

Katedra i Zakład Elektroradiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Agata Karolina Pietrzak

*Ocena przydatności dwufazowych, sekwencyjnych badań pozytonowej tomografii
emisyjnej z użyciem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych
i łagodnych regionu głowy i szyi*

Rozprawa doktorska

Promotor:

dr hab. n. med. Witold Cholewiński

Poznań 2018

*Składam serdeczne podziękowania Promotorowi,
Panu dr hab. n. med. Witoldowi Cholewińskiemu
za opiekę naukową, pomoc merytoryczną oraz okazaną życzliwość
i wsparcie w trakcie przygotowywania niniejszej pracy.
Dziękuję Rodzinie i Przyjaciółom za okazaną wyrozumiałość.*

Spis treści

Wykaz skrótów używanych w tekście

1. Wstęp

- 1.1 Rys historyczny medycyny nuklearnej
- 1.2 Podstawowe zjawiska i wielkości fizyczne
- 1.3 Pozytonowa tomografia emisyjna – rys historyczny, podstawy fizyczne, perspektywy
- 1.4 Radiofarmaceutyki
- 1.5 ^{18}F -FDG PET/CT – zastosowanie kliniczne
- 1.6 Nowotwory głowy i szyi – analiza źródeł
- 1.7 Metodyka badań ^{18}F -FDG PET/CT: standardowe, opóźnione, sekwencyjne

2. Cele i założenia pracy

3. Materiał i metoda

- 3.1 Grupa badana
- 3.2 Przygotowanie chorego do badania
- 3.3 Protokół badania
- 3.4 Badania fantomowe
- 3.5 Metody konturowania i analizowane parametry metaboliczne
- 3.6 Metody statystyczne

4. Wyniki

- 4.1 Analiza ogólna uwzględniająca całą grupę badaną
 - 4.1.1 Narządy prawidłowe
 - 4.1.2 Zmiany niezłośliwe
 - 4.1.3 Zmiany złośliwe: guzy i przerzutowe węzły chłonne
- 4.2 Diagnostyka różnicowa: narządy prawidłowe, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe
 - 4.2.1 Diagnostyka różnicowa narządów prawidłowych, zmian niezłośliwych i złośliwych

4.2.2 Diagnostyka różnicowa narządów prawidłowych (naczynie szyjne), zmian niezłośliwych i złośliwych

4.2.3 Diagnostyka różnicowa wszystkich zmian niezłośliwych i złośliwych

4.2.4 Diagnostyka różnicowa prawidłowych, odczynowo – zapalnych i przerzutowych (lub pierwotnie złośliwych) węzłów chłonnych

4.2.5 Diagnostyka różnicowa zmian niezłośliwych i złośliwych: zmiany niewęzłowe i lite

5. Dyskusja

5.1 Dwufazowy sekwencyjny protokół ^{18}F -FDG PET/CT w ocenie patologii regionu głowy i szyi: założenia i uzasadnienie

5.2 Dwufazowe sekwencyjne badania ^{18}F -FDG PET/CT: uzasadnienie metodologii i warunków włączenia do analizy

5.3 Podsumowanie wyników – porównanie z literaturą

5.4 Realizacja celów i założeń rozprawy doktorskiej

5.5 Rola wdrożenia protokołów uzupełniających w diagnostykę onkologiczną w aspekcie jakości życia chorych

5.6 Perspektywy projektu

6. Wnioski

7. Ograniczenia pracy

8. Streszczenie

9. Summary

10. Piśmiennictwo

11. Spis rycin i tabel

Wykaz skrótów używanych w tekście (zgodnie z kolejnością pojawienia się w pracy)

MAEA	Międzynarodowa Agencja Atomistyki
IAEA	International Atomic Energy Agency
PAA	Państwowa Agencja Atomistyki
$T_{1/2}$	Okres połowicznego zaniku (okres półtrwania)
Bq, MBq	becquerel, megabecquerel
Ci, mCi	Curie (kiur), milicurie
h	godzina (ang. <i>hour</i>)
MeV	megalektronovolt
eV, keV	elektronovolt, kiloelektronovolt
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
J	dżul
r.	skrót „rok”
ns	nanosekunda
MR	magnetyczny rezonans jądrowy
^{18}F -FDG	^{18}F -Deoksyglukoza
NaF	fluorek sodu
min	skrót „minuta”
GLUT	glikoproteiny transbłonowe
mM	milimol
OP	potencjalne ognisko pierwotne
SUV	standaryzowana wartość wychwytu (ang. <i>standardized uptake value</i>)
SUVmax	maksymalna wartość SUV
SUVmean	przeciętna wartość SUV
USG	ultrasonografia
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)

TRUS	ultrasonografia transrektalna
kg/dL	kilogram/decylitr
mm	milimetr
kVp	napięcie anodowe lampy (ang. <i>kilovoltagepeak</i>)
mAs	natężenie wiązki (ang. <i>miliampers per second</i>)
ALARA	tak mało, jak to racjonalnie możliwe (ang. <i>as low as reasonably achievable</i>)
HPV	wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>human papilloma virus</i>)
ASR	ang. <i>age-standarised per 100 000</i>
s	skrót “sekunda”
VOI	objętość obszaru zainteresowania (ang. <i>volume of interest</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
RI	wskaźnik retencji (ang. <i>retention index</i>)
ROC	narzędzie statystyczne (ang. <i>Receiver Operating Characteristics</i>)
AUC	pole pod wykresem (ang. <i>area under the curve</i>)
ZMN	Zakład Medycyny Nuklearnej
WCO	Wielkopolskie Centrum Onkologii
NCBI	naukowa baza piśmiennicza (ang. <i>National Centre for Biotechnology</i>)

1. Wstęp

Przemówienie Prezydenta Stanów Zjednoczonych, Dwighta D. Eisenhowera *Atoms for Peace* na 470-tym Plenarnym Posiedzeniu Organizacji Narodów Zjednoczonych w 1953r. spowodowało, że prace fizyków, chemików i medyków nuklearnych wstrzymywane z powodu lęku przed możliwością wykorzystania źródeł promieniotwórczych do celów militarnych w czasie II wojny światowej, zyskały oficjalne wsparcie przywódcy jednego z najpotężniejszych krajów w historii współczesnego świata i pozwoliło na międzynarodową wymianę doświadczeń związanych z produkcją oraz zastosowaniem radioizotopów [1].

“In this contribution we discuss the question of whether tumor cells in living animals can be killed off through lack of energy, and the related question of how the tumors are supplied with oxygen and glucose in the body(…)” [2].

The metabolism of tumors in the body, O. Warburg i wsp., 1926r.

1.1 Rys historyczny medycyny nuklearnej

U podstaw medycyny nuklearnej leżą najważniejsze odkrycia XIX i XX wieku: wykrycie promieniowania X przez Wilhelma Konrada Röntgena w 1895r. i promieniotwórczości naturalnej przez Antoine Hénri Becquerela w 1896r., a także otrzymanie pierwiastków promieniotwórczych: radu i polonu przez Marię Skłodowską – Curie w 1898r. [3]. Pionierem badań molekularnych był jednakże Georg de Hevesy („ojciec medycyny nuklearnej”), który zapoczątkował diagnostykę nuklearną w latach 20. XX wieku i doprowadził do ustanowienia medycyny nuklearnej samodzielną dyscypliną medyczną. Do licznych osiągnięć badacza należą m.in.: synteza ligandów, czyli nośników metabolicznych, znakowanych radioizotopem oraz opis szlaku metabolicznego pierwszych radiofarmaceutyków [4].

Pierwsze badania scyntygraficzne, wykorzystujące zjawisko scyntytacji w strukturze krystalograficznej, dotyczyły diagnostyki chorób gruczołu tarczowego [5,6]. Doświadczenia z użyciem izotopów promieniotwórczych prowadziło równolegle wiele ośrodków europejskich i światowych, częstokroć bez możliwości nawiązania międzynarodowej współpracy naukowo-klinicznej (np. Bułgaria, Chorwacja, a także Polska) [4]. II wojna światowa oraz początkowy brak sukcesów diagnostycznych uniemożliwiały kontynuowanie projektów związanych z otrzymywaniem i wykorzystywaniem radiofarmaceutyków w praktyce klinicznej (np. Austria, Belgia, Chorwacja) [4]. W latach 30-tych XX wieku profesor Fellingner idąc za namową współpracownika, Herberta Vettera, rozpoczął pierwsze doświadczenia związane ze stosowaniem radioizotopów w Austrii. Prace prowadzone przez Vettera w Instytucie Radowym w Wiedniu, po początkowych sukcesach, które doprowadziły do skonstruowania pierwszej w kraju i jednej z pierwszych w Europie gamma kamery (aparatu scyntygraficznego), zostały przerwane jako nieprzynoszące korzyści chorym. Projekt wznowiono w 1950r. na Uniwersytecie Medycznym w Wiedniu pod kierownictwem założyciela projektu - profesora Fellingnera [4].

W roku 1936 w Berkeley (Kalifornia, Stany Zjednoczone), otwarto pierwszą pracownię radiochemiczną na świecie. Kierownictwo nad *Donner Laboratory* objął wówczas Ernest Lawrence, konstruktor cyklotronu (akceleratora kołowego, wykorzystywano m.in. do produkcji szeroko stosowanego dziś izotopu fluoru-18). W roku 1936, John Lawrence (brat Ernesta) przeprowadził eksperyment z użyciem izotopu fosforu-32 u chorych na białaczkę,

a rok później Joseph Hamilton opisał szlak biochemiczny izotopu sodu-22 [7]. Od roku 1946, syntezą i dystrybucją radiofarmaceutyków kierowało *Oak Ridge National Laboratory* w stanie Tennessee (Stany Zjednoczone) [8], a konstruktorem pierwszej profesjonalnej gamma kamery był Hal Anger (1957r.) [9,10].

Przemówienie prezydenta Stanów Zjednoczonych, Dwighta Eisenhowera oraz utworzenie MAEA 29. lipca 1957r. (ang. IAEA), umożliwiły pokojowe wykorzystanie energii jądrowej i radioizotopów z zachowaniem właściwych norm i regulacji w zakresie bezpieczeństwa radiacyjnego, zobowiązując kraje członkowskie do współpracy i powołania odpowiednich organów, kontrolujących przestrzeganie zaleceń MAEA (np. działająca w Polsce PAA) [1,11,12]. Ostatnim europejskim krajem, który ustanowił medycynę nuklearną samodzielną dyscypliną medyczną była Dania (1993r.).

1.2 Podstawowe zjawiska i wielkości fizyczne

Zjawisko emisji promieniowania - dawniej odnoszone jedynie do istoty promieniowania słonecznego - to przenoszenie energii w postaci struktur będących zarówno cząstką (korpuskułą, drobiną), jak i falą, czyli strumieniem cząstek (teoria korpuskularno-falowa, dualizm korpuskularno-falowy – de Broglie, 1924r., podstawa mechaniki kwantowej) [13-14]. Promieniowanie jest sposobem oddziaływania cząstki będącej w ruchu (czyli obdarzonej energią kinetyczną) z materią, czyli otaczającym ją środowiskiem złożonym z atomów [14-15]. Źródłami promieniowania mogą być zarówno cząstki obdarzone ładunkiem (naładowane), jak i obojętne elektrycznie (por. promieniowanie cieplne). Cząstkami naładowanymi nazywamy elektrony bądź pozytony (β^- , β^+ , tak zwane ujemne, negatywne - elektrony lub dodatnie, pozytywne - pozytony). Do ciężkich cząstek naładowanych zaliczamy cząstki alpha (α) lub jony, będące produktami rozpadu wielu reakcji jądrowych. Drobinę o zerowym ładunku elektrycznym to przede wszystkim fale elektromagnetyczne (mówimy wówczas o promieniowaniu gamma – γ lub rentgenowskim – X) - konsekwencje próby powrotu atomu wzbudzonego (obdarzonego addytywną energią) do stanu podstawowego, czyli równowagowego, w którym atom nie reaguje z otoczeniem samoistnie, zachowując obojętność elektryczną [14-15]. Do wykorzystywanych w medycynie nuklearnej zaliczamy cząstki beta oraz kwanty X i gamma. Istotną własnością warunkującą ich zastosowanie jest energia kinetyczna, przenoszona w przestrzeni w postaci

promieniowania, a wspólną cechą: zdolność do jonizacji ośrodka. Zjawisko jonizacji polega na wybiciu elektronów z powłoki walencyjnej (najsłabiej energetycznie związanych z jądrem atomowym, przez co elektrony mogą migrować, inicjować reakcje jądrowe, a wybite z odpowiednio dużą energią – powodować efekt lawinowy, czyli zaburzać równowagę elektryczną sąsiadujących atomów) [15]. Energia kwantów oraz ich potencjał jonizacyjny stanowią kluczowy element w strukturze ochrony radiologicznej pacjenta i personelu medycznego świadczącego usługi w zakresie obrazowania molekularnego (a także diagnostyki obrazowej z użyciem promieniowania jonizującego, terapii izotopowej, radioterapii).

Radioaktywność oraz rozpad promieniotwórczy to fundamentalne dla medycyny nuklearnej cechy izotopu (odmiany pierwiastka różniącego się liczbą neutronów w jądrze). Jądra niestabilne służące syntezie radiofarmaceutyków, cechuje różna wartość $T_{1/2}$ czyli czasu, po którym liczba jąder ulegających rozpadowi (a zatem i aktywność próbki), spada o połowę. Radioaktywność jest zatem skłonnością jądra niestabilnego do rozpadu zgodnie z prawem rozpadu [15-17]:

$$N = N_0 \times 2^{-t/T} = dN = -\lambda \times N \times dt$$

gdzie:

N – liczba jąder niestabilnych w próbce po pewnym czasie t , N_0 – początkowa liczba jąder niestabilnych w próbce, 2 – podstawa logarytmu naturalnego, t – czas, po jakim sprawdzamy aktywność próbki, T – okres połowicznego zaniku, charakterystyczny dla danego izotopu promieniotwórczego, dN – pochodna początkowej liczby jąder, λ – stała rozpadu, wielkość charakterystyczna dla rodzaju rozpadu i cząstek ulegających rozpadowi, dt – pochodna czasu, po którym badamy aktywność.

Z powyższych zależności wynika równość opisująca aktywność radioizotopu [15-16]:

$$A = \left| \frac{dN(t)}{dt} \right| = \lambda \cdot N(t) = \lambda \cdot N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

gdzie:

A – aktywność, pozostałe wielkości wprowadzono powyżej.

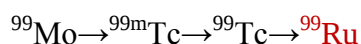
Aktywność w układzie SI wyrażamy w Bq (1 rozpad/1 sekundę). W praktyce stosuje się jednostkę MBq (10^2 Bq) lub mCi (10^{-3} Ci). Zależność między Bq a Ci wyraża się wzorem:

$$1 \text{ Bq} = 2.703 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

Pojęcie aktywności promieniotwórczej odnosi się do aktywności 1 grama izotopu radu-226 (^{226}Ra) i oznacza dokładnie 3.7×10^{10} rozpadów promieniotwórczych w czasie 1 sekundy w tej próbce. Historyczną jednostką jest Ci, a w praktyce z uwagi na liczbowy wymiar jednostki, stosuje się MBq (układ SI) lub mCi [15-16].

Techniki obrazowania z zakresu medycyny nuklearnej nazywa się scyntygrafią z uwagi na fakt wykorzystywanie zjawiska scyntytacji (rozbłysków świetlnych) jako konsekwencji oddziaływania promieniowania jonizującego na strukturę kryształów scyntyacyjnych umieszczonych w głowicy aparatu scyntygraficznego. Źródła promieniotwórcze stosowane w medycynie nuklearnej to zasadniczo beta- i gammaemitery, przy czym zjawisko emisji promieniowania gamma (fotonowego) stanowi produkt uboczny rozpadu promieniotwórczego. Emisja kwantów gamma jest następstwem deekscytacji, czyli próby powrotu drobiny do podstawowego stanu energetycznego [14-15]. Jądra niestabilne w przeciwieństwie do trwałych wykazują zdolność do rozpadu z powodu słabszego oddziaływania cząstek elementarnych (protonów i neutronów) z jądrem atomowym. W przypadku radioizotopów kluczowe jest oddziaływanie elektromagnetyczne między protonami.

Poznano dotąd 259 naturalnie występujących nuklidów, wśród których dominują jądra stabilne. Nietrwałe to zatem przede wszystkim otrzymywane sztucznie cząstki, w których równowaga między siłami wewnątrzjądrowymi została zaburzona, dzięki czemu nuklid zyskuje zdolność do rozpadu promieniotwórczego, skutkującego wyodrębnieniem niepromieniotwórczej odmiany. Trwałość jądra atomowego warunkuje przewaga neutronów, toteż ich niedomiar może skutkować rozpadem drobiny, powodując przewagę oddziaływań elektromagnetycznych nad siłami jądrowymi [16]. Proces deekscytacji jądra przebiega jednoetapowo lub drogą reakcji łańcuchowej z towarzyszącą zjawisku emisją kwantów gamma. Przykładem reakcji łańcuchowej, zachodzącej w szeroko stosowanym w medycynie nuklearnej generatorze molibdenowo - technetowym, jest rozpad molibdenu-99 (^{99}Mo) [16]:



Łańcuch zapoczątkowany przez niestabilne jądro molibdenu prowadzi do powstawania kolejnych jąder nietrwałych, które - ulegając następczym rozpadom promieniotwórczym z towarzyszącą im emisją kwantów gamma, skutkują ostatecznie wyodrębnieniem trwałego jądra rubidu-99 (zaznaczonego kolorem bordowym). Indeks górny „m” oznacza jądro „metastabilne”, czyli krótkotrwale wzbudzone. Często wykorzystywany w scyntygrafii do znakowania ligandów technet-99 metastabilny o okresie połowicznego rozpadu 6.022h (czyli relatywnie krótko wzbudzonym, por.: jądro kobaltu-60 o $T_{1/2}$ około 5 lat, a cezu-137 o $T_{1/2}$ ponad 30 lat) emitując kwanty gamma, przechodzi do postaci trwałego jądra rubidu [16].

W medycynie nuklearnej stosowane są cząstki ulegające rozpadowi β^- , β^+ oraz γ . Rozpad β polega na konwersji składników jądra atomowego: protonów w neutron bądź odwrotnie, neutronów w proton. Skutkiem przekształcenia protonu w neutron jest obniżenie potencjału dodatniego jądra atomowego o 1, przez co siły elektromagnetycznego odpychania ładunków jednoimiennych w jądrze atomowym również maleją, a jądro atomowe staje się stabilne bądź przejściowo trwałe (przewaga neutronów, spadek oddziaływań między protonami). Gdy przekształceniu ulega neutron, siła oddziaływań między protonami wzrasta o 1, a jądro atomowe traci stabilność wskutek rosnących oddziaływań elektromagnetycznych [16]. Rozpadowi β^- towarzyszy przekształcenie neutronu w proton, co – zgodnie z prawem zachowania masy i energii, skutkuje usunięciem nadmiaru energii w postaci elektronu i antyneutrino. Elektron, jako obdarzony niezerową masą oraz negatywnym ładunkiem elektrycznym, może oddziaływać z otoczeniem i powodować jonizację ośrodka [14,16]. Antyneutrino, jako pozbawione masy i energii nie oddziałuje z otoczeniem. Do izotopów promieniotwórczych, będących ujemnymi betaemiterami, zaliczyć można tryt (izotop wodoru ^3_1H), izotop węgla ^{14}C oraz fosfor ^{32}P . Zastosowanie tych pierwiastków w medycynie nuklearnej, ze względu na krótki okres półrozpadu, jest ograniczone. Inaczej jest w przypadku izotopów sztucznych, ulegających rozpadowi β^+ , któremu towarzyszy konwersja neutronu w proton, skutkując emisją „dodatniego elektronu”, czyli pozytonu oraz obojętnego elektrycznie neutrino. Znaczenie pozytonów jest niebagatelne, gdyż posiadając masę równą elektronowi, charakteryzują się jednocześnie elektrododatniością i mają zdolność do oddziaływania z materią. Zgodnie z prawem zamiany masy i energii, związanym z efektami relatywistycznymi, zaburzony potencjał elektryczny jądra dąży do stabilizacji, usuwając

nadmiar uzyskanej energii pozytonu. Aby jądro przyjęło postać trwałą, nadmiar usuniętej energii musi osiągnąć wielkość charakterystyczną, określaną jako dwukrotność masy spoczynkowej elektronu (elektron będący w ruchu nabywa energię kinetyczną, która wzrasta kosztem masy): 1.022 MeV (1.022×10^6 eV, gdzie $1 \text{ eV} = 1 \text{ e} \cdot 1 \text{ V} = 1,6 \times 10^{-19} \text{ J}$) [4,5]. Emiterami pozytonów są takie izotopy jak węgiel-11 (^{11}C), tlen-15 (^{15}O), oraz znajdujący bardzo szerokie zastosowanie w obrazowaniu molekularnym fluor-18 (^{18}F) [16].

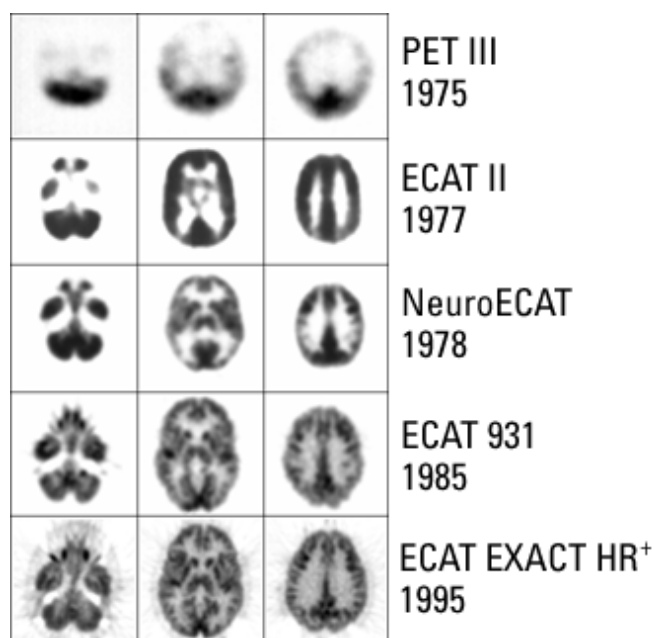
1.3 Pozytonowa tomografia emisyjna – rys historyczny, podstawy fizyczne, perspektywy

Początkowo, samodzielną technikę PET stosowano w obrazowaniu struktur mózgu, jednakże rozdzielczość uzyskiwanych przekrojów oraz brak precyzyjnego odwzorowania anatomicznego ograniczały użyteczność techniki w diagnozowaniu pozostałych regionów ciała. Połączenie technik molekularnych (badań funkcjonalnych, metabolicznych) PET i CT służyło zatem poprawie rozdzielczości oraz ułatwiło określenie lokalizacji zmian patologicznych w obszarze zainteresowania w oparciu o obrazowanie strukturalne, uzyskane dzięki skanom CT. Technika hybrydowa PET/CT umożliwiła ponadto dokładne odwzorowanie czasowo-przestrzennego rozkładu radioznacznika w odniesieniu do precyzyjnie określonej anatomii. Fuzja obrazów pozwala dokonać wstępnej oceny diagnostycznej, prawidłowo pozycjonować ciało chorego, modyfikować zakres badania i dobrać parametry techniczne akwizycji w oparciu o gotowe do ewaluacji tomogramy CT przed ukończeniem akwizycji PET. Tomografia komputerowa umożliwia ponadto korekcję pochłaniania promieniowania jonizującego, niehomogennie osłabianego przez tkanki o różnej strukturze i grubości, m.in. eliminując artefakty wywołane zjawiskiem rozproszenia Comptona. Jednoczesowe badania PET/CT ograniczają wpływ mimowolnej ruchomości narządowej na jakość badania, a także nie nakładają na operatora obowiązku zmiany ciała pacjenta, niezbędnej, gdy aparaty PET i CT nie były elementami jednej konstrukcji. Ostatecznie, postępowanie takie nie generuje dodatkowych niedogodności dla samego badanego, skracając jego pobyt w pracowni medycyny nuklearnej, co jest istotne zarówno z uwagi na komfort chorego, jak i ochronę radiologiczną pacjenta i personelu medycznego [18-22].

Rys historyczny – PET

Skanera PET użyto po raz pierwszy w praktyce klinicznej w 1998 roku w Centrum Medycznym Uniwersytetu w Pittsburghu (aparatura doświadczalna: 1975r., w pełni funkcjonalny prototyp: Siemens, 1995r.). W 2001r. skaner zastąpiono nowoczesnym modelem Biograph (Siemens). Technika PET, dziś służąca przede wszystkim diagnostyce onkologicznej, początkowo stosowana była w neuroobrazowaniu. Michael E. Phelps uzasadnił użyteczność badań PET w oparciu o swoje doświadczenia dotyczące wpływu czynności psychomotorycznych na zmiany aktywności w strukturach mózgu [23,24]. Samodzielna technika PET opierała się wówczas na czasochłonnej analizie pojedynczych przekrojów mózgu o dużej grubości, toteż rozdzielczość oraz czułość metody dalece odbiegała od standardów dzisiejszej diagnostyki obrazowej. Stopniowa poprawa jakości otrzymywanych skanów oraz znaczne skrócenie czasu badania uzyskiwano drogą modyfikowania konstrukcji skanera (m.in. zwiększenie liczby detektorów promieniowania i poprawę ich czułości).

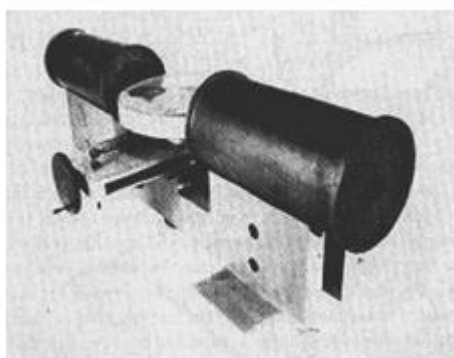
Rycina 1. przedstawia ewolucję aparatury PET i PET/CT na przestrzeni lat w oparciu o rozdzielczość uzyskiwanych obrazów:



Ryc.1. Ewolucja aparatury PET na przykładzie obrazów otrzymywanych przez kolejne generacje aparatów w latach 1975 – 1995

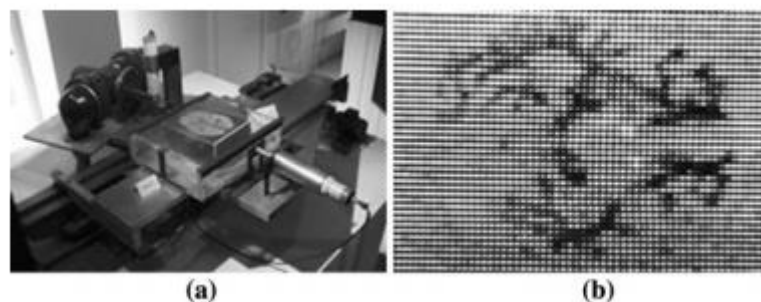
Tomografia komputerowa, dziś samodzielna technika obrazowania oraz element konstrukcji PET/CT, powstała w latach 50-tych XX wieku dzięki pracom Allana MacLeoda Cormacka oraz Godfreya Newbolda Hounsfielda, opartym na doświadczeniach Michaela Faradaya czy pioniera elektromagnetyzmu, Jamesa Clarcka Maxwella, a w końcu – Wilhelma Konrada Röntgena. Udziałem Polski w procesie rozwoju technologicznego aparatury wykorzystującej promieniowanie X były doświadczenia K. Meyera oraz M. Rejewskiego, J. Różyckiego i H. Zygalskiego – wynalazców historycznego urządzenia szyfrującego oraz kodu Enigmy. Pionierem praktyki był natomiast niemiecki badacz, Willy Kuhn, który przeprowadził jedną z pierwszych tomografii większych obszarów ciała w 1963 roku [25].

W 1956r. Cormack po przeniesieniu z Cape Town na Uniwersytet w Harvardzie, rozpoczął projektowanie matematycznego modelu rekonstrukcji obrazów powstających wskutek oddziaływania promieniowania X z materią. Do badań, poza tkanką zwierzęcą, posłużył mu samodzielnie wykonany aparat tomograficzny (**Ryc.2.**) [25]:



Ryc.2. Model aparatu tomograficznego konstrukcji A.M.Cormacka (1956r.)

Doświadczenia Cormacka skłoniły Hounsfielda do zbudowania pierwszego skanera CT, użytego do diagnozowania chorób mózgu w 1968r. (**Ryc.3**):



Ryc.3. Pierwszy skaner CT (a) oraz pierwsze praktyczne zastosowanie (b)

W 1971r., Hounsfield oraz neurologi Ambrose i Krell doprowadzili do instalacji udoskonalonego skanera CT, *EMI Mark I* w szpitalu Atkinsona w Wimbledonie.

Tomografia komputerowa stanowi dziś metodę z wyboru w diagnostyce wielu schorzeń. Jest także niezbędnym elementem planowania leczenia radioterapeutycznego [26].

Podstawy fizyczne – kreacja, anihilacja i koincydencja

Technika pozytonowej tomografii emisyjnej opiera się na zjawisku fizycznym zwanym kreacją (tworzeniem) par pozyton – elektron, zachodzącym w bliskim sąsiedztwie jądra atomowego. Pozytony (ang. *positrons*) jako antycząstki elektronu, wykazują wszystkie jego właściwości fizyczne, zachowując przy tym potencjał dodatni. Pozytony powstają w konsekwencji rozpadu jąder, w których przeważają protony. Modelem charakterystycznym jest najczęściej atom węgla-11 (^{11}C). Niestabilne jądro ^{11}C ulega rozpadowi do boronu (^{11}B), emitując pozyton oraz neutrino celem deekscytacji, a w końcu – osiągnięcia stabilnego energetycznie jądra atomowego. Neutrino jako nieposiadające masy i ładunku elektrycznego, opuszcza materię, natomiast pozyton traci energię kinetyczną w chmurze elektronowej. Oddziałując z otoczeniem, tworzy przejściowy kompleks z jednym z elektronów, tzw. parę pozyton-elektron (kreacja), która zanika (anihilacja), przekształcając całkowitą masę dwóch cząstek w dokładnie naprzeciwległe skierowane kwanty gamma o charakterystycznej energii 511keV [27-28].

Podstawą obrazu PET jest wykrycie zjawiska anihilacji pary pozyton-elektron przez dwa detektory, umieszczone dokładnie naprzeciwległe (na osi 180 stopni) w pierścieniu obracającym się wokół osi długiej ciała pacjenta. W momencie, gdy dwa detektory wykryją jednocześnie kwanty gamma pochodzące z jednej anihilacji, zachodzi koincydencja, czyli zbieżność czasowo-przestrzenna detekcji kwantów gamma przez dwa detektory leżące na linii koincydencyjnej LOR (180 stopni) [16,19,27-28]. Określenie

prawdopodobieństwa wystąpienia anihilacji w koincydencji zależy od tzw. okna koincydencyjnego, czyli odstępu czasowego między wykryciem przez dany detektor kwantów gamma, pochodzących z danej anihilacji. W praktyce oznacza to 12ns (10^{-9} s) [27]. Ponieważ skanery PET nie wymagają użycia specjalistycznych kolimatorów (w przeciwieństwie do kamer scyntylicyjnych), rozdzielczość aparatu oraz jego czułość (czyli zdolność do wykrycia fotonów w koincydencji) nie są powiązane. Na skuteczność wykrywania koincydencji wpływ ma przede wszystkim architektura detektorów, ich ilość oraz rozmieszczenie w pierścieniu [27-28].

Perspektywy

Rozwój technologiczny umożliwił konstrukcję aparatury wysokospecjalistycznej, znajdującej szerokie zastosowanie kliniczne. Dedykowany diagnozowaniu chorób onkologicznych skaner hybrydowy PET/CT w połączeniu z oceną histopatologiczną, dostępnymi metodami obrazowania oraz swoistymi radioznacznikami, może umożliwić wykrycie i monitorowanie przebiegu choroby, dostosować terapię, a w konsekwencji - doprowadzić do pełnego wyleczenia choroby.

Szansą i perspektywą rozwoju techniki pozytonowej tomografii emisyjnej jest połączenie z magnetycznym rezonansem jądrowym (MR). Skanery hybrydowe PET/MR predykcyjnie stworzą możliwość skrócenia diagnostyki poprzez eliminację niedoskonałości techniki CT w ocenie tkanek miękkich i podwyższenie czułości każdej z metod. Dane z roku 2014 wskazują na dwie instalacje skanerów PET/MR w Polsce [29].

1.4 Radiofarmaceutyki

Radiofarmaceutyki stanowią specyficzną grupę leków znakowanych izotopem promieniotwórczym, wykorzystywanych w diagnostyce i terapii radioizotopowej. Istotą roli radiofarmaceutyków jest dobór preparatu w zależności od jednostki chorobowej tak, by osiągnąć możliwie najwyższą czułość i swoistość badania. Dziedzinę wyspecjalizowaną w produkcji i zastosowaniu radiofarmaceutyków nazywa się radiofarmakologią [30]. Radiofarmaceutyki, podobnie jak inne grupy leków, produkowane i dystrybuowane są zgodnie z wytycznymi Pharmacopei. Dokument ten zawiera szczegółową charakterystykę leku, który może zostać użyty w praktyce klinicznej i obejmuje opis zasadniczych własności fizykochemicznych radiofarmaceutyku: ogólną charakterystykę radionuklidów,

czystość radiochemiczną (w tym: dopuszczalny poziom zanieczyszczenia innymi niż docelowy radioizotopem), czystość chemiczną (obecność innych związków chemicznych), pH, aseptykę i sterylność (ocenę bakteriologiczną preparatu) oraz jatrogenność (zdolność do wywołania gorączki). Zgodnie z wytycznymi Pharmacopei, producent radiofarmaceutyku powinien określić również charakterystykę spektrometryczną preparatu (profil energetyczny kwantów gamma). Preparaty takie jak: ^{18}F -FDG, ^{18}F -NaF, ^{13}N -NH₃, wykazujące obecność niewielkiej liczby nuklidów długożyjących, muszą posiadać szczegółową informację o frakcji takich radionuklidów w gotowym preparacie. W praktyce, czystość preparatu nie powinna być niższa niż 99,9% (zgodnie z wytycznymi European Pharmacopeia; w odróżnieniu od EP, postać dokumentu obowiązującego w Stanach Zjednoczonych jest nieco mniej restrykcyjna i określa minimalną czystość radiofarmaceutyku na poziomie 99,5%). Zanieczyszczenia preparatu, wynikające z wieloetapowości procesu produkcji, eliminowane są ostatecznie metodą chromatografii gazowej bądź jonowej [31].

Radiofarmaceutyk składa się z izotopu promieniotwórczego (jąder niestabilnych izotopu) oraz ligandu, czyli nośnika metabolicznego, wykazującego powinowactwo biochemiczne do badanej tkanki. Wśród ligandów znakowanych izotopem wyróżnić można szereg związków chemicznych: kwasy (np. kwas metylenodifosfonowy wykorzystywany do badań metodą scyntyigrafii planarnej kośćca), albuminy (np. preparaty przeznaczone m.in. do diagnostyki węzłów chłonnych czy badań płuc), lipidy czy węglowodany [32]. Dobór odpowiedniego ligandu jest kluczowy, a połączenie z radioizotopem – dedykowane technice obrazowania (gammaemitery wysokoenergetyczne o energii 511keV – PET, niskoenergetyczne: konwencjonalne badania scyntygraficzne z wykorzystaniem gammakamery, betaemitery – terapia izotopowa). Niektóre izotopy promieniotwórcze nie wymagają połączenia ze swoistym nośnikiem (np. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ w badaniu gruczołów ślinowych czy izotopy jodu ^{131}I i ^{123}I w diagnostyce) [33].

Istotnymi własnościami izotopów stosowanych w medycynie nuklearnej są: okres połowicznego rozpadu oraz energia emitowanych kwantów gamma. Izotopy krótkożyjące ($T_{1/2}$ do kilku minut), nie znajdują szerokiego zastosowania klinicznego z uwagi na konieczność bliskiego sąsiedztwa akceleratora bądź cyklotronu (służących pozyskiwaniu izotopów) oraz ergonomii pracy zakładu. Wyjątkiem są izotopy krótkożyjące uzyskiwane z generatorów. W praktyce, najczęściej wykorzystuje się jednak radionuklidy o średnim

$T_{1/2}$, co pozwala na efektywną organizację pracy oraz możliwość wykonywania wielu procedur medycznych w pracowni medycyny nuklearnej. Izotopy długożyjące (np. ^{137}Cs), z uwagi na długi okres półtrwania i konieczność długoterminowego składowania odpadów promieniotwórczych, nie należą do grupy często stosowanych, aczkolwiek mogą stanowić doskonale źródła służące kontroli jakości aparatury medycznej (np. ^{137}Cs czy ^{60}Co).

Produkcja i zastosowanie radiofarmaceutyku ^{18}F -FDG

Izotopy otrzymywane sztucznie stanowią grupę emiterów pozytonowych, dedykowanych badaniom PET. Do szeroko stosowanych należy przede wszystkim węgiel ^{11}C (badania mózgu, guzów nerek, prostaty), fluor ^{18}F (liczne zastosowania), gal ^{68}Ga (obrazowanie guzów neuroendokrynnych, diagnostyka raka stercza). Inne, takie jak tlen ^{15}O z uwagi na względnie krótki okres połowicznego rozpadu rzędu kilku minut, jest rzadziej stosowany (ocena układu krążenia naczyniowego mózgu czy mięśnia sercowego) [30].

W medycynie nuklearnej stosuje się obecnie izotopy, które ze względu na sposób otrzymywania dzielimy na generatorowe (np. technet-99-metastabilny: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o $T_{1/2}=6.02\text{h}$), cyklotronowe (akcelerator kołowy; np. wspomniany ^{18}F o $T_{1/2}=109.8\text{min}$), czy reaktorowe (np. ^{131}I o $T_{1/2}=8\text{dni}$). Radionuklidy mogą być pozyskiwane w pracowni radiochemicznej na terenie zakładu (np. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ poprzez elucję generatora molibdenowo – technetowego w środowisku soli fizjologicznej), bądź też transportowane na różne odległości w zależności od okresu połowicznego rozpadu (np. ^{18}F). Obecnie, niektóre zakłady medycyny nuklearnej wyposażone są w pracownię cyklotronową, co umożliwia syntezę radionuklidów cyklotronowych w dogodnym dla użytkownika czasie.

W 1986r. w Berkeley zainstalowano cyklotron *RDS-112*, zmodyfikowany w 1992r. do postaci stosowanej do dziś w produkcji ^{18}F – *RDS-111/Eclipse*. Produkcja radioznacznika przy użyciu *RDS-111/Eclipse* polega na bombardowaniu tarcz tlenowych (^{18}O) strumieniem protonów o energii do 11.3 MeV w gorących zbiornikach wodnych. Ewolucja cyklotronów dążyła w kierunku stopniowego zwiększania mocy i energii urządzeń oraz pojemności cieplnej tarcz tlenowych, co w konsekwencji znacznie zwiększa ich wydajność w procesie produkcji izotopu [32]. Powstały w wieloetapowym procesie izotop fluoru, łączony jest z analogiem glukozy, naśladującym tę, która jest elementem ustrojowego szlaku metabolicznego. Jednoimiennność biochemiczna analogu pozwala na śledzenie

biodystrybucji radioznacznika, emitującego kwanty gamma, rejestrowane przez aparaturę scyntygraficzną (PET).

Wychwyt fluorodeoksyglukozy – rola transporterów GLUT

Glukoza jest podstawowym źródłem energii komórek eukariotycznych (posiadających jądro komórkowe). Komórki ludzkie wykazują szczególnie duże zapotrzebowanie na monosacharyd glukozę jako łatwo przyswajalny materiał energetyczny. Z uwagi na mnogość wyspecjalizowanych struktur biologicznych i wynikające z tego wysokie potrzeby energetyczne, źródło energii musi być szybko przenoszone pomiędzy komórkami, w zależności od ich aktualnych potrzeb związanych z funkcją i fazą cyklu komórkowego. Do narządów wykazujących najwyższe zapotrzebowanie na glukozę, wyróżnić należy przede wszystkim mózg, koordynujący pracę całego ustroju bez względu na fazę aktywności psychomotorycznej (spoczynek, wysiłek), a także mięśnie (których praca, podobnie jak mózgu, częstokroć odbywa się niezależnie od woli, np. mięśniówka jelit – ruchy perystaltyczne). Nadmierne stężenie glukozy w stosunku do potrzeb tkanki wymaga magazynowania (np. przy wysokocukrowej diecie, kiedy podaż glukozy przewyższa zapotrzebowanie ustroju) w postaci wielocukru glikogenu, odkładanego w hepatocytach (komórkach wątroby) [34-35].

Glukoza to substancja prosta, a jednak jej znaczenie dla organizmu żywego jest niebagatelne. Odpowiada za utrzymanie homeostazy (stałości środowiska wewnętrznego), stanowi źródło i magazyn energii, uczestniczy we wszystkich ustrojowych reakcjach biochemicznych i jest niezbędna każdej komórce organizmu. Glukoza pełni także funkcję aktywatora sekrecji hormonu insuliny w komórkach β trzustki. Sprężenie to warunkuje grupa wyspecjalizowanych komórek nerwowych (neuronów), pobudliwa względem zmian stężenia glukozy w komórkach gruczołu. Rola tej grupy neuronów jest niezwykle istotna dla przebiegu takich procesów fizjologicznych jak odżywianie, gospodarka energetyczna ustroju, czy w końcu - wspominana już – homeostaza. Podstawową potrzebą organizmu jest wychwyt i transport glukozy jako niezbędnego substratu energetycznego wszystkich reakcji zachodzących w strukturze biochemicznej organizmu żywego. Transport glukozy w ustroju nie odpowiada prostotą budowie i wymaga szeregu istotnych czynników, dzięki którym zapotrzebowanie na cukier jest realizowane zależnie od potrzeb fizjologicznych. Transportery glukozy (GLUT, SLC2A) należą do grupy glikoprotein błonowych, (składających się z pojedynczego łańcucha polipeptydowego i 12 segmentów

transbłonowych), obecnych w błonie komórkowej ssaków, których rolą w ustroju jest przenoszenie glukozy przez błony komórkowe. Stanowią one ważny element szlaku metabolicznego glukozy, umożliwiający pozyskanie źródła energii m.in. z glikogenu [34,35]. Rola transporterów GLUT, zależna od ich stężenia na powierzchni komórki (za wyjątkiem komórek β trzustki oraz hepatocytów, w których GLUT pełnią nieco odmienną i bardziej złożoną rolę), jest zatem nieodzowna we wszystkich procesach, zachodzących w komórkach ustroju [36].

Transportery GLUT dzielimy ze względu na lokalizację na pięć zasadniczych grup: GLUT-1 do GLUT-5 (rodzina GLUT nie została w pełni poznana). Aktywność transporterów GLUT zależy od ich lokalizacji (różnice w zapotrzebowaniu narządów na materiał energetyczny) oraz zależność względem hormonu trzustkowego insuliny. GLUT-1, występujące w mózgu, erytrocytach, mięśniach czy komórkach łożyska, odpowiadają za ciągły i niezależny względem wahań stężenia insuliny transport glukozy, co uwarunkowane jest wysokim zapotrzebowaniem tych struktur na materiał energetyczny oraz konieczną możliwością stałego dostępu do jego źródła. W odróżnieniu od powyższych, wysokospecjalizowane glikoproteiny GLUT-4, zaopatrujące mięśnie (szczególnie serce) czy tkankę tłuszczową, odpowiadają za ściśle insulinozależne dostarczanie zapasów energii do organów, które (szczególnie tłuszcz) nie wymagają równie wysokiej podaży cukru co mózg [35]. GLUT-2 (powierzchnia komórek nerki, wątroby, jelit czy trzustki), reagując na podwyższone stężenie insuliny w trzustce, odpowiadają za transport glukozy do krwioobiegu za pośrednictwem hepatocytów (źródłem glukozy jest zatem glikogen). GLUT-3 reguluje, podobnie jak GLUT-2, transport cukru w obrębie nerek, a także łożyska (jak GLUT-1) i układu nerwowego. Ostatni, GLUT-5, zaopatruje w glukozę plemniki, komórki jelita cienkiego oraz – podobnie jak pozostałe – tkankę mięśniową [36-37]. Zasadniczo, cząsteczki GLUT odpowiadają za jednokierunkowy transport glukozy. Odstępstwo stanowią GLUT-2, wykazujące zdolność do dwukierunkowego przenoszenia cukru (wątroba-krwioobieg, jelito-krwioobieg, krwioobieg-jelito lub wątroba) [36-37]. Najdokładniej poznanym rodzajem transporterów są GLUT-1. Wątpliwości budzą jednakże wciąż zarówno konformacja przestrzenna glikoproteiny, jak i sposób transportu glukozy przez bariery lipidowe. Jako podstawowe funkcje GLUT-1 uważa się przede wszystkim katalizowanie reakcji związanych z gospodarką energetyczną komórek nerwowych centralnego układu nerwowego (CUN). Istotną własnością tej grupy transporterów jest również wyraźna

zależność między występowaniem ostrych stanów zapalnych a wzrostem stężenia GLUT-1 na powierzchni błony komórkowej, zbadana na podstawie analizy zmian patofizjologicznych kardiomiocytów (komórek mięśnia sercowego), wywołanych zapaleniem mięśnia sercowego. Jednocześnie, wykazano podobną tendencję w przebiegu onkogenezy w różnych typach guzów (np. guz płuca), szczególnie tych o ograniczonej zdolności do aktywnego wzrostu [38-39].

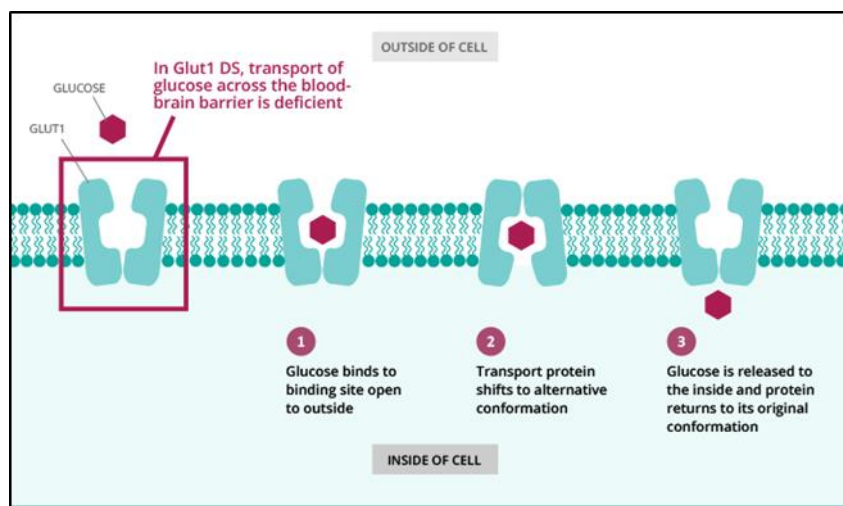
Transportery GLUT-2 charakteryzują się niezwykle wysoką, w porównaniu z innymi białkami GLUT, stałą reakcji chemicznej K_m dla glukozy rzędu 17mM (tzw. stała Michaelisa wyrażana m.in. w mM - w tym przypadku określa ona stopień powinowactwa cząsteczki przenoszonej do transportera; im wyższa wartość K_m , tym mniejsze powinowactwo), co oznacza dużą zdolność do szybkiego przenoszenia transbłonowego glukozy w komórkach epitelialnych (nabłonkowych) nerek, jelit oraz hepatocytów. Produkowane w dużych stężeniach przez komórki β trzustki transportery GLUT-2 pozwalają zachować właściwą równowagę stężenia glukozy w cytozolu, co jest szczególnie istotne w przypadku cukrzycy obu typów (insulinozależnej – I oraz nieinsulinozależnej – typ II). Stężenie transporterów GLUT-2 (podobnie jak GLUT-1) rośnie w przebiegu onkogenezy. Wzrastające w czasie zapotrzebowanie guza nowotworowego na glukozę względem tkanek niepatologicznych (tzw. efekt Warburga), skutkuje wzrostem aktywności transporterów GLUT, które – poza koniecznością utrzymywania homeostazy prawidłowych komórek, zaopatrują także struktury patologiczne [37].

Zarówno funkcje, jak i zależności pomiędzy poszczególnymi grupami transporterów GLUT zmieniają się pod wpływem zaburzeń fizjologii szlaków metabolicznych. Patologia nowotworowa jest jednym z kluczowych zjawisk zaburzających uporządkowaną pracę transporterów GLUT z uwagi na rosnące i zmienne w czasie zapotrzebowanie komórek patologicznych na glukozę. Komórki te cechuje m.in. tendencja do wzmożonej proliferacji (namnażania), czemu towarzyszy wzrost potrzeb energetycznych, a więc i konieczność szerszego dostępu do glukozy. Rola i funkcje transporterów GLUT różnią się także w zależności od rodzaju patologii, co oznacza, że stanom zapalnym będą towarzyszyły inne zaburzenia fizjologicznego transportu błonowego niż dzieje się to w przebiegu choroby nowotworowej o charakterze złośliwym [36-39].

Przez długi czas uważano, że jedynie transportery GLUT-1 i GLUT-2 uczestniczą w onkogenezie. Jednakże zarówno struktura, jak i pełna charakterystyka transporterów GLUT nie została jeszcze w pełni poznana, co nie pozwala odrzucić hipotezy o roli pozostałych elementów rodziny transbłonowych przenośników glukozy w procesie rozwoju patologii nowotworowej. Transportery GLUT-3 jako zaopatrujące neurony, obecne są we wszystkich jego elementach (zarówno aksonach, jak i dendrytach). Ponieważ ta grupa transporterów wykazuje prawdopodobnie najwyższe powinowactwo względem glukozy ($K_m \approx 1,5 \text{ mM}$; por. GLUT-1, $K_m = 17 \text{ mM}$), a także najszerszy wachlarz konformacji przestrzennych, nie należy negować jej znaczenia onkogenetycznego. *Wang i wsp.* [40] wskazuje na istotną statystycznie korelację liniową pomiędzy ekspresją transporterów GLUT-1 i GLUT-3 u chorych z trwającym zapaleniem płuc. Jednocześnie autorzy sugerują, że istnieje korelacja pomiędzy wzrostem stężenia GLUT-1 i GLUT-3 a wzmożoną utylizacją ^{18}F -FDG przy braku związku pomiędzy rozmiarami obserwowanych ognisk zapalnych a wartością SUV (oznacza to, że wzrostowi aktywności metabolicznej nie zawsze towarzyszy wyraźny wzrost objętości zmiany). Istnieje zatem prawdopodobieństwo, że w przypadku guzów nowotworowych o charakterze złośliwym, tendencja mogłaby okazać się podobna. *Adekola i wsp.* [38] wskazuje, że rodzina transporterów GLUT nie została jeszcze dostatecznie zbadana i nie należy odrzucić hipotezy o znaczeniu onkogenetycznym żadnego z nich. Dotychczasowe badania wskazujące na wyraźny związek GLUT-1 z nowotworem złośliwym płuca czy GLUT-2 z patologiami trzustki, nierzadko wykazują, że prawdopodobnie wszystkie glikoproteiny GLUT-1 do GLUT-4 mogą towarzyszyć rozwojowi nowotworu złośliwego. *Adekola i wsp.* sugeruje również, że GLUT-9, kojarzony głównie z funkcjami nerek, a obecny w hepatocytach, komórkach jelita, czy chondrocytach, powinien zostać poddany głębszej analizie pod kątem uczestnictwa w metabolizmie komórek patologicznych [38]. Podobnie GLUT-5, związany z substratem energetycznym – fruktozą, wykryty w męskich komórkach rozrodczych (płomnikach), jako najmniej dotychczas poznany, nie może - zdaniem autorów - zostać w pełni wykluczony z rozważań dotyczących roli rodziny GLUT w onkologii [37]. *Wang i wsp.* udowadnia, że wdrożenie techniki ^{18}F -FDG PET/CT w postępowanie diagnostyczne może pozwolić na sprawne śledzenie zmian ilości GLUT i w przyszłości może ujawnić rolę innych, niż dotychczas uznane za kluczowe, glikoprotein transportowych [40]. Mimo wielu lat badań i przeszło 1800 prac dostępnych w międzynarodowej bazie naukowej PubMed, istotna większość GLUT nie

została jeszcze dokładnie zbadana, a dotychczasowy dorobek uczonych skupia się na analizie GLUT-1, GLUT-2 oraz GLUT-3 [37].

Rycina 4. przedstawia sposób przenoszenia glukozy przez błonę komórkową z udziałem transporterów GLUT.

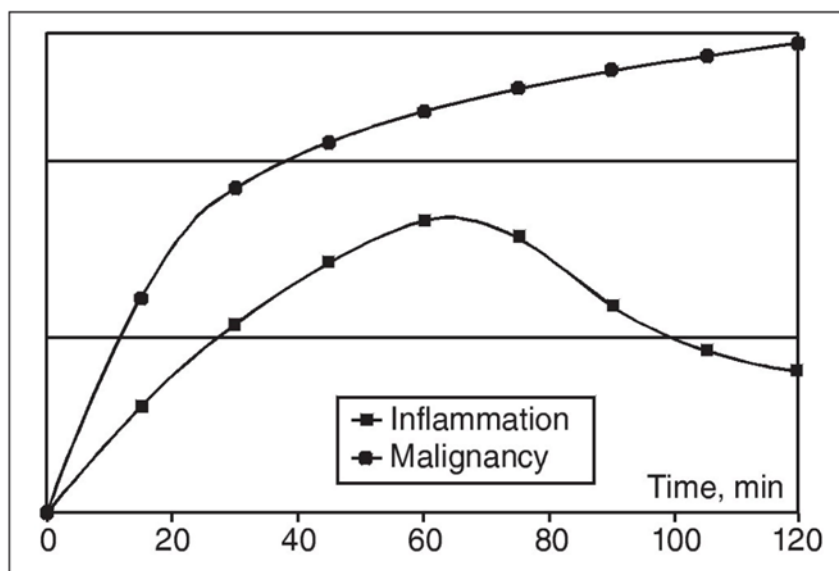


Ryc.4. Transport aktywny glukozy przez błonę komórkową – transportery GLUT

1.5 ^{18}F -FDG PET/CT – zastosowanie kliniczne

Praca Otto Warburga, Franza Winda oraz Erwina Negeleina, opublikowana w kwietniu 1926r. oraz osiągnięcia Warburga, uhonorowane Nagrodą Nobla w dziedzinie fizjologii w 1931r., uzasadniają stosowanie fluoro- 18 -deoksyglukozy w diagnostyce molekularnej. Zgodnie z tzw. efektem lub hipotezą Warburga, komórki nowotworowe cechuje zwiększone zapotrzebowanie na glukozę w stosunku do niepatologicznych, a proces utylizacji glukozy w czasie jest odmienny dla komórek złośliwych i niezłośliwych (**Ryc.5.**) [41-42]. Dziś wiemy, że zjawisko to nie odnosi się jedynie do jednej grupy i nie stanowi niepodważalnego kryterium rozróżnienia zmian łagodnych i złośliwych. ^{18}F -FDG jest znacznikiem nieswoistym (ang. *non-tumor-specific agent*), częstokroć metabolizowanym w znacznym stopniu przez zmiany złośliwe i patologie łagodne (stany zapalne, odczynowe) [43]. Własność ta stanowi zarówno zaletę, jak i limitację stosowania ^{18}F -FDG w praktyce klinicznej. Pozwala na ocenę szerokiego spektrum struktur fizjologicznych, zmian złośliwych oraz zapalnych, nie umożliwiając jednocześnie pełnej

diagnostyki różnicowej z zastosowaniem izolowanego kryterium określania wychwytu znacznika zarówno w ocenie jakościowej, jak i ilościowej wartości wskaźnika SUV. Mimo ograniczenia, FDG jest jednym z najczęściej stosowanych radiofarmaceutyków w diagnostyce onkologicznej.



Ryc.5. Krzywa gromadzenia radioznacznika ^{18}F -FDG odwzorowująca dynamikę metabolizmu glukozy procesów złośliwych i zapalnych.

Rola ^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce onkologicznej

^{18}F -FDG PET/CT jest szeroko stosowaną w diagnostyce onkologicznej metodą wykrywania, monitorowania, określania stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, a także oceny odpowiedzi na chemio- i radioterapię [44-47]. Wśród wskazań do wykonywania ^{18}F -FDG PET/CT (zgodnie z Ustawą z dnia 27. Sierpnia 2004r., o świadczeniach finansowanych ze środków publicznych w Polsce), wyróżniamy m.in. monitorowanie niedrobnokomórkowego raka płuca, ziarnicę i chłoniak nieziarniczy, mięsaki tkanek miękkich, rak piersi, jajnika, tarczycy, podejrzenie przerzutów do kości, planowanie radioterapii, diagnostykę guzów mózgu oraz inne. Wykaz ten przedstawia szeroki wachlarz zastosowań ^{18}F -FDG PET/CT i wskazuje na użyteczność metody w diagnozowaniu schorzeń o różnym podłożu biologicznym. Ponadto, technika PET/CT w połączeniu ze swoistym radioznacznikiem, może być stosowana w przypadku wielu jednostek chorobowych. Do najczęściej diagnozowanych i monitorowanych metodą

^{18}F -FDG PET/CT schorzeń należą obecnie nowotwory głowy i szyi, sutka, jelita grubego, rak płuc oraz chłoniaki.

Określenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej ma kluczowe znaczenie w doborze postępowania terapeutycznego. Szczegółowe oznaczenie lokalizacji, rozmiaru guza/ogniska pierwotnego (OP), a w końcu – ocena ewentualnego nacieku sąsiadujących tkanek czy wykluczenie przerzutów odległych (włączając węzły chłonne oraz układ kostny), skutkują, nierzadko radykalną, zmianą sposobu leczenia. Wpływ na terapię, poza wymienionymi czynnikami, ma również ocena możliwości resekcji chirurgicznej guza nowotworowego, istotna szczególnie z punktu widzenia potencjalnej konieczności włączenia chemioterapii neoadjuwantowej (poprzedzającej leczenie właściwe - adjuwant, w tym przypadku: resekcję OP) [44,47-49]. Stąd, zarówno nowe rozwiązania w obszarze techniki PET/CT, jak i doskonalenie obecnie stosowanych, wydaje się mieć istotne znaczenie w onkologii.

Ocena aktywności biologicznej

^{18}F -FDG PET/CT pozwala, w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi (MR, CT, USG) określić jednostkę chorobową, wskazać obszary, które powinny zostać poddane badaniu histopatologicznemu (pozostającym „złotym standardem” w rozpoznaniu nowotworu) oraz weryfikować skuteczność leczenia dzięki ocenie aktywności metabolizmu glukozy w tkankach patologicznych. Stanowi to dużą zaletę metody z uwagi na częsty brak korelacji pomiędzy aktywnością biologiczną tkanek nowotworowych a objętością guza. W praktyce oznacza to, że zmianom rozmiaru guza nie zawsze towarzyszy proces progresji bądź remisji choroby. Spadek objętości zmiany złośliwej świadczyć może jedynie o miejscowej efektywności leczenia, gdy jednocześnie komórki nowotworowe migrują do innych narządów (np. węzłów chłonnych, układu kostnego). W takim przypadku, ocena metaboliczna może stać się ważnym kryterium wdrożenia nowego postępowania terapeutycznego [45].

Przykłady zastosowań klinicznych ^{18}F -FDG PET/CT

Rak płuca

^{18}F -FDG PET/CT znalazło szerokie zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu raka płuca, jako jednego z najczęściej występujących i będącego jedną z głównych przyczyn zgonów wśród pacjentów onkologicznych. Spektrum zastosowań ^{18}F -FDG PET/CT

obejmuje diagnozowanie pojedynczych guzków płuca, a także ocenę zaawansowania różnych postaci tego schorzenia (np. NSCLC). Przewagę nad wieloma technikami diagnostycznymi daje ^{18}F -FDG PET/CT wysoka czułość bez względu na umiejscowienie zmiany oraz sąsiedztwo struktur kostnych bądź przestrzeni powietrznych w obrębie klatki piersiowej. Region klatki piersiowej, jako będący przedmiotem licznych analiz, stanowi ważny przykład użyteczności badania ^{18}F -FDG PET/CT, w tym protokołu wielofazowego. W stosunku do innych metod diagnostycznych, ^{18}F -FDG PET/CT zmienia postępowanie diagnostyczne nawet u 30% chorych na NSCLC [45,50]. *Maziak i wsp.* [51] wskazuje, że wykonanie badania ^{18}F -FDG PET/CT celem przedoperacyjnej oceny stopnia zaawansowania, może skutkować ograniczeniem wskazań do chirurgii z uwagi na przerzuty węzłowe w obszarze śródpiersia.

Istotną rolę ^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce i monitorowaniu raka płuca jest określenie stadium choroby w skali TNM. W przypadku raka płuca, najczęściej kojarzonymi metodami obrazowania są: CT ze wzmocnieniem kontrastowym oraz ^{18}F -FDG PET/CT. Autorzy wskazują [45,51], że ^{18}F -FDG PET/CT pozwala dokładniej, w porównaniu z samodzielną CT, ocenić stopień zaawansowania choroby przez precyzyjną ocenę liczby oraz aktywności metabolicznej węzłów chłonnych regionu klatki piersiowej. W praktyce klinicznej oznacza to przeniesienie stopnia zaawansowania choroby z niskiego w skali TNM na wyższy (bądź przeciwnie), co skutkuje zmianą postępowania terapeutycznego (np. wykluczeniem lub kwalifikacją do chirurgii).

Rak jelita grubego

Rola ^{18}F -FDG PET/CT w monitorowaniu raka jelita grubego ogranicza się zasadniczo do określenia obecności przerzutowych węzłów chłonnych, przerzutów w narządach mięszzowych oraz oceny wznowy. Czułość i swoistość metody w wykrywaniu ogniska pierwotnego jest znacząco niższa niż innych dostępnych i dedykowanych tej jednostce chorobowej metod diagnostycznych: MR i badań endoskopowych [45]. ^{18}F -FDG PET/CT, podobnie jak w przypadku raka płuca, znajduje zastosowanie w ocenie stadium zaawansowania raka jelita grubego w skali TNM. Mimo, że metodą obrazowania z wyboru w przypadku raka jelita grubego (a zwłaszcza odbytnicy) jest MR, rozszerzenie diagnostyki o ^{18}F -FDG PET/CT może, zdaniem badaczy, zmienić ocenę zaawansowania choroby oraz istotnie rzutować na dalsze leczenie chorego m.in. poprzez wczesną ocenę wznowy miejscowej [52-53].

Rak szyjki macicy

¹⁸F-FDG PET/CT znalazło zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu leczenia raka szyjki macicy przede wszystkim do celów planowania radioterapii (szczególnie teleradioterapii). Technika ta służy ocenie objętości guza nowotworowego oraz określenia stopnia zaawansowania choroby, czyli obecności przerzutowych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych [54-55].

Nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi

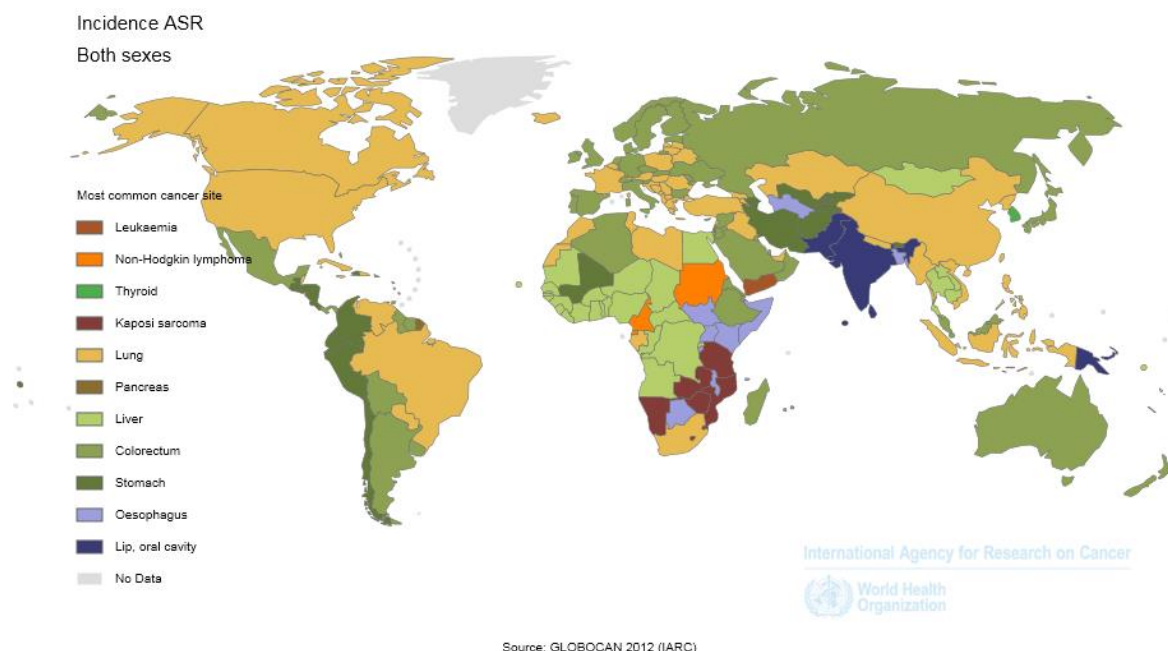
Nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi, którym poświęcono tę pracę, stanowią niezwykle złożony i globalny problem diagnostyczny. Zajmujące szóste miejsce na świecie co do częstości zachorowań i zgonów, wymagają kompleksowej i wczesnej diagnostyki z uwagi na szybko rosnący stopień zaawansowania. Ze względu na agresywne przerzuty węzłowe oraz mnogość wczesnych wznów miejscowych (najczęściej w ciągu 12 miesięcy od zakończenia pełnego leczenia), wymagają regularnej i kompleksowej kontroli chorych. Złożona budowa anatomiczna oraz bliskie sąsiedztwo licznych narządów krytycznych nierzadko utrudniają zarówno diagnostykę, jak i terapię. W tym obszarze, jeszcze silniej niż w pozostałych, kojarzenie licznych metod diagnostycznych obarczone jest trudnością, jaką jest brak swoistych dla rozpoznania markerów nowotworowych oraz wpływ wielu czynników na prawdopodobieństwo wystąpienia choroby [43,46,56].

1.6 Nowotwory głowy i szyi – analiza źródeł

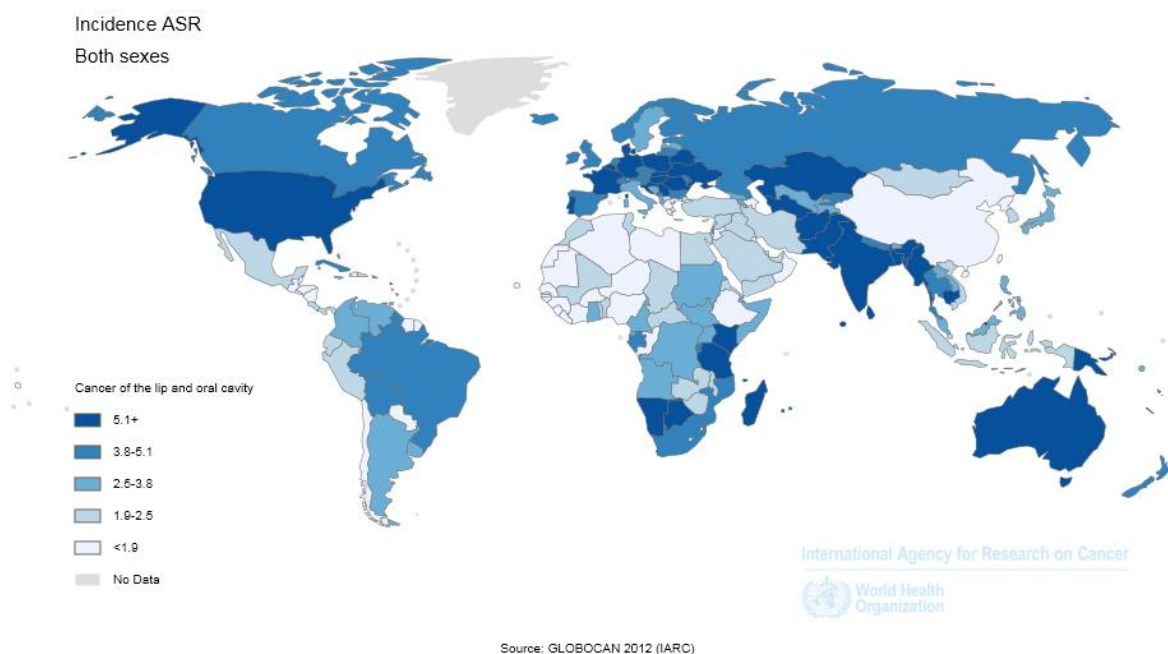
Nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi w Polsce i Europie cechuje „fenomen epidemiologiczny”, czyli wzrost nowych zachorowań u osób nie należących do grupy ryzyka (takich jak: wiek podeszły, wzmożona konsumpcja alkoholu czy nałóg tytoniowy). Rocznie na świecie pojawia się nawet milion nowych zachorowań na nowotwory regionu głowy i szyi, przez co zainteresowanie tym obszarem jako celem pogłębionej i zaawansowanej diagnostyki stale rośnie. Przypuszczalnie, czynnikiem powodującym zachorowania u młodych dorosłych jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego HPV [57-59]. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów Złośliwych wynika [57], że w roku 2012 nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi stanowiły około 9% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce u mężczyzn, a 5% u kobiet. WHO podaje, że rocznie na nowotwory złośliwe jamy ustnej i gardła choruje 550 000 osób, 160 000 zapada na

nowotwory krtani, a śmiertelność w obu grupach sięga nawet 400 000. Do głównych czynników ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego regionu głowy i szyi należą szczególnie te, związane ze stylem życia. Czynnikiem wysokiego ryzyka jest palenie tytoniu (szczególnie nowotwory nosogardła, języka) oraz nadmierna konsumpcja alkoholu (dotyczy głównie krtani i przełyku, będącego strukturą anatomiczną leżącą na pograniczu regionów głowy i szyi oraz klatki piersiowej), a także obecność HPV (przede wszystkim gardło środkowe). Najnowsza literatura wskazuje ten ostatni jako szczególnie predysponujący do zachorowań. Jednocześnie warunki środowiskowe (stopień zanieczyszczenia powietrza i wody), jakość żywności (obecność metali ciężkich oraz toksyn), a także czynniki genetyczne mogą przyczynić się do wzrostu zachorowań [57-59].

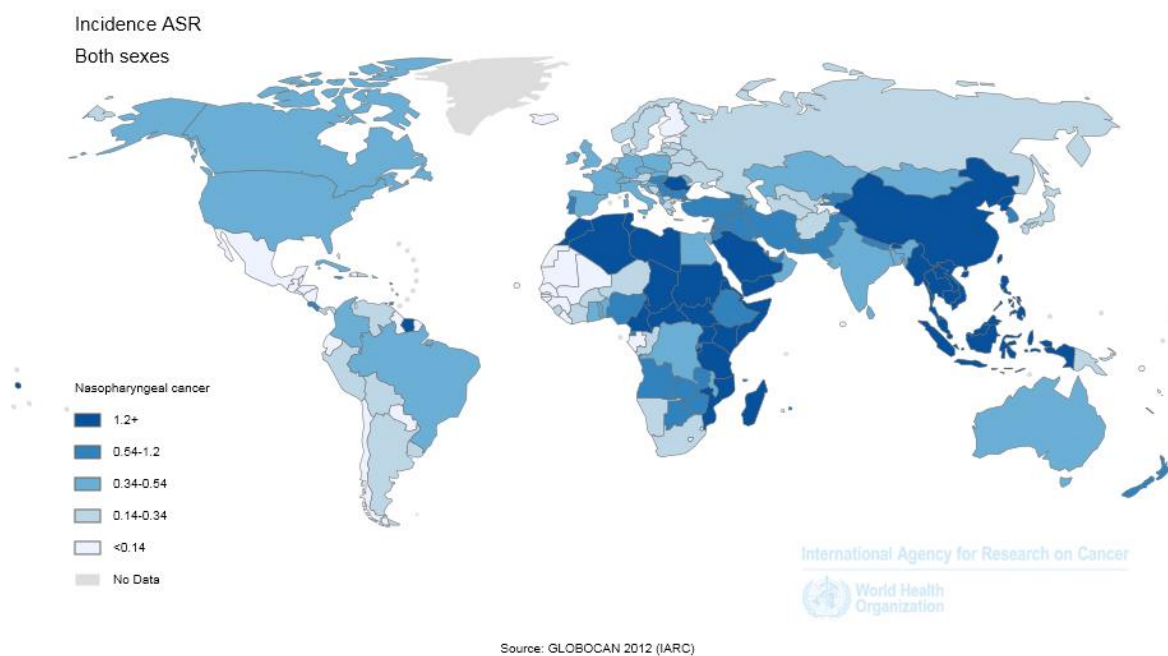
Rycina 6. przedstawia mapę częstości występowania nowotworów regionu głowy i szyi na świecie w porównaniu z zapadalnością na nowotwory złośliwe innych regionów (źródło: Globocan, dane z roku 2012). **Ryciny 7-8** ilustrują kolejno zapadalność na nowotwory jamy ustnej oraz nosogardła (źródło: Globocan, dane z roku 2012). Ryciny uwzględniają wiek oraz płeć chorych na nowotwory regionu głowy i szyi, wykorzystując wskaźnik ASR.



Ryc.6. Częstość występowania nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi na świecie



Ryc.7. Częstość występowania nowotworów złośliwych wargi i jamy ustnej na świecie



Ryc.8. Częstość występowania nowotworów nosogardła na świecie

1.7 Metodyka badań ^{18}F -FDG PET/CT: standardowe, opóźnione, sekwencyjne

Rozwój radiofarmakologii i wyodrębnienie swoistych radioznaczników powoduje, że zasadność szerokiego stosowania techniki ^{18}F -FDG PET/CT może budzić liczne wątpliwości. Ze względu na dostępność radiofarmaceutyku i jego niską cenę w stosunku do bardziej złożonych związków, ^{18}F -FDG należy jednak bezspornie do najczęściej stosowanych w onkologii. Mimo, że sama metoda uważana jest za dostatecznie czułą, by służyć diagnostyce i monitorowaniu leczenia szerokiego wachlarza jednostek chorobowych, przypuszczalnie istnieje potrzeba udoskonalenia jej, m.in. drogą stosowania protokołów uzupełniających [44,57].

Mimo ograniczeń, ^{18}F -FDG PET/CT stanowi ważny element diagnostyki onkologicznej regionu głowy i szyi [46,56]. Jednakże z uwagi na nieswoisty charakter radioznacznika, standardowy protokół jednofazowy (STP), wykonywany najczęściej 60min po dożylniej iniekcji radioznacznika, może w części przypadków być niewystarczający do ustalenia rozpoznania lub wykrycia ogniska pierwotnego. Dwufazowe badanie ^{18}F -FDG PET/CT [43,56], uzupełnia postępowanie diagnostyczne o dodatkową akwizycję obejmującą region głowy i szyi. Badanie dwufazowe wymaga wykonania kolejnej akwizycji, której czas waha się od kilkunastu minut do wielu godzin. Wadą badań opóźnionych, w których druga faza jest znacznie opóźniona, jest obciążenie chorego wynikające z konieczności wydłużenia pobytu w ośrodku oraz znaczące zaburzenie logistyki pracy zakładu wykonującego badanie. Użyteczną opcją badania dwufazowego może być sekwencyjne rozpoczęcie skanowania bezpośrednio po protokole podstawowym. Takie postępowanie diagnostyczne, akceptowalne dla chorego i wygodne dla operatora pozwala jednocześnie zachować stałe ułożenie ciała pacjenta pomiędzy etapami skanowania, co predykcyjnie może mieć wpływ na wartość diagnostyczną badania. Postępowanie sekwencyjne pozwala - w porównaniu z zastosowaniem dłuższych przesunięć czasowych, np. 60 i 120min – skrócić całkowity czas procedury (istotne z uwagi na komfort chorego, ochronę radiologiczną pacjenta i personelu). Dodatkowa faza umożliwia ponadto modyfikację parametrów akwizycji w zależności od potrzeb i jakości obrazu otrzymanego po pierwszym etapie, m.in. zmianę natężenia wiązki czy rozdzielczości przestrzennej obszaru skanowania. Zwiększenie rozdzielczości przestrzennej (np. z 5 do 3mm) skutkuje uwidocznieniem niewielkich i często trudnych do oceny struktur w regionie głowy i szyi. W przypadku badań dwufazowych należy jednak pamiętać o wzroście sumarycznej dawki pochłoniętej, toteż parametry techniczne każdej z akwizycji muszą zostać przemyślane przez operatora oraz

skonsultowane nie tylko z lekarzem diagnostą, ale przede wszystkim z chorym poddawany obrazowaniu. W przypadku świadomej zgody pacjenta, najistotniejszym aspektem akwizycji będzie zmniejszenie dawki pochłoniętej do niezbędnego minimum zgodnie z zasadą ALARA tak, aby narażenie pacjenta było minimalne przy zachowaniu jak najwyższej wartości diagnostycznej protokołu, a dodatkowa akwizycja – ograniczona jedynie do obszaru zainteresowania (tu: regionu głowy i szyi).

Sekwencyjne badania dwufazowe ^{18}F -FDG PET/CT nazywane są także badaniami dwuczasowymi (ang. *dual-time-point*), opóźnionymi (ang. *delayed*), dwufazowymi (ang. *dual-phase*) bądź sekwencyjnymi badaniami dwufazowymi (ang. *sequential dual-time-point* lub *sequential delayed ^{18}F -FDG-PET/CT examinations*) [43,46,56,60].

Uzasadnieniem podjęcia tematu sekwencyjnych dwufazowych badań ^{18}F -FDG PET/CT potencjalna możliwość nieinwazyjnego pogłębienia diagnostyki obrazowej, mającej na celu zwiększenie czułości, a zwłaszcza swoistości metody w rozróżnieniu zmian łagodnych i złośliwych regionu głowy i szyi. Badania opóźnione tego regionu nie zostały dotychczas szeroko scharakteryzowane w literaturze.

2. Cele pracy

Celem głównym pracy była ocena użyteczności sekwencyjnych badań dwufazowych ^{18}F -FDG PET/CT w ocenie porównawczej zmian aktywności metabolizmu glukozy (nazywanej dalej aktywnością metaboliczną) w czasie w obszarze narządów prawidłowych, patologii niezłośliwych oraz zmian o charakterze złośliwym w regionie głowy i szyi w aspekcie poprawy dokładności diagnostycznej metody.

Cele szczegółowe

1. Ocena aktywności metabolicznej i jej zmian w czasie w narządach prawidłowych: porównanie grup narządów prawidłowych w regionie głowy i szyi, wskazanie różnic między narządami.
2. Ocena aktywności metabolicznej i jej zmian w czasie w grupie zmian niezłośliwych (niewęzłowych i węzłowych): odczynowych pooperacyjnych i popromiennych oraz zmian o charakterze zapalnym nieswoistym, wskazanie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami patologii łagodnych.
3. Ocena metabolizmu glukozy i jej zmian w czasie w obszarze zmian niezłośliwych i złośliwych (węzłowych, niewęzłowych – litych), a także wskazanie różnic pomiędzy poszczególnymi grupami zmian.
4. Wykazanie, czy sekwencyjne dwufazowe badania ^{18}F -FDG PET/CT mogą zwiększyć swoistość badania w ocenie różnicowej zmian łagodnych i złośliwych w regionie głowy i szyi w oparciu o analizę zbioru oryginalnych danych i dostępną literaturę przedmiotu badań opóźnionych.

3. Materiał i metoda

Analizą retrospektywną objęto zbiór danych pochodzący ze standardowych i przeprowadzonych zgodnie z obowiązującą wiedzą medyczną badań ^{18}F -FDG PET/CT na podstawie świadomej, wyrażonej pisemnie zgody pacjenta. Wszystkie badania wykonano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w okresie: grudzień 2014 - maj 2017 jako niesponsorowane i nie będące elementem eksperymentu medycznego (potwierdzenie Przewodniczącego Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego z dnia 04.10.2017r.).

3.1 Grupa badana

313 chorych (115 kobiet, 198 mężczyzn) z rozpoznaniem nowotworu złośliwego regionu głowy i szyi poddano sekwencyjnym badaniom dwufazowym ^{18}F -FDG PET/CT. Średnia wieku w całej grupie wynosiła 60 ± 13 lat (przedział wiekowy: 20-93 lata). W grupie kobiet średnia wieku wynosiła: 59 ± 15 lat (przedział wiekowy: 20-93 lata), w grupie mężczyzn średnia wieku: 60 ± 11 lat (przedział wiekowy: 21-93 lata).

Celem diagnostyki były (zgodnie z treścią skierowań lekarskich): ocena skuteczności leczenia (16), planowanie leczenia (20), ocena wznowy (116), ocena zaawansowania choroby (67), poszukiwanie ogniska pierwotnego (94 chorych).

Zgodnie z dostępną dokumentacją medyczną chorych (pisemną, obrazową) oraz danymi histopatologicznymi, wyodrębniono następujące grupy chorych w obszarach wydzielonych na podstawie specyfiki oceny regionu głowy i szyi metodą PET/CT: raki płaskonabłonkowe - jamy ustnej i języka (39 chorych), nosogardła (50), gardła (23), migdałka podniebiennego (38), krtani (24), przełyku (18), zmiany przerzutowe z nieznanego punktu wyjścia do tkanek szyi (CUP, nazywane dalej „guzem szyi”; 20). Dodatkowo, wyodrębniono trzy odrębne grupy chorych, u których rozpoznano guz gruczołowo-torbielowaty ślinianki przyusznej lub podżuchwowej (30 chorych), czerniak złośliwy (39), chłoniak złośliwy nieziarniczy lub Hodgkina (32; 21 nieziarniczych, 11 Hodgkina). Przedmiotem pracy była ocena aktywności metabolicznej w obszarze objętym procesem patologicznym o charakterze niezłośliwym i złośliwym bez szczegółowej analizy korelacji między wartością parametrów metabolicznych a rozpoznaniem histopatologicznym.

Zgodnie z analizą epidemiologiczną zbioru danych, na nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi częściej zapadali mężczyźni po 50 r.ż. za wyjątkiem grupy *chłoniak złośliwy*, w której zaobserwowano wyższą liczbę zachorowań u kobiet. Stosunek liczby kobiet i mężczyzn w poszczególnych grupach to: rak jamy ustnej i języka – 13/26, nosogardła – 18/32, gardła – 7/16, rak migdałka podniebiennego – 10/28, rak krtani – 8/16, rak przełyku – 5/13, czerniak złośliwy – 16/23, *chłoniak złośliwy* – 18/14, guz szyi – 6/14, guz ślinianki – 14/16.

W badanej grupie zaobserwowano cechy „fenomenu epidemiologicznego”, czyli przypadki zachorowań na nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi u młodych dorosłych: rak nosogardła (kobieta, lat 22 i mężczyzna, lat 25), rak gardła (kobieta, lat 20), rak krtani (mężczyzna, lat 28), rak przełyku (kobieta, lat 25).

Warunki włączenia do analizy

Kryteria włączenia do analizy obejmowały: potwierdzenie histopatologiczne rozpoznania nowotworu regionu głowy i szyi, wykonanie sekwencyjnego badania dwufazowego, zachowana powtarzalność ułożenia regionu głowy i szyi w I i II fazie badania, dokumentacja medyczna dotycząca dotychczasowego przebiegu choroby.

Kryteria wykluczenia z grupy badanej

Do badania nie włączono chorych, u których zmiany podejrzanej nie poddano weryfikacji histopatologicznej, faza II badania nie została wykonana sekwencyjnie bądź nie zachowano powtarzalności ułożenia między I a II fazą badania.

3.2 Przygotowanie chorego do badania

Podstawą przygotowania pacjenta było unikanie posiłków przez minimum 4 godziny przed badaniem, a także diety wysokowęglowodanowej, intensywnego wysiłku fizycznego oraz wychłodzenia organizmu na 24-48h przed akwizycją. Szczególne postępowanie dotyczyło chorych z rozpoznaną i leczoną cukrzycą typu I. Chorzy ci proszeni byli o nieprzyjmowanie insuliny bezpośrednio przed badaniem. Każde badanie poprzedzał pomiar stężenia glukozy we krwi (poziom przekraczający 150m/dL dyskwalifikował chorego z postępowania diagnostycznego do czasu konsultacji ze specjalistą diabetologiem oraz podjęcia odpowiedniego leczenia) [43,60-62].

Chorzy proszeni byli o nawodnienie w ciągu 2h przed badaniem (celem zmniejszenia koncentracji radioznacznika w moczu, generującej artefakty i utrudniającej ocenę nerek oraz okolicy pęcherza moczowego). Ponieważ istotnym elementem rekonstrukcji obrazów PET/CT jest korekcja pochłaniania, za którą odpowiada akwizycja CT, chorzy proszeni byli o usunięcie elementów składających się w szczególności z metalu (w tym: ruchomych aparatów ortodontycznych bądź elementów protetycznych), a także plastiku z odzieży. Chorzy proszeni byli także o wymianę środków higieny osobistej (mających bezpośredni kontakt z wydzielinami fizjologicznymi, zawierającymi radiofarmaceutyk), a także usunięcie dodatkowych elementów mogących rzutować na jakość badania (pod warunkiem, że nie powodowało to nadmiernego dyskomfortu chorego bądź nie narażało go na pogłębienie urazów, np. pasów ortopedycznych).

Jednym z elementów przygotowania pacjenta było również ograniczenie aktywności ruchowej mogącej zakłócić biodystrybucję radioznacznika. Szczególnego przygotowania oraz pozycjonowania wymagali chorzy posiadający cewniki urologiczne, wymagające dokładnego opróżnienia oraz ułożenia w sposób, w którym ograniczał wpływ aktywności skażonego radioizotopem moczu na obrazowanie PET.

3.3 Protokół badania

Protokół badania

Podstawę badań dwufazowych ^{18}F -FDG PET/CT stanowiły protokoły sekwencyjne, wykonywane 60 (protokół standardowy) i 90min (protokół uzupełniający) po dożylniej iniekcji radioznacznika ^{18}F -FDG (I faza: 55-65min, II faza: 85-95min p.i.) tak, aby całkowity czas skanowania nie przekroczył 35-40min [60]. Badania wykonywano z zachowaniem powtarzalności ułożenia ciała chorego ze szczególnym uwzględnieniem symetrii pozycjonowania regionu głowy i szyi. Podobne protokoły czasowe stosowali także inni autorzy [64], jednakże *sekwencyjne* badania opóźnione należą do rzadkości.

Aparatura

Akwizycję przeprowadzono skanerem hybrydowym PET/CT wyprodukowanym w Cleveland w stanie Ohio (Stany Zjednoczone) przez firmę Philips, model Gemini TF 16 (16-rzędowy skaner CT), wykorzystującym technikę akwizycji Time-of-Flight oraz jednoczasową rekonstrukcję w trzech płaszczyznach. Do rekonstrukcji obrazów użyto dedykowanej stacji EBW, Philips. Oceny ilościowej skanów PET/CT dokonywano na

podstawie wartości SUV_{max} i SUV_{mean} w odniesieniu do całkowitej masy ciała pacjenta mierzonej w dniu badania [43].

Najistotniejsze parametry techniczne skanera przedstawia **Tabela 1**.

Tab.1. Parametry techniczne skanera hybrydowego Gemini TF 16, Philips, Cleveland (Ohio, Stany Zjednoczone)

PET/CT	
Średnica gantry [mm]	500
Architektura detektorów	blokowa
Podłużne pole widzenia [mm]	180
Nałożenie skanów [mm]	90
Prędkość stołu [mm]	27,50
Matryca [pixel]	128x128
CT	
Energia wiązki [kVp]	120
Natężenie wiązki [mAs]	100-200
Czas rotacji lampy [s]	0,50
Skok (Pitch)	0,81

Radiofarmaceutyk

Badanie wykonywano po dożylniej iniekcji radioznacznika ¹⁸F-FDG o aktywności nieprzekraczającej 3,7MBq/kg masy ciała pacjenta (przeciętnie 303,4MBq, zakres: 254-433MBq) [62,65]. Miejsce iniekcji: zgięcie łokciowe bądź grzbiet ręki.

Szczegóły akwizycji

Każdą akwizycję PET poprzedzało badanie CT z zastosowaniem protokołu niskiej dawki. Uzyskane tą techniką tomogramy charakteryzuje niższa jakość w porównaniu do diagnostycznego CT. Skany te służą korekcji pochłaniania oraz uzupełnieniu akwizycji PET (odniesienie anatomiczne) [66,67].

I faza badania – 60min po dożyłnej iniekcji radioznacznika ^{18}F -FDG: protokół obejmujący całe ciało chorego (ang. Whole Body - WB)

Badanie rozpoczęto tomografią komputerową niskiej dawki o stałym napięciu 120kVp, natężeniu 100-200mAs, czasie rotacji lampy: 0,5s, Pitch (skok): 0,81, rozdzielczości przestrzennej **5mm**.

Po zakończonej akwizycji CT następowało przejście do badania PET z zastosowaniem protokołu WB. Skanowanie obejmowało obszar od sklepienia czaszki do połowy długości kości udowych [61].

Parametry techniczne akwizycji PET były zgodne w obu fazach badania.

II faza badania – 90min po dożyłnej iniekcji radioznacznika ^{18}F -FDG: protokół obejmujący region głowy i szyi (ang. Head and Neck – H&N)

Badanie rozpoczęto tomografią komputerową niskiej dawki o stałym napięciu 120kVp, stałym natężeniu 150mAs, czasie rotacji lampy: 0,5s, skoku: 0,81, rozdzielczości przestrzennej **3mm**. Całość badania obejmowała region głowy i szyi: sklepienie czaszki – łuk aorty.

Zmiana rozdzielczości przestrzennej akwizycji przyczyniła się do zwiększenia czułości badania w zakresie obrazowania niewielkich struktur regionu głowy i szyi w stosunku do 5mm grubości warstwy skanu CT w opisanym powyżej protokole I fazy badania.

Porównanie najistotniejszych parametrów technicznych sekwencji PET/CT w I i II fazie badania przedstawia **Tabela 2**.

Tab.2. Porównanie wybranych parametrów technicznych akwizycji PT/CT w I i II fazie badania

Parametr	I Faza	II Faza
Napięcie lampy rtg [kVp]	120	120
Natężenie lampy rtg [mAs]	100-200	150
Rozdzielczość przestrzenna [mm]	5	3
Czas akwizycji na długość stołu [s]	90	90

3.4 Badanie fantomowe

Dostępna literatura wskazuje, że istnieje zależność między zmianą wartości SUV w czasie a własnościami metabolicznymi komórek zmienionych w wyniku rozwoju patologii o różnym podłożu biologicznym [44,68-70].

Przypuszczalnie, gdy w obszarze zainteresowania nie obserwuje się zmian aktywnych metabolicznie, wartość parametru SUV nie powinna ulegać istotnym zmianom w czasie. Predykcyjnie, wartość SUV powinna pozostać również niezależna względem zmian rozdzielczości przestrzennej skanów w I i II fazie badania.

Aby potwierdzić powyższe hipotezy, przeprowadzono badanie fantomowe będące symulacją opisywanego w niniejszej pracy protokołu badania sekwencyjnego dwufazowego ^{18}F -FDG PET/CT.

Badanie fantomowe służyło:

- ocenie powtarzalności (ang. *repeatability*) i odtwarzalności (ang. *reproducibility*) stosowanego protokołu;
- weryfikacji hipotezy badawczej: zmiany wartości SUV w czasie dla różnych aktywności radioznacznika, objętości zmian i rozdzielczości przestrzennej przy zastosowaniu różnych okien czasowych (opóźnień) różnią się nieistotnie względem siebie, kiedy nie występuje zmienny czynnik biologiczny;

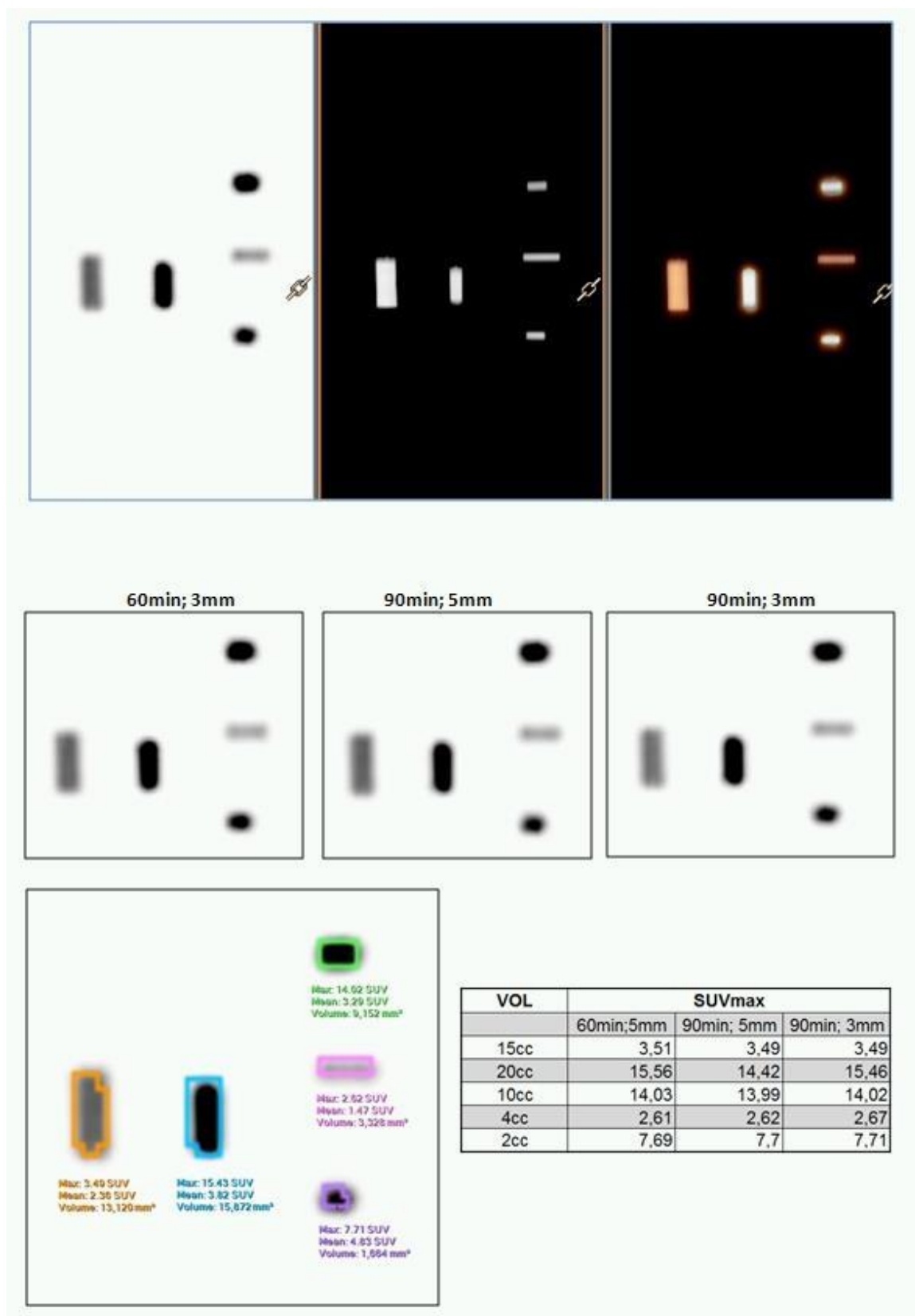
Przeprowadzono symulację sekwencyjnych badań opóźnionych w pięciu próbkach zawierających mieszaninę radioznacznika ^{18}F -fluorodeoksyglukozy w środowisku wody demineralizowanej w różnych objętościach.

Zastosowano następujące stosunki aktywności do objętości, przy zachowaniu doboru losowego stosunku aktywność/objętość (**Tabela 3, Rycina 9**):

- 0,025mCi (0,93MBq) w 4cm³
- 0,05mCi (1,85MBq) w 2cm³
- 0,1mCi (3,70MBq) w 2cm³
- 0,1mCi (3,70MBq) w 14cm³
- 0,2mCi (7,40MBq) w 4cm³

Tab.3. Charakterystyka modelu fantomowego – stosunek aktywność/objętość

Symbol próbki	Aktywność [MBq]	Objętość [cm ³]
1	0,93	4
2	1,85	2
3	3,70	2
4	3,70	14
5	7,40	4



Ryc.9. Model fantomowy, uwzględniający różnicę aktywności, objętości, a także zmiany rozdzielczości przestrzennej w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT

Potwierdzenie hipotez badawczych

- udowodniono, że zmiany wartości SUVmax oraz SUVmean przy braku wpływu czynnika biologicznego są zaniedbywalne statystycznie ($p < 0,05$),
- potwierdzono, że przesunięcia czasowe nie są istotne, gdy w próbie nie dochodzi do fluktuacji metabolicznych ($p < 0,05$),
- udowodniono, że na wartość parametrów SUVmax, SUVmean nie ma wpływu zmiana rozdzielczości przestrzennej pomiędzy poszczególnymi sekwencjami.

3.5. Metody konturowania i analizowane parametry metaboliczne

Konturowania VOI dokonywano za pomocą aplikacji Fusion Viewer (dedykowana stacja opisowa EBW, Philips), pozwalającej na śledzenie czasowo-przestrzennego rozkładu radioznacznika ^{18}F -FDG, monitorowanie liczby oraz objętości analizowanych zmian (analiza jakościowa), a także umożliwiającej pomiar aktywności metabolicznej w VOI drogą analizy wartości parametru SUV (analiza ilościowa).

Do szczegółowej analizy zestawu badań użyto parametrów SUV oraz wielkości pochodnej – RI-SUVmax. SUV obliczono na podstawie całkowitej masy ciała pacjenta w dniu badania (bez subtrakcji tłuszczu, wody czy innych czynników fizjologicznych) w wymiarze wartości SUVmax i SUVmean. Wskaźnik SUV opisuje poniższa równość [43,49,71-72]:

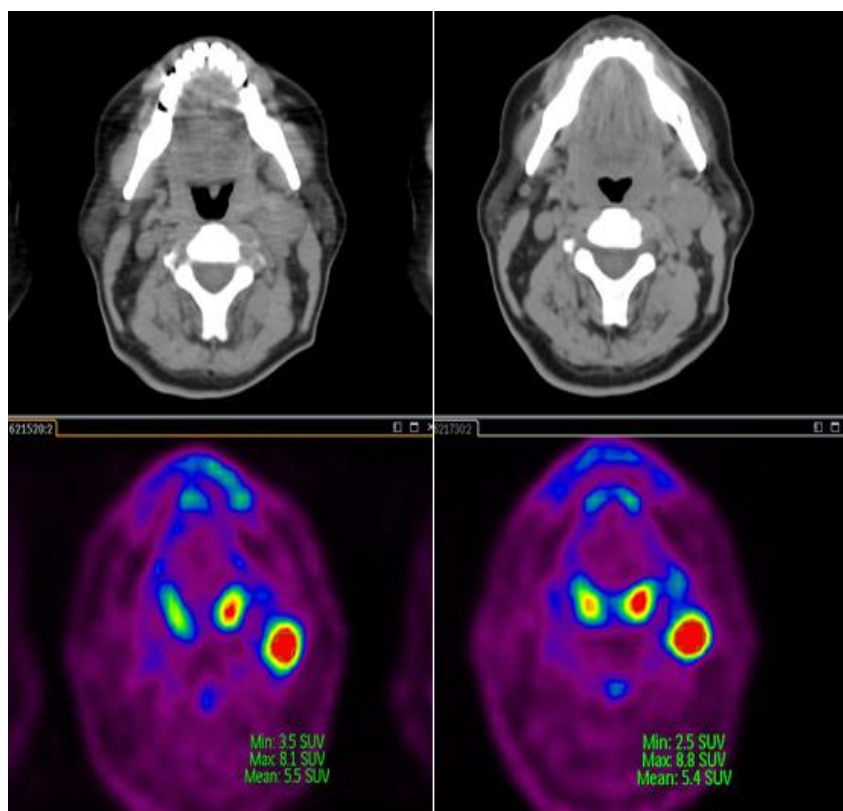
$$SUV_{max} = \frac{\text{maksymalne stężenie tkankowe} [\frac{MBq}{kg}]}{\frac{\text{aktywność} [MBq]}{\text{masa ciała} [kg]}}$$

Wskaźnik RI-SUVmax, często wykorzystywany w literaturze jako uzupełniający parametr metaboliczny, przydatny w analizie badań fazowych. Wyrażany procentowo, przedstawia zmiany wartości parametru SUVmax pomiędzy poszczególnymi etapami badania i opisany jest wzorem [21,62,73-75]:

$$RI = \frac{SUV_{max90min \text{ p. i.}} - SUV_{max60min \text{ p. i.}}}{SUV_{max60min \text{ p. i.}}} \times 100\%$$

Do konturowania obszaru zainteresowania VOI wykorzystano technikę z 50% odcięciem wpływu tła celem zachowania porównywalności analizy we wszystkich przypadkach i obu fazach badania oraz w odniesieniu do dostępnej literatury ostatnich lat [43]. Dane dotyczące wartości SUVmax oraz SUVmean pobierano bezpośrednio z zasobów aplikacji bez modyfikacji bądź korekty operatora. Automatyczna metoda delineacji struktur badanych zapewniła powtarzalność i porównywalność zbioru danych, co zwiększa wiarygodność otrzymanych wyników. Technika ta umożliwia również porównanie otrzymanych wyników z dostępną literaturą dotyczącą podobnych protokołów badawczych oraz porównywalnych narzędzi statystycznych.

Rycina 10. przedstawia zastosowaną w pracy metodę segmentacji.



Ryc.10. Metoda konturowania - patologiczny węzeł chłonny w regionie głowy i szyi

3.6 Metody statystyczne

Do analizy zbioru danych użyto narzędzi statystycznych o wysokim wskaźniku dokładności. Posłużono się testem analizy rozkładu normalności Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lilieforsa lub W Shapiro – Wilka o dużej mocy statystycznej, a także – w zależności od potrzeb – odpowiednimi testami celem ustalenia poziomu istotności statystycznej różnic pomiędzy porównywanymi zmiennymi.

Porównywano zmienne ciągłe (skala interwałowa): zależne w dwóch i wielu grupach lub niezależne w dwu lub wielu grupach. Analizowano wartości średnie oraz odchylenie standardowe jako cechę zmienności [76]. Dane przez użyciem testu porządkowano, a następnie sprawdzano zgodność rozkładu danych z rozkładem normalnym przy pomocy rygorystycznego testu dużej mocy W Shapiro – Wilka (próby do 2000 przypadków) bądź Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lilieforsa (liczba przypadków przekraczająca 2000, charakterystyka analizowanych parametrów jest znana, test Shapiro-Wilka dedykowany jest mniej licznym próbkom) [77] oraz potwierdzano analizą histogramów. W dalszych etapach analizy stosowano następujące testy: test t Studenta dla zmiennych zależnych i niezależnych (jeśli warunek zgodności wariancji był spełniony), test U Manna-Whitneya, test kolejności par Wilcozona lub testy porównujące wiele zmiennych (zależnych: test rang Friedmana, niezależnych: test Kruskala-Wallisa). Wybór testów warunkowały: zgodność lub brak zgodności rozkładu danych z rozkładem normalnym, liczba i zależność porównywanych zmiennych (powiązane, niepowiązane), dostępne piśmiennictwo statystyczne oraz literatura przedmiotu badań dwufazowych [43,78-81]. Przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$. Celem pracy była realizacja założeń rozprawy doktorskiej, a także możliwość porównania otrzymanych wyników z wnioskami prezentowanymi przez innych autorów. W dalszej części pracy uwzględniono jedynie najistotniejsze dane statystyczne.

Do ustalenia wartości granicznej parametru SUVmax oraz wskaźnika retencji RI-SUVmax użyto analizy ROC z oznaczeniem AUC oraz Indeksu Youdena (ang. *Youden Index*) [43].

Do analizy statystycznej wykorzystywano aplikację STATISTICA firmy StatSoft, Polska, rozszerzoną o specjalistyczny zestaw medyczny, a także aplikację Microsoft Excel 2007. Aplikacja STATISTICA o numerze seryjnym JPZP511B316610AR-V udostępniona została przez Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu do użytku

własnego pracownikom i słuchaczom studiów doktoranckich uniwersytetu na podstawie imiennej licencji jednoosobowej.

4. Wyniki

Wprowadzenie:

Dwufazowym sekwencyjnym badaniom ^{18}F -FDG PET/CT poddano 313 chorych: średnia wieku w całej grupie wynosiła 60 ± 13 lat, przedział wiekowy: 20-93 lata. W grupie badanej znalazło się 115 kobiet (średnia wieku: 59 ± 15 lat, przedział wiekowy: 20-93 lata), 198 mężczyzn (średnia wieku: 60 ± 11 lat, przedział wiekowy: 21-93 lata).

Na każdym etapie analizy sprawdzano zgodność rozkładu danych z rozkładem normalnym, porównywano zmienne powiązane bądź niepowiązane. W zależności od typu rozkładu i relacji porównywanych zmiennych, wybierano odpowiedni test statystyczny. Dane porządkowano, po czym przeprowadzano odpowiednie analizy.

W rozdziale 4. sprawdzano aktywność metaboliczną narządów prawidłowych (4.1.1 – charakterystyka całej grupy narządów, a także wybranych grup), zmian niezłośliwych (4.1.2 – opis całej grupy narządów, a także zmian niewęzłowych, węzłowych) i złośliwych (4.1.3 – analiza całej grupy, zmian litych i węzłowych, a także wymienionych typów zmian w poszczególnych grupach określonych jednostką chorobową). W części 4.2 porównywano grupy narządów i struktur, wskazywano różnice pomiędzy wartością mierzonych parametrów pomiędzy opisywanymi grupami. Podrozdział ten poświęcono diagnostyce różnicowej narządów prawidłowych, zmian odczynowo-zapalnych (grupa zmian podejrzanych o proces złośliwy, w których badanie histopatologiczne nie potwierdziło obecności patologii o charakterze złośliwym; zmiany wywołane zastosowanym leczeniem lub stany zapalne niezwiązane z terapią czy patologią złośliwą) i zmian złośliwych. Sprawdzono, czy istnieje wartość graniczna parametru SUV oraz RI-SUVmax, która może pomóc w rozróżnieniu obserwowanych zmian i zwiększyć czułość i swoistość metody ^{18}F -FDG PET/CT w określeniu charakteru patologii.

4.1 Analiza ogólna uwzględniająca całą grupę badaną

4.1.1 Narządy prawidłowe:

Opis i uzasadnienie doboru grupy:

Konturowaniem objęto dziesięć narządów prawidłowych w regionie głowy i szyi: mózdzek (mózg oraz pozostałe narządy regionu głowy i szyi charakteryzowane są w literaturze klinicznej jako odrębne regiony [82-83]), śliniankę przyuszną, migdałek podniebienny, nasadę języka, kręg szyjny (drugi kręg odcinka szyjnego), krtań, naczynie szyjne (tętnicę szyjną wspólną lewą), mięsień karku (mięsień czworoboczny lewy), gruczoł tarczowy, węzeł chłonny (pole 2b po stronie lewej). Pomiaru wartości SUVmax, SUVmean dokonywano w całej objętości narządu nieobjętego procesem patologicznym. Wybór referencyjnych struktur prawidłowych stanowi przegląd anatomiczny i odpowiada lokalizacjom zmian patologicznych, pochodzących z bazy danych.

Oceniono aktywność metaboliczną wyrażoną parametrem SUV 2763 obszarów fizjologicznych w liczbie: mózdzek – u 313 badanych, ślinianka przyuszna – 278, migdałek podniebienny – 172, nasada języka – 227, kręg szyjny – 313, krtań – 245, naczynie szyjne – 313, mięsień karku – 313, gruczoł tarczowy – 284, węzeł chłonny – u 305 chorych. Do zbioru „narządy prawidłowe” zaliczono jedynie te struktury, które nie wykazywały cech patologii w całej objętości **(Ryciny 11-18)**.

Rycina 11. Przedstawia procentowy udział liczby analizowanych struktur w obrębie całej grupy badanych narządów prawidłowych:

Narządy prawidłowe



Ryc.11. Udział procentowy grupy narządów w całej grupie narządów prawidłowych

Ryciny 12-18 przedstawiają przykłady narządów prawidłowych w regionie głowy i szyi. Dane pochodzą z zbioru użytego do analizy w niniejszej rozprawie.

Dane epidemiologiczne:

Tabela 4. przedstawia dane epidemiologiczne chorych poddanych badaniu, u których oceniono narządy prawidłowe.

Tab.4. Dane epidemiologiczne - narządy prawidłowe

Narządy prawidłowe	Mózdzek	Ślinianka przysusza	Migdałek podniebienny	Nasada języka	Kręg szyjny	Krtani	Naczynie szyjne	Mięsień karku	Gruczoł tarczowy	Węzeł chłonny
Liczba kobiet i mężczyzn/struktur	313	278	172	227	313	245	313	313	284	305
Średnia wieku $\pm$ SD	60 $\pm$ 13	61 $\pm$ 13	62 $\pm$ 12	60 $\pm$ 13	60 $\pm$ 13	59 $\pm$ 13	60 $\pm$ 13	60 $\pm$ 13	60 $\pm$ 13	60 $\pm$ 13
Przedział wiekowy	20-93	20-93	20-93	20-93	20-93	20-93	20-93	20-93	20-93	20-93
Kobiety										
Liczba kobiet/struktur	115	100	66	83	115	88	115	115	98	112
Średnia wieku $\pm$ SD	59 $\pm$ 15	60 $\pm$ 15	61 $\pm$ 15	63 $\pm$ 15	59 $\pm$ 15	59 $\pm$ 15	59 $\pm$ 15	59 $\pm$ 15	59 $\pm$ 14	59 $\pm$ 15
Przedział wiekowy	20-93	20-93	20-84	35-93	20-93	20-83	20-93	20-93	20-84	20-93
Mężczyźni										
Liczba mężczyzn/struktur	198	178	106	144	198	157	198	198	186	193
Średnia wieku $\pm$ SD	60 $\pm$ 11	61 $\pm$ 11	62 $\pm$ 10	61 $\pm$ 11	60 $\pm$ 11	60 $\pm$ 12	60 $\pm$ 11	60 $\pm$ 11	60 $\pm$ 12	60 $\pm$ 11
Przedział wiekowy	21-93	21-93	35-93	21-93	21-93	21-93	21-93	21-93	21-93	21-93

Analiza wartości SUVmax i SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT

Przedmiotem analizy była ocena aktywności metabolicznej narządów prawidłowych i jej zmiany w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT. Badano zmiany aktywności metabolicznej między fazą początkową (protokół podstawowy) a opóźnioną w całej grupie narządów fizjologicznych oraz wartości wskaźników w poszczególnych grupach struktur.

Wyodrębniono następujące grupy badane: wszystkie obszary fizjologiczne, obszary fizjologiczne z wyłączeniem mózdzku, obszary fizjologiczne z wyłączeniem mózdzku i węzłów chłonnych, poszczególne grupy narządów. Analizę rozpoczęto od szczegółowego doboru grupy badanej, sprawdzenia czy wysoka fizjologiczna aktywność mózdzku oraz niska prawidłowych narządów (przykład: węzły chłonne) może obniżać wiarygodność analizy różnicowej prawidłowych oraz patologicznych obszarów w regionie głowy i szyi. W końcowej analizie różnicowej nie uwzględniono struktur mózgu (podział kliniczny; wysoka fizjologiczna aktywność metaboliczna mózgu). Pozostałe narządy, w tym węzły chłonne, zostały uwzględnione.

Opis wyników:

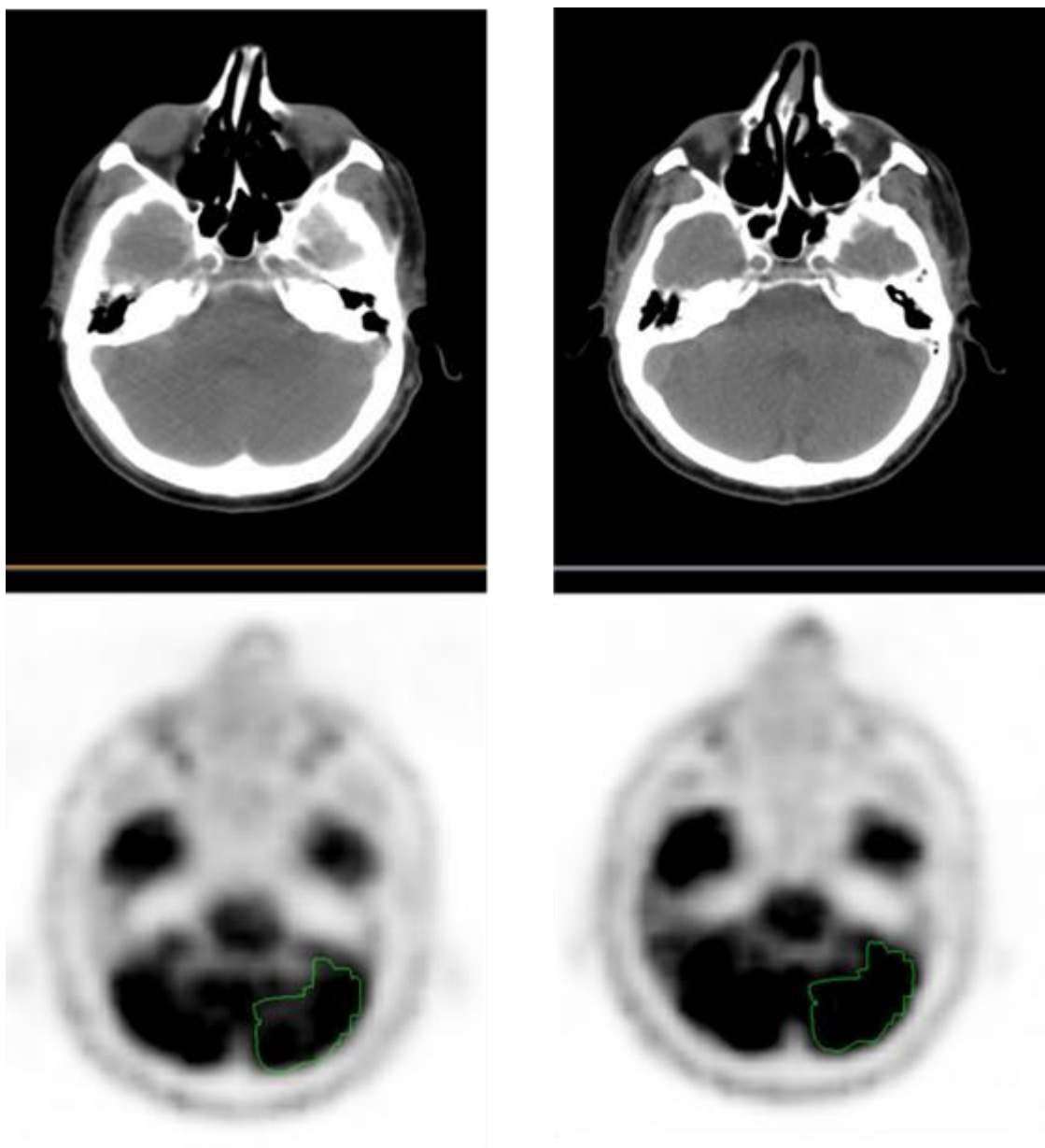
Zbadano wartość parametrów SUVmax oraz SUVmean w I i II fazie badania w obszarze dziesięciu ewaluowanych narządów fizjologicznych, a także: wielkość parametrów w całej grupie liczącej 2763 obszary, w grupie z wyłączeniem mózdzku (2450) oraz z wyłączeniem mózdzku i węzłów chłonnych (2145). Rozkład wartości SUV w obrębie migdałków podniebiennych (w I fazie badania), a także mózdzku, krtani oraz naczyń szyjnych (obie fazy badania) nie różnił się istotnie od rozkładu normalnego. W pozostałych przypadkach rozkłady danych były natomiast istotnie różne.

Porównanie wartości parametrów SUVmax i SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: narządy prawidłowe

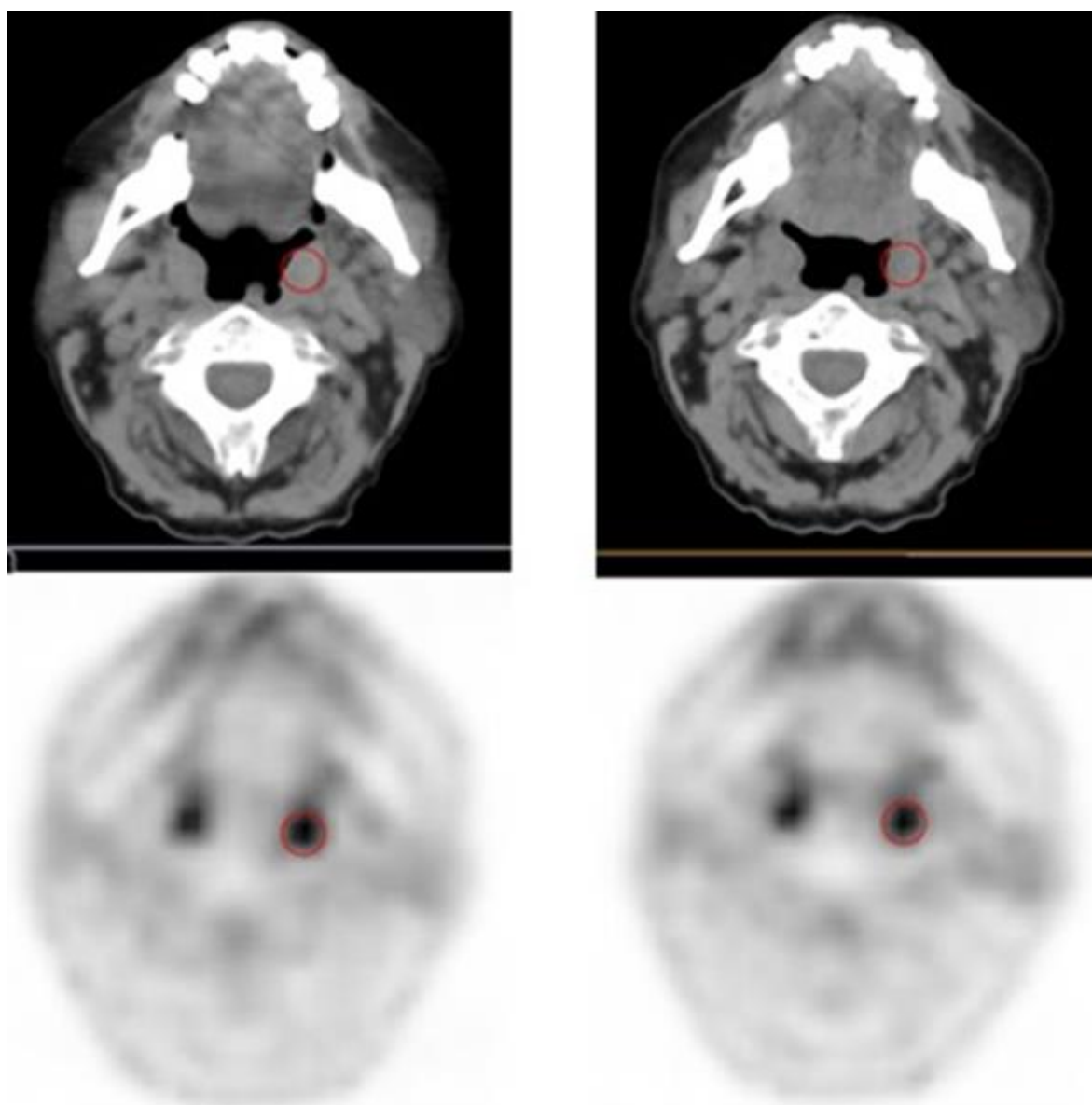
Poszczególne grupy narządowe

Do porównania dwóch grup zmiennych zależnych o rozkładzie zgodnym z rozkładem normalnym (mózdzek, migdałek podniebienny, krtań, naczynie szyjne) użyto testu t – Studenta dla zmiennych zależnych. W pozostałych przypadkach przeprowadzono test kolejności par Wilcoxon.

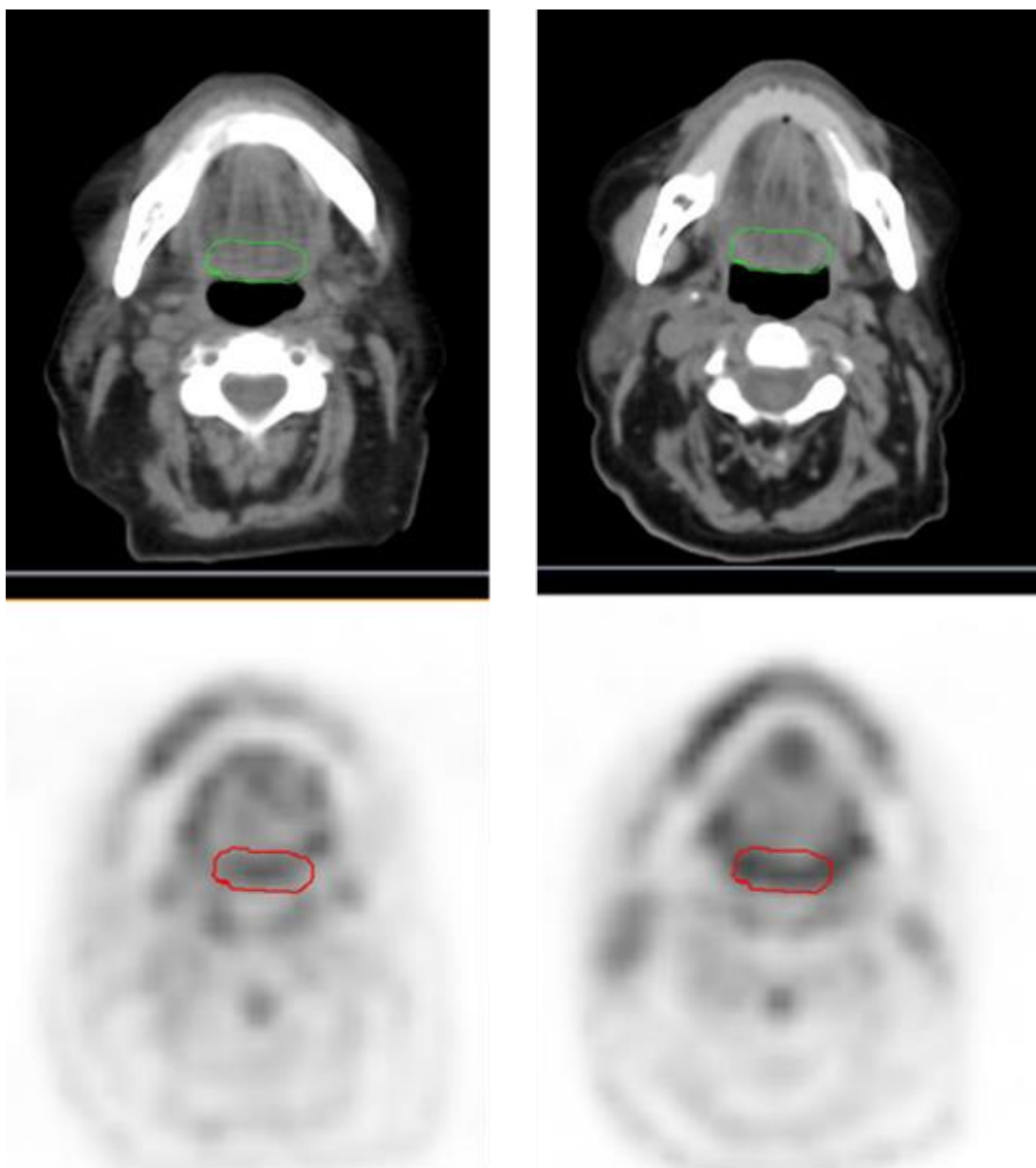
Ryciny 12-18 przedstawiają przykłady badanych narządów prawidłowych.



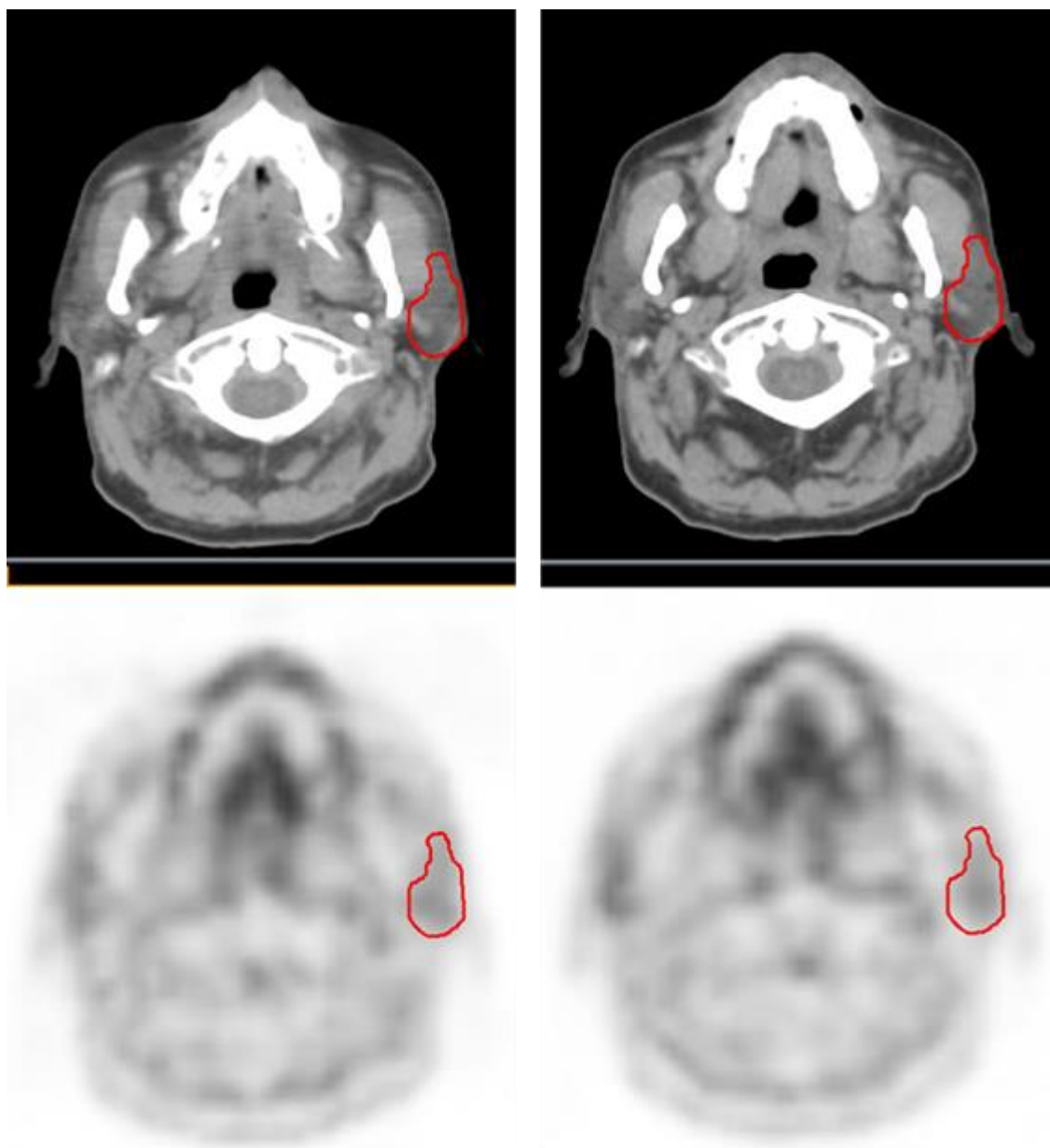
Ryc.12. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: mózdzek



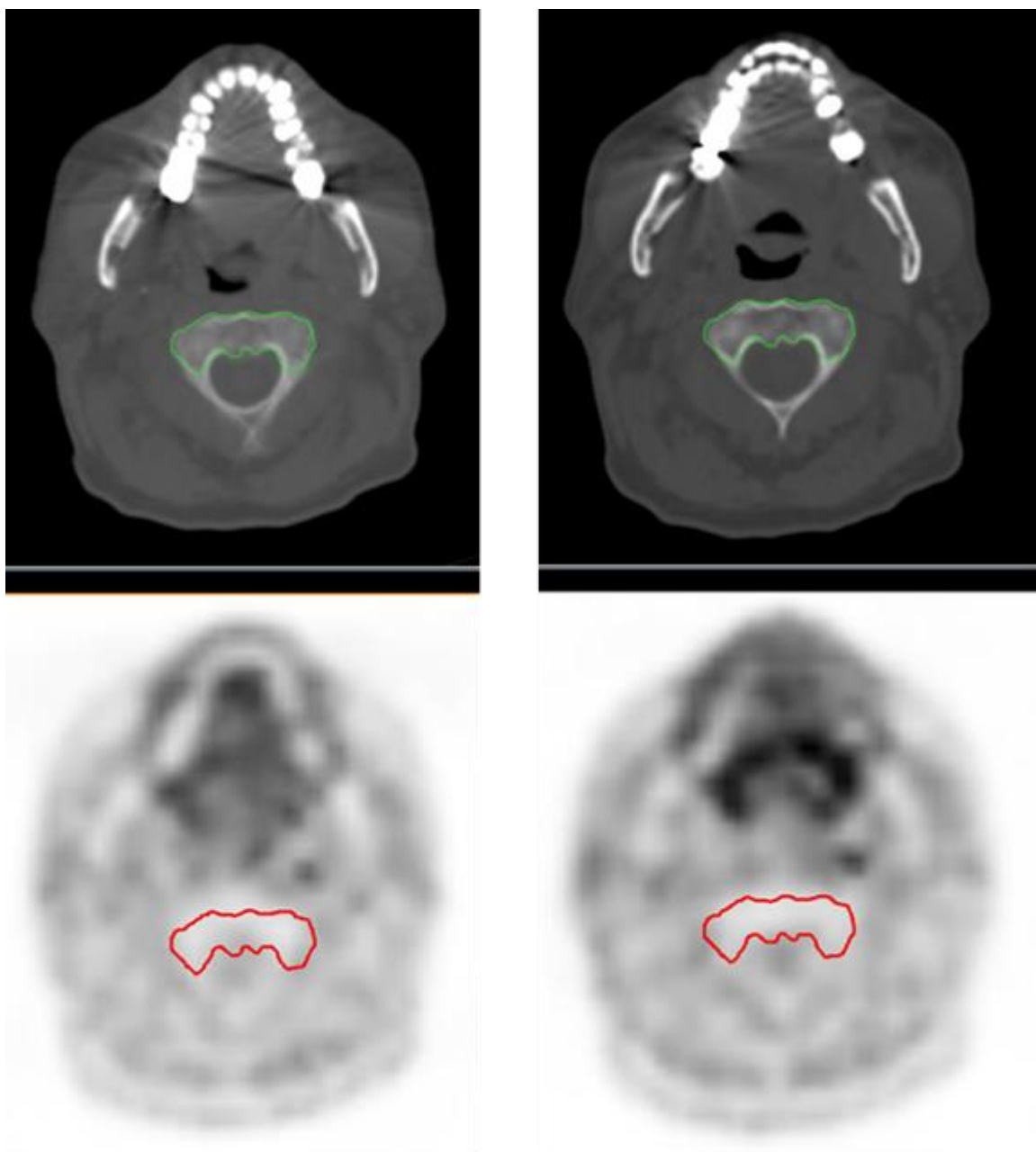
Ryc.13. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: migdałek podniebienny



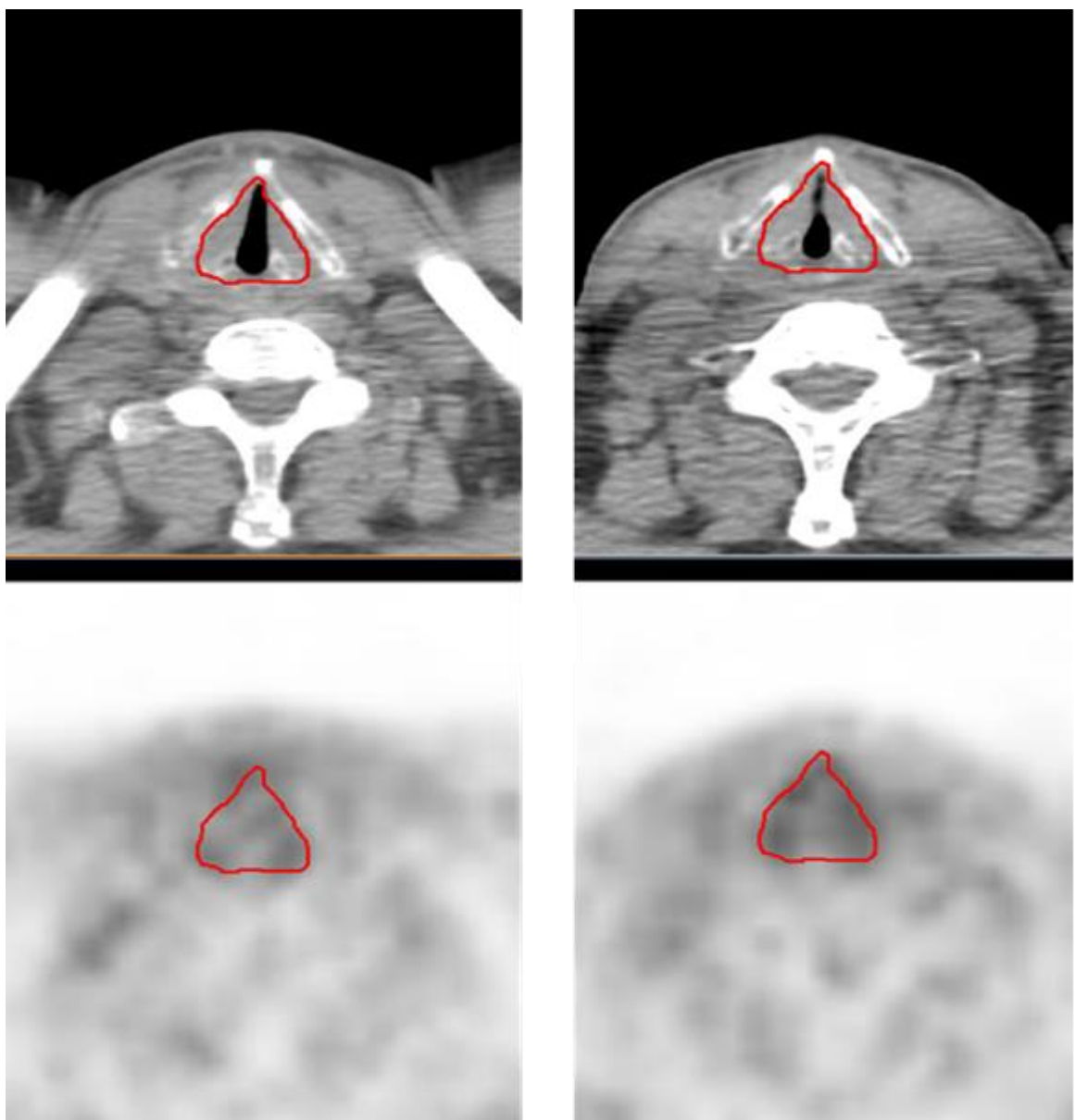
Ryc.14. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: nasada języka



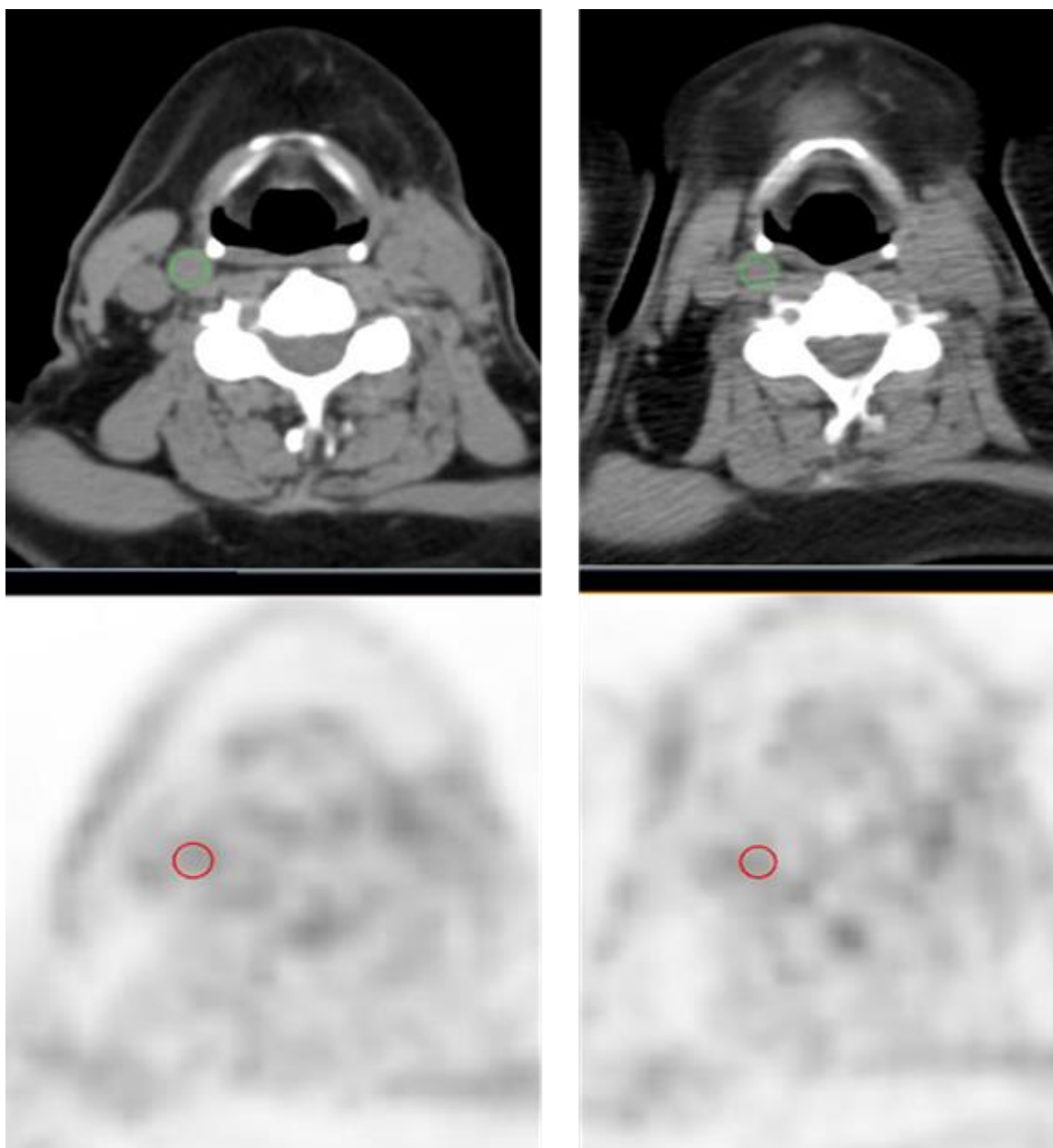
Ryc.15. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: ślinianka przyuszna



Ryc.16. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: kręgosłup szyjny



Ryc.17. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: krtani



Ryc.18. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: tętnica szyjna

Tabela 5 przedstawia wyniki przeprowadzonych testów (wartość p, wskazanie tendencji zmian w czasie: wzrost, spadek):

Tab.5. Opis statystyczny zmian aktywności metabolicznej w czasie w grupach narządów prawidłowych

Narząd prawidłowy/ Mierzona wielkość	SUVmax 60 i 90min	SUVmean 60 i 90min	Zmiana wartości SUV w czasie - wniosek
Mózdzek	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost
Ślinianka przyuszna	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Migdałek podniebienny	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Nasada języka	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Kręg szyjny	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Krtąń	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Naczynie szyjne	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Mięsień karku	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Gruzoł tarczowy	p<0,001	p<0,001	istotny spadek
Węzeł chłonny	p<0,001	p<0,001	istotny spadek

Wszystkie narządy prawidłowe

Otrzymano następujące wartości SUVmax, SUVmean w I fazie badania: 2,16±2,14 i 1,65±1,58, w fazie II: 2,10±2,24 i 1,60±1,69. W fazie opóźnionej badania sekwencyjnego dwufazowego ¹⁸F-FDG PET/CT doszło do istotnego statystycznie spadku wartości SUVmax, SUVmean w obszarze narządów prawidłowych (p<0,001).

Narządy prawidłowe z wyłączeniem mózdzku

Wartości SUVmax, SUVmean w I fazie badania: 1,45±0,48 i 1,12±0,37, w fazie II: 1,35±0,48 i 1,03±0,36 (istotny spadek wartości SUVmax, SUVmean w czasie, p<0,001).

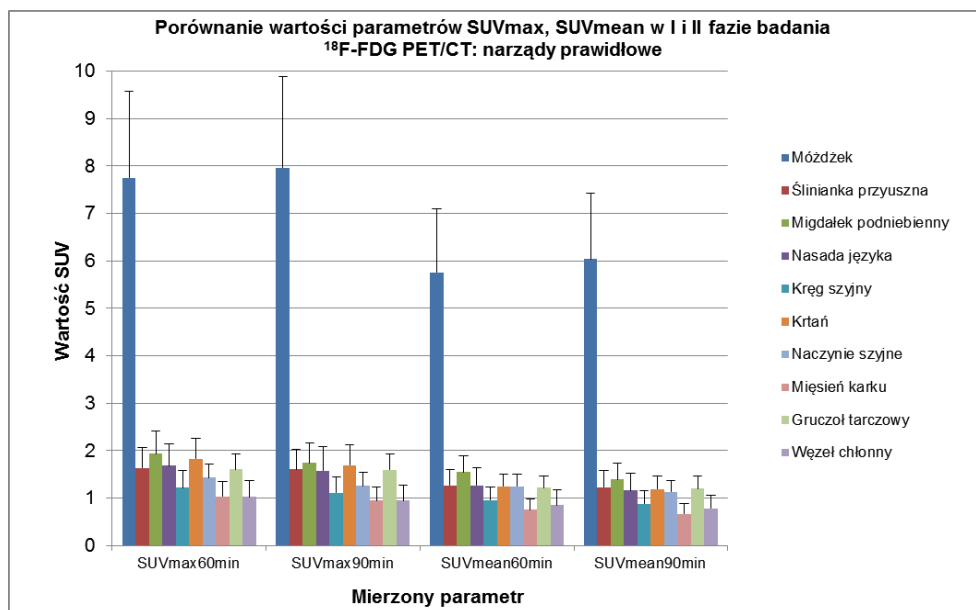
Narządy prawidłowe z wyłączeniem mózdzku i węzłów chłonnych

Wartości SUVmax, SUVmean w I fazie badania: 1,51±0,47 i 1,16±0,36, w fazie II: 1,40±0,47 i 1,07±0,36. (istotny spadek wartości SUVmax, SUVmean w czasie, p<0,001).

Tabela 6. i rycina 19. przedstawia wartości parametrów SUVmax, SUVmean w obszarze analizowanych struktur fizjologicznych. Uwzględnienie płci chorych ma charakter poglądowy i nie stanowi przedmiotu dalszej analizy.

Tab.6. Wartości parametrów SUVmax, SUVmean – grupy narządów prawidłowych

Narządy prawidłowe	Mózżek	Ślinianka przyuszną	Migdalek podniebny	Nasada języka	Kręg szyjny	Krtani	Naczynie szyjne	Mięsień karku	Gruczoł tarczowy	Węzeł chłonny
Kobiety i mężczyźni										
Średni SUVmax 60min ± SD	7,75±1,83	1,64±0,42	1,94±0,47	1,69±0,46	1,22±0,37	1,83±0,43	1,43±0,28	1,04±0,32	1,61±0,33	1,03±0,34
Przedział wartości SUV	3,20-14,30	0,69-3,04	0,78-3,00	0,70-3,01	0,50-2,51	0,80-3,35	0,70-2,02	0,50-2,20	0,87-2,67	0,33-1,92
Średni SUVmax90min ± SD	7,96±1,93	1,61±0,42	1,74±0,43	1,58±0,51	1,11±0,34	1,69±0,43	1,26±0,28	0,95±0,28	1,60±0,34	0,95±0,32
Przedział wartości SUV	3,05-14,40	0,70-2,84	0,95-2,90	0,61-3,45	0,43-2,60	0,70-3,34	0,50-1,95	0,40-2,00	0,70-2,61	0,30-1,90
Średni SUVmean60min ± SD	5,76±1,34	1,27±0,34	1,55±0,35	1,27±0,37	0,96±0,28	1,25±0,26	1,25±0,25	0,76±0,23	1,22±0,25	0,85±0,32
Przedział wartości SUV	2,16-10,05	0,56-2,30	0,78-2,45	0,30-2,55	0,43-1,99	0,40-2,07	0,69-1,86	0,35-2,00	0,40-1,98	0,20-1,92
Średni SUVmean90min ± SD	6,04±1,38	1,23±0,35	1,39±0,35	1,16±0,37	0,88±0,27	1,19±0,27	1,13±0,24	0,67±0,21	1,20±0,27	0,78±0,29
Przedział wartości SUV	1,60-10,05	0,48-2,23	0,19-2,40	0,56-2,75	0,39-1,70	0,57-2,23	0,30-1,66	0,30-1,60	0,30-1,91	0,20-1,58
Kobiety										
Średni SUVmax 60min ± SD	8,30±1,90	1,67±0,43	1,91±0,47	1,63±0,45	1,28±0,35	1,88±0,38	1,51±0,28	1,08±0,31	1,71±0,36	1,05±0,36
Przedział wartości SUV	3,51±14,30	1,00-3,04	1,06-2,99	0,83-2,71	0,52-2,30	1,10-2,68	0,88-2,00	0,50-1,91	1,00-2,67	0,33-1,90
Średni SUVmax90min ± SD	8,56±1,95	1,64±0,43	1,71±0,44	1,51±0,46	1,17±0,34	1,75±0,40	1,33±0,29	0,97±0,29	1,67±0,38	0,97±0,31
Przedział wartości SUV	4,09-14,30	1,00-2,84	0,95-2,80	0,76-2,87	0,59-2,60	0,78-2,70	0,72-1,95	0,40-1,74	0,70-2,50	0,30-1,90
Średni SUVmean60min ± SD	6,15±1,37	1,30±0,35	1,55±0,35	1,23±0,35	1,02±0,29	1,31±0,24	1,31±0,24	0,80±0,22	1,32±0,24	0,88±0,34
Przedział wartości SUV	2,79-9,14	1,00-2,20	0,91-2,30	0,42-1,99	0,50-1,80	0,72-1,94	0,70-1,80	0,38-1,42	0,82-1,94	0,24-1,92
Średni SUVmean90min ± SD	6,43±1,45	1,25±0,35	1,38±0,35	1,12±0,33	0,94±0,26	1,24±0,26	1,13±0,24	0,70±0,23	1,26±0,29	0,79±0,27
Przedział wartości SUV	3,06-9,72	1,00-2,23	0,65-2,40	0,60-2,20	0,47-1,70	0,74-2,13	0,30-1,66	0,30-1,60	0,30-1,91	0,24-1,58
Mężczyźni										
Średni SUVmax 60min ± SD	7,42±1,72	1,63±0,42	1,95±0,46	1,73±0,46	1,19±0,37	1,80±0,45	1,38±0,28	1,02±0,32	1,55±0,30	1,01±0,33
Przedział wartości SUV	3,20-12,56	0,69-2,80	0,78-3,00	0,70-3,01	0,50-2,51	0,80-3,35	0,70-2,02	0,50-2,20	0,87-2,54	0,40-1,92
Średni SUVmax90min ± SD	7,61±1,83	1,60±0,42	1,75±0,42	1,63±0,52	1,08±0,34	1,65±0,44	1,22±0,27	0,93±0,28	1,56±0,31	0,94±0,32
Przedział wartości SUV	3,05-14,40	0,70-2,60	0,95-2,90	0,61-3,45	0,43-2,40	0,70-3,34	0,50-1,83	0,47-2,00	0,81-2,61	0,30-1,78
Średni SUVmean60min ± SD	5,53±1,26	1,26±0,34	1,56±0,36	1,29±0,38	0,93±0,27	1,22±0,27	1,21±0,25	0,73±0,24	1,17±0,24	0,84±0,31
Przedział wartości SUV	2,16-10,05	0,56-2,30	0,78-2,45	0,30-2,55	0,43-1,99	0,40-2,07	0,69-1,86	0,35-2,00	0,40-1,98	0,20-1,92
Średni SUVmean90min ± SD	5,82±1,29	1,21±0,34	1,39±0,35	1,19±0,38	0,85±0,26	1,16±0,27	1,02±0,24	0,65±0,19	1,17±0,25	0,77±0,29
Przedział wartości SUV	1,60-10,05	0,48-2,11	0,19-2,40	0,56-2,75	0,39-1,64	0,57-2,23	0,29-1,80	0,30-1,60	0,60-1,83	0,20-1,53



Ryc.19. Porównanie wartości parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania: narządy prawidłowe

Z uwagi na różnice w przeciętnych wartościach parametru SUV pomiędzy poszczególnymi grupami narządów a mózgiem oraz prawidłowymi węzłami chłonnymi w **tabeli 7.** przedstawiono wartości SUV w trzech kolejnych grupach: wszystkie narządy, wszystkie narządy z wyłączeniem mózgu, wszystkie narządy z wyłączeniem mózgu i węzłów chłonnych.

Tab.7. Przedstawia wartość parametrów SUVmax i SUVmean w I i II fazie badania z pominięciem charakterystyki poszczególnych narządów. Uwzględnienie płci chorych ma charakter poglądowy i nie stanowi przedmiotu dalszej analizy.

Tab.7. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania: analiza ogólna narządów prawidłowych

Mierzony parametr	Wszystkie obszary fizjologiczne	Wszystkie obszary fizjologiczne z wyłączeniem mózdzku	Obszary fizjologiczne z wyłączeniem mózdzku i węzłów chłonnych
Kobiety i mężczyźni			
Całkowita liczba struktur	2763	2450	2145
Średni SUVmax 60min ± SD	2,16±2,13	1,45±0,48	1,51±0,47
Przedział wartości SUV	0,33-14,30	0,33-3,35	0,50-3,35
Średni SUVmax90min ± SD	2,10±2,24	1,35±0,48	1,40±0,47
Przedział wartości SUV	0,30-14,40	0,30-3,45	0,40-3,45
Średni SUVmean60min ± SD	1,65±1,58	1,12±0,37	1,16±0,36
Przedział wartości SUV	0,20-10,05	0,20-2,55	0,30-2,55
Średni SUVmean90min ± SD	1,60±1,69	1,03±0,36	1,07±0,36
Przedział wartości SUV	0,19-10,05	0,19-2,75	0,19-2,75
Kobiety			
Liczba struktur	1007	892	780
Średni SUVmax 60min ± SD	2,26±2,31	1,48±0,48	1,54±0,46
Przedział wartości SUV	0,33-14,30	0,33-3,04	0,50-3,04
Średni SUVmax90min ± SD	2,19±2,42	1,37±0,47	1,43±0,46
Przedział wartości SUV	0,30-14,30	0,30-2,87	0,40-2,87
Średni SUVmean60min ± SD	1,73±1,69	1,16±0,37	1,20±0,35
Przedział wartości SUV	0,24-9,14	0,24-2,30	0,38-2,30
Średni SUVmean90min ± SD	1,68±1,81	1,06±0,36	1,10±0,35
Przedział wartości SUV	0,24-9,72	0,24-2,40	0,30-2,40
Mężczyźni			
Liczba struktur	1756	1558	1365
Średni SUVmax 60min ± SD	2,10±2,03	1,43±0,49	1,49±0,48
Przedział wartości SUV	0,40-12,56	0,40-3,35	0,50-3,35
Średni SUVmax90min ± SD	2,04±2,13	1,33±0,48	1,39±0,47
Przedział wartości SUV	0,30-14,40	0,30-3,45	0,43-3,45
Średni SUVmean60min ± SD	1,60±1,51	1,10±0,37	1,14±0,36
Przedział wartości SUV	0,20-10,05	0,20-2,55	0,30-2,55
Średni SUVmean90min ± SD	1,56±1,62	1,02±0,36	1,05±0,36
Przedział wartości SUV	0,19-10,05	0,19-2,75	0,19-2,75

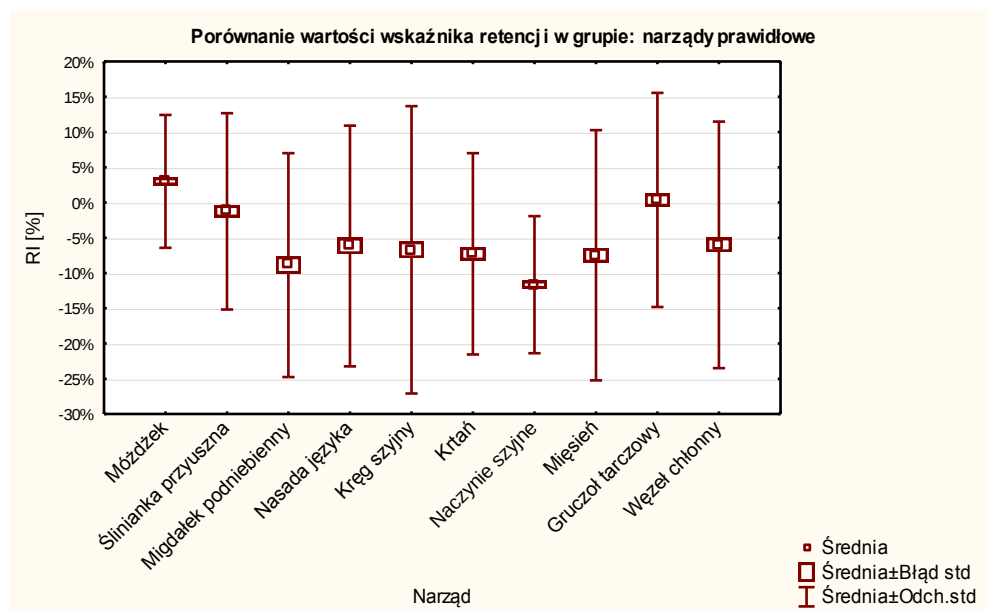
Analiza wartości RI-SUVmax w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT

Opis wyników:

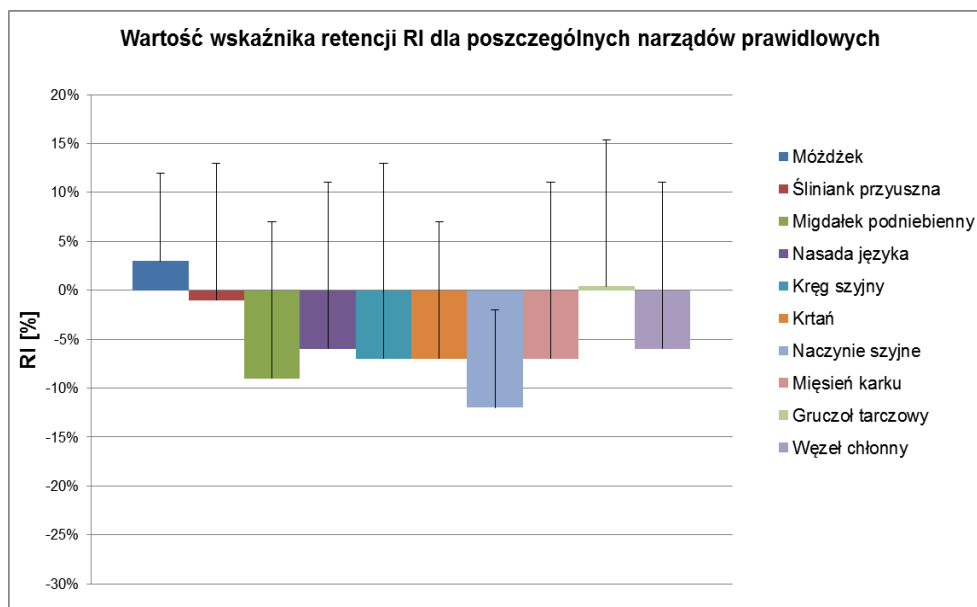
Zgodnie z wynikiem testu rang Friedmana, wartości parametru RI-SUVmax nie różnią się istotnie pomiędzy grupami narządów prawidłowych ($p=0,06$), gdy z analizy wyłączono struktury mózdzku. Niska fizjologiczna aktywność metaboliczna węzłów chłonnych nie wpływa zatem na wyniki.

Wykres ramka – wąsy i diagram słupkowy (**ryciny 20-21**) przedstawiają wartości RI-SUVmax dla poszczególnych narządów z uwzględnieniem średniej arytmetycznej oraz odchylenia i błędu standardowego.

Rycina 20. ilustruje stopień pokrycia (ang. *overlapping*) wartości SUVmax w grupie narządów prawidłowych.



Ryc.20. Porównanie wartości RI-SUVmax w obrębie poszczególnych narządów prawidłowych



Ryc.21. Wartość RI-SUVmax dla poszczególnych narządów prawidłowych

Tabela 8. przedstawia szczegółowe dane dotyczące wielkości wskaźnika retencji w obrębie analizowanych obszarów fizjologicznych.

Tab.8. Wartość wskaźnika RI-SUV_{max} dla poszczególnych narządów prawidłowych

Narządy prawidłowe	Mózżek	Migdałek podniebny	Ślinianka przyusna	Nasada języka	Kręg szyjny	Krtąń	Naczynie szyjne	Mięsień karku	Gruźol tarczowy	Węzeł chłonny
Mierzony parametr	RI SUV _{max}									
Kobiety i mężczyźni										
Średnia ± SD	3%±9%	-9%±16%	-1%±14%	-6%±17%	-7%±20%	-7%±14%	-12%±10%	-7%±18%	0,4%±15%	-6%±17%
Zakres	-26%-37%	-52%-38%	-45%-63%	-54%-47%	-59%-80%	-43%-63%	-55%-0%	-47%-52%	-42%-43%	-51%-60%
Kobiety										
Średnia ± SD	4%±10%	-9%±14%	-2%±12%	-6%±17%	-6%±19%	-7%±14%	-12%±10%	-8%±17%	-1%±15%	-5%±19%
Zakres	-26%-36%	-41%-24%	-43%-28%	-40%-30%	-45%-48%	-43%-38%	-53%-0%	-47%-40%	-42%-43%	-40%-60%
Mężczyźni										
Średnia ± SD	3%±9%	-9%±17%	-1%±15%	-6%±17%	-7%±21%	-7%±15%	-12%±9%	-7%±18%	1%±15%	-6%±16%
Zakres	-20%-37%	-52%-38%	-45%-63%	-54%-47%	-59%-80%	-36%-63%	-55%-0%	-45%-52%	-40%-43%	-51%-40%

Tabela 9. przedstawia wartość wskaźnika RI w grupach narządów: wszystkie obszary fizjologiczne, wszystkie z wyłączeniem mózdzku ($p=0,06$), wszystkie z wyłączeniem mózdzku i węzłów chłonnych ($p=0,07$). Wartość RI-SUVmax dla mózdzku jest istotnie wyższa niż pozostałych narządów ($p<0,001$) i jako taka nie może być włączana w dalsze analizy.

Tab.9. Wartość RI-SUVmax w grupach narządów prawidłowych

Wszystkie obszary fizjologiczne	Obszary fizjologiczne z wyłączeniem mózdzku	Obszary fizjologiczne z wyłączeniem mózdzku i węzłów chłonnych
<i>RI SUVmax</i>		
Kobiety i mężczyźni		
-5%±16%	-6%±16%	-6%±16%
-59%-80%	-59%-80%	-59%-80%
Kobiety		
-5%±16	-6%±16%	-7%±15%
53%-60%	-53%-60%	-53%-48%
Mężczyźni		
-5%±16	-6%±17%	-6%±17%
-59%-80%	-59%+80%	-59%-80%

Podsumowanie podrozdziału 4.1.1

Analiza zmian aktywności metabolicznej w czasie w obszarze narządów prawidłowych wskazała na istotny statystycznie spadek aktywności metabolicznej w II fazie badania, mierzony parametrem SUV oraz RI-SUVmax, czyli zmiany aktywności w II fazie badania względem I. Prawidłowość tę potwierdza hipoteza Warburga oraz aktualna literatura dotycząca badań opóźnionych [39,41,84-87]. Wyjątek stanowią struktury mózgu, które charakteryzuje fizjologiczna wysoka i rosnąca w czasie aktywność metaboliczna. Ujęcie mózdzku w rozprawie traktującej o regionie głowy i szyi stanowi element poglądowy, nie ujmowany w dalszej części analizy.

4.1.2 Zmiany niezłośliwe

Opis grupy badanej:

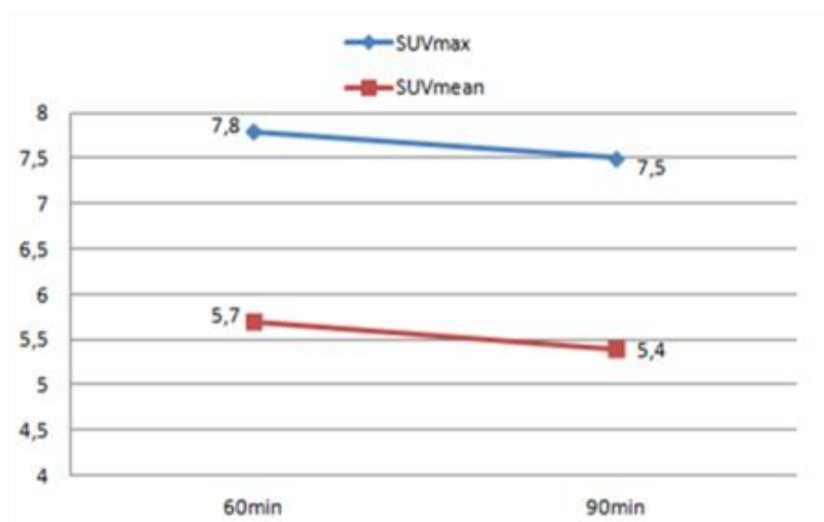
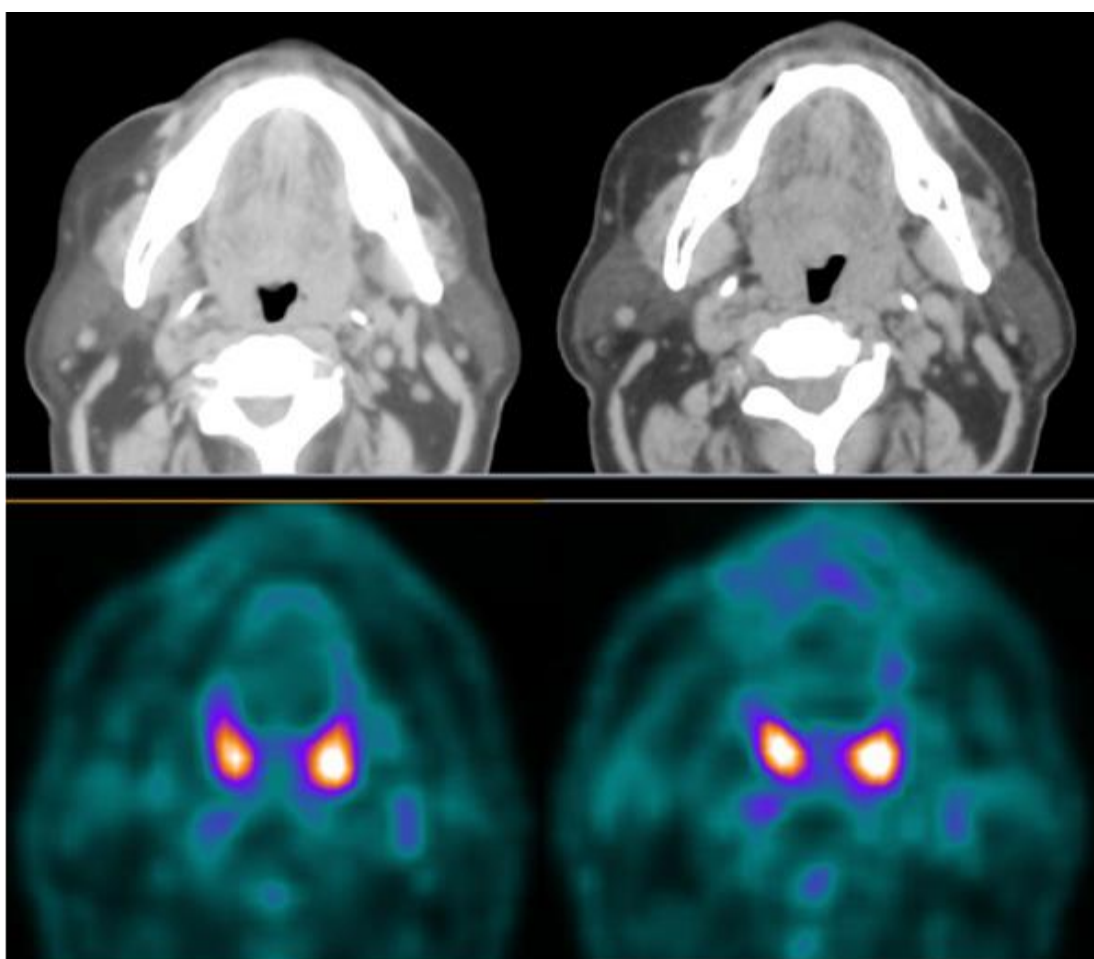
Analizą objęto 163 zmiany (126 niewęzłowych, 37 węzłowych), obserwowane u 151 chorych spośród 313 badanych (54 kobiety, 97 mężczyzn). U części chorych zmiany niezłośliwe towarzyszyły patologiom o charakterze złośliwym.

Tabela 10. Przedstawia dane epidemiologiczne z uwzględnieniem obszaru objętego procesem patologicznym. Wyodrębniono następujące grupy: zmiany pooperacyjne (dotyczą łoży po usuniętym narządzie bądź odczynowych pooperacyjnych węzłów chłonnych, także łożę po przebytej limfadenektomii, 12 zmian u 11 chorych), zmiany popromienne: ślinianka przyuszna, nosogardło (uwzględnia jamę nosową i ściany nosogardła, 80 zmian u 76 chorych), gardło środkowe (w tym migdałek podniebienny i nasadę języka), gardło dolne i krtań (71 zmian u 64 chorych). W grupie zmian zapalnych wyróżniono narządy oraz węzły chłonne objęte procesem zapalnym z towarzyszącym naciekiem limfocytarnym obserwowanym w badaniu ^{18}F -FDG PET/CT jako obszar wzmożonej aktywności metabolicznej. Ocenie podlegały wszystkie narządy objęte procesem zapalnym, które można porównać z narządami prawidłowymi oraz objętymi procesem złośliwym (przedstawionymi w dalszych częściach pracy).

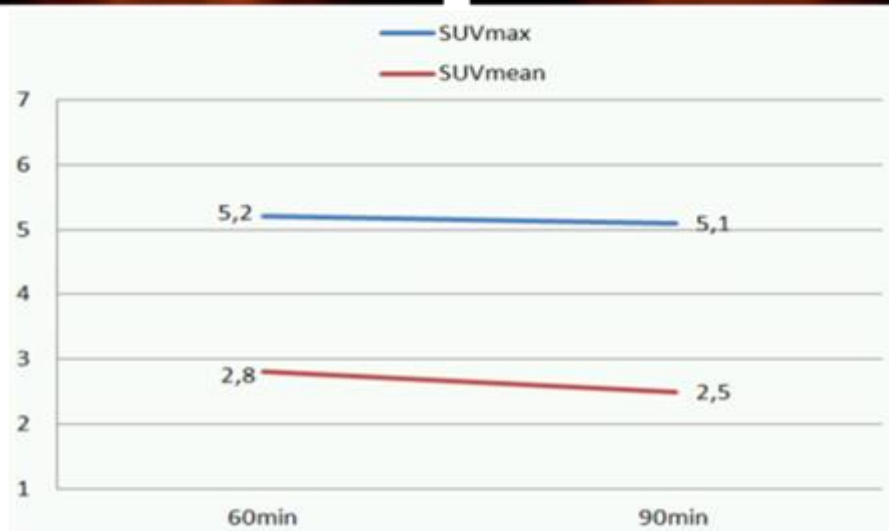
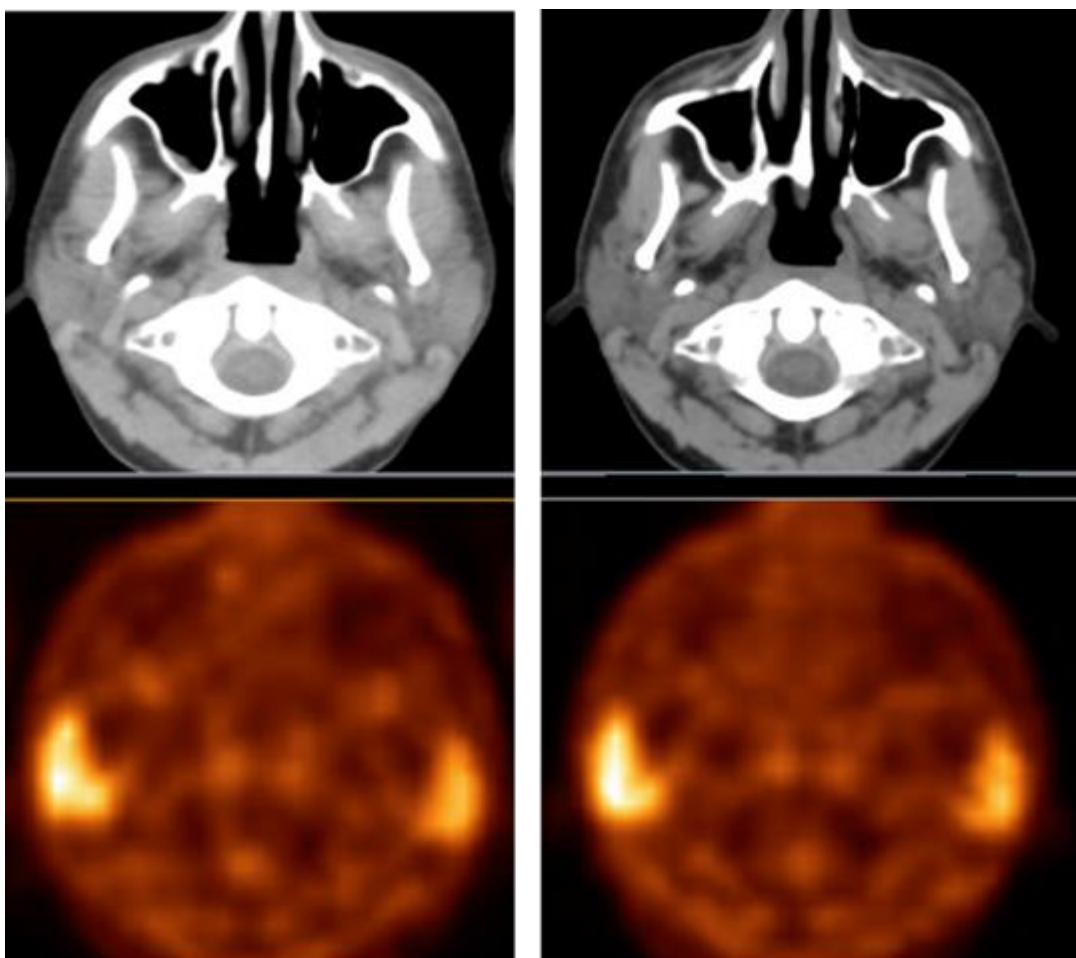
Na **rycinach 22-24** przedstawiono przykłady zmian niezłośliwych niewęzłowych oraz węzłowych, ocenianych metodą sekwencyjnych dwufazowych badań ^{18}F -FDG PET/CT.

Tab.10. Dane epidemiologiczne i podział kliniczny: zmiany niezłośliwe

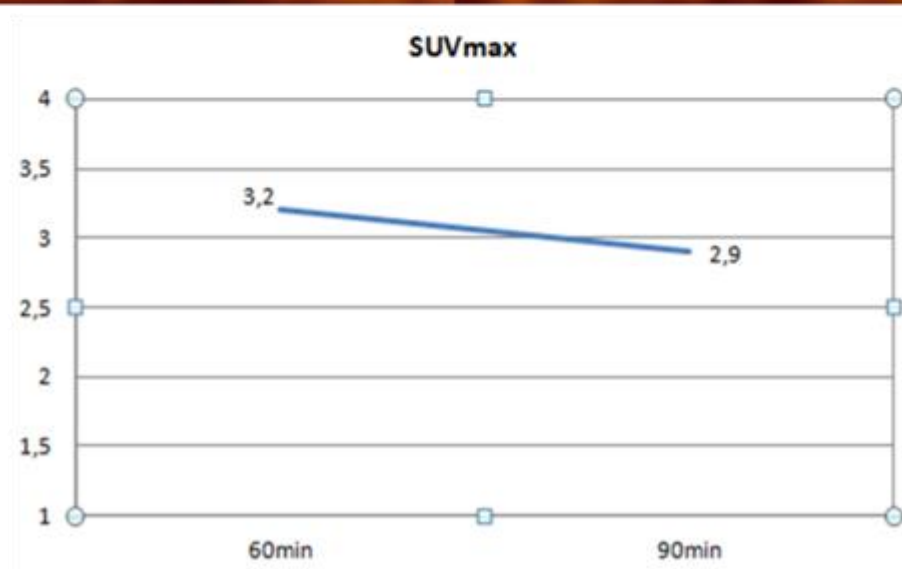
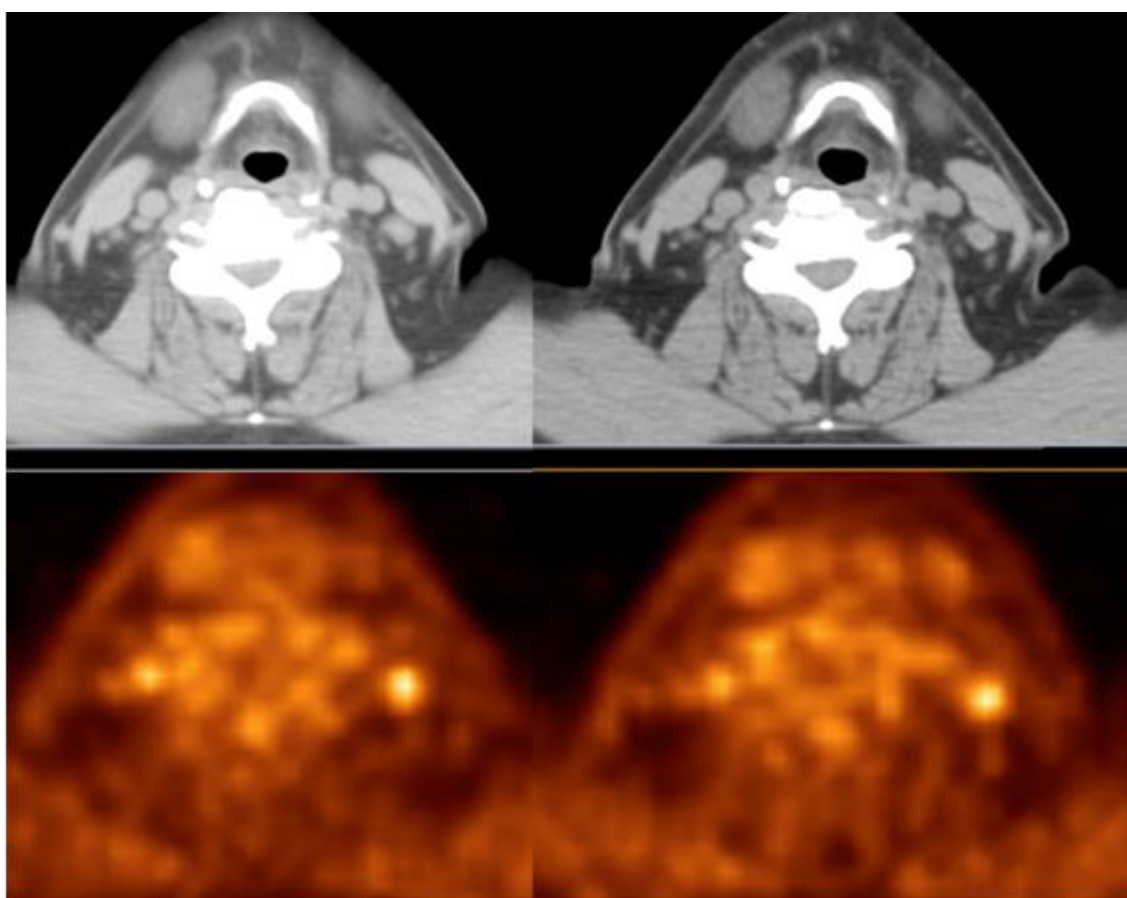
Rodzaj patologii	Cecha	Wartość	Liczba i lokalizacja zmiany
Odczyn pooperacyjny	Liczba chorych	11	12 zmian u 11 chorych: 4 w obrębie gardła środkowego (3 migdałki podniebienne, 1 nasada języka), 2 guzy szyi, 6 zmian węzłowych
	Średnia wieku±SD	63±7	
	Zakres	51-78	
	Liczba kobiet	1	1 zmiana u 1 chorej: zmiana węzłowa
	Średnia wieku±SD	52±0	
	Zakres	-	
	Liczba mężczyzn	10	11 zmian u 10 chorych: 4 w obrębie gardła środkowego (3 migdałki podniebienne, 1 nasada języka), 2 guzy szyi, 5 zmian węzłowych
	Średnia wieku±SD	64±7	
	Zakres	51-78	
Odczyn popromienny	Liczba chorych	76	80 zmian u 76 chorych: 13 zmian w obrębie ślinianek przyusznych, 17 zmian w obrębie nosogardła, 27 gardła środkowego, 11 gardła dolnego, 4 gardła środkowego i dolnego i 8 zmian węzłowych
	Średnia wieku±SD	58±11	
	Zakres	21-84	
	Liczba kobiet	26	26 zmian u 26 chorych: 6 w obrębie ślinianek przyusznych, 5 w obrębie nosogardła, 8 gardła środkowego, 5 gardła dolnego i 2 zmiany węzłowe
	Średnia wieku±SD	56±14	
	Zakres	22-84	
	Liczba mężczyzn	50	54 zmiany u 50 chorych: 7 zmian w obrębie ślinianek przyusznych, 12 w obrębie nosogardła, 19 gardła środkowego, 6 gardła dolnego i 6 zmian węzłowych
	Średnia wieku±SD	59±10	
	Zakres	21-73	
Zapalenie nieswoiste	Liczba chorych	64	71 zmian u 64 chorych: 11 nacieków zapalnych w obrębie zatok szczękowych, 3 w obrębie nosogardła, 12 gardła środkowego (migdałki podniebienne), 6 w obrębie jamy ustnej (zapalenie przyzębia), 7 stanów zapalnych krtani, 8 nieswoistych zapaleń gruczołu tarczowego, 24 zmiany węzłowe
	Średnia wieku±SD	58±14	
	Zakres	21-81	
	Liczba kobiet	27	30 zmian u 27 chorych: 4 nacieki zapalnych w obrębie zatok szczękowych, 1 w obrębie nosogardła, 4 gardła środkowego (migdałki podniebienne), 3 w obrębie jamy ustnej (zapalenie przyzębia), 2 stany zapalne krtani, 6 nieswoistych zapaleń gruczołu tarczowego, 10 zmian węzłowych
	Średnia wieku±SD	58±14	
	Zakres	21-81	
	Liczba mężczyzn	37	41 zmian u 37 chorych: 7 nacieków zapalnych w obrębie zatok szczękowych, 2 w obrębie nosogardła, 8 gardła środkowego (migdałki podniebienne), 3 w obrębie jamy ustnej (zapalenie przyzębia), 5 stanów zapalnych krtani, 2 nieswoiste zapalenia gruczołu tarczowego, 14 zmian węzłowych
	Średnia wieku±SD	56±13	
	Zakres	21-83	



Ryc.22. Spadek aktywności metabolicznej w obszarze zmiany niezłośliwej: migdałek podniebienny



Ryc.23. Spadek aktywności metabolicznej w obszarze zmiany niezłośliwej: zapalenie ślinianki przyusznej



Ryc.24. Spadek aktywności metabolicznej w obszarze zmiany niezłośliwej: węzeł chłonny

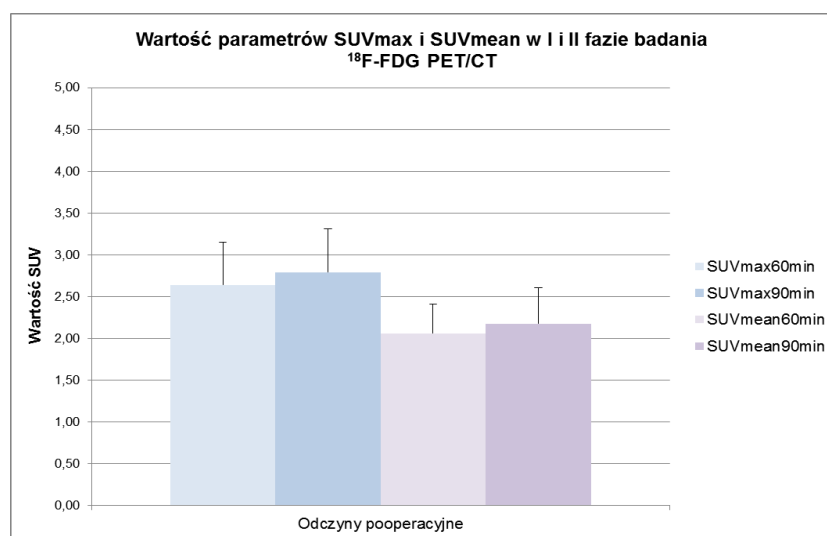
Analiza wartości parametrów SUVmax, SUVmean oraz RI-SUVmax w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT

Badano zmiany aktywności metabolicznej w obszarze patologii niezłośliwych: odczynów pooperacyjnych, odczynów popromiennych oraz zmian zapalnych w regionie głowy i szyi. Dokonano analizy ogólnej oraz szczegółowej, uwzględniającej typ patologii. Porównywano zmienne zależne w dwu grupach (cała grupa zmian niezłośliwych bądź analiza w obrębie jednej grupy zmian bez podziału na zmiany węzłowe i niewęzłowe) lub niezależne (porównanie aktywności metabolicznej pomiędzy grupami zmian niezłośliwych). Do porównania istotności statystycznej różnic w otrzymanych wartościach użyto testu t-Studenta dla zmiennych powiązanych bądź niepowiązanych lub testu kolejności par Wilcoxona.

Analiza wartości SUVmax, SUVmean w obu fazach badania: analiza szczegółowa

Odczyny pooperacyjne

Otrzymano następujące wyniki wartości SUVmax, SUVmean w grupie wszystkich zmian pooperacyjnych: w I fazie badania $2,64 \pm 0,51$ i $2,06 \pm 0,35$, w fazie II - $2,79 \pm 0,52$ i $2,17 \pm 0,43$. Wzrost aktywności metabolicznej w grupie był nieistotny statystycznie: $p=0,09$ dla wartości SUVmax oraz $p=0,10$ dla SUVmean (test t-Studenta dla zmiennych zależnych). Wyniki przedstawia **rycina 25**.

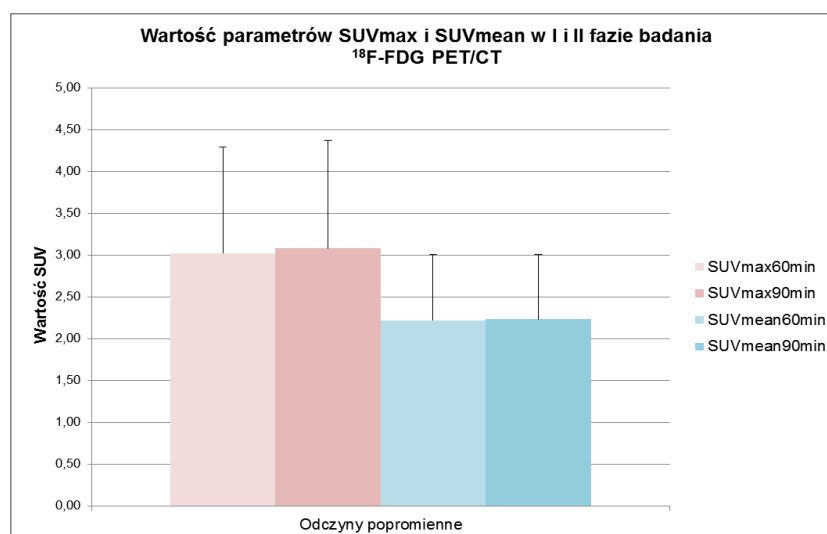


Ryc.25. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: odczyny pooperacyjne

Porównano aktywność metaboliczną zmian niewęzłowych i węzłowych w I i II fazie badania. W I fazie badania, wartość SUVmax, SUVmean w grupie *zmian niewęzłowych* wynosiła $2,99 \pm 0,31$ i $2,23 \pm 0,23$, w fazie II: $3,13 \pm 0,35$ i $2,36 \pm 0,43$. W obszarze *zmian węzłowych*, wartość SUVmax, SUVmean w I fazie badania była równa: $2,30 \pm 0,43$ i $1,89 \pm 0,37$, w fazie II: $2,46 \pm 0,45$ i $1,97 \pm 0,34$. Wartości mierzonych parametrów wzrosły nieistotnie ($p=0,23$ dla SUVmax, $p=0,10$ dla SUVmean).

Odczyny popromienne

W I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $3,02 \pm 1,27$ i $2,22 \pm 0,79$, w fazie II: $3,08 \pm 1,29$ i $2,23 \pm 0,78$ (test kolejności par Wilcoxona; **wzrost** wartości SUVmax w fazie opóźnionej był **istotny** statystycznie z $p=0,03$, nieistotny dla SUVmean z $p=0,55$). Wyniki przedstawia **rycina 26**.



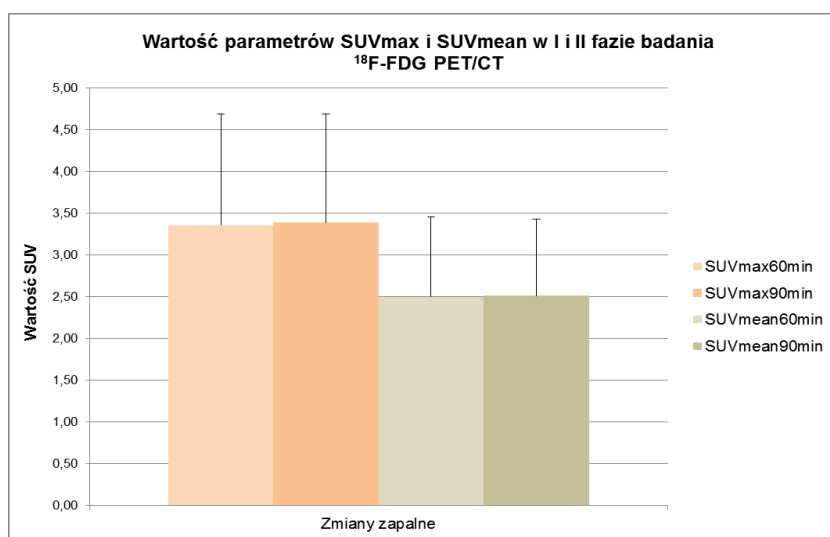
Ryc.26. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: odczyny popromienne

W I fazie badania, wartość SUVmax, SUVmean w grupie *zmian niewęzłowych* wynosiła $3,08 \pm 1,31$ i $2,25 \pm 0,81$, w fazie II: $3,14 \pm 1,33$ i $2,26 \pm 0,82$. W obszarze *zmian węzłowych*, wartość SUVmax, SUVmean w I fazie badania była równa: $2,45 \pm 0,61$ i $1,86 \pm 0,36$, w fazie II: $2,52 \pm 0,46$ i $1,95 \pm 0,21$. Wzrost wartości SUVmax między I a II fazą badania był

w każdym przypadku nieistotny statystycznie (test kolejności par Wilcoxona; SUVmax - $p=0,55$, SUVmean - $p=0,43$).

Zmiany zapalne

W I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $3,35\pm 1,33$ i $2,50\pm 0,95$, w fazie II: $3,38\pm 1,30$ i $2,51\pm 0,92$. Wzrost aktywności metabolicznej w grupie *zmiany zapalne* był nieistotny statystycznie: $p=0,43$ dla wartości SUVmax oraz $p=0,26$ dla wartości SUVmean. Wyniki przedstawia **rycina 27**.



Ryc.27. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: zmiany zapalne

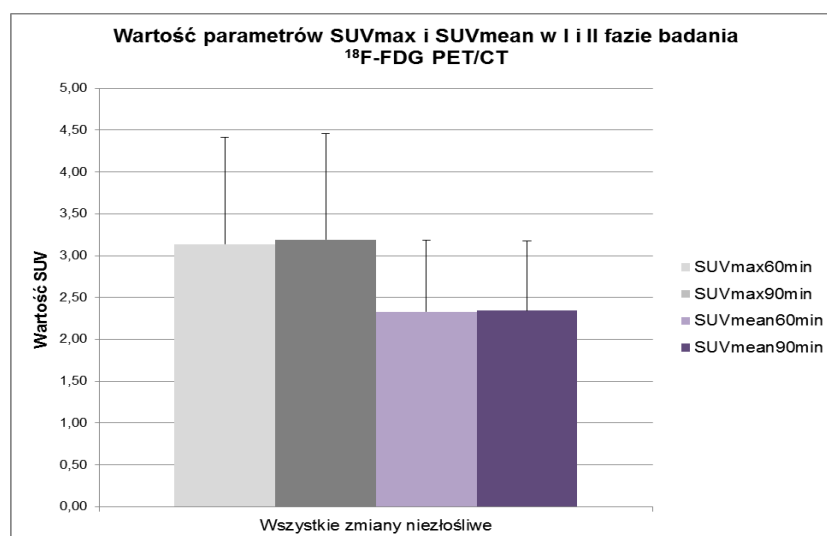
W I fazie badania, wartość SUVmax, SUVmean w grupie *zmian niewęzłowych* wynosiła $3,78\pm 1,38$ i $2,80\pm 1,00$, w fazie II: $3,80\pm 1,36$ i $2,81\pm 0,97$. W obszarze *zmian węzłowych*, wartość SUVmax, SUVmean w I fazie badania była równa: $2,52\pm 0,65$ i $1,91\pm 0,45$, w fazie II: $2,56\pm 0,61$ i $1,91\pm 0,45$ (test kolejności par Wilcoxona; nieistotny statystycznie wzrost wartości SUVmax - $p=0,33$, SUVmean - $p=0,59$).

Analiza wartości SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania: porównanie dwóch grup

Celem analizy było określenie czy aktywność metaboliczna poszczególnych grup różni się istotnie i czy należy wyłączyć grupę *odczyny popromienne* z końcowej analizy różnicowej.

Wszystkie zmiany niezłośliwe

Wartość parametrów SUVmax, SUVmean w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT wyniosła: $3,14 \pm 1,28$ i $2,33 \pm 0,86$, w fazie II: $3,19 \pm 1,27$ i $2,34 \pm 0,84$. Wzrost aktywności metabolicznej w grupie *zmiany niezłośliwe: analiza ogólna* był istotny statystycznie z $p=0,01$ dla wartości SUVmax oraz nieistotny statystycznie z $p=0,11$ dla wartości SUVmean (test kolejności par Wilcoxona). Wyniki przedstawia **rycina 28**.

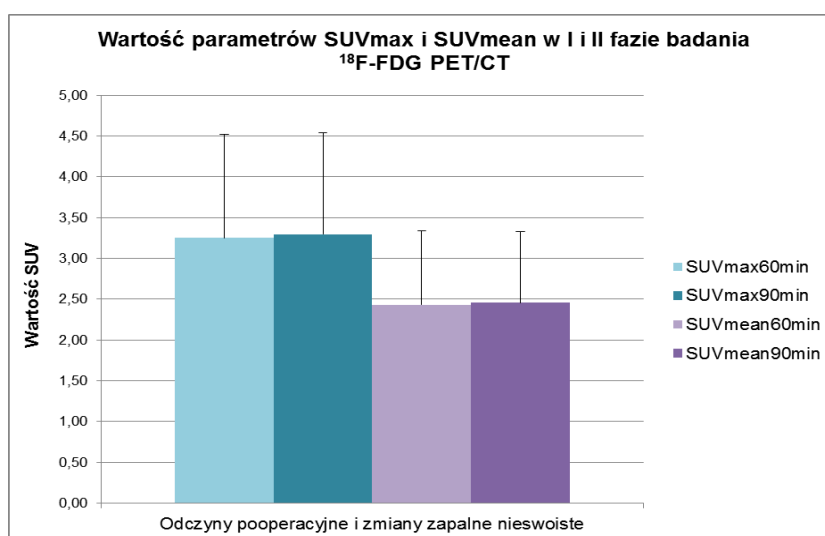


Ryc.28. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: wszystkie zmiany niezłośliwe

W I fazie badania, wartość SUVmax, SUVmean w grupie *zmian niewęzłowych* wyniosła: $3,33 \pm 1,36$ i $2,45 \pm 0,91$, w fazie II: $3,39 \pm 1,36$ i $2,46 \pm 0,89$ (wzrost wartości - $p=0,04$ dla SUVmax i $p=0,36$ dla SUVmean). W obszarze *zmian węzłowych*, wartość SUVmax, SUVmean w I fazie badania była równa: $2,47 \pm 0,63$ i $1,90 \pm 0,43$, w fazie II: $2,54 \pm 0,57$ i $1,95 \pm 0,38$ (wzrost wartości z $p=0,10$ dla SUVmax, $p=0,09$ dla SUVmean).

Zmiany niezłośliwe z wyłączeniem grupy „odczyny popromienne”

Otrzymano następujące wyniki wartości SUV w grupie *zmian niezłośliwych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $3,25 \pm 1,27$ i $2,43 \pm 0,91$, w fazie II – $3,30 \pm 1,24$ i $2,46 \pm 0,87$. Wzrost aktywności metabolicznej w grupie był nieistotny statystycznie z $p=0.17$ dla wartości SUVmax oraz $p=0.09$ dla wartości SUVmean (test kolejności par Wilcoxona). Wyniki przedstawia **rycina 29**.



Ryc.29. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: wszystkie zmiany niezłośliwe z wyłączeniem odczynów popromiennych

Porównanie wartości parametrów SUVmax, SUVmean między grupami zmian niezłośliwych

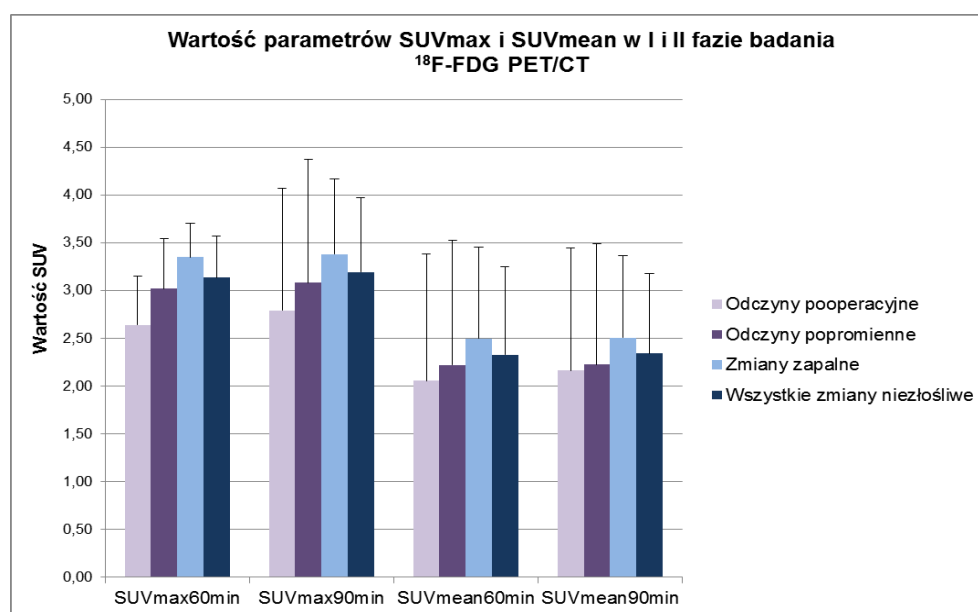
Ponieważ nie wykryto istotnych statystycznie różnic w wartościach SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT między badanymi grupami (test Kruskala-Wallisa, $p=0,39$), w dalszej części analizy zmiany niezłośliwe zostały połączone w jeden zbiór danych.

Analiza zmian aktywności metabolicznej – parametr SUV: podsumowanie

Tabela 11. i rycina 30. przedstawiają wartość parametrów SUVmax i SUVmean w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT w obszarze zmian niezłośliwych.

Tab.11. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT: zmiany niezłośliwe

Obszar	Parametr	SUVmax60min	SUVmax90min	SUVmean60min	SUVmean90min
Odczyny pooperacyjne	Średnia $\pm$ SD	2,64 $\pm$ 0,51	2,79 $\pm$ 0,52	2,06 $\pm$ 0,35	2,17 $\pm$ 0,43
	Zakres	1,80-3,50	1,90-3,60	1,40-2,55	1,50-2,85
Odczyny popromienne	Średnia $\pm$ SD	3,02 $\pm$ 1,27	3,08 $\pm$ 1,29	2,22 $\pm$ 0,79	2,23 $\pm$ 0,78
	Zakres	1,70-7,90	1,75-7,80	0,89-5,30	1,10-5,00
Zmiany zapalne	Średnia $\pm$ SD	3,35 $\pm$ 1,33	3,38 $\pm$ 1,30	2,50 $\pm$ 0,95	2,51 $\pm$ 0,92
	Zakres	1,60-7,08	1,80-6,70	1,20-5,76	1,30-5,02
Wszystkie zmiany niezłośliwe	Średnia $\pm$ SD	3,14 $\pm$ 1,28	3,19 $\pm$ 1,27	2,33 $\pm$ 0,86	2,34 $\pm$ 0,84
	Zakres	1,60-7,90	1,75-7,80	0,89-5,76	1,10-5,02



Ryc.30. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: wszystkie grupy zmian niezłośliwych

Tabela 12. przedstawia wyniki przeprowadzonych testów (wartość p, wskazanie tendencji zmian w czasie: wzrost, spadek).

Tab.12. Opis statystyczny zmian aktywności metabolicznej w czasie w grupach zmian niezłośliwych

Zmiana niezłośliwa/Mierzona wielkość	SUVmax 60 i 90min	SUVmean 60 i 90min	Zmiana wartości SUV w czasie - wniosek
Wszystkie zmiany niezłośliwe	p=0,01	p=0,11	wzrost istotny/nieistotny
Odczyny pooperacyjne	p=0,09	p=0,10	nieistotny wzrost
Odczyny popromienne	p=0,03	p=0,55	wzrost istotny/nieistotny
Zmiany zapalne	p=0,43	p=0,26	nieistotny wzrost

Wskaźnik RI-SUVmax - zmiany niezłośliwe: analiza szczegółowa i ogólna

Odczyny pooperacyjne

Wartość RI-SUVmax w całej grupie zmian pooperacyjnych wynosiła $6\% \pm 11\%$, przedział wartości: -13% do 24%. Wartość RI w grupie zmian niewęzłowych była równa $5\% \pm 10\%$ i mieściła się w przedziale: -13% do 15%. W grupie zmian węzłowych RI: $8\% \pm 13\%$, zakres: -8% do 24% (test t dla zmiennych niepowiązanych: zmiana aktywności metabolicznej w czasie zmian węzłowych i niewęzłowych nie różniła się istotnie, $p=0,69$).

Odczyny popromienne

Wartość RI-SUVmax w grupie wszystkich odczynów popromiennych była równa: $3\% \pm 11\%$, przedział wartości: -20% do 24%. W grupie zmian niewęzłowych wynosiła $2\% \pm 10\%$ i mieściła się w przedziale: -20% do 24%. W grupie zmian węzłowych RI: $5\% \pm 13\%$, przedział: -13% do 17% (test t dla zmiennych niepowiązanych, $p=0,54$).

Zmiany zapalne

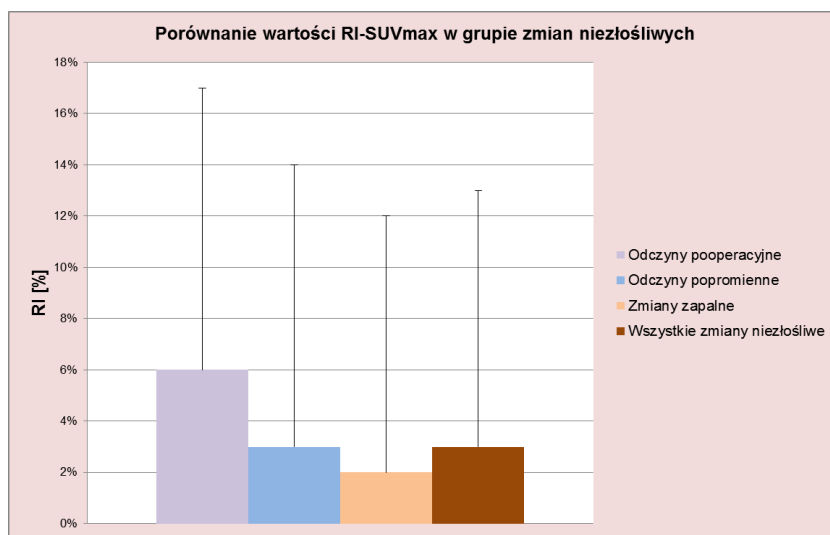
Wartość RI-SUVmax w grupie *zmiany zapalne* wyniosła $2\% \pm 10\%$, przedział wartości: -18% do 28%, w grupie zmian niewęzłowych: $1\% \pm 10\%$ (18% do 28%), węzłów chłonnych: $3\% \pm 10\%$, zakres: -14% do 25% (test t dla zmiennych niepowiązanych, $p=0,53$).

RI-SUVmax: wszystkie zmiany niezłośliwe

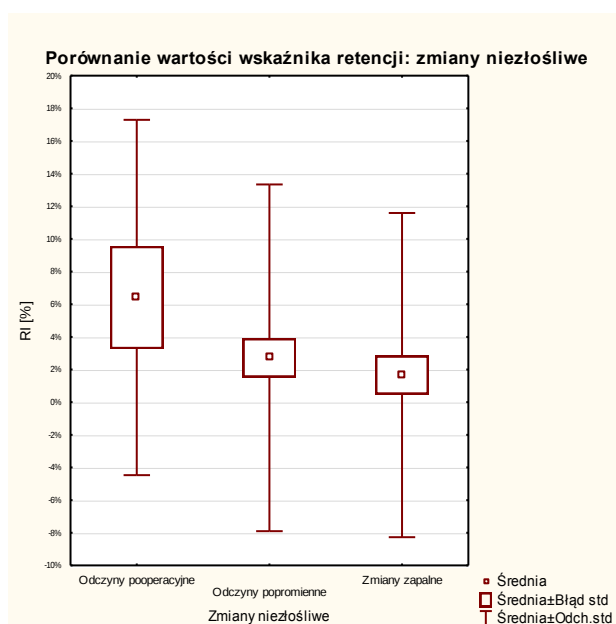
Porównano aktywność metaboliczną zmian niewęzłowych i węzłowych. Zgodnie z wynikiem testu t dla zmiennych niepowiązanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w aktywności metabolicznej obu typów zmian po połączeniu grup odczyny pooperacyjne, odczyny popromienne, zmiany zapalne ($p=0,34$). Wartość RI

w grupie wszystkich zmian niezłośliwych (wszystkie rozpoznania, oba typy zmian) była równa $3\% \pm 10\%$ i mieściła się w przedziale od -20% do 28%.

Ryciny 31-32 przedstawiają wyniki analizy RI-SUVmax w grupach: odczyny pooperacyjne, odczyny popromienne, zmiany zapalne oraz wszystkie zmiany niezłośliwe:



Ryc.31. Porównanie wartości RI-SUVmax w grupie: wszystkie zmiany niezłośliwe



Ryc.32. Porównanie wartości RI-SUVmax w poszczególnych grupach zmian niezłośliwych

Podsumowanie części 4.1.2

Najwyższą aktywność metaboliczną wśród wszystkich analizowanych zmian niezłośliwych wykazały zmiany zapalne niewęzłowe ($3,78 \pm 1,38$ i $3,80 \pm 1,36$, nieistotny wzrost wartości o 0,02 z $p=0,64$), najniższą – pooperacyjne zmiany węzłowe ($2,30 \pm 0,43$ i $2,46 \pm 0,45$, nieistotny wzrost o 0,16 z $p=0,23$).

Największą zmienność rozkładu aktywności w I i II fazie badania zauważono w obszarze zmian niewęzłowych zapalnych ($SD=1,38$ i $1,36$), najniższą wśród zmian niewęzłowych pooperacyjnych ($SD=0,31$ i $0,35$). Z uwagi na niewielką liczbę węzłów chłonnych w tej grupie nie należy jednak uznawać cechy za reprezentatywną.

Wartość wskaźnika RI-SUVmax w poszczególnych grupach badanych to $6\% \pm 11\%$ (zmiany pooperacyjne), $3\% \pm 11\%$ (zmiany popromienne) oraz $2\% \pm 10\%$ (zmiany zapalne). Najwyższą wartość wskaźnika RI-SUVmax obserwowano w grupie zmian pooperacyjnych ($6\% \pm 11\%$), najniższą w obszarze zmian zapalnych ($2\% \pm 10\%$).

Największe wahania wartości (przedział wartości) zauważono wśród zmian zapalnych niewęzłowych (-18% do 28%; różnica 46%), najmniej zmienną okazała się grupa niewęzłowych zmian pooperacyjnych (-13% do 15%; różnica 28%).

Z powyższej charakterystyki wynika, że wartość SUVmax i RI-SUVmax nie stanowi źródła tożsamych informacji i należy traktować je jako odrębne.

4.1.3 Zmiany złośliwe: guzy i przerzutowe węzły chłonne

Opis grupy badanej:

Ustalono dziesięć grup rozpoznań (zgodnie z dokumentacją medyczną): raki płaskonabłonkowe jamy ustnej i języka (39 chorych: 13 kobiet, 26 mężczyzn), nosogardła (50 chorych: 18 kobiet, 32 mężczyzn), gardła (górnego, środkowego, dolnego – uogólnione, bez możliwości wyznaczenia izolowanego narządu objętego patologią, 23 chorych: 7 kobiet, 16 mężczyzn), migdałka podniebiennego (patologia jedno- lub obustronna, 38 chorych: 10 kobiet, 28 mężczyzn), krtani (24 chorych: 8 kobiet, 16 mężczyzn), części szyjnej przełyku (18 chorych: 5 kobiet, 13 mężczyzn), zmiany przerzutowe w obrębie szyi (CUP; 20 chorych: 6 kobiet, 14 mężczyzn) a także: guz gruczołowo – torbielowaty ślinianki przyusznej lub podżuchwowej (inny niż chłoniak złośliwy; 30 chorych: 14 kobiet, 16 mężczyzn), czerniak złośliwy (39 chorych: 16 kobiet, 23 mężczyzn), chłoniak złośliwy (32 chorych: 18 kobiet, 14 mężczyzn).

Potwierdzono obecność zmian o charakterze złośliwym: u 22 chorych z grupy rak jamy ustnej i języka (7 kobiet, 15 mężczyzn; 27 guzów, 12 węzłów przerzutowych), 41 chorych w grupie rak nosogardła (13 kobiet, 28 mężczyzn; 47 guzów, 20 węzłów przerzutowych), 15 chorych w grupie rak gardła (3 kobiety, 12 mężczyzn; 18 guzów, 16 węzłów przerzutowych), 17 chorych w grupie rak migdałka podniebiennego (4 kobiety, 13 mężczyzn; 18 guzów, 10 węzłów przerzutowych), 15 chorych w grupie guz ślinianki przyusznej lub podżuchwowej (7 kobiet, 8 mężczyzn; 15 guzów, 12 węzłów przerzutowych), 17 chorych w grupie rak krtani (3 kobiety, 14 mężczyzn; 19 guzów, 14 węzłów przerzutowych), 8 chorych w grupie rak części szyjnej przełyku (2 kobiety, 6 mężczyzn; 11 guzów, 10 węzłów przerzutowych), 17 chorych w grupie czerniak złośliwy (4 kobiety, 13 mężczyzn; 17 guzów, 15 węzłów przerzutowych), 18 chorych z rozpoznaniem chłoniak złośliwy (10 kobiet, 8 mężczyzn; 13 nacieków chłoniaka, nazywanych dalej „guzami”, 26 zmian węzłowych), 12 chorych z rozpoznaniem zmian przerzutowych do tkanek szyi (CUP - „guz szyi”: 4 kobiety, 8 mężczyzn; 10 guzów, 8 węzłów przerzutowych). W każdym przypadku oceniano maksymalnie dwa guzy i dwie zmiany węzłowe.

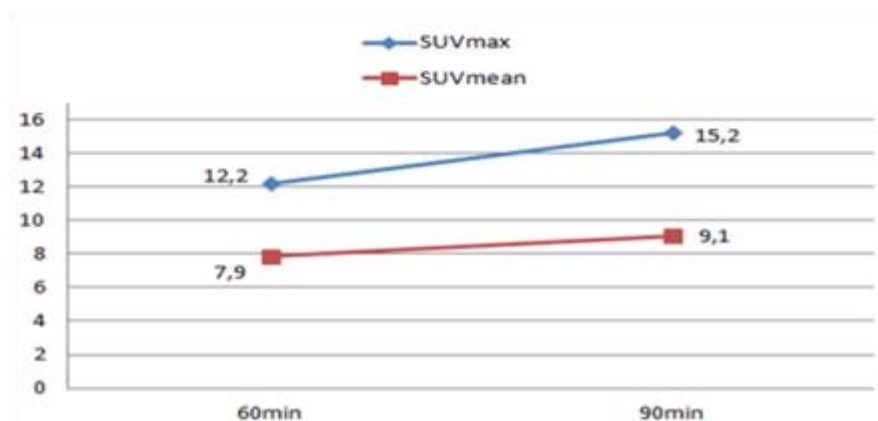
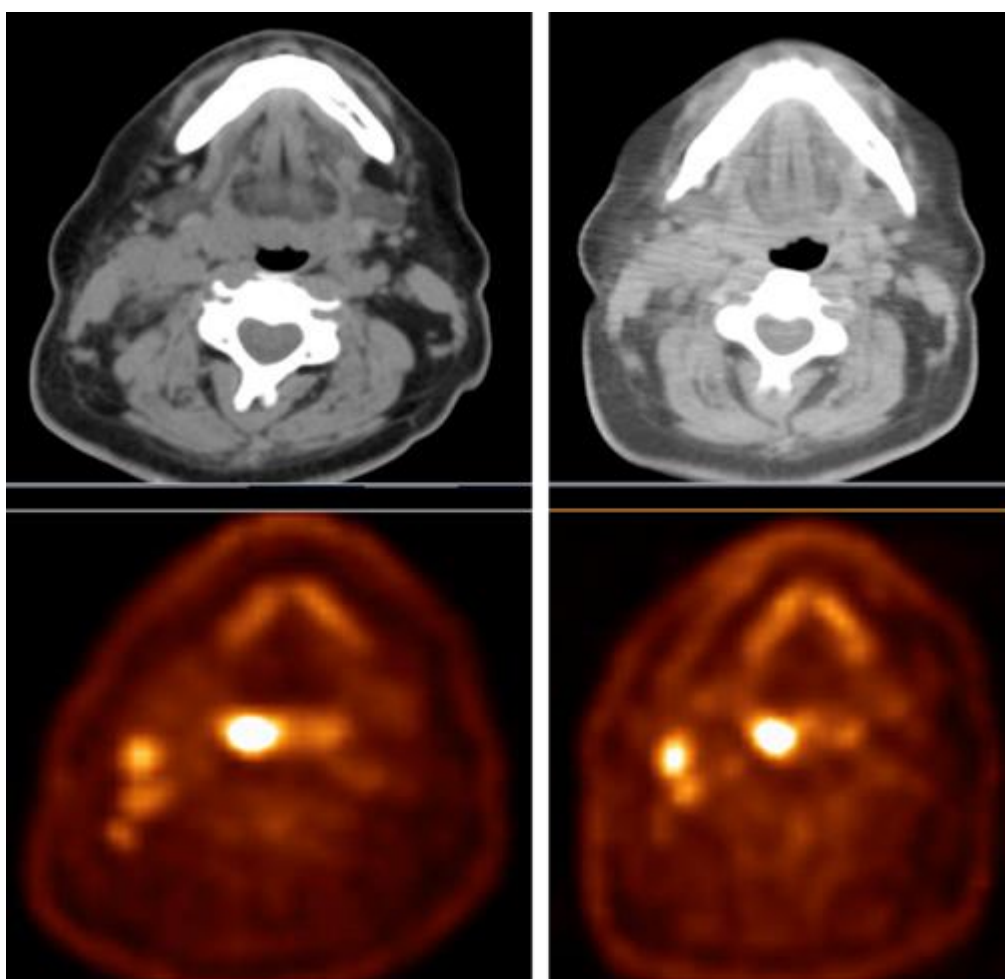
Analizą objęto 338 obszarów: 195 zmian litych oraz 143 węzłów chłonnych. Porównano zmiany aktywności metabolicznej w grupach określonych rozpoznaniem, a także dokonano analizy różnic aktywności metabolicznej pomiędzy poszczególnymi

typami patologii złośliwych z użyciem parametrów SUVmax, SUVmean oraz RI-SUVmax, podobnie jak w poprzednich częściach pracy.

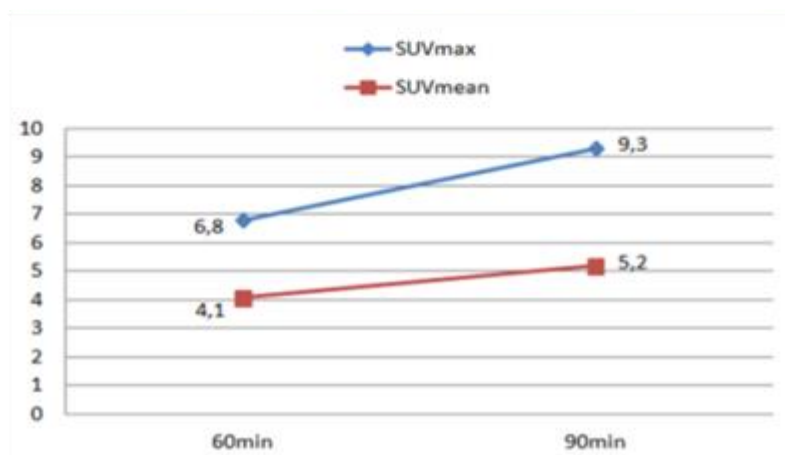
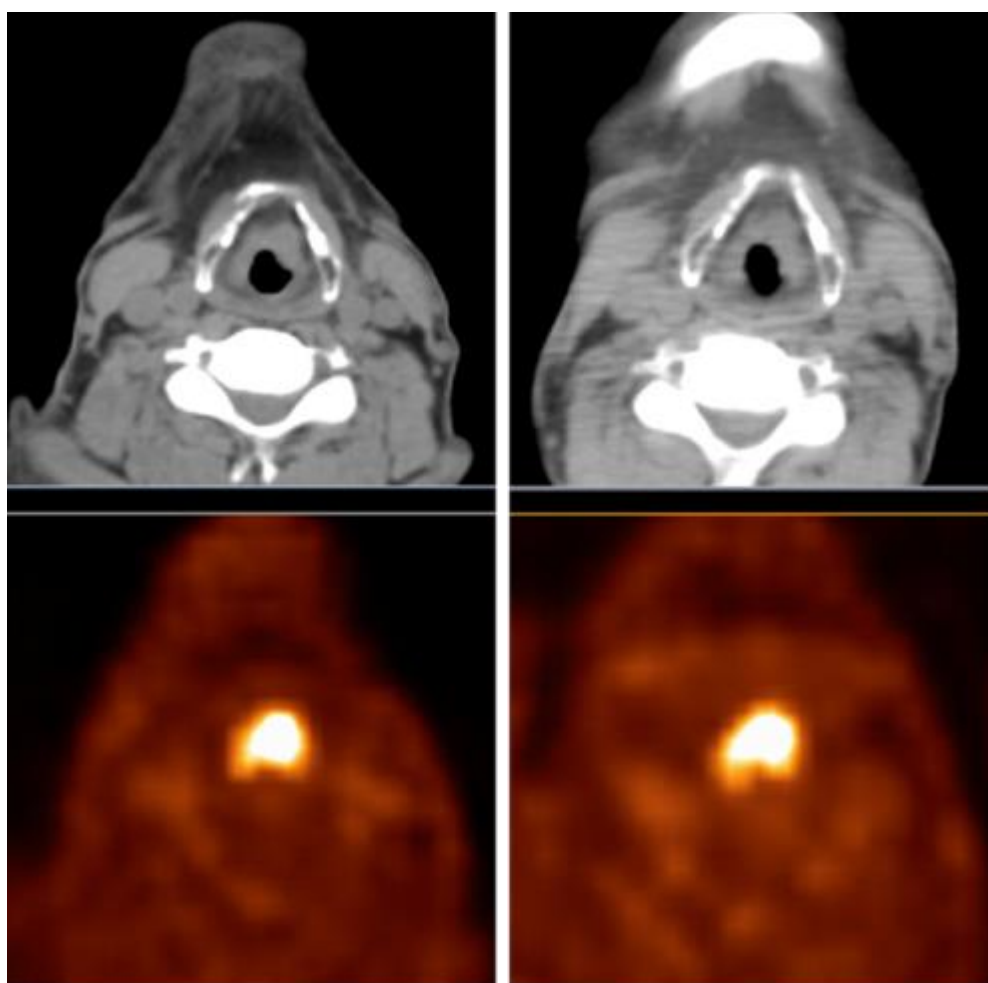
Tabela 13. przedstawia porównanie liczby zmian w grupach określonych rozpoznaniem oraz dane epidemiologiczne. W tabeli uwzględniono dane epidemiologiczne jedynie tej grupy chorych, u których potwierdzono obecność zmiany o charakterze złośliwym. **Ryciny 33-35** przedstawiają przykłady zmian złośliwych.

Tab.13. Zmiany złośliwe – dane epidemiologiczne, typ i liczba zmian patologicznych w obrębie płci

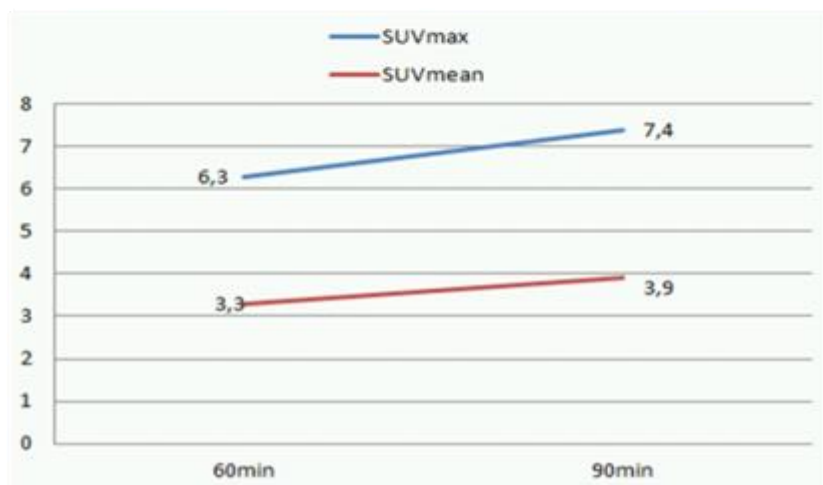
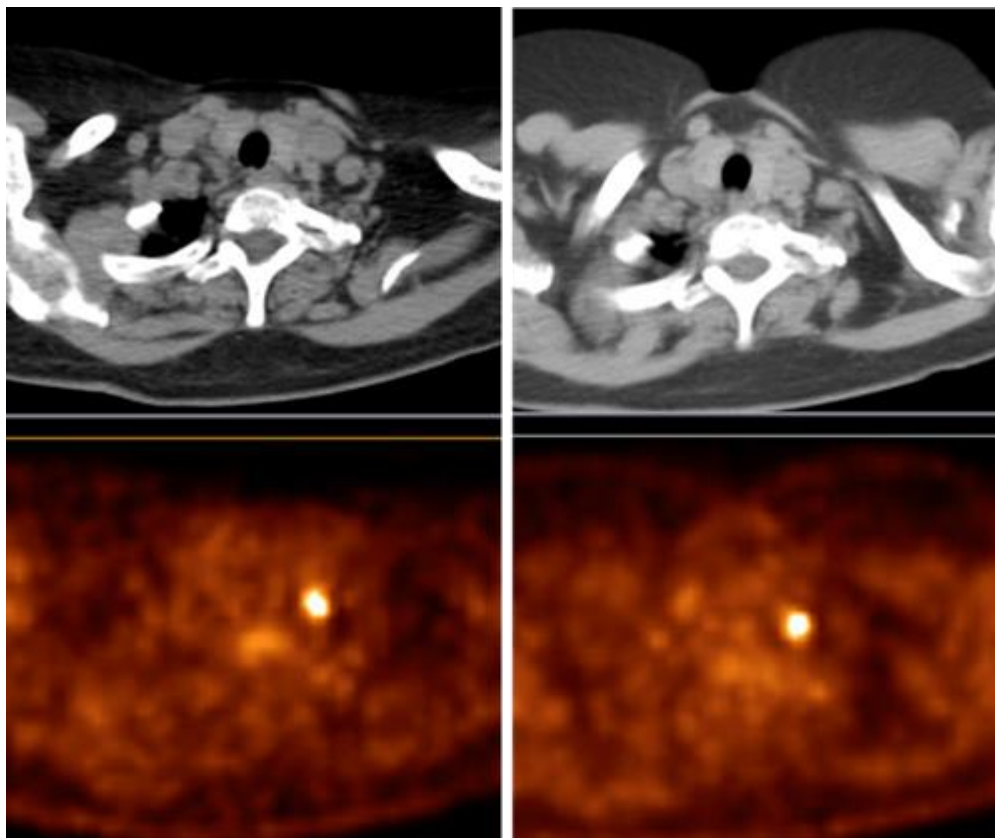
Rożpoznanie	Rak jamy ustnej i języka	Rak nosogardła	Rak gardła	Rak migdałka podniebienneo	Guz ślinianki	Rak krtani	Rak przełyku	Czerniak złośliwy	Chłoniak złośliwy	Guz szyi
Cala grupa										
Zmiany łile/węzłowe	27/12	47/20	18/16	18/10	15/12	19/14	11/10	17/15	13/26	10/8
Średnia wieku=SD	59±11	56±15	60±9	62±8	65±11	63±11	57±14	61±13	54±19	60±9
Zakres	32-72	22-93	45-77	47-78	53-93	52-77	25-73	29-82	21-83	35-69
Kobiety										
Zmiany łile/węzłowe	9/3	16/4	3/2	3/4	7/3	2/3	2/1	4/6	5/17	3/2
Średnia wieku=SD	50±14	58±17	65±10	57±9	68±8	68±11	43±19	71±10	59±14	58±14
Zakres	32-72	22-93	53-77	47-69	53-79	52-77	25-62	56-82	35-83	35-69
Mężczyźni										
Zmiany łile/węzłowe	18/9	31/16	15/14	15/6	8/9	17/11	9/9	13/9	8/9	7/6
Średnia wieku=SD	63±6	55±17	59±8	63±7	62±12	62±11	62±8	58±12	48±22	62±6
Zakres	50-71	25-71	45-69	51-78	53-93	28-71	48-73	29-73	21-73	54-69



Ryc.33. Wzrost aktywności metabolicznej w obszarze zmiany złośliwej: rak migdałka podniebiennego



Ryc.34. Wzrost aktywności metabolicznej w obszarze zmiany złośliwej: rak krtani



Ryc.35. Wzrost aktywności metabolicznej w obszarze zmiany złośliwej: przerzutowy węzeł chłonny

Zgodnie z hipotezą Warburga oraz dostępną literaturą [39,41,84-87], aktywność metaboliczna w obszarze zmian niezłośliwych jest niższa i wykazuje tendencję malejącą

w czasie, w porównaniu do obszarów objętych patologią o charakterze złośliwym. Uzyskane wyniki wskazują również, że zmiany odczynowo-zapalne mogą wykazywać istotnie rosnącą w czasie aktywność metaboliczną (SUV) i wpływać tym samym na skuteczność diagnostyki różnicowej.

Najliczniejszą wśród badanych była grupa *rak nosogardła* (47 zmian litych, 20 węzłowych). Mnogie zmiany zaobserwowano także w grupach *rak jamy ustnej i języka* oraz *gardła*. Najrzadziej występującą jednostką chorobą okazał się być *guz szyi*. Badana grupa wykazuje cechy zgodne z aktualną epidemiologią nowotworów regionu głowy i szyi: nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi częściej występowały u mężczyzn w wieku podeszłym, zaobserwowano także „fenomen epidemiologiczny” [57,87-88].

Analiza wartości parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: zmiany złośliwe

Rak jamy ustnej i języka

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $5,79 \pm 2,27$ i $3,87 \pm 1,68$, w fazie II: $6,52 \pm 2,56$ oraz $4,25 \pm 1,86$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test t dla zmiennych zależnych).

Zmiany lite

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $5,63 \pm 1,99$ i $3,58 \pm 1,47$, w fazie II: $6,23 \pm 2,20$ i $3,91 \pm 1,64$ (istotny wzrost SUVmax, SUVmean z $p < 0,001$).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania SUVmax, SUVmean wyniosły: $6,17 \pm 2,88$ i $4,53 \pm 1,99$, w fazie II: $7,19 \pm 3,22$ i $5,02 \pm 2,15$ (istotny wzrost SUVmax, SUVmean z $p < 0,001$).

Rak nosogardła

Otrzymano następujące wartości SUV w obrębie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe $5,62 \pm 3,47$ i $3,87 \pm 2,57$, w fazie II: $6,17 \pm 3,75$ i $4,19 \pm 2,77$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Zmiany lite

W I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $5,31 \pm 2,83$ i $3,67 \pm 2,35$, w fazie II: $5,84 \pm 3,03$ i $3,92 \pm 2,53$ (istotny wzrost SUVmax, SUVmean z $p < 0,001$).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean wyniosły: $6,34 \pm 4,67$ i $4,34 \pm 3,02$, w fazie II: $6,95 \pm 4,82$ oraz $4,84 \pm 3,23$ (istotny wzrost SUVmax, SUVmean z $p < 0,001$).

Rak gardła

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe $6,60 \pm 3,39$ i $4,51 \pm 2,58$, w II fazie: $7,25 \pm 3,49$ i $4,98 \pm 2,69$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Zmiany lite

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $6,23 \pm 3,55$, $4,36 \pm 2,88$, w fazie II: $6,93 \pm 3,56$, $4,84 \pm 2,94$ (istotny wzrost z $p < 0,001$).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania SUVmax, SUVmean wyniosły: $7,01 \pm 3,25$ i $4,68 \pm 2,29$, w fazie II: $7,60 \pm 3,49$ i $5,13 \pm 2,46$. **Wzrost** aktywności metabolicznej w grupie zmian węzłowych był

istotny statystycznie: $p=0,02$ dla wartości SUVmax oraz $p=0,01$ dla wartości SUVmean (test t dla zmiennych zależnych).

Rak migdałka podniebiennego

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe $5,78\pm 3,70$ i $3,74\pm 2,34$, w fazie II: $6,04\pm 3,59$, $3,93\pm 2,56$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie: $p=0,02$ dla wartości SUVmax oraz $p=0,01$ dla wartości SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Guzy

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $4,64\pm 2,71$, $3,03\pm 1,72$, w fazie II: $5,13\pm 2,83$, $3,19\pm 1,79$ (istotny wzrost z $p<0,001$ w obu przypadkach).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $7,85\pm 4,46$ i $5,03\pm 2,82$, w fazie opóźnionej: $7,70\pm 4,35$ i $4,96\pm 2,91$. Spadek aktywności metabolicznej w grupie zmian węzłowych był nieistotny statystycznie: $p=0,33$ dla wartości SUVmax oraz $p=0,65$ dla SUVmean (test t dla zmiennych zależnych).

Guz ślinianki przyusznej lub podżuchwowej

Otrzymano następujące wartości SUV w obszarze *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe $6,06\pm 3,25$ i $3,75\pm 2,06$, w fazie II: $6,32\pm 3,39$ i $4,05\pm 2,47$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **nieistotny** statystycznie: $p=0,053$ dla wartości SUVmax oraz **nieistotny** z $p=0,12$ dla wartości SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Guzy

W I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean wyniosły: $6,32 \pm 3,52$ i $3,74 \pm 2,13$, w fazie II: $6,45 \pm 3,41$ i $3,86 \pm 2,16$ (test t dla zmiennych zależnych; nieistotny wzrost wartości SUVmax w czasie z $p=0,31$ oraz istotny z $p<0,001$ dla SUVmean).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $5,73 \pm 3,00$ i $3,84 \pm 2,06$, w fazie II: $6,16 \pm 3,51$ oraz $4,29 \pm 2,89$. Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian węzłowych był nieistotny statystycznie: $p=0,13$ dla wartości SUVmax oraz $p=0,24$ dla wartości SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Rak krtani

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie zmian litych i węzłowych: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $6,28 \pm 3,74$ i $4,35 \pm 2,76$, w fazie II: $6,97 \pm 3,92$ i $4,75 \pm 2,95$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p<0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Guzy

W I fazie badania SUVmax, SUVmean wyniosły: $5,91 \pm 3,49$ i $3,99 \pm 2,42$, w fazie II: $6,62 \pm 3,56$ i $4,45 \pm 2,49$ (istotny wzrost SUVmax z $p=0,003$, SUVmean z $p=0,001$).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $6,78 \pm 4,15$, $4,84 \pm 3,21$, w fazie II: $7,44 \pm 4,47$, $5,16 \pm 3,54$ (istotny wzrost wartości SUVmax z $p=0,006$, SUVmean z $p=0,02$).

Rak przełyku

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean - $6,37 \pm 2,97$ i $4,26 \pm 1,98$, w fazie II: $7,37 \pm 3,27$ i $5,12 \pm 2,49$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test t dla zmiennych zależnych).

Guzy

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $7,15 \pm 2,71$ i $4,70 \pm 1,92$, w fazie II: $8,11 \pm 2,98$ i $5,38 \pm 2,49$ (istotny wzrost SUVmax z $p = 0,008$, SUVmean z $p = 0,005$).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania SUVmax, SUVmean wyniosły: $5,51 \pm 3,15$, $3,78 \pm 2,04$, w fazie II: $6,57 \pm 3,53$ i $4,83 \pm 2,60$ (test kolejności par Wilcoxona; istotny wzrost SUVmax, SUVmean z $p = 0,005$).

Czerniak złośliwy

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean wyniosły $6,44 \pm 3,24$, $4,14 \pm 2,07$, w fazie II: $7,22 \pm 3,42$, $4,56 \pm 2,29$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Guzy

W I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $5,02 \pm 1,87$ i $3,16 \pm 1,18$, w fazie II: $5,63 \pm 1,80$ oraz $3,40 \pm 1,31$. Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych był istotny statystycznie: $p = 0,004$ dla wartości SUVmax oraz $p = 0,03$ dla wartości SUVmean (test t dla zmiennych zależnych).

Przerzutowe węzły chłonne

Wartości SUVmax, SUVmean wyniosły w I fazie badania: $8,04 \pm 3,76$ i $5,25 \pm 2,33$, w fazie II: $9,02 \pm 3,95$ i $5,87 \pm 2,48$. Wzrost aktywności metabolicznej w grupie przerzutowych węzłów chłonnych był istotny statystycznie: $p=0,004$ dla wartości SUVmax oraz $p=0,04$ dla wartości SUVmean (test t dla zmiennych zależnych).

Chłoniak złośliwy

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $5,78 \pm 3,32$ i $3,72 \pm 2,05$, w fazie II: $6,35 \pm 3,74$ i $4,09 \pm 2,33$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p<0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Guzy

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $5,49 \pm 2,72$ i $3,56 \pm 2,08$, w fazie II: $5,85 \pm 2,96$ oraz $3,73 \pm 2,00$ (test t dla zmiennych zależnych; p dla SUVmax, SUVmean: 0,10 i 0,40).

Węzły chłonne

W I fazie badania SUVmax, SUVmean: $5,92 \pm 3,63$ i $3,81 \pm 2,07$, w fazie II: $6,59 \pm 4,10$, $4,28 \pm 2,49$ (test kolejności par Wilcoxona; istotny wzrost wartości obu parametrów z $p<0,001$).

Guz szyi

Otrzymano następujące wartości SUV w grupie *zmian litych i węzłowych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $6,23 \pm 3,85$, $4,29 \pm 2,74$, w fazie II: $6,59 \pm 3,89$, $4,60 \pm 2,87$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p=0,048$ dla wartości SUVmax oraz **istotny** z $p=0,039$ dla wartości SUVmean (test kolejności par Wilcozona).

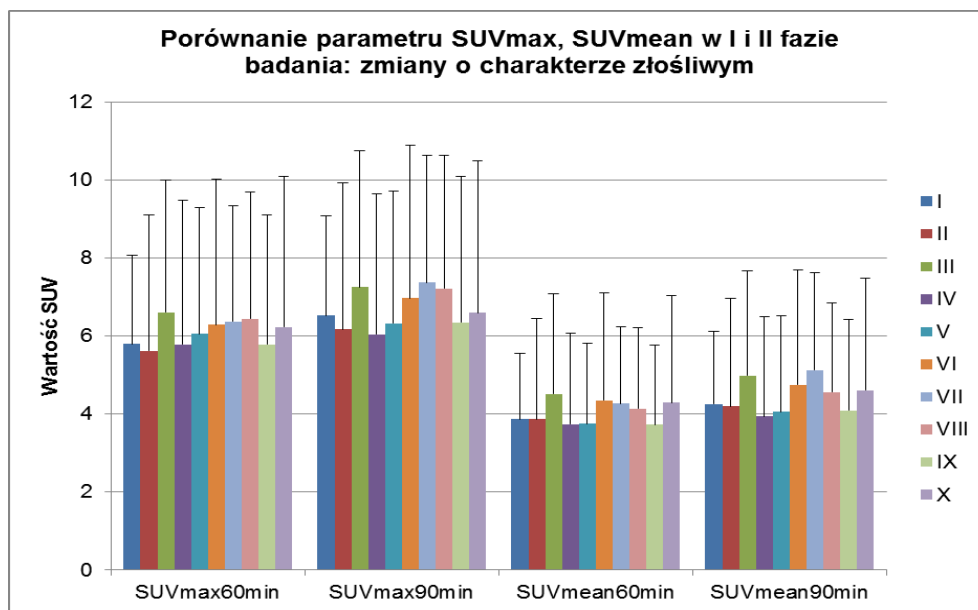
Guzy

W I fazie badania SUVmax, SUVmean były równe: $7,66 \pm 3,74$ i $5,33 \pm 2,61$, w fazie II: $7,98 \pm 3,73$ i $5,62 \pm 2,59$ (test t dla zmiennych zależnych; nieistotny wzrost wartości SUVmax z $p=0,21$ i SUVmean z $p=0,19$).

Przerzutowe węzły chłonne

W I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $4,45 \pm 3,38$ i $2,98 \pm 2,43$, w fazie II: $4,85 \pm 3,57$ oraz $3,32 \pm 2,84$ (test kolejności par Wilcozona; nieistotny wzrost wartości SUVmax, SUVmean z przybliżoną wartością p: 0,12 i 0,13).

Rycina 36. przedstawia wartość parametrów SUVmax i SUVmean w badanej grupie zmian złośliwych bez podziału na guzy i węzły chłonne (wszystkie zmiany złośliwe w całej grupie określonej jednostką chorobową).



Ryc.36. Porównanie parametru SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania

¹⁸F-FDG PET/CT: zmiany o charakterze złośliwym Legenda: I-XI rozpoznanie: rak jamy ustnej i języka (I), rak nosogardła (II), rak gardła (III), rak migdałka podniebiennego (IV), guz ślinianki (V), rak krtani (VI), rak przełyku (VII), czerniak złośliwy (VIII), chłoniak złośliwy (IX), guz szyi (X)

W **tabeli 14.** umieszczono szczegółową charakterystykę wartości parametru SUV z podziałem na zmiany lite i węzłowe.

Tab.14. Wartość parametrów SUV_{max}, SUV_{mean} w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: analiza szczegółowa

Rozpoznanie	Rak jamy ustnej i języka		Rak nosogardła		Rak gardła		Rak migdałka podniebniowego		Guz ślinianki		Rak trzani		Rak przełyku		Czerwiak żółty		Chłoniak żółty		Guz szyi	
	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł	Guz	Węzeł
Parametr/Typ zmiany																				
SUV _{max} 60mm±SD	5,63±1,99	6,17±2,88	5,31±2,83	6,34±4,67	6,23±3,55	7,01±3,25	4,64±2,71	7,85±4,46	6,32±3,52	5,73±3,00	5,91±3,49	6,78±4,15	7,15±2,71	5,51±3,15	5,02±1,87	8,04±3,76	5,49±2,72	5,92±3,63	7,66±3,74	4,45±3,38
Zakres	2,72-8,80	2,65-12,30	2,20-14,40	2,26-15,10	2,40-15,30	2,47-12,30	2,32-11,50	2,50-13,70	2,49-12,50	2,50-11,70	2,21-14,00	2,11-13,90	3,09-12,00	2,69-9,90	2,63-8,10	2,52-14,70	2,31-10,60	2,30-16,10	2,59-12,10	2,22-12,60
SUV _{mean} 90mm±SD	6,23±2,20	7,19±3,22	5,84±3,03	6,93±4,82	6,93±3,56	7,60±3,49	5,13±2,83	7,70±4,35	6,45±3,41	6,16±3,51	6,62±3,56	7,44±4,47	8,11±2,98	6,57±3,53	5,63±1,80	9,02±3,95	5,85±2,96	6,59±4,10	7,98±3,73	4,85±3,57
Zakres	2,87-10,50	2,49-13,40	2,32-16,10	2,39-15,60	3,00-14,60	2,56-13,40	2,52-11,70	2,30-12,90	2,50-12,60	2,50-13,10	2,99-14,20	2,28-14,60	3,00-12,50	3,38-11,50	3,08-9,10	2,65-14,60	2,60-11,90	2,20-18,30	3,05-12,90	2,74-13,50
SUV _{mean} 60mm±SD	3,58±1,47	4,53±1,99	3,67±2,35	4,34±3,02	4,36±2,88	4,68±2,29	3,03±1,72	5,03±2,82	3,74±2,13	3,84±2,06	3,99±2,42	4,84±3,21	4,70±1,92	3,78±2,04	3,16±1,18	5,25±2,33	3,56±2,08	3,81±2,07	5,33±2,61	2,98±2,43
Zakres	1,56-6,90	1,48-8,30	1,30-12,90	1,62-10,30	1,50-11,60	1,83-8,50	1,30-7,90	1,30-9,00	1,50-7,80	1,88-8,10	1,74-10,40	1,49-10,70	1,50-7,90	2,00-6,80	1,64-5,70	1,50-8,30	1,20-6,90	1,50-9,00	1,50-8,50	1,45-8,90
SUV _{mean} 90mm±SD	3,91±1,64	5,02±2,15	3,92±2,53	4,84±3,23	4,84±2,94	5,13±2,46	3,19±1,79	4,96±2,91	3,86±2,16	4,29±2,89	4,45±2,49	5,16±3,54	5,38±2,49	4,83±2,60	3,40±1,31	5,87±2,48	3,73±2,00	4,28±2,49	5,62±2,59	3,32±2,84
Zakres	1,60-7,50	1,70-8,70	1,49-14,40	1,76-11,50	1,70-11,70	1,86-10,20	1,44-8,10	1,10-8,50	1,50-8,10	1,80-11,20	1,89-10,60	1,37-11,80	1,30-9,90	2,39-8,90	1,64-6,40	1,90-10,10	1,50-7,30	1,60-11,20	1,40-9,50	1,82-10,30

Kolorem bordowym oznaczono w tabeli jedyną grupę zmian o charakterze złośliwym, w której zauważono istotny statystycznie spadek aktywności metabolicznej w czasie: przerzutowe węzły chłonne w grupie *rak migdalka podniebiennego*.

Tabela 15 przedstawia wyniki przeprowadzonych testów (wartość p, wskazanie tendencji zmian w czasie: wzrost, spadek).

Tab.15. Opis statystyczny zmian aktywności metabolicznej w czasie w grupach zmian złośliwych

Rozpoznanie/Mierzona wielkość	SUVmax 60 i 90min	SUVmean 60 i 90min	Zmiana wartości SUV w czasie - wniosek
r.jamy ustnej i języka	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost
r.nosogardła	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost
r.gardła	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost
r.migdałka podniebiennego	p=0,02	p=0,01	istotny wzrost
r.krtani	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost
r.przetyku	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost
guz szyi (CUP)	p=0,048	p=0,039	istotny wzrost
guz ślinianki	p=0,053	p=0,12	wzrost istotny/nieistotny
czerniak złośliwy	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost
chłoniak złośliwy	p<0,001	p<0,001	istotny wzrost

Analiza wartości RI-SUVmax w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT

Wyznaczono wartość RI-SUVmax w dziesięciu grupach zmian patologicznych (litych i węzłowych) jako przeciętnej wartości obliczonej na podstawie zmian procentowych w każdej z grup (wartość średnią wyznaczono z całego zestawu wskaźników retencji, nie obliczano przeciętnej wartości dla całej grupy przy pomocy pojedynczego pomiaru z całej grupy zmian). Wyznaczono wartość procentową zmian aktywności metabolicznej w czasie dla całej grupy zmian złośliwych w obrębie rozpoznań oraz zmian w obszarze guzów i węzłów chłonnych. Sprawdzono różnice w aktywności metabolicznej mierzonej współczynnikiem RI-SUVmax guzów i węzłów chłonnych w całej grupie i pomiędzy grupami określonymi jednostką chorobową.

Rak jamy ustnej i języka

Otrzymano następujące wartości RI-SUVmax w całej grupie zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych: $13\% \pm 12\%$, $11\% \pm 10\%$ oraz $17\% \pm 16\%$. Wartości mieściły się w przedziale: -10% do 53%, -10% do 36%, -6% do 53%. Zgodnie z wynikiem testu t-Studenta, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne w przebiegu *raka jamy ustnej i języka* nie różniła się istotnie z $p=0,16$.

Rak nosogardła

RI-SUVmax w całej grupie zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych: $12\% \pm 14\%$, $12\% \pm 14\%$ oraz $12\% \pm 12\%$. Wartości mieściły się w przedziale: -9% do 51%, -9% do 51%, -8% do 36%. Zgodnie z wynikiem testu U Manna-Whitneya, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne w przebiegu *raka nosogardła* nie różniła się istotnie z $p=0,89$.

Rak gardła

Otrzymano następujące wartości RI-SUVmax w całej grupie zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych: $12\% \pm 12\%$, $14\% \pm 10\%$ oraz $10\% \pm 14\%$. Wartości mieściły się w przedziale: -9% do 46%, -5% do 32%, -9% do 46%. Zgodnie z wynikiem testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne w przebiegu *raka gardła* nie różniła się istotnie z $p=0,34$.

Rak migdałka podniebiennego

Otrzymano następujące wartości RI-SUVmax w całej grupie zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych: $7\% \pm 11\%$, $12\% \pm 10\%$ oraz $-2\% \pm 6\%$ i mieściły się w przedziale: -12% do 32%, -4% do 32%, -12% do 8%. Zaobserwowano spadek aktywności metabolicznej przerzutowych węzłów chłonnych w przebiegu nowotworu złośliwego migdałków podniebiennych jako jedyne go przypadku w grupie wszystkich analizowanych zmian złośliwych. Zgodnie z wynikiem testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne **różniła się istotnie z $p=0,006$.**

Guz ślinianki przyusznej lub podżuchwowej

RI-SUVmax w całej grupie zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych: $5\% \pm 12\%$, $4\% \pm 10\%$ oraz $7\% \pm 15\%$. Wartości RI-SUVmax dla wszystkich zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych mieściły się w przedziale: -16% do 41%, -11% do 28%, -16% do 41%. Zgodnie z wynikiem testu t dla zmiennych niepowiązanych, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne w przebiegu patologii ślinianek nie różniła się istotnie z $p=0,53$.

Rak krtani

Otrzymano następujące wartości RI-SUVmax w całej grupie zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych: $14\% \pm 17\%$, $17\% \pm 19\%$ oraz $11\% \pm 14\%$ i mieściły się w przedziale: -14% do 66%, -14% do 66%, -13% do 36%. Zgodnie z wynikiem testu t dla zmiennych niezależnych, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne w przebiegu patologii krtani nie różniła się istotnie z $p=0,35$.

Rak przełyku

Otrzymano następujące wartości RI-SUVmax dla wszystkich zmian złośliwych, guzów oraz węzłów chłonnych: $18\% \pm 14\%$, $14\% \pm 16\%$ oraz $23\% \pm 12\%$. Wartości RI-SUVmax dla wszystkich zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych mieściły się w przedziale: -9% do 42%, -9% do 42%, **+6%** do 41%. Zgodnie z wynikiem testu t, wartość wskaźnika RI-SUVmax zmian litych i węzłów chłonnych nie różniła się istotnie z $p=0,19$.

Czerniak złośliwy

Otrzymano następujące wartości RI-SUVmax w całej grupie zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych: $15\% \pm 19\%$, $15\% \pm 18\%$ oraz $15\% \pm 21\%$. Wartości RI-SUVmax dla wszystkich zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych mieściły się w przedziale: -18% do 77%, -8% do 47%, -18% do 77%. Zgodnie z wynikiem testu U Manna-Whitneya, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne w przebiegu czerniaka złośliwego nie różniła się istotnie z $p=0,82$.

Chłoniak złośliwy

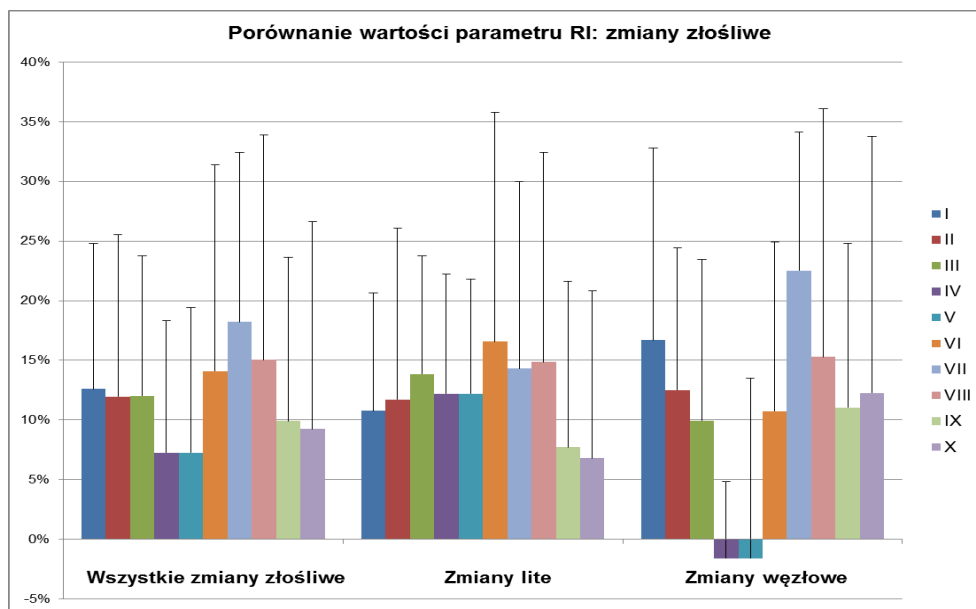
Wartość RI-SUVmax dla wszystkich zmian złośliwych, guzów oraz węzłów chłonnych: $10\% \pm 14\%$, $8\% \pm 14\%$ oraz $11\% \pm 14\%$. Wartości RI-SUVmax dla wszystkich zmian

złośliwych, guzów i węzłów chłonnych mieściły się w przedziale: -13% do 51%, -13% do 32%, -13% do 51%. Zgodnie z wynikiem testu U Manna-Whitneya, wartość RI-SUVmax zmian litych i węzłowych nie różniła się istotnie z $p=0,54$.

Guz szyi

Otrzymano następujące wartości RI-SUVmax dla wszystkich zmian złośliwych, guzów oraz węzłów chłonnych: $9\% \pm 17\%$, $7\% \pm 14\%$ oraz $12\% \pm 22\%$. Wartości RI-SUVmax dla wszystkich zmian złośliwych, guzów i węzłów chłonnych mieściły się w przedziale: -22% do 48%, -11% do 39%, -22% do 48%. Zgodnie z wynikiem testu t dla zmiennych niezależnych, wartość wskaźnika RI-SUVmax pomiędzy grupami: zmiany lite, węzły chłonne nie różniła się istotnie z $p=0,52$.

Rycina 37. przedstawia wartość parametru RI-SUVmax w grupie zmian złośliwych (bez podziału na typ zmiany), w **tabeli 16.** umieszczono szczegółowe dane dotyczące wartości wskaźnika RI w obszarze zmian litych i węzłowych z podziałem na grupy określone rozpoznaniem.



Ryc.37. Porównanie parametru RI-SUVmax: zmiany o charakterze złośliwym

Legenda: I-XI rozpoznanie: rak jamy ustnej i języka (I), rak nosogardła (II), rak gardła(III), rak migdałka podniebiennego (IV), guz ślinianki (V), rak krtani (VI), rak przełyku (VII), czerniak złośliwy (VIII), chłoniak złośliwy (IX), guz szyi (X)

Tab.16. Porównanie parametru RI: zmiany złośliwe – analiza szczegółowa

<i>Rozpoznanie</i>	<i>Typ zmiany</i>	<i>Średnia wartość RI±SD</i>	<i>Zakres</i>
<i>Nowotwór złośliwy jamy ustnej i języka</i>	Guz	11%±10%	-10%-36%
	Węzeł	17%±16%	-6%-53%
<i>Nowotwór złośliwy nosogardła</i>	Guz	12%±14%	-9%-51%
	Węzeł	12%±12%	-8%-36%
<i>Nowotwór złośliwy gardła</i>	Guz	14%±10%	-5%-10%
	Węzeł	10%±14%	-9%-46%
<i>Guz migdałka podniebiennego</i>	Guz	12%±10%	-4%-32%
	Węzeł	-2%±6%	-12%-8%
<i>Guz ślinianki przyusznej lub podżuchwowej</i>	Guz	4%±10%	-11%-28%
	Węzeł	7%±15%	-16%-41%
<i>Rak krtani</i>	Guz	17%±19%	-14%-66%
	Węzeł	11%±14%	-13%-36%
<i>Rak części szyjnej przełyku</i>	Guz	14%±16%	-9%-42%
	Węzeł	23%±12%	6%-41%
<i>Czerniak złośliwy</i>	Guz	15%±18%	-8%-47%
	Węzeł	15%±21%	-18%-77%
<i>Chłoniak złośliwy</i>	Guz	8%±14%	-13%-32%
	Węzeł	11%±14%	-13%-51%
<i>Guz szyi</i>	Guz	7%±14%	-11%-39%
	Węzeł	12%±22%	-22%-48%

Analiza wartości SUVmax, SUVmean w obu fazach badania: analiza ogólna

Badano 338 zmian o charakterze złośliwym: 195 zmian litych oraz 143 zmian węzłowych (w tym węzły przerzutowe oraz węzły chłonne złośliwe w przebiegu *chłoniaka złośliwego*). W części poświęconej analizie szczegółowej aktywności metabolicznej zmian złośliwych wykazano, że zmiany węzłowe u chorych z rozpoznaniem *chłoniak złośliwy* wykazują podobne tendencje w zakresie aktywności metabolicznej i nie wymagają wyłączenia z analizy ogólnej. Szczegółowe dane epidemiologiczne, jako opisane w części szczegółowej, nie zostały przedstawione w analizie ogólnej.

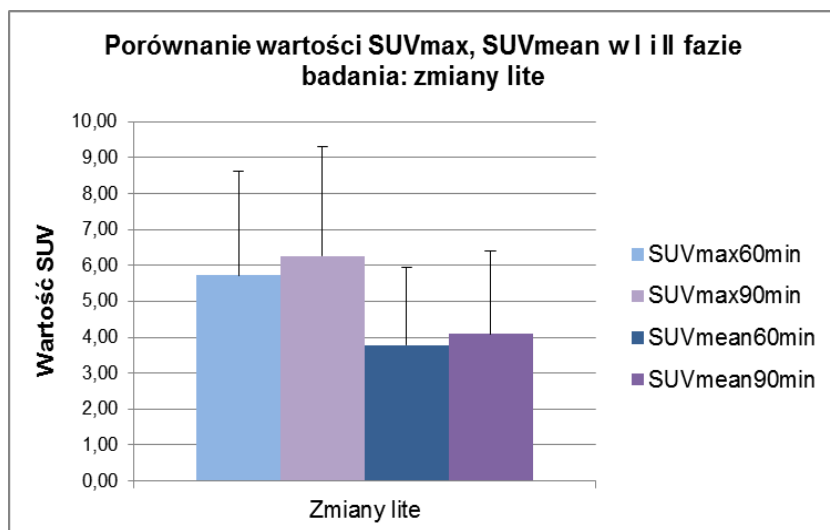
Zmiany złośliwe poddano analizie w następujących grupach: zmiany lite (guzy), zmiany węzłowe (przerzutowe węzły chłonne oraz węzły chłonne u chorych z rozpoznaniem *chłoniak złośliwy*), wszystkie zmiany złośliwe (guzy, węzły chłonne). Dane porównywano w dwóch grupach: SUVmax w I i II fazie badania oraz SUVmean w I i II fazie badania.

Guzy

Otrzymano następujące wartości SUV w obszarze *zmian litych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean były równe: $5,72 \pm 2,92$ i $3,79 \pm 2,16$, w fazie II: $6,27 \pm 3,03$ oraz $4,09 \pm 2,30$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Wyniki przedstawia **rycina 38**.



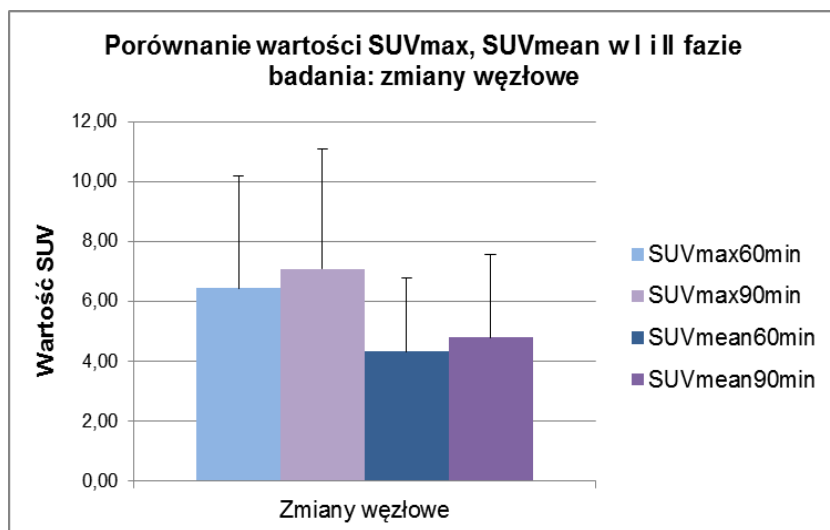
Ryc.38. Porównanie wartości SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT: zmiany lite (guzy)

Węzły chłonne

Otrzymano następujące wartości parametru SUV w obszarze *węzłów chłonnych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean wyniosły: $6,44 \pm 3,74$ i $4,33 \pm 2,46$, w fazie II: $7,08 \pm 4,00$ i $4,80 \pm 2,76$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian węzłowych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcoxona).

Rycina 39. przedstawia wartość parametru SUVmax, SUVmean w grupie patologicznych węzłów chłonnych:



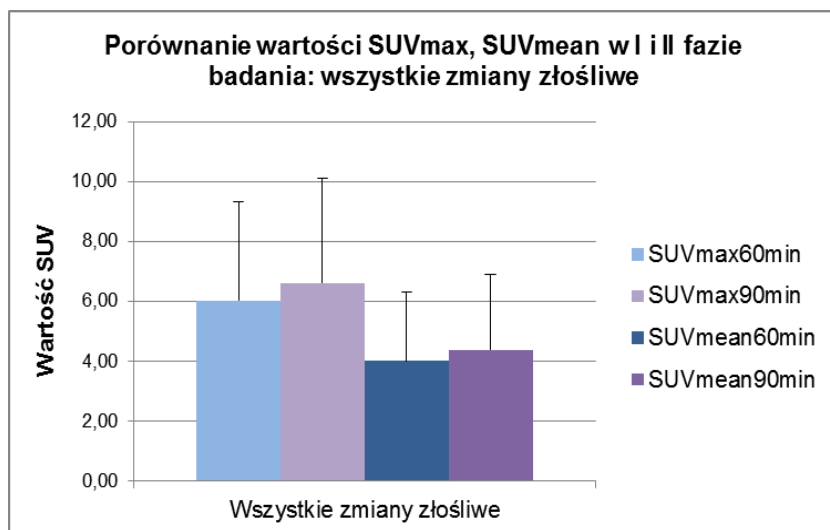
Ryc.39. Porównanie wartości SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT: zmiany węzłowe

Wszystkie zmiany złośliwe

Otrzymano następujące wartości parametru SUV w grupie *wszystkich zmian złośliwych*: w I fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT SUVmax, SUVmean wyniosły $6,03 \pm 3,30$ i $4,02 \pm 2,30$, w fazie II: $6,62 \pm 3,49$ i $4,39 \pm 2,52$.

Wzrost aktywności metabolicznej w grupie zmian litych i węzłowych był **istotny** statystycznie z $p < 0,001$ dla wartości SUVmax i SUVmean (test kolejności par Wilcozona).

Rycina 40. przedstawia wartość parametru SUVmax, SUVmean w grupie wszystkich zmian złośliwych:



Ryc.40. Porównanie wartości SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania

¹⁸F-FDG PET/CT: wszystkie zmiany złośliwe

Tabela 17 przedstawia szczegółowe dane dotyczące wartości parametru SUVmax, SUVmean w grupie zmian złośliwych: guzy, węzły chłonne, wszystkie zmiany złośliwe.

Tab.17. Zestawienie wartości parametru SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania

¹⁸F-FDG PET/CT

Parametr/Zmiany	Zmiany lite	Zmiany węzłowe	Wszystkie zmiany złośliwe
SUVmax60min±SD	5,72±2,92	6,44±3,74	6,03±3,30
Zakres	2,20-15,30	2,11-16,10	2,11-16,10
SUVmax90min±SD	6,27±3,03	7,08±4,00	6,62±3,49
Zakres	2,32-16,10	2,20-18,30	2,20-18,30
SUVmean60min±SD	3,79±2,16	4,33±2,46	4,02±2,30
Zakres	1,20-12,90	1,30-10,70	1,20-12,90
SUVmean90min±SD	4,09±2,30	4,80±2,76	4,39±2,52
Zakres	1,30-14,40	1,10-11,80	1,10-14,40

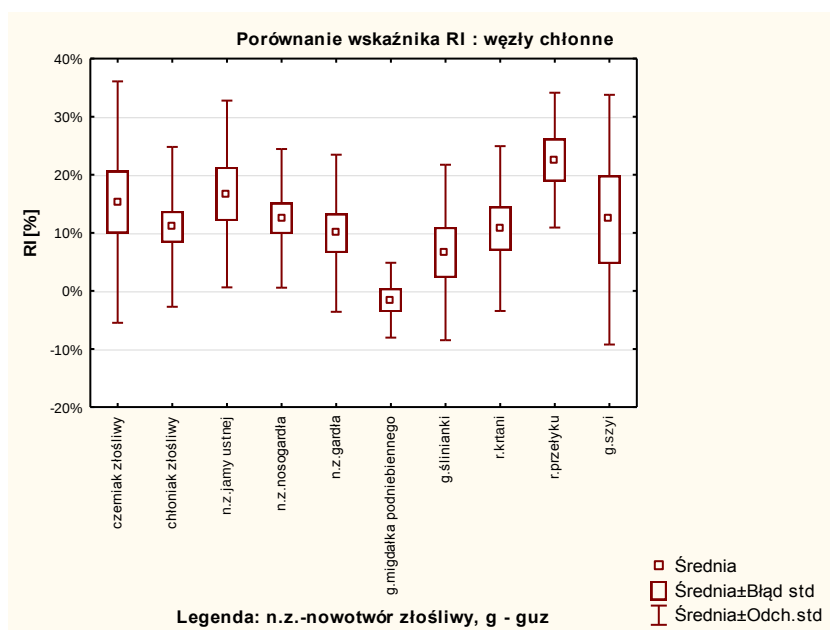
Analiza wartości RI-SUVmax w grupie zmian złośliwych

W obszarze zmian litych wartość wskaźnika RI była równa 12%±14%, przedział wartości: -14% do 66%, w obrębie zmian węzłowych: 12%±15%, przedział wartości: -22% do 77%. Po połączeniu grup otrzymano wartość RI-SUVmax 12%±14%, przedział wartości: -22% do 77%. Zgodnie z wynikiem testu U Manna-Whitneya, aktywność metaboliczna zmian litych i węzłowych nie różniła się istotnie z $p=0,92$.

Wskaźnik retencji we wszystkich obszarach objętych analizą przyjął tę samą wartość średnią i porównywalne odchylenia standardowe, toteż zrezygnowano z graficznej reprezentacji otrzymanych wyników. Rozkład danych RI-SUVmax charakteryzował wysoki stopień pokrycia bez istotnych odchylen wartości.

Porównano aktywność metaboliczną zmian litych i węzłowych między grupami rozpoznania. Zgodnie z testem Kruskala-Wallisa, aktywność metaboliczna wyrażona jako RI-SUVmax nie różniła się istotnie pomiędzy grupami rozpoznania z $p=0,55$ dla guzów, natomiast aktywność metaboliczna węzłów chłonnych okazała się istotnie różna z $p=0,007$.

Rycina 41. przedstawia stopień pokrywania się wartości RI-SUVmax poszczególnych grup węzłów chłonnych.



Ryc.41. Porównanie wartości wskaźnika RI-SUVmax – węzły chłonne

Grupa przerzutowych węzłów chłonnych w przebiegu patologii złośliwej migdałka podniebiennego istotnie różniła się od pozostałych grup węzłowych.

Podsumowanie części 4.1.3

Najwyższe wartości parametru SUVmax w I i II fazie badania zaobserwowano w następujących grupach: *czerniak złośliwy* (zmiany węzłowe: $8,04 \pm 3,76$ i $9,02 \pm 3,95$, istotny wzrost wartości o 0,98 z $p=0,004$), *rak migdałka podniebiennego* (zmiany węzłowe: $7,85 \pm 4,46$ i $7,70 \pm 4,35$, nieistotny spadek wartości o 0,15 z $p=0,33$) oraz *guz szyi* (zmiany lite: $7,66 \pm 3,74$ i $7,98 \pm 3,73$, nieistotny wzrost wartości o 0,32 z $p=0,21$).

Najmniej aktywne metabolicznie były zmiany w grupach: *guz szyi* (zmiany węzłowe: $4,45 \pm 3,38$ i $4,85 \pm 3,57$, nieistotny wzrost wartości o 0,40 z $p=0,12$), *rak migdałka podniebiennego* (zmiany lite: $4,64 \pm 2,71$ i $5,13 \pm 2,83$, istotny wzrost o 0,49 z $p<0,001$) oraz *czerniak złośliwy* (zmiany lite: $5,02 \pm 1,87$ i $5,63 \pm 1,80$, istotny wzrost wartości o 0,61 z $p=0,004$).

Największą zmienność rozkładu aktywności w I i II fazie badania zauważono w obszarze zmian węzłowych w grupach: *rak krtani* (SD=4,15 i 4,47) oraz *rak migdałka podniebiennego* (SD=4,46 i 4,35).

Najmniejszą zmienność rozkładu aktywności w I i II fazie badania zauważono w obszarze zmian litych w grupach: *czerniak złośliwy* (SD=1,87 i 1,80) oraz *rak jamy ustnej i języka* (SD=1,99 i 2,20).

Parametr RI-SUVmax przyjął najwyższe wartości w grupie *rak przełyku* (wszystkie zmiany: $18\% \pm 14\%$, guzy: $14\% \pm 16\%$, węzły: $23\% \pm 12\%$), najniższe w przebiegu patologii ślinianek (wszystkie zmiany: $5\% \pm 12\%$, guzy: $4\% \pm 10\%$, węzły: $7\% \pm 15\%$). Istotne statystycznie różnice w wartości RI-SUVmax zmian litych i węzłowych zauważono jedynie w grupie *rak migdałka podniebiennego* (wszystkie zmiany: $7\% \pm 11\%$, guzy: $12\% \pm 10\%$, węzły: $-2\% \pm 6\%$).

Największe wahania RI-SUVmax zaobserwowano w grupach wszystkich zmian: *czerniak złośliwy* (-18% do 77%), *rak krtani* (-14% do 66%), najmniejsze: *rak przełyku* (-9% do 42%), *rak migdałka podniebiennego* (-12% do 32%). Najszerzy przedział wartości RI-SUVmax przyjęły guzy w przebiegu *raka krtani* (-44% do 66%) i *raka nosogardła* (-9% do 51%), najwęższy: *raka gardła* (-5% do 10%). Wśród węzłów chłonnych, najszerszy przedział wartości obserwowano w grupie *czerniak złośliwy* (-18% do 77%), najwęższy: *rak migdałka podniebiennego* (+6% do 41%).

Podsumowanie części 4.1

Charakterystyka zmian aktywności metabolicznej oraz świadomość różnego podłoża biologicznego jednostek chorobowych w odniesieniu do metodologii dwufazowych sekwencyjnych badań ^{18}F -FDG PET/CT, wieloaspektowa analiza ilościowa i jakościowa wskazuje, że w końcowej analizie różnicowej badane grupy narządów prawidłowych, patologii łagodnych i złośliwych można traktować jako wykazujące podobieństwo metaboliczne (w poszczególnych grupach). Otrzymane wyniki i dostępna literatura potwierdza zasadność hipotezy Warburga o istotnie wyższej aktywności metabolicznej zmian o charakterze złośliwym względem normy czy innych niż złośliwe, patologii. W badanych grupach jako wykazujące nieco odmienne tendencje metaboliczne, wyróżnić należy struktury mózgu (wyraźnie wysoka i rosnąca w czasie fizjologiczna aktywność metaboliczna względem innych narządów prawidłowych i jako taka wyłączona z analizy końcowej), odczyny popromienne oraz patologie złośliwe migdałka podniebiennego. Różnice w reakcji tkanek patologicznie zmienionych nie wykazały jednak w analizach szczegółowych dostatecznych odchyleń, by istniały podstawy do wyłączenia ich z diagnostyki różnicowej narządów prawidłowych, patologii niezłośliwych i zmian złośliwych w regionie głowy i szyi, przedstawionej w dalszej części pracy.

4.2 Diagnostyka różnicowa: narządy prawidłowe, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Istotą diagnostyki różnicowej i przedmiotem dalszych analiz jest klasyfikacja podejrzanej zmiany jako niezłośliwej bądź złośliwej na podstawie oceny zmian wartości parametru metabolicznego SUVmax oraz RI-SUVmax w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT. Odnosząc się do literatury dotyczącej badań dwufazowych oraz procedur wykonywanych w ZMN WCO, wyznaczono prawdopodobne wartości graniczne parametrów SUVmax oraz RI-SUVmax metodą krzywych ROC z oznaczeniem wskaźników siły testu (AUC, Indeks Youdena), sugerujące obecność patologii w VOI z określoną czułością i swoistością metody [43,62,66,89-91]. Z uwagi na szczegółową charakterystykę epidemiologiczną badanych grup na wielu etapach analizy, pominięto charakterystykę struktury wieku i płci chorych.

Porównanie otrzymanych wyników z piśmiennictwem ograniczała niewielka liczba publikacji naukowych dotycząca stosowania badań opóźnionych w regionie głowy i szyi. Literatura pochodząca z bazy danych NCBI z ostatnich dziesięciu lat wskazuje na duże zainteresowanie badaczy wdrożeniem protokołu dwufazowego z zastosowaniem różnych przesunięć czasowych w diagnostykę różnicową zmian podejrzanych w regionie klatki piersiowej (płuco), miednicy, w obszarze gruczołu sutkowego, żołądka czy mięsaków tkanki kostnej bądź tkanek miękkich, przy czym region głowy i szyi nie został dostatecznie zbadany na równie licznej grupie przypadków [56,62,85-86,90,92-96].

Etapy analizy

Podrozdział **4.2.1** poświęcono analizie różnicowej wszystkich narządów prawidłowych (z wyłączeniem mózdzku), wszystkich zmian niezłośliwych oraz złośliwych.

W części **4.2.2** wyodrębniono następujące grupy: wybrany narząd prawidłowy (wymieniany w literaturze jako reprezentatywny narząd referencyjny [97-98]: naczynie szyjne), zmiany niezłośliwe i złośliwe.

W podrozdziale **4.2.3** porównano wszystkie zmiany niezłośliwe i złośliwe.

Część **4.2.4** poświęcono diagnostyce różnicowej prawidłowych, odczynowo-zapalnych i przerzutowych (lub pierwotnie złośliwych) węzłów chłonnych.

W podrozdziale **4.2.5** badano różnice aktywności metabolicznej zmian łagodnych niewęzłowych i złośliwych litych.

4.2.1 Diagnostyka różnicowa narządów prawidłowych, zmian niezłośliwych i zmian złośliwych

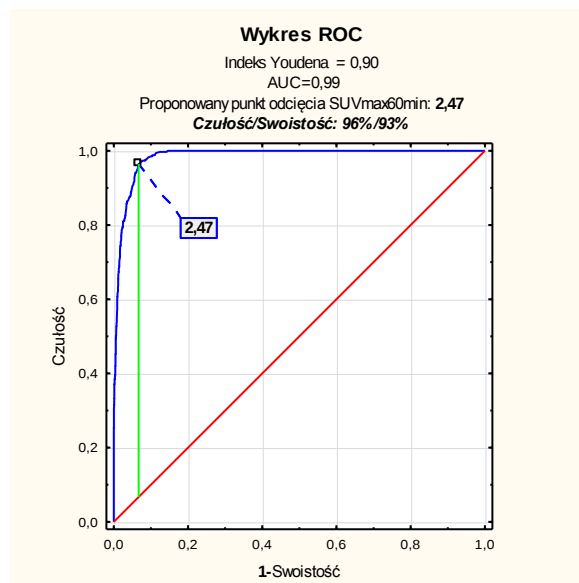
Wszystkie narządy prawidłowe, zmiany niezłośliwe (węzłowe i niewęzłowe), wszystkie zmiany złośliwe (węzłowe, lite)

Badano zmiany aktywności metabolicznej i poszukiwano punktu odcięcia wartości SUVmax oraz RI-SUVmax metodą wykreślenia krzywych ROC w grupach niehomogennych pod względem liczebności zmian. Do grupy włączono 2450 narządów fizjologicznych (9 grup narządów: ślinianka przyuszną, migdałek podniebienny, nasada języka, kręg szyjny, krtań, naczynie szyjne, mięsień karku, gruczoł tarczowy, węzeł chłonny), 163 zmiany niezłośliwe oraz 338 zmian złośliwych. W tej części analizy nie rozróżniano zmian węzłowych i niewęzłowych.

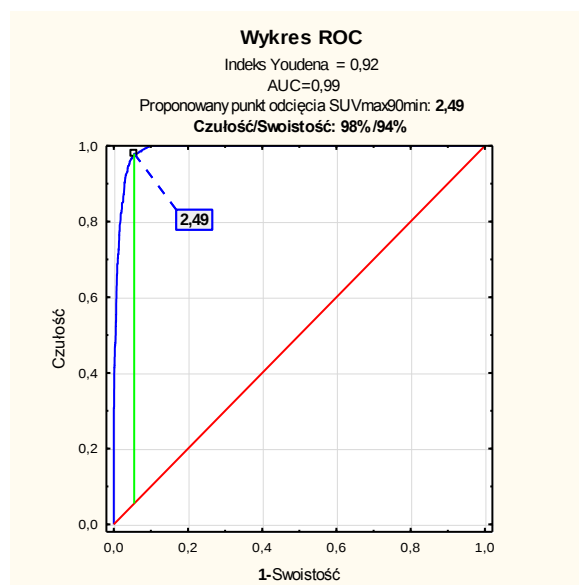
Celem analizy było wyznaczenie wartości granicznej SUVmax oraz RI-SUVmax, która pozwala rozróżnić zmianę łagodną i złośliwą i sprawdzenie, czy różnice w liczebnościach grup wpływają istotnie na wyniki. Porównano istotność statystyczną różnic SUVmax60min (I faza badania) oraz SUVmax90min (II faza badania). Ustalono, że wartości te istotnie różnią się między analizowanymi grupami z $p < 0,001$ w każdym przypadku. Aktywność metaboliczna obszarów niezłośliwych i złośliwych różniła się istotnie zarówno w I, jak i II fazie badania sekwencyjnego dwufazowego ^{18}F -FDG PET/CT. Zmiana aktywności metabolicznej w czasie była istotnie różna z $p < 0,001$ w każdej z grup. Szczegółowe dane uwzględniono we wcześniejszych etapach analizy.

SUVmax60 i SUVmax90min

Wartością graniczną SUVmax, która pozwala rozróżnić struktury łagodne i zmiany złośliwe w I i II fazie badania były 2,47 i 2,49 (**ryc. 42-43**):



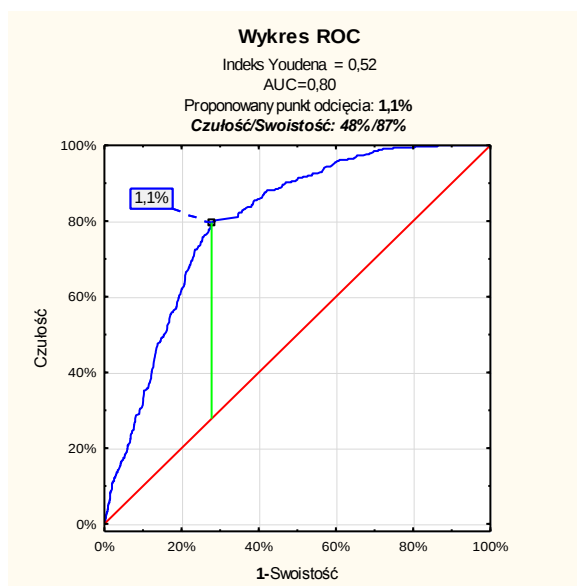
Ryc.42. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości SUVmax60min: wszystkie obszary łagodne i złośliwe



Ryc.43. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości SUVmax90min: wszystkie obszary łagodne i złośliwe

RI-SUV_{max}

Wartość RI-SUV_{max}, która pozwala rozróżnić struktury łagodne (prawidłowe, patologie łagodne) od zmian złośliwych to 1,1%. Wiarygodność testu (Indeks Youdena, AUC) obniżyła istotna różnica w liczebności zmian w porównywanych grupach (**ryc.44**):



Ryc.44. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max}: wszystkie obszary łagodne i złośliwe

Podsumowanie części 4.2.1

Zgodnie z wynikami analizy ROC, II faza badania ¹⁸F-FDG PET/CT zwiększyła czułość i swoistość metody (96%/93% do 98%/94%), a także siłę statystyczną testu. Zgodnie z otrzymanymi wartościami Indeksu Youdena i AUC, wyniki analizy można uznać za wiarygodne. Analiza ROC RI-SUV_{max} wskazuje na wyraźny wpływ dużej liczebności zmian prawidłowych na wynik testu, toteż próby nie należy uznawać za reprezentatywną.

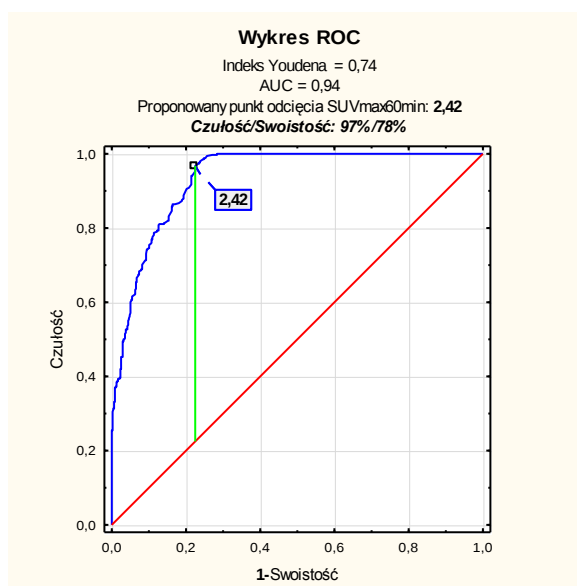
4.2.2 Diagnostyka różnicowa narządów prawidłowych (naczynie szyjne), zmian niezłośliwych i zmian złośliwych

Analizowano 313 narządów prawidłowych, 163 zmiany niezłośliwe, 338 zmian złośliwych. Wartość parametrów SUVmax60min, SUVmax90min oraz RI-SUVmax była istotnie wyższa w grupie narządów patologicznych ($p < 0,001$).

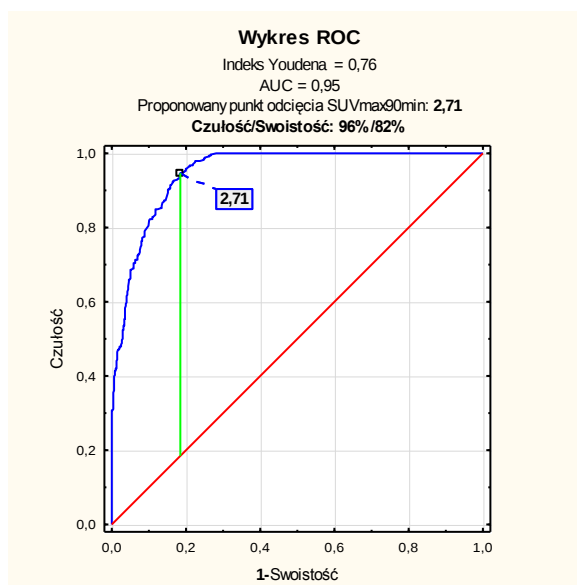
Celem analizy było porównanie aktywności metabolicznej narządów prawidłowych i zmian niezłośliwych oraz złośliwych z wykorzystaniem porównywalnych liczbą przypadków grup badanych tak, aby ograniczyć wpływ wielkości zbioru danych na wyniki ROC. Wyboru narządu prawidłowego dokonano na podstawie przeglądu piśmiennictwa, zgodnie z którym naczynie stanowi najczęstszy przykład fizjologicznej struktury referencyjnej. Włączenie innych narządów (mięsień karku, węzeł chłonny) pozwoliło otrzymać porównywalne wyniki, toteż zaprezentowano je na jednym przykładzie.

SUVmax60min i SUVmax90min

Otrzymano następujące wartości graniczne SUVmax: w fazie I i II badania: 2,42 i 2,71 (ryc.45-46). II faza badania zwiększyła siłę testu, czułość i swoistość metody ^{18}F -FDG PET/CT.



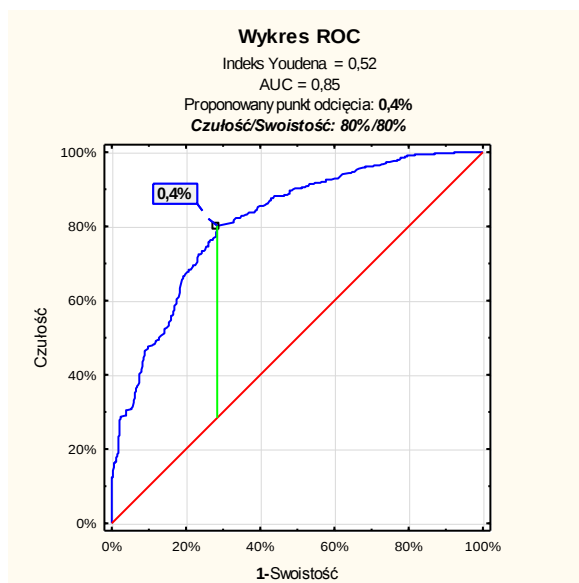
Ryc.45. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe



Ryc.46. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

RI-SUV_{max}

Porównanie prawidłowych i patologicznych struktur w regionie głowy i szyi metodą wykreślenia krzywych ROC wskazuje, że nawet nieznaczny wzrost wartości RI-SUV_{max} między I a II fazą badania ¹⁸F-FDG PET/CT sugeruje obecność procesu patologicznego w badanym obszarze (**ryc.47**).



Ryc.47. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max}: naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Na czulość i swoistość wyznaczania punktu odcięcia wartości RI-SUV_{max} istotny wpływ okazała się mieć niska aktywność metaboliczna zmian prawidłowych. W dalszej części analizy przeprowadzono różnicowanie struktur prawidłowych i zmian niezłośliwych, prawidłowych i złośliwych, a także patologii niezłośliwych i złośliwych.

Narząd prawidłowy: naczynie szyjne, wszystkie zmiany niezłośliwe

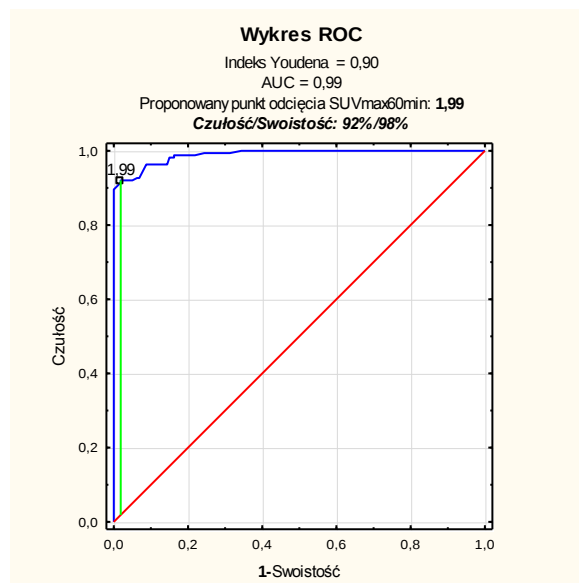
Do badania włączono 160 kolejnych pomiarów w grupie *naczynie szyjne* oraz wszystkie zmiany niezłośliwe (163 obszary). Ustalono, że wartość parametrów SUV_{max}60min,

SUVmax90min oraz RI-SUVmax istotnie różniła się pomiędzy analizowanymi grupami i była istotnie wyższa w grupie zmian niezłośliwych ($p<0,001$).

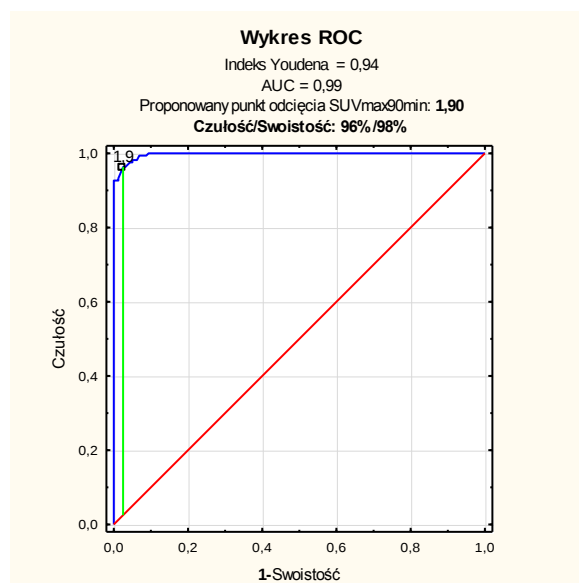
SUVmax60min i SUVmax90min

Wartość SUVmax rozróżniająca stan fizjologiczny od patologii łagodnej maleje wraz z czasem: 1.99 w fazie I i 1.90 w fazie II badania dwufazowego sekwencyjnego ^{18}F -FDG PET/CT.

Ryciny 48-49 przedstawiają krzywe ROC z zaznaczeniem punktów odcięcia wartości SUVmax60min (**ryc.48**) i SUVmax90min (**ryc.49**).



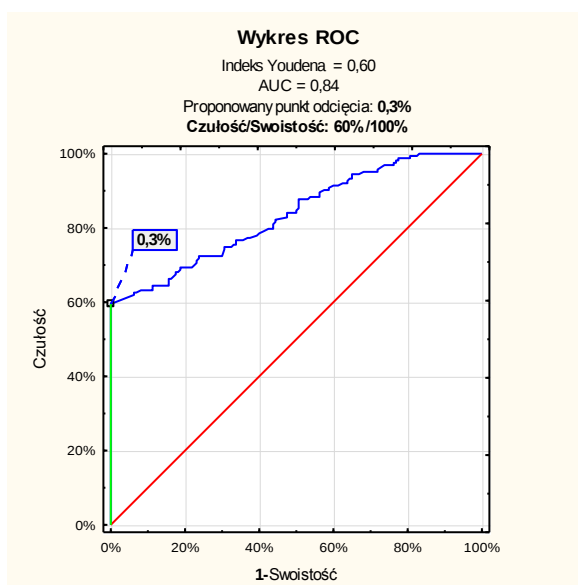
Ryc.48. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe



Ryc.49. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe

RI-SUV_{max}

Zgodnie z wynikami analizy, wzrost aktywności metabolicznej na poziomie 0.3% rozróżnia narząd prawidłowy i zmianę niezłośliwą. Wobec dużego podobieństwa wyników analizy różnicowej narządów prawidłowych, zmian niezłośliwych i złośliwych należy uznać, że w badanej grupie wskaźnik retencji nie jest wiarygodnym wyznacznikiem zmian aktywności metabolicznej w czasie i w dalszej części analizy **nie należy włączać RI-SUV_{max}** do analizy porównawczej narządów prawidłowych i patologicznych. Wyniki przedstawia **rycina 50**:



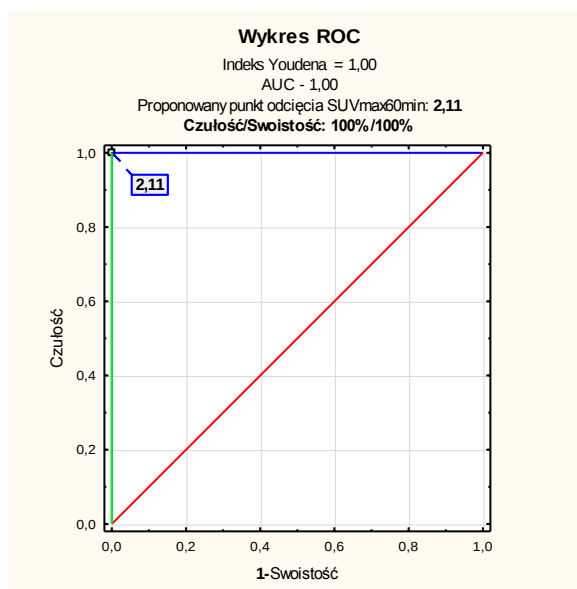
Ryc.50. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI SUV_{max}: naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Narząd prawidłowy: naczynie szyjne, wszystkie zmiany złośliwe

Z uwagi na podobną liczbę zmian w grupach: naczynie szyjne oraz zmiany złośliwe (313 i 338), do analizy włączono wszystkie przypadki z obu grup. Wartość parametrów SUV_{max}60min, SUV_{max}90min oraz RI-SUV_{max} różniła się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami z $p < 0,001$. Aktywność metaboliczna zmian złośliwych była istotnie wyższa niż naczyń.

SUVmax60min i SUVmax90min

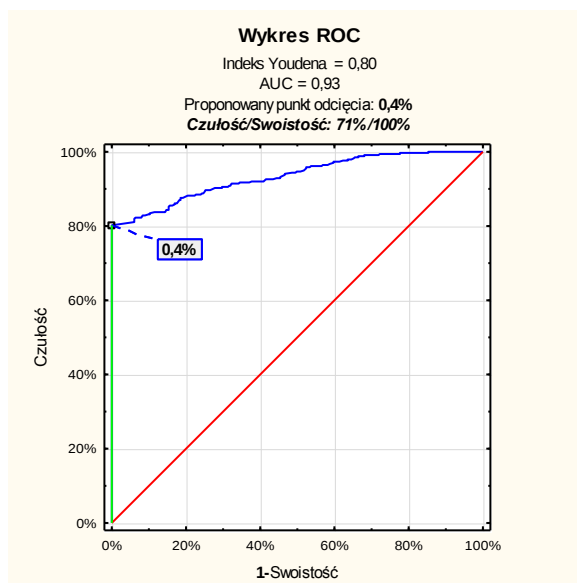
Analiza ROC ustaliła punkt odcięcia wartości SUVmax60min i SUVmax90min na poziomie: 2,11 i 2,20. Wobec jednoimiennych własności otrzymanej krzywej, wyniki zaprezentowano na wybranym przykładzie (**ryc.51**):



Ryc.51. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – naczynie szyjne, zmiany złośliwe

RI-SUVmax

Wartość graniczną RI-SUVmax rozróżniającą narząd prawidłowy (naczynie szyjne) i zmiany złośliwe ustalono na poziomie 0.4%. Wyniki przedstawia **rycina 52**:



Ryc.52. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI-SUVmax: naczynie szyjne, zmiany złośliwe

Podsumowanie części 4.2.2

Rozróżnienie prawidłowej i patologicznej aktywności metabolicznej metodą krzywych ROC pozwoliło uzyskać wiarygodne wyniki (siła testu), wysoką czułość i swoistość metody. II faza badania zwiększyła zarówno siłę testu, jak i czułość oraz swoistość badania ^{18}F -FDG PET/CT do 100%.

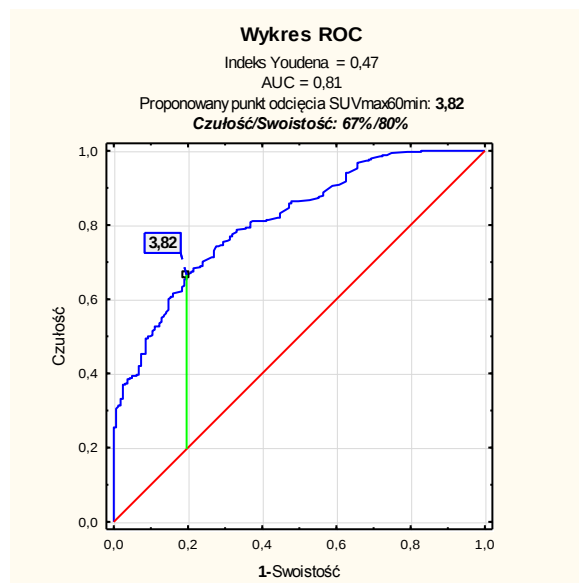
4.2.3 Diagnostyka różnicowa wszystkich zmian niezłośliwych i złośliwych

Zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

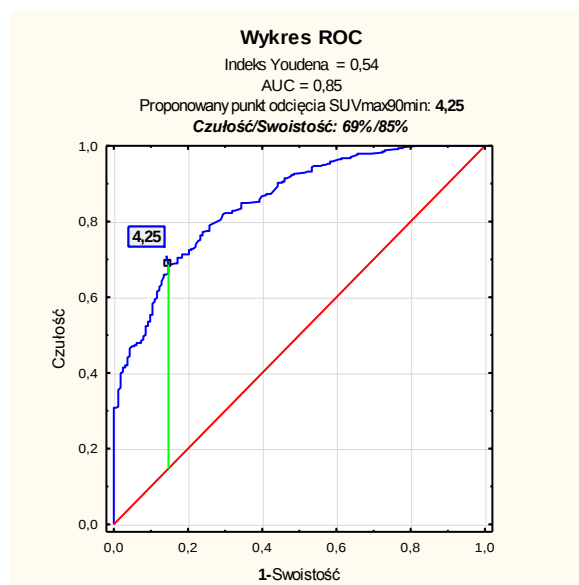
Do analizy ROC włączono wszystkie zmiany niezłośliwe (163) i wszystkie złośliwe (338). Wartość SUV_{max60min}, SUV_{max90min}, RI-SUV_{max} oraz zmiany aktywności metabolicznej w czasie istotnie różniły się pomiędzy grupami ($p < 0,001$ w każdym przypadku: gdy porównywano wartość parametru SUV_{max60min}, SUV_{max90min}, RI-SUV_{max} oraz zmiany aktywności metabolicznej SUV_{max60min} i SUV_{max90min}). Aktywność metaboliczna zmian złośliwych okazała się istotnie wyższa niż zmian niezłośliwych z $p < 0,001$.

SUV_{max60min} i SUV_{max90min}

Otrzymano następujący wyniki punktu odcięcia SUV_{max} w I i II fazie badania: 3.82 (ryc.53) i 4.25 (ryc.54). Faza II badania zwiększyła czułość i swoistość metody w rozróżnieniu zmian niezłośliwych i złośliwych.



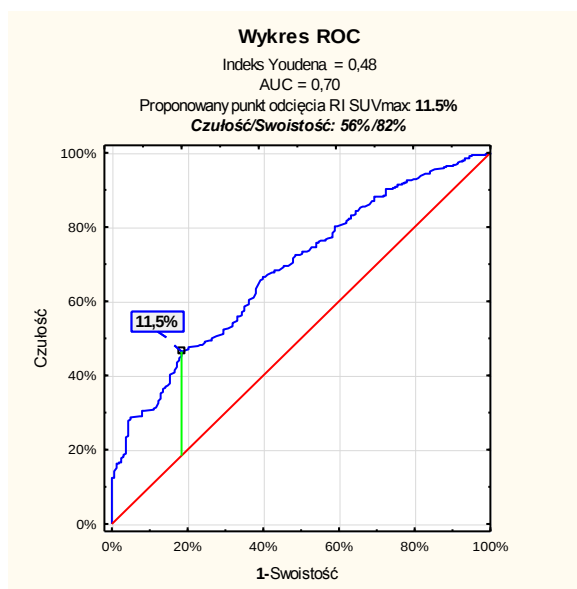
Ryc.53. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe



Ryc.54. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

RI-SUV_{max}

Wzrost aktywności RI-SUV_{max} na poziomie **11.5%** rozróżnia zmiany niezłośliwe i złośliwe z czułością/swoistością 56%/82% w tym zbiorze danych. Wyniki przedstawia **rycina 55**:



Ryc.55. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Podsumowanie części 4.2.3

II faza badania ¹⁸F-FDG PET/CT zwiększyła czułość i swoistość metody (czułość/swoistość metody w I fazie badania: 67%/80%, w II: 69%/85%) w zakresie rozróżniania zmian niezłośliwych i złośliwych. Siłę testu w zakresie wartości Indeksu Youdena (I faza: 0,47, II faza: 0,54, RI-SUV_{max}: 0,48) należy określić jako niską, w aspekcie AUC (0,81, 0,85 i 0,70) – średnią.

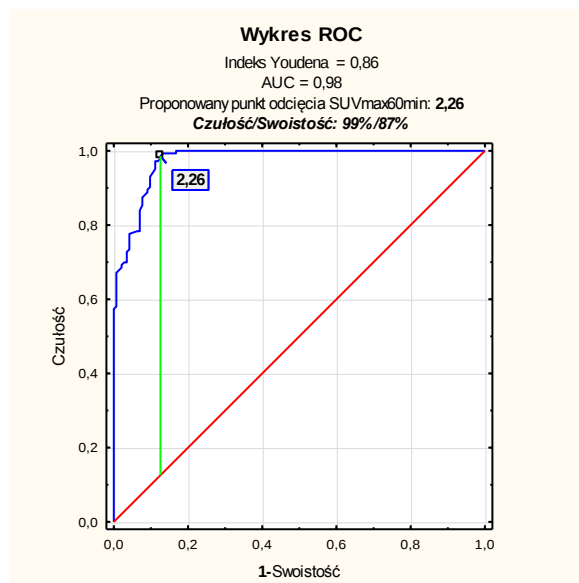
4.2.4 Diagnostyka różnicowa prawidłowych, odczynowo-zapalnych i przerzutowych (lub pierwotnie złośliwych) węzłów chłonnych

Prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe) węzły chłonne

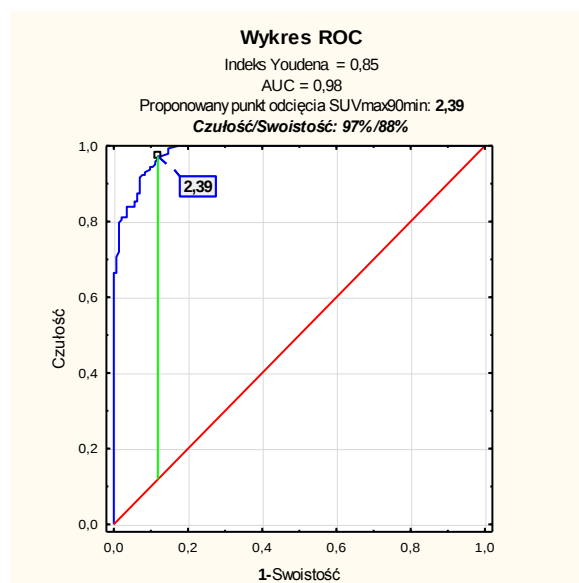
Z uwagi na duże różnice w liczbie zmian (305 prawidłowych węzłów chłonnych, 37 odczynowo-zapalnych zmian węzłowych oraz 143 przerzutowe bądź pierwotnie złośliwe węzły chłonne), na potrzeby analizy utworzono dwie grupy zmian: I obejmująca prawidłowe (106 kolejnych pomiarów) i odczynowo-zapalne (37) oraz II - pierwotnie złośliwe lub przerzutowe węzły chłonne (143). Porównywano zatem 143 łagodne i 143 przerzutowe węzły chłonne. Aktywność metaboliczna przerzutowych i pierwotnie złośliwych węzłów chłonnych była istotnie wyższa ($p < 0,001$).

SUVmax60min i SUVmax90min

Wartość graniczna parametru SUVmax, różnicująca węzły chłonne prawidłowe i odczynowo-zapalne oraz przerzutowe/pierwotnie złośliwe była równa: 2,26 w fazie I, 2,39 w fazie II badania ^{18}F -FDG PET/CT. Zgodnie z otrzymanymi wynikami (**ryciny 56-57**), II faza badania zwiększyła swoistość metody w różnicowaniu łagodnych i przerzutowych węzłów chłonnych.



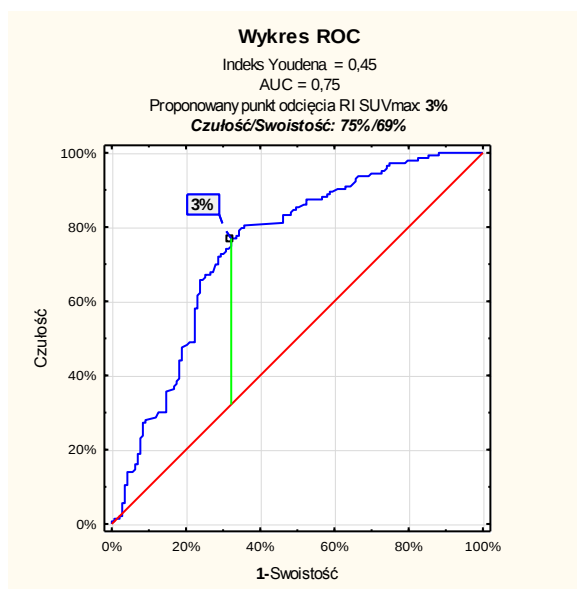
Ryc.56. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – węzły chłonne prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)



Ryc.57. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – węzły chłonne prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)

RI-SUVmax

Wartością graniczną RI-SUVmax, odróżniającą łagodne (w tym: prawidłowe) i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe) węzły chłonne był 3% wzrost aktywności metabolicznej w czasie. Wyniki przedstawia **rycina 58**:



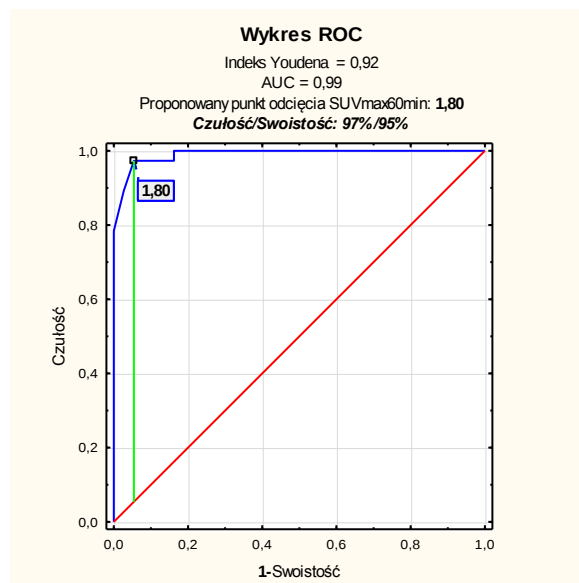
Ryc.58. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUVmax– węzły chłonne prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)

Prawidłowe i odczynowo – zapalne węzły chłonne

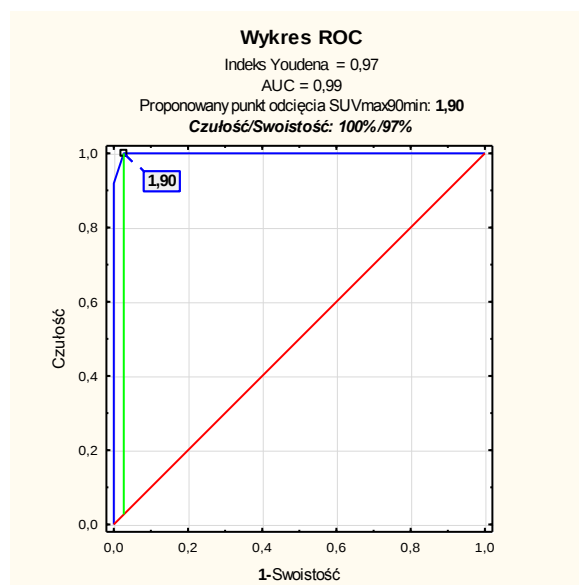
Do analizy włączono 40 kolejnych pomiarów prawidłowych oraz wszystkie odczynowo-zapalne (37) węzły chłonne. Ustalono, że wartość SUVmax60min, SUVmax90min oraz RI-SUVmax istotnie różniła się w grupie węzłów chłonnych prawidłowych i odczynowo-zapalnych z $p < 0,001$ (aktywność metaboliczna nieprawidłowych węzłów chłonnych była istotnie wyższa).

SUVmax60min i SUVmax90min

Wartość graniczną parametru SUVmax60min ustalono na poziomie 1,80, SUVmax90min: 1,90. Faza II zwiększyła czułość i swoistość metody ^{18}F -FDG PET/CT w różnicowaniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych (**ryciny 59-60**):



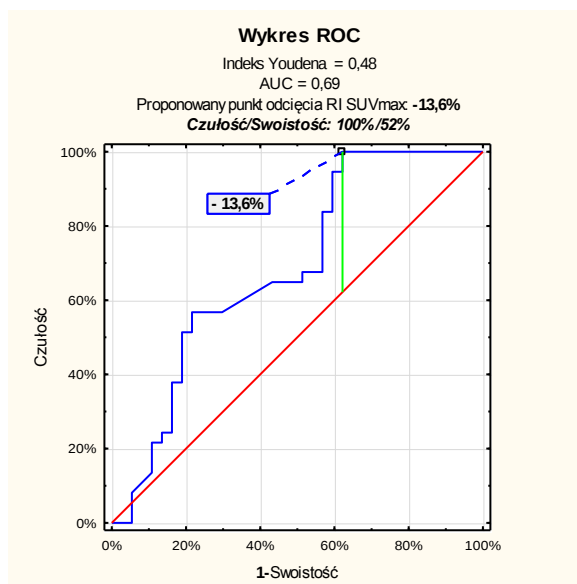
Ryc.59. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – węzły chłonne prawidłowe i odczynowo-zapalne



Ryc.60. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – węzły chłonne prawidłowe i odczynowo-zapalne

RI-SUVmax

Spadek aktywność metabolicznej wyrażonej parametrem RI-SUVmax **-13,6%** rozróżnia węzły chłonne prawidłowe i patologiczne (**ryc.61**):



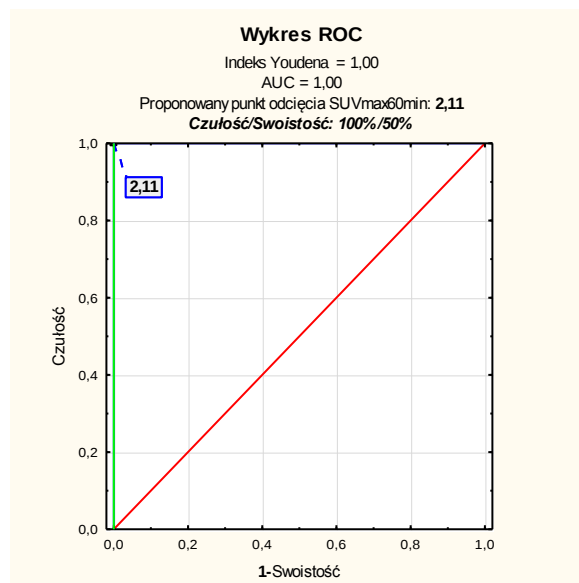
Ryc.61. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUVmax – węzły chłonne prawidłowe i odczynowo-zapalne

Prawidłowe i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe) węzły chłonne

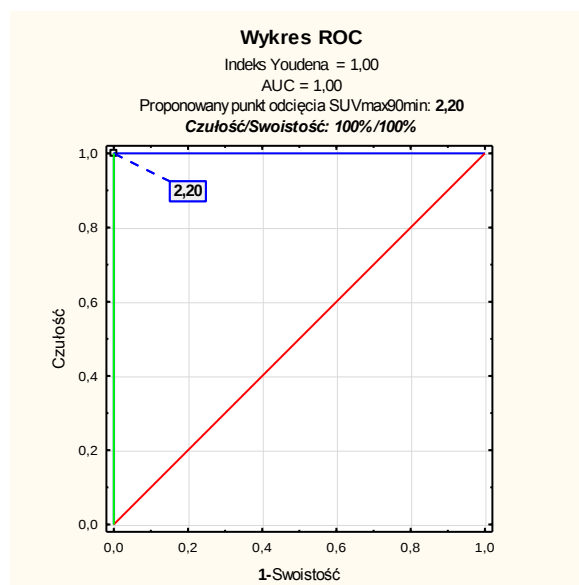
Do analizy włączono 150 kolejnych pomiarów prawidłowych węzłów chłonnych i wszystkie patologiczne (przerzutowe, pierwotnie złośliwe: 143). Ustalono, że wartość SUVmax60min, SUVmax90min oraz RI-SUVmax istotnie różniła się w grupie węzłów chłonnych prawidłowych i przerzutowych oraz pierwotnie złośliwych z $p < 0,001$. Aktywność metaboliczna prawidłowych węzłów chłonnych była zatem istotnie niższa.

SUVmax60min i SUVmax90min

Faza II badania zwiększyła swoistość metody w różnicowaniu węzłów chłonnych prawidłowych i przerzutowych. Otrzymano następujące wartości graniczne parametru SUVmax: 2,11 w fazie I i 2,20 w fazie opóźnionej. Wyniki przedstawiają **ryciny 62-63**:



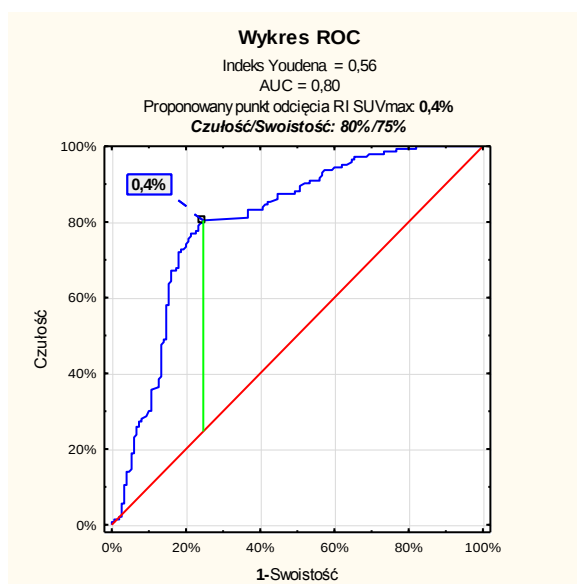
Ryc.62. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – węzły chłonne prawidłowe i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)



Ryc.63. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – węzły chłonne prawidłowe i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)

RI-SUV_{max}

Podobnie jak w poprzednich etapach analizy, nieznaczny wzrost wskaźnika RI-SUV_{max} sugeruje obecność patologii w badanym obszarze (**ryc.64.**):



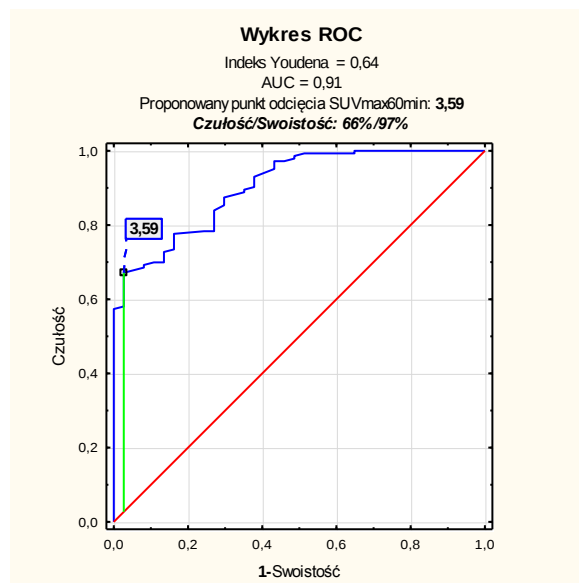
Ryc.64. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – węzły chłonne prawidłowe i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)

Odczynowo-zapalne a przerzutowe (i pierwotnie złośliwe) węzły chłonne

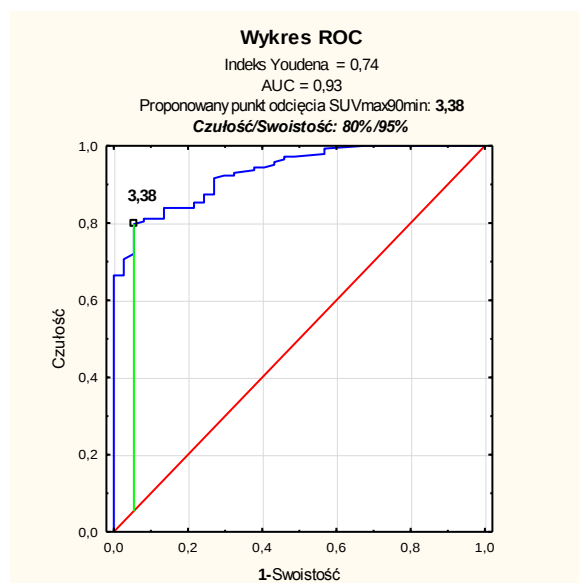
Do analizy włączono wszystkie węzły chłonne łagodne oraz wszystkie zmiany węzłowe o charakterze złośliwym. Ustalono, że aktywność metaboliczna przerzutowych i pierwotnie złośliwych węzłów chłonnych była istotnie wyższa ($p < 0,001$).

SUV_{max}60min i SUV_{max}90min

Faza II badania zwiększyła czułość i nieznacznie obniżyła swoistość metody w różnicowaniu węzłów chłonnych odczynowo-zapalnych i przerzutowych lub pierwotnie złośliwych. Zgodnie z wynikami analizy ROC przedstawionymi na **rycinach 65-66**, wartość graniczna parametru SUV_{max}60min to 3,59, SUV_{max}90min: 3,38.



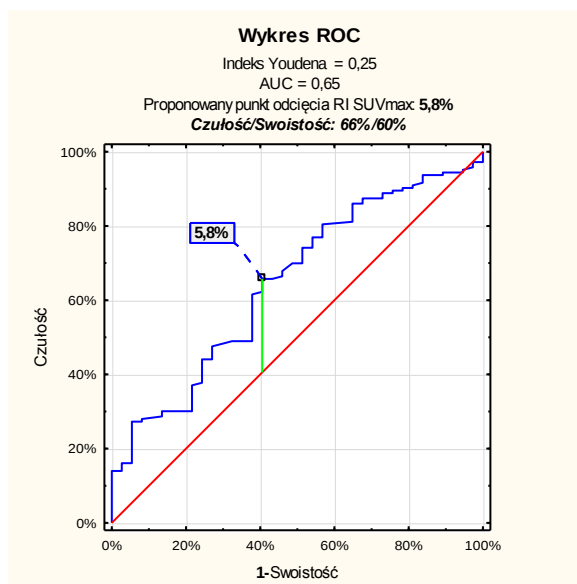
Ryc.65. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)



Ryc.66. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)

RI-SUV_{max}

Wzrost wartości RI-SUV_{max} o 5,8% odróżnia węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe lub pierwotnie złośliwe. Wyniki przedstawia **rycina 67**:



Ryc.67. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)

Podsumowanie części 4.2.4

Aktywność metaboliczna patologicznych węzłów chłonnych była istotnie wyższa w każdej części analizy. Przerzutowe i pierwotnie złośliwe węzły chłonne okazały się być bardziej aktywne biologicznie od odczynowo-zapalnych zmian węzłowych. **II faza badania zwiększyła czułość i swoistość** metody ¹⁸F-FDG PET/CT w różnicowaniu normy i patologii oraz typów patologii (wyjątek stanowiła analiza różnicowa odczynowo-zapalnych i przerzutowych węzłów chłonnych). Sekwencyjne dwufazowe badania ¹⁸F-FDG PET/CT wykazały **100% czułość i 100% swoistość** w rozróżnieniu prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych (z wysoką wartością indeksów określających siłę statystyczną testu).

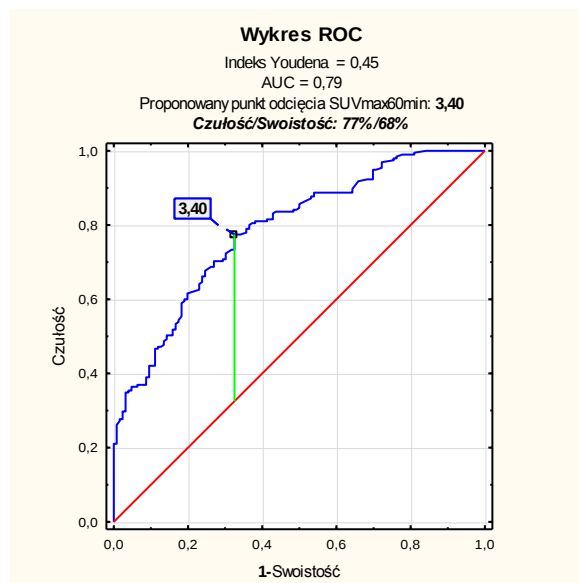
4.2.5 Diagnostyka różnicowa zmian niezłośliwych i złośliwych: zmiany niewęzłowe i lite (guzy)

Badano 126 zmian niezłośliwych niewęzłowych oraz 195 zmian złośliwych litych. Różnica w liczebności zmian była nieistotna statystycznie z $p < 0,001$. Porównano aktywność metaboliczną zmian niezłośliwych niewęzłowych oraz złośliwych litych. Wartość parametru SUVmax60min, SUVmax90min oraz RI-SUVmax istotnie różniła się pomiędzy analizowanymi grupami z $p < 0,001$ w każdym przypadku. Do analizy nie włączono narządów prawidłowych.

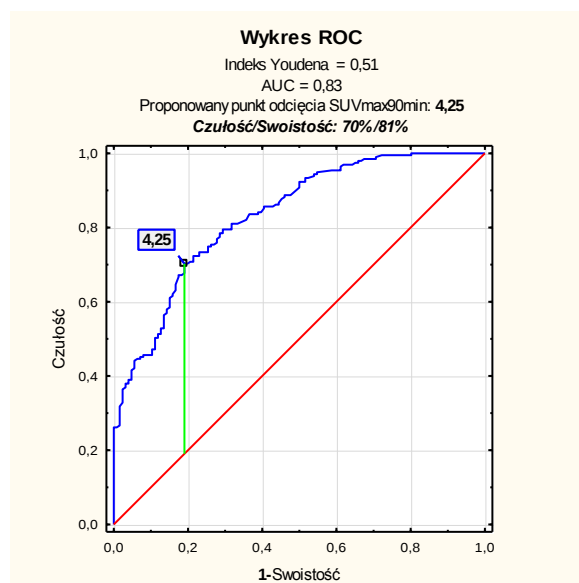
SUVmax60min i SUVmax90min

Zgodnie z wynikami analizy ROC, faza II badania zwiększyła swoistość metody w zakresie różnicowania niezłośliwych zmian niewęzłowych i złośliwych litych (guzów). Sugerowana wartość graniczna w I fazie badania: 3,40, w II fazie: 4,25.

Wyniki przedstawiają **ryciny 68-69**:

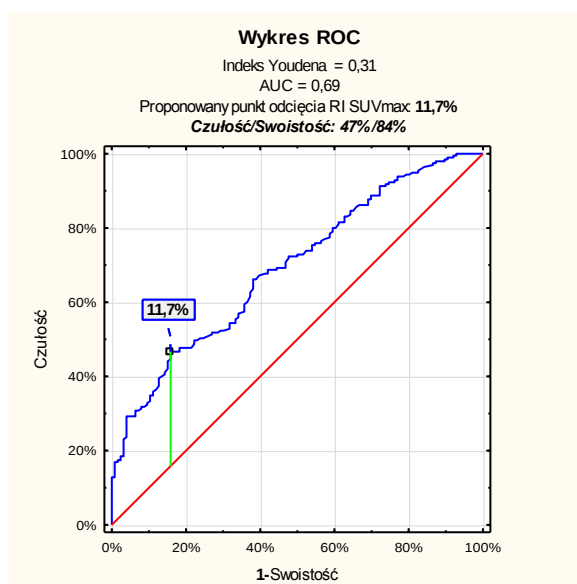


Ryc.68. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – zmiany niewęzłowe niezłośliwe i złośliwe lite



Ryc.69. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – zmiany niewęzłowe niezłośliwe i złośliwe lite

Wzrost aktywności metabolicznej w czasie na poziomie 11,7%, odróżnia niewęzłowe zmiany niezłośliwe i złośliwe lite (**ryc.70**).



Ryc.70. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – zmiany niewęzłowe niezłośliwe i złośliwe lite

Podsumowanie części 4.2.5

Badanie opóźnione nie poprawiło czułości metody w zakresie rozróżnienia zmian niezłośliwych niewęzłowych i złośliwych litych, jednakże wpłynęło na zwiększenie swoistości techniki. II faza badania okazała się silniejszym testem (wzrost Indeksu Youdena, wyższa wartość AUC). **Wartość SUV_{max} 4,25 oraz wzrost aktywności metabolicznej w czasie o 11,7% sugeruje obecność patologii o charakterze złośliwym w VOI.**

Podsumowanie rozdziału 4. Wyniki

Rozdział czwarty poświęcono analizie szczegółowej i różnicowej aktywności metabolicznej narządów prawidłowych, zmian niezłośliwych oraz złośliwych w regionie głowy i szyi, badanej metodą sekwencyjnego, dwufazowego protokołu ^{18}F -FDG PET/CT. Mierzono zmiany aktywności metabolicznej drogą porównania wartości parametru SUVmax w I i II fazie badania (SUVmax60min, SUVmax90min) oraz ich pochodnej – wskaźnika retencji (RI-SUVmax). Dokonano wyodrębnienia grupy parametrów i porównano istotność statystyczną różnic między nimi, a w końcu – ustalono prawdopodobny punkt odcięcia wartości SUVmax60min, SUVmax90min oraz RI-SUVmax, mogącej posłużyć rozróżnieniu normy od patologii oraz rodzajów patologii (niezłośliwa, złośliwa). Poszukiwano istniejących związków między mierzonymi wskaźnikami w obrębie danej grupy struktur i pomiędzy grupami. W celu potwierdzenia wiarygodności otrzymanych wyników, analizowano grupy homogenne i niehomogenne pod względem liczby przypadków w obrębie danych zestawów zmiennych.

5. Dyskusja

5.1 Dwufazowy sekwencyjny protokół ^{18}F -FDG PET/CT w ocenie patologii regionu głowy i szyi: założenia i uzasadnienie

Techniki radioizotopowe znalazły szerokie zastosowanie w diagnostyce onkologicznej i nieonkologicznej. Do najczęściej wykorzystywanych w praktyce klinicznej zaliczamy: scyntyografię planarną układu kostnego (ocena zmian przerzutowych, osteoporotycznych i zwyrodnieniowych), scyntyografię dynamiczną (ocena stanów zapalnych towarzyszących obluzowaniu endoprotezy stawu biodrowego czy kolanowego, scyntyografię nerek, wątroby czy ślinianek), technikę objętościową tomografii pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission tomography/computed tomography* – SPECT), a także badania techniką PET/CT. Najczęściej wykonywanym badaniem PET/CT jest ^{18}F -FDG PET/CT, wykorzystujące nieswoisty radioznacznik ^{18}F -FDG o szerokim spektrum zastosowań [74-75,100]. Niespecyficzny charakter ^{18}F -FDG stanowi zarówno zysk, jak i ograniczenie użyteczności metody. Stosowany w odniesieniu do części jednostek chorobowych, nierzadko wykazuje zbyt niską czułość i swoistość w diagnostyce wybranych schorzeń, m.in. nowotworu złośliwego gruczołu krokowego czy guzów neuroendokrynnych, gdy w odniesieniu do innych dokładność badania jest niespotykane wysoka. Mimo swoich ograniczeń, jest najczęściej wykorzystywanym radiofarmaceutykiem, pozwalającym wykryć i monitorować niemalże każdą chorobę onkologiczną. Wśród najczęstszych wskazań do wykonania ^{18}F -FDG PET/CT wyróżniamy: poszukiwanie ogniska pierwotnego, ocenę stopnia zaawansowania choroby, ocenę skuteczności leczenia oraz ocenę wznowy nowotworowej [37,43,46,61,101-102]. Badanie ^{18}F -FDG PET/CT pozwala ocenić stopień zaawansowania miejscowego i rozsiewu choroby nowotworowej [103], a ewaluacja metabolizmu zmiany jest przydatna w doborze właściwego postępowania terapeutycznego.

Region głowy i szyi jest jednym z najtrudniejszych do oceny klinicznej regionów ciała człowieka. Mnogość niewielkich struktur znajdujących się w bliskim sąsiedztwie oraz ich metaboliczne i czynnościowe podobieństwo stanowi wyzwanie dla diagnostyki różnicowej zmian patologicznych o charakterze złośliwym i niezłośliwym. Badanie ^{18}F -FDG PET/CT (poza techniką CT ze wzmocnieniem kontrastowym) jest jednym z najczęściej wykonywanych badań w przypadku patologii tego regionu [48-49,99,104-105]. Pozwala wykryć i monitorować przebieg procesów o charakterze zapalnym

i nowotworowym, pomaga rozróżnić fizjologię i patologię, choć jednoznaczne określenie charakteru zmiany jest często trudne (m.in. ze względu na nieswoisty charakter radioznacznika). Zgodnie z hipotezą Warburga, komórki nowotworowo zmienione wykazują wyraźnie wyższe zapotrzebowanie na glukozę niż komórki nie wykazujące cech transformacji nowotworowej. Przeprowadzone analizy sugerują jednak, że w regionie głowy i szyi często dochodzi do wzrostu aktywności metabolicznej zarówno w obrębie struktur patologicznych, jak i prawidłowych. Obszarami szczególnie intensywnie utylizującymi ^{18}F -FDG są m.in. mózg, gardło środkowe, dolne i krtani (z uwagi na rolę ustrojowe oraz życie codzienne człowieka, np. aktywność głosową). Do zmian patologicznych o podłożu zapalnym dochodzi najczęściej w obrębie migdałków podniebiennych czy krtani, podłoże zmian odczynowych zależy natomiast od zastosowanego leczenia (odczyny pooperacyjne czy popromienne). Wśród narządów wykazujących najniższą aktywność biologiczną wyróżnić należy (na podstawie przedstawionych analiz) prawidłowe węzły chłonne i mięśnie karku. W niniejszej pracy analizowano dziesięć grup narządów prawidłowych. Mózg jako narząd nie zaliczany do regionu głowy i szyi, stanowi przykład struktury charakteryzującej się wysoką i rosnącą w czasie fizjologiczną aktywnością biologiczną. Z uwagi na różnice w aktywności metabolizmu glukozy narządów prawidłowych (względnie niska utylizacja glukozy wyrażona w badaniu PET parametrem SUV), na poszczególnych etapach badań wskazano kryteria doboru grupy narządów i warunki włączenia do analizy.

Jednym z głównych celów niniejszej pracy było wskazanie różnic w zmianach aktywności metabolicznej narządów prawidłowych, a także patologii łagodnych i zmian złośliwych w czasie. Istotne było zarówno wykazanie różnic w obrębie jednej grupy narządów (norma, patologia), jak i wskazanie możliwości różnicowania typów patologii w zależności od czasowych fluktuacji aktywności metabolicznej. Do analizy włączono szeroką grupę narządów prawidłowych, stanowiących przekrój anatomiczny regionu głowy i szyi. Założono, że narząd, ze względu na utkanie histologiczne oraz funkcję pełnioną w ustroju, może wykazywać odmienny stopień utylizacji glukozy niż sąsiadujące i różniące się morfologicznie lub czynnościowo struktury. Zgodnie z otrzymanymi wynikami, narządy prawidłowe zachowują się jednakże podobnie gdy nie są objęte procesem patologicznym, gdyż różnice w aktywności metabolicznej poszczególnych grup struktur są nieistotne. Patologie łagodne podzielono na trzy grupy: odczyny pooperacyjne, odczyny popromienne i zmiany zapalne nieswoiste. Analiza zmian wartości SUVmax,

SUVmean w czasie wskazuje, że patologie niezłośliwe wykazują zasadniczo podobne cechy metaboliczne, jednakże odczyny popromienne mogą nieco różnić się od pozostałych. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, aktywność metaboliczna w obrębie odczynów pooperacyjnych była najniższa, średnią wartość przyjęły odczyny popromienne, a najbardziej aktywne biologicznie okazały się być zmiany zapalne. Predykcynie, mogą istnieć istotne statystycznie różnice w aktywności metabolicznej ww. patologii, jednakże analiza nie potwierdziła tego przypuszczenia. Wartość SUV w obszarze patologii niezłośliwych wykazywała nieistotną statystycznie tendencję wzrostową w czasie, a zaobserwowane różnice pomiędzy poszczególnymi grupami patologii pozostały nieistotne. Należy zatem przyjąć, że w danej grupie przypadków zmiany niezłośliwe cechowały podobne własności metaboliczne i na potrzeby dalszych analiz połączono je w jedną grupę.

Zgodnie z dostępną literaturą, diagnostyka różnicowa zmian niezłośliwych i złośliwych jest bardzo trudna [62,74-75,89,106]. W licznych przypadkach, różnicowanie patologii w obrębie węzłów chłonnych czy migdałków podniebiennych okazuje się być niemożliwe bez badań histopatologicznych, a ich właściwa ocena jest kluczowa dla dalszego postępowania diagnostycznego i rzutuje na jakość życia chorych. W przypadku migdałków podniebiennych rozwiązaniem może być resekcja narządów jako łatwo dostępnych, a których chirurgiczne usunięcie nie jest okaleczające dla chorego. Jednakże węzły chłonne, jako nierzadko bardzo trudno dostępne, stanowią duże wyzwanie dla klinicystów. Limfadenektomia w regionie głowy i szyi jest zabiegiem wykazującym duży stopień komplikacji, a także znacząco wpływa na jakość życia chorych. Radykalna limfadenektomia to zabieg istotnie okaleczający i powodujący liczne komplikacje zdrowotne (zaburzenia odpływu chłonki, obrzęki limfatyczne, dolegliwości bólowe). Stanowi również problem natury estetycznej, rzutujący na samoocenę chorego i komfort życia codziennego. Z uwagi na te, niezwykle istotne z punktu widzenia chorego aspekty, rozróżnienie prawidłowych i patologicznych (szczególnie: przerzutowych lub pierwotnie złośliwych) węzłów chłonnych wymaga szczególnej uwagi diagnostów i klinicystów. Podobnie dzieje się w przypadku języka czy krtani: ustalenie właściwej diagnozy jest kluczowe dla wdrożenia postępowania chirurgicznego, którego konsekwencje mogą wiązać się z radykalną zmianą trybu życia chorego poddanego resekcji narządu bądź jego części. Zabiegi oszczędzające są zatem istotne dla komfortu i jakości życia pacjenta, a umożliwia je precyzyjna ocena rozległości patologii

i zaawansowania węzłowego choroby. Przydatne mogą być badania molekularne, oceniające zarówno zmiany anatomiczne, jak i metaboliczne w obszarze zainteresowania. Porównanie skanów CT z obrazami PET w technice PET/CT wskazuje, że obserwowane zmiany anatomiczne nie zawsze w pełni odpowiadają obszarowi zaburzeń metabolicznych. Przykładem może być określenie rozmiarów węzła chłonного przerzutowego na podstawie obrazu tomograficznego oraz PET, w którym to porównaniu obszar wykazujący podwyższoną aktywność metaboliczną nierzadko nie w pełni pokrywa się z obszarem anatomicznym. Podobnie objętość guza nowotworowego nie zawsze odpowiada obszarowi wysokiej aktywności biologicznej tkanki. Proces progresji bądź remisji choroby nie musi zatem wiązać się z wyraźnym spadkiem bądź wzrostem objętości analizowanej struktury, a ze zmianami aktywności metabolicznej w obszarze zainteresowania. Badania ^{18}F -FDG PET/CT pozwalają porównać oba parametry i wskazać różnice między nimi. Technika okazuje się być szczególnie przydatna we wczesnej ocenie skuteczności leczenia, gdy proces patologiczny wydaje się dynamiczny bądź zachodzi przypuszczenie progresji lub remisji choroby.

Standardowym protokołem badania ^{18}F -FDG-PET/CT jest akwizycja całego ciała wykonywana po 60minutach po iniekcji radioznacznika, uzupełniona w szczególnych lokalizacjach patologii o badania dedykowane regionowi ciała. Region głowy i szyi jest specyficznym obszarem, w którym co do zasady zaleca się wykonywanie akwizycji celowanej, której podstawą jest dobranie odpowiednich parametrów akwizycji oraz minimalizacja artefaktów związanych z ułożeniem pacjenta. Wybór 60 minut jako czasu biodystrybucji znacznika (czas pomiędzy iniekcją a akwizycją) jest wynikiem kompromisu pomiędzy eliminacją nieswoistej aktywności związanej z krążeniem znacznika w puli krwi a półokresem rozpadu radioizotopu fluoru ^{18}F (110min). Dane literaturowe nie definiują optymalnego momentu rozpoczęcia skanowania, jednakże 60min jest najczęściej stosowanym protokołem na świecie. Biorąc pod uwagę, że proces metabolizmu glukozy w komórkach jest procesem dynamicznym, należy uznać, że badanie PET wykonane po 60 minutach jest swoistą próbą definicji procesu na podstawie jednej próbki. Powyższe dane teoretyczne oraz empiryczne pochodzące z piśmiennictwa wskazują, że czułość i swoistość standardowo stosowanego, jednofazowego protokołu ^{18}F -FDG PET/CT może okazać się zbyt niska do uniwersalnej i pełnej oceny aktywności metabolicznej zmian w regionie głowy i szyi [79,89]. Jedną z modyfikacji protokołu badania PET/CT jest uzupełnienie go o dodatkowe akwizycje, co może wpłynąć na poprawę jakości

otrzymanych skanów oraz zwiększyć wartość diagnostyczną metody. Dostępna literatura badań wielofazowych wskazuje ograniczoną użyteczność protokołu w diagnostyce różnicowej zmian w regionie klatki piersiowej [92,93] czy w obszarze ślinianek [106], jednakże badania dwufazowe mogą – zdaniem części autorów – poprawić skuteczność techniki ^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce patologii gruczołu sutkowego [94], żołądka [90], mięsaka [91] czy chłoniaka złośliwego [66], a także w diagnostyce zmian złośliwych jamy brzusznej i miednicy [86]. Badania opóźnione regionu głowy i szyi stanowią istotny element oceny przydatności badań wielofazowych w diagnostyce onkologicznej, jako nie w pełni scharakteryzowane i opracowane w dostępnej literaturze.

Celem niniejszej pracy było wykazanie, że protokół dwufazowy ^{18}F -FDG PET/CT może okazać się istotnym i użytecznym elementem diagnostyki tego regionu i może potencjalnie wpłynąć na zwiększenie skuteczności diagnostycznej, a w konsekwencji – zmienić postępowanie terapeutyczne na takie, które służy jakości życia chorego i ogranicza liczbę wskazań do rozległych interwencji chirurgicznych.

Ważnym elementem badań był wybór protokołu sekwencyjnego, jako rzadko poruszanego w literaturze. Protokół sekwencyjny dwufazowy opiera się na następczym wykonaniu dwóch akwizycji przy zachowaniu porównywalnych parametrów technicznych. Wykonane w trakcie realizacji niniejszej pracy badania fantomowe pozwoliły potwierdzić przypuszczenie, że zmiana rozdzielczości przestrzennej otrzymanych obrazów nie wpływa na wartość wskaźnika SUV oraz że zmiany parametru w czasie są zaniedbywalne, gdy nie występuje dodatkowy czynnik biologiczny, jakim jest obecność patologii metabolizmu glukozy. Badania fantomowe stanowiły zatem symulację postępowania diagnostycznego w warunkach laboratoryjnych, pozbawionych wpływu czynnika biologicznego.

5.2 Dwufazowe sekwencyjne badania ^{18}F -FDG PET/CT: uzasadnienie metodologii badania i warunków włączenia do analizy

Analiza zbioru danych ma charakter retrospektywny, a dobór próby był losowy. Charakterystyka cech epidemiologicznych wskazuje, że badana grupa chorych może być uznana za reprezentatywną i prawdopodobnie odzwierciedla rzeczywiste tendencje występujące w populacji ludzkiej na świecie. Nie rozpatrywano zatem zależności występowania danej jednostki chorobowej w określonych grupach wieku i płci jako

zgodnych z aktualnym stanem wiedzy dotyczącymi zapadalności na nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi.

Z dostarczonej przez chorych dokumentacji medycznej wynika, że w grupie osób poddanych analizie znaleźli się chorzy nieleczeni (wskazania do wykonania badania ^{18}F -FDG PET/CT: poszukiwanie ogniska pierwotnego, ocena stopnia zaawansowania choroby, poszukiwanie przerzutów odległych bądź planowanie leczenia), będący w trakcie leczenia (wskazania: ocena skuteczności leczenia) oraz poddani kontroli po zakończonym postępowaniu terapeutycznym (wskazania: ocena remisji/progresji, ocena wznowy). Dane te były szczególnie istotne w badaniach własności metabolicznych zmian niezłośliwych (chorzy po radioterapii, zabiegach chirurgicznych, a także grupa mieszana, w której wykryto zmiany zapalne). Z uwagi na brak możliwości oceny aktywności metabolicznej w obszarze zainteresowania przed, w trakcie i po leczeniu w obrębie jednej grupy chorych, nie dokonywano podobnego rozróżnienia w grupach określonych jednostką chorobową.

Uzasadnienie wyboru protokołu sekwencyjnego: dyskusja z literaturą

Standardowym postępowaniem diagnostycznym metodą ^{18}F -FDG PET/CT jest wykonanie jednofazowego badania po około 60min od momentu dożylniej iniekcji radioznacznika ^{18}F -FDG (bez zastosowania kolejnych opóźnień). Pewną modyfikacją jest uzupełnienie akwizycji całego ciała o badanie wybranego regionu celem doboru optymalnych parametrów skanowania. Z uwagi na ograniczoną swoistość metody w ocenie wybranych schorzeń w różnych regionach ciała, autorzy – opierając swoje rozważania na hipotezie Warburga oraz roli ustrojowej transporterów GLUT – opracowali analizę protokołu akwizycyjnego jako uzupełnienie bądź alternatywę dla zasadniczego protokołu bądź stosowania bardziej swoistych radioznaczników. Wdrożenie protokołu wielofazowego w standardowe postępowanie diagnostyczne może mieć zatem istotne znaczenie praktyczne. Dodatkowym akwizycjom towarzyszy często zmiana rozdzielczości przestrzennej kolejnych skanów, która pozwala otrzymać bardziej szczegółowy i powiększony obraz. Zwiększenie czułości i swoistości badania bez konieczności zwiększenia całkowitego kosztu procedury stanowi dodatkowy zysk w rozumieniu ekonomii pracy zakładu medycyny nuklearnej. Charakterystyka zmian aktywności metabolicznej metodą badania sekwencji opóźnionych prezentuje również wartość naukową. Analiza parametrów metabolicznych może potencjalnie pomóc w opracowaniu algorytmu oceny różnicowej zmian w obszarze zainteresowania, co w dalszej perspektywie

ułatwi dobór lub pozwoli na modyfikację postępowania terapeutycznego, a w konsekwencji – zmniejszy liczbę wskazań do okaleczających zabiegów chirurgicznych (np. omawianej już limfadenektomii). W dostępnej literaturze, najczęściej analizowano przydatność protokołów wielofazowych w ocenie zmian w regionie klatki piersiowej (guzy płuc oraz węzły chłonne śródpiersia). Wśród licznych prac dotyczących badań opóźnionych, jedynie kilka odnosi się do regionu głowy i szyi, sugerując jednocześnie ich użyteczność w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych [107-108].

Z punktu widzenia techniki badania, do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej protokołów opóźnionych dwufazowych należą: 50 i 100min [62], 60 i 100min [65], 60 i 120min [66,74,108], 60 i 180min [43,63,67], 90 i 180min [98]. Protokół sekwencyjny należy do rzadkości [64]. W praktyce stosuje się również akwizycje wielofazowe [84] lub bardziej opóźnione z kilkugodzinnym odstępem (połączonym z interwencją chirurgiczną pomiędzy fazami badania [78]).

Protokół sekwencyjny dwufazowy ^{18}F -FDG PET/CT charakteryzuje się skróconym czasem badania (nie wymaga, w przeciwieństwie do innych protokołów opóźnionych, na przedłużony czas oczekiwania chorego na kolejne skanowanie, wykorzystując standardowo wykonywaną akwizycję dedykowaną), powtarzalnością ułożenia (nie wymaga powtórnego pozycjonowania ciała chorego pomiędzy poszczególnymi sekwencjami) i wynikającymi z tego: łatwością przeprowadzenia badania, większym komfortem chorego i korzyściami związanymi z ochroną radiologiczną pacjenta i personelu (krótszy czas, w jakim chory przebywa w zakładzie medycyny nuklearnej to mniejsza ekspozycja pacjent-pacjent i pacjent-personel). Protokół dwufazowy sekwencyjny należy jednak do standardowych, acz niezwykle rzadko opisywanych w literaturze przedmiotu badań opóźnionych, co wiąże się z ograniczoną możliwością porównania otrzymanych wyników z dostępną literaturą.

Uzasadnienie przeprowadzenia analiz i wyboru parametrów metabolicznych

Badano zmiany aktywności metabolicznej, wyrażonej parametrem SUVmax, SUVmean oraz RI-SUVmax w obszarze narządów prawidłowych, zmian niezłośliwych oraz złośliwych. Po analizie szczegółowej poszczególnych grup struktur, dokonano porównania otrzymanych wyników pomiędzy zbiorami danych. Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem, analiza porównawcza prawidłowej i patologicznej aktywności biologicznej metodą badań opóźnionych, powinna obejmować wskazanie różnic pomiędzy fizjologiczną

i nieprawidłową utylizacją radioznacznika ^{18}F -FDG, ze wskazaniem zmian niezłośliwych i złośliwych, jako nierzadko trudnych do odróżnienia dostępnymi metodami obrazowania. Do najczęściej wykorzystywanych przez autorów prawidłowych struktur referencyjnych należą: kręgi, mięśnie, naczynia, węzły chłonne (w regionie jamy brzusznej oprócz naczyń i struktur kostnych wykorzystuje się również wątrobę jako narząd wzorcowy). Wybór narządów prawidłowych, włączonych do analizy różnicowej stanowi przegląd anatomiczny i stanowi odniesienie do lokalizacji wykrytych zmian niezłośliwych i złośliwych w badanej grupie chorych.

Istotnym elementem przedstawionych w niniejszej pracy badań było poszukiwanie prawdopodobnych różnic w aktywności metabolicznej zmian o charakterze niewęzłowym (w tym: guzów litych) i węzłowym (odczynowe, zapalne, przerzutowe bądź pierwotnie złośliwe węzły chłonne) oraz możliwych różnic w stopniu utylizacji radioznacznika ^{18}F -FDG przez różne typy nowotworów złośliwych. Zgodnie z otrzymanymi wynikami różnice te zauważalne są jednakże w nielicznych przypadkach, co wskazuje, że sekwencyjne dwufazowe badania ^{18}F -FDG PET/CT mogą być uniwersalnym narzędziem diagnostycznym, znajdującym szerokie zastosowanie w praktyce onkologicznej.

5.3 Podsumowanie wyników – porównanie z literaturą

Aktywność metaboliczna narządów prawidłowych wykazała istotny statystycznie spadek w czasie zarówno, gdy do analizy włączono wszystkie grupy (SUV_{max} na poziomie $2,16 \pm 2,14$ w I fazie badania, $2,10 \pm 2,24$ w II), jak i wtedy, gdy wyłączono mózdzek bądź prawidłowe węzły chłonne jako obszary o wyraźnie wyższym bądź niższym stopniu utylizacji glukozy w odniesieniu do pozostałych narządów. Zgodnie z otrzymanymi wynikami oraz dostępną literaturą, aktywność metaboliczna narządów prawidłowych zmniejsza się w czasie. Wiarygodność powyższych wniosków potwierdza duża liczebność grupy (2450 struktur po wyłączeniu mózdzku).

W grupie zmian niezłośliwych obserwowano stabilizację aktywności metabolicznej w czasie, w odniesieniu do odczynów pooperacyjnych i zmian zapalnych oraz istotny wzrost w obszarze odczynów popromiennych. Po połączeniu grup otrzymano istotny statystycznie wzrost aktywności metabolicznej wyrażonej parametrem SUV_{max} oraz

nieistotny analizując parametr SUVmean. Obserwacje uzasadnia podobieństwo podłoża biologicznego odczynów pooperacyjnych i zmian zapalnych, których przebiegowi towarzyszy naciek limfocytarny. Odczyny popromienne jako zmiany odczynowe z dominującą komponentą obrzękową wykazują nieco odmienne własności biologiczne, co prawdopodobnie wpływa na wartość SUV w obszarze zainteresowania. Z uwagi na przypuszczalnie silną tendencję w obszarze zmian popromiennych, analizę powtórzono, wyłączając je z grup zmian niezłośliwych i sprawdzono czy istnieją istotne statystycznie różnice w rozkładzie aktywności metabolicznej wyrażonej parametrem SUV między trzema grupami zmian odczynowo-zapalnych. Złożona ocena statystyczna nie wykazała jednakże wyraźnych istotnych różnic w porównaniu trzech grup, co uzasadnia ich połączenie w końcowej analizie różnicowej.

Badano 338 zmian złośliwych: 195 zmian litych i 143 przerzutowe lub pierwotnie złośliwe węzły chłonne (*chłoniak złośliwy*). W większości badanych grup rozpoznanych stwierdzono istotny statystycznie wzrost aktywności metabolicznej w obszarze zainteresowania. Wyjątek stanowią przerzutowe węzły chłonne towarzyszące patologii złośliwej *migdałka podniebiennego*, w grupie których obserwowano spadek wartości SUV w II fazie badania (jednakże nieistotny statystycznie, $p=0,33$). U chorych z rozpoznaniem *guzem ślinianki* nie zauważono istotnego wzrostu wartości SUV w czasie w obszarze węzłów chłonnych (por. przerzutowe węzły chłonne – nieistotny statystycznie wzrost wartości SUVmax, SUVmean). W grupie *chłoniak złośliwy* i *guz szyi* tendencja była porównywalna: nieistotny statystycznie wzrost wartości parametru SUVmax, SUVmean w II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT w obszarze zmian litych i węzłowych (wyjątek: istotny wzrost w grupie *chłoniak złośliwy* w obrębie zmian węzłowych). Po połączeniu zbioru danych zmian litych i węzłowych obserwowano istotny statystycznie wzrost aktywności metabolicznej (wyjątek: *guz ślinianki*, w każdym przypadku zmiany te okazały się być nieistotne). Przyczynę otrzymanych w grupie patologii ślinianek wyników sugeruje literatura: rola techniki ^{18}F -FDG PET/CT wykazuje ograniczoną użyteczność w ocenie guzów pierwotnych gruczołów ślinowych oraz w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych ślinianek [106,109], a badanie dwufazowe prawdopodobnie nie zwiększa czułości i swoistości metody [106].

Analiza różnic w aktywności metabolicznej pomiędzy wszystkimi łagodnymi (prawidłowymi, niezłośliwymi) i przerzutowymi (bądź pierwotnie złośliwymi w grupie *chłoniak złośliwy*) węzłami chłonnymi wykazała, że minimalną wartością SUVmax,

sugerującą patologię złośliwą jest 2,26 (I faza badania) i 2,39 (II faza badania). Badanie opóźnione zwiększyło nieznacznie swoistość metody w rozróżnieniu normy, patologii łagodnej i złośliwej w obszarze węzłów chłonnych (czułość/swoistość w I fazie: 99%/87%, w II: 97%/88%). Analiza ROC okazała się jednocześnie silnym i wiarygodnym testem statystycznym. W rozróżnieniu prawidłowych i odczynowo-zapalnych węzłów chłonnych, II faza badania istotnie zwiększyła czułość i swoistość metody (czułość/swoistość w I fazie: 97%/95%, w II fazie: 100%/97%), ustalając punkt odcięcia wartości SUV max na poziomie 1,90 w badaniu opóźnionym. Badanie pozwoliło odróżnić prawidłowe (referencyjne) i przerzutowe węzły chłonne ze 100% czułością i 100% swoistością (wartość graniczna SUVmax: 2,20 w II fazie badania). Wartość SUVmax na poziomie 3,38 pozwala natomiast odróżnić węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe z 80% czułością i 95% swoistością.

Pomiar wartości granicznej wskaźnika RI-SUVmax okazał się niedostatecznie silnym testem, by mógł zostać uznany za samodzielny predyktor charakteru obserwowanej zmiany. Zgodnie z wynikami analizy ROC, niewielki wzrost aktywności metabolicznej w czasie sugeruje obecność procesu złośliwego bądź patologii łagodnej w obszarze zainteresowania (np. 0,4%, 3%). Pomiar RI-SUVmax nie poprawia ponadto czułości i swoistości metody ^{18}F -FDG PET/CT w aspekcie analizy parametrycznej (wyjątek: rozróżnienie prawidłowej i patologicznej aktywności metabolicznej w obszarze węzłów chłonnych, czułość/swoistość: 100%/100%). Jednakże zgodnie z literaturą odnoszącą się do przedmiotu badań opóźnionych, wskaźnik retencji jest często stosowany i jako taki powinien być charakteryzowany w odniesieniu do analizy akwizycji wielofazowych ^{18}F -FDG PET/CT.

Badania sekwencyjne dwufazowe ^{18}F -FDG PET/CT zapewniają rozróżnienie prawidłowych i patologicznych węzłów chłonnych z czułością i swoistością sięgającą 100%, odczynowo-zapalnych i przerzutowych (bądź pierwotnie złośliwych) z maksymalnie 80% czułością i swoistością sięgającą 95%, przy czym bardziej wiarygodnym testem okazało się być wyznaczenie wartości SUVmax. Potwierdzono hipotezę badawczą o użyteczności badania opóźnionego w zakresie zwiększenia czułości i swoistości techniki ^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce różnicowej prawidłowych, łagodnych i złośliwych zmian w regionie głowy i szyi w obszarze węzłów chłonnych. Jednocześnie potwierdzono, że pojedyncze oznaczenia opisywanej w literaturze wartości SUVmax na poziomie 2,5 sugerującej obecność procesu złośliwego [48,74,99], może

w wybranych przypadkach okazać się niewystarczające do prawidłowego ustalenia charakteru obserwowanych zmian (zarówno węzłowych, jak i litych) [75].

Analiza ogólna, włączająca wszystkie narządy prawidłowe, zmiany niezłośliwe i złośliwe wskazuje, że czułość i swoistość dwufazowych sekwencyjnych badań ^{18}F -FDG PET/CT (protokół 60 i 90min) w różnicowaniu patologii złośliwej jest wyższa niż w podstawowej fazie badania (czułość/swoistość w I fazie: 96%/93%, II: 98%/94%). Wartością graniczną parametru SUVmax, która sugeruje proces złośliwy w VOI to – porównywalnie z literaturą – 2,49. Analiza wskaźnika retencji pozwoliła z niską czułością (48%) i średnią swoistością (87%) ustalić, że obserwowana zmiana może mieć charakter złośliwy, gdy jej aktywność metaboliczna wzrasta już o 1,1%. Nieco odmienne wartości otrzymano, gdy do grupy narządów prawidłowych włączono często przytaczane w literaturze struktury naczyniowe: punkt odcięcia SUVmax i RI-SUVmax to 2,71 i 0,4% w II fazie badania (czułość/swoistość w I fazie: 97%/78%, II: 96%/82%). Diagnostyka różnicowa normy i patologii odczynowo - zapalnej lub zmiany złośliwej pozwoliła w użytym zestawie danych uzyskać następujące wartości graniczne: porównanie normy i patologii łagodnej - 1,90 i 0,3% (czułość/swoistość w II fazie - 96%/98%, w I: 97%/78%; RI: 60/100%), normy i patologii złośliwej: 2,20 i 0,4% (w obu fazach badania czułość i swoistość wynosiła 100%; RI: 71/100%). *Houshmand i wsp.* [84] wskazuje podobne zależności w diagnostyce guzów pierwotnych wątroby na tle innych, nieobjętych procesem złośliwym narządów (w tym: naczyń – wzrost RI na poziomie 0,06-0,2% może sugerować obecność procesu złośliwego w protokole 60 i 120min).

Najczęściej porównywanymi metodą badań opóźnionych zestawami danych w literaturze są grupy zmian niezłośliwych i złośliwych (szczególnie zmian węzłowych). Zgodnie z otrzymanymi w niniejszej pracy wynikami, badania dwufazowe sekwencyjne mogą być przydatne w porównaniu aktywności metabolicznej prawidłowych i odczynowo-zapalnych, odczynowo-zapalnych i przerzutowych (lub pierwotnie złośliwych) węzłów chłonnych, a także niewęzłowych zmian łagodnych i litych złośliwych.

Zgodnie z wynikami analiz ROC, wartość graniczna SUVmax na poziomie **4,25** rozróżnia wszystkie łagodne i złośliwe zmiany z czułością i swoistością, odpowiednio, 65% i 85%, natomiast RI-SUVmax na poziomie **11,5%** (wzrost wartości SUVmax w czasie) zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia patologii złośliwej z 56% czułością i 82% swoistością.

Podobne wyniki sugeruje *Lee i wsp.* w odniesieniu do diagnostyki patologii gruczołu tarczowego (protokół 60 i 120min) [110].

Wartość graniczna SUVmax w I i II fazie badania wynosi odpowiednio: gdy porównywano węzły chłonne prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe bądź pierwotnie złośliwe – **2,26** (czułość/swoistość: 98%/87%) i **2,39** (czułość/swoistość: 97%/88%), gdy porównywano niezłośliwe zmiany węzłowe i przerzutowe – **3,59** (czułość/swoistość: 66%/97%) i **3,38** (czułość/swoistość: 80%/95%). Wzrost aktywności metabolicznej o **5,8%** pozwolił w badanym materiale rozróżnić węzły chłonne z 66% czułością i 60% swoistością. *Zhang i wsp.* [89] opisuje badania dwufazowe jako przydatne w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych (zapalnych) i złośliwych w regionie klatki piersiowej (węzły chłonne zapalne i pojedyncze węzły patologiczne). Zgodnie z wynikami metaanalizy, czułość i swoistość fazy opóźnionej (protokół 60 i 120min) waha się w granicach 74%-84% i 65%-79% (przeciętnie: 79% i 73%) i jest istotnie wyższa w stosunku do standardowego protokołu jednofazowego. *Zhang i wsp.* zaznacza, że niedostatecznie wysoka czułość i swoistość metody jest wynikiem obecności zbyt małych - w stosunku do rozdzielczości metody PET/CT – zmian obserwowanych w regionie klatki piersiowej, a także występowaniem patologii charakteryzujących się niską aktywnością metaboliczną. *Huang i wsp.* [43] (protokół 60min i 180min) wskazuje wartość graniczną SUVmax na poziomie 6,89 jako różnicującą zmiany niezłośliwe i złośliwe w II fazie badania z wyższą czułością i swoistością względem fazy I (czułość/swoistość w I fazie: 84%/69%, w II fazie: 84%/85%). Obie prace wskazują ponadto, że ewaluacja parametru RI-SUVmax może okazać się niedostatecznie silnym predyktorem w ocenie patologii. *Huang i wsp.* wskazuje na 11% jako wartość, która z 81% czułością i 54% swoistością rozróżnia zapalne i przerzutowe węzły chłonne w regionie klatki piersiowej. *Nakayama i wsp.* [62] potwierdza użyteczność protokołu 50 i 100min w diagnostyce różnicowej prawidłowych i pierwotnie złośliwych węzłów chłonnych w przebiegu chłoniaka złośliwego (niezależnie od typu histologicznego). Wartość SUVmax różnicująca obserwowane zmiany węzłowe to, według autora, 1,20 (czułość/swoistość: 82,6%/65,2%), natomiast wzrost aktywności między I a II fazą badania o 2,5% sugeruje obecność procesu złośliwego w obszarze zainteresowania. *Shinya i wsp.* [66] opisuje protokół 60 i 120min jako pomocny w diagnostyce i monitorowaniu chłoniaka złośliwego i jako jeden z nielicznych autorów wskazuje RI-SUVmax jako szczególnie istotny wskaźnik metaboliczny, umożliwiający zwiększenie czułości i swoistości metody

^{18}F -FDG PET/CT w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych. Grupy badanych włączonych do powyższych analiz były mieszane (obejmowały przede wszystkim chorych nieleczonych) i dostatecznie liczne, by móc porównać wyniki otrzymane przez autorów z zawartymi w niniejszej pracy.

Abgral i wsp. [108] wskazuje dużą użyteczność protokołu fazowego (60 i 120min) w diagnostyce wznów nowotworowych raka płaskonabłonkowego regionu głowy i szyi, gdy porównywane są narządy prawidłowe, patologie łagodne i zmiany złośliwe w regionie, a *McDonald i wsp.* opisuje poprawę czułości i swoistości w diagnostyce różnicowej węzłów chłonnych regionu klatki piersiowej metodą badań dwufazowych i podkreśla, że stosowanie większych opóźnień niż 120min nie zmienia wyników analizy [111].

5.4 Realizacja celów i założeń rozprawy doktorskiej

Badania dwufazowe sekwencyjne ^{18}F -FDG PET/CT stanowią uzupełnienie standardowego postępowania diagnostycznego, służącego zwiększeniu czułości i swoistości metody ^{18}F -FDG PET/CT. Mimo, że badania opóźnione należą do szeroko stosowanych i wielokrotnie opisywanych w literaturze ostatnich dziesięciu lat, akwizycje sekwencyjne należą do rzadkości. Podobnie w regionie głowy i szyi protokół fazowy nie został w pełni opisany. Badania na licznej grupie chorych pokazują, że stosowanie badań dwufazowych może prowadzić do poprawy dokładności badania. Są ponadto nieinwazyjne, nie generują dodatkowych kosztów i poprawiają ogólną jakość badania (zwiększenie rozdzielczości skanów w II fazie), a także czułość i swoistość (zgodnie z otrzymanymi wynikami: diagnostyka różnicowa prawidłowej i patologicznej aktywności metabolicznej, rozróżnienie niezłośliwych zmian węzłowych i węzłów chłonnych patologicznych i inne). Badania sekwencyjne pozwalają ponadto wykonać procedurę diagnostyczną bez istotnej zmiany pozycji ciała chorego, co z uwagi na konieczność porównania obrazów uzyskanych w kolejnych etapach obrazowania i dokonania konturu VOI, usprawnia pracę lekarza oceniającego badanie. Przyczyną wyboru takiego algorytmu postępowania była także ergonomia pracy zakładu. Z uwagi na dużą liczbę chorych poddawanych badaniom, malejącą w czasie aktywność radioizotopu oraz ochronę radiologiczną pacjenta i personelu, skrócenie całkowitego czasu badania chorego wydaje się być korzystne. Zarówno aspekty praktyczne, jak i komfort chorego są większe w przypadku postępowania sekwencyjnego. Wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy

kolejnymi fazami procedury (por.: 120min, 180min.), przyczynia się do zwiększenia stresu chorego, zminimalizowanego przez skrócenie jego pobytu w zakładzie medycyny nuklearnej. Badania sekwencyjne okazują się być wiarygodne, gdy porównywane grupy chorych są liczne (siła stosowanych testów).

Metoda okazała się być narzędziem uniwersalnym, a wyniki – niezależne względem analizowanej jednostki chorobowej. Bez względu na podłoże biologiczne patologii, metoda sekwencyjnych dwufazowych badań ^{18}F -FDG PET/CT może być zatem użyteczna i usprawnić diagnostykę różnicową, która w regionie głowy i szyi jest szczególnie istotna i trudna. Uniwersalny charakter pracy potwierdza brak istotnych korelacji pomiędzy mierzonymi parametrami metabolicznymi w grupach rozpoznań. Z uwagi na brak ważnych informacji klinicznych płynących z analizy korelacji, nie przedstawiono ich w niniejszej pracy. Analiza zmian aktywności metabolicznej w obrębie narządów prawidłowych, zmian odczynowo-zapalnych oraz złośliwych wskazuje również, że hipoteza Warburga nie zawsze zostaje potwierdzona. Wysoka i rosnąca aktywność narządowa, rozumiana jako wzmożona utylizacja glukozy, charakteryzuje nie tylko zmiany o charakterze złośliwym. Zaobserwowano ją także w obrębie mózdzku (którego klinicznie nie zaliczamy do regionu głowy i szyi; włączenie struktur mózgu ma charakter poznawczy) czy zmian odczynowych. Jednakże szczegółowe badanie mierzonych parametrów potwierdziło, że zmiany te są (odczyny pooperacyjne, popromienne, zmiany zapalne) nieistotne statystycznie w przeciwieństwie do zmian złośliwych (zarówno litych, jak i węzłowych). W odniesieniu do pozostałych narządów fizjologicznych (np. często włączanych w badania wielofazowe naczyń czy węzłów chłonnych), efekt Warburga jest bardzo wyraźny. Zasadniczo, aktywność metaboliczna narządów prawidłowych wykazuje istotny statystycznie spadek w czasie, co potwierdza hipotezę o niższym niż patologii, zapotrzebowaniu tkanek zdrowych na glukozę w stosunku do chorobowo zmienionych.

Badania opóźnione pozwalają poszerzyć nieinwazyjną diagnostykę onkologiczną bez konieczności generowania dodatkowych kosztów procedury. Badania sekwencyjne opóźnione przynoszą dodatkowy zysk związany ze skróceniem całkowitego czasu trwania badania oraz odtwarzalnością ułożenia ciała pacjenta (najbardziej istotne: regionu głowy i szyi). Wadą takiego postępowania jest jednak ekspozycja ciała chorego na zwiększoną dawkę promieniowania jonizującego (zarówno wiązki pierwotnej, jak i promieniowania rozproszonego), toteż niezwykle istotnym jest ograniczenie obszaru powtórnego skanowania jedynie do obszaru zainteresowania. Z tego też powodu badania dwufazowe

wydają się być bardziej korzystne niż wielokrotne skanowanie opóźnione. Zgodnie z dostępną bazą piśmienniczą PubMed, akwizycja dwuetapowa należy do rzadkości. Standardem badań opóźnionych jest kilkukrotne powtarzanie akwizycji, ograniczonej w późniejszych fazach do obszaru zainteresowania. Z uwagi na obecność narządów krytycznych szczególnie ważnych dla chorego (np. soczewek oczu), podejście dwuetapowe wydaje się bardziej zasadne i niosące niższe ryzyko narażenia ważnych dla życia narządów niż wielokrotne powtarzanie akwizycji. Wyniki badań przedstawionych w niniejszej pracy są porównywalne z wynikami otrzymanymi przez badaczy, stosujących skanowanie wielokrotne, co potwierdza użyteczność badań dwufazowych sekwencyjnych i przypuszczalnie stanowi przyczynek do rezygnacji z dalszych etapów badania, zwiększających dawkę pochłoniętą przez narządy krytyczne badanego regionu. Region głowy i szyi stanowi istotny problem kliniczny z uwagi na zauważalny w populacji światowej fenomen epidemiologiczny oraz fakt rosnącej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe tego obszaru. Jednakże najczęściej badanym – zgodnie z dostępną literaturą przedmiotu badań opóźnionych – jest region klatki piersiowej. W porównaniu z opisanym w niniejszej rozprawie, region klatki piersiowej wykazuje znacząco niższy stopień komplikacji budowy anatomicznej. Niewielka liczba struktur referencyjnych stanowi istotne ograniczenie diagnostyki różnicowej w metodzie badań opóźnionych. Obszar klatki piersiowej jest jednakże najszerzej charakteryzowany w kontekście badań wielofazowych, a wyniki otrzymane przez innych badaczy zwykle nie są tak obiecujące. Niewielka liczba narządów prawidłowych mogących służyć porównaniu powoduje, że na wyniki analiz duży wpływ ma typ patologii, jaką obserwuje się w klatce piersiowej. Wiarygodna analiza wymaga zatem bardzo licznych grup badanych i wielu jednostek chorobowych oraz patologii łagodnych obserwowanych w regionie. Limitacją badań opóźnionych regionu klatki piersiowej jest także trudny do ustalenia punkt odcięcia wartości SUVmax różnicującej normę i patologię (przez niewielką liczbę struktur referencyjnych). Ograniczeniem badań opóźnionych regionu głowy i szyi jest natomiast bardzo liczna grupa leżących w bliskim sąsiedztwie zmian przypominających metabolizmem glukozy nowotwory złośliwe. W przypadku tego regionu bardzo często obserwowane są tendencje przeczące hipotezie Warburga. Z uwagi na te czynniki, wdrażanie metod diagnostyki pogłębionej wydaje się być niezwykle istotne.

Celem pracy było wykazanie tendencji i znalezienie na tyle znamiennych różnic w aktywności metabolicznej badanych struktur i zmian, by można było znaleźć narzędzie,

które w sposób łatwy, odtwarzalny i wiarygodny pozwoli je odróżnić. Badania sekwencyjne dwufazowe okazały się być uniwersalne, podniosły czułość i swoistość metody i w odniesieniu do analizowanej grupy przypadków mogą zostać uznane za przydatne. Jednakże nie należy odnosić ich do całej populacji ludzkiej, gdyż mimo znanych cech epidemiologicznych, ograniczone są do określonej populacji.

Celem pracy było również wskazanie wartości, jaką badania te przynoszą chorym. Istotną informacją kliniczną jest określenie, czy obserwowana zmiana jest łagodna, czy objęta aktywnym procesem złośliwym. W przypadku wykluczenia nowotworu złośliwego (obszar wskazany badaniem dwufazowym sekwencyjnym zostaje poddany weryfikacji histopatologicznej), może dojść do ograniczenia wskazań do okaleczających zabiegów chirurgicznych, co jest szczególnie ważne dla chorego. W przypadku wykluczenia obecności przerzutowych węzłów chłonnych szyi, chory nie zostanie poddany radykalnej limfadenektomii czy resekcji migdałów podniebiennych. Wykluczenie obecności wznowy miejscowej może pozwolić uniknąć utraty narządu lub jego części (np. języka). Z uwagi na jakość życia chorego, ustalenie trafnej diagnozy może okazać się decydujące i stąd, pogłębianie nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej jest dziś niezwykle ważne.

5.5 Rola wdrożenia protokołów uzupełniających w diagnostykę onkologiczną w aspekcie jakości życia chorych

Rozszerzanie standardowego postępowania diagnostycznego ma za zadanie zwiększyć dokładność badania, co wpływa na możliwość ustalenia właściwej diagnozy i wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Istotą dwufazowych sekwencyjnych badań ^{18}F -FDG PET/CT jest przede wszystkim zwiększenie swoistości metody w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych jako trudnego problemu klinicznego z uwagi na podobieństwo metaboliczne zmian niezłośliwych (np. zmian zapalnych) i złośliwych, wyrażone parametrem SUV. Charakterystycznym dla zmian niezłośliwych jest wzrost aktywności metabolicznej w czasie (zgodnie z wynikami badań przedstawionych w niniejszej pracy jest to jednak wzrost nieistotny statystycznie, co jednakże trudno ustalić przy użyciu standardowego protokołu jednofazowego, oceniającego metabolizm zmiany w określonym momencie akwizycji).

Wzrost czułości i swoistości metody pozwala z większą pewnością określić charakter zmiany jako potencjalnie niezłośliwej bądź złośliwej i wskazać obszar, który powinien zostać poddany dokładnej analizie histopatologicznej („złoty standard”). Właściwie rozróżnienie może potencjalnie zmniejszyć liczbę wskazań do okaleczających interwencji chirurgicznych. Brak dokładnego odróżnienia typów zmian może skutkować koniecznością podjęcia decyzji o rozległym zabiegu chirurgicznym w różnym stopniu obniżającym jakość życia chorego. Rozszerzona diagnostyka może pomóc w podjęciu decyzji terapeutycznej w momencie, gdy obszar dotknięty patologią nie spełnia warunków kwalifikacji do zabiegu (np. rozległy naciek gardła środkowego lub masywne zapalenie w obszarze – decyzja dotycząca resekcji migdałka podniebiennego). W przypadku nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi, krytyczną dla jakości życia chorego jest decyzja o radykalnej limfadenektomii węzłów chłonnych szyi. Zwiększenie czułości i swoistości metody ^{18}F -FDG PT/CT może potencjalnie zwiększyć szansę na uniknięcie istotnie okaleczającego i obniżającego jakość życia chorego zabiegu (komplikacji związanych z obrzękami limfatycznymi, aspektami estetycznymi, a więc i psychologicznymi, związanymi z samooceną). Podobnie decyzja o resekcji narządu lub jego części (np. języka, krtani) może istotnie rzutować na jakość życia chorego poddanego terapii. Z uwagi na te aspekty, tak istotnie wpływające na życie codzienne pacjenta, wdrożenie protokołu uzupełniającego (np. dwufazowe sekwencyjne badania ^{18}F -FDG PET/CT) wydaje się być niezmiernie ważne i w dalszej perspektywie – pomocne w podjęciu ważnych dla życia chorego decyzji klinicznych.

5.6 Perspektywy projektu

Istotnym problemem klinicznym jest ustalenie wartości granicznej SUVmax, która może stanowić wartościową informację kliniczną w ocenie wznowy nowotworowej jako bardzo istotnego problemu klinicznego w regionie głowy i szyi, w którym do agresywnych wznów miejscowych dochodzi często i zwykle w ciągu 12 miesięcy od zakończenia pełnego leczenia. Przypuszczalnie, badania sekwencyjne dwufazowe ^{18}F -FDG PET/CT mogą być przydatne w ocenie wznowy nowotworowej [56,108], toteż w przyszłości należy rozważyć możliwość poszerzenia projektu o tę grupę badaną. Ponadto, protokół ten może być pomocny w ocenie odpowiedzi na zastosowane leczenie po włączeniu do grupy badanej chorych z rozpoznaną patologią i kwalifikowanych do leczenia, będących w trakcie terapii oraz bezpośrednio po jej zakończeniu. Predykcijnie, pełna analiza

metabolizmu zmiany na różnych etapach rozwoju i leczenia może wpłynąć na podejmowane wobec chorych decyzje terapeutyczne w przyszłości.

Elementem dodatkowym analizy może być również ocena zasadności przyjętego zakresu badania. W przyszłości, należy zweryfikować konieczność włączenia obszaru znajdującego się nad linią oczodołowo-uszną dolną i rozważyć możliwość ochrony narządu wzroku poprzez ograniczenie zakresu badania. W tym celu, należy dokonać analizy liczby przerzutów nowotworowych do mózgu wykrytych stosowaną metodą, dokonać porównania całkowitej dawki promieniowania jonizującego u chorych, u których dokonano ograniczenia zakresu badania oraz tych, wobec których zastosowano pełny protokół akwizycyjny. Jednym z istotnych etapów projektu byłoby przeprowadzenia badań fantomowych przy użyciu fantomu antropomorficznego.

Protokół sekwencyjny dwufazowy ^{18}F -FDG PET/CT nie był również szeroko wykorzystany w pozostałych regionach ciała (klatka piersiowa, miednica - głównie wielofazowy i niesekwencyjny). Dostępne wyniki badań pokazują, że użyteczność protokołów opóźnionych w diagnostyce zmian niezłośliwych i złośliwych innych regionów jest niepewna, jednakże w wybranych przypadkach poszerzenie diagnostyki o akwizycję opóźnioną, ograniczoną do obszaru objętego procesem patologicznym, pomogło w poprawie swoistości techniki [43,90-91,94-96].

6. Wnioski

1. Stopień utylizacji glukozy zmian o charakterze złośliwym jest istotnie statystycznie wyższy od aktywności metabolizmu glukozy pozostałych obszarów objętych analizą, a oceniany protokół badania odróżnia narządy prawidłowe i objęte patologią ze 100% czułością i swoistością.
2. W ocenie ^{18}F -FDG PET/CT zmian węzłowych w regionie głowy i szyi, wartościami SUVmax różnicującymi etiologię złośliwą i niezłośliwą są: 3,59 dla badania po 60min i 3,38 dla badania po 90min. Dodatkowo, 5,8% wzrost wartości SUVmax w czasie zwiększa prawdopodobieństwo obecności procesu złośliwego.
3. Wartość graniczna SUVmax rozróżniająca zmiany niezłośliwe niewęzłowe i złośliwe lite to w badanym materiale 3,40 w I fazie badania oraz 4,25 w II. Wzrost wartości SUVmax o 11,7% sugeruje ponadto obecność procesu złośliwego.
4. Poszerzenie standardowego protokołu jednofazowego ^{18}F -FDG PET/CT o dodatkową akwizycję zwiększa czułość i swoistość metody w rozróżnianiu zmian łagodnych i złośliwych (niewęzłowych, węzłowych) do odpowiednio 72% i 87% (w porównaniu z protokołem jednofazowym – odpowiednio 70% i 81%).
5. Sekwencyjne dwufazowe badania ^{18}F -FDG PET/CT stanowią nieinwazyjne i nie generujące dodatkowych kosztów uzupełnienie standardowego, jednofazowego postępowania diagnostycznego, które zwiększa czułość i swoistość metody, a także skraca całkowity czas trwania badania w porównaniu z innymi protokołami wieloetapowymi.

7. Ograniczenia pracy

Diagnostyka różnicowa zmian łagodnych i złośliwych w regionie głowy i szyi jest niezwykle trudna z uwagi na budowę anatomiczną regionu oraz podobieństwo metaboliczne i czynnościowe prawidłowych i patologicznych struktur leżących w bliskim sąsiedztwie. Występowanie zmian odczynowych, wywołanych postępowaniem terapeutycznym, zmienia konformację przestrzenną narządów regionu i utrudnia precyzyjne konturowanie. Rozróżnienie poszczególnych typów zmian wymagać może zatem rozszerzenie standardowego, jednofazowego postępowania diagnostycznego o dodatkową akwizycję, która zwiększa czułość i swoistość badania ^{18}F -FDG PET/CT, powodując jednakże dodatkowe narażenie na niekorzystne skutki promieniowania jonizującego, co stanowi podstawowe ograniczenie metody sekwencyjnych dwufazowych badań ^{18}F -FDG PET/CT.

Z uwagi na niedostatecznie scharakteryzowany w literaturze odnoszącej się do badań opóźnionych region głowy i szyi, pełne opracowanie otrzymanych wyników wymaga porównania licznych zestawów danych akwizycyjnych, co w konsekwencji może utrudnić interpretację rezultatów analiz. Niniejsza praca, jako retrospektywna analiza danych obrazowych ma szereg ograniczeń wynikających z tego typu opracowań a dodatkowo, anatomicznie trudny region analizy oraz ograniczenia biologiczne stosowanego radiofarmaceutyku potęgują możliwe obniżenie efektywności oceny.

8. Streszczenie

Tytuł: Ocena przydatności dwufazowych, sekwencyjnych badań pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem ^{18}F -fluorodeoksyglukozy w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych i łagodnych regionu głowy i szyi.

Cel: Ocena użyteczności sekwencyjnego badania dwufazowego ^{18}F -FDG PET/CT w zwiększeniu czułości i swoistości metody w diagnostyce różnicowej prawidłowej i patologicznej aktywności metabolicznej wyrażonej parametrami SUVmax oraz RI-SUVmax w regionie głowy i szyi.

Materiał i metoda: 313 pacjentów (115 kobiet, 198 mężczyzn) poddano sekwencyjnym, dwufazowym badaniom ^{18}F -FDG PET/CT 60 i 90 min p.i. ^{18}F -FDG. Analizowano 10 grup narządów prawidłowych, 3 grupy zmian odczynowo-zapalnych (zmiany odczynowe pooperacyjne, popromienne i zapalne) oraz 10 grup patologii złośliwych (raki płaskonabłonkowe, gruczołowo-torbielowaty guz ślinianki, czerniak i chłoniak złośliwy). Parametrami mierzonymi były: SUVmax, SUVmean oraz RI-SUVmax. Oceniano zmiany aktywności metabolicznej w czasie poszczególnych grupach, a także różnice w aktywności metabolicznej pomiędzy grupami analizowanych struktur. Wyznaczono prawdopodobne wartości graniczne parametrów SUVmax oraz RI-SUVmax, wskazujące na obecność określonego typu patologii metodą analizy ROC.

Wyniki: Prawdopodobna wartość graniczna SUVmax, która przybliży możliwość różnicowania obszarów prawidłowych od zmian patologicznych to w II fazie badania 2.71, odczynowo-zapalne i przerzutowe węzły chłonne: 3.38, łagodne zmiany niewęzłowe i lite złośliwe: 4.25. Sekwencyjne dwufazowe badania ^{18}F -FDG PET/CT rozróżniły prawidłowe i patologiczne struktury w regionie głowy i szyi z czułością i swoistością sięgającą 100% (w porównaniu z 50% w I fazie).

Wnioski: Metoda sekwencyjnych dwufazowych badań ^{18}F -FDG PET/CT może zwiększyć czułość i swoistość metody w różnicowaniu normy i patologii oraz zwiększyć skuteczność tej nieinwazyjnej metody diagnostycznej w regionie głowy i szyi.

9. Summary

Title: Usefulness of sequential delayed protocol in fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of metabolic activity for differentiation benign from malignant lesions in the Head and Neck region.

Objective: The aim was to evaluate the usefulness of sequential delayed fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG PET/CT) in differentiation physiologic, benign and malignant lesions in the Head and Neck region.

Material and methods: The total of 313 patients (115 women, 198 men) underwent sequential delayed ^{18}F -FDG PET/CT studies at 60 and 90 minutes (min) post intravenously injected (p.i.) radiopharmaceutical ^{18}F -FDG. The following groups of structures were analysed: 10 physiologic, 3 non-malignant (postoperated, postirradiated and inflammatory) and 10 malignant (i.e. nasopharyngeal cancer, laryngeal cancer, and others) lesions. Specific metabolic indices were measured: the standardized uptake value (SUV) and the retention index (RI-SUVmax) to analyze the metabolic activity changes over time. To find the predictive SUVmax and RI-SUVmax cut-off value distinguishing normal and pathologic metabolic activity level the ROC curves were used.

Results: The SUVmax cut-off value distinguishing all normal and all pathologic structures on delayed images was 2,71, benign and metastatic lymph nodes: 3,38, solid tumors and benign lesions 4,25 on delayed images. The sequential delayed ^{18}F -FDG PET/CT examinations increased the specificity in all physiologic and pathologic structures differentiation from 50% to 100%.

Conclusions: According to obtained results, the sequential dual-time-point ^{18}F -FDG PET/CT examinations may increase the sensitivity and specificity of the method in normal, benign and malignant structures differentiating.

10. Piśmiennictwo

1. *Atoms for peace*. Przemówienie Prezydenta Stanów Zjednoczonych Dwighta Eisenhowera, 1953. [online] Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej. Dostęp w Internecie od 01.01.1998r.: <https://www.iaea.org/about/history/atoms-for-peace-speech>.
2. Warburg O, Wind F, Negelein E. *The metabolism of tumours in the body*. J Gen Physiol. 1927, 8:519-350.
3. Buck A., Decristoforo C. *Highlights lecture EANM 2015: the search for nuclear medicine's superheroes*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016, 43:1910-1927.
4. Feld M., de Roo M. *History of nuclear medicine in Europe*. W: rozdział 5. Wyd. Schattauer, 2003. ISBN 3-7945-2234-6.
5. Mallard J, Trott NG. *Some aspects of the history of nuclear medicine in the United Kingdom*. Sem Nucl Med. 1979, 9:203-207.
6. Smithers DW. *Some varied applications of radioactive isotopes to the localization and treatment of tumors*. Acta Radiol. 1951, 35:49-61.
7. Kahn J. *From Radioisotopes to Medical Imaging, History of Nuclear Medicine written at Berkeley*. Science Articles Archive. Berkeley, 1996.
8. *Short History of Oak Ridge National Laboratory (1943–1993)*. Oak Ridge National Laboratory. April 8, 2006. Retrieved November 11, 2012.
9. Hicks R., Lau E., Binns D. *Hybrid imaging is the future of molecular imaging*. Biomedic Imaging Interv J. 2007, 3(3):e49.
10. William D.E. *Donner Laboratory: the Birthplace of nuclear medicine*. J Nucl Med. 1999,40(1):16N,18N,20N.
11. [online] Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej. Dostęp w Internecie od 01.01.1998r.: <https://www.iaea.org/about/overview/history>
12. [online] Polska Agencja Atomistyki. Dostęp w Internecie od 10.11.2011r.: <http://www.paa.gov.pl/?frame=12.2>.
13. G.R. Osche. *Electron channeling resonance and de Broglie's internal clock*. Annales de la Fondation Louis de Broglie. 2001, 36:61–71.
14. Donya M, Radford M, ElGuindy A, Firmin D, Yacoub MH. *Radiation in medicine: Origins, risks and aspirations*. Glob Cardiol Sci Pract. 2014, 4:437-448.

15. Knoll, Glenn F. *Radiation Detection and Measurement*. W: rozdziały 1-2. Wyd. John Wiley & Sons, 2000. ISBN 978-0-471-07338-3.
16. Chandra R. *Nuclear Medicine Physics. The Basics, Fifth edition*. W: rozdziały 1-5, 11-12, 14. Wyd. Wolters Kluwer Company, 1998. ISBN 0683-30092-X.
17. Pruszyński B. i in. *Diagnostyka obrazowa. Podstawy teoretyczne i metodyka badań*. W: rozdział 5, s.471-505. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2000. ISBN 978-83-200-3749-4.
18. Townsend DW. *Positron Emission Tomography/Computed Tomography*. Semin Nucl Med. 2008, 38(3):152-166.
19. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, i wsp. *A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology*. J Nucl Med. 2000; 41(8):1369-1379.
20. Townsend DW, Beyer T. *A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion*. Br J Radiol. 2002, 75:24S-30S.
21. Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, i wsp. *Acquisition Protocol Consideration for Combined PET/CT Imaging*. J Nucl Med. 2004, 45(S1):25S-35S.
22. Townsend DW, Carney JPJ, Yap JT, Hall N. *PET/CT Today and Tomorrow*. J Nucl Med. 2004, 45(1S):4S-14S.
23. [online] *The PET Scan: A New Window Into the Brain*. Sabbatini RME. Brain & Mind Magazine [online], 1997. Dostęp w Internecie:
http://www.cerebromente.org.br/n01/pet/pet_hist.htm.
24. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA. *A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT)*. Radiology. 1975, 114(1):89-98.
25. Cierniak R. *X-Ray Computed Tomography in Biomedical Engineering*. W: *Some Words About The History Of Computed Tomography*. Wyd. Springer, 2011. ISBN 978-0-85729-027-4.
26. Skórska M, Piotrowski T. *Personalized radiotherapy treatment planning based on functional imaging*. Rep Pract Oncol Radiotherapy. 2017, 22(4):327-330.
27. Ruhlmann J, Biersack HJ. *PET in Oncology. Basics and clinical applications*. W: rozdziały 1-3. Springer, 1999. ISBN: 978-3-642-64220-3.
28. Derenzo SE. *Monte Carlo simulations of time-of-flight PET with double-ended readout: calibration, coincidence resolving times and statistical lower bounds*. Phys Med Biol. 2017, 62(9):3828-3858.
29. Teresińska A., Birkenfeld B., Królicki L., Dziuk M. *Nuclear medicine training and practice in Poland*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014, 41(10):1995-1999.

30. Iverson, Cheryl, i wsp. (eds). W: *15.9.2 Radiopharmaceuticals*. AMA Manual of Style (10th ed.), Oxford, Oxfordshire: Oxford University Press, 2007. ISBN 978-0-19-517633-9.
31. Ishiwata K, Hayashi K, Sakai M, Kawauchi S, i wsp. *Determination of radionuclides and radiochemical impurities produced by in-house cyclotron irradiation and subsequent radiosynthesis of PET tracers*. Ann Nucl Med. 2017, 31(1):84-92.
32. Bilinghurst MW, Fritzberg R. *Chemistry for Nuclear Medicine*. W: rozdziały 9-13, 15-18, 20. Year Book Medical Publisher, inc. Chicago, London, 1981. ISBN 0-8151-3295-6.
33. Peeples JL, Stokely MH, Poorman MC, Bida GT, Wieland BW. *Simulation, design and testing of a high power collimator for the RDS-112 cyclotron*. Appl Radiat Isot. 2015, 97:87-92.
34. Xing Y, Zhao J, Conti PS, Chen K. *Radiolabeled Nanoparticles for Multimodality Tumor Imaging*. Theranostics. 2014, 4(3):290-306.
35. Yeong CH, Cheng MH, NG KH. *Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects*. J Zhejiang Univ B. 2014, 15(10):845-63.
36. Bryant NJ, Govers R, James DE. *Regulated transport of the glucose transporter GLUT4*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002, 3(4):267-77.
37. Thorens B, Mueckler M. *Glucose transporters in the 21st Century*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010, 298(2):E141-E145.
38. Adekola K, Rosen ST, Shanmugam M. *Glucose transporters in cancer metabolism*. Curr Opin Oncol. 2012, 24(6):650-654.
39. Ganapathy V, Tharangaju M, Prasad PD. *Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond*. Pharmacol Therapeut. 2009; 121(1):29-40.
40. Wang ZG, Yu MM, Han Y, Wu FE, i wsp. *Correlation of Glut-1 and Glut-3 expression with F-18 FDG uptake in pulmonary inflammatory lesions*. Medicine (Baltimore). 2016, 95(48):e5462.
41. Dondajewska E, Suchorska WM. *Hypoxia-inducible factor as a transcriptional factor regulating gene expression in cancer cells*. Współczesna Onkol. 2011, 15:234-239.
42. D'Amico A. *Review of clinical practice utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in assessing tumour response to therapy*. Radiol med. 2015, 120(4):345-351.

43. Huang YE, Huang YJ, Ko M, Hsu CC, Chen CF. *Dual-time-point 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of solitary pulmonary lesions in a region with endemic granulomatous diseases*. Ann Nucl Med. 2016, 30:652-658.
44. Moon SH, Hyun SH, Choi JY. *Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients*. Korean J Radiol. 2013, 14(1):1-12.
45. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. *Positron emission tomography (PET) in oncology*. Cancer (Basel). 2014, 6(4):1821-1889.
46. Slevin F, Subesinghe M, Ramasamy S, Sen M, i wsp. *Assessment of outcomes with delayed ¹⁸F-FDG PET-CT response assessment in head and neck squamous cell carcinoma*. Br J Radiol. 2015, 88:1052.
47. Rodrigues M, Stark H, Rendl G, Rettenbacher L, i wsp. *Diagnostic performance of [18F] FDG PET-CT compared to bone scintigraphy for the detection of bone metastases in lung cancer patients*. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2016, 60:62-68.
48. Haibach-Veit P, Luczak C, Wanke I, i wsp. *TNM staging with FDG-PET/CT in patients with primary head and neck cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007, 34:1953-1962.
49. Paidpally V, Chirindel A, Lam S, Agrawal N, i wsp. *FDG-PET/CT imaging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma*. Imaging Med. 2012, 4(6):633-647.
50. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, i wsp. *Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer*. Am J Clin Oncol. 2000, 23(1):47-52.
51. Maziak DE, Darling GE, Inculet RI, Gulenchyn KY, i wsp. *Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial*. Ann Internal Med. 2009, 151(4):221-228.
52. Peng NJ, Hu C, King TM, Chiu LY, i wsp. *Detection of Resectable Recurrences in Colorectal Cancer Patients with 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography*. Cancer Biother Radiopharm. 2013, 28(6):479-487.
53. Shi D, Cai G, Peng J, Li D, i wsp. *The preoperative SUVmax for 18F-FDG uptake predicts survival in patients with colorectal cancer*. BMC Cancer. 2015, 15:991.
54. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO, Bourhis J, Ozsahin M. *[18F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy*. Radioter Oncol. 2016, 11:43.

55. Li H, Wu X, Cheng X. *Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer*. J Gynecol Oncol. 2016, 27(4):e43.
56. Anderson CM, Chang T, Graham M, Marquard MD, i wsp. *Change of SUVmax Slope in Dynamic Triphasic FDG-PET/CT Distinguishes Malignancy from Post-Radiation Inflammation in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - a Prospective Trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015, 91(3):472-479.
57. [online] Program Profilaktyki Nowotworów Głowy i Szyi Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Dostęp w Internecie od 15.07.2014: <http://www.pngs.wco.pl/epidemiologia/#>.
58. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. *Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge*. Oncology. 2016, 91(1):13-23.
59. [online] *Head and neck cancer:statistics*. Cancer net. Dostęp w Internecie od 08.2017: http://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/statistics_.
60. Yen TC, Chang YC, Chan SC, Chang JT, i wsp. *Are dual-phase 18F-FDG PET scans necessary in nasopharyngeal carcinoma to assess the primary tumour and loco-regional lymph nodes?* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005, 32(5):541-548.
61. Boellaard R., Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, i wsp. *FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging:version 2.0*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015, 42(2):328-354.
62. Nakayama M, Okizaki , Ishitoya S, Sakaguchi M, i wsp. *Limited diagnostic value of Dual-Time-Point 18F-FDG PET/CT imaging for classifying solitary pulmonary nodules in granuloma-endemic regions both at visual and quantitative analyses*. Ann Nucl Med. 2013, 27(2):163-169.
63. Chen S, Li X, Chen M, Yin Y, i wsp. *Limited diagnostic value of Dual-Time-Point ¹⁸F-FDG PET/CT imaging for classifying solitary pulmonary nodules in granuloma-endemic regions both at visual and quantitative analyses*. Eur J Radiol. 2016, 85(10):1744-1749.
64. Chang CY, Chang CP, Shih CC, Yang BH, i wsp. *Added Value of Dual-Time-Point ¹⁸F-FDG PET/CT With Delayed Imaging Detecting Aortic Graft Infection*. Medicine (Baltimore). 2015, 94(27):e1124.
65. Mayerhoefer ME, Giraudo K, Senn D, Hartenbach M, i wsp. *Does Delayed-Time-Point Imaging Improve 18F-FDG PET in Patients With MALT Lymphoma? Observations in a Series of 13 Patients*. Clin Nucl Med. 2016, 41(2):101-105.

66. Shinya T, Fujii S, Asakura S, Taniguchi T, i wsp. *Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation in patients with malignant lymphoma*. Ann Nucl Med. 2012, 26(8):616-621.
67. Martínez-Rodríguez I, del Castillo-Matos R, Quirce R, Jiménez-Bonilla J, i wsp. *Comparison of early (60 min) and delayed (180 min) acquisition of ¹⁸F-FDG PET/CT in large vessel vasculitis*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013, 32(4):222-226.
68. Taghanaki SA, Duggan N, Ma H, Hou X, i wsp. *Segmentation-free direct tumor volume and metabolic activity estimation from PET scans*. Comput Med Imaging Graph. 2017. Publikacja online dostępna pod adresem:
<https://doi.org/doi:10.1016/j.compmedimag.2017.12.004>
69. Hwang DY, Lee JW, Lee SM, Kim S. *Causes of ¹⁸F-FDG uptake on white adipose tissue*. Hell J Nucl Med. 2016, 19(1):7-9.
70. Hong CM, Ahn BC. *Can calcified pulmonary metastases detected by ¹⁸F-FDG PET/CT suggest the primary tumor?* Hell J Nucl Med. 2016, 19(1):10-12.
71. Cheng CY, Lee KW, Lee CH, Tyan JS, i wsp. *Time Sensitivity Factor of Single Pulmonary Nodule: A New Cancer Characteristic Metabolic Parameter by ¹⁸F-FDG PET*. Biomed Res Int. 2014, 830135.
72. Shimizu K, Okita R, Saisho S, Yukawa T, i wsp. *Clinical significance of dual-time-point ¹⁸F-FDG PET imaging in resectable non-small cell lung cancer*. Ann Nucl Med. 2015, 29(10):854-860.
73. Kim IJ, Lee JS, Kim SJ, Kim YK, i wsp. *Double phase ¹⁸F-FDG PET-CT for determination of pulmonary tuberculoma activity*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008, 35(4): 808-814.
74. Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. *When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET?* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013, 40(5):779-787.
75. Kadaria D, Archie DS, Ali IS, Weiman DS, i wsp. *Dual Time Point Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan in Evaluation of Intrathoracic Lesions in an Area Endemic for Histoplasmosis and With High Prevalence of Sarcoidosis*. Am J Med Sci. 2013, 346(5):358-362.
76. Buga J, Kassyk-Rokicka H. *Podstawy statystyki opisowej*. W: rozdział 2.5, str. 58. Wyd. VIZJA PRESS&IT, 2008. ISBN 978-83-61086-02-4

77. Razali NM, Wah YB. *Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests*. Journal of Statistical Modeling and Analytics. 2011, 2(1):21-33.
78. Martínez-Rodríguez I, del Castillo-Matos R, Quirce R, Banzo I, i wsp. *Aortic ^{18}F -FDG PET/CT uptake pattern at 60min (early) and 180min (delayed) acquisition in a control population: a visual and semiquantitative comparative analysis*. Nucl Med Commun. 2013, 34(9):926-930.
79. Povoski SP, Murrey DA Jr, Smith SM, Martin EW Jr, Hall NC. *^{18}F -FDG PET/CT oncologic imaging at extended injection-to-scan acquisition time intervals derived from a single-institution ^{18}F -FDG-directed surgery experience: feasibility and quantification of ^{18}F -FDG accumulation within ^{18}F -FDG-avid lesions and background tissues*. BMC Cancer. 2014, 14:453.
80. Nguyen T, Hess S, Petersen H, Alavi A, i wsp. *Can semiquantitative measurements of SUVmax and cut-off values differentiate colorectal malignant from benign lesions?* Hell J Nucl Med. 2017, 20(2):113-121.
81. Stanisław A. *Biostatystyka*. W: rozdział 1.6, str. 162-168. Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego Kraków, 2005. ISBN 83-233-1942-1.
82. Grisold W, Grisold A. *Cancer around the brain*. Neurooncol Pract. 2014, 1(1):13-21.
83. Kordek R (red.): *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. W: str. 147-158. Wyd. VIA MEDICA Gdańsk, 2007. ISBN 978-83-7555-016-0.
84. Houshmand S, Salavati A, Segtnan EA, Grupe P, i wsp. *Dual-time-point Imaging and Delayed-time-point Fluorodeoxyglucose-PET/Computed Tomography Imaging in Various Clinical Settings*. PET Clin. 2015, 11(1):65-84.
85. Shen CT, Qiu ZL, Sun ZK, Wei WJ, i wsp. *Dual time-point ^{18}F -FDG PET/CT imaging with multiple metabolic parameters in the differential diagnosis of malignancy-suspected bone/joint lesions*. Oncotarget. 2017, 8(41):71188-71196.
86. Naganawa S, Yoshikawa T, Yasaka K, Maeda E, i wsp. *Role of delayed-time-point imaging during abdominal and pelvic cancer screening using FDG-PET/CT in the general population*. Medicine (Baltimore). 2017, 96(46):e8832.
87. Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, i wsp. *Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium*. Int J Epidemiol. 2015, 44(1):169-185.

88. Park SY, Kim MS, Eom JS, Lee JS, Rho YS. *Risk factors and etiology of surgical site infection after radical neck dissection in patients with head and neck cancer.* Korean J Intern Med. 2016, 31(1):162-169.
89. Zhang L, Wang Y, Lei J, Tian J, Zhai Y. *Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis.* Acta Radiologica. 2013, 54(7):770-777.
90. Cui J, Zhao P, Ren Z, Liu B. *Evaluation of Dual Time Point Imaging 18F-FDG PET/CT in Differentiating Malignancy From Benign Gastric Disease.* Medicine (Baltimore). 2015, 94(33):e1356.
91. Dancheva Z, Bochev P, Chaushev B, Yordanova T, Klisarova A. *Dual-time point 18FDG-PET/CT imaging may be useful in assessing local recurrent disease in high grade bone and soft tissue sarcoma.* Nucl Med Rev Cent East Eur. 2016, 19(1):22-27.
92. Rogasch JM, Steffen IG, Riedel S, Apostolova I, i wsp. *Dual time point imaging for F18-FDG-PET/CT does not improve the accuracy of nodal staging in non-small cell lung cancer patients.* Eur Radiol. 2016, 26(8):2808-2818.
93. Jin F, Zhu H, Fu Z, Kong L, Yu J. *Prognostic value of the standardized uptake value maximum change calculated by dual-time-point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced non-small-cell lung cancer.* Oncotargets and Therapy. 2016, 19(9):2993-2999.
94. Garcia-Vicente AM, Pérez-Beteta J, Pérez-García VM, Molina D, i wsp. *Metabolic Tumor Burden Assessed by Dual Time Point [(18)F]FDG PET/CT in Locally Advanced Breast Cancer: Relation with Tumor Biology.* Mol Imaging Biol. 2017, 19(4):636-644.
95. Zhao M, Ma Y, Yang B, Wang Y. *A meta-analysis to evaluate the diagnostic value of dual-time-point F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of pulmonary nodules.* J Cancer Res Ther. 2016, 12(Sup):C304-C308.
96. Parghane RV, Basu S. *Dual-time point (18)F-FDG-PET and PET/CT for Differentiating Benign From Malignant Musculoskeletal Lesions: Opportunities and Limitations.* Semin Nucl Med. 2017, 47(4):373-391.
97. Yoo ID, Lee SM, Lee JW, Oh JE, i wsp. *The influence of adipose tissue volume can significantly affect the metabolic activity of reference organs in (18)F-FDG PET/CT studies of a normal healthy population.* Hell J Nucl Med. 2017, 20(3):211-216.

98. Blomberg BA, Thomassen A, Takx RA, Hildebrandt MG, i wsp. *Delayed ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT imaging improves quantitation of atherosclerotic plaque inflammation: results from the CAMONA study.* J Nucl Cardiol. 2014, 21(3):588-597.
99. Cheng NM, Fang YHD, Chang JTC, Huang CG, i wsp. *Textural features of pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT images: Prognostic significance in patients with advanced T-stage oropharyngeal squamous cell carcinoma.* J Nucl Med. 2013, 54(10):1703-1709.
100. Ulaner GA, Lyalli A. *Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT.* Radiographics. 2013, 33(6):1817-1834.
101. Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, i wsp. *Diagnostic Performance of ^{18}F -FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Nucl Med. 2015, 56(7):995-1002.
102. Tahari AK1, Lodge MA, Wahl RL. *Respiratory-gated PET/CT versus delayed images for the quantitative evaluation of lower pulmonary and hepatic lesions.* J Med Imaging Radiat Oncol. 2014, 58(3):277-282.
103. Kim SJ, Pak K, Chang S. *Determination of regional lymph node status using (^{18}F)-FDG PET/CT parameters in oesophageal cancer patients: comparison of SUV, volumetric parameters and intratumoral heterogeneity.* Br J Radiol. 2016, 89(1058):20150673.
104. Garsa AA, Chang AJ, DeWees T, Spencer CR, i wsp. *Prognostic value of ^{18}F -FDG PET metabolic parameters in oropharyngeal squamous cell carcinoma.* J Radiat Oncol. 2013, 2(1):27-34.
105. Højgaard L, Specht L. *PET/CT in head and neck cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007, 34(9):1329-1333.
106. Kendi AT, Magliocca KR, Corey A, Galt JR, i wsp. *Is There a Role for PET/CT Parameters to Characterize Benign, Malignant, and Metastatic Parotid Tumors?* AJR Am J Roentgenol. 2016, 207(3):635-640.
107. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, i wsp. *Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography; a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck region.* Eur J Nucl Med. 1999, 26:1345-1348.

108. Abgral R, Le Roux PY, Rousset J, Querellou S, i wsp. *Prognostic value of dual-time-point 18F-FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma*. Nucl Med Commun. 2013, 34(6):551-556.
109. Mabray MC, Behr SC, Naeger DM, Flavell RR, Glastonbury CM. *Predictors of Pathologic Outcome of Focal FDG Uptake in the Parotid Gland Identified on Whole Body FDG PET Imaging*. Clinical imaging. 2015, 39(6):1073-1079.
110. Lee S, Park T, Park S, Pahk K, i wsp. *The Clinical Role of Dual-Time-Point 18F-FDG PET/CT in Differential Diagnosis of the Thyroid Incidentaloma*. Nucl Med Mol Imaging. 2013, 48(2):121-129.
111. Macdonald K, Searle J, Lyburn I. *The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5*. Clin Radiol. 2011, 66(3):255-250.

11. Spis rycin i tabel

Ryciny*

Ryc.1. Ewolucja aparatury PET na przykładzie obrazów otrzymywanych przez kolejne generacje aparatów w latach 1975 – 1995

(źródło: http://www.cerebromente.org.br/n01/pet/pet_hist.htm)

Ryc.2. Model aparatu tomograficznego konstrukcji A.M.Cormacka (1956r.)

(źródło: Cierniak R. X-Ray Computed Tomography in Biomedical Engineering. 2011, XII, ISBN 978-0-85729-026-7)

Ryc.3. Pierwszy skaner CT (a) oraz pierwsze praktyczne zastosowanie (b)

(źródło: Cierniak R. X-Ray Computed Tomography in Biomedical Engineering. 2011, XII, ISBN 978-0-85729-026-7)

Ryc.4. Transport aktywny glukozy przez błonę komórkową – transportery GLUT

(źródło: <http://glut1dsinfo.com/mod-and-awareness/>)

Ryc.5. Krzywa gromadzenia radioznacznika ^{18}F -FDG odwzorowująca dynamikę metabolizmu glukozy procesów złośliwych i zapalnych (źródło: S. Sanz-Viedma, D.A. Torigian, M. Parsons, S. Basu and A. Alavi*. Potential clinical utility of dual time point FDG-PET for distinguishing benign from malignant lesions: implications for oncological imaging. Rev Esp Med Nucl. 2009, 28(3):159-166)

Ryc.6. Częstość występowania nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi na świecie

(źródło: Globocan)

Ryc.7. Częstość występowania nowotworów złośliwych wargi i jamy ustnej na świecie

(źródło: Globocan)

Ryc.8. Częstość występowania nowotworów nosogardła na świecie (źródło: Globocan)

Ryc.9. Model fantomowy, uwzględniający różnicę aktywności, objętości, a także zmiany rozdzielczości przestrzennej w I i II fazie badania ^{18}F -FDG PET/CT

Ryc.10. Metoda konturowania - patologiczny węzeł chłonny w regionie głowy i szyi

Ryc.11. Udział procentowy grupy narządów w całej grupie narządów prawidłowych

Ryc.12. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: mózdzek

Ryc.13. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: migdałek podniebienny

Ryc.14. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: nasada języka

Ryc.15. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: ślinianka przyuszna

Ryc.16. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: kręgosłup szyjny

Ryc.17. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: krtań

Ryc.18. Wyznaczanie regionów fizjologicznej aktywności metabolicznej: tętno szyjne

Ryc.19. Porównanie wartości parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania: narządy prawidłowe

Ryc.20. Porównanie wartości RI-SUVmax w obrębie poszczególnych narządów prawidłowych

Ryc.21. Wartość RI-SUVmax dla poszczególnych narządów prawidłowych

Ryc.22. Spadek aktywności metabolicznej w obszarze zmiany niezłośliwej: migdałek podniebienny

Ryc.23. Spadek aktywności metabolicznej w obszarze zmiany niezłośliwej: zapalenie ślinianki przyusznej

Ryc.24. Spadek aktywności metabolicznej w obszarze zmiany niezłośliwej: węzeł chłonny

Ryc.25. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: odczyny pooperacyjne

Ryc.26. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: odczyny popromienne

Ryc.27. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: zmiany zapalne

Ryc.28. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: wszystkie zmiany niezłośliwe

- Ryc.29.** Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: wszystkie zmiany niezłośliwe z wyłączeniem odczynów popromiennych
- Ryc.30.** Wartość parametrów SUVmax, SUVmean: wszystkie grupy zmian niezłośliwych
- Ryc.31.** Porównanie wartości RI-SUVmax w grupie: wszystkie zmiany niezłośliwe
- Ryc.32.** Porównanie wartości RI-SUVmax w poszczególnych grupach zmian niezłośliwych
- Ryc.33.** Wzrost aktywności metabolicznej w obszarze zmiany złośliwej: rak migdałka podniebiennego
- Ryc.34.** Wzrost aktywności metabolicznej w obszarze zmiany złośliwej: rak krtani
- Ryc.35.** Wzrost aktywności metabolicznej w obszarze zmiany złośliwej: przerzutowy węzeł chłonny
- Ryc.36.** Porównanie parametru SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: zmiany o charakterze złośliwym
- Ryc.37.** Porównanie parametru RI-SUVmax: zmiany o charakterze złośliwym
- Ryc.38.** Porównanie wartości SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: zmiany łagodne (guzy)
- Ryc.39.** Porównanie wartości SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: zmiany węzłowe
- Ryc.40.** Porównanie wartości SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: wszystkie zmiany złośliwe
- Ryc.41.** Porównanie wartości wskaźnika RI-SUVmax – węzły chłonne
- Ryc.42.** Analiza ROC - punkt odcięcia wartości SUVmax60min: wszystkie obszary łagodne i złośliwe
- Ryc.43.** Analiza ROC - punkt odcięcia wartości SUVmax90min: wszystkie obszary łagodne i złośliwe

Ryc.44. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI-SUVmax: wszystkie obszary łagodne i złośliwe

Ryc.45. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Ryc.46. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Ryc.47. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI-SUVmax: naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Ryc.48. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe

Ryc.49. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe

Ryc.50. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI SUVmax: naczynie szyjne, zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Ryc.51. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – naczynie szyjne, zmiany złośliwe

Ryc.52. Analiza ROC - punkt odcięcia wartości RI-SUVmax: naczynie szyjne, zmiany złośliwe

Ryc.53. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Ryc.54. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax90min – zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Ryc.55. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUVmax – zmiany niezłośliwe, zmiany złośliwe

Ryc.56. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUVmax60min – węzły chłonne prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)

- Ryc.57.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max90min} – węzły chłonne prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.58.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – węzły chłonne prawidłowe, odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.59.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max60min} – węzły chłonne prawidłowe i odczynowo-zapalne
- Ryc.60.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max90min} – węzły chłonne prawidłowe i odczynowo-zapalne
- Ryc.61.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – węzły chłonne prawidłowe i odczynowo-zapalne
- Ryc.62.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max60min} – węzły chłonne prawidłowe i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.63.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max90min} – węzły chłonne prawidłowe i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.64.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – węzły chłonne prawidłowe i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.65.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max60min} – węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.66.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max90min} – węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.67.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUV_{max} – węzły chłonne odczynowo-zapalne i przerzutowe (lub pierwotnie złośliwe)
- Ryc.68.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max60min} – zmiany niewęzłowe niezłośliwe i złośliwe lite
- Ryc.69.** Analiza ROC: punkt odcięcia wartości SUV_{max90min} – zmiany niewęzłowe niezłośliwe i złośliwe lite

Ryc.70. Analiza ROC: punkt odcięcia wartości RI-SUVmax – zmiany niewęzłowe niezłośliwe i złośliwe lite

** źródło wskazano w przypadku, gdy rycina nie została wykonana przez autora niniejszej pracy*

Tabele*

Tab.1. Parametry techniczne skanera hybrydowego Gemini TF 16, Philips, Cleveland (Ohio, Stany Zjednoczone)

Tab.2. Porównanie wybranych parametrów technicznych akwizycji PT/CT w I i II fazie badania

Tab.3. Charakterystyka modelu fantomowego – stosunek aktywność/objętość

Tab.4. Dane epidemiologiczne - narządy prawidłowe

Tab.5. Opis statystyczny zmian aktywności metabolicznej w czasie w grupach narządów prawidłowych

Tab.6. Wartości parametrów SUVmax, SUVmean – grupy narządów prawidłowych

Tab.7. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania: analiza ogólna narządów prawidłowych

Tab.8. Wartość wskaźnika RI-SUVmax dla poszczególnych narządów prawidłowych

Tab.9. Wartość RI-SUVmax w grupach narządów prawidłowych

Tab.10. Dane epidemiologiczne i podział kliniczny: zmiany niezłośliwe

Tab.11. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania ¹⁸F-FDG PET/CT: zmiany niezłośliwe

Tab.12. Opis statystyczny zmian aktywności metabolicznej w czasie w grupach zmian niezłośliwych

Tab.13. Zmiany złośliwe – dane epidemiologiczne, typ i liczba zmian patologicznych w obrębie płci

Tab.14. Wartość parametrów SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania

¹⁸F-FDG PET/CT: analiza szczegółowa

Tab.15. Opis statystyczny zmian aktywności metabolicznej w czasie w grupach zmian złośliwych

Tab.16. Porównanie parametru RI: zmiany złośliwe – analiza szczegółowa

Tab.17. Zestawienie wartości parametru SUVmax, SUVmean w I i II fazie badania

¹⁸F-FDG PET/CT

** wszystkie tabele przygotowano na potrzeby niniejszej pracy*