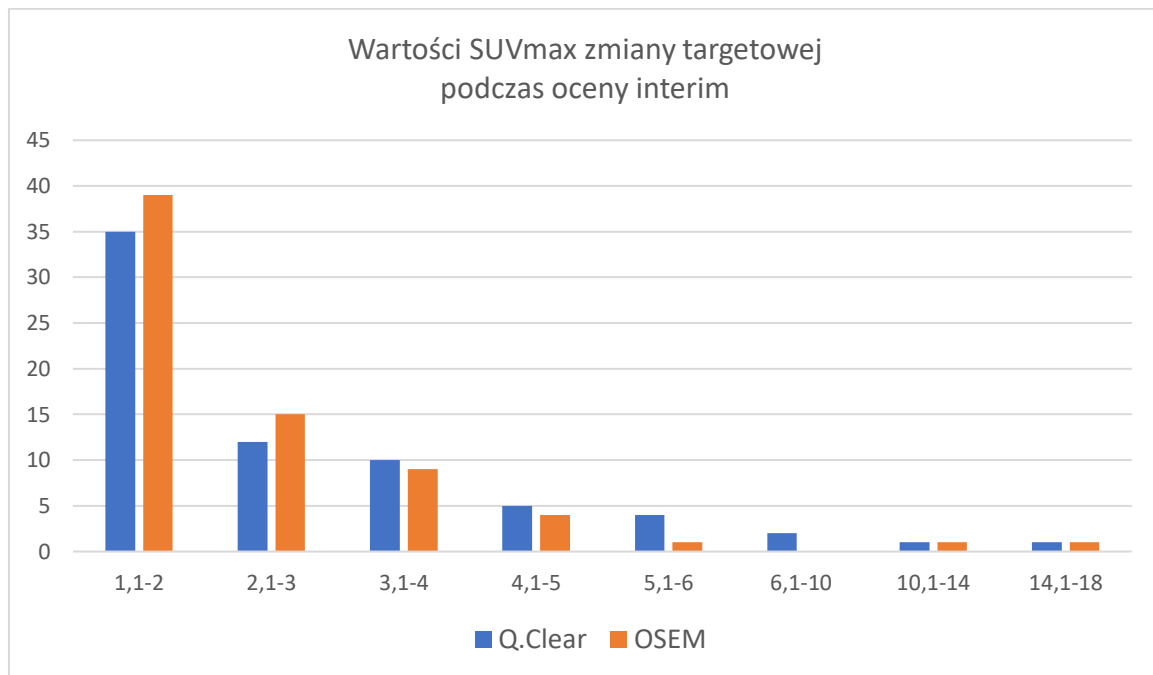
Rycina 35. Porównanie wartości SUVmax zmiany targetowej w poszczególnych badaniach, podczas oceny stopnia zaawansowania



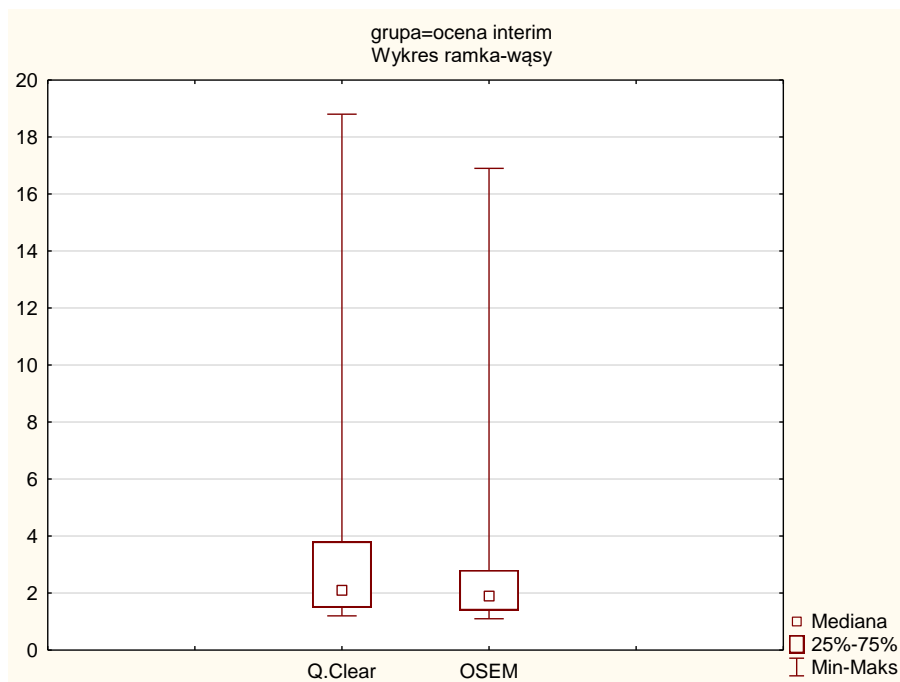
4.8.3.2. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach w trakcie chemioterapii – ocena interim

Podczas ponownej oceny stopnia wychwytu ^{18}F -FDG w zmianach targetowych w badaniach i-PET, stosując Q.Clear otrzymano wartości SUVmax w przedziale od 1,2 do 18,8, średnia 3,1 i mediana 2,1, a w trakcie zastosowania OSEM w zakresie od 1,1 do 16,9, średnia 2,6 i mediana 1,9. Zmierzone wartości SUVmax poddano analizie statystycznej przy użyciu testu Wilcozona uzyskując istotną statystycznie różnicę pomiędzy nimi ($p < 0,001$). Otrzymane pomiary SUVmax w poszczególnych przedziałach wartości przedstawiono na rycinach 36 i 37.

Rycina 36. Wartości SUVmax zmiany targetowej uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny w trakcie chemioterapii – ocena interim

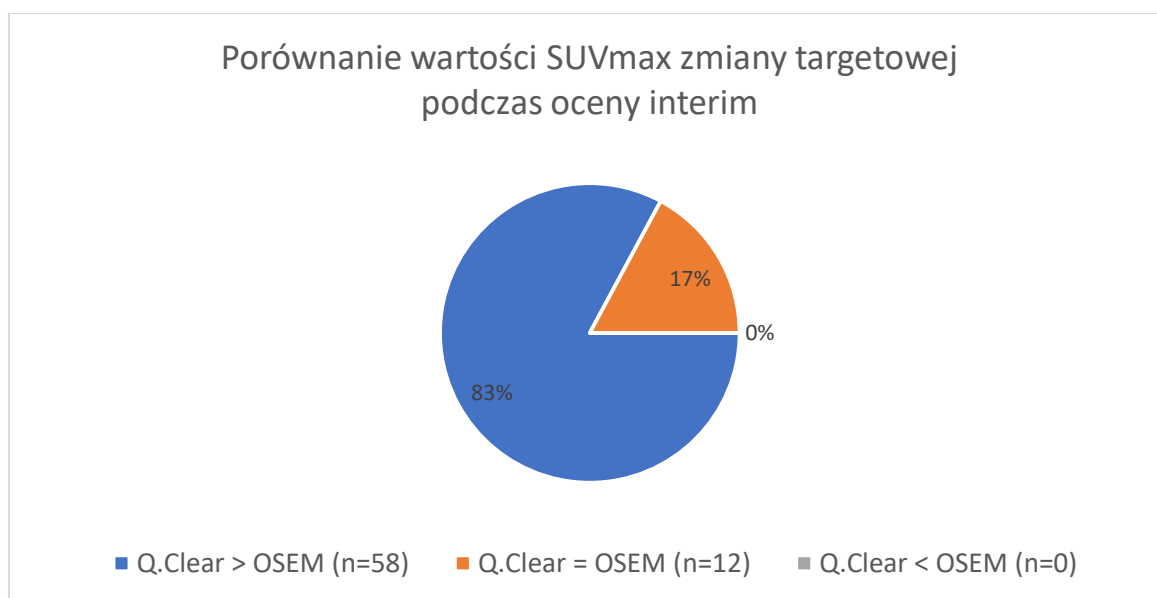


Rycina 37. Mediana wartości SUVmax zmiany targetowej, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny w trakcie chemioterapii – ocena interim



Porównując wartości SUVmax zmian targetowych odnotowano, że w trakcie stosowania Q.Clear były wyższe u 58 pacjentów (83%) oraz zgodne u 12 (17%) w porównaniu z OSEM. Nie stwierdzono przypadków w których zmierzony poziom aktywności metabolicznej przy użyciu OSEM był wyższy w porównaniu do algorytmu Q.Clear. Porównanie otrzymanych wyników przedstawiono na rycinie 38.

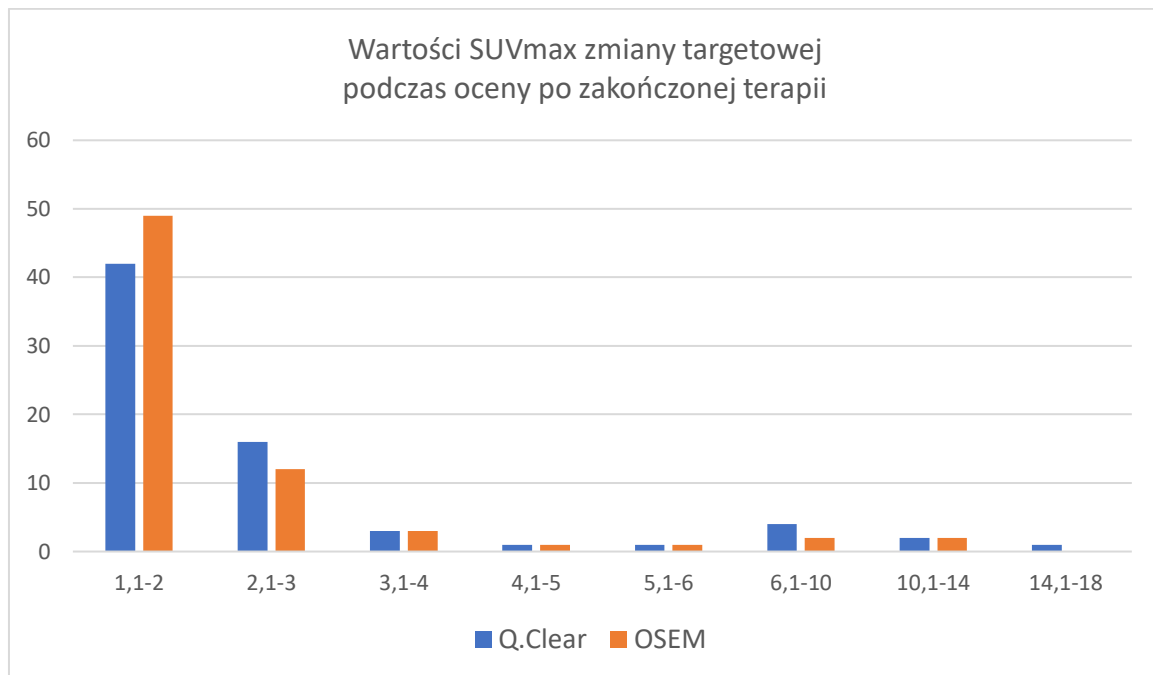
Rycina 38. Porównanie wartości SUVmax zmiany targetowej w poszczególnych badaniach, podczas oceny w trakcie chemioterapii – ocena interim



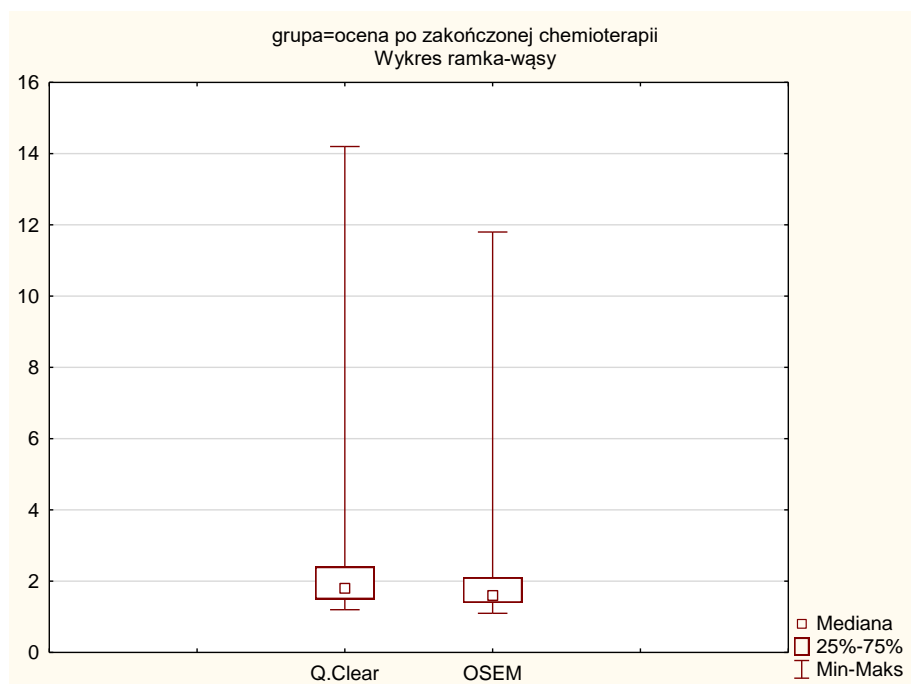
4.8.3.3. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach po zakończonej terapii

W trakcie ponownej oceny aktywności metabolicznej zmiany targetowej w badaniach e-PET, stosując Q.Clear uzyskano wartości SUVmax w przedziale od 1,2 do 14,2, średnia 2,7 i mediana 1,8, a w momencie użycia algorytmu OSEM w zakresie od 1,1 do 11,8, średnia 2,3 i mediana 1,6. Porównując uzyskane wyniki za pomocą testu Wilcozona wykazano ich istotną statystycznie różnicę ($p < 0,001$). Otrzymane wyniki SUVmax w poszczególnych przedziałach wartości, przedstawiono na rycinach 39 i 40.

Rycina 39. Wartości SUVmax zmiany targetowej uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny po zakończonej terapii

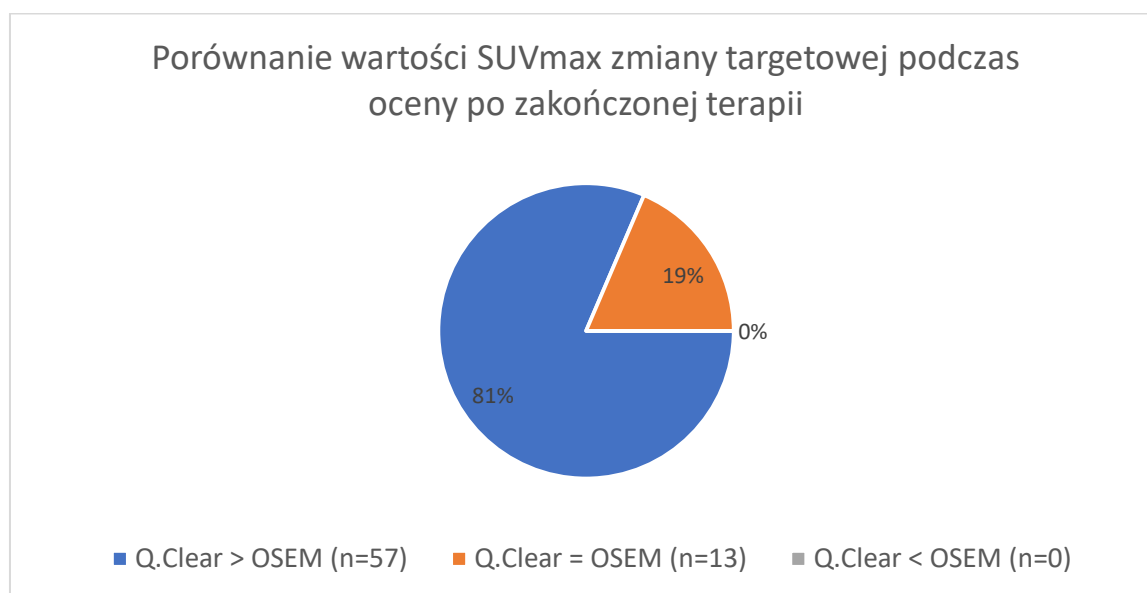


Rycina 40. Mediana wartości SUVmax zmiany targetowej, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny po zakończonej terapii



Porównując otrzymane wartości SUVmax w poszczególnych badaniach stwierdzono, że przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear były wyższe w 57 przypadkach (81%) oraz równe w 13 (19%) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w oparciu o algorytm OSEM. W żadnym z badań, przy użyciu OSEM, nie uzyskano wyższych wyników. Otrzymane wyniki analizy porównawczej Q.Clear i OSEM zaprezentowano na rycinie 41.

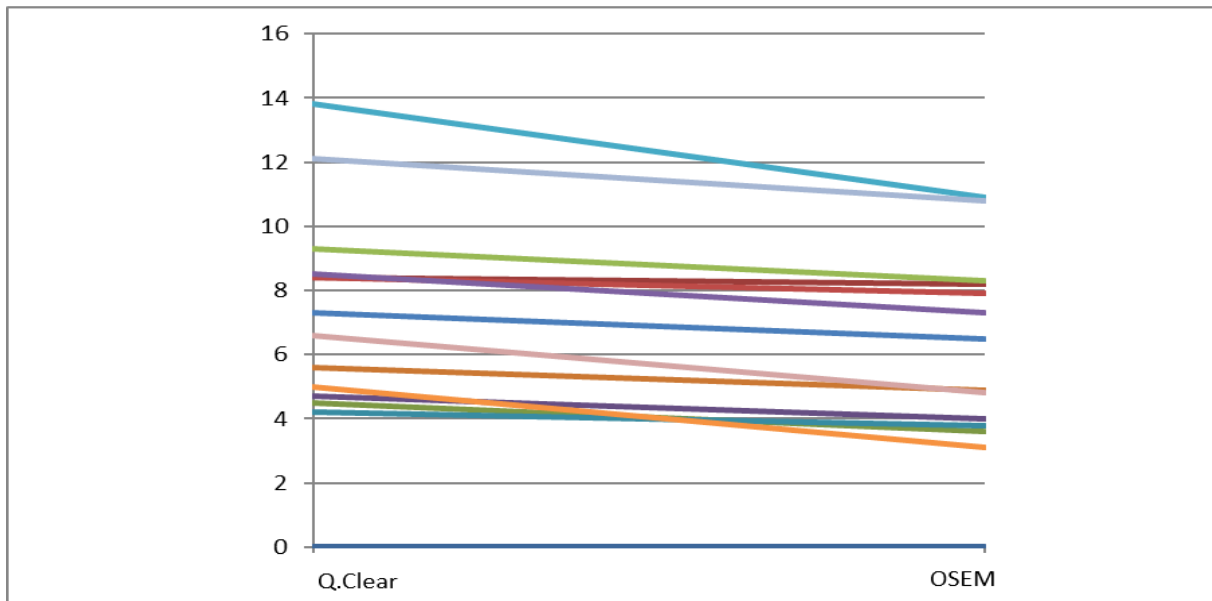
Rycina 41. Porównanie wartości SUVmax zmiany targetowej w poszczególnych badaniach, podczas oceny po zakończonej terapii



4.8.3.4. Ocena wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy

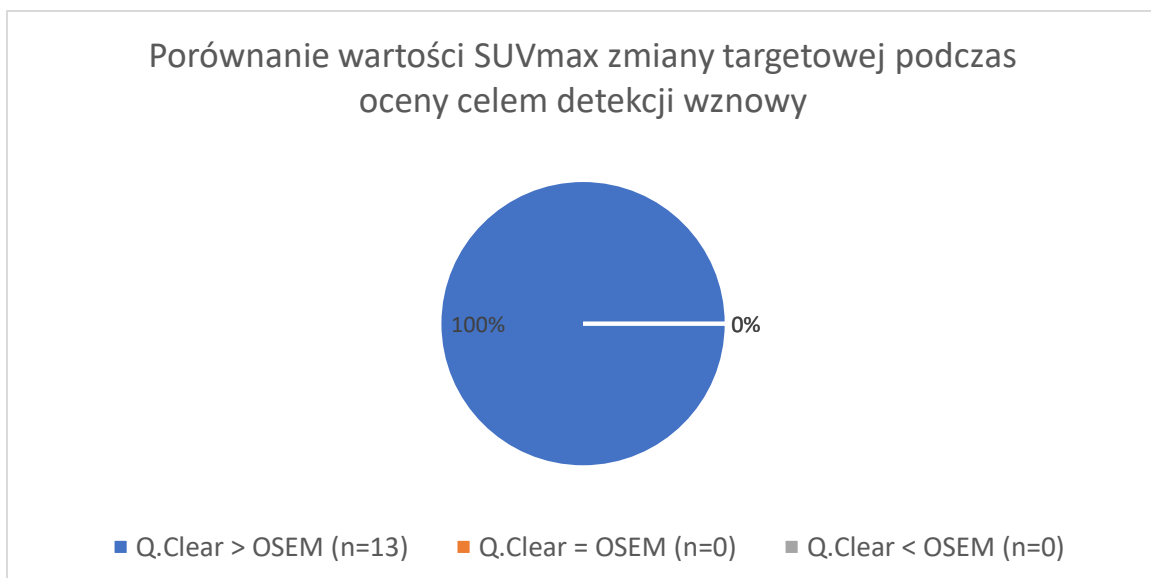
W trakcie ponownej analizy stopnia wychwytu ^{18}F -FDG w zmianach targetowych w grupie pacjentów u których rozpoznano wznowę (n=13), stosując Q.Clear otrzymano wartości SUVmax w przedziale od 4,2 do 13,8, średnia 7,6 i mediana 7,3, a w trakcie zastosowania OSEM w zakresie od 3,1 do 10,9, średnia i mediana wynosiły 6,5. Za pomocą testu t-Studenta wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy pomiarami wartości SUVmax zmiany targetowej uzyskanymi przy użyciu OSEM i Q.Clear ($p < 0,001$). Otrzymane wyniki wartości SUVmax dla obu algorytmów rekonstrukcyjnych przedstawiono na rycinie 42. Na rycinie tej do odpowiedniego koloru przypisano wartości SUVmax zmian targetowych uzyskane w poszczególnych badaniach. Rycina obrazuje fakt pomiaru niższych wartości SUVmax zmian targetowych przy zastosowaniu OSEM.

Rycina 42. Wartości SUVmax wątroby uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy



Zestawiając ze sobą otrzymane wartości SUVmax zmian targetowych zaobserwowano, że we wszystkich 13 badaniach PET-CT, w których rozpoznano wznowę były one wyższe gdy analizy dokonywano stosując Q.Clear. W grupie badanej nie zaobserwowano przypadków, w których wartości przy użyciu obu algorytmów były równe, lub gdy były wyższe podczas zastosowania OSEM. Uzyskane wyniki przedstawiono na rycinie 43.

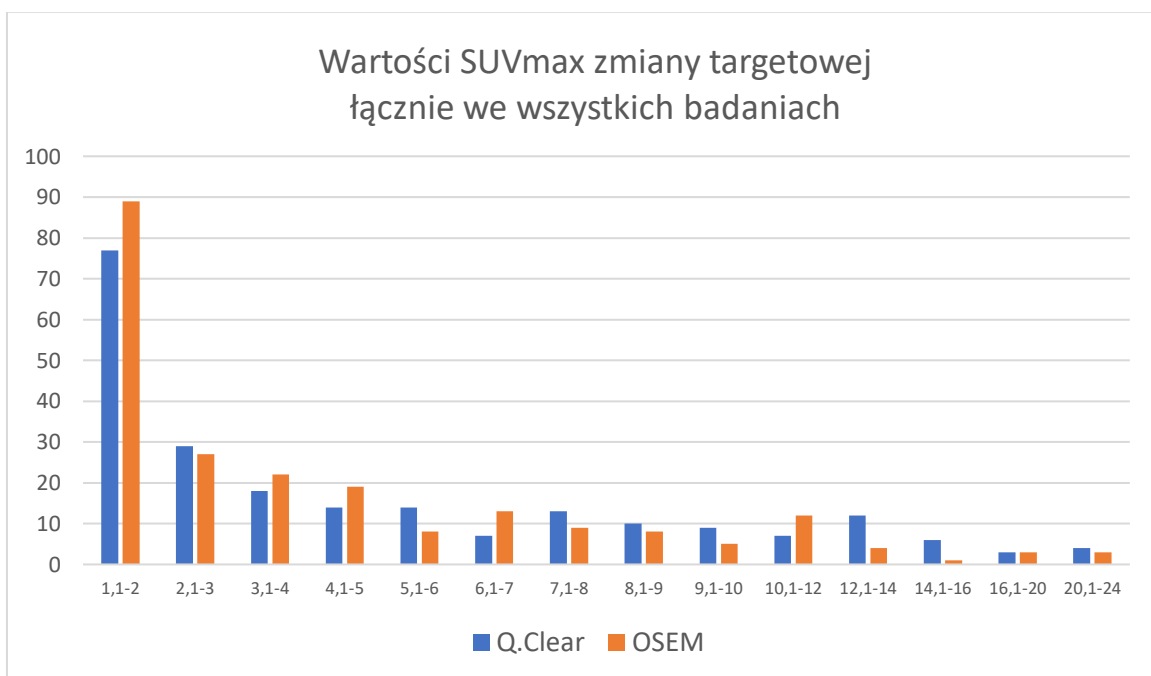
Rycina 43. Porównanie wartości SUVmax zmiany targetowej w poszczególnych badaniach, podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy



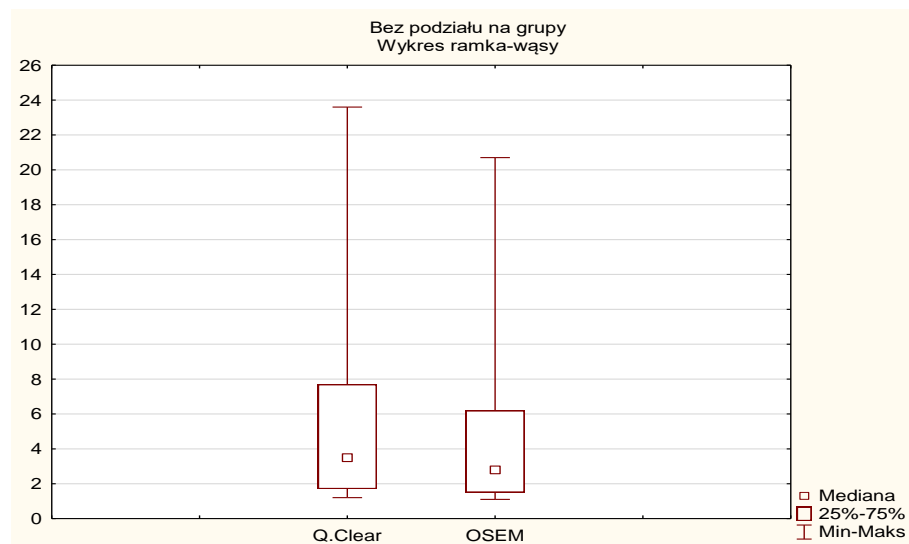
4.8.3.5. Podsumowanie i analiza porównawcza wszystkich wartości SUVmax zmian targetowych

Podsumowując 223 badania PET-CT, w których dokonano pomiarów wartości SUVmax zmian targetowych, stwierdzono że, przy użyciu algorytm Q.Clear wartości SUVmax znajdują się w przedziale od 1,2 do 23,6, średnia wynosiła 5,3 a mediana 3,5, natomiast przy użyciu OSEM od 1,1 do 20,7, średnia 4,4 i mediana 2,8. Zmierzone wartości SUVmax łącznie w 223 badaniach poddano analizie statystycznej przy użyciu testu Wilcozona uzyskując istotną statystycznie różnicę ($p < 0,001$). Otrzymane wyniki podsumowujące analizowane grupy pacjentów przedstawiono na rycinach 44 i 45.

Rycina 44. Wartości SUVmax zmiany targetowej uzyskane przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz OSEM, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań

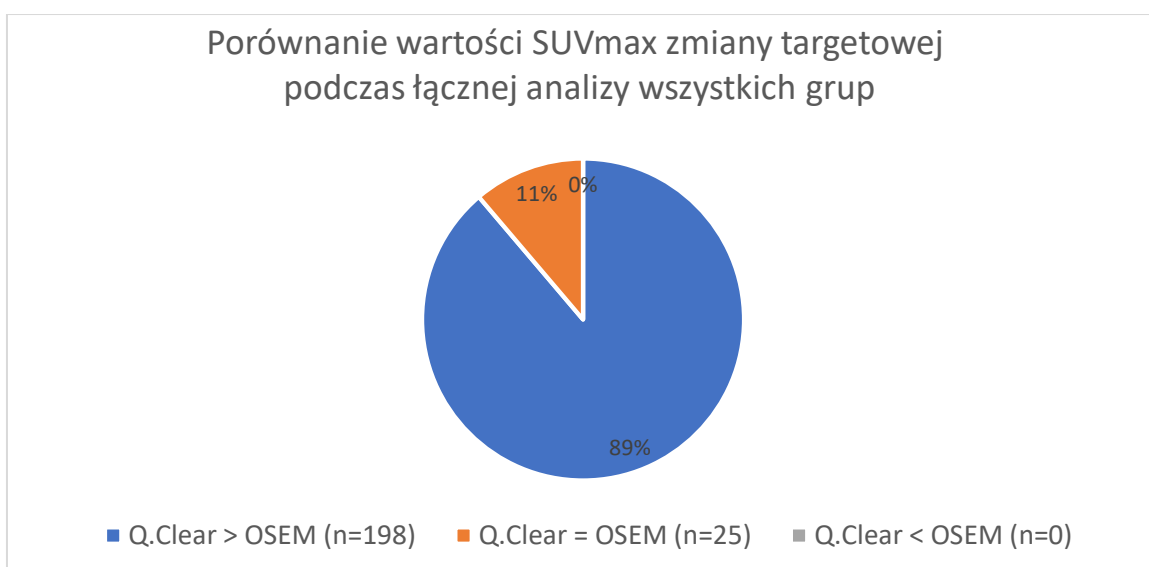


Rycina 45. Mediana wartości SUVmax zmiany targetowej, uzyskanych przy zastosowaniu Q.Clear oraz OSEM, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań



Porównując otrzymane wartości SUVmax w 223 badaniach PET-CT, w których oceniany był SUVmax zmiany targetowej, przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear były one wyższe w 198 przypadkach (89%) natomiast zgodne w 25 (11%). Nie zanotowano badania, w którym wartość SUVmax zmiany targetowej w Q.Clear była niższa niż podczas zastosowania algorytmu OSEM. Otrzymane wyniki analizy porównawczej Q.Clear i OSEM zaprezentowano na rycinie 46.

Rycina 46. Porównanie wartości SUVmax zmiany targetowej w poszczególnych badaniach, podczas łącznej analizy wszystkich wykonanych badań.



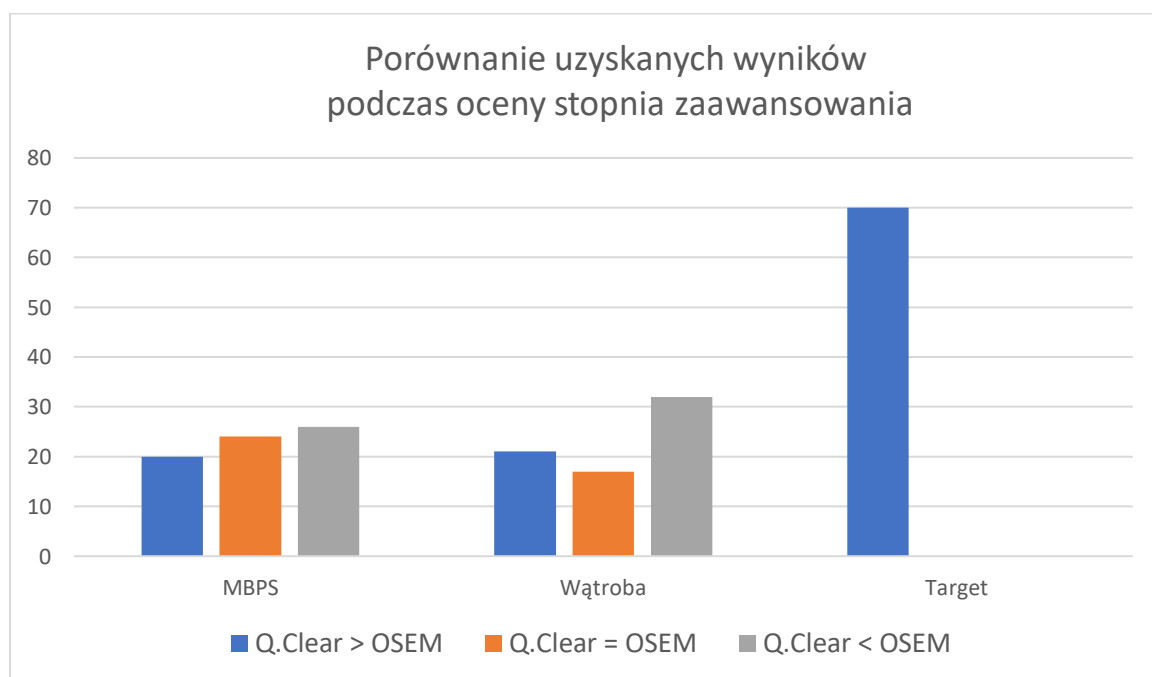
4.9. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej

W każdym analizowanym etapie oceny chłoniaka porównano ze sobą wartości SUVmax, jakie uzyskano przy ocenie MBPS, wątroby i zmian targetowych. Zbadano, w ilu przypadkach w analizowanym obszarze zmierzony przy pomocy algorytmu Q.Clear poziom aktywności metabolicznej jest wyższy, równy lub niższy w porównaniu ze standardowym algorytmem OSEM.

4.9.1. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny stopnia zaawansowania

Analizując badania s-PET zaobserwowano, że w stosując Q.Clear wartości SUVmax MBPS były wyższe w przypadku 20 badań (29%), zgodne w 24 (34%) oraz niższe w 26 (37%) w porównaniu z OSEM. W obrębie wątroby w 21 badaniach (30%) SUVmax był wyższy przy użyciu nowego algorytmu, w 17 badaniach (24%) identyczny, natomiast w 32 (46%) niższy w porównaniu z algorytmem OSEM. Natomiast w zmianie targetowej poziom aktywności metabolicznej uzyskany przy użyciu Q.Clear był wyższy we wszystkich 70 analizowanych w tej grupie badaniach. Porównanie uzyskanych wyników zaprezentowano na rycinie 47.

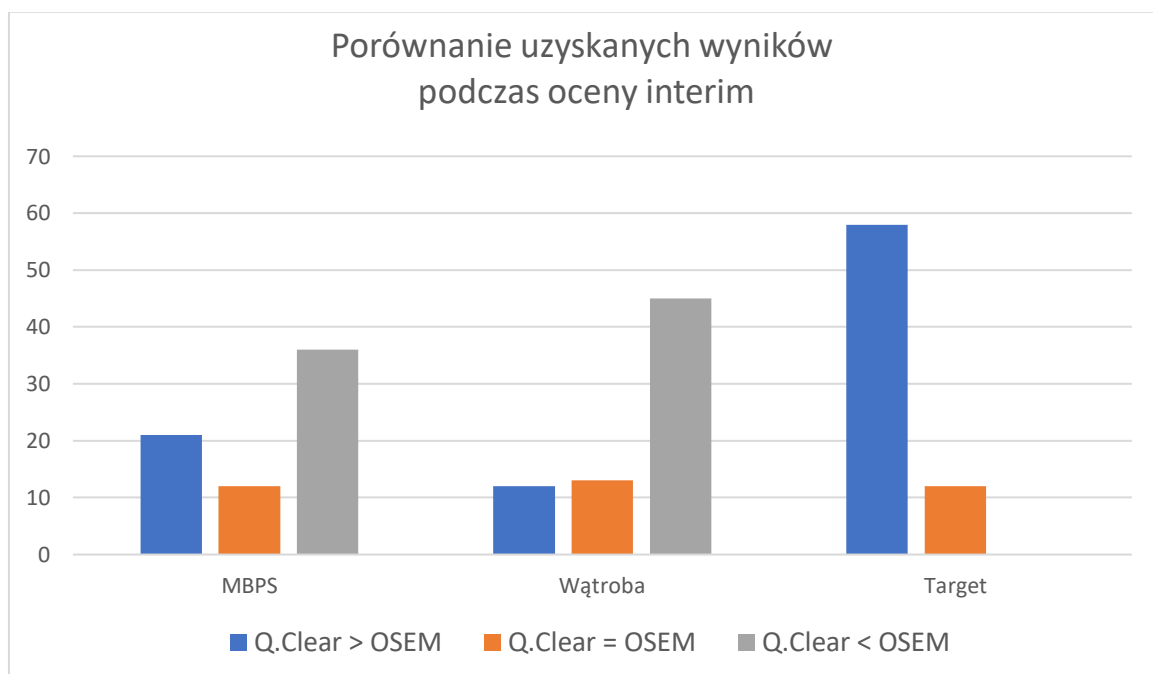
Rycina 47. Porównanie uzyskanych wartości SUVmax MBPS, wątroby i zmiany targetowej podczas oceny stopnia zaawansowania



4.9.2. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny w trakcie chemioterapii – ocena interim

Porównując ze sobą wyniki uzyskane w badaniach i-PET, stwierdzono, że dla MBPS, w 22 przypadkach (31%) wartości uzyskane przy użyciu Q.Clear były wyższe, w 12 (17%) równe, a w 30 (52%) niższe niż przy zastosowaniu standardowego algorytmu. W przypadku wątroby stopień wychwytu ^{18}F -FDG przy zastosowaniu Q.Clear był wyższy w 12 przypadkach (17%), zgodny w 13 (19%) oraz niższy w 45 (64%), porównując z OSEM. Uzyskane wartości SUVmax zmiany targetowej przy zastosowaniu Q.Clear były wyższe u 58 pacjentów (83%) oraz równe u 12 (17%). Uzyskane wyniki zaprezentowano na rycinie 48.

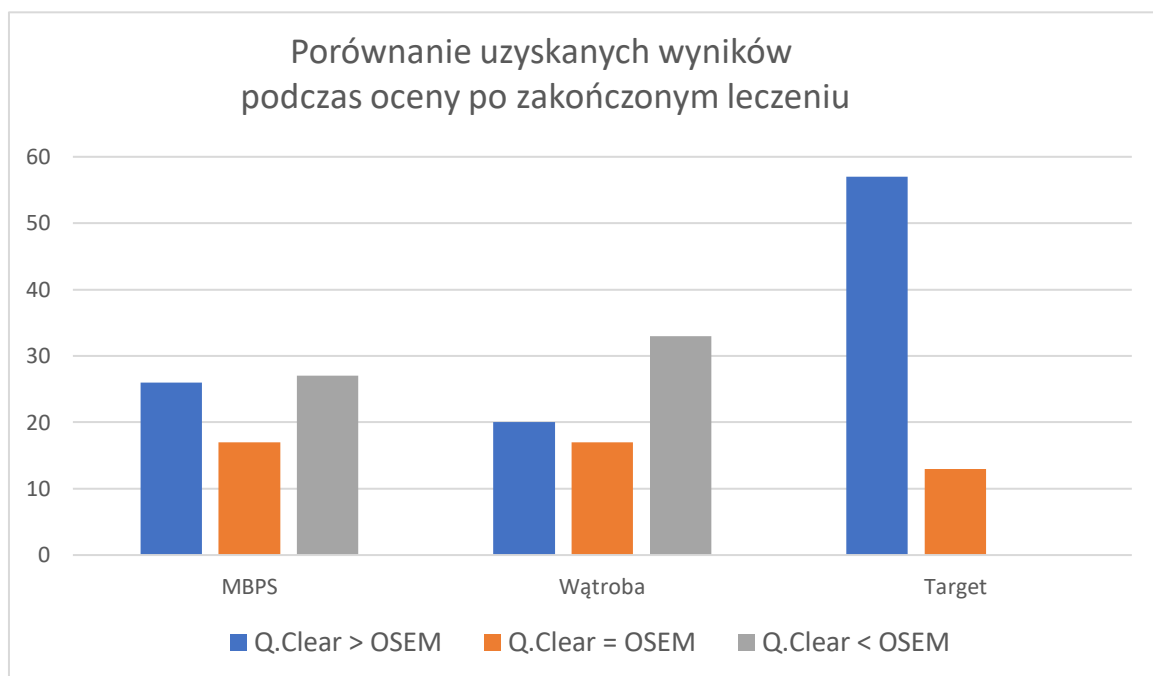
Rycina 48. Porównanie uzyskanych wartości SUVmax MBPS, wątroby i zmiany targetowej podczas oceny interim



4.9.3. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny po zakończonej terapii

W grupie badań e-PET stwierdzono, że wartość SUVmax w obrębie MBPS była wyższa u 26 pacjentów (37%) podczas oceny przy użyciu Q.Clear, równa u 17 (24%) oraz niższa u 27 (39%) w porównaniu z OSEM. Wartość SUVmax wątroby była wyższa w 20 badaniach (29%), gdy stosowany był Q.Clear, zgodna w 17 (24%) oraz niższa w 33 (47%) w porównaniu z OSEM. W obrębie zmian targetowych, przy użyciu Q.Clear wyższe wartości uzyskano w 57 badaniach (81%), a niższe w 13 (19%). Otrzymane wyniki przedstawiono na rycinie 49.

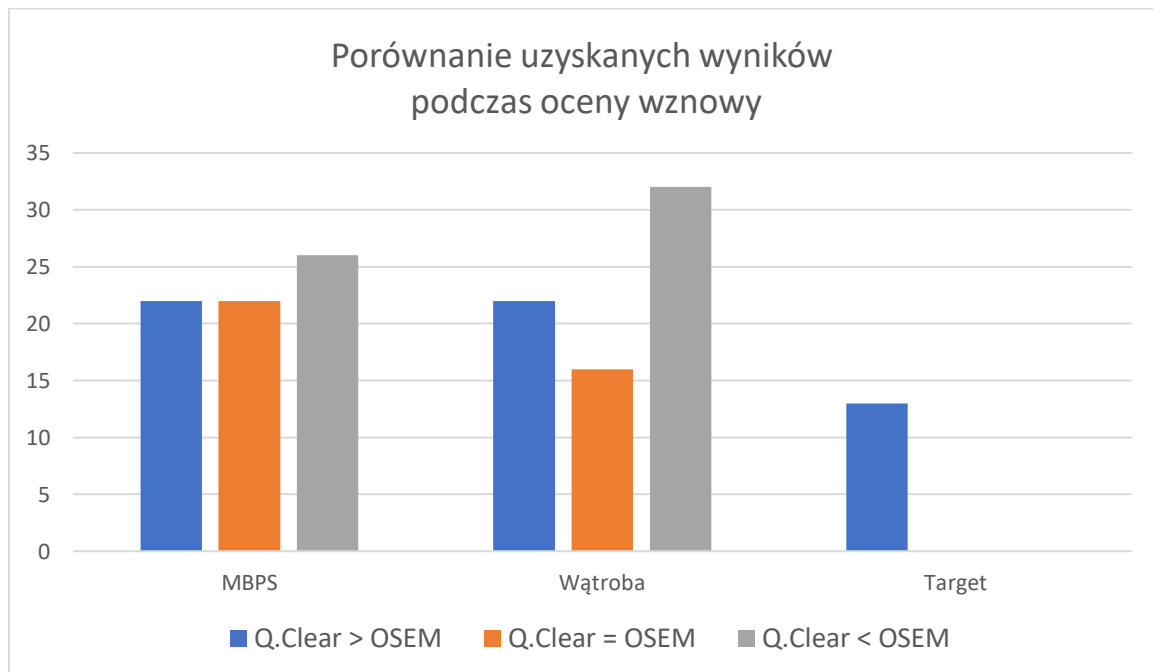
Rycina 49. Porównanie uzyskanych wartości SUVmax MBPS, wątroby i zmiany targetowej podczas oceny po zakończonej terapii



4.9.4. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy

W przypadku analizy badań r-PET, ponownie oceniono SUVmax MBPS oraz wątroby w 70 przypadkach, natomiast SUVmax zmiany targetowej tylko w 13 przypadkach, w których doszło do wznowy. W 22 przypadkach (31%) wartości SUVmax MBPS uzyskane przy pomocy Q.Clear były wyższe, w 22 (31%) równe, a w 26 (38%) niższe w porównaniu ze standardowym algorytmem OSEM. Zmierzona aktywność metaboliczna wątroby była wyższa w 22 badaniach (31%), gdy do interpretacji używano Q.Clear, zgodna w 16 (23%) oraz niższa w 32 (46%) w porównaniu z algorytmem OSEM. We wszystkich 13 badaniach, w których na podstawie wzrostu wychwytu w zmianie targetowej rozpoznano wznowę, wartość SUVmax w zmianie targetowej uzyskana przy zastosowaniu Q.Clear była wyższa niż z użyciem OSEM. Porównanie uzyskanych wyników przedstawiono na rycinie 50.

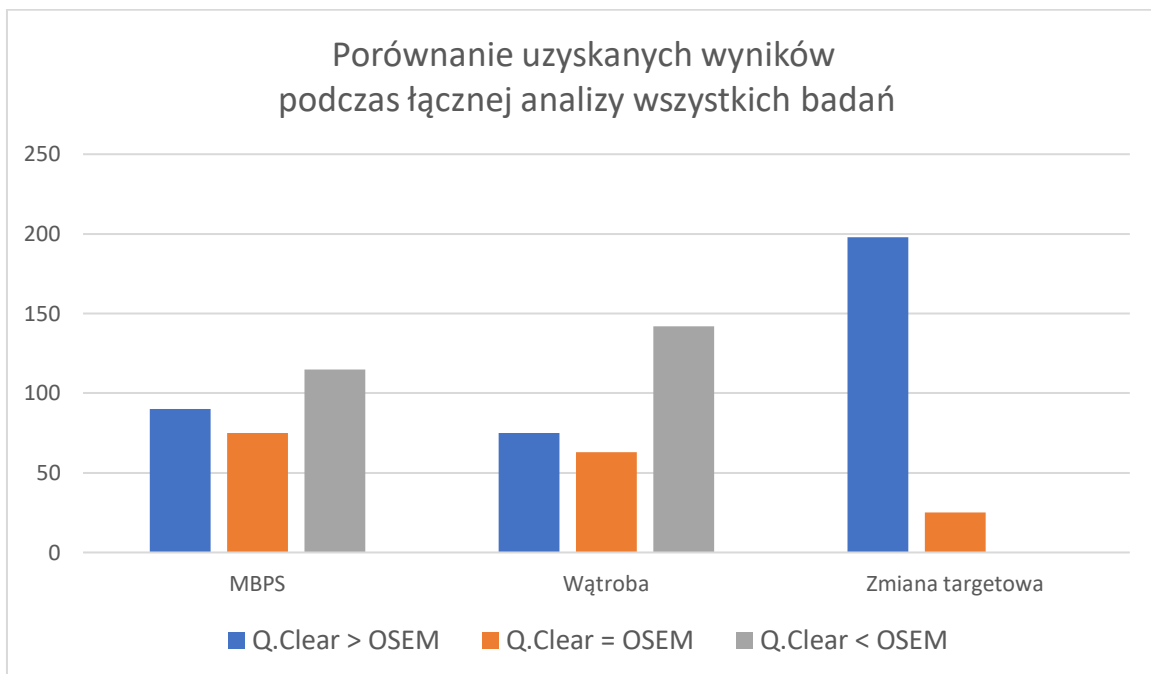
Rycina 50. Porównanie uzyskanych wartości SUVmax MBPS, wątroby i zmiany targetowej podczas oceny wykonanej celem detekcji wznowy



4.9.5. Porównanie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej we wszystkich badanych grupach

Podsumowując wszystkie 280 badań w których oceniano wartości SUVmax MBPS i wątroby, stwierdzono, że w przypadku oceny aktywności metabolicznej MBPS przy zastosowaniu algorytmu Q.Clear łącznie uzyskano wyższe wartości SUVmax w 90 przypadkach (32%), równe w 75 (27%) oraz niższe w 115 (41%) w porównaniu z OSEM. Natomiast w sytuacji analizy aktywności metabolicznej wątroby, zmierzony poziom wychwytu ^{18}F -FDG w narządzie przy użyciu Q.Clear był wyższy w 75 przypadkach (27%), zgodny w 63 (22%) oraz niższy w 142 (51%). W wyniku analizy wartości SUVmax w 223 badaniach, stwierdzono, że zmierzona aktywność metaboliczna przy użyciu Q.Clear była wyższa w 198 badaniach (88%) oraz równa w 25 (12%). Uzyskane wyniki zaprezentowano na rycinie 51.

Rycina 51. Porównanie uzyskanych wartości SUVmax MBPS, wątroby i zmiany targetowej łącznie we wszystkich analizowanych grupach



5. Omówienie wyników i dyskusja

W grudniu 2017 roku na łamach *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* ukazał się artykuł cenionej angielskiej badaczki, Sally Barrington, w którym zaprezentowała krytyczne stanowisko odnośnie prób oceny efektów leczenia chłoniaków przy zastosowaniu DS za pomocą innych niż standardowe algorytmów rekonstrukcyjnych, w tym Q.Clear [63]. Profesor Barrington zwraca uwagę na fakt, że nowy algorytm w większości przypadków wpływa jedynie na wartości SUVmax, jakie są osiągnięte w zmianach zajętych przez chłoniaka, bez istotnego wpływu na bardzo ważne w przypadku oceny efektów leczenia MBPS oraz wątrobę. W przytaczanym artykule zasugerowano, że wprowadzenie Q.Clear do rutynowej praktyki wymaga dalszych badań i obserwacji. Podobnego zdania jest holenderski badacz Ronald Boellaard [68], który również nie zaleca stosowania nowych algorytmów rekonstrukcyjnych w izolowany sposób, w szczególności jeśli uzyskane wartości SUVmax zmian zajętych przez chłoniaka są zbliżone do mierzonego poziomu aktywności metabolicznej w wątrobie.

Artykuł opublikowany w *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* nie spotkał się z jednoznacznie pozytywnym odbiorem wśród osób zajmujących się diagnostyką chorób limfoproliferacyjnych w PET. W odpowiedzi na łamach *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* w styczniu 2018 roku ukazał się list francuskiego zespołu na czele z Charlinne Lasnon [64]. W liście badacze podają wyniki własnych obserwacji, w których wykazują przewagę nowych metod rekonstrukcji w ocenie odpowiedzi na leczenie przy użyciu DS.

W niniejszej monografii podjęto próbę weryfikacji poglądów zaprezentowanych w tych publikacjach poprzez ocenę, w jaki sposób zastosowanie algorytmu Q.Clear w Pracowni PET-CT Affidea w Poznaniu wpłynęło na wyznaczenie stopnia zaawansowania, ocenę skuteczności leczenia oraz detekcję wznowy u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem.

5.1. Omówienie wyników porównawczej analizy badań PET-CT wykonanych celem wyznaczenia stopnia zaawansowania

W trakcie ponownej interpretacji badań PET-CT przy użyciu obu algorytmów rekonstrukcyjnych zaobserwowano, że użycie Q.Clear wpłynęło na wzrost stopnia zaawansowania w 1 badaniu PET-CT (1,4%). W pozostałych 69 analizowanych badaniach (98,6%) stopień zaawansowania był zgodny. Jedyną rozbieżność w ocenie stopnia zaawansowania dotyczyła badania PET-CT, któremu poddany został 57-letni mężczyzna z nowo rozpoznanym DLBCL. Rozpoznanie postawiono na podstawie oceny histopatologicznej preparatu uzyskanego z biopsji pakietu węzłów chłonnych wewnątrztrzewnowych, położonego w okolicy odejścia pnia trzewnego od aorty. Oprócz opisywanego pakietu węzłowego, w trakcie oceny obrazów CT, zaobserwowano pojedynczy, powiększony węzeł chłonny pachwinowy po stronie lewej o wym. 25x21 mm. Węzeł ten charakteryzował się zmienioną, nieprawidłową morfologią, nie posiadał zatoki tłuszczowej, a stosunek osi krótkiej do długiej wynosił $> 0,5$. Podczas analizy stopnia wychwytu ^{18}F -FDG przez zmieniony węzeł chłonny przy użyciu algorytmu Q.Clear uzyskano wartość SUVmax – 3,7. Na podstawie analizy morfologii węzła chłonnego oraz wysokich wartości SUVmax węzeł chłonny zinterpretowano jako patologiczny, zajęty przez chłoniaka. Fakt ten pozwolił na zakwalifikowanie pacjenta do II stopnia zaawansowania, ponieważ za zajęte przez chorobę limfoproliferacyjną uznano dwie grupy węzłów chłonnych położone poniżej przepony – pakiet węzłów wewnątrztrzewnowych oraz węzeł chłonny lewej pachwiny. Analizując aktywność metaboliczną nieprawidłowego węzła chłonnego lewej pachwiny przy pomocy algorytmu OSEM otrzymano wartość SUVmax – 2,2. Ze względu na uzyskaną niską w porównaniu do pakietu wartość SUVmax = 8,8, pomimo zmienionej morfologii, węzeł chłonny określono jako odczynowy. W efekcie, ze względu na zajęcie przez chłoniaka jednej grupy węzłów chłonnych – okolicy pnia trzewnego, pacjenta zakwalifikowano do I stopnia zaawansowania. Warto zauważyć, że pomimo wzrostu stopnia zaawansowania z I na II, zgodnie z wytycznymi NCCN dla DLBCL zastosowanie algorytmu Q.Clear nie powinno wpłynąć na wybór sposobu i długości leczenia, gdyż oba stopnie leczone są w podobny sposób [71]. Po zakończonej terapii u pacjenta wykonano kolejne badanie PET-CT celem oceny efektów zastosowanego leczenia. W obrazach CT morfologia analizowanego węzła chłonnego w lewej pachwinie uległa normalizacji, uwidoczniła się zatoka tłuszczowa, a stosunek osi krótkiej do długiej wynosił $< 0,5$. Po zakończonym leczeniu, wielkość SUVmax węzła chłonnego wynosiła 1,1 zarówno przy użyciu Q.Clear jak i OSEM. Normalizacja morfologii oraz stopnia wychwytu

^{18}F -FDG po zakończonej terapii pozwala przypuszczać, że węzeł ten wyjściowo był zajęty przez chłoniaka.

Warto w tym miejscu przeanalizować ocenę zajęcia węzłów chłonnych przez proces nowotworowy na podstawie izolowanego pomiaru wartości SUVmax. Problematyka ta jest najlepiej poznana w przypadku detekcji zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Sugestia zajęcia węzłów chłonnych u części pacjentów wpływa na wyznaczony stopień zaawansowania choroby i determinuje dalsze decyzje terapeutyczne np. rezygnację z leczenia operacyjnego [72]. We wczesnych publikacjach poruszających tą problematykę sugerowano SUVmax = 2,5, jako wartość graniczną. Uważano, że aktywność metaboliczna powyżej tej wartości wskazuje na przerzutowy charakter węzła chłonnego [73]. Wartość ta została przeniesiona na karty podręczników i również dzisiaj w opinii niektórych klinicystów i radiologów utrzymała się jako wartość graniczna determinująca nie tylko przerzutowy charakter węzłów chłonnych śródpiersia, ale również np. węzłów chłonnych regiony głowy i szyi czy też wskazująca na złośliwy charakter guzków w płucach. W krótkim czasie, po ukazaniu się publikacji wyznaczającej wartość graniczną SUVmax > 2,5 ukazały się artykuły wskazujące na zbyt dużą liczbę wyników fałszywie pozytywnych [74]. Zaobserwowano, że w części węzłów chłonnych o wartościach SUVmax > 2,5 obecne były komórki nacieku zapalnego, a nie nowotworowego. Zaproponowano inne wartości SUVmax, które w bardziej swoisty sposób wskazywałyby na przerzutowy charakter węzłów chłonnych. W jednej z publikacji [75] zaproponowano SUVmax = 5,3 jako wartość graniczną. Autorzy podają dokładność oceny zajęcia węzła chłonnego śródpiersia po stronie guza (N2) przy zastosowaniu tej granicy na poziomie 92%. Należy jednak zauważyć, że w codziennej praktyce rzadko obecne są węzły chłonne śródpiersia charakteryzujące się tak wysoką aktywnością metaboliczną. Jeżeli węzły chłonne z tak wysokim poziomem wychwytu ^{18}F -FDG są obecne, to często fakt ten nie ma większego znaczenia dla postępowania, ponieważ proces nowotworowy jest zaawansowany, a sam guz nieoperacyjny. Aktualnie podkreśla się rolę oceny zajęcia węzłów chłonnych nie tylko na podstawie izolowanej oceny wartości SUVmax, ale na jej korelacji z morfologią węzła chłonnego w obrazach CT oraz stanem klinicznym pacjenta np. obecnością zmian zapalnych w płucach [76].

Również w przypadku oceny zajęcia węzłów chłonnych przez chłoniaka trudno jest wyznaczyć jednoznaczną wartość graniczną świadczącą o jego zajęciu przez chorobę. Istnieje grupa chłoniaków, zwanych chłoniakami indolentnymi, które nie charakteryzują się wzmożonym metabolizmem glukozy. Najliczniejszym przedstawicielem tej grupy jest CLL/SLL, dla monitorowania którego zaleca się CT [26], a wskazaniem do wykonania badania PET-CT jest podejrzenie jego transformacji w agresywnego chłoniaka np. DLBCL [12,13]. Istnieje również grupa chłoniaków, co do której nie ma consensusu odnośnie oceny w badaniu PET. Jako przykład należy podać MZL, który przez część autorów [26] uznawany jest za chłoniaka indolentnego, a przez część za agresywnego, charakteryzującego się wzmożonym wychwytem ^{18}F -FDG [14]. Z pewnością heterogenność chłoniaków, nawet w obrębie jednego podtypu, nie pozwala jednoznacznie wyznaczyć wartości granicznej SUVmax świadczącej o zajęciu węzła przez chorobę. W niniejszej pracy podczas oceny stopnia zaawansowania uzyskano wartości SUVmax zmian targetowych w przedziale od 2,5-23,6 gdy interpretowano badanie przy użyciu Q.Clear oraz w zakresie 2,0-20,7 przy użyciu OSEM. Wyniki te ukazują dużą rozpiętość w poziomach aktywności metabolicznej zmian w przebiegu chłoniaka, co może mieć wpływ na trudność w wyznaczeniu jednoznacznej wartości granicznej świadczącej o zajęciu danego obszaru przez proces limfoproliferacyjny.

Analizując wartości graniczne SUVmax w węzłach chłonnych warto zwrócić uwagę na punktację DS=X. Punktacja ta świadczy o obecności nowego obszaru wzmożonego wychwytu ^{18}F -FDG, który w opinii opisującego badanie lekarza nie jest związany z naciekami chłoniaka, a np. ze stanem zapalnym. Należy pamiętać, że pacjenci z rozpoznanymi chorobami limfoproliferacyjnymi często mają obniżoną odporność i są bardziej podatni na infekcje. Jedną z częstszych przyczyn wyznaczenia punktacji DS=X jest detekcja nowego, powiększonego, aktywnego metabolicznie węzła chłonnego w obrębie szyi, najczęściej grupy IIA (okolica podżuchwowa). Węzły te jednak często charakteryzują się prawidłową morfologią – stosunkiem osi krótkiej do długiej $<0,5$ oraz obecnością zatoki tłuszczowej. Te cechy węzła chłonnego bardziej wskazują na jego odczynowy charakter. W związku z tym w przypadku detekcji nowego aktywnego metabolicznie węzła chłonnego o niezmienionej morfologii, w szczególności w rejonie głowy i szyi, zasadnym wydaje się zalecenie oceny węzła chłonnego w badaniu USG bądź wykonanie jego biopsji. W przypadku bazowania jedynie na poziomie

aktywności metabolicznej moglibyśmy mieć do czynienia ze zbyt dużym odsetkiem fałszywie pozytywnych wyników związanych z obecnością stanu zapalnego.

W trakcie wykonywania badań PET-CT, przy użyciu obu algorytmów rekonstrukcyjnych u 5 pacjentów (7,1%) zaobserwowano lokalne, ogniskowe obszary wzmożonego wychwytu ¹⁸F-FDG w szpiku kostnym. W każdym z tych przypadków zmiany te zinterpretowano jako podejrzane o obecność nacieków chłoniaka w szpiku kostnym. Warto zauważyć, że zgodnie z zaleceniami z Lugano [26] w przypadku 3 pacjentów z DLBCL oraz u 1 pacjenta z HL, podejrzenie to mogło umożliwić rozpoznanie zajęcia szpiku kostnego, bez konieczności weryfikacji rozpoznania w trepanobiopsji. Zalecenia te są oparte m.in. na optymistycznych wynikach metaanalizy przeprowadzonej przez Adamsa i wsp. [41], w której autorzy podają czułość badania PET-CT w detekcji zajęcia szpiku kostnego przez DLBCL w przedziale od 70,8% do 95,8%. W przeanalizowanych badaniach autorzy stwierdzili, że jedynie w przypadku 3,1% badań PET, w których nie podejrzewano obecności nacieków w szpiku kostnym, były one stwierdzane w wykonywanej biopsji szpiku kostnego. W 1 przypadku z powodu rozpoznania FL podejrzenie to wymagało weryfikacji histopatologicznej. Zalecenie to jest związane z mniejszą czułością badania PET-CT w detekcji obecności nacieków szpiku kostnego w przypadku rozpoznania chłoniaków indolentnych. Autorzy, jako przykład podają wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Chena i wsp. [43], w której stwierdzono czułość w detekcji nacieków szpiku kostnego w badaniu PET jedynie na poziomie 46%. Przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych nie zaobserwowano rozlanego podwyższonego wychwytu ¹⁸F-FDG budzącego podejrzenie nacieczenia szpiku.

5.2. Omówienie wyników porównawczej oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie w badaniach PET-CT wykonanych w trakcie chemioterapii

Po ponownej analizie 70 badań i-PET zgodne wyniki uzyskanej punktacji w DS odnotowano w 59 przypadkach (84,3%). Brak zgodności punktacji stwierdzono w przypadku 11 badań (15,7%). Różnice w ocenie okazały się istotne statystycznie ($p=0,001$). W przypadku 3 analizowanych badań (4,3%) zaobserwowano wzrost punktacji z DS=2 na DS=3, fakt ten nie powodował istotnych zmian w interpretacji badania, ponieważ zarówno przy użyciu Q.Clear jak i OSEM wynik ten oznaczał badanie PET ujemne oraz uzyskanie przez pacjenta całkowitej odpowiedzi metabolicznej.

U 5 pacjentów (7,1%) przy zastosowaniu Q.Clear stwierdzono wzrost punktacji z DS=4 na DS=5. Spośród tej grupy u 2 pacjentów (2,9%) zanotowano częściową odpowiedź metaboliczną, ponieważ wartości SUVmax były niższe od tych uzyskanych w badaniu przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pozostałych 3 pacjentów (4,3%) sformułowanie wniosku dotyczącego odpowiedzi metabolicznej było niemożliwe, ponieważ stopień zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia był wyznaczany w badaniu CT, a nie PET-CT.

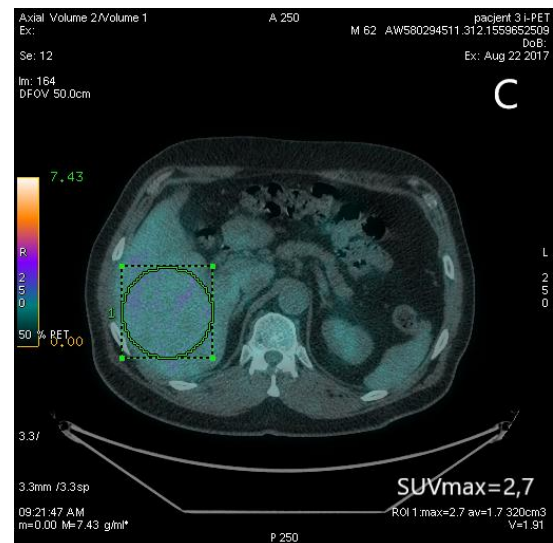
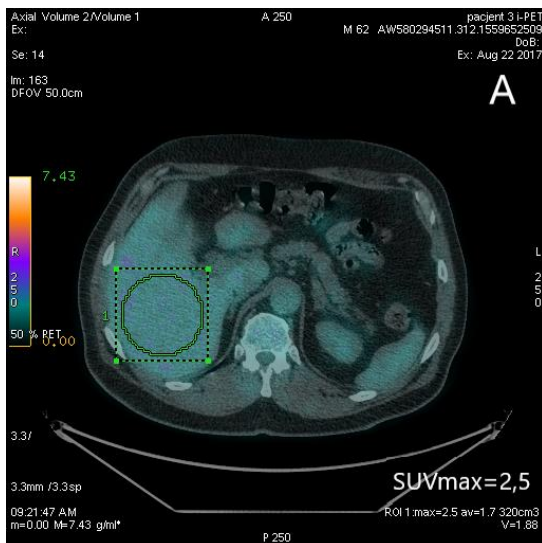
Zastosowanie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear przy interpretacji badań u 3 pacjentów (4,3%) skutkowało podwyższeniem punktacji z DS=3 na DS=4. Z tego powodu pacjenci zostali zakwalifikowani do grupy z pozytywnym wynikiem badania PET. Płeć, wiek, rodzaj chłoniaka, punktację w DS oraz wartości SUVmax: MBPS, wątroby i zmiany targetowej u pacjentów, u których zastosowanie algorytmu Q.Clear spowodowało wzrost punktacji z DS=3 na DS=4 przedstawiono w tabeli 9 w rozdziale 4.2. Pomimo dodatniego wyniku badania PET-CT u każdego z tych pacjentów zgodnie z wytycznymi Klasyfikacji Lugano stwierdzono częściową odpowiedź metaboliczną, ponieważ wartości SUVmax w zajętych węzłach chłonnych uległy redukcji w porównaniu z wyjściowym badaniem PET-CT, któremu wszyscy pacjenci byli poddani przed wdrożeniem leczenia. W przypadku interpretacji tego samego badania przy użyciu algorytmu rekonstrukcyjnego OSEM u tych samych pacjentów stwierdzono całkowitą odpowiedź metaboliczną, ponieważ uzyskano wynik DS=3, co skutkowało określeniem wyniku badania PET jako ujemny. Pomimo dodatniego wyniku badania analizowana grupa 3 pacjentów kontynuowała leczenie według wstępnie zaplanowanego schematu, nie podjęto decyzji o zmianie stosowanych leków u pacjentów z rozpoznaniem HL. Po zakończonym leczeniu każdy z omawianej grupy pacjentów został poddany kolejnemu badaniu PET-CT. U pacjenta nr 1 oraz nr 2, stwierdzono całkowitą odpowiedź metaboliczną, ponieważ zarówno przy użyciu algorytmu Q.Clear jak i OSEM uzyskano wynik DS=2. W trakcie obserwacji po zakończonym leczeniu, z powodu braku klinicznego podejrzenia wznowy chłoniaka u pacjentów tych, nie wykonywano kontrolnych badań PET-CT. W przypadku pacjenta nr 3 po zakończonym leczeniu zaobserwowano nieprawidłowe węzły chłonne biodrowe zewnętrzne po stronie prawej, które wykazywały wzmożony wychwyty ^{18}F -FDG widoczny w obrazach PET uzyskanych przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych. Węzły chłonne w tej okolicy w badaniu i-PET, tylko przy zastosowaniu algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear miały aktywność metaboliczną wyższą od wątroby. Zaobserwowano również nowe, nieprawidłowe węzły

chłonne w tej okolicy ze wzmożonym wychwytem ^{18}F -FDG. Detekcja nowych węzłów chłonnych skutkowała rozpoznaniem progresywnej choroby metabolicznej i zakwalifikowaniem pacjenta do kolejnej linii leczenia. Obrazy PET-CT wykonane za pomocą obu algorytmów rekonstrukcyjnych podczas badania i-PET oraz e-PET zaprezentowano na rycinach 52 i 53. Można zatem stwierdzić, że dodatni wynik i-PET w Q.Clear mógł się przyczynić do wyselekcjonowania tego jednego z 70 przypadków jako obciążonego gorszym rokowaniem.

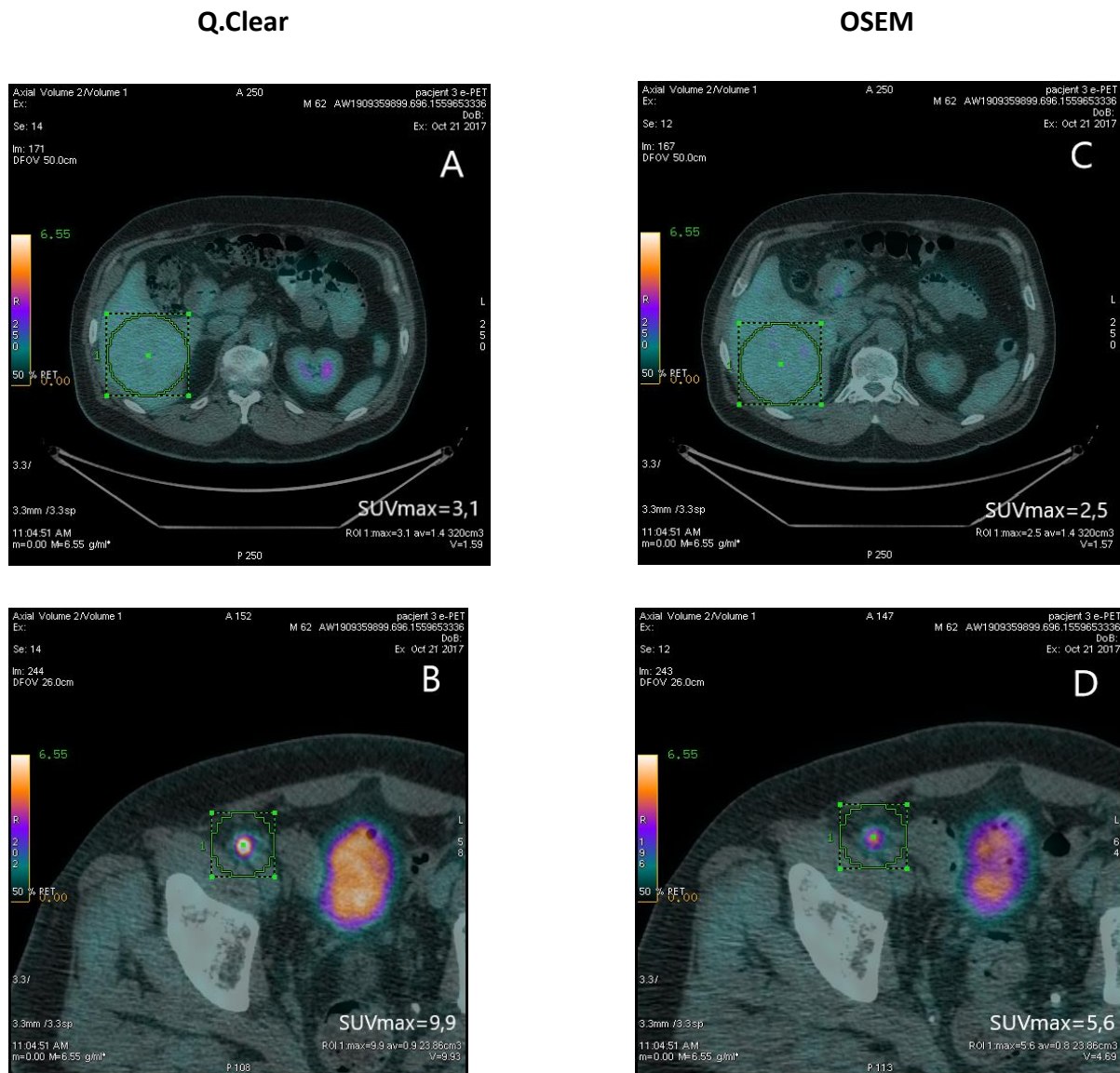
Rycina 52. Pomiar wartości SUVmax wątroby (A) i zmiany targetowej (B) przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz wątroby (C) i zmiany targetowej (D) przy zastosowaniu algorytmu OSEM, u pacjenta nr 3 podczas badania wykonanego w trakcie chemioterapii – ocena interim

Q.Clear

OSEM



Rycina 53. Pomiar wartości SUVmax wątroby (A) i zmiany targetowej (B) przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz wątroby (C) i zmiany targetowej (D) przy zastosowaniu algorytmu OSEM, u pacjenta nr 3 podczas badania wykonanego po zakończonej terapii



5.3. Omówienie wyników porównawczej oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie w badaniach PET-CT wykonanych po zakończonej terapii

Po ponownej interpretacji 70 badań e-PET użycie algorytmu Q.Clear skutkowało wzrostem punktacji z DS=2 do DS=3 u 3 pacjentów (4,3%), a fakt ten nie miał przełożenia na wniosek o odpowiedzi metabolicznej, ponieważ uzyskanie zarówno 2 jak i 3 stopnia oznacza całkowitą odpowiedź metaboliczną. W przypadku 1 badania PET-CT (1,4%) zastosowanie Q.Clear

powodowało wzrost punktacji z DS=4 na DS=5. W porównaniu do badania PET-CT wykonanego u tego chorego przed wdrożeniem leczenia, przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych nie stwierdzono istotnego spadku wartości SUVmax w obrębie węzłów chłonnych zajętych przez chłoniaka, co skutkowało stwierdzeniem braku odpowiedzi metabolicznej.

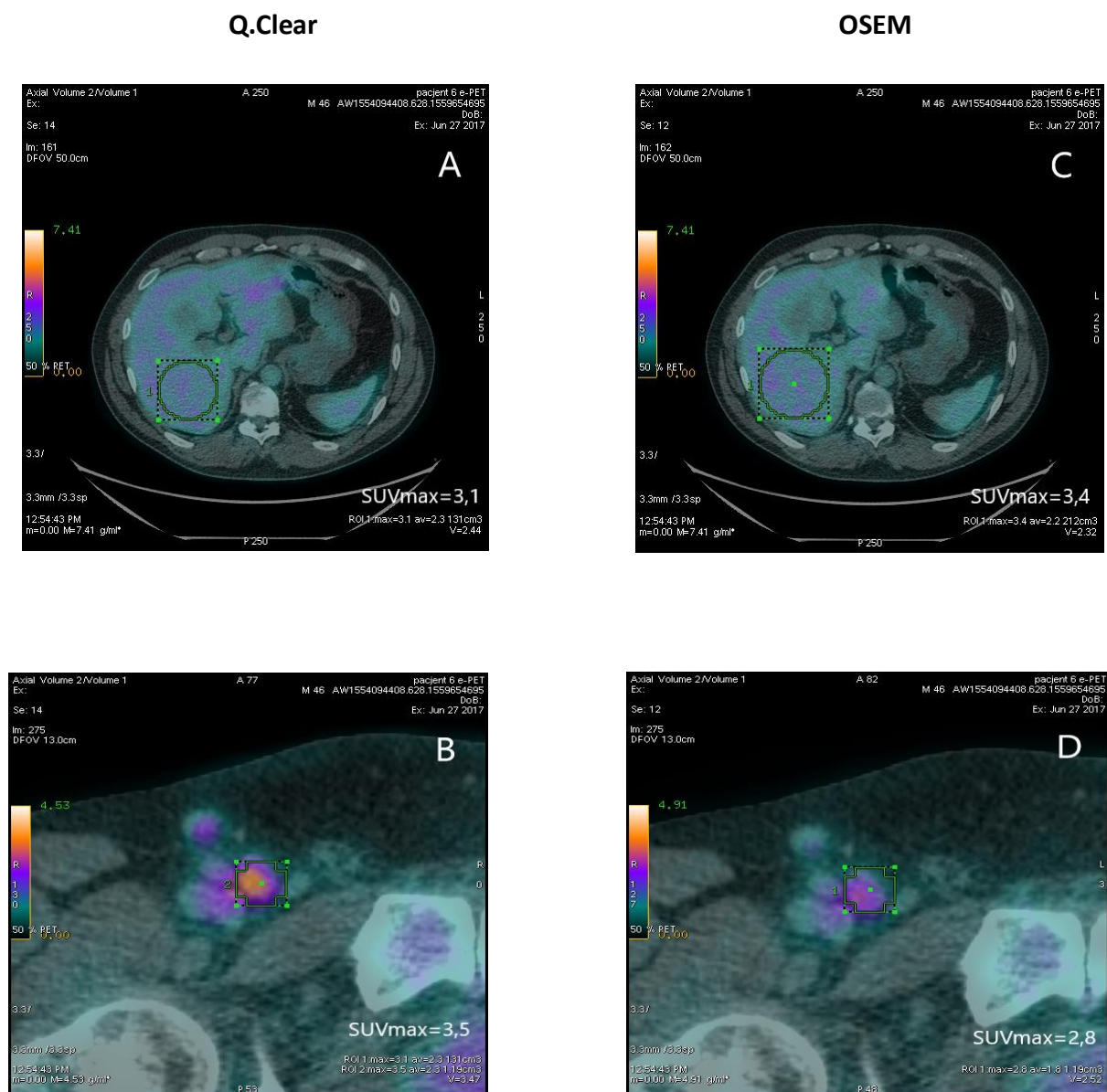
łącznie u 7 pacjentów (10%) użycie Q.Clear skutkowało przekwalifikowaniem pacjenta do grupy z pozytywnym wynikiem badania PET. Różnice pomiędzy dwoma algorytmami, przy kwalifikacji do grupy z pozytywnym oraz negatywnym wynikiem badania PET, okazały się istotne statystycznie. Płeć, wiek, rodzaj chłoniaka, punktację w DS oraz wartości SUVmax: MBPS, wątroby i zmiany targetowej u pacjentów, u których zastosowanie algorytmu Q.Clear spowodowało wzrost punktacji z DS=3 na DS=4 lub DS=5 przedstawiono w tabeli 10 w rozdziale 4.3.

Po zakończonym leczeniu, ze względu na dodatni wynik badania PET i utrzymującą się aktywność metaboliczną w węzłach chłonnych lewego dołu pachowego, u pacjentów nr 4 oraz 5, u których wstępnie rozpoznano III stopień zaawansowania chłoniaka, zastosowano selektywną radioterapię lewej okolicy pachowej. W obu przypadkach w kontrolnych badaniach PET-CT wykonanych około 3 miesiące po zakończonej radioterapii, nie stwierdzono obszarów wzmożonego gromadzenia ^{18}F -FDG w węzłach chłonnych i rozpoznano całkowitą odpowiedź metaboliczną.

W przypadku pacjenta nr 6, pomimo dodatniego wyniku badania PET-CT, zespół klinicystów nie podjął decyzji o wdrożeniu nowej linii leczenia. U omawianego pacjenta, po 6 miesiącach od zakończonej terapii, wykonano ponowne badanie PET-CT, w którym stwierdzono utrzymującą się podwyższoną aktywność metaboliczną w węzłach chłonnych pachwinowych po stronie lewej. Uzyskane wartości SUVmax w węzłach chłonnych był porównywalne z badaniem po zakończonym leczeniu. Ze względu na przetrwały, wzmożony wychwyty ^{18}F -FDG w węzłach chłonnych, celem wykluczenia wznowy, podjęto decyzję o chirurgicznym pobraniu węzła chłonnego i jego ocenie histopatologicznej. W uzyskanym preparacie nie stwierdzono komórek chłoniakowych, zaobserwowano natomiast komórki nacieku zapalnego. Ze względu na brak komórek nowotworowych w pobranym węźle chłonnym zdecydowano o obserwacji pacjenta i wykonaniu kolejnych badań PET-CT. W kontrolnych badaniach PET-CT, które odbyły się

12 miesięcy oraz 24 miesiące po zakończonym leczeniu nadal obserwowano wzmożony wychwyt ^{18}F -FDG w węzłach chłonnych, o wartościach SUVmax porównywalnych z poprzednimi badaniami. Obrazy PET-CT wykonane za pomocą obu algorytmów rekonstrukcyjnych podczas badania e-PET zaprezentowano na rycinie 54.

Rycina 54. Pomiar wartości SUVmax wątroby (A) i zmiany targetowej (B) przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz wątroby (C) i zmiany targetowej (D) przy zastosowaniu algorytmu OSEM, u pacjenta nr 6 podczas badania wykonanego po zakończonej terapii



W przypadku pacjenta nr 9, pomimo braku całkowitej odpowiedzi metabolicznej w badaniu e-PET, zespół klinicystów podjął decyzję o wykonaniu u pacjenta autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. autologous blood stem cell transplantation – auto-PBSCT). Po zastosowanym przeszczepie, w kontrolnym badaniu stwierdzono całkowitą odpowiedź metaboliczną.

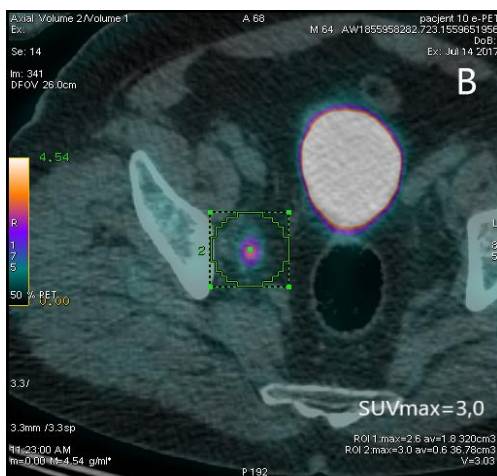
U pacjentów nr 7 i 8 nie podjęto decyzji o wdrożeniu nowej linii leczenia. Podejrzane węzły chłonne szyi, w obrębie których stwierdzono wzmożony wychwyty ^{18}F -FDG, oceniono w badaniu USG, gdzie ze względu na owalny kształt, obecność zatoki tłuszczowej oraz odzatkowy przepływ w badaniu doppler zinterpretowano jako odczynowe. W przypadku pacjenta nr 7, około 16 miesięcy po zakończonym leczeniu nastąpiła wznowa chłoniaka.

Wykorzystanie algorytmu Q.Clear w przypadku interpretacji 1 badania PET-CT, wykonanego u 64-letniego mężczyzny leczonego z powodu DLBCL (pacjent nr 10), spowodowało wzrost punktacji z DS=3 do DS=5. U opisywanego pacjenta po zakończonym leczeniu stwierdzono okrągły, pozbawiony zatoki tłuszczowej węzeł chłonny zastronowy po stronie prawej. Analizowany węzeł chłonny nie był obecny w poprzednim badaniu PET-CT, które było wykonane celem oceny stopnia zaawansowania choroby. Interpretacji badania dokonano przy zastosowaniu algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear, uzyskując w morfologicznie podejrzanym węźle chłonnym wartość SUVmax = 3,0. Wysoka wartość SUVmax, wyższa od SUVmax wątroby – 2,6 oraz nieprawidłowa morfologia sprawiły, że analizowany węzeł chłonny zinterpretowano jako patologiczny, zajęty przez chłoniaka. W związku z tym, że węzeł nie był obecny w poprzednim badaniu, zgodnie z zaleceniami z Lugano, badanie zinterpretowano jako dodatnie, wyznaczając 5 stopień w DS oraz stwierdzając progresywną chorobę metaboliczną. Ze względu na stwierdzoną w badaniu PET-CT progresję choroby zespół klinicystów podjął decyzję o wdrożeniu nowej linii chemioterapii. Po zakończeniu drugiej linii leczenia u pacjenta wykonano kolejne badanie PET-CT, w którym węzeł chłonny zastronowy po stronie prawej uległ regresji. Nie stwierdzono również innych ognisk nieprawidłowego, podwyższonego gromadzenia ^{18}F -FDG i rozpoznano całkowitą odpowiedź metaboliczną. Dla potrzeb niniejszej pracy badanie PET-CT wykonane po zakończeniu pierwszej linii leczenia, ponownie przeanalizowano z wykorzystaniem algorytmu rekonstrukcyjnego OSEM. W obrębie opisanego wyżej węzła chłonnego stwierdzono nieznacznie podwyższoną wartość SUVmax = 2,2, która była niższa od wielkości SUVmax stwierdzonej w wątrobie – SUVmax = 2,8. Ze względu na niższy

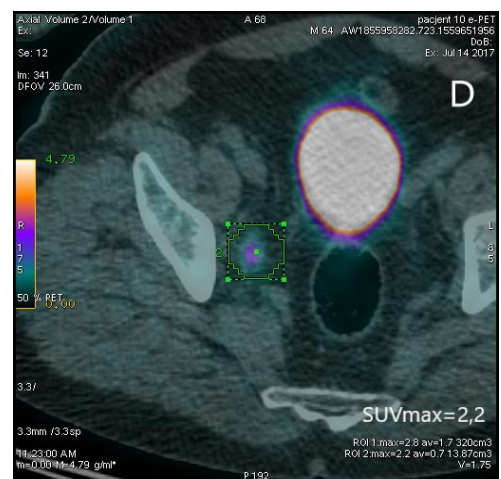
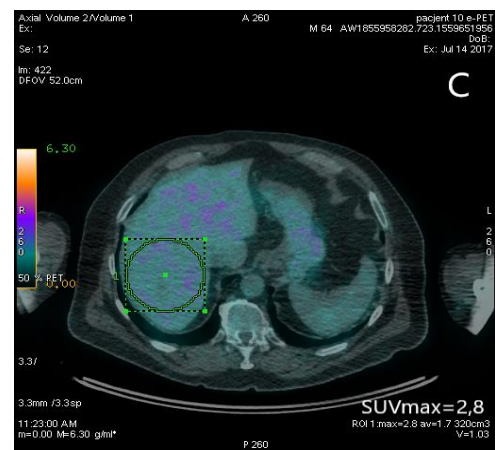
wychwył ^{18}F -FDG w węzle chłonny niż w wątrobie, wynik taki nie upoważniałby do rozpoznania jego zajęcia przez chłoniaka. Stosując algorytm OSEM stwierdzono by ujemny wynik badania PET, wyznaczając 3 stopień w DS i rozpoznano całkowitą odpowiedź metaboliczną. Obrazy PET-CT wykonane za pomocą obu algorytmów rekonstrukcyjnych podczas badania e-PET zaprezentowano na rycinie 55. Z powodu braku dowodu w postaci badania histopatologicznego nie jesteśmy obecnie w stanie stwierdzić, przy użyciu którego algorytmu interpretacja była prawidłowa: w przypadku Q.Clear stwierdzającego progresję czy w przypadku OSEM wskazującego na całkowitą odpowiedź metaboliczną.

Rycina 55. Pomiar wartości SUVmax wątroby (A) i zmiany targetowej (B) przy użyciu algorytmu Q.Clear oraz wątroby (C) i zmiany targetowej (D) przy zastosowaniu algorytmu OSEM, u pacjenta nr 10 podczas badania wykonanego po zakończonej terapii

Q.Clear



OSEM



Przy analizie tego przypadku należy powrócić do artykułu Sally Barrington [63]. W tym obszernym komentarzu autorka zwraca uwagę na pewnego rodzaju niebezpieczeństwo w trakcie stosowania algorytmu Q.Clear, wynikające z selektywnego wzrostu poziomu aktywności metabolicznej w zmianach targetowych, które może prowadzić do wzrostu punktacji w DS. W przypadku omówionego powyżej pacjenta, przy użyciu Q.Clear stwierdzono nie tylko wzrost SUVmax w zmianie targetowej, ale też spadek SUVmax wątroby.

5.4. Omówienie wyników porównawczej oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie, w badaniach PET-CT wykonanych w trakcie oraz po zakończonej terapii

W oparciu o DS ponownej analizie poddano łącznie 140 badań PET-CT wykonanych u 106 pacjentów. Algorytm Q.Clear wpłynął na wzrost punktacji w DS w przypadku 22 badań (15,7%). U 10 pacjentów (7,1%) zastosowanie Q.Clear spowodowało przekwalifikowanie pacjenta do grupy z dodatnim wynikiem badania PET. Fakt przekwalifikowania u części pacjentów skutkowało wdrożeniem nowych metod terapeutycznych, takich jak selektywna radioterapia dołu pachowego lub zastosowanie nowej linii leczenia.

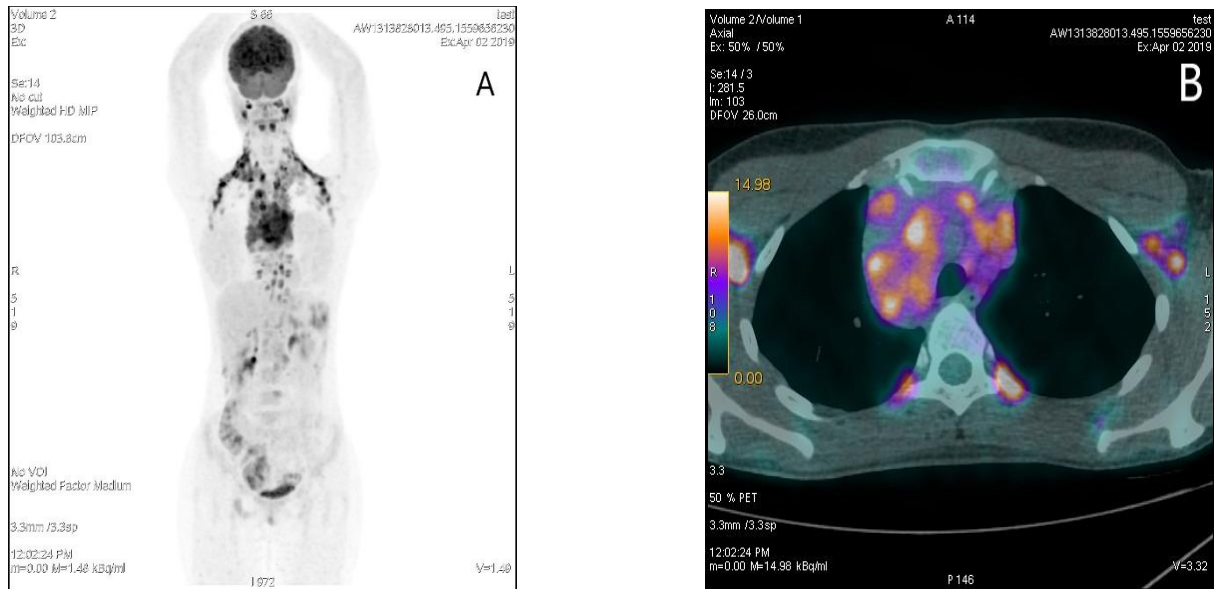
Analizując ponownie wyniki badań pacjentów, u których doszło do zmiany punktacji w DS pojawia się zasadnicze pytanie, czy zobrazowany przy pomocy Q.Clear wyższy stopień wychwytu ^{18}F -FDG w zmianie targetowej faktycznie obrazował resztkową chorobę limfoproliferacyjną, czy też za uzyskane wartości SUVmax odpowiadały np. komórki nacieku zapalnego. Warto w tym miejscu przytoczyć opinię S. Barrington, która zauważa, że Q.Clear charakteryzuje się wyższą czułością, ale niższą swoistością w wykrywaniu zmian w porównaniu z OSEM [63]. Po analizie kolejnych etapów leczenia, historii choroby oraz kontrolnych badań PET-CT wykonanych u pacjentów, u których przy zastosowaniu Q.Clear doszło do wzrostu punktacji, nie jesteśmy w stanie jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy nowy algorytm wykazuje wyższą czułość, czy że jego zastosowanie skutkuje większym odsetkiem fałszywie dodatnich wyników. Aby to rozstrzygnąć konieczne byłoby uzyskanie wyników badań histopatologicznych, co w praktyce nie byłoby możliwe z uwagi na trudno dostępną lokalizację (śródpiersie, jama brzuszna) oraz wykonywanie badań w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii, u pacjentów z supresją układu immunologicznego. W grupie badanej znajduje się omawiany wcześniej pacjent nr 6, u którego na skutek zmierzonego przy pomocy Q.Clear

i utrzymującego się w kontrolnym badaniu wychwytu ^{18}F -FDG w węźle chłonnym pachwinowym, który był wyższy od aktywności metabolicznej wątroby, zdecydowano się na pobranie podejrzanego węzła i histopatologiczną weryfikację. W uzyskanym preparacie nie stwierdzono komórek nowotworowych, obecne były natomiast komórki nacieku zapalnego. Przykład tego pacjenta ukazuje fałszywie pozytywny wynik badania PET-CT w przypadku zastosowania algorytmu Q.Clear, rzutujący na obniżoną swoistość metody.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na problematykę fałszywie pozytywnych wyników badań PET-CT w różnych sytuacjach klinicznych. Okazuje się, że np. w przypadku ogniskowego wychwytu ^{18}F -FDG w jelicie grubym tylko w 47% odpowiedzialna jest za to zmiana nowotworowa – gruczolak lub rak [77]. Jako jedną z przyczyn występowania fałszywie pozytywnych wyników badań PET podaje się między innymi przyczyny techniczne takie jak artefakty oddechowe [78], czy też „zatory” z radioznacznika w naczyniach płucnych [79]. Z perspektywy diagnostyki PET w chłoniakach bardzo istotną przyczyną techniczną jest wynacznienie radioznacznika do tkanki podskórnej [80]. W przypadku wystąpienia tego zjawiska, na skutek migracji wynacznionego znacznika drogą naczyń chłonnych często obserwuje się wzmożony wychwyt ^{18}F -FDG w węzłach chłonnych pachowych. Dlatego w przypadku wynacznienia znacznika bardzo ważna jest korelacja PET z obrazami CT, gdzie przeważnie w tej sytuacji obserwuje się węzły o niezmienionej morfologii. Kolejną przyczyną mogącą odpowiadać za fałszywie pozytywne wyniki jest fizjologiczny wychwyt ^{18}F -FDG w takich narządach jak jajniki, jelita czy też nadnercza [81]. Istotnym w ocenie badań PET u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem jest fizjologiczny wychwyt ^{18}F -FDG w tkance brunatnej, która często lokalizuje się w rejonie głowy i szyi oraz w śródpiersiu. Zaobserwowano zwiększoną aktywność ^{18}F -FDG w brunatnej tkance tłuszczowej u dzieci, kobiet, u pacjentów z niską wagą oraz w chłodnych porach roku [82]. Tkanka ta, poprzez swoją lokalizację, często w obrazach PET imituje zmiany naciekowe na szyi czy w śródpiersiu, dlatego bardzo istotne w tym przypadku są obrazy CT, w których nie stwierdza się innych niż tkanka tłuszczowa zmian w obszarach wzmożonej aktywności metabolicznej. Obraz MIP oraz PET-CT przedstawiające brunatną tkankę tłuszczową zaprezentowano na rycinie 56. Skany umieszczone na rycinie wykonano podczas badania s-PET u pacjenta z HL. Rycina przedstawia podobieństwo brunatnej tkanki tłuszczowej, która lokalizuje się w okolicy nadobojczykowej oraz okołokręgosłupowo do zajętych przez chłoniaka mas węzłowych w śródpiersiu przednim i dołach pachowych.

W celu zminimalizowania wychwytu ^{18}F -FDG w brunatnej tkance tłuszczowej, w niektórych ośrodkach podaje się pacjentowi propranolol oraz okrywa się pacjenta kocami po podaniu radioznacznika [83].

Rycina 56. Brunatna tkanka tłuszczowa w obrazach MIP (A) oraz PET-CT (B).



Kolejną przyczyną fałszywie pozytywnych wyników badań, w szczególności u pacjentów z HL i PMBCL, jest hiperplazja grasicy [84]. Zjawisko to jest spotykane częściej u dzieci i młodych dorosłych i najczęściej występuje do 12 miesięcy po zakończonej chemioterapii. W przypadku obecności resztkowych zmian węzłowych w śródpiersiu przednim, wyodrębnienie prawidłowej struktury grasicy w obrazach CT często jest trudne i prowadzi do fałszywie pozytywnych rozpoznań.

Zastosowanie radioterapii, która według wytycznych NCCN, ma zastosowanie w trakcie leczenia zarówno HL i NHL, może być związane również z obecnością fałszywie pozytywnych wyników. Na skutek zastosowania tego rodzaju terapii, często w mięszu płuc dochodzi do powstania skonsolidowanych obszarów zagęszczeń mięszu lub obszarów, które charakteryzują się obecnością wzmożonego wychwytu ^{18}F -FDG. Zmiany te najczęściej pojawiają się po

zastosowaniu dużych dawek promieniowania (>40Gy) i najczęściej mają miejsce od 1 do 8 tygodni od momentu zastosowania radioterapii [85]. Z powodu nieprawidłowej morfologii oraz wzmożonej aktywności metabolicznej, zagęszczenia te można pomylić ze zmianami infekcyjnymi lub naciekami nowotworowymi. W przypadku wystąpienia tego typu zmian, ważna jest korelacja ze stanem klinicznym pacjenta oraz badania kontrolne, w których obserwujemy spadek wychwytu ^{18}F -FDG oraz regresję zagęszczeń mięszu z pojawianiem się zmian włóknistych oraz rozstrzeni oskrzeli [86].

Najczęstszą przyczyną fałszywie pozytywnych wyników są zmiany infekcyjne, wiąże się to z możliwością akumulacji ^{18}F -FDG w komórkach nacieku zapalnego takich jak neutrofile czy makrofagi, które charakteryzują się wzmożoną utylizacją glukozy [87]. Tak jak w pozostałych omawianych przypadkach istotna jest korelacja wychwytu ^{18}F -FDG ze stanem klinicznym pacjenta oraz obrazami CT, które w przypadku części zmian zapalnych mają charakterystyczny obraz ułatwiający prawidłowe rozpoznanie. Ocena ta jest w szczególności istotna u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem, gdzie z racji obecności choroby oraz stosowanego leczenia, ryzyko wystąpienia infekcji jest większe.

Drugim, wartym dokładnego przeanalizowania badaniem, jest to wykonane u pacjenta nr 3. W trakcie analizowanego badania i-PET w węźle chłonnym biodrowym zewnętrznym po stronie prawej, zaobserwowano utrzymującą się wzmożoną aktywność metaboliczną, która przy użyciu Q.Clear była wyższa, a przy użyciu OSEM niższa od aktywności wątroby. W kolejnym badaniu – e-PET zanotowano wzrost aktywności metabolicznej w tym węźle chłonnym oraz zaobserwowano kolejny, nieprawidłowy węzeł chłonny wzdłuż prawych naczyń biodrowych zewnętrznych, który nie był obecny w poprzednim badaniu. Z racji uzyskanych wyników rozpoznano u pacjenta progresywną chorobę metaboliczną. Na przykładzie tego pacjenta można przypuszczać, że dzięki zastosowaniu algorytmu Q.Clear, już na etapie badania i-PET, zachodziło podejrzenie, że zastosowane leczenie może nie być skuteczne i po zakończonej terapii nie zostanie osiągnięty zamierzony efekt w postaci uzyskania całkowitej odpowiedzi metabolicznej. W sytuacji oceny przy użyciu algorytmu OSEM, na etapie badania i-PET ze względu na wartości SUVmax węzła chłonnego niższe od wątroby, postawiono by wniosek o całkowitej odpowiedzi metabolicznej i na podstawie badania PET zakładano by osiągnięcie remisji choroby nowotworowej po zakończonym leczeniu. Analizując oba badania PET-CT,

można przypuszczać, że w przypadku oceny interim, algorytm Q.Clear charakteryzował się większą czułością, a wyniki uzyskane przy zastosowaniu OSEM były fałszywie ujemne.

Warto w tym miejscu rozwinąć temat występowania fałszywie ujemnych wyników PET w ogólnej puli wykonywanych badań. Jedną z przyczyn występowania tego zjawiska jest rodzaj guza oraz jego biologia. Tak jak w przypadku chłoniaków, gdzie obecne są podtypy np. CLL/SLL, które charakteryzują się niskimi wartościami wychwytu ^{18}F -FDG, tak i w grupie nowotworów litych obecne są guzy charakteryzujące się niską aktywnością metaboliczną. Dobrze poznanym i reprezentatywnym guzem dla tej grupy jest podtyp gruczolakoraka płuca in situ, znany dawniej jako rak oskrzelikowo-pęcherzykowy [88]. W badaniu histopatologicznym guzy te charakteryzują się obecnością dobrze zróżnicowanych komórek, odczynem desmoplastycznym oraz niewielką ilością mitoz oraz zmian martwiczych. Niewielka ilość mitoz oraz obecność zmian desmoplastycznych uważane są za przyczynę niewielkiego wychwytu ^{18}F -FDG w tych guzach. Na przykładzie przerzutów do płuc zaobserwowano, że nowotwory o śluzowym charakterze również charakteryzują się niższą aktywnością metaboliczną co może prowadzić do fałszywie ujemnych wyników [89]. Przypuszcza się, że do tego zjawiska dochodzi na skutek obecności niewielkiej ilości komórek nowotworowych w śluzowych guzach [90]. Jako przykłady można podać raka śluzowego piersi, czy śluzowe raki przewodu pokarmowego [91]. Innymi guzami, w których przerzutach w płucach stwierdzono niską aktywność metaboliczną w badaniach z użyciem ^{18}F -FDG są inwazyjne raki przewodowe i zrazikowe piersi [92] oraz rak nerki [93]. Warto w tym miejscu podkreślić rolę badania CT, stosowanego jako osobne badanie lub komponenta badania PET-CT. W obrazach CT, nieprawidłowa morfologia oraz obserwowany przyrost wielkości, pomimo braku wzmożonego wychwytu ^{18}F -FDG powinny budzić podejrzenie złośliwego charakteru obserwowanych zmian. Bardzo ważnym wydaje się przekazanie tej wiedzy lekarzom klinicyzom w celu uniknięcia pomyłek diagnostycznych wynikających z niewielkiej aktywności metabolicznej w niektórych nowotworach.

Wielkość zmiany podejrzanej o charakter nowotworowy jest kolejnym, ważnym parametrem, który może odpowiadać za fałszywie ujemne wyniki. Uważa się, że w szczególności zmiany o niewielkim rozmiarze, <1 cm, pomimo złośliwego charakteru cechują się niewielką aktywnością metaboliczną [94]. Niedoszacowanie wartości wychwytu ^{18}F -FDG, może w tych sytuacjach prowadzić do błędnych wniosków o łagodnym charakterze analizowanych ognisk. Dlatego warto podkreślić rolę algorytmu Q.Clear, który dzięki możliwości wykonywania

większej ilości iteracji w porównaniu z algorytmem OSEM, wpłynął na pomiary wyższych, doszacowanych wartości SUV i tym samym poprawił wykrywalność złośliwego charakteru w zmianach małych [95].

5.5. Omówienie wyników porównawczej analizy badań PET-CT wykonanych celem detekcji wznowy

Podczas ponownej analizy badań r-PET zgodne wyniki uzyskano w przypadku wszystkich 70 analizowanych pacjentów. Przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych podejrzenie wznowy wysunięto w przypadku 13 badań (18,6%), natomiast brak aktywnej metabolicznie wznowy u pozostałych 57 pacjentów (81,4%). Problematyka detekcji wznowy chłoniaka w badaniu PET-CT jest niejednoznaczna, w szczególności w przypadku bezobjawowych pacjentów. Podczas konferencji w Lugano [16] stwierdzono, że ze względu na dużą ilość fałszywie dodatnich wyników badań PET - 20%, nie rekomenduje się rutynowego wykonywania badania PET u bezobjawowych pacjentów. Badanie powinno być wykonywane tylko gdy istnieje kliniczne podejrzenie wznowy chłoniaka. Innego zdania jest, część autorów, jak np. Zinzani [3], którzy podają, że ze względu na fakt, że 10% wznów chłoniaka dotyczy bezobjawowych pacjentów, badanie PET powinno być wykonywane rutynowo po zakończonym leczeniu celem oceny utrzymywania się całkowitej remisji metabolicznej. Warto w tym miejscu przytoczyć obserwacje poczynione przez Crocchiolego [96], który podaje, że w badanej przez niego grupie pacjentów z HL, podejrzenie wznowy chłoniaka w badaniu PET-CT częściej było potwierdzane histopatologicznie, gdy wzmożona aktywność metaboliczna była stwierdzana w wielu węzłach chłonnych, węzłach chłonnych poniżej przepony oraz węzłach, które wyjściowo były zajęte tą chorobą limfoproliferacyjną.

5.6. Analiza wpływu wielkości zmian

Już podczas pierwszych ocen badań PET-CT z zastosowaniem Q.Clear zaobserwowano, że algorytm ten w szczególności wpływa na wzrost wartości SUVmax w zmianach charakteryzujących się niewielkimi rozmiarami [57]. Efekt ten był bardzo pożądanym, ponieważ umożliwiał detekcję złośliwego charakteru guzków płuca [58] czy też przerzutach raka jelita grubego do wątroby [60], lub raka płuca do śródpiersia [59] już na wcześniejszym etapie co miało rokowniczo korzystny wpływ.

W niniejszej pracy również przeanalizowano, czy wielkość zmian w grupie pacjentów, u których zastosowanie algorytmu Q.Clear nie wpłynęło istotnie na wnioski, czyli s-PET oraz r-PET, różniły się z badaniami i-PET oraz e-PET, w przypadku których użycie Q.Clear wprowadzało statystycznie istotne zmiany. Za przykładem Kuhnerta [61] zmiany ≤ 25 mm określano jako małe, natomiast zmiany > 25 mm jako duże. Liczbę zmian małych w każdej z grup przedstawiono w tabeli 14 w rozdziale 4.7. W grupie badań i-PET oraz e-PET stwierdzono, większą liczbę małych zmian targetowych niż w grupie s-PET oraz r-PET. Dominacja małych zmian w grupie badań i-PET oraz e-PET w połączeniu z faktem, że Q.Clear wpływa przeważnie na wzrost aktywności metabolicznej w małych zmianach mógł być przyczyną statystycznie istotnych różnic właśnie w tych grupach.

Kolejną przyczyną mogącą odpowiadać za istotny wpływ Q.Clear na badania i-PET oraz e-PET mogą być niższe wartości SUVmax zmian targetowych jakie osiągnęto w tych grupach. W przypadku badań i-PET mediana w przy życiu Q.Clear wynosiła 2,1, a w badaniach e-PET 1,8. W grupie badań s-PET oraz r-PET osiągnięte wartości SUVmax były wyższe, mediana wynosiła odpowiednio 8,7 oraz 7,3. Można przypuszczać, że w tych dwóch ostatnich grupach, pomimo niedoszacowanych przy użyciu OSEM wartości SUVmax, były one wystarczająco wysokie i umożliwiały rozpoznanie zajęcia danego regionu w badaniu s-PET czy też detekcję wznowy. Natomiast w przypadku badań i-PET oraz e-PET, z racji niższych wartości SUVmax, często zbliżonych do wartości osiągniętych w regionach referencyjnych – MBPS i wątrobie – niższe wartości SUVmax w danej zmianie przy użyciu OSEM mogło skutkować niższym wynikiem punktacji w DS.

5.7. Analiza wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej

Kolejnym istotnym aspektem wpływu algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear na interpretację badań PET-CT wykonanych u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem, jest jego różny wpływ na wartości SUVmax jakie przy jego zastosowaniu osiągnęto w MBPS, wątrobie i zmianie targetowej. S. Barrington zwraca uwagę, że selektywne podniesienie wartości SUVmax w małych zmianach np. zajętych przez chłoniaka węzłach chłonnych, przy braku lub nieznacznym wpływie na zmierzony poziom wychwytu ^{18}F -FDG w bardzo ważnych dla oceny chłoniaka regionach referencyjnych - MBPS oraz wątrobie, może prowadzić do błędnych

wniosków przy interpretacji badań [63]. Zestawienie wartości SUVmax MBPS, wątroby oraz zmiany targetowej w poszczególnych grupach badań PET-CT oraz łącznie we wszystkich badaniach przedstawiono na rycinach 47-51 w rozdziale 4.9. W każdej analizowanej grupie oraz podczas wspólnej oceny wszystkich uzyskanych wyników, stwierdzono, że zastosowanie Q.Clear w większości przypadków analizy zmian targetowych skutkowało pomiarem wyższych wartościami SUVmax. Zgodne wyniki zmierzonego poziomu aktywności metabolicznej stwierdzono jedynie w 25 badaniach. Warto zauważyć, że zgodne wyniki osiągnięto tylko w badaniach i-PET oraz e-PET, gdzie uzyskane wartości SUVmax były przeważnie niskie. Nie zanotowano badania, w którym wartość zmiany targetowej byłaby niższa podczas oceny przy zastosowaniu omawianego nowego algorytmu. Odmiennie prezentuje się analiza aktywności metabolicznej wątroby oraz MBPS. Zaobserwowano, że w każdej z czterech analizowanych grup, zarówno w przypadku MBPS i wątroby, więcej było badań, w których przy zastosowaniu Q.Clear, mierzono wartości SUVmax niższe niż przy użyciu OSEM. Uzyskane wyniki, nieznacznie różnią się od tych, które zostały wcześniej przytoczone przez Barrington [63] oraz Boellarda [68], którzy podają, że zastosowanie Q.Clear nie wpływa lub nieznacznie podwyższa wartości SUVmax MBPS i wątroby. Na podstawie analizowanych dla potrzeb tej monografii badań możemy wnioskować, że w pewnej części badań zastosowanie Q.Clear powoduje obniżenie zmierzonego poziomu aktywności metabolicznej MBPS lub wątroby.

Zaprezentowane w monografii wyniki mogą wskazywać na kolejną z przyczyn wzrostu punktacji w DS. W grupie pacjentów u których doszło do podwyższenia punktacji z DS=3 na DS=4 lub DS=3 na DS=5, ponownie przeanalizowano, kluczowe dla tej oceny wartości SUVmax wątroby oraz zmiany targetowej. W przypadku zmiany targetowej, stosując Q.Clear uzyskano wyższą wartość SUVmax u każdego z 10 pacjentów. Natomiast analizując aktywność metaboliczną wątroby stwierdzono, że nie ma żadnego badania, w którym zmierzona wartość wychwytu ^{18}F -FDG byłaby wyższa przy zastosowaniu Q.Clear. U 6 pacjentów wartość ta była wyższa dokonując obliczeń przy zastosowaniu standardowego algorytmu rekonstrukcyjnego OSEM, a w 4 przypadkach jednakowa w obu metodach. W grupie pacjentów, którzy poprzez zastosowanie nowego algorytmu zostali przekwalifikowani z grupy PET negatywnej do PET pozytywnej, obserwuje się bardzo ciekawą sytuację, w której w każdym przypadku zmiana targetowa przy zastosowaniu Q.Clear ma wyższe wartości SUVmax, natomiast ważna dla tej oceny wątroba, w żadnym przypadku nie ma wyższej aktywności metabolicznej, gdy do analizy

został wybrany nowy algorytm. Podsumowując, należy zauważyć że zastosowanie Q.Clear wpłynęło w sposób selektywny na wzrost wartości SUVmax w zmianach targetowych. Zatem na wzrost punktacji w DS, a w konsekwencji wdrożenie nowych metod leczniczych wpłynął selektywny wpływ algorytmu Q.Clear na podwyższanie wartości SUVmax w zmianach targetowych, a nie w regionach referencyjnych.

5.8. Ocena wpływu stężenia glukozy we krwi na uzyskane wartości SUVmax

Jednym z najczęściej analizowanych i najlepiej zbadanych efektów wpływu stężenia glukozy jest jego korelacja z poziomem aktywności metabolicznej wątroby. Ukazało się wiele artykułów ukazujących dodatnią korelację wartości glukozy we krwi z wychwytem ¹⁸F-FDG w wątrobie [97,98] w opinii części autorów wpływ ten nie jest jednak na tyle istotny, że mógłby mieć przełożenie na interpretację badań PET [99]. Również w przypadku MBPS część autorów opisuje dodatnią korelację między poziomem glukozy we krwi a zmierzoną aktywnością metaboliczną, jednak podobnie jak w przypadku wątroby wpływ ten jest niewielki i nie ma znaczenia klinicznego [100].

Do bardzo ciekawych wniosków odnośnie korelacji stężenia glukozy we krwi z poziomem aktywności metabolicznej doszedł Eskian i wsp. W 2019 roku zespół ten opublikował wyniki metaanalizy, w której ponownie przeanalizowano aktywność metaboliczną w guzach w ponad 20 tysiącach badań [101]. W artykule tym autorzy twierdzą, że dopiero stężenie glukozy > 200 mg/dl wpływa na istotne statystycznie obniżenie aktywności metabolicznej w guzach. Według autorów podwyższone stężenia glukozy, ale poniżej poziomu 200 mg/dl nie wpływają na wychwyty ¹⁸F-FDG w nowotworach i są zbliżone do wartości jakie są osiągane u pacjentów z prawidłową glikemią. Poza tym analizując tak dużą liczbę pacjentów Eskian stwierdza, że wysokie wartości glikemii w statystycznie istotny sposób wpływają na obniżenie aktywności metabolicznej mózgu oraz mięśni oraz podwyższenie w wątrobie oraz puli krążącej krwi. Również w naszym materiale podjęto próbę zbadania wpływu stężenia glukozy we krwi na wartości SUVmax uzyskiwane przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych. Przeanalizowano, czy stężenie glukozy we krwi różni się w grupie pacjentów, u których zastosowanie algorytmu Q.Clear spowodowało wzrost punktacji w DS z kontrolną grupą, u której nie doszło do zmiany punktacji w DS. Grupę badaną oraz kontrolną zaprezentowano w tabeli 13 w rozdziale 4.6. W wyniku analizy statystycznej nie stwierdzono obecności istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Na podstawie uzyskanych wyników można

przypuszczać, że poziom glukozy we krwi nie ma wpływu na wzrost zmierzonej przy pomocy Q.Clear aktywności metabolicznej prowadzącej do wzrostu punktacji w skali DS.

5.9. Porównanie uzyskanych wyników z dostępną literaturą

W dostępnej literaturze znajduje się jedna publikacja o tematyce zbliżonej z podejmowaną w przewodzie doktorskim. W publikacji autorstwa Enilorac i wsp. [70] w oparciu o DS, analizowany jest wpływ nowych algorytmów rekonstrukcyjnych na ocenę efektów leczenia u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL. Enilorac poddaje analizie nowy algorytm rekonstrukcyjny oparty o PSF (point spread function) (HD; TrueX, Siemens Medical Solutions). Francuscy badacze w swojej publikacji ponownie ocenili 100 badań PET-CT wykonanych w trakcie stosowania chemioterapii oraz 95 po jej zakończeniu. W grupie pacjentów ocenianych w trakcie chemioterapii, badacze obserwują rozbieżność w uzyskanej punktacji na DS w 14 badaniach (14%). W przypadku 5 analizowanych przez Enilorac i wsp. pacjentów w wyniku zastosowania nowego algorytmu dochodzi do zmiany kwalifikacji pacjentów z grupy PET-negatywnej do PET-pozytywnej, bądź odwrotnie. Co bardzo ciekawe i zaskakujące, zastosowanie nowego algorytmu rekonstrukcyjnego w przypadku 1 badania prowadzi do obniżenia punktacji w DS i przypisania pacjenta do grupy PET-negatywnej. W pozostałych 4 przypadkach użycie nowego algorytmu skutkuje wzrostem punktacji w DS i przypisaniem pacjenta do grupy PET-pozytywnej. Podczas analizy badań po zakończonej chemioterapii niezgodność w ocenie punktacji w DS w przypadku zastosowania obu algorytmów rekonstrukcyjnych dotyczy 8 pacjentów (8,4%). W przypadku 3 pacjentów (3,2%) niezgodność ta dotyczy zmiany punktacji z DS=3 na DS=4 co skutkuje zakwalifikowaniem pacjenta do grupy z pozytywnym wynikiem badania PET. Wyniki uzyskane przez Enilorac i wsp. są zbliżone z uzyskanymi w pracy doktorskiej, najlepiej to widać w grupie pacjentów ocenianych w trakcie chemioterapii, gdzie w badaniu francuskich lekarzy niezgodność dotyczyła 14% badań, a brak zgodności prowadzący do przekwalifikowania pacjenta z grupy PET pozytywnej do negatywnej, bądź odwrotnie, w 5% badań. Niezgodności te w przypadku metody Q.Clear w naszym materiale wynosiły odpowiednio 15,7% oraz 4,3%.

Nieznacznie większe rozbieżności w uzyskanych wynikach obserwuje się podczas oceny badań PET-CT wykonanych po zakończonym leczeniu. W grupie pacjentów analizowanych przez Enilorac niezgodność dotyczy 8,4%, a rozbieżność prowadząca do zmiany kwalifikacji pacjenta

z PET negatywny na PET pozytywny 3,2%. W naszej analizie wyniki te odpowiednio wynosiły: 15,7% oraz 10,0%. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że uzyskane wyniki dwóch przeprowadzonych badań nie są bezpośrednio porównywalne ze względu na fakt wyłączenia w naszej pracy pacjentów, którzy osiągnęli 1 stopień w DS. W badaniu przeprowadzonym przez Enilorac pacjenci ci byli włączeni do grupy badanej. Oczywiście podstawowa różnica polegała na tym, że wyniki badań uzyskane przez badaczy pod kierownictwem Enilorac i w niniejszej dysertacji, zostały osiągnięte przy zastosowaniu dwóch różnych algorytmów rekonstrukcyjnych, które zostały zaproponowane przez dwóch różnych producentów skanerów. Fakt ten pozwala przypuszczać, że duża część nowych algorytmów rekonstrukcyjnych będzie miała wpływ na interpretację badań PET-CT u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem.

Podsumowując należy zauważyć, że duża część decyzji terapeutycznych u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem jest podejmowana w oparciu o wytyczne NCCN. W wytycznych tych, bardzo istotną rolę odgrywają badania PET-CT. W związku z silną zależnością podejmowanych decyzji terapeutycznych z wynikami badań PET-CT sformułowano pojęcie terapii sterowanej przez PET (ang. PET-guided therapy). Bardzo istotnym elementem tej korelacji jest ocena badań PET w oparciu o ściśle określone wytyczne, takie jak np. DS. Warto w tym miejscu zauważyć, że wytyczne te powstały przed erą nowych algorytmów rekonstrukcyjnych takich jak Q.Clear i opierały się na systemach PET poprzedniej generacji. Powszechnie stosowane zalecenia towarzystw naukowych, w tym Klasyfikacja Lugano zostały oparte na licznych szeroko zakrojonych prospektywnych badaniach klinicznych [25,46], w których o negatywnym lub pozytywnym wyniku badania PET-CT decydowały kryteria oparte o standardową, uniwersalną dla wszystkich skanerów PET-CT rekonstrukcję OSEM. Wykazane w niniejszej pracy różnice pomiędzy Q.Clear a OSEM są wprawdzie niewielkie i dotyczą tylko niektórych etapów postępowania, jednakże nie pozwalają nam one na bezkrytyczne wprowadzanie nowej technologii do praktyki klinicznej.

W związku z tym oraz w oparciu o literaturę, własne doświadczenia i wyniki przedstawionych powyżej badań stosowanie algorytmu Q.Clear w sposób izolowany u pacjentów z chłoniakiem wydaje się ryzykowne, gdyż może prowadzić do decyzji terapeutycznych nie w pełni zgodnych

z obowiązującymi standardami. Dlatego postulujemy, by nie stosować algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear w ocenie odpowiedzi na leczenie, zarówno w trakcie, jak i po zakończonej terapii. Pomimo, że rezygnacja ze stosowania tego algorytmu nie jest konieczna w badaniach wykonywanych w celu określenia stopnia zaawansowania i przy podejrzeniu wznowy, dla celów porównywalności kolejnych badań PET-CT sugerujemy stosowanie standardowej rekonstrukcji OSEM na wszystkich etapach postępowania.

Należy jednoznacznie podkreślić, że Q.Clear okazał się bardzo cennym narzędziem diagnostycznym, co udowodniono np. przy ocenie guzków płuca. Prawdopodobnym jest, że tak samo użytecznym i skutecznym narzędziem może okazać się podczas oceny badań PET-CT u pacjentów z chłoniakiem, jednak aby w pełni uzasadnić stosowanie tej metody potrzebne są prospektywne, wielośrodkowe badania, które jednoznacznie zdefiniują rolę Q.Clear (oraz innych nowatorskich rozwiązań) w diagnostyce PET u pacjentów z chłoniakiem.

6. Podsumowanie wyników badania

Realizując sprecyzowane w rozdziale 2 cele szczegółowe pracy, na podstawie przedstawionych uzyskano następujące wyniki:

1. Zastosowanie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear nie wpływa na określenie stopnia zaawansowania chłoniaka.
2. Zastosowanie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear wpływa na ocenę odpowiedzi na leczenie poprzez zmianę punktacji w skali Deauville, zarówno w trakcie jak i po zakończonej terapii.
3. Zastosowanie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear nie wpływa na detekcję wznowy chłoniaka.
4. W porównaniu do standardowej rekonstrukcji obrazów algorytm Q.Clear może zaniżać wartość SUVmax regionów referencyjnych (szczególnie wątroby), a zawyżać SUVmax zmian targetowych.

7. Wnioski

1. Zastosowanie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear może wpływać na ocenę obrazów PET/CT wykonywanych w celu oceny odpowiedzi na leczenie, zarówno w trakcie, jak i po zakończonej terapii.
2. W związku z tym, że aktualne rekomendacje postępowania u chorych z chłoniakiem opierają się na badaniach PET-CT wykonanych przy pomocy standardowej rekonstrukcji, algorytm Q.Clear nie powinien być stosowany w ocenie odpowiedzi na leczenie, zarówno w trakcie, jak i po zakończonej terapii.
3. Pomimo, że rezygnacja ze stosowania tego algorytmu nie jest konieczna w badaniach wykonywanych w celu określenia stopnia zaawansowania i przy podejrzeniu wznowy, dla celów porównywalności kolejnych badań PET-CT sugerujemy stosowanie standardowej rekonstrukcji na wszystkich etapach postępowania.
4. W przypadku badań PET-CT wykonywanych u pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem wprowadzenie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear do rutynowej praktyki wymaga dalszych randomizowanych, wieloośrodkowych badań.

8. Streszczenie

Badanie PET-CT jest ważnym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym u pacjentów z chłoniakiem na różnych etapach postępowania, służącym do wyznaczania stopnia zaawansowania chłoniaków agresywnych, oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz w celu detekcji wznowy. Rozwój technologii PET-CT opiera się m.in. na instalowaniu w skanerach nowych algorytmów rekonstrukcji obrazu PET, których celem jest poprawa jakości obrazów i ich parametrów ilościowych. Q.Clear jest algorytmem rekonstrukcyjnym wykorzystującym teorię prawdopodobieństwa Bayesa i kontrolę szumu w obrazie zależną od poziomu aktywności. Zaobserwowano, że w porównaniu z rutynowo stosowanym algorytmem OSEM, zastosowanie Q.Clear wpływa przeważnie na wzrost wartości SUV w małych zmianach. Dotychczas udowodniono wyższą czułość Q.Clear w ocenie złośliwego charakteru guzków płuca, detekcji przerzutów raka płuca do węzłów chłonnych śródpiersia oraz raka jelita grubego do wątroby.

Cele

Celem pracy była ocena, w jaki sposób zastosowanie algorytmu Q.Clear wpłynęło na interpretację badań PET-CT wykonanych u pacjentów z chłoniakiem.

Cele szczegółowe obejmowały:

1. Wpływ algorytmu Q.Clear na wyznaczenie stopnia zaawansowania chłoniaka przed leczeniem.
2. Wpływ algorytmu Q.Clear na ocenę efektów leczenia, w trakcie oraz po zakończonej terapii, przy użyciu skali Deauville.
3. Wpływ algorytmu Q.Clear na detekcję wznowy chłoniaka.
4. Porównanie wartości SUVmax dla MBPS, wątroby oraz najaktywniejszej zmiany w przebiegu chłoniaka (zmiana targetowa) uzyskanych przy zastosowaniu obu algorytmów rekonstrukcyjnych - Q.Clear i OSEM.

Materiał i metody

Retrospektywnie przeanalizowano 280 badań PET-CT z użyciem ^{18}F -FDG – 70 wykonanych celem oceny stopnia zaawansowania, 70 celem oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie w trakcie chemioterapii, 70 celem oceny odpowiedzi po zakończonej terapii oraz 70 wykonanych w celu detekcji wznowy. W każdym badaniu za pomocą algorytmów Q.Clear oraz OSEM oceniono odpowiednio stopień zaawansowania chłoniaka, punktację w skali Deauville oraz wnioski o obecności wznowy. Porównano również uzyskane przy użyciu obu algorytmów wartości SUVmax puli krążącej krwi śródpiersia, wątroby oraz najbardziej aktywnej metabolicznie zmiany w przebiegu chłoniaka.

Wyniki

Podczas analizy wyznaczonych stopni zaawansowania zaobserwowano, że użycie Q.Clear skutkowało zakwalifikowaniem 1 pacjenta do wyższego stopnia zaawansowania w porównaniu z OSEM. W pozostałych 69 badaniach wyznaczone stopnie zaawansowania były zgodne. Analizując badania PET-CT wykonane celem oceny odpowiedzi na leczenie w trakcie chemioterapii, stwierdzono, że użycie Q.Clear podniosło punktację w skali Deauville u 11 pacjentów. Podczas oceny badań wykonanych po zakończonej terapii stwierdzono, że zastosowanie Q.Clear wpłynęło na wzrost punktacji w skali Deauville również w 11 badaniach. U części pacjentów podwyższenie punktacji w skali Deauville skutkowało wdrożeniem nowych postępowań terapeutycznych. Podejrzenie wznowy chłoniaka wysunięto w 13 badaniach zarówno przy użyciu Q.Clear i OSEM. Podczas analizy wartości SUVmax stwierdzono, że w większości przypadków mierzony poziom aktywności w puli krążącej krwi śródpiersia oraz wątrobie był niższy przy zastosowaniu Q.Clear. W przypadku zmian targetowych użycie Q.Clear w przeważającej większości skutkowało wzrostem mierzonych wartości SUVmax.

Wnioski

Zastosowanie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear może wpływać na ocenę obrazów PET-CT wykonywanych w celu oceny odpowiedzi na leczenie, zarówno w trakcie, jak i po zakończonej terapii. W związku z tym, że aktualne rekomendacje postępowania u chorych z chłoniakiem opierają się na badaniach PET-CT wykonanych przy pomocy standardowej rekonstrukcji, algorytm Q.Clear nie powinien być stosowany w ocenie odpowiedzi na leczenie,

zarówno w trakcie, jak i po zakończonej terapii. W przypadku badań PET-CT wykonywanych u pacjentów z chłoniakiem wprowadzenie algorytmu rekonstrukcyjnego Q.Clear do rutynowej praktyki wymaga dalszych randomizowanych, wieloośrodkowych badań.

9. Summary

Introduction

PET-CT is an important diagnostic tool used in patients with lymphoma at various stages of management: for staging, to assess the score of Deauville scale in the course and after therapy and to detect lymphoma relapse. Development of PET-CT technology is based on implementation of new reconstruction algorithms in PET scanners to improve the quality of PET images as well as the accuracy of its parameters. Q.Clear is a newly designed, Bayesian penalized-likelihood reconstruction algorithm for PET, which allows to achieve more effective convergence in images what results in more accurate SUV measurement, especially in small lesions, in comparison to the standard, well-known OSEM reconstruction algorithm. Previously Q.Clear was shown to be superior to OSEM reconstructions in phantom studies and in detection of: colorectal cancer liver metastases, mediastinal lymph nodes metastases in lung cancer and malignant character of lung nodules.

Objective

The aim of the study was to determine the impact of Q.Clear on the interpretation of PET-CT studies in patients with lymphoma.

1. The impact of Q.Clear on lymphoma stage determination before therapy.
2. The impact of Q.Clear on the assessment of treatment response, in the course and after therapy, based on Deauville score.
3. The impact of Q.Clear on lymphoma relapse detection.
4. Comparison of SUVmax levels of mediastinal blood pool, liver and target lesions achieved by Q.Clear and OSEM.

Material and methods

280 ¹⁸F-FDG PET-CT studies of patients with lymphoma were retrospectively analyzed – 70 studies before treatment, 70 studies in the course of chemotherapy, 70 studies after therapy and 70 studies with a suspicion of relapse. In each group the stage of lymphoma, score of Deauville scale and conclusion of relapse detection were analyzed with Q.Clear and OSEM. SUVmax values of mediastinal blood pool, liver and target lesion in the course of lymphoma were also compared using both algorithms.

Results

Based on the analysis of determined stages it was observed that the use of Q.Clear resulted in qualification to a higher stage in one case in comparison to OSEM. In other 69 cases the designated stages were concordant. PET-CT analysis performed to evaluate the response in the course of chemotherapy revealed that the Q.Clear algorithm increased the Deauville score in 11 cases. The evaluation of the studies at end of treatment revealed that the use of Q.Clear had an impact on an increase of Deauville score also in 11 cases. In some cases the increased Deauville score resulted in the introduction of a new therapy. The suspicion of lymphoma relapse was concluded concordantly in 13 studies by both algorithms. The analysis showed that in most cases the SUVmax value of mediastinal blood pool and liver was lower when Q.Clear was used. In the most of the PET-CT studies SUVmax values of target lesions were higher when Q.Clear was used.

Conclusions

Introduction of Q.Clear reconstructive algorithm may impact the interpretation of PET-CT studies performed to evaluate the treatment response in course and after therapy. In relation to the actual guidelines of lymphoma management that are based on PET-CT studies performed by standard reconstruction algorithm, the Q.Clear should not be used to assess the treatment response, in the course and after the therapy. Potential introduction of Q.Clear to routine practice in lymphoma patients should be preceded by multicenter, randomized clinical trials.

10. Piśmiennictwo

1. Barrington SF, Carr R. Staging of Burkitt's lymphoma and response to treatment monitored by PET scanning. *Clin Oncol.* 1995; 7:334–335.
2. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998; 9:1117-22.
3. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:1781–1787.
4. Im J, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho S. Current methods to define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which one is better? *Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 52:5-15.
5. Woff E, Hendlisz A, Ameye L, Garcia C, et al. Metabolic active Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis by ¹⁸F-FDG PET/CT validated as prognostic imaging biomarkers in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2018; jnumed.118.210161. doi: 10.2967/jnumed.118.210161.
6. Toma P, Granata C, Rossi A, Garaventa A. Multimodality imaging of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas in children. *Radiographics.* 2007; 27:1335–54.
7. Robb-Smith AH. U.S. National Cancer Institute working formulation of non-Hodgkin's lymphomas for clinical use. *Lancet.* 1982; 2: 432-34.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri E. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127:2375–2390.
9. Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2016 chłoniaków z komórek B — ważne zmiany. *Hematologia.* 2016; 7:261–272.
10. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med.* 2010; 51:25-30.
11. Mato A, Wierda W, Davids M, Cheson B, et al. Analysis of PET-CT to identify Richter's Transformation in 167 patients with disease progression following kinase inhibitor therapy. *Blood.* 2017; 130:834

12. Shaikh F, Janjua A, van Gestel F, Ahmaad A. Richter Transformation of chronic lymphocytic leukemia: A review of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography and molecular diagnostics. *Cureus*. 2017; 9:966-968.
13. Carrillo-Cruz E, Marín-Oyaga VA, de la Cruz Vicente F. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of marginal zone B cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2015; 33:151-8.
14. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram T, Dyba T, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers 2018 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.
15. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
16. Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3059–3067.
17. Fueger B, Yeom K, Czernin J, Sayre J, et al. Comparison of CT PET, and PET/CT for staging of patients with indolent Non-Hodgkin’s Lymphoma. *Mol Imaging Biol*. 2009; 11:269-274.
18. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004; 232:823–829.
19. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *RadioGraphics*. 2010; 30:269–291.
20. Ömür O, Baran Y, Oral A, Ceylan Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20:185–192.
21. Ujjani Ch, Hill E, Nassif S, Wang H, et.al The utility of ¹⁸F-FDG PET/CT In assessing bone marrow involvement in lymphoma. *Blood*. 2013; 122:2981.

22. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006; 91:482-9.
23. Bednaruk-Mlynski E, Pienkowska J, Skorzak A, Małkowski B, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56: 377-82.
24. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, et al. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005; 16:1160–1168.
25. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005; 16:1514–1523.
26. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3048–3058.
27. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med*. 2010; 51:1337–1343.
28. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379:1791–1799.
29. Cashen AF, Dehdashti F, Luo J, Homb A, et al. 18F-FDG PET/CT for early response assessment in diffuse large B-cell lymphoma: Poor predictive value of international harmonization project interpretation. *J Nucl Med*. 2011; 52:386–392.
30. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, Mortelmans L. Positron emission tomography with (18F)FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Imaging*. 2003; 30:97-105.

31. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, Baech J, et al. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *J Intern Med.* 2018; 284:358-376.
32. Lech-Marańda E, Warzocha K. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano. *Hematologia.* 2015; 6:223–232.
33. Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1977; 61:1023–7.
34. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1630–1636.
35. Saboo SS, Krajewski KM, O'Regan KN, Giardino A, et al. Spleen in haematological malignancies: Spectrum of imaging findings. *Br J Radiol.* 2012; 85:81–92.
36. Dong A, Zuo Ch. Patterns of FDG uptake in hepatic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) lesions. *J Nucl Med.* 2014; 55:1583-9.
37. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, Brown P, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30:4508–4514.
38. Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37:1095–1105.
39. Carr R, Barrington SF, Madan B, Timothy AR, et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood.* 1998; 91:3340–3346.
40. Berthet L, Cochet A, Kanoun S. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med.* 2013; 54:1244–1250.

41. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 565–574.
42. Pelosi E, Penna D, Douroukas A, Bello M, et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: Results from a large multicentre study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 55:469–475.
43. Chen YK, Yeh CL, Tsui CC, Liang JA, et al. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2011; 36:553–559.
44. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4555–4562.
45. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young adults with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: An exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*. 2008; 9:435–44.
46. Mikhaeel NG, Timothy AR, O’Doherty MJ, Hain S, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin’s lymphoma – comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000; 39:543–553.
47. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50:1257-60.
48. Jerusalem Y, Beguin M, F, Fassotte T, Belhocine, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin’s disease. *Ann Oncol*. 2003; 14:123–130.
49. Israel O, Kuten A. Early detection of cancer recurrence: 18F-FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. *J Nucl Med*. 2007; 48:28-35.

50. Keramida G, Dunford A, Peters A. Relation of signal-to-noise-ratio to body size in 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2016; 57:1720.
51. Simpson D. FDG PET/CT: Artifacts and pitfalls. *Contemporary Diagnostic Radiology.* 2017; 40:1–7.
52. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 195: 310–320.
53. Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, et al. Phantom and clinical evaluation of the bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT system. *J Nucl Med.* 2015; 56:1447-52.
54. Asma E, Ahn S, Ross SG, Chen A, et al. Accurate and consistent lesion quantitation with clinically acceptable penalized likelihood images. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC).* 2012; 4062–4066.
55. Ross S. Q.Clear (GE Healthcare White Paper).
http://www3.gehealthcare.co.uk/~media/documents/us-global/products/petct/whitepaper/q%20clear/ge-healthcare-white-paper_qclear.pdf. 2015.
56. Ahn S, Fessler J. Globally convergent image reconstruction for emission tomography using relaxed ordered subsets algorithms. *IEEE Trans Med Imaging.*: 2003; 22:613-626.
57. Alessio AM, Stearns CW, Tong S, Ross SG, et al. Application and evaluation of a measured spatially variant system model for PET image reconstruction. *IEEE Trans Med Imaging.* 2010; 29:938–49.
58. Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, Belcher E, et al. Novel penalised likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules. *Eur Radiol.* 2016; 26:576–584.
59. Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, Belcher E, et al. 18F-FDG PET/CT assessment of histopathologically confirmed mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer using a penalised likelihood reconstruction. *Eur Radiol.* 2016; 26:4098–106.

60. Parvizi N, Franklin JM, McGowan DR, Teoh EJ, et al. Does a novel penalized likelihood reconstruction of 18F-FDG PET-CT improve signal-to-background in colorectal liver metastases? *Eur J Radiol.* 2015; 84:1873–1878.
61. Kuhnert G, Boellaard R, Sterzer S, Kahraman D, et al. Impact of PET/CT image reconstruction methods and liver uptake normalization strategies on quantitative image analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43:249-58.
62. Quak E, Le Roux PY, Lasnon C, Robin P, et al. Does PET SUV harmonization affect PERCIST response cation?. *J Nucl Med.* 2016; 57:1699–1706.
63. Barrington S, Sulkin T, Forbes A, Johnson PWM. All that glitters is not gold - new reconstruction methods using Deauville criteria for patient reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45:316–317.
64. Lasnon C, Enilorac B, Aide N. Reply to: All that glitters is not gold - new reconstruction methods using Deauville criteria for patient reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45:878-881.
65. Satoh K , Patel D, Dieckmann W, Nilubol N, et al. Whole body Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis predict survival in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:714-20.
66. Hyung Hong J, Ho Kim H, Ji Han H, Ho Byun J, et al. Total Lesion Glycolysis Using ¹⁸F-FDG PET/CT as a prognostic factor for locally advanced esophageal cancer. *J Korean Med Sci.* 2016; 31:39–46.
67. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, Mayer B, et al. Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2015; 10:100.
68. Boellaard R, Kobe C, Zijlstra JM, Mikhaeel NG, et al. Letter to the editor: Does PET reconstruction method affect Deauville scoring in lymphoma patients? *J Nucl Med.* 2018; 59: 1167-1169.

69. Rekowski J, Hüttmann A, Schmitz Ch, Müller S, et al. Interim PET-based outcome prediction in Diffuse Large B-Cell Lymphoma patients participating in the Positron Emission Tomography-guided therapy of aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL) Trial: Comparison of the Delta SUVmax method and the Deauville 5-Point Scale. *Blood*. 2018 132:1696.
70. Enilorac B, Lasnon C, Nganoa C, Fruchart C, et al. Does PET reconstruction method affect Deauville Score in lymphoma patients? *J Nucl Med*. 2018 ;59:1049-1055.
71. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf
72. Lim W, Ridge C, Nicholson G. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg*. 2018; 8: 709–718.
73. Antoch M, Vogt FM, Freudenberg LS. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA*. 2003; 24:3199–3206.
74. Rankin S. PET/CT for staging and monitoring non-small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2008; 8:27-31.
75. Bryant A, Cerfolio J, Klemm M, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82:417-22.
76. Congcong Y, Xiaotian X. Is SUVmax helpful in the differential diagnosis of enlarged mediastinal lymph nodes? A pilot study. *Contrast Media & Molecular Imaging* Volume 2018, Article ID 3417190.
77. Safaie E, Matthews R, Bergamaschi R. PET scan findings can be false positive. *Tech Coloproctol*. 2015; 19:329–330.
78. Sureshbabu W, Mawlawi O. PET/CT imaging artifacts. *J Nucl Med Technol*. 2005; 33:156–161.
79. Lin E, Alavi A. *PET and PET/CT: A Clinical Guide: 2nd Edn*. Thieme New York p 145.
80. Kazama T, Faria SC, Varavithya V, Phongkitkarun S, et al. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma. *Radiographics*. 2005; 25:191–207.

81. Long N, Smith C. Causes and imaging features of false positives and false negatives on ^{18}F -PET/CT in oncologic imaging. *Insights Imaging*. v.2(6); 2011 Dec.
82. Hankir M, Kranz M, Keipert S, Weiner J, et al. Dissociation between brown adipose tissue ^{18}F -FDG uptake and thermogenesis in uncoupling Protein 1-Deficient Mice. *J Nucl Med*. 2017; 58:1100-1103.
83. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen W, Giammarile F, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42:328–354.
84. Smith CS, Schöder H, Yeung HW. Thymic extension in the superior mediastinum in patients with thymic hyperplasia: potential cause of false-positive findings on ^{18}F -FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188:1716–1721.
85. Demirev A, Kostadinova I, Gabrovski D. ^{18}F -FDG PET/CT in patients with parenchymal changes attributed to Radiation Pneumonitis. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2018; 27:107-112.
86. Claude L, Pérol D, Ginestet C, Falchero L, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol*. 2004; 71:175–181.
87. Farghaly H, Nasr H, Al Qarni A. Role of FDG PET/CT in infection and inflammation. *J Nucl Med*. 2015; 56:1954-56.
88. Hu-bing W, Lijuan W, Quan-shi W, Yan-jian H et al. Adenocarcinoma with BAC features presented as the nonsolid nodule is prone to be false-negative on ^{18}F -FDG PET/CT. *BioMed Research International*. 2015; 24:361-368.
89. Flavell R, Naeger D, Aparici M, Hawkins A, et al. Malignancies with low Fluorodeoxyglucose uptake at PET/CT: pitfalls and prognostic importance. *Radiographics*. 2016; 36: 293–294.
90. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174:1005-1008.

91. Jung Min Ch, Hyun Ju L, Jin Mo G, Ho-Young L, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol.* 2006; 7:57-69.
92. Aisheng D, Yang W, Jianping L, Changjing Z. Spectrum of the breast lesions with increased 18F-FDG uptake on PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2016; 41:543–557.
93. Yiyang L. The place of FDG PET/CT in renal cell carcinoma: value and limitations. *Front Oncol.* 2016; 6: 201-203.
94. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *RadioGraphics* 2003; 23:315-340.
95. Grebieniow B, Giersz R, Czepczyński R, Ruchała M et al. Pojedynczy guzek płuca w ocenie PET/CT – Porównanie metody rekonstrukcji obrazów VPHD i Q.Clear. *Nuclear Medicine Review.* 2016; 19:1–51.
96. Crocchiolo R, Fallanca F, Giovacchini G, Ferreri AJ, et al. Role of 18FDG-PET/CT in detecting relapse during follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2009; 88:1229-36.
97. Webb RL, Landau E, Klein D, Dipocce J, et al. Effects of varying serum glucose levels on 18F-FDG biodistribution. *Nucl Med Commun.* 2015; 36:717–21.
98. Keramida G, Dizdarevic S, Bush J, Peters AM. Quantification of tumour 18 F-FDG uptake: Normalise to blood glucose or scale to liver uptake? *Eur Radiol.* 2015; 25:2701–2708.
99. Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watter G, et al. Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: A systematic review. *PLoS One.* 2018; 13: 131-140.
100. Viglianti BL, Wong KK, Wimer SM, Parameswaran A, et al. Effect of hyperglycemia on brain and liver 18F-FDG standardized uptake value (FDG SUV) measured by quantitative positron emission tomography (PET) imaging. *Biomed Pharmacother.* 2017; 88:1038–45.

101. Eskian M, Alavi A, Khorasanizadeh M, Viglianti BL, et al. Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in ^{18}F - FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46:224-237.

11. Aneks

1. Analiza statystyczna wartości SUVmax MBPS uzyskanych w trakcie oceny stopnia zaawansowania

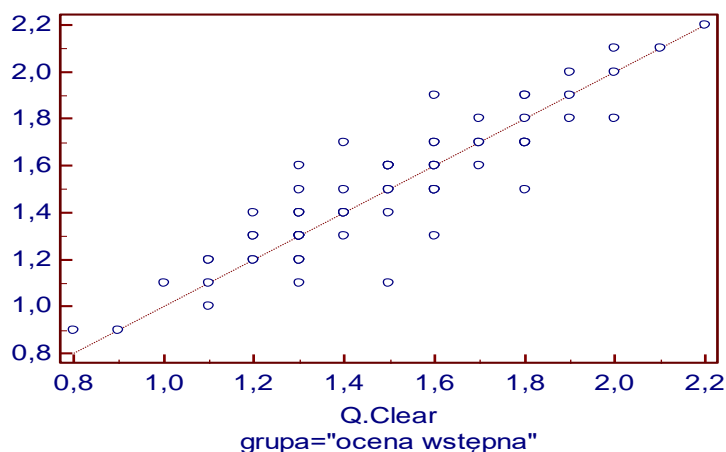
Zmienna	Statystyki opisowe MBPS ocena stopnia zaawansowania									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	1,498571	1,429026	1,568117	1,50000	0,800000	2,200000	1,300000	1,700000	0,291668
OSEM	70	1,505714	1,436359	1,575069	1,50000	0,900000	2,200000	1,300000	1,700000	0,290869
r	70	-0,007143	-0,037608	0,023323	0,00000	-0,300000	0,400000	-0,100000	0,100000	0,127770

Zmienna	Testy normalności MBPS ocena stopnia zaawansowania					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear	70	0,123434	p > ,20	p < ,01	0,980993	0,366440
OSEM	70	0,088863	p > ,20	p < ,20	0,982640	0,442688
r	70	0,191995	p < ,05	p < ,01	0,912628	0,000127

Zmienna	Test T dla prób zależnych MBPS ocena stopnia zaawansowania									
	Zaznaczone różnice są istotne z p < ,05000									
	Średnia	Odch.st.	Ważnych	Różnica	Odch.st. Różnica	t	df	p	Ufność -95,000%	Ufność +95,000%
Q.Clear	1,49857	0,29166								
OSEM	1,50571	0,29086	70	-0,007143	0,127770	-0,467728	69	0,64145	-0,037608	0,023323

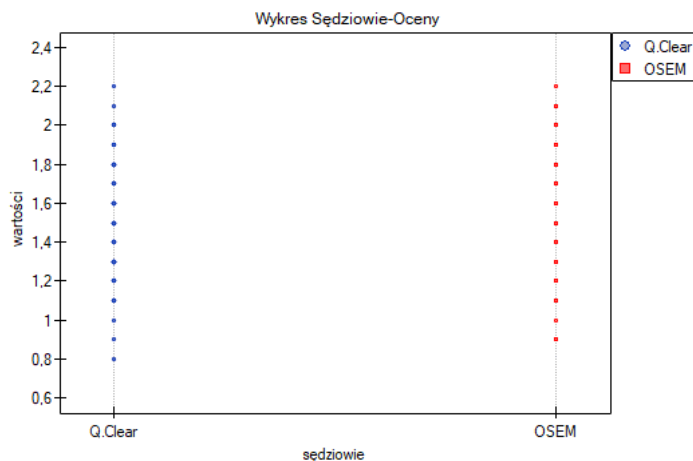
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

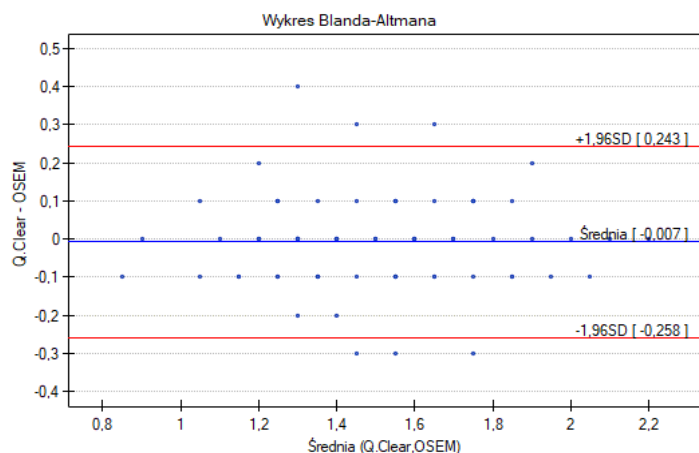
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	MBPS – ocena stopnia zaawansowania
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,9035
95% Confidence interval	0,8492 to 0,9389
Pearson ρ (precision)	0,9038
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9997



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS ocena stopnia zaawansowania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,22 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena wstępna
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,498571
Odchylenie standardowe grupy	0,291668
Błąd standardowy średniej grupy	0,034861
-95% CI dla średniej grupy	1,429026
+95% CI dla średniej grupy	1,568117
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,505714
Odchylenie standardowe grupy	0,290869
Błąd standardowy średniej grupy	0,034765
-95% CI dla średniej grupy	1,436359
+95% CI dla średniej grupy	1,575069
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,001786
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,161512
Średnia kwadratów [res]	0,008163
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,904758
-95% CI dla ICC(2,1)	0,851109
+95% CI dla ICC(2,1)	0,939716
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,949998
-95% CI dla ICC(2,k)	0,919566
+95% CI dla ICC(2,k)	0,968921
Statystyka F	19,787064
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS ocena stopnia zaawansowania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,25 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear; OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena wstępna
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,498571
Odchylenie standardowe grupy	0,291668
Błąd standardowy średniej grupy	0,034861
-95% CI dla średniej grupy	1,429026
+95% CI dla średniej grupy	1,568117
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,505714
Odchylenie standardowe grupy	0,290869
Błąd standardowy średniej grupy	0,034765
-95% CI dla średniej grupy	1,436359
+95% CI dla średniej grupy	1,575069
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,001786
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,161512
Średnia kwadratów [res]	0,008163
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,903786
-95% CI dla ICC(2,1)	0,849569
+95% CI dla ICC(2,1)	0,939106
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,949462
-95% CI dla ICC(2,k)	0,918667
+95% CI dla ICC(2,k)	0,968597
Statystyka F	19,787064
Wartość p	<0.000001

2. Analiza statystyczna wartości SUVmax MBPS w badaniach w trakcie chemioterapii - ocena interim

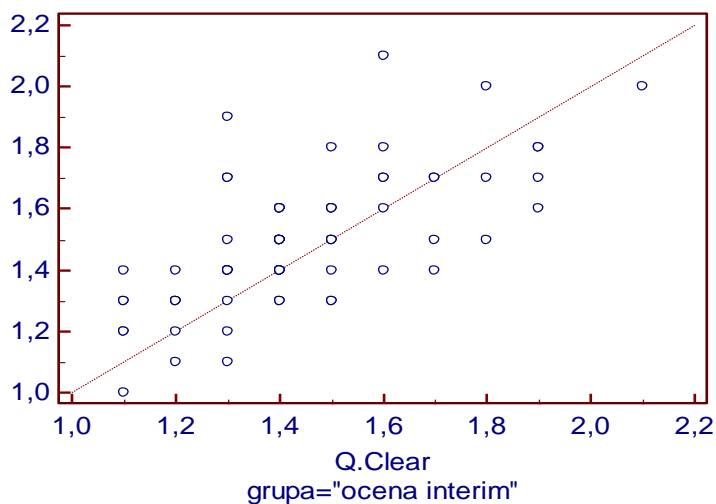
Zmienna	Statystyki opisowe MBPS ocena interim									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	1,44428	1,391102	1,497469	1,400000	1,100000	2,100000	1,300000	1,600000	0,223046
OSEM	70	1,49428	1,442317	1,546255	1,500000	1,000000	2,100000	1,400000	1,600000	0,217952
r	70	-0,05000	-0,092139	-0,007861	-0,100000	-0,600000	0,300000	-0,100000	0,100000	0,176725

Zmienna	Testy normalności MBPS ocena interim					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear	70	0,178693	p < ,05	p < ,01	0,939543	0,002135
OSEM	70	0,138775	p < ,15	p < ,01	0,967347	0,064501
r	70	0,160046	p < ,10	p < ,01	0,948631	0,006152

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona (MBPS ocena interim)			
	Zaznaczone wyniki są istotne z p < ,05000			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	56	533,0000	2,161627	0,030648

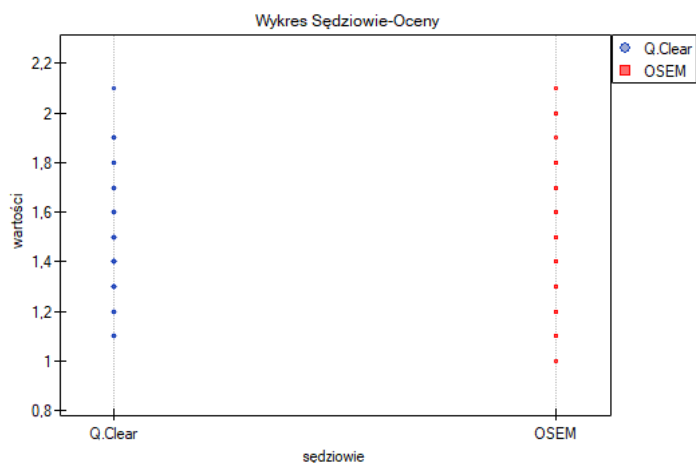
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

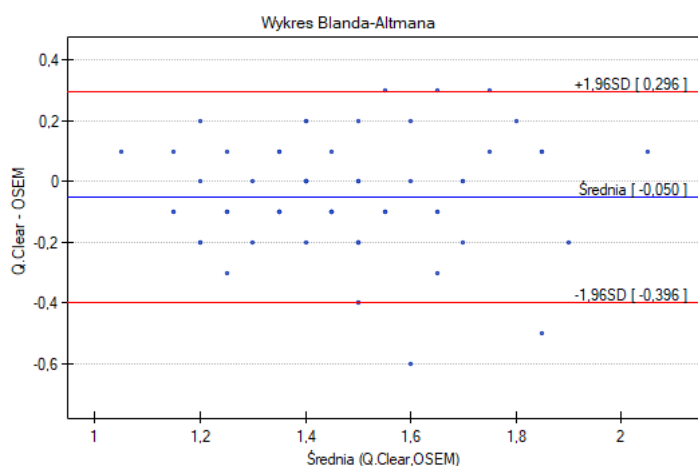
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	MBPS ocena interim
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,6616
95% Confidence interval	0,5104 to 0,7731
Pearson p (precision)	0,6790
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9743



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS – ocena interim

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,19 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena interim
Grupa: Q.Clear	
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,444286
Odchylenie standardowe grupy	0,223046
Błąd standardowy średniej grupy	0,026659
-95% CI dla średniej grupy	1,391102
+95% CI dla średniej grupy	1,497469
Grupa: OSEM	
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,494286
Odchylenie standardowe grupy	0,217952
Błąd standardowy średniej grupy	0,02605
-95% CI dla średniej grupy	1,442317
+95% CI dla średniej grupy	1,546255
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów bezwzględna zgodność	
Stopnie swobody [objekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,0875
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,081637
Średnia kwadratów [res]	0,015616
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,664818
-95% CI dla ICC(2,1)	0,506012
+95% CI dla ICC(2,1)	0,779107
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,798668
-95% CI dla ICC(2,k)	0,671989
+95% CI dla ICC(2,k)	0,87584
Statystyka F	5,227776
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS ocena interim

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,19 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear; OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena interim
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,444286
Odchylenie standardowe grupy	0,223046
Błąd standardowy średniej grupy	0,026659
-95% CI dla średniej grupy	1,391102
+95% CI dla średniej grupy	1,497469
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,494286
Odchylenie standardowe grupy	0,217952
Błąd standardowy średniej grupy	0,02605
-95% CI dla średniej grupy	1,442317
+95% CI dla średniej grupy	1,546255
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,0875
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,081637
Średnia kwadratów [res]	0,015616
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,678858
-95% CI dla ICC(2,1)	0,529234
+95% CI dla ICC(2,1)	0,787534
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,808714
-95% CI dla ICC(2,k)	0,692156
+95% CI dla ICC(2,k)	0,88114
Statystyka F	5,227776
Wartość p	<0.000001

3. Analiza statystyczna wartości SUVmax MBPS w badaniach po zakończonej terapii

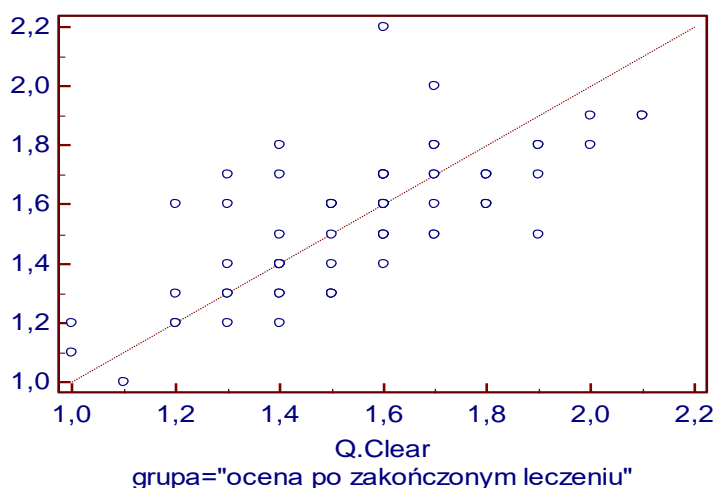
Zmienna	Statystyki opisowe MBPS po zakończonej terapii									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	1,55714	1,499651	1,614635	1,600000	1,000000	2,100000	1,400000	1,700000	0,241115
OSEM	70	1,55428	1,500478	1,608093	1,600000	1,000000	2,200000	1,400000	1,700000	0,225662
r	70	0,00285	-0,039520	0,045234	0,000000	-0,600000	0,400000	-0,100000	0,100000	0,177724

Zmienna	Testy normalności MBPS po zakończonej terapii					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear	70	0,115176	p > ,20	p < ,05	0,979038	0,289743
OSEM	70	0,151696	p < ,10	p < ,01	0,971896	0,116680
r	70	0,167095	p < ,05	p < ,01	0,911385	0,000113

Zmienna	Test T dla prób zależnych MBPS po zakończonej terapii									
	Zaznaczone różnice są istotne z p < ,05000									
	Średnia	Odch.st.	Ważnych	Różnica	Odch.st. Różnica	t	df	p	Ufność -95,000%	Ufność +95,000%
Q.Clear	1,55714	0,241115								
OSEM	1,55428	0,225662	70	0,002857	0,177724	0,134504	69	0,893396	-0,039520	0,045234

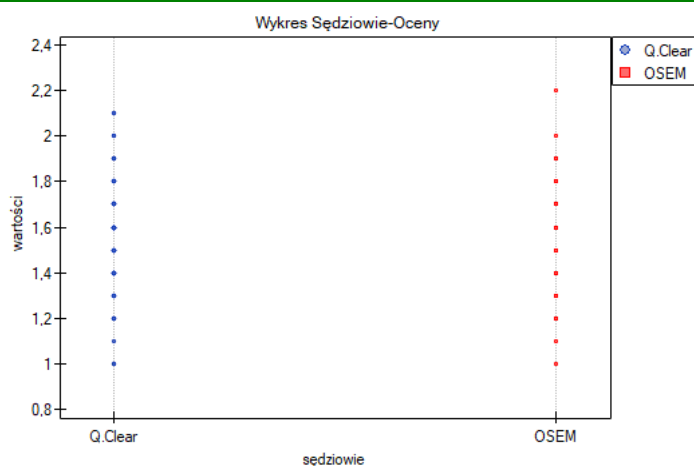
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

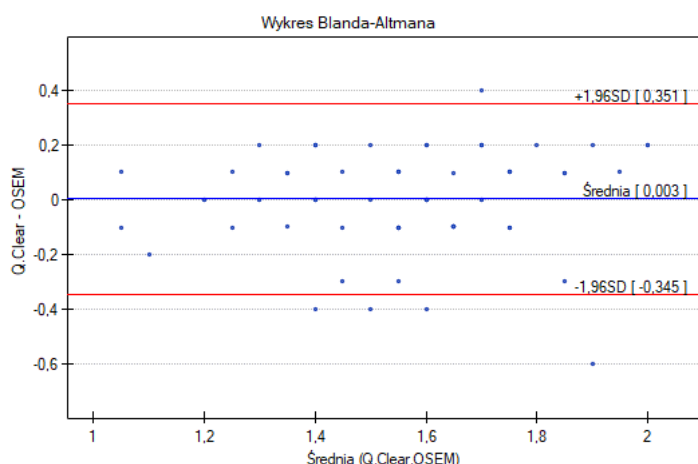
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	MBPS po zakończonej terapii
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,7103
95% Confidence interval	0,5725 to 0,8091
Pearson ρ (precision)	0,7119
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9977



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS po zakończonej terapii

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,23 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena po zakończonym leczeniu
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,557143
Odchylenie standardowe grupy	0,241115
Błąd standardowy średniej grupy	0,028819
-95% CI dla średniej grupy	1,499651
+95% CI dla średniej grupy	1,614635
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,554286
Odchylenie standardowe grupy	0,225662
Błąd standardowy średniej grupy	0,026972
-95% CI dla średniej grupy	1,500478
+95% CI dla średniej grupy	1,608093
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,000286
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,093267
Średnia kwadratów [res]	0,015793
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,713278
-95% CI dla ICC(2,1)	0,575174
+95% CI dla ICC(2,1)	0,81176
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,832647
-95% CI dla ICC(2,k)	0,730299
+95% CI dla ICC(2,k)	0,896101
Statystyka F	5,905611
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS po zakończonej terapii

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,25 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena po zakończonym leczeniu
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,557143
Odchylenie standardowe grupy	0,241115
Błąd standardowy średniej grupy	0,028819
-95% CI dla średniej grupy	1,499651
+95% CI dla średniej grupy	1,614635
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,554286
Odchylenie standardowe grupy	0,225662
Błąd standardowy średniej grupy	0,026972
-95% CI dla średniej grupy	1,500478
+95% CI dla średniej grupy	1,608093
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,000286
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,093267
Średnia kwadratów [res]	0,015793
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,71038
-95% CI dla ICC(2,1)	0,571696
+95% CI dla ICC(2,1)	0,809599
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,83067
-95% CI dla ICC(2,k)	0,72749
+95% CI dla ICC(2,k)	0,894783
Statystyka F	5,905611
Wartość p	<0.000001

4. Analiza statystyczna wartości SUVmax MBPS w badaniach po zakończonej terapii

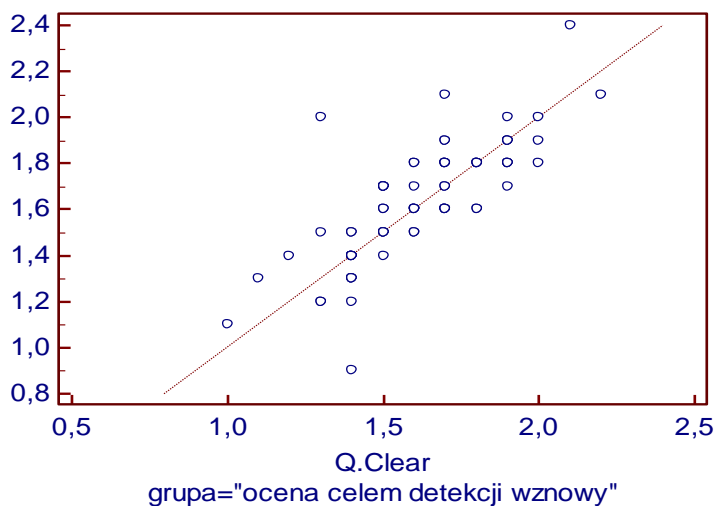
Zmienna	Statystyki opisowe MBPS ocena celem detekcji wznowy									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maks.	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	1,61571	1,559225	1,672203	1,600000	1,000000	2,2000	1,400000	1,800000	0,236910
OSEM	70	1,63714	1,575288	1,698998	1,600000	0,900000	2,4000	1,500000	1,800000	0,259415
r	70	-0,02142	-0,060764	0,017907	0,000000	-0,700000	0,5000	-0,100000	0,100000	0,164971

Zmienna	Testy normalności MBPS ocena celem detekcji wznowy					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear	70	0,101664	p > ,20	p < ,10	0,979241	0,297009
OSEM	70	0,106357	p > ,20	p < ,05	0,979121	0,292705
r	70	0,194532	p < ,05	p < ,01	0,898177	0,000033

Zmienna	Test T dla prób zależnych MBPS ocena celem detekcji wznowy									
	Zaznaczone różnice są istotne z p < ,05000									
	Średnia	Odch.st.	Ważnych	Różnica	Odch.st. Różnica	t	df	p	Ufność -95,000%	Ufność +95,000%
Q.Clear	1,61571	0,236910								
OSEM	1,63714	0,259415	70	-0,021429	0,164971	-1,08676	69	0,280923	-0,060764	0,017907

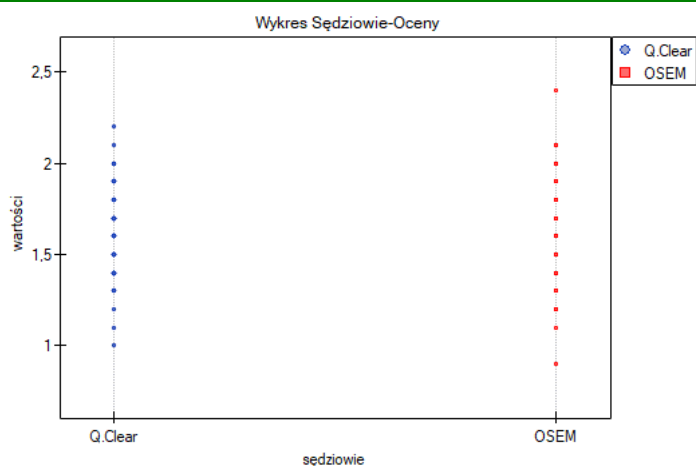
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

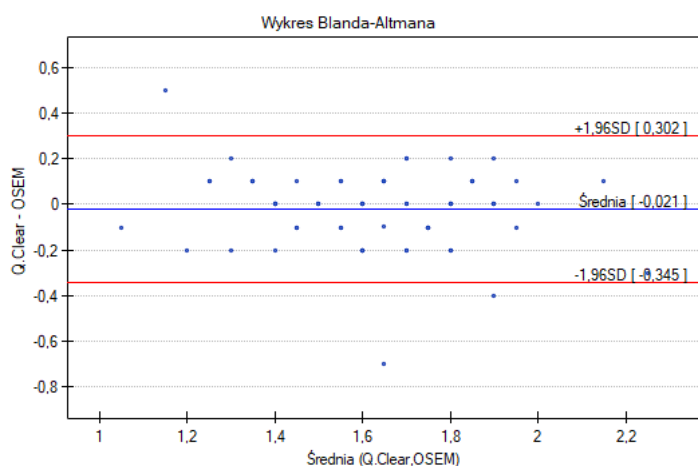
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	MBPS ocena celem detekcji wznowy"
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,7766
95% Confidence interval	0,6652 to 0,8541
Pearson ρ (precision)	0,7827
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9922



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS ocena celem detekcji wznowy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,21 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena celem detekcji wznowy
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,615714
Odchylenie standardowe grupy	0,23691
Błąd standardowy średniej grupy	0,028316
-95% CI dla średniej grupy	1,559225
+95% CI dla średniej grupy	1,672203
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,637143
Odchylenie standardowe grupy	0,259415
Błąd standardowy średniej grupy	0,031006
-95% CI dla średniej grupy	1,575288
+95% CI dla średniej grupy	1,698998
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,016071
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,109815
Średnia kwadratów [res]	0,013608
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,77905
-95% CI dla ICC(2,1)	0,66749
+95% CI dla ICC(2,1)	0,856522
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,875805
-95% CI dla ICC(2,k)	0,800593
+95% CI dla ICC(2,k)	0,922717
Statystyka F	8,070065
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS ocena celem detekcji wznowy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,20 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear; OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena celem detekcji wznowy
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,615714
Odchylenie standardowe grupy	0,23691
Błąd standardowy średniej grupy	0,028316
-95% CI dla średniej grupy	1,559225
+95% CI dla średniej grupy	1,672203
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	1,637143
Odchylenie standardowe grupy	0,259415
Błąd standardowy średniej grupy	0,031006
-95% CI dla średniej grupy	1,575288
+95% CI dla średniej grupy	1,698998
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,016071
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,109815
Średnia kwadratów [res]	0,013608
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,779494
-95% CI dla ICC(2,1)	0,667471
+95% CI dla ICC(2,1)	0,857015
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,876085
-95% CI dla ICC(2,k)	0,800579
+95% CI dla ICC(2,k)	0,923003
Statystyka F	8,070065
Wartość p	<0.00001

5. Analiza statystyczna wartości SUVmax MBPS we wszystkich badaniach

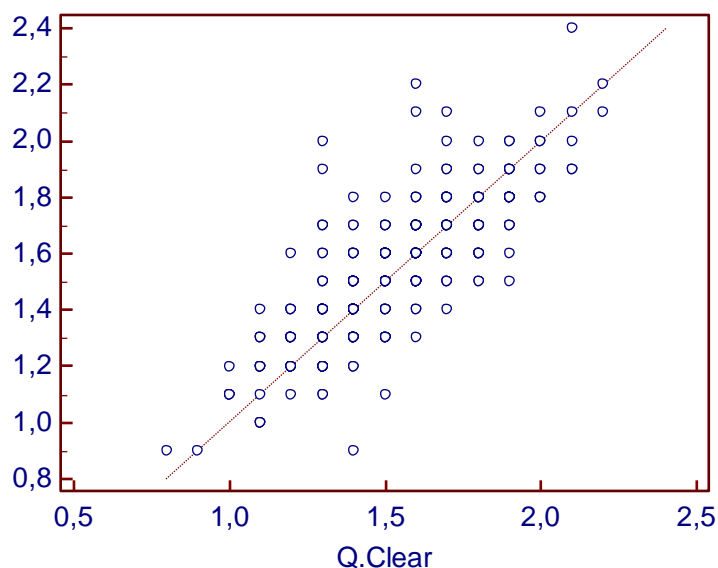
Zmienna	Statystyki opisowe MBPS wszystkie grupy									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maks.	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	280	1,52892	1,498771	1,559087	1,500000	0,80000	2,20000	1,350000	1,700000	0,256358
OSEM	280	1,54785	1,517845	1,577869	1,600000	0,90000	2,40000	1,400000	1,700000	0,255118
r	280	-0,01892	-0,038152	0,000295	0,000000	-0,70000	0,50000	-0,100000	0,100000	0,163405

Zmienna	Testy normalności MBPS wszystkie grupy					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear	280	0,106777	p < ,01	p < ,01	0,982753	0,001855
OSEM	280	0,088118	p < ,05	p < ,01	0,984793	0,004562
r	280	0,156328	p < ,01	p < ,01	0,939244	0,000000

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona MBPS wszystkie grupy Zaznaczone wyniki są istotne z p < ,05000			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	204	9195,500	1,491936	0,135717

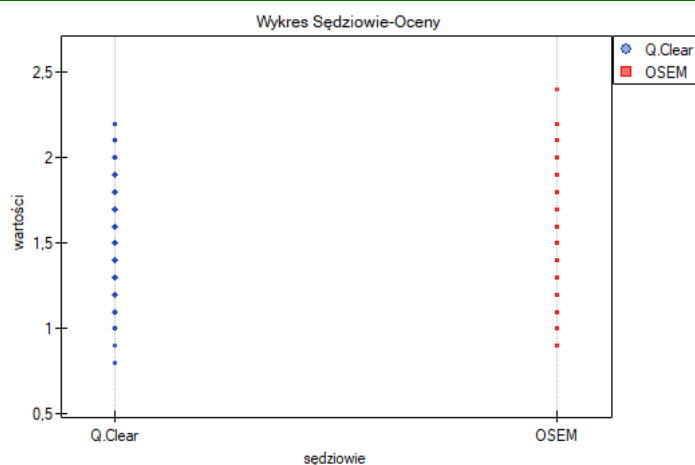
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

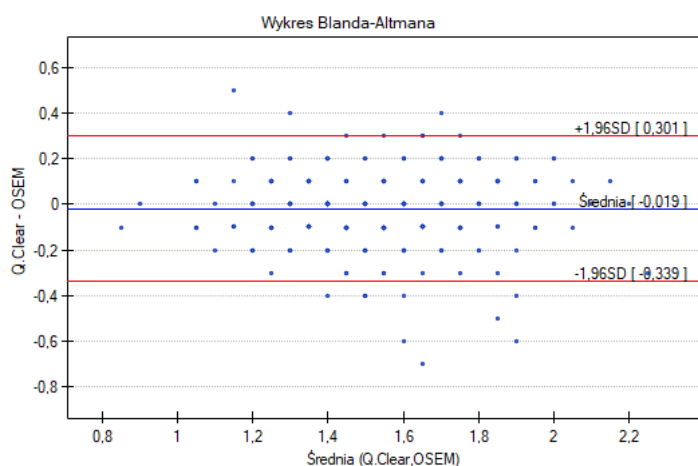
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Sample size	280
Concordance correlation coefficient	0,7937
95% Confidence interval	0,7461 to 0,8332
Pearson ρ (precision)	0,7959
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9972



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS wszystkie grupy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,38 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	1,528929
Odchylenie standardowe grupy	0,256358
Błąd standardowy średniej grupy	0,01532
-95% CI dla średniej grupy	1,498771
+95% CI dla średniej grupy	1,559087
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	1,547857
Odchylenie standardowe grupy	0,255118
Błąd standardowy średniej grupy	0,015246
-95% CI dla średniej grupy	1,517845
+95% CI dla średniej grupy	1,577869
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów bezwzględna zgodność	
Stopnie swobody [obiekty]	279
Stopnie swobody [res]	279
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,050161
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,117454
Średnia kwadratów [res]	0,013351
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,794271
-95% CI dla ICC(2,1)	0,746483
+95% CI dla ICC(2,1)	0,833885
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,885341
-95% CI dla ICC(2,k)	0,854841
+95% CI dla ICC(2,k)	0,909419
Statystyka F	8,797575
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) MBPS wszystkie grupy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,36 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	1,528929
Odchylenie standardowe grupy	0,256358
Błąd standardowy średniej grupy	0,01532
-95% CI dla średniej grupy	1,498771
+95% CI dla średniej grupy	1,559087
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	1,547857
Odchylenie standardowe grupy	0,255118
Błąd standardowy średniej grupy	0,015246
-95% CI dla średniej grupy	1,517845
+95% CI dla średniej grupy	1,577869
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	279
Stopnie swobody [res]	279
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,050161
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,117454
Średnia kwadratów [res]	0,013351
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,795868
-95% CI dla ICC(2,1)	0,748554
+95% CI dla ICC(2,1)	0,835118
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,886332
-95% CI dla ICC(2,k)	0,856198
+95% CI dla ICC(2,k)	0,910152
Statystyka F	8,797575
Wartość p	<0.000001

6. Analiza statystyczna wartości SUVmax wątroby uzyskanych w trakcie oceny stopnia zaawansowania

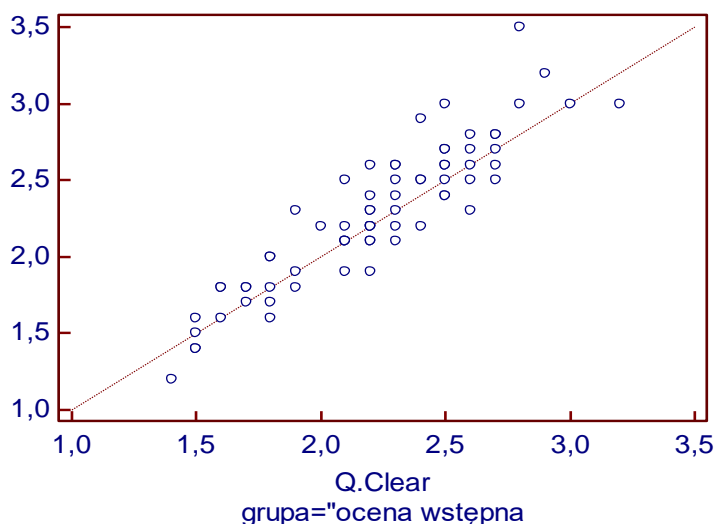
Zmienna	Statystyki opisowe: wątroba ocena stopnia zaawansowania									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	2,22142	2,124433	2,318424	2,200000	1,400000	3,200000	1,900000	2,500000	0,406788
OSEM	70	2,28285	2,171611	2,394103	2,300000	1,200000	3,500000	1,900000	2,600000	0,466554
r	70	-0,06142	-0,107944	-0,014914	0,000000	-0,700000	0,300000	-0,200000	0,100000	0,195079

Zmienna	Testy normalności wątroba ocena stopnia zaawansowania		
	N	W	p
Q.Clear	70	0,975288	0,180864
OSEM	70	0,990196	0,863980
r	70	0,949748	0,007033

Zmienna	Test T dla prób zależnych wątroba ocena stopnia zaawansowania Zaznaczone różnice są istotne z $p < ,05000$									
	Średnia	Odch.st.	Ważnych	Różnica	Odch.st. Różnica	t	df	p	Ufność -95,000%	Ufność +95,000%
Q.Clear	2,22142	0,406788								
OSEM	2,28285	0,466554	70	-0,061429	0,195079	-2,63456	69	0,010393	-0,107944	-0,014914

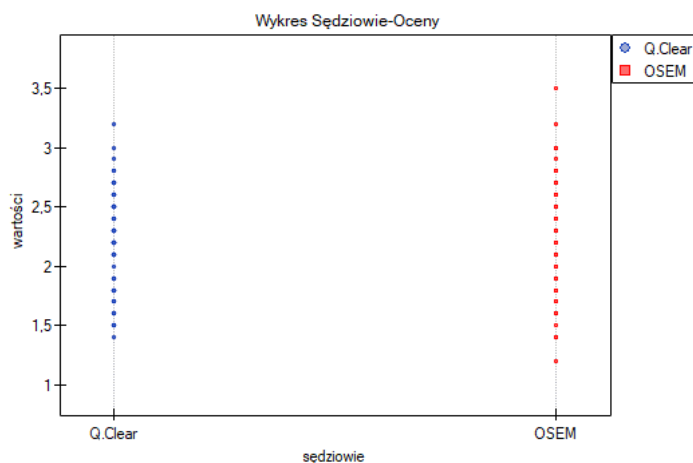
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

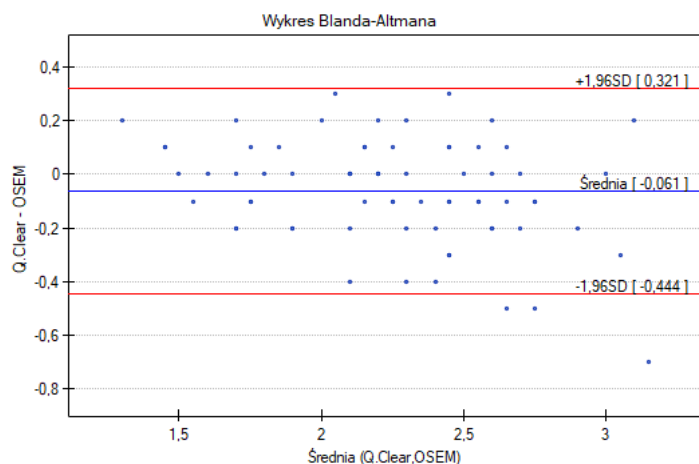
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	grupa="ocena wstępna
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,8918
95% Confidence interval	0,8355 to 0,9295
Pearson ρ (precision)	0,9092
Bias correction factor C_b (accuracy)	0,9809



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena stopnia zaawansowania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,22 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena wstępna
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,221429
Odchylenie standardowe grupy	0,406788
Błąd standardowy średniej grupy	0,04862
-95% CI dla średniej grupy	2,124433
+95% CI dla średniej grupy	2,318424
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,282857
Odchylenie standardowe grupy	0,466554
Błąd standardowy średniej grupy	0,055764
-95% CI dla średniej grupy	2,171611
+95% CI dla średniej grupy	2,394103
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,132071
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,364121
Średnia kwadratów [res]	0,019028
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,893147
-95% CI dla ICC(2,1)	0,825974
+95% CI dla ICC(2,1)	0,934117
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,943558
-95% CI dla ICC(2,k)	0,904694
+95% CI dla ICC(2,k)	0,965936
Statystyka F	19,136119
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena stopnia zaawansowania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,25 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena wstępna
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,221429
Odchylenie standardowe grupy	0,406788
Błąd standardowy średniej grupy	0,04862
-95% CI dla średniej grupy	2,124433
+95% CI dla średniej grupy	2,318424
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,282857
Odchylenie standardowe grupy	0,466554
Błąd standardowy średniej grupy	0,055764
-95% CI dla średniej grupy	2,171611
+95% CI dla średniej grupy	2,394103
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,132071
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,364121
Średnia kwadratów [res]	0,019028
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,900676
-95% CI dla ICC(2,1)	0,844849
+95% CI dla ICC(2,1)	0,9371
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,947743
-95% CI dla ICC(2,k)	0,9159
+95% CI dla ICC(2,k)	0,967529
Statystyka F	19,136119
Wartość p	<0.000001

7. Analiza statystyczna wartości SUVmax wątroby w badaniach w trakcie chemioterapii - ocena interim

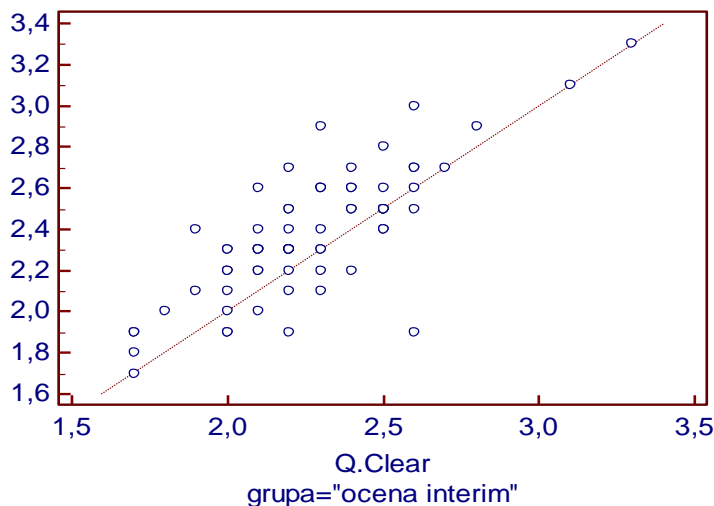
Zmienna	Statystyki opisowe: wątroba ocena interim									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.	Odch.std
Q.Clear	70	2,26428	2,193385	2,335186	2,200000	1,700000	3,300000	2,100000	2,500000	0,297349
OSEM	70	2,37285	2,298343	2,447371	2,300000	1,700000	3,300000	2,200000	2,600000	0,312503
r	70	-0,10857	-0,156388	-0,060755	-0,100000	-0,600000	0,700000	-0,200000	0,000000	0,200538

Zmienna	Testy normalności wątroba ocena interim		
	N	W	p
Q.Clear	70	0,951599	0,008800
OSEM	70	0,976772	0,218451
r	70	0,934119	0,001166

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxon wątroba ocena interim Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	57	283,5000	4,314248	0,000016

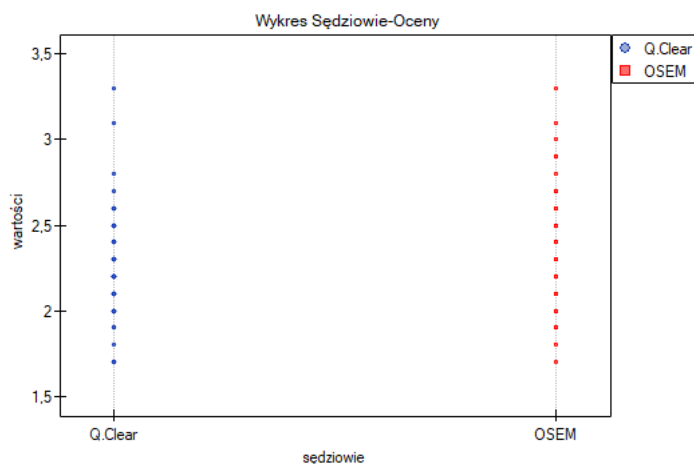
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

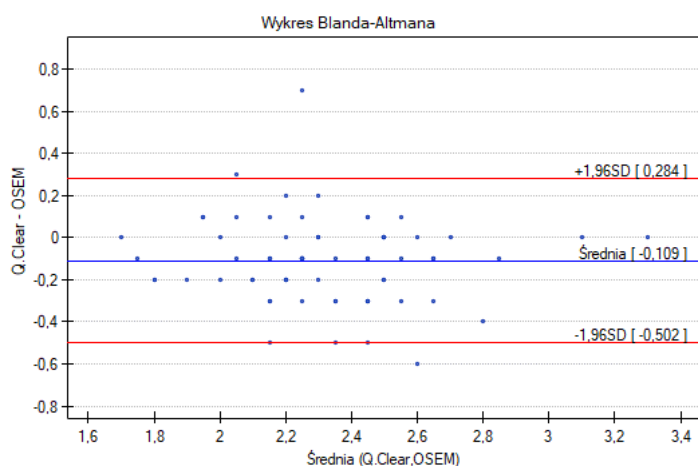
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	Wątroba ocena interim
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,7365
95% Confidence interval	0,6164 to 0,8231
Pearson ρ (precision)	0,7848
Bias correction factor C_b (accuracy)	0,9385



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena interim

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,21 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena interim
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,264286
Odchylenie standardowe grupy	0,297349
Błąd standardowy średniej grupy	0,03554
-95% CI dla średniej grupy	2,193385
+95% CI dla średniej grupy	2,335186
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,372857
Odchylenie standardowe grupy	0,312503
Błąd standardowy średniej grupy	0,037351
-95% CI dla średniej grupy	2,298343
+95% CI dla średniej grupy	2,447371
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów bezwzględna zgodność	
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,412571
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,165967
Średnia kwadratów [res]	0,020108
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,739322
-95% CI dla ICC(2,1)	0,517817
+95% CI dla ICC(2,1)	0,852464
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,850127
-95% CI dla ICC(2,k)	0,682318
+95% CI dla ICC(2,k)	0,920357
Statystyka F	8,253913
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena interim

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,21 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear; OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena interim
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,264286
Odchylenie standardowe grupy	0,297349
Błąd standardowy średniej grupy	0,03554
-95% CI dla średniej grupy	2,193385
+95% CI dla średniej grupy	2,335186
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,372857
Odchylenie standardowe grupy	0,312503
Błąd standardowy średniej grupy	0,037351
-95% CI dla średniej grupy	2,298343
+95% CI dla średniej grupy	2,447371
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [objekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,412571
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,165967
Średnia kwadratów [res]	0,020108
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,783875
-95% CI dla ICC(2,1)	0,673669
+95% CI dla ICC(2,1)	0,859977
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,878845
-95% CI dla ICC(2,k)	0,805021
+95% CI dla ICC(2,k)	0,924718
Statystyka F	8,253913
Wartość p	<0.000001

8. Analiza statystyczna wartości SUVmax wątroby w badaniach po zakończonej terapii

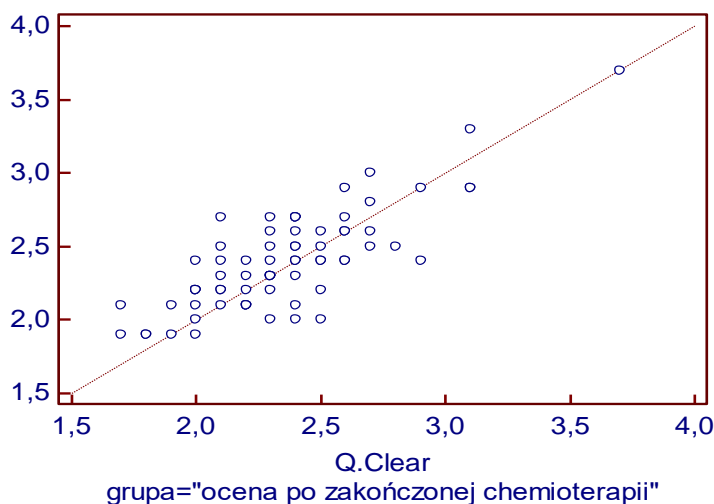
Zmienna	Statystyki opisowe: wątroba ocena po zakończonej terapii									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartył.	Górny Kwartył.	Odch.std
Q.Clear	70	2,35857	2,274148	2,442995	2,300000	1,700000	3,700000	2,100000	2,500000	0,354062
OSEM	70	2,40142	2,320902	2,481955	2,400000	1,900000	3,700000	2,200000	2,600000	0,337722
r	70	-0,04285	-0,095250	0,009536	0,000000	-0,600000	0,500000	-0,200000	0,100000	0,219731

Zmienna	Testy normalności wątroba ocena po zakończonej terapii		
	N	W	p
Q.Clear	70	0,948067	0,005751
OSEM	70	0,933407	0,001078
r	70	0,975484	0,185459

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona wątroba ocena po zakończonej terapii Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	53	581,0000	1,583546	0,113298

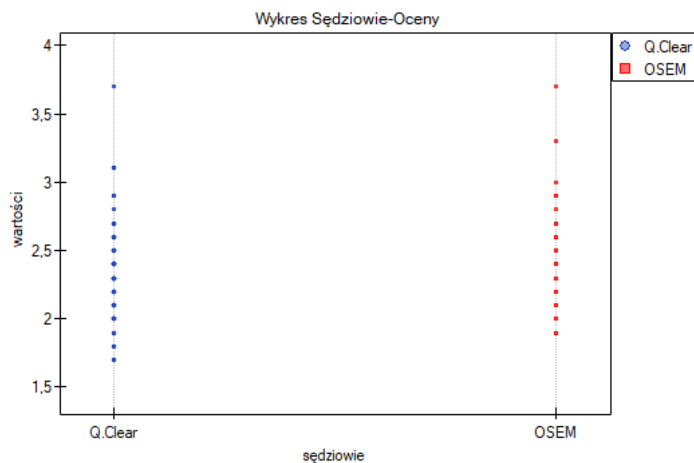
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

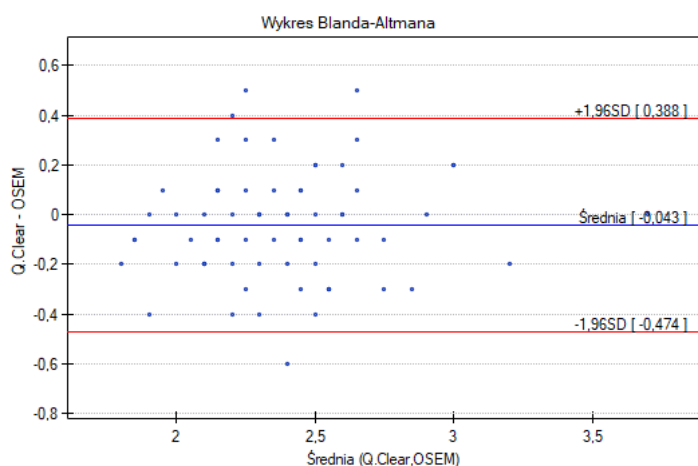
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	Wątroba ocena po zakończonej terapii
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,7922
95% Confidence interval	0,6868 to 0,8650
Pearson ρ (precision)	0,7992
Bias correction factor C_b (accuracy)	0,9912



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena po zakończonej terapii

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Zas analizy	0,26 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear; OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena po zakończonej terapii
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,358571
Odchylenie standardowe grupy	0,354062
Błąd standardowy średniej grupy	0,042319
-95% CI dla średniej grupy	2,274148
+95% CI dla średniej grupy	2,442995
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,401429
Odchylenie standardowe grupy	0,337722
Błąd standardowy średniej grupy	0,040365
-95% CI dla średniej grupy	2,320902
+95% CI dla średniej grupy	2,481955
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,064286
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,215275
Średnia kwadratów [res]	0,024141
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,79453
-95% CI dla ICC(2,1)	0,688835
+95% CI dla ICC(2,1)	0,867151
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,885502
-95% CI dla ICC(2,k)	0,815752
+95% CI dla ICC(2,k)	0,928849
Statystyka F	8,917496
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena po zakończonej terapii

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,21 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena po zakończonej terapii
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,358571
Odchylenie standardowe grupy	0,354062
Błąd standardowy średniej grupy	0,042319
-95% CI dla średniej grupy	2,274148
+95% CI dla średniej grupy	2,442995
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,401429
Odchylenie standardowe grupy	0,337722
Błąd standardowy średniej grupy	0,040365
-95% CI dla średniej grupy	2,320902
+95% CI dla średniej grupy	2,481955
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,064286
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,215275
Średnia kwadratów [res]	0,024141
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,798336
-95% CI dla ICC(2,1)	0,69424
+95% CI dla ICC(2,1)	0,869718
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,887861
-95% CI dla ICC(2,k)	0,81953
+95% CI dla ICC(2,k)	0,93032
Statystyka F	8,917496
Wartość p	<0.000001

9. Analiza statystyczna wartości SUVmax wątroby w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy

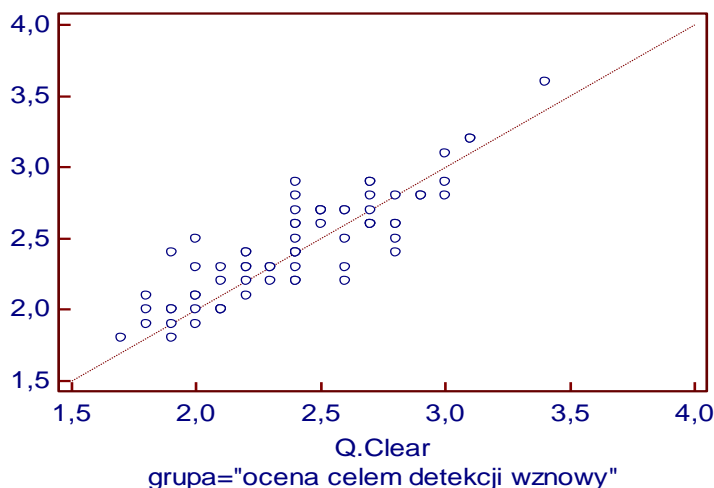
Zmienna	Statystyki opisowe: wątroba ocena celem detekcji wznowy									
	N	Srednia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	2,40428	2,314752	2,493819	2,400000	1,700000	3,400000	2,100000	2,700000	0,375494
OSEM	70	2,44714	2,359725	2,534561	2,400000	1,800000	3,600000	2,200000	2,700000	0,366622
r	70	-0,04285	-0,088708	0,002994	-0,100000	-0,500000	0,400000	-0,200000	0,100000	0,192295

Zmienna	Testy normalności wątroba ocena celem detekcji wznowy		
	N	W	p
Q.Clear	70	0,977089	0,227386
OSEM	70	0,970763	0,100676
r	70	0,960840	0,027861

Zmienna	Test T dla prób zależnych wątroba ocena celem detekcji wznowy Zaznaczone różnice są istotne z $p < ,05000$									
	Srednia	Odch.st.	Ważnych	Różnica	Odch.st. Różnica	t	df	p	Ufność -95,000%	Ufność +95,000%
Q.Clear	2,404286	0,375494								
OSEM	2,447143	0,366622	70	-0,042857	0,192295	-1,86468	69	0,066479	-0,088708	0,002994

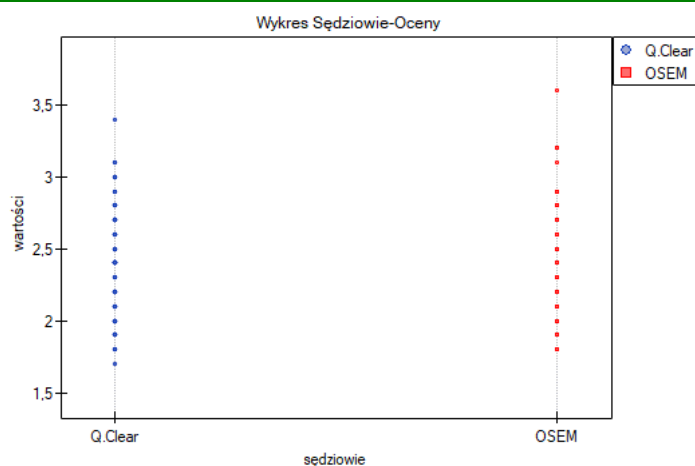
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

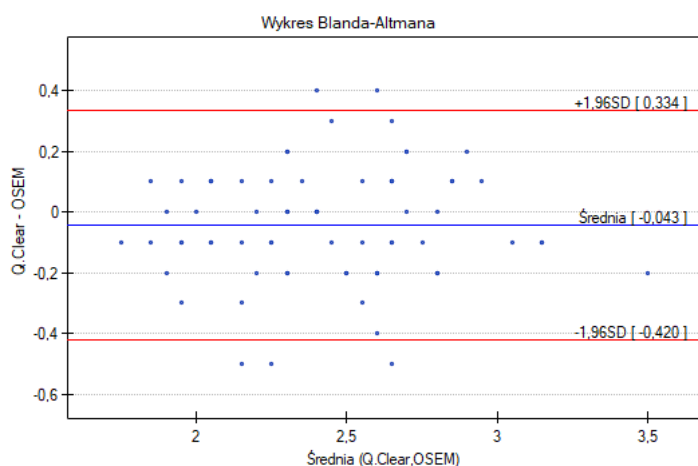
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	Wątroba ocena celem detekcji wznowy
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,8599
95% Confidence interval	0,7845 to 0,9103
Pearson ρ (precision)	0,8660
Bias correction factor C_b (accuracy)	0,9930



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena celem detekcji wznowy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,23 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena celem detekcji wznowy
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,404286
Odchylenie standardowe grupy	0,375494
Błąd standardowy średniej grupy	0,04488
-95% CI dla średniej grupy	2,314752
+95% CI dla średniej grupy	2,493819
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,447143
Odchylenie standardowe grupy	0,366622
Błąd standardowy średniej grupy	0,04382
-95% CI dla średniej grupy	2,359725
+95% CI dla średniej grupy	2,534561
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,064286
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,256919
Średnia kwadratów [res]	0,018489
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,861643
-95% CI dla ICC(2,1)	0,785228
+95% CI dla ICC(2,1)	0,912018
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,92568
-95% CI dla ICC(2,k)	0,879695
+95% CI dla ICC(2,k)	0,953985
Statystyka F	13,896081
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba ocena celem detekcji wznowy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,19 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena celem detekcji wznowy
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,404286
Odchylenie standardowe grupy	0,375494
Błąd standardowy średniej grupy	0,04488
-95% CI dla średniej grupy	2,314752
+95% CI dla średniej grupy	2,493819
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,447143
Odchylenie standardowe grupy	0,366622
Błąd standardowy średniej grupy	0,04382
-95% CI dla średniej grupy	2,359725
+95% CI dla średniej grupy	2,534561
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,064286
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,256919
Średnia kwadratów [res]	0,018489
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,865736
-95% CI dla ICC(2,1)	0,792416
+95% CI dla ICC(2,1)	0,914396
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,928037
-95% CI dla ICC(2,k)	0,884187
+95% CI dla ICC(2,k)	0,955284
Statystyka F	13,896081
Wartość p	<0.000001

10. Analiza statystyczna wartości SUVmax wątroby we wszystkich badaniach

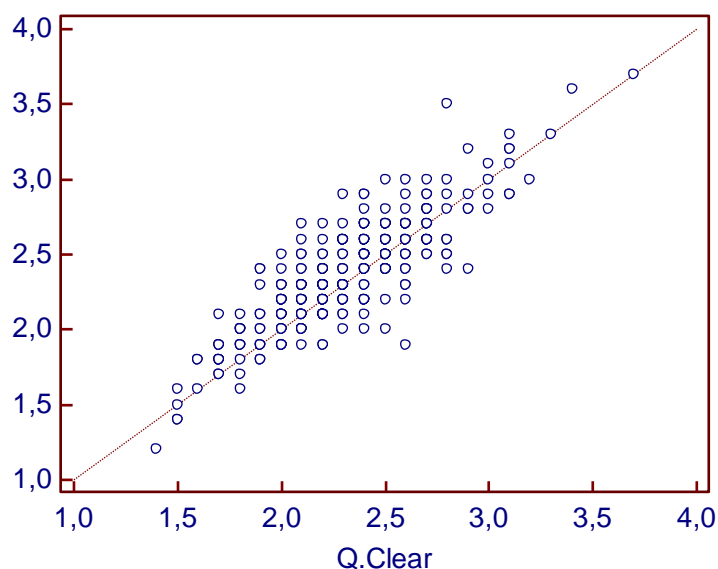
Zmienna	Statystyki opisowe: wątroba wszystkie grupy									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Min.	Maks.	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	280	2,31214	2,269084	2,355202	2,300000	1,40000	3,70000	2,100000	2,500000	0,366024
OSEM	280	2,37607	2,331578	2,420565	2,400000	1,20000	3,70000	2,100000	2,600000	0,378213
r	280	-0,06392	-0,087798	-0,040060	-0,100000	-0,70000	0,70000	-0,200000	0,100000	0,202897

Zmienna	Testy normalności wątroba wszystkie grupy		
	N	W	p
Q.Clear	280	0,986060	0,008115
OSEM	280	0,987127	0,013298
r	280	0,972939	0,000038

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona wątroba wszystkie grupy Zaznaczone wyniki są istotne z $p < ,05000$			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	226	7940,000	4,964761	0,000001

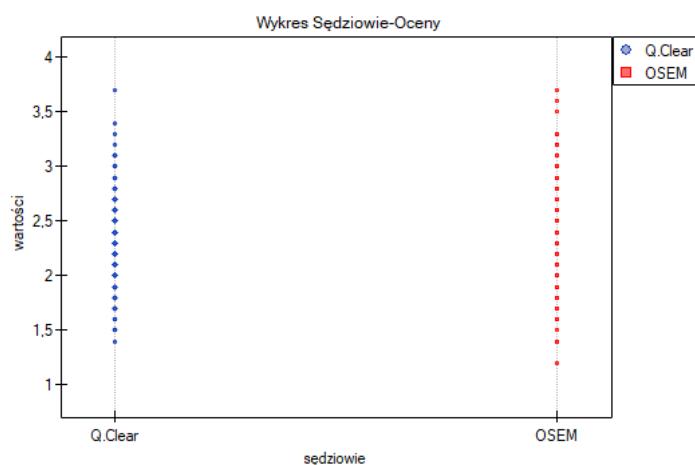
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

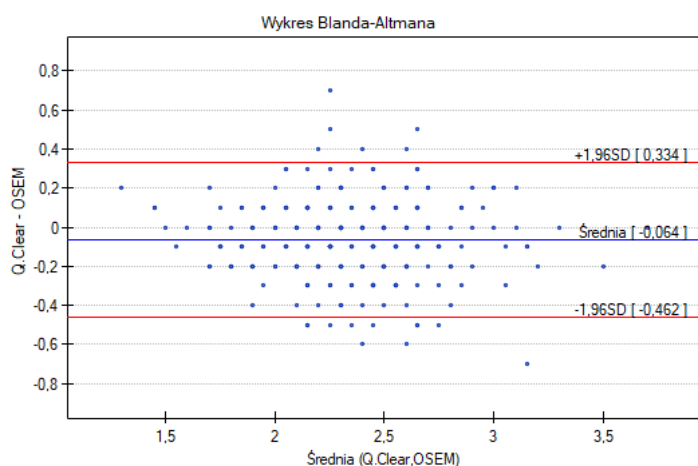
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Sample size	280
Concordance correlation coefficient	0,8390
95% Confidence interval	0,8012 to 0,8701
Pearson ρ (precision)	0,8518
Bias correction factor C_b (accuracy)	0,9849



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba wszystkie grupy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,11 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	2,312143
Odchylenie standardowe grupy	0,366024
Błąd standardowy średniej grupy	0,021874
-95% CI dla średniej grupy	2,269084
+95% CI dla średniej grupy	2,355202
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	2,376071
Odchylenie standardowe grupy	0,378213
Błąd standardowy średniej grupy	0,022603
-95% CI dla średniej grupy	2,331578
+95% CI dla średniej grupy	2,420565
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów bezwzględna zgodność	
Stopnie swobody [obiekty]	279
Stopnie swobody [res]	279
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,572161
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,256436
Średnia kwadratów [res]	0,020584
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,839453
-95% CI dla ICC(2,1)	0,782818
+95% CI dla ICC(2,1)	0,87961
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,91272
-95% CI dla ICC(2,k)	0,87818
+95% CI dla ICC(2,k)	0,93595
Statystyka F	12,45822
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) wątroba wszystkie grupy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,39 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	2,312143
Odchylenie standardowe grupy	0,366024
Błąd standardowy średniej grupy	0,021874
-95% CI dla średniej grupy	2,269084
+95% CI dla średniej grupy	2,355202
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	280
Średnia grupy	2,376071
Odchylenie standardowe grupy	0,378213
Błąd standardowy średniej grupy	0,022603
-95% CI dla średniej grupy	2,331578
+95% CI dla średniej grupy	2,420565
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	279
Stopnie swobody [res]	279
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	0,572161
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	0,256436
Średnia kwadratów [res]	0,020584
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,851392
-95% CI dla ICC(2,1)	0,815626
+95% CI dla ICC(2,1)	0,880676
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,919732
-95% CI dla ICC(2,k)	0,898452
+95% CI dla ICC(2,k)	0,936552
Statystyka F	12,45822
Wartość p	<0.000001

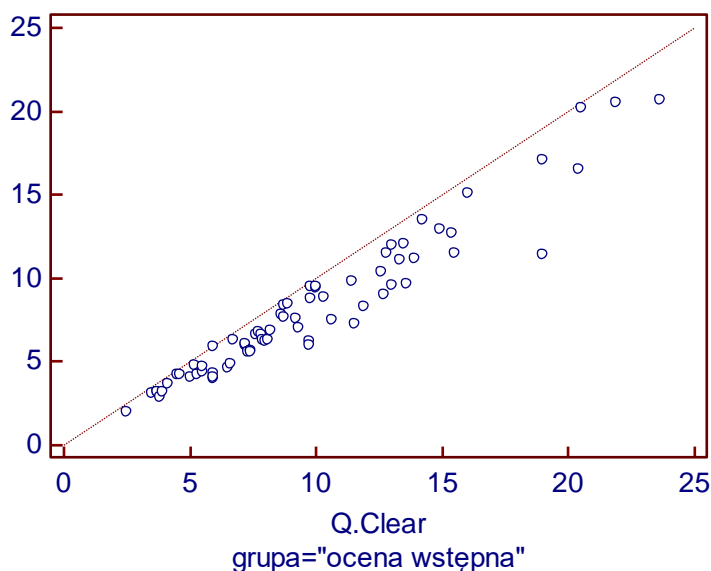
11. Analiza statystyczna wartości SUVmax zmian targetowych uzyskanych w trakcie oceny stopnia zaawansowania

Zmienna	Statystyki opisowe: zmiana targetowa ocena stopnia zaawansowania									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	9,75571	8,616436	10,89499	8,700000	2,500000	23,60000	5,900000	12,80000	4,778018
OSEM	70	8,10857	7,094162	9,12298	6,950000	2,000000	20,70000	4,800000	9,80000	4,254333
różnica	70	1,64714	1,334964	1,95932	1,350000	0,000000	7,60000	0,700000	2,00000	1,309245

Zmienna	Testy normalności zmiana targetowa ocena stopnia zaawansowania					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear:	70	0,122469	p > ,20	p < ,05	0,931450	0,000872
OSEM:	70	0,117075	p > ,20	p < ,05	0,898917	0,000035
różnica: =v3-v4	70	0,166285	p < ,05	p < ,01	0,846335	0,000001

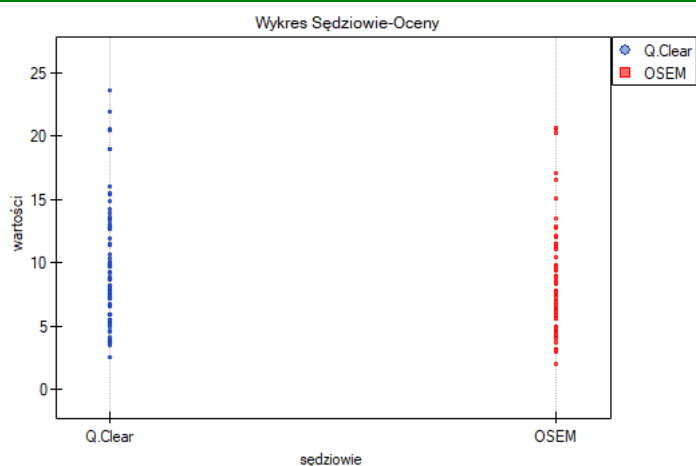
Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona zmiana targetowa ocena stopnia zaawansowania Zaznaczone wyniki są istotne z p < ,05000			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	69	0,00	7,219578	0,000000

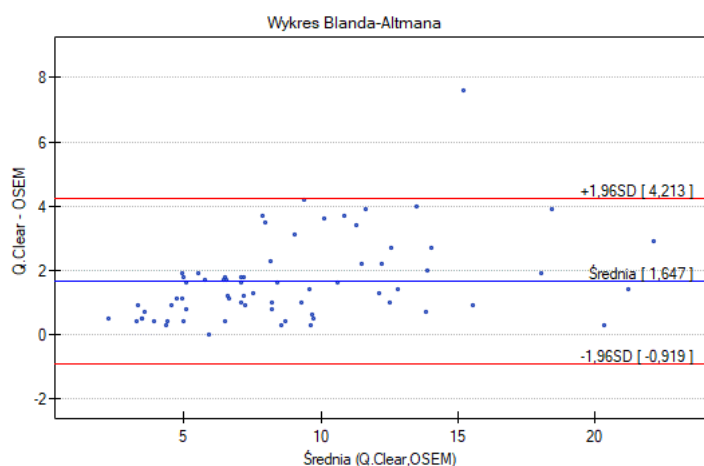
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	Zmiana targetowa ocena stopnia zaawansowania
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,8977
95% Confidence interval	0,8518 to 0,9300
Pearson ρ (precision)	0,9646
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9307



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) zmiana targetowa ocena stopnia zaawansowania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,20 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena wstępna
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	9,755714
Odchylenie standardowe grupy	4,778018
Błąd standardowy średniej grupy	0,571082
-95% CI dla średniej grupy	8,616436
+95% CI dla średniej grupy	10,894993
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	8,108571
Odchylenie standardowe grupy	4,254333
Błąd standardowy średniej grupy	0,50849
-95% CI dla średniej grupy	7,094162
+95% CI dla średniej grupy	9,122981
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów bezwzględna zgodność	
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	94,957786
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	40,071744
Średnia kwadratów [res]	0,857061
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,899061
-95% CI dla ICC(2,1)	-0,001503
+95% CI dla ICC(2,1)	0,968805
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,946848
-95% CI dla ICC(2,k)	-0,00301
+95% CI dla ICC(2,k)	0,984155
Statystyka F	46,754829
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) zmiana targetowa ocena stopnia zaawansowania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,23 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena wstępna
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	9,755714
Odchylenie standardowe grupy	4,778018
Błąd standardowy średniej grupy	0,571082
-95% CI dla średniej grupy	8,616436
+95% CI dla średniej grupy	10,894993
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	8,108571
Odchylenie standardowe grupy	4,254333
Błąd standardowy średniej grupy	0,50849
-95% CI dla średniej grupy	7,094162
+95% CI dla średniej grupy	9,122981
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	94,957786
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	40,071744
Średnia kwadratów [res]	0,857061
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,958119
-95% CI dla ICC(2,1)	0,933449
+95% CI dla ICC(2,1)	0,973769
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,978612
-95% CI dla ICC(2,k)	0,965579
+95% CI dla ICC(2,k)	0,98671
Statystyka F	46,754829
Wartość p	<0.00001

12. Analiza statystyczna wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach w trakcie chemioterapii - ocena interim

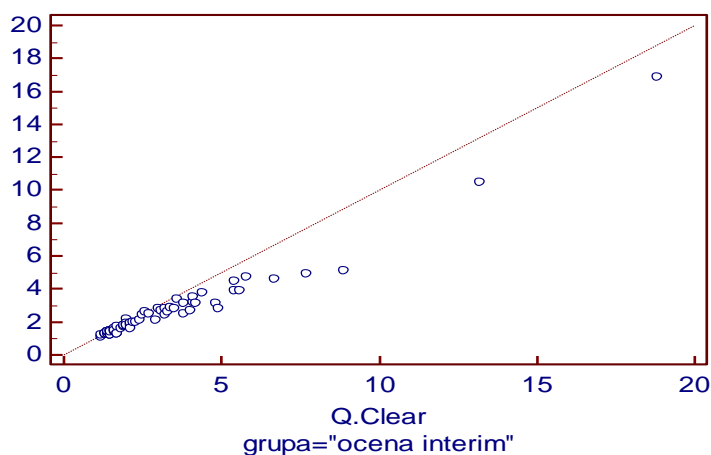
Zmienna	Statystyki opisowe: zmiana targetowa ocena interim									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	3,13857	2,471858	3,805285	2,100000	1,200000	18,80000	1,500000	3,800000	2,796130
OSEM	70	2,57714	2,042826	3,111459	1,900000	1,100000	16,90000	1,400000	2,800000	2,240870
różnica	70	0,56142	0,377345	0,745512	0,200000	-0,200000	3,80000	0,100000	0,700000	0,772028

Zmienna	Testy normalności zmiana targetowa ocena interim					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear:	70	0,244059	p < ,01	p < ,01	0,623954	0,000000
OSEM:	70	0,255138	p < ,01	p < ,01	0,534958	0,000000
różnica: =v3-v4	70	0,239957	p < ,01	p < ,01	0,736343	0,000000

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona zmiana targetowa ocena interim Zaznaczone wyniki są istotne z p < ,05000			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	57	19,50000	6,411783	0,000000

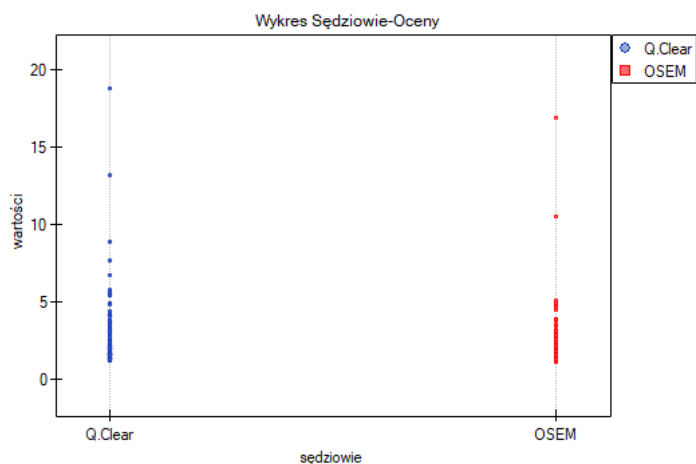
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

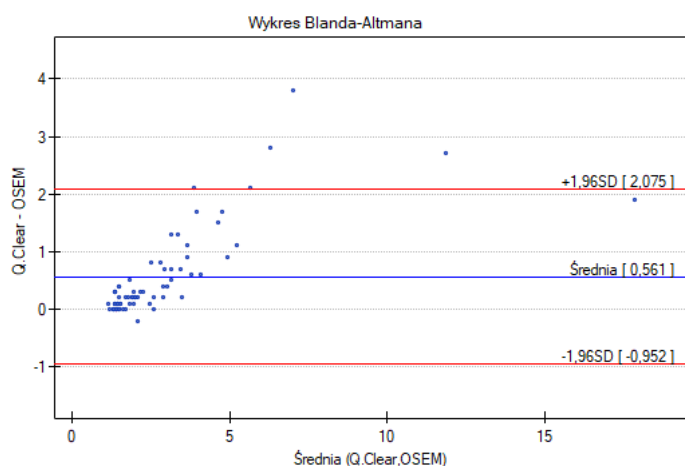
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	Zmiana targetowa ocena interim
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,9304
95% Confidence interval	0,9017 to 0,9509
Pearson ρ (precision)	0,9770
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9523



Korelacja wewnątrzklasowa zmiana targetowa ocena interim

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,21 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena interim
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	3,138571
Odchylenie standardowe grupy	2,79613
Błąd standardowy średniej grupy	0,334202
-95% CI dla średniej grupy	2,471858
+95% CI dla średniej grupy	3,805285
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,577143
Odchylenie standardowe grupy	2,24087
Błąd standardowy średniej grupy	0,267835
-95% CI dla średniej grupy	2,042826
+95% CI dla średniej grupy	3,111459
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów bezwzględna zgodność	
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	11,032071
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	12,541831
Średnia kwadratów [res]	0,298013
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,931334
-95% CI dla ICC(2,1)	0,773622
+95% CI dla ICC(2,1)	0,970213
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,964447
-95% CI dla ICC(2,k)	0,872364
+95% CI dla ICC(2,k)	0,984882
Statystyka F	42,084782
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa zmiana targetowa ocena interim

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,19 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear; OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena interim
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	3,138571
Odchylenie standardowe grupy	2,79613
Błąd standardowy średniej grupy	0,334202
-95% CI dla średniej grupy	2,471858
+95% CI dla średniej grupy	3,805285
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,577143
Odchylenie standardowe grupy	2,24087
Błąd standardowy średniej grupy	0,267835
-95% CI dla średniej grupy	2,042826
+95% CI dla średniej grupy	3,111459
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	11,032071
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	12,541831
Średnia kwadratów [res]	0,298013
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,95358
-95% CI dla ICC(2,1)	0,926336
+95% CI dla ICC(2,1)	0,9709
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,976238
-95% CI dla ICC(2,k)	0,96176
+95% CI dla ICC(2,k)	0,985235
Statystyka F	42,084782
Wartość p	<0.000001

13. Analiza statystyczna wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach po zakończonej terapii

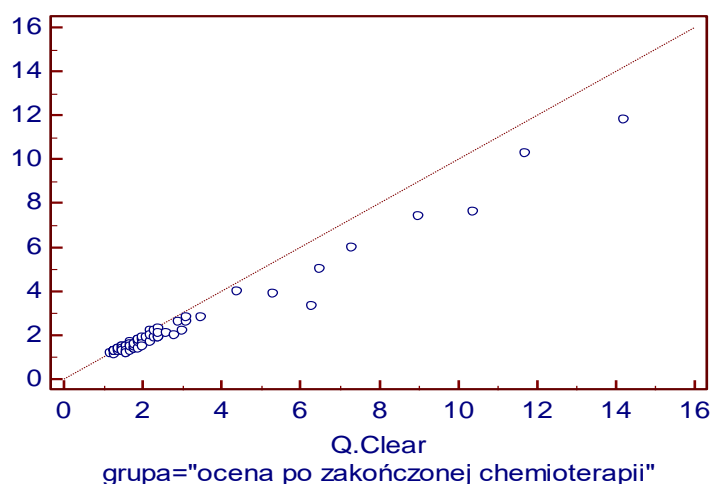
Zmienna	Statystyki opisowe: zmiana targetowa ocena po zakończonej terapii									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	70	2,71142	2,117540	3,305317	1,800000	1,200000	14,20000	1,500000	2,400000	2,490710
OSEM	70	2,28428	1,811191	2,757381	1,600000	1,100000	11,80000	1,400000	2,100000	1,984113
różnica	70	0,42714	0,280050	0,574236	0,200000	0,000000	3,00000	0,100000	0,500000	0,616893

Zmienna	Testy normalności zmiana targetowa ocena po zakończonej terapii					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear:	70	0,321181	p < ,01	p < ,01	0,562914	0,000000
OSEM:	70	0,316942	p < ,01	p < ,01	0,535588	0,000000
różnica: =v3-v4	70	0,295850	p < ,01	p < ,01	0,648763	0,000000

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona zmiana targetowa ocena po zakończonej terapii			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	56	0,00	6,509353	0,000000

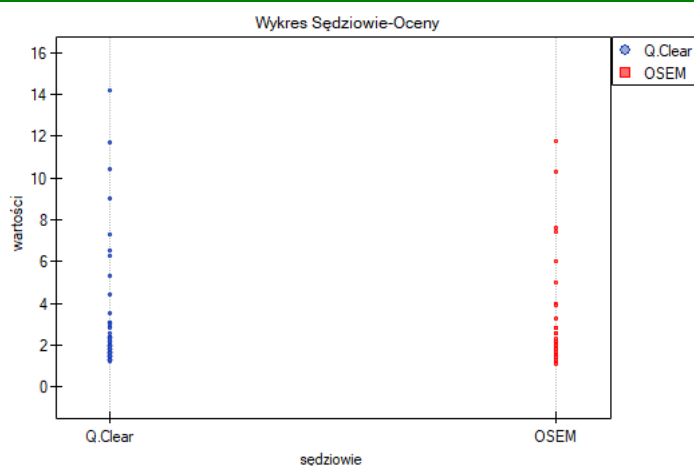
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

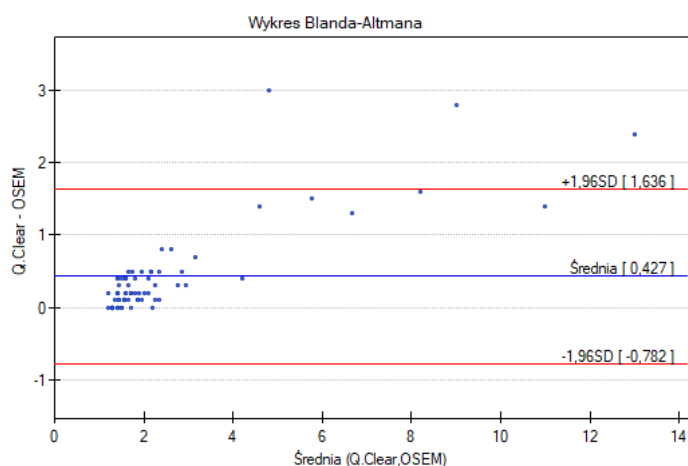
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	Zmiana targetowa ocena po zakończonej terapii
Sample size	70
Concordance correlation coefficient	0,9452
95% Confidence interval	0,9248 to 0,9602
Pearson ρ (precision)	0,9875
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9572



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) zmiana targetowa ocena po zakończonej terapii

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,23 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena po zakończonej chemioterapii
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,711429
Odchylenie standardowe grupy	2,49071
Błąd standardowy średniej grupy	0,297697
-95% CI dla średniej grupy	2,11754
+95% CI dla średniej grupy	3,305317
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,284286
Odchylenie standardowe grupy	1,984113
Błąd standardowy średniej grupy	0,237147
-95% CI dla średniej grupy	1,811191
+95% CI dla średniej grupy	2,757381
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	6,385786
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	9,950063
Średnia kwadratów [res]	0,190278
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,945958
-95% CI dla ICC(2,1)	0,830642
+95% CI dla ICC(2,1)	0,975985
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,972229
-95% CI dla ICC(2,k)	0,907487
+95% CI dla ICC(2,k)	0,987847
Statystyka F	52,292113
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) zmiana targetowa ocena po zakończonej terapii

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,20 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena po zakończonej chemioterapii
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,711429
Odchylenie standardowe grupy	2,49071
Błąd standardowy średniej grupy	0,297697
-95% CI dla średniej grupy	2,11754
+95% CI dla średniej grupy	3,305317
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Średnia grupy	2,284286
Odchylenie standardowe grupy	1,984113
Błąd standardowy średniej grupy	0,237147
-95% CI dla średniej grupy	1,811191
+95% CI dla średniej grupy	2,757381
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	69
Stopnie swobody [res]	69
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	6,385786
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	9,950063
Średnia kwadratów [res]	0,190278
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,962471
-95% CI dla ICC(2,1)	0,940286
+95% CI dla ICC(2,1)	0,976514
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,980877
-95% CI dla ICC(2,k)	0,969224
+95% CI dla ICC(2,k)	0,988117
Statystyka F	52,292113
Wartość p	<0.00001

14. Analiza statystyczna wartości SUVmax zmiany targetowej w badaniach wykonanych celem detekcji wznowy

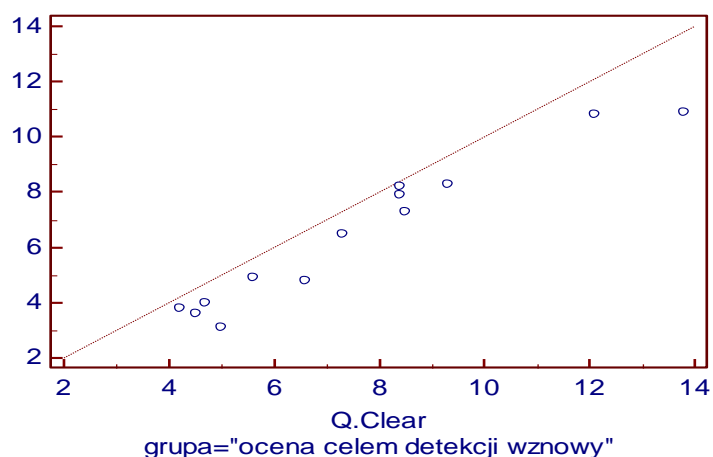
Zmienna	Statystyki opisowe: zmiana targetowa ocena wykonana celem detekcji wznowy									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Minimum	Maksimum	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	13	7,56923	5,780959	9,357503	7,300000	4,200000	13,80000	5,000000	8,50000	2,959275
OSEM	13	6,46923	4,855946	8,082515	6,500000	3,100000	10,90000	4,000000	8,20000	2,669702
różnica	13	1,10000	0,653885	1,546115	0,900000	0,200000	2,90000	0,700000	1,30000	0,738241

Zmienna	Testy normalności zmiana targetowa ocena wykonana celem detekcji wznowy					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear:	13	0,145792	p > ,20	p > ,20	0,910826	0,188216
OSEM:	13	0,183203	p > ,20	p > ,20	0,915130	0,215474
różnica: =v3-v4	13	0,169259	p > ,20	p > ,20	0,900771	0,137027

Zmienna	Test T dla prób zależnych zmiana targetowa ocena wykonana celem detekcji wznowy Zaznaczone różnice są istotne z p < ,05000									
	Średnia	Odch.st.	Ważnych	Różnica	Odch.st. Różnica	t	df	p	Ufność -95,000 %	Ufność +95,000 %
Q.Clear	7,56923	2,959275								
OSEM	6,46923	2,669702	13	1,100000	0,738241	5,372372	12	0,000167	0,6538	1,5461

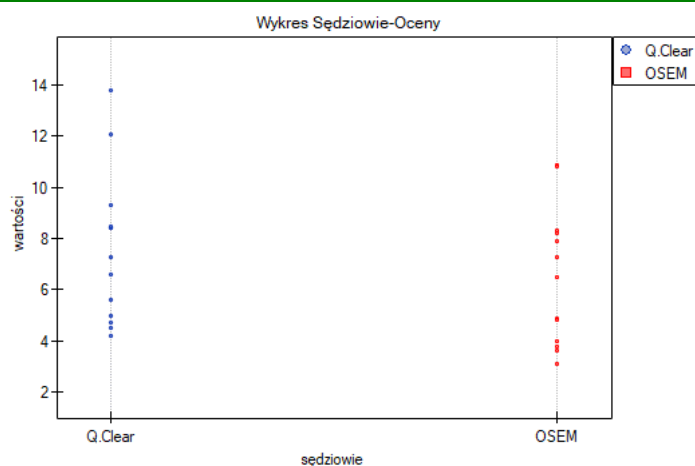
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

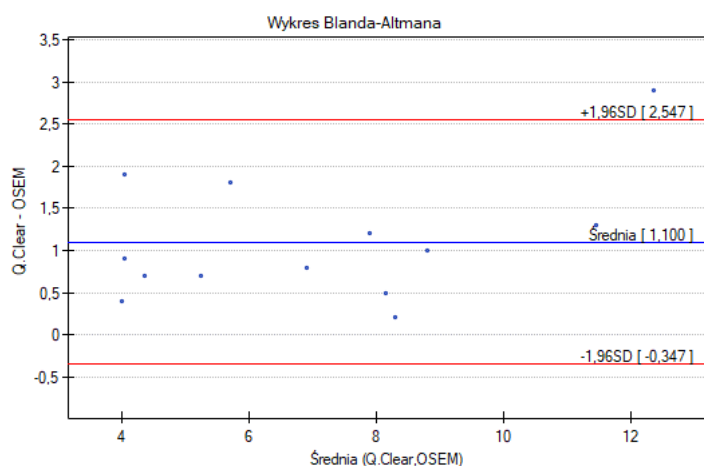
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Filter	Zmiana targetowa ocena wykonana celem detekcji wznowy
Sample size	13
Concordance correlation coefficient	0,8921
95% Confidence interval	0,7433 to 0,9568
Pearson p (precision)	0,9708
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9189



Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) zmiana targetowa ocena wykonana celem detekcji wznowy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,19 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena celem detekcji wznowy
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	13
Średnia grupy	7,569231
Odchylenie standardowe grupy	2,959275
Błąd standardowy średniej grupy	0,820755
-95% CI dla średniej grupy	5,780959
+95% CI dla średniej grupy	9,357503
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	13
Średnia grupy	6,469231
Odchylenie standardowe grupy	2,669702
Błąd standardowy średniej grupy	0,740442
-95% CI dla średniej grupy	4,855946
+95% CI dla średniej grupy	8,082515
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	bezwzględna zgodność
Stopnie swobody [obiekty]	12
Stopnie swobody [res]	12
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	7,865
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	15,612115
Średnia kwadratów [res]	0,2725
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,899542
-95% CI dla ICC(2,1)	0,045765
+95% CI dla ICC(2,1)	0,9787
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,947115
-95% CI dla ICC(2,k)	0,087525
+95% CI dla ICC(2,k)	0,989235
Statystyka F	57,292167
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa (ICC) zmiana targetowa ocena wykonana celem detekcji wznowy

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,17 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Filtr danych	grupa=ocena celem detekcji wznowy
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	13
Średnia grupy	7,569231
Odchylenie standardowe grupy	2,959275
Błąd standardowy średniej grupy	0,820755
-95% CI dla średniej grupy	5,780959
+95% CI dla średniej grupy	9,357503
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	13
Średnia grupy	6,469231
Odchylenie standardowe grupy	2,669702
Błąd standardowy średniej grupy	0,740442
-95% CI dla średniej grupy	4,855946
+95% CI dla średniej grupy	8,082515
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	12
Stopnie swobody [res]	12
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	7,865
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	15,612115
Średnia kwadratów [res]	0,2725
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,96569
-95% CI dla ICC(2,1)	0,891785
+95% CI dla ICC(2,1)	0,989405
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,982546
-95% CI dla ICC(2,k)	0,942797
+95% CI dla ICC(2,k)	0,994674
Statystyka F	57,292167
Wartość p	<0.000001

15. Analiza statystyczna wartości SUVmax zmian targetowych we wszystkich badaniach

Zmienna	Statystyki opisowe: zmiany targetowe wszystkie badania									
	N	Średnia	Ufność -95,000%	Ufność 95,000%	Mediana	Min.	Maks.	Dolny Kwartyl.	Górny Kwartyl.	Odch.std
Q.Clear	223	5,33991	4,719896	5,959925	3,500000	1,2000	23,600	1,700000	7,700000	4,698205
OSEM	223	4,44843	3,923215	4,973646	2,800000	1,1000	20,700	1,500000	6,200000	3,979857
różnica	223	0,89148	0,749917	1,033043	0,500000	-0,2000	7,600	0,200000	1,300000	1,072704

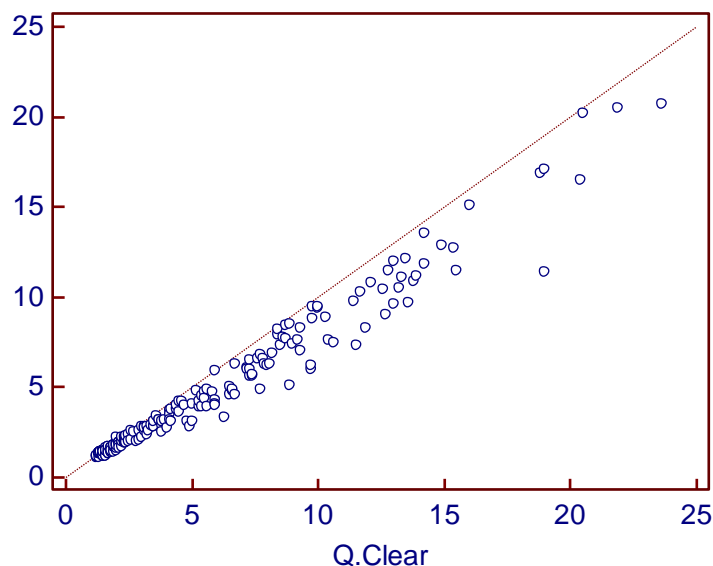
Zmienna	Testy normalności zmiany targetowe wszystkie badania					
	N	maks D	K-S p	Lillief. p	W	p
Q.Clear:	223	0,189113	p < ,01	p < ,01	0,811660	0,000000
OSEM:	223	0,200078	p < ,01	p < ,01	0,781183	0,000000
różnica: =v3-v4	223	0,202963	p < ,01	p < ,01	0,770464	0,000000

Para zmiennych	Test kolejności par Wilcoxona zmiany targetowe wszystkie badania			
	N Ważnych	T	Z	p
Q.Clear & OSEM	195	42,50000	12,05498	0,00

Zaznaczone wyniki są istotne z p < ,05000

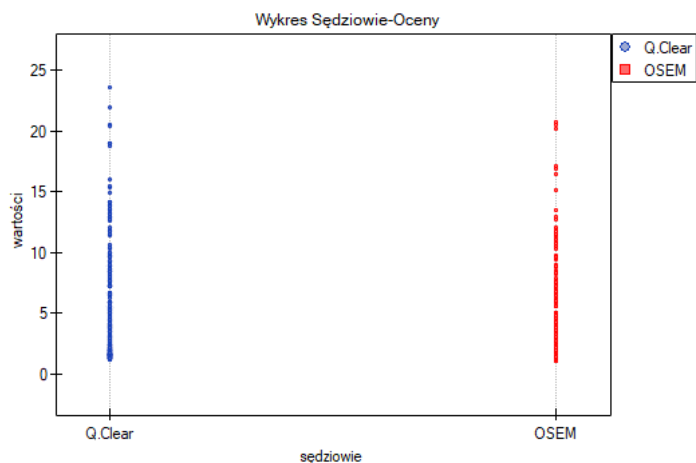
Współczynnik zgodności korelacyjnej R_{CONCOR}

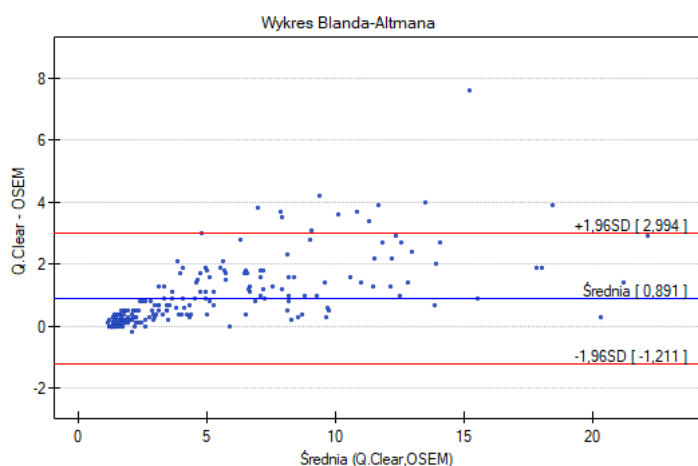
Variable Y	OSEM
Variable X	Q.Clear
Sample size	223
Concordance correlation coefficient	0,9497
95% Confidence interval	0,9383 to 0,9590
Pearson p (precision)	0,9830
Bias correction factor C _b (accuracy)	0,9660



Korelacja wewnątrzklasowa zmiany targetowe wszystkie badania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,32 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	223
Średnia grupy	5,33991
Odchylenie standardowe grupy	4,698205
Błąd standardowy średniej grupy	0,314615
-95% CI dla średniej grupy	4,719896
+95% CI dla średniej grupy	5,959925
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	223
Średnia grupy	4,44843
Odchylenie standardowe grupy	3,979857
Błąd standardowy średniej grupy	0,266511
-95% CI dla średniej grupy	3,923215
+95% CI dla średniej grupy	4,973646
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów bezwzględna zgodność	
Stopnie swobody [obiekty]	222
Stopnie swobody [res]	222
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	88,613094
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	37,337049
Średnia kwadratów [res]	0,575346
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,949866
-95% CI dla ICC(2,1)	0,787688
+95% CI dla ICC(2,1)	0,979132
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,974289
-95% CI dla ICC(2,k)	0,881236
+95% CI dla ICC(2,k)	0,989456
Statystyka F	64,8949
Wartość p	<0.000001





Korelacja wewnątrzklasowa zmiany targetowe wszystkie badania

Korelacja wewnątrzklasowa (ICC)	
Czas analizy	0,33 sek.
Analizowane zmienne	Q.Clear;OSEM
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	223
Średnia grupy	5,33991
Odchylenie standardowe grupy	4,698205
Błąd standardowy średniej grupy	0,314615
-95% CI dla średniej grupy	4,719896
+95% CI dla średniej grupy	5,959925
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	223
Średnia grupy	4,44843
Odchylenie standardowe grupy	3,979857
Błąd standardowy średniej grupy	0,266511
-95% CI dla średniej grupy	3,923215
+95% CI dla średniej grupy	4,973646
Model 2 Dla wszystkich obiektów ten sam zestaw sędziów	spójność
Stopnie swobody [obiekty]	222
Stopnie swobody [res]	222
Średnia kwadratów [pomiędzy sędziami]	88,613094
Średnia kwadratów [pomiędzy obiektami]	37,337049
Średnia kwadratów [res]	0,575346
ICC(2,1) dla pojedynczego sędziego	0,969649
-95% CI dla ICC(2,1)	0,960668
+95% CI dla ICC(2,1)	0,976603
ICC(2,k) dla średniej k sędziów	0,98459
-95% CI dla ICC(2,k)	0,97994
+95% CI dla ICC(2,k)	0,988163
Statystyka F	64,8949
Wartość p	<0.000001

16. Analiza statystyczna uzyskanej punktacji w skali Deauville

Wilcoxon (kolejności par). Skala Deauville – ocena interim

Test Wilcoxona dla grup zależnych	
Czas analizy	0,19 sek.
Analizowane zmienne	OSEM;Q.Clear
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Korekcja na ciągłość	Tak
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Mediana grupy	3
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Mediana grupy	3
Liczność - ilość par	70
Liczność - pominięte pary (wartości równe)	59
Mediana różnic	0
Suma rang dodatnich	66
Suma rang ujemnych	0
Statystyka T	0
Wartość p (dokładne)	0,000976
Statystyka Z (z poprawką dla rang wiązanych)	3,266373
Wartość p (asymptotyczne)	0,001089

Zależność monotoniczna (r Spearmana) Skala Deauville – ocena interim

Zależność monotoniczna Spearmana	
Czas analizy	0,22 sek.
Analizowane zmienne	OSEM;Q.Clear
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Liczność - ilość par	70
r	0,940642
Błąd dla r	0,041158
-95% CI dla współczynnika r	NA
+95% CI dla współczynnika r	NA
Statystyka t dla r	22,854261
Stopnie swobody	68
Wartość p	<0.000001

W Kendalla Skala Deauville – ocena interim

Test istotności W Kendalla	
Czas analizy	0,06 sek.
Stopnie swobody	69
Współczynnik zgodności Kendalla	0,970293
Średni współczynnik korelacji Spearmana	0,940585
Statystyka Chi-kwadrat (z poprawką dla rang wiązanych)	133,900374
Wartość p	0,000005

Wilcoxon (kolejności par) Skala Deauville – ocena po zakończonej terapii

Test Wilcozona dla grup zależnych	
Czas analizy	0,09 sek.
Analizowane zmienne	OSEM;Q.Clear
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Korekcja na ciągłość	Tak
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	70
Mediana grupy	3
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	70
Mediana grupy	3
Liczność - ilość par	70
Liczność - pominięte pary (wartości równe)	58
Mediana różnic	0
Suma rang dodatnich	78
Suma rang ujemnych	0
Statystyka T	0
Wartość p (dokładne)	0,000488
Statystyka Z (z poprawką dla rang wiązanych)	3,41969
Wartość p (asymptotyczne)	0,000627

Zależność monotoniczna (r Spearmana) Skala Deauville – ocena po zakończonej terapii

Zależność monotoniczna Spearmana	
Czas analizy	0,21 sek.
Analizowane zmienne	OSEM;Q.Clear
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Liczność - ilość par	70
r	0,92162
Błąd dla r	0,047063
-95% CI dla współczynnika r	NA
+95% CI dla współczynnika r	NA
Statystyka t dla r	19,582606
Stopnie swobody	68
Wartość p	<0.000001

W Kendalla Skala Deauville – ocena po zakończonej terapii

Test istotności W Kendalla	
Czas analizy	0,15 sek.
Stopnie swobody	69
Współczynnik zgodności Kendalla	0,960603
Średni współczynnik korelacji Spearmana	0,921206
Statystyka Chi-kwadrat (z poprawką dla rang wiązanych)	132,563181
Wartość p	0,000007

Wilcoxon (kolejności par) Skala Deauville – łączna ocena w trakcie oraz po zakończonej terapii

Test Wilcozona dla grup zależnych	
Czas analizy	0,09 sek.
Analizowane zmienne	OSEM;Q.Clear
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Korekcja na ciągłość	Tak
Nazwa grupy	OSEM
Liczność - grupy	140
Mediana grupy	3
Nazwa grupy	Q.Clear
Liczność - grupy	140
Mediana grupy	3
Liczność - ilość par	140
Liczność - pominięte pary (wartości równe)	117
Mediana różnic	0
Suma rang dodatnich	276
Suma rang ujemnych	0
Statystyka T	0
Wartość p (dokładne)	0,0001
Statystyka Z (z poprawką dla rang wiązanych)	4,778455
Wartość p (asymptotyczne)	0,000002

Zależność monotoniczna (r Spearmana) Skala Deauville – łączna ocena w trakcie oraz po zakończonej terapii

Zależność monotoniczna Spearmana	
Czas analizy	0,10 sek.
Analizowane zmienne	OSEM;Q.Clear
Liczność - niezinterpretowane	0
Liczność - braki danych	0
Poziom istotności	0,05
Liczność - ilość par	140
r	0,931472
Błąd dla r	0,03097
-95% CI dla współczynnika r	NA
+95% CI dla współczynnika r	NA
Statystyka t dla r	30,076867
Stopnie swobody	138
Wartość p	<0.000001

W Kendalla Skala Deauville – łączna ocena w trakcie oraz po zakończonej terapii

Test istotności W Kendalla	
Czas analizy	0,17 sek.
Stopnie swobody	139
Współczynnik zgodności Kendalla	0,965675
Średni współczynnik korelacji Spearmana	0,93135
Statystyka Chi-kwadrat (z poprawką dla rang wiązanych)	268,457645
Wartość p	<0.000001