

VLOGA PET/CT Z ^{18}F -HOLINOM V DIAGNOSTIKI PRIMARNEGA HIPERPARATIROIDIZMA

Sebastijan Rep

Doktorska disertacija
Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana
Ljubljana, Slovenija

Mentor: prof. dr. Marko Hočevar, Onkološki inštitut, Oddelek za onkološko kirurgijo,
Ljubljana, Slovenija

Somentor: prof. dr. Janja Vaupotič, Inštitut »Jožef Stefan«, Odsek za znanosti o okolju,
Ljubljana, Slovenija

Somentor: doc. dr. Luka Ležaić, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za
nuklearno medicino, Ljubljana, Slovenija

Komisija za oceno doktorske disertacije:

prof. dr. Borut Smodiš, predsednik, Inštitut »Jožef Stefan«, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Damijan Škrk, član, Uprava RS za varstvo pred sevanji, Ljubljana, Slovenija

prof. dr. Simona Gaberšček, član, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana,
Slovenija

MEDNARODNA PODIPLOMSKA ŠOLA JOŽEFA STEFANA
JOŽEF STEFAN INTERNATIONAL POSTGRADUATE SCHOOL



Sebastijan Rep

VLOGA PET/CT Z ^{18}F -HOLINOM V DIAGNOSTIKI
PRIMARNEGA HIPERPARATIROIDIZMA

Doktorska disertacija

THE ROLE OF ^{18}F -CHOLINE PET/CT IN THE DIAGNOSIS OF
PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Doctoral Dissertation

Mentor: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med

Somentor: prof. dr. Janja Vaupotič

Somentor: doc. dr. Luka Ležaić, dr. med

Ljubljana, Slovenija, oktober 2018

Zahvala

Večina raziskovalnega dela je bila opravljena na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani in na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Zato se v prvi vrsti zahvaljujem:

- prof. dr. Marku Hočvarju, dr. med., za mentorstvo, sodelovanje in vodenje pri raziskovalnem delu ter za številne nasvete in potrpežljivost,
- doc. dr. Luku Ležaiću, dr. med., za mentorstvo, sodelovanje, vodenje pri raziskovalnem delu in številne diskusije pri raziskovalnem delu ter spodbudo v času študija,
- prof. dr. Janji Vaupotič za mentorstvo, nasvete in spodbudo,
- dr. Cirilu Grošlju, dr. med., za spodbudo in številne diskusije v času študija,
- svojim kolegom dipl. ing. rad.: Ivanu Slodnjaku, Boštjanu Simoniču, Branki Tatalovič, Barbari Trebec, Simonu Šuštarju, Saši Kotar, Olgi Ivančič; Mojci Smole, Tatjani Stantič, Nini Frelih in ostalim za pomoč pri izvedbi preiskav.

Največja zahvala gre moji družini, mami, Katji in Mojci za ves ukraden čas, spodbudo in potrpljenje.

Povzetek

Primarni hiperparatiroidizem je endokrina motnja, ki se razvije kot posledica povečanega in nenadzorovanega nastajanja in izločanja obščitničnega hormona iz hiperfunkcijskih obščitničnih žlez. Patološki proces, ki povzroča motnjo, je najpogosteje obščitnični adenom, redkeje obščitnična hiperplazija in zelo redko obščitnični karcinom. Hiperfunkcijske obščitnične žleze najpogosteje prikažemo s funkcijskimi slikovnimi nuklearnomedicinskimi metodami z uporabo različnih protokolov: planarno slikanje v dveh fazah, odštevni scintigram ali hibridni SPECT/CT. Te slikovne metode temeljijo na različni akumulaciji in distribuciji radiofarmaka ^{99m}Tc -MIBI v hiperfunkcijskih obščitničnih žlezah in v sosednjih tkivih. V zadnjih letih se je uveljavil nov radiofarmak ^{18}F -holin in slikovna metoda PET/CT.

Ciljev raziskave je bilo več: (1) analizirati uporabo 2 mm in 4 mm volumnskega elementa pri PET/CT protokolu; (2) oceniti diagnostično uspešnost predoperativne lokalizacije hiperfunkcijskih obščitničnih žlez pri zgodnjem, kasnem in kombiniranem PET/CT, SPECT/CT protokolu ter odštevni scintigrafiji pri bolnikih z biokemično dokazanim primarnim hiperparatiroidizmom; (3) ugotoviti, če velikost hiperfunkcijskih obščitničnih žlez, serumski parathormon, kalcij in fosfat korelirajo z uspešno lokalizacijo; ter (4) oceniti razsežnost izpostavljenosti sevanju pri bolnikih, pri katerih opravimo zgodnji ali kasni PET/CT, SPECT/CT protokol ter odštevno scintigrafijo.

Za predklinično analizo smo uporabili NEMA fantom s šestimi sferami. Sfere in ozadje NEMA fantoma smo napolnili z raztopino ^{18}F -holin v razmerju 1:5. V klinično analizo smo vključili 40 bolnikov z biokemično dokazanim primarnim hiperparatiroidizmom. Pri vseh smo opravili zgodnji in kasni PET/CT, SPECT/CT protokol ter odštevno scintigrafijo. V predkliničnem in kliničnem delu smo uporabili enake obdelovalne metode in kvantitativne vrednosti za izračun razmerja med kontrastom in šumom (CNR_{max/mean}) ter koeficienta obnovitve kontrasta (CRC_{max/mean}), kakor tudi kvalitativne analize (prisotnost/odsotnost lezije). Za vse slikovne metode pri klinični analizi smo izračunali občutljivost, specifičnost, pozitivno in negativno napovedno vrednost ter točnost. Izračunali smo korelacijo med rezultati scintigrafskih metod in velikostjo hiperfunkcijskih obščitničnih žlez, serumskih vrednosti kalcija, fosfata in parathormona. Za izračun sevalne obremenitve bolnikov smo uporabili ImPACT CT programsko orodje za dozimetrijo in utežne faktorje za radiofarmake (^{18}F -holin ^{99m}Tc -MIBI & ^{99m}Tc -pertehtetat).

Analiza na NEMA fantomu pri uporabi 2 mm in 4 mm volumnskega elementa je pokazala, da se razmerje med kontrastom in šumom (CNR_{max/mean}) in koeficient obnovitve kontrasta (CRC_{max/mean}) povečata pri manjših lezijah (diameter < 1,3 cm). Podobne rezultate smo dobili pri analizi 40 bolnikov. Mediana volumna hiperfunkcijskih obščitničnih žlez je bila 10,45 (0,07; 10,98) ml. Razlika med povprečnim SUV (srednjim in maksimalnim), CNR (srednja in maksimalna) ter CRC (srednja in maksimalna) pri uporabi 2 mm in 4 mm volumnskega elementa je bila statistično značilna ($P < 0,001$) v obeh fazah slikanja. Po vizualni analizi je bilo ujemanje med dvema ocenjevalcema visoko ($p = 0,91$). Z uporabo 4 mm volumnskega elementa pri PET/CT se je občutljivost zmanjšala za 9 % v prvi fazi in 6 % v drugi fazi glede na 2 mm volumnski element. Občutljivost in specifičnost sta bili 40,0 % in 99,1 % za odštevno scintigrafijo, 57,8 % in 99,1 % za kombinirani zgodnji in kasni SPECT/CT protokol in 95,5 % in 99,1 % za kombinirani zgodnji in kasni PET/CT protokol. V naši raziskavi smo zaznali, da je velikost hiperfunkcijskih obščitničnih žlez korelirala z uspešnostjo lokalizacije pri slikovnih diagnostičnih metodah. Mediana efektivne doze na bolnika je bila pri odštevni scintigrafiji 7,35 (6,56; 8,24) mSv, kar je bilo statistično signifikantno višje kot pri kombiniranem zgodnjem in kasnem SPECT/CT protokolu 6,68 (5,94; 8,04) mSv in pri kombiniranem zgodnjem in kasnem PET/CT 2,77 (2,29; 3,77) mSv.

Najbolj občutljiva in najbolj točna metoda predoperativne lokalizacije hiperfunkcijskih obščitničnih žlez pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom je PET/CT. Samo velikost

hiperfunkcijskih obščitničnih žlez je povezana z uspešno lokalizacijo. Največja izpostavljenost sevanju je pri odštevni scintigrafiji.

Ključne besede:

Hiperfunkcijske obščitnične žleze, zgodnji in kasni PET/CT protokol, zgodnji in kasni SPECT/CT protokol, odštevna scintigrafija, ^{99m}Tc -MIBI, ^{18}F -holin, ^{99m}Tc -pertehnetat, efektivna doza

Abstract

Primary hyperparathyroidism is an endocrine disorder that develops as a result of increased and uncontrolled formation and secretion of parathyroid hormone from the hyperfunctioning parathyroid glands. The pathologic process that gives rise to the disorder can be a parathyroid adenoma, a parathyroid hyperplasia and very rarely a parathyroid carcinoma. Hyperfunctioning parathyroid glands are usually localized with functional nuclear medicine imaging techniques using different protocols: a planar imaging in two stages, the subtraction scintigraphy or hybrid SPECT / CT. These imaging methods are based on different accumulation and distribution of radiopharmaceutical ^{99m}Tc -MIBI in hyperfunctional parathyroid glands and in the adjacent tissues. In recent years a new radiopharmaceutical ^{18}F -choline and PET/CT imaging technology has been increasingly used.

There were more research objectives: (1) to analyse the use of the 2 mm and 4 mm voxel size in the PET/CT protocol; (2) to evaluate the diagnostic performance of the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in early, delayed and combined PET/CT, SPECT/CT protocol and subtraction scintigraphy in patients with biochemically proven primary hyperparathyroidism; (3) to determine if the size of hyperfunctioning parathyroid glands, serum parathormone, calcium and phosphate correlate with successful localization; and (4) to evaluate the quantity of radiation exposure of patients where early or combined PET/CT, SPECT/CT protocol and subtraction scintigraphy were performed.

For the preclinical analysis we used the NEMA phantom with six fillable spheres. The spheres and background was filled with a solution of ^{18}F -choline, in ratio of 5:1. For clinical analysis we included 40 patients with biochemically proven primary hyperparathyroidism. In all patients we performed dual-phase ^{18}F -choline PET/CT, SPECT/CT protocol and subtraction scintigraphy. For the preclinical and clinical part, identical reconstructions and quantitative values were used and contrast-to-noise ratio (CNRmax/mean) and contrast recovery coefficient (CRCmax/mean), and also a qualitative analysis (lesion presence/absence) was performed. For all imaging diagnostic methods we calculated sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy. Also the correlation between the results of scintigraphic methods and the size of hyperfunctional parathyroid glands, serum calcium, phosphate and parathormone were calculated. To calculate the radiation exposure of patients, we used an ImPACT CT Patient Dosimetry Calculator and weights factors for radiopharmaceuticals (^{18}F -choline, ^{99m}Tc -MIBI & ^{99m}Tc -pertechnetate).

When comparing NEMA phantom reconstructions with 4 mm and 2 mm voxel size, the contrast-to-noise ratio (CNRmax/mean), contrast recovery coefficient (CRCmax/mean) increases, particularly for small lesions (diameter < 1.3 cm). Similar results were obtained in the analysis of 40 patients. The median volume of hyperfunctional parathyroid glands was 0,45 (0,07; 10,98) ml. The difference between average SUV (mean and max), CNR (mean and max) and CRC (mean and max) when using the 2 mm and 4 mm voxel size were statistically significant ($P < 0.001$) in both imaging phases. After visual analysis, the agreement between two physicians was high ($p = 0.91$). Using the 4 mm voxel size the sensitivity of PET/CT protocol decreased by 9 % in the first and 6 % in the second phase in comparison to 2 mm voxel size. Sensitivity and specificity were 40.0 % and 99.1 % for subtraction scintigraphy, 57.8 % and 99.1 % for combined early and delayed SPECT/CT protocol and 95.55 % and 99.1 % for combined early and delayed PET/CT protocol. We detected in our study that only the size of hyperfunctioning parathyroid glands correlated with the successful localization in image diagnostic methods. The median effective dose for the patient was 7.35 (6.56; 8.24) mSv after subtraction scintigraphy, which was statistically significantly higher than in combined early and delayed SPECT/CT protocol 6.68 (5.94; 8.04) mSv and in combined early and delayed PET/CT 2.77 (2.29; 3.77) mSv.

The most sensitive and most accurate method of preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism is PET/CT. Only the size of hyperfunctioning parathyroid glands is associated with successful localization. The highest radiation exposure of patients is after subtraction scintigraphy.

Key words:

Hyperfunctional parathyroid glands, early and delayed PET/CT protocol, early and delayed SPECT/CT protocol, subtraction scintigraphy, ^{99m}Tc -MIBI, ^{18}F -cholin, ^{99m}Tc -pertechnetate, effective dose

Kazalo

Slike	xiii
Tabele	xv
Kratice	xvii
1 Uvod	1
1.1 Anatomija obščitničnih žlez	1
1.2 Fiziologija obščitničnih žlez	3
1.3 Patofiziologija obščitničnih žlez	3
1.3.1 Primarni hiperparatiroidizem	3
1.3.2 Sekundarni in terciarni hiperparatiroidizem	3
1.4 Diagnostika primarnega hiperparatiroidizma	4
1.4.1 Slikovne diagnostične metode	5
1.4.2 Obravnava primarnega hiperparatiroidizma	6
1.5 Pregled literature	6
2 Namen dela	11
2.1 Raziskovalna hipoteza	11
2.2 Cilji	11
2.3 Prispevek k znanstvenem razvoju	12
2.4 Etični vidik	12
3 Materiali in metode	13
3.1 NEMA body fantom	14
3.2 Slikovne metode	15
3.2.1 PET/CT	15
3.2.2 SPECT/CT	16
3.2.3 Odštevna scintigrafija	17
3.3 Radiofarmaki	18
3.3.1 ¹⁸ F-holin	18
3.3.2 ^{99m} Tc-MIBI	18
3.3.3 ^{99m} Tc-pertehnetat	18
3.4 Laboratorijska analiza	18
3.5 Analiza slik pri fantomu	18
3.6 Analiza slik pri bolnikih	19
3.7 Izpostavljenost bolnikov sevanju	21
3.7.1 Izpostavljenost sevanju po uporabi ^{99m} Tc-pertehnetata	21
3.7.2 Izpostavljenost sevanju po uporabi ^{99m} Tc-MIBI	21
3.7.3 Izpostavljenost sevanju po uporabi ¹⁸ F-holina	21
3.7.4 Izpostavljenost sevanju po uporabi CT	25
3.8 Statistična analiza	28
4 Rezultati	29
4.1 Analiza na PET/CT NEMA body fantomu	29
4.2 Analiza slik bolnikov na PET/CT z uporabo 2 mm in 4 mm volumskega elementa	30
4.3 Analiza in primerjava FCH PET/CT in konvencionalnih diagnostičnih metod	33
4.4 Analiza kirurško odstranjenih HOŽ	35

4.5	Analiza histoloških izvidov in nivoja Ca^{2+} , P in PTH	41
4.6	Analiza sevalne obremenitve bolnikov	43
5	Razprava	53
6	Zaključki	59
	Literatura	61
	Bibliografija	69
	Biografija	71
	Priloge	73

Slike

Slika 1: Lokacija normalnih in ektopičnih OŽ.	2
Slika 2: Algoritem diagnostičnega postopka primarnega hiperparatiroidizma (Diagnoza primarnega hiperparatiroidizma, UpToDate®).....	4
Slika 3: NEMA body fantom za izvajanje analiz na PET/CT	14
Slika 4: Pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija (PET/CT).....	15
Slika 5: Hibridna enofotonska emisijska računalniška tomografska gamma kamera in računalniška tomografija (SPECT/CT).....	16
Slika 6: Planarna gamma kamera za izvajanje planarne odštevne scintigrafije.....	17
Slika 7: Poročilo o izpostavljenosti sevanju po CT slikanju pri PET/CT	26
Slika 8: Vidno polje, v katerem smo izračunali izpostavljenost sevanju PET/CT	26
Slika 9: Poročilo o izpostavljenosti sevanju po CT slikanju pri SPECT/CT	27
Slika 10: Vidno polje, v katerem smo izračunali izpostavljenost sevanju pri SPECT/CT	27
Slika 11: Primerjava NEMA body in Ultra-Micro Hot Spot fantoma pri uporabi 2 mm volumskega elementa (A, B) in 4 mm volumskega elementa (A, A1) za zajemanje podatkov. Boljša prostorska ločljivost pri uporabi 2 mm volumskih elementov je vidna na sliki B v primerjavi s sliko B1 na Ultra-Micro Hot Spot fantomu.....	30
Slika 12: Mediana vrednosti SUVmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.	36
Slika 13: Mediana vrednosti SUVmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.	36
Slika 14: Mediana vrednosti CNRmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.	37
Slika 15: Mediana vrednosti CNRmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.	37
Slika 16: Mediana vrednosti SUVmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.....	39
Slika 17: Mediana vrednosti SUVmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.....	39
Slika 18: Mediana vrednosti CNRmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.....	40
Slika 19: Mediana vrednosti CNRmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.....	40
Slika 20: E (mSv) po izvedbi FCH PET/CT (zgodnja in kasna faza), MIBI SPECT/CT (zgodnja in kasna faza) in OS.....	49

Tabele

Tabela 1: Tkivni utežni faktorji za posamezne organe, po priporočilu ICRP (ICRP, 2007).	21
Tabela 2: Utežni faktorji za različne organe po aplikaciji RF ^{99m}Tc -pertehnetat	22
Tabela 3: Utežni faktorji za različne organe po aplikaciji RF ^{99m}Tc -MIBI.....	23
Tabela 4: Utežni faktorji za različne organe po aplikaciji RF ^{18}F -holin.....	24
Tabela 5: Razlike v vrednosti različno velikih sfer pri NEMA body fantomu in uporabi 2 in 4 mm volumskem elementu pri rekonstrukciji.	29
Tabela 6: Rezultati vizualne ocene ocenjevalca 1.	30
Tabela 7: Rezultati vizualne ocene ocenjevalca 2.	31
Tabela 8: Rezultati zgodnjega in kasnega PET/CT pri rekonstrukciji z 2 mm volumskim elementom.	31
Tabela 9: Rezultati zgodnjega in kasnega PET/CT pri rekonstrukciji z 4 mm volumskim elementom.....	31
Tabela 10: Skupni rezultati zgodnjega in kasnega PET/CT pri rekonstrukciji z 2 mm in 4 mm volumskim elementom.....	31
Tabela 11: Diagnostična učinkovitost zgodnjega in kasnega FCH PET/CT pri uporabi 2 mm volumskega elementa.	32
Tabela 12: Diagnostična učinkovitost zgodnjega in kasnega FCH PET/CT pri uporabi 4 mm volumskega elementa.	32
Tabela 13: Skupna diagnostična učinkovitost FCH PET/CT v zgodnji in kasni fazi pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.	32
Tabela 14: Skupni rezultati FCH PET/CT v obeh fazah, MIBI SPECT/CT v obeh fazah in OS.....	33
Tabela 15: Diagnostična učinkovitost FCH PET/CT v obeh fazah, MIBI SPECT/CT v obeh fazah in OS.	33
Tabela 16: Razlika med pozitivnimi iz negativnimi rezultati pri FCH PET/CT.....	34
Tabela 17: Razlika med pozitivnimi in negativnimi rezultati pri MIBI SPECT/CT.....	34
Tabela 18: Razlika med pozitivnimi in negativnimi rezultati pri OS.....	34
Tabela 19: Razlika med SUV in CNR pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri rekonstrukciji podatkov.	35
Tabela 20: Rezultati HOŽ, manjših od 1,2 ml in večjih od 1,21 ml.	38
Tabela 21: Povprečna vrednosti in mediana za velikost odstranjene HOŽ, predoperativnega serumskega Ca^{2+} , P in PTH.	41
Tabela 22: Spearmanov korelacijski koeficient med SUVmax, SUVmean, volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri FCH PET/CT.....	41
Tabela 23: Spearmanov korelacijski koeficient med volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri MIBI SPECT/CT.	42
Tabela 24: Spearmanov korelacijski koeficient med volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri OS.	42
Tabela 25: Aplicirane aktivnosti radiofarmakov.....	43
Tabela 26: Vrednost D v mGy po i.v. aplikaciji različnih radiofarmakov.....	44
Tabela 27: Delež E v mSv po i.v. aplikaciji različnih radiofarmakov.....	45
Tabela 28: Vrednost DLP po zgodnjem in kasnem CT.....	46
Tabela 29: Izračunana E na osnovi DLP po zgodnjem in kasnem CT.....	46
Tabela 30 Vrednost D v mGy za različne organe po zgodnjem in kasnem CT na SPECT/CT in PET/CT.....	47
Tabela 31: Delež E v mSv za različne organe po zgodnjem in kasnem CT pri SPECT/CT in PET/CT.....	48
Tabela 32: Vsota E v mSv, po i.v. aplikaciji različnih RF za OS, zgodnji in kasni SPECT/CT in zgodnji in kasni PET/CT.	49
Tabela 33: Delež E (mSv) na posamezne organe po i.v. aplikaciji RF in CT v obeh fazah. ...	50

Tabela 34: Vrednost D organov v mGy po iv aplikaciji RF in CT v obeh fazah.....	51
Tabela 35: Primerjava E pri različnih slikovnih metodah.....	52

Kratice

BEV	... Bilateralna eksploracija vratu
Ca ²⁺	... Kalcij
CRC	... Koeficient izkoristka kontrasta
CT	... Računalniška tomografija
D	... Absorbirana doza
DNA	... Deoksiribonukleinska kislina
E	... Efektivna doza
FCH	... ¹⁸ F-holin
FDG	... ¹⁸ F-fluordeoksiglukoza
FWHM	... Polna širina pri polovičnem maksimumu (angl. Full Width at Half Maximum)
HOŽ	... Hiperfunkcijska obščitnična žleza
ICRP	... Mednarodna komisija za radiološko zaščito
kV	... Kilovolt/pospeševalna napetost
LERH	... Nizkoenergijski visokoločljivi kolimator
LN	... Lažno negativen
LP	... Lažno pozitiven
LSO	... Lutecijev oksiertosilikat
MBq	... Megabecquerel
MEN1	... Multipla endokrina neoplazija, tipa 1
MEN2	... Multipla endokrina neoplazija, tipa 2
mGy	... Miligray
MIBI	... ^{99m} Tc-MIBI - ^{99m} Tehnecij-metil oksii-izobutil-izonitril
MIP	... Minimalna invazivna paratiroidektomija
ml	... Mililiter
mm	... Milimeter
mm ³	... Kubični milimeter
mmol/L	... Milimol na liter
MR	... Magnetna resonanca
mSv	... Milisivert
NEMA	... The National Electrical Manufacturers Association
ng/ml	... Nanogram na mililiter
nmol/L	... Nanomol na liter
NNV	... Negativna napovedna vrednost
OA	... Obščitnični adenom
OH	... Obščitnična hiperplazija
OS	... Odštevna scintigrafija
OŽ	... Obščitnične žleze
PHP	... Primarni hiperparatiroidizem
PET	... Pozitronska emisijska tomografija
PET/CT	... Pozitronska emisijska tomografija/računalniška tomografija

pg/L	... Pikogram na liter
pg/ml	... Pikogram na mililiter
pmol/L	... Pikomol na liter
P	... Fosfat
PN	... Pravilno negativen
PNV	... Pozitivna napovedna vrednost
PP	... Pravilno pozitiven
PSF	... Funkcija razširitve točke
PTH	... Parathormon
RF	... Radiofarmak
ROI	... Interesno področje
SDM	... Slikovne diagnostične metode
SHP	... Sekundarni hiperparatiroidizem
SNR	... Razmerje signal šum
SPECT/CT	... Enofotonska emisijska računalniška tomografija/računalniška tomografija
SUV	... Standardizirana vrednost privzema (angl. Standardized uptake value)
SUVmean	... Standardizirana vrednost privzema, srednja vrednost
SUVmax	... Standardizirana vrednost privzema, maksimalna vrednost
TcO	... ^{99m} Tc-pertehnetat (^{99m} TcO ₄)
THP	... Terciarni hiperparatiroidizem
TOF	... Čas preleta
UDV	... Učinek delnega volumna
UZ	... Ultrazvok
3D	... Tridimenzionalno

Poglavje 1

Uvod

Uporabnost ionizirajočega sevanja v medicini je znana že od njegovega odkritja. Kmalu po odkritju so se pokazale tudi nevarnosti in poškodbe kot posledica pretirane uporabe ionizirajočega sevanja (Berry, 1986). Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju povzroči poškodbe tkiv oz. celic, kritične tarče za ionizirajoče sevanje so encimi in DNA. Biološko škodo ali sevalno dozo izrazimo z ekvivalentno dozo (H); enota je sievert (Sv), osnovna fizikalna količina pa je absorbirana doza (D); enota je joule na kilogram tkiva (J/kg ali Gy) (Verdun in drugi, 2008). Ker so celice/tkiva različno občutljivi na sevanje, uporabljamo tkivne utežne faktorje, s katerimi določimo prispevek tkiva celotnemu učinku doze, ki ga povzroči enakomerno obsevanje celega telesa. Tako definiramo efektivno dozo (E), ki je seštevek vseh utežnih enakomernih doz v tkivih, ki sestavljajo telo; enota je Sv (Verdun in drugi, 2008). Od leta 1956 so epidemiološke študije pokazale korelacijo med uporabo radioloških diagnostičnih postopkov in povečanjem incidence raka. Rezultati so pokazali statistično povezavo med levkemijo v otroštvu in rentgenskim pregledom nosečnic v področju maternice (Boice in drugi, 1991; Wakeford, 2008). Povečano tveganje za nastanek raka dojke so opazili pri ženskah s tuberkulozo, ki so jih ovrednotili s fluoroskopijo in tudi pri ženskah s skoliozo, ki so jih ovrednotili s ponavljajočim rentgenskim slikanjem (Boice in drugi, 1991; Hoffman in drugi, 1989). Hoang in sodelavci (2015) so s pomočjo fantoma izračunali pojavnost raka na populaciji kot posledica uporabe radiofarmakov (RF) pri scintigrafiji obščitnic za lokalizacijo hiperfunkcijskih obščitničnih žlez (HOŽ). Zaključili so, da je tveganje za nastanek raka 0,19 %. V zadnjih tridesetih letih se je z uporabo računalniške tomografije (CT) in nuklearno medicinskih diagnostičnih postopkov dramatično povečalo tveganje za nastanek raka zaradi medicinske uporabe ionizirajočega sevanja. Ti diagnostični postopki imajo izredno koristno klinično uporabo, hkrati pa pomenijo tudi višjo izpostavljenost ionizirajočemu sevanju bolnikov in zdravstvenih delavcev (Amis in drugi, 2007). Uporaba ionizirajočega sevanja danes v medicini prispeva skoraj 50 % celotne letne sevalne obremenitve na prebivalca v primerjavi s 15 % v začetku leta 1980. Letna E na prebivalca v ZDA v letu 2006 je znašala približno 6,2 mSv. Naravno ozadje je letni E na prebivalca prispevalo 3,11 mSv in izpostavljenost ionizirajočemu sevanju v medicinske namene še dodatnih 3,09 mSv (Amis in drugi, 2007; Bolus, 2013). Zaradi uporabe RF je povečano tveganje za nastanek raka tudi pri scintigrafiji obščitnic za lokalizacijo HOŽ (Hoang in drugi, 2015). Da bi se izognili nepotrebnemu izpostavljanju radioaktivnemu sevanju, je potrebno optimizirati diagnostične postopke in s tem zmanjšati sevalno obremenitev bolnikov in zdravstvenih delavcev. Primarni hiperparatiroidizem (PHP) je pogosta bolezen, ki prizadene več kot 1 % populacije in nastane zaradi nenadzorovanega nastajanja in izločanja parathormona (PTH) iz HOŽ.

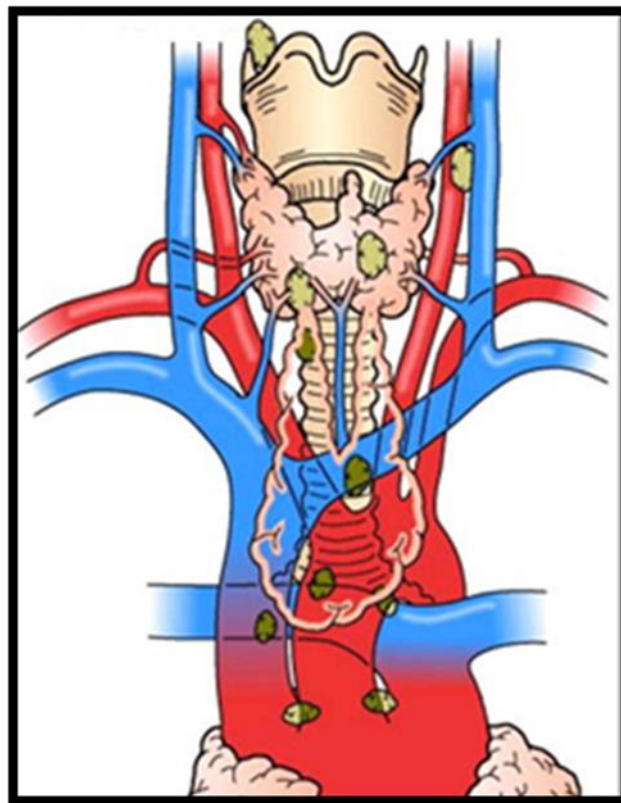
1.1 Anatomija obščitničnih žlez

Obščitnične žleze (OŽ) so endokrine žleze, ki se razvijejo iz tretjega in četrtega faringealnega žepa. Najpogostejše imamo štiri OŽ, zgornjo in spodnjo na desni in levi strani. Njihova najverjetnejša lokacija je za ščitnico. Zgornji OŽ se nahajata za zgornjo tretjino desnega in levega ščitničnega režnja in se razvijeta iz endoderma četrtega faringealnega žepa. Spodnji OŽ se nahajata za spodnjo tretjino ščitničnega režnja in se razvijeta iz tretjega faringealnega žepa. OŽ so običajno ločene od ščitničnega tkiva, le redko se nahajajo pod

kapsulo ščitnice (Abdel-Magied & King, 1978). Lokacija OŽ je lahko različna, zlasti na mestu spodnjih žlez. Razlog za to je njihova daljša migracijska pot med embrionalnim razvojem. Nahajajo se lahko tudi znotraj ščitnice ali znotraj (thyrothymic) tirotimičnega ligamenta. Lahko so ektopične v timusu in v mediastinumu ali zelo visoko na vratu, kadar se ne selijo (Hindié in drugi, 2009; Elgazzar, 2015).

Običajno imamo štiri OŽ, vendar pa je lahko prisotnih več/manj OŽ. Dodatne-akcesorne žleze izhajajo iz mnogih hrbtnih in ventralnih kril faringealnih žepov. Te OŽ se lahko nahajajo kjerkoli od krikoidnega hrustanca navzdol do mediastinuma (slika 1), vendar je najbolj verjetna lega v področju timusa (Elgazzar, 2015). OŽ se lahko razlikuje po obliki in velikosti pri istem posamezniku in med različnimi posamezniki. Normalna velikost ne presega premera 7 mm in teže 65 mg (Akerstrom in drugi, 1981). V redkih primerih je možna popolna odsotnost OŽ. Razlog za to so genetske nenormalnosti nekaterih genov, ki kodirajo transkripcijske faktorje, potrebne za razvoj obščitničnega tkiva, kot je gen *Gcm2* (DiGeorgeov sindrom). OŽ so sestavljene iz parenhimskih in maščobnih celic. V mladih letih je delež maščobnih celic majhen in postopoma narašča do starosti 30 let, ko maščobne celice predstavljajo 10–25 % volumna žleze. Po tej starosti se delež maščobnih celic bistveno ne spreminja in ostaja razmeroma stalen (Hindié in drugi, 2009).

Parenhimske celice delimo na glavne celice, oksifilne celice in clear celice. Prisotne so tudi žilne in živčne celice. Glavne celice so funkcionalni del žlez in kot aktivne endokrine celice proizvajajo PTH. Imajo rahlo eozinofilno citoplazmo in nekaj mitohondrijev. Oksifilne celice lahko morda tvorijo PTH, najpogosteje prehodne oksifilne celice, ena od oblik oksifilnih celic. Pomembnost in funkcija clear celic sta neznani, celice so v osnovi neaktivne (Hindié in drugi, 2009; Ritter, Haughey, Miller & Brown, 2012; Elgazzar, 2015).



Slika 1: Lokacija normalnih in ektopičnih OŽ.

1.2 Fiziologija obščitničnih žlez

Naloga OŽ je uravnavanje metabolizma kalcija (Ca^{2+}) in fosfata (P). Med 35–50 % Ca^{2+} v plazmi je vezanega na beljakovine in 5–10 % je v obliki kompleksov z organskimi kislinami in P. Preostanek (50–60 %) je ioniziran. V človeškem telesu se nahaja največ minerala Ca^{2+} . Povprečno odraslo telo ga vsebuje približno 1 kg, 99 % v okostju v obliki Ca^{2+} -soli. Dnevno se absorbira 1 g Ca^{2+} v zgornjem delu tankega črevesa (Moe, 2008). Plazemske koncentracije Ca^{2+} in P uravnavajo PTH, vitamin D in kalcitonin. Glavna naloga PTH je vzdrževanje koncentracije Ca^{2+} v zunajcelični tekočini v fiziološkem območju (1,3–1,5 mmol/L ioniziranega Ca^{2+}). PTH se sintetizira v glavnih celicah kot pro-PTH, po odcepitvi dveh peptidov se pretvori v PTH (84 aminokislin). Izločanje PTH je nadzorovano predvsem s koncentracijo Ca^{2+} v serumu z negativnimi povratnimi zankami. Receptorji za Ca^{2+} se nahajajo na obščitničnih celicah in se aktivirajo, ko je zvišana vrednost Ca^{2+} , kar zavira fuzijo veziklov in sproščanje PTH iz glavnih celic (Moe, 2008; Ritter, Haughey, Miller & Brown, 2012; Elgazzar, 2015). Razpolovna doba PTH je le nekaj minut in se metabolizira v jetrih. PTH deluje neposredno na kosti in ledvici ter posredno (preko aktivacije vitamina D v ledvicah) na črevesje. Kosti sproščajo Ca^{2+} skozi zaviranje osteoblastov in stimulacijo osteoklastov. V ledvicah PTH stimulira reabsorpcijo Ca^{2+} (v distalnih tubulih) in zavira reabsorpcijo P (v proksimalnih tubulih) (Moe, 2008).

1.3 Patofiziologija obščitničnih žlez

Hiperparatiroidizem obstaja v treh različnih oblikah: primarni, sekundarni in terciarni (Hindié in drugi, 2009).

1.3.1 Primarni hiperparatiroidizem

Primarni hiperparatiroidizem je bolezensko stanje, ki se razvije kot posledica povečanega in nenadzorovanega nastajanja in izločanja PTH iz HOŽ. V povprečju prizadene več žensk kot moških (3:1) in je pogostejši po šestem desetletju življenja (Heath, Hodgson & Kennedy, 1980; Elaraj & Clark, 2008). Etiologija primarnega hiperparatiroidizma (PHP) ni znana. V razvoju bolezni so pomembni dedni dejavniki. PHP se pojavi bodisi v sporadični obliki ali kot del multiple endokrine neoplazije tip 1 in 2 (MEN1 ali MEN2) (Elgazzar, 2015). Bolezen je lahko povezana tudi s predhodnim obsevanjem vratu (Gomez & Shulman, 2014). Patološki proces, ki povzroča motnjo, je najpogostejše solitaren obščitnični adenom (OA) (80–85 %), redkeje dvojni OA (4 %), obščitnična hiperplazija (OH) vseh štirih žlez (10–15 %) in zelo redko obščitnični karcinom (<1 %) (Shakeel & Mubarak, 2016). Bolezenski znaki in simptomi, ki se razvijejo pri PHP, so posledica delovanja PTH na kosti in ledvice. Končni učinek njegovega delovanja je zvišanje koncentracije Ca^{2+} in zmanjšanje koncentracije P v krvi. Glavni regulator normalnega izločanja PTH iz obščitnice je koncentracija ioniziranega Ca^{2+} v krvi. Hiperkalcemija v normalnih razmerah zavira izločanje PTH iz OŽ. V PHP je izločanje PTH iz obščitničnega tkiva avtonomno, neodvisno od serumskega Ca^{2+} . Pri OH je tudi možno, da se povratni zavorni mehanizem vzdržuje, vendar deluje na višji ravni serumskega Ca^{2+} (Hindié in drugi, 2009; Elgazzar, 2015).

1.3.2 Sekundarni in terciarni hiperparatiroidizem

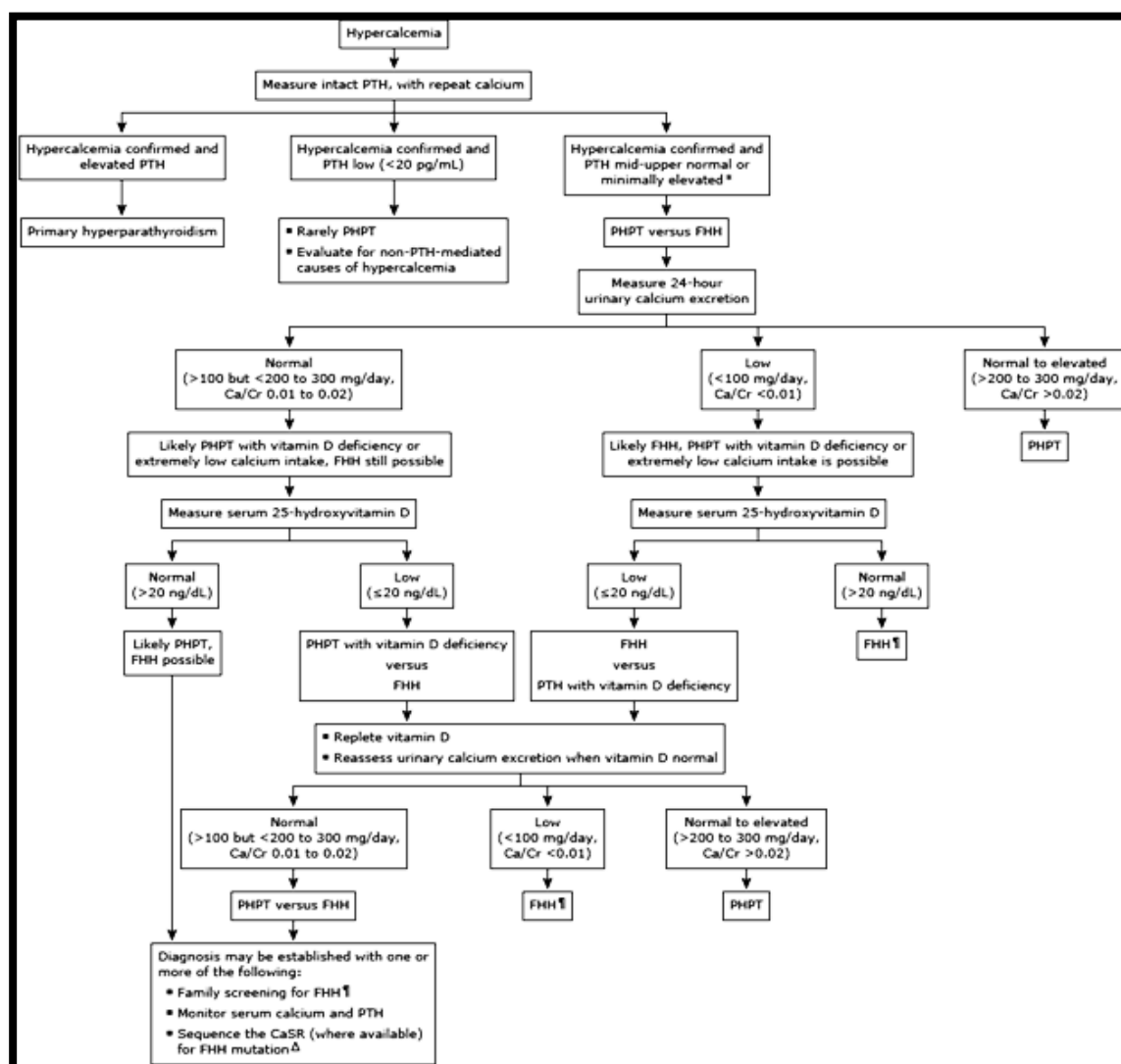
Sekundarni hiperparatiroidizem (SPH) je fiziološka prilagoditev OŽ kronični hipokalcemiji, ki je lahko posledica kronične ledvične odpovedi, pomanjkanja vitamina D in odpornosti perifernih tkiv na vitamin D. Pri SHP so vse OŽ hiperaktivne in povečane. Če stanje, ki povzroča SHP, traja zelo dolgo, lahko privede do nastanka enega ali več avtonomnih OŽ (adenomov) in govorimo o terciarnem hiperparatiroidizmu (TH). V svoji klinični predstavitvi je zelo podoben PHP. Blaga stopnja ledvične odpovedi povzroča SHP zaradi zmanjšane tvorbe kalcitriola v ledvicah. Koncentracija Ca^{2+} v serumu je navadno še vedno normalna, vrednost P v krvi pa se zmanjša zaradi delovanja povišanega PTH. Nadaljnje poslabšanje ledvične funkcije z zmanjšano hitrostjo glomerulne filtracije pod 20 ml/min poveča koncentracijo P v plazmi in neposredno spodbuja nastanek in izločanje PTH. Zaradi pomanjkanja aktivnega vitamina D je zmanjšana absorpcija Ca^{2+} iz črevesja, kar dodatno prispeva k hipokalcemiji in kompenzacijskemu zvišanju serumskega PTH. Bolniki s kronično ledvično odpovedjo imajo podobne spremembe v kosteh kot pri PHP in dodatno

osteomalacijo in osteosklerozi. Splošno ime za opisane spremembe kosti je ledvična osteodistrofija. Pri napredovali ledvični osteodistrofiji kosti postanejo odporne proti PTH, kar je verjetno posledica pomanjkanja vitamina D ali zmanjšane števila receptorjev vitamina D in Ca^{2+} (Hindié in drugi, 2009; Elgazzar, 2015).

1.4 Diagnostika primarnega hiperparatiroidizma

Asimptomatska hiperkalcemija je najpogostejša klinična oblika PHP. PHP se diagnosticira s potrditvijo povišane koncentracije PTH pri bolniku s hiperkalcemijo. Če je PTH le minimalno zvišan ali v normalnem obsegu, je treba izključiti družinsko hipokalcemično hiperkalcemijo (FHH), ki je redka dedna bolezen (Diagnoza primarnega hiperparatiroidizma, UpToDate®).

Diagnoza PHP se vedno potrdi z biokemičnimi testi. Slikovne diagnostične metode (SDM) se ne uporabljajo za potrditev diagnoze PHP. SDM je potrebno opraviti samo, kadar se odločimo za operativni poseg (slika 2) (Diagnoza primarnega hiperparatiroidizma, UpToDate®).



Slika 2: Algoritem diagnostičnega postopka primarnega hiperparatiroidizma (Diagnoza primarnega hiperparatiroidizma, UpToDate®).

1.4.1 Slikovne diagnostične metode

SDM se opravijo šele po biokemični potrditvi PHP in se uporabljajo za načrtovanje operativnega pristopa. Najpogostejše SDM za lokalizacijo OA so UZ, scintigrafija, računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) (Chien & Jacene, 2010). Za izvedbo scintigrafije HOŽ najpogostejše uporabljamo RF ^{99m}Tc -MIBI (MIBI), ki se kopiči v HOŽ in ščitnici. Princip lokalizacije HOŽ z MIBI je zastajanje RF v HOŽ, ko se ta že izplavi iz ščitnice in normalnih OŽ. Patofiziološko to pojasnimo z nizko izraznostjo P-glikoproteina v HOŽ, ki v normalnem tkivu MIBI hitro izplavi iz celic (Gupta in drugi, 2007). V kombinaciji z RF $^{99m}\text{TcO}_4$ (TcO) se opravi odštevna scintigrafija (TcO/MIBI). RF TcO se kopiči samo v ščitnični žlezi. Z odštevno scintigrafijo (OS) želimo računalniško odstraniti aktivnost, nakopičeno v ščitnici, ki je moteča pri lokalizaciji HOŽ. Enofotonska izsevna računalniška tomografija (*angl. single-photon emission computed tomography, SPECT*) je slikovna metoda, ki se opravi po aplikaciji RF MIBI in pred aplikacijo RF TcO (Sager in drugi, 2014). Z uveljavitvijo hibridnih slikovnih metod in naprav (SPECT/CT) lahko v istem prostorskem okviru opravimo še CT z nizko sevalno obremenitvijo (t. i. low-dose CT), ki nam pomaga natančno anatomsko lokalizirati HOŽ. Prav tako je v pomoč pri spremenjeni regionalni anatomiji s potencialno lažno pozitivnim izvidom preiskave, npr. pri multinodozni golši. Poleg anatomske informacije, nam dobljeni podatki pri CT slikanju omogočajo izdelavo atenuacijskih map za natančno korekcijo atenuacije. (Wong, Fig, Gross & Zhen, 2015; Chroustova, Kubinyi, Trnka & Adamek 2014; Patel, Salahudeen, Lansdown & Scarsbrook, 2010). Uporaba CT-ja v kombinaciji s SPECT-om pomeni dodatno sevalno obremenitev (Larkin in drugi, 2011; Sharma in drugi, 2012; Montes in drugi, 2013; Ferrari, De Marco, Origgi & Pedroli, 2014).

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je funkcionalna slikovna metoda, ki se v diagnostiki PHP uporablja redkeje. Opravljeno je bilo majhno število študij z različnimi rezultati. ^{18}F -fluorodeoksiglukoza (FDG) je zaradi sorazmerno dolgega razpolovnega časa široko dostopen in uveljavljen PET RF (Neumann in drugi, 1996; Neumann, Esselstyn & Kimj 1996). Izkazal se je kot omejeno uporaben s širokim razponom občutljivosti (13–94 %) in ni v rutinski uporabi. Zelo omejeno dostopni, ciklotronsko proizvedeni RF (^{11}C -metionin) so se prav tako izkazali s širokim razponom občutljivosti (53–95 %) v malem številu opravljenih študij; v primerjavi s SPECT so potencialno uporabni, ko slednji ne lokalizira lezije (Beggs & Hain, 2005; Cook in drugi, 1998; Sundin in drugi, 1996). ^{11}C -holin, sicer ciklotronsko proizveden RF, ki se rutinsko uporablja pri zamejitvi bolezni pri bolnikih s karcinomom prostate, se je naključno kopičil v OA pri bolniku s karcinomom prostate in še nediagnosticiranem PHP (Mapelli in drugi, 2012). To je bil povod za uvedbo ^{18}F -holin (FCH) PET/CT metode za lokalizacijo HOŽ. Izidi več pilotnih študij so pokazali, da je občutljivost in specifičnost FCH PET/CT boljša od drugih scintigrafskih pristopov, vključno z OS in SPECT/CT (Ležaić in drugi, 2014; Cazaentre, Clivaz & Triponez, 2014; Michaudl in drugi, 2014; Michaudl in drugi, 2015; Kjuifhout in drugi, 2015).

FCH je ciklotronsko proizveden RF, ki se v tkivih kopiči sorazmerno s proliferativno aktivnostjo celic pri sintezi celičnih membran (membranski fosfolipidi) (Ramirez de Molina in drugi, 2002; Ackerstaff, Glunde & Bhujwalla, 2003; Jadvar, 2011).

Ker večina PET/CT skenerjev uporablja velikosti volumnskega elementa 4 mm, je dobljena slika omejena zaradi relativno slabe prostorske ločljivosti, kar se odraža v sorazmerno slabši detekciji majhnih lezij s hipermetabolno aktivnostjo (Gambhir in drugi, 2001; Fukui, Czernin & Meltzer, 2003; Tarantola, Zito & Gerundini, 2003). Vzrok za relativno nizko prostorsko resolucijo je učinek delnega volumna (UDV), ki vpliva na slike vizualno in kvantitativno. UDV spreminja dva različna procesa, zaradi katerih se vrednosti intenzivnosti v različnih strukturah na slikah razlikujejo od dejanskih vrednosti. Prvi učinek je zameglitev tridimenzionalnih (3D) slik, ki je rezultat omejene prostorske ločljivosti PET modalitete. Manjše lezije na sliki izgubijo signal, kar privede do zamegljene slike lezije. Posledično so lezije na sliki večje in z manjšo koncentracijo aktivnosti kot v resnici. Do pojava pride, ko je velikost lezij trikrat manjša od rekonstruirane FWHM (polna širina pri polovičnem maksimumu – *angl. Full Width at Half Maximum*) ločljivosti (Le Pogam in drugi, 2011). Drugi pojav, ki povzroča UDV, je vzorčenje, pri čemer slika izhaja iz diskretne razporeditve na mreži velikosti volumnskega elementa za rekonstrukcijo slik. Porazdelitev RF na PET slike določi velikost volumnskega elementa, robovi vidnih lezij lahko prekrijejo večje področje, kot je metabolno aktivno področje lezij zaradi omejene prostorske ločljivosti na PET sliki. UDV se lahko zmanjša z uporabo manjše velikosti volumnskega elementa pri rekonstrukciji slike (Le Pogam in drugi, 2011).

V preteklosti so se uporabljale različne diagnostične metode pri scintigrafiji obščitničnih žlez. Ker scintigrafske metode pomenijo uporabo ionizirajočega sevanja, želimo z raziskavo optimizirati diagnostični postopek z namenom izboljšati diagnostično točnost in zmanjšati sevalno obremenitev.

1.4.2 Obravnava primarnega hiperparatiroidizma

Pri asimptomatskih bolnikih je indicirano samo aktivno opazovanje s spremljanjem serumskega Ca^{2+} in kreatinina vsako leto ter spremljanjem kostne gostote (kolka, hrbtenica in podlakti) vsako leto ali vsaki dve leti. Če postane bolnik simptomatičen (ledvični kamni, osteoporoza, simptomatska hiperkalcemija), je izbira zdravljenja kirurška odstranitev HOŽ (primarni hiperparatiroidizem: upravljanje, UpToDate®). Tradicionalni kirurški poseg zajema bilateralno eksploracijo vratu (BEV), kar pomeni intraoperativno lokalizacijo vseh štirih obščitnic. Stopnja ozdravitve pri BEV je okoli 95 %. Ker ima približno 85 % bolnikov s PHP solitaren OA, se je v zadnjih dveh desetletjih zgodil pomemben premik pri zdravljenju PHP (Ruda, Hollenbeak & Stack, 2005). V zadnjem desetletju se je v kirurgiji pojavil nov pojem, radioizotopsko vodena kirurgija – »radioguided surgery« (RVK), ki temelji na uporabi RF za označevanje določenih področij znotraj organov ali organskih sistemov, da jih kasneje lahko najdemo s pomočjo posebnega intraoperativnega gama detektorja in kirurško odstranimo. Tak način operiranja omogoča minimalno invaziven poseg. Posegi so se začeli razvijati šele tedaj, ko so bile izdelane komercialne naprave za intraoperativno detekcijo radioaktivnega sevanja nizke aktivnosti (intraoperativne gama sonde). Pogoji za RKV je pozitiven scintigram in dobro lokalizirana HOŽ (Friedman, Gurpinar, Schalch & Joseph, 2007). Ker se je morfološki in funkcionalni prikaz HOŽ močno razvil, se je še bolj kot RVK HOŽ v zadnjem desetletju uveljavila minimalna invazivna paratiroidektomija (MIP), pri kateri skozi minimalen dvocentimterski rez eksploriramo samo tisto področje, kjer so preiskave pokazale HOŽ. Ta pristop je enako učinkovit kot RVK, hkrati pa ne zahteva ponovne aplikacije RF in s tem dodatne izpostavljenosti radioaktivnemu sevanju. Predpogoj je seveda natančna predoperativna lokalizacija HOŽ (Hacıyanlı in drugi, 2009; Soyder in drugi, 2015).

1.5 Pregled literature

Diagnostika PHP s FCH PET/CT je nova slikovna metoda, ki se je začela izvajati pred nekaj leti. Rezultati več pilotnih študij na majhnih vzorcih so pokazali, da je občutljivost in specifičnost FCH PET/CT boljša od drugih scintigrafskih pristopov, vključno z OS in SPECT/CT.

Quak in sodelavci (2013) so objavili primer 71 let starega moškega, pri katerem so opravili FCH PET/CT zaradi domnevne ponovitve raka prostate po radikalni prostatektomiji. FCH PET/CT je bil negativen pri lokalizaciji raka prostate. Opazili pa so intenzivno kopičenje FCH v majhni leziji za desno spodnjo polovico ščitnice. Naredili so laboratorijske teste, ki so pokazali vrednosti kalcija, 2,84 mmol/L (normalno 2,15–2,55); PTH, 91,8 pg/L (normalno <80); in vitamina D, 31,4 ng/ml (normalno 30–74). Nekaj dni kasneje so izvedli scintigrafijo obščitnic z MIBI in UZ. Obe metodi sta bili skladni z ugotovitvami PET/CT in potrdili PHP. Opravili so MIP in histologija je potrdila diagnozo PHP. Po operaciji se je nivo kalcija normaliziral. Zaključili so, da je FCH PET/CT obetavna nova metoda za lokalizacijo HOŽ pri bolnikih s PHP, predvsem kadar je MIBI negativen.

Prvi članek, ki je primerjal FCH PET/CT z OS in SPECT/CT, so objavili Ležaić in sodelavci (2014). Zajeli so 24 bolnikov s sumom na PHP, pri katerih je bilo kirurško odstranjenih 39 HOŽ. Diagnostično vrednost slikanja so primerjali s histološkim izvidom kot zlatim standardom. Ugotovili so, da je občutljivost in SP FCH PET/CT 92 % in 100 % v primerjavi s 49 % in 100 %, 43 % in 100 %, 46 % in 100 % za MIBI SPECT/CT, MIBI dvofazno scintigrafijo in OS (MIBI/TcO). Diagnostična prednost FCH PET/CT je bila zlasti pri bolnikih z multiglandularno boleznijo. V raziskavi so zaključili, da je FCH PET/CT obetavna in učinkovita metoda za lokalizacijo HOŽ.

Cazaentre in sodelavci (2014) so predstavili primer lažno pozitivnega rezultata z uporabo FCH PET/CT pri lokalizaciji ektopične HOŽ.

Michaud in sodelavci (2014) so v raziskavi zajeli 12 bolnikov s PHP ali SHP. Pri vseh bolnikih so naredili FCH PET/CT, UZ in/ali 123I/MIBI dvofazno scintigrafijo. FCH PET/CT so ocenili na osnovi kirurško odstranjenih in histološko potrjenih HOŽ. Rezultati so

pokazali, da je občutljivost FCH PET/CT na nivoju bolnika 91 % (11/12) in na nivoju lezije 89 %. FCH PET/CT je pravilno lokaliziral 17 HOŽ (7 OA in 10 OH), dve leziji sta bili lažno negativni in ena lažno pozitivna. Zaključili so, da se lahko s FCH PET/CT prikažejo lezije, kadar konvencionalne metode UZ ali scintigrafija niso zanesljive pri lokalizaciji HOŽ.

Rep in sodelavci (2015) so v raziskavi analizirali rezultate 43 bolnikov s PHP. Pri vseh bolnikih so opravili trifazni FCH PET/CT (5 min, eno in dve uri po i.v. aplikaciji RF). Interesno področje (ROI) so postavili okoli HOŽ in nasproti ležečega ščitničnega tkiva in izračunali kvantitativno vrednost SUVmean, s katero so računali indeks zastajanja in kontrastnost med HOŽ in ščitnico. Z rezultati so dokazali, da je bila akumulacija FCH v povprečju višja pri lezijah, ki predstavljajo HOŽ, v primerjavi s ščitničnim tkivom s pomembno višjo vrednostjo SUVmean v drugi in tretji fazi ($p < 0,0001$). V povprečju se je indeks zastajanja bistveno zmanjšal med prvo in drugo fazo in se znatno povečal med drugo in tretjo fazo v HOŽ ter se bistveno zmanjšal v vseh treh fazah iz ščitničnega tkiva ($p < 0,0001$). Ugotovili so, da je kontrastnost med HOŽ in ščitnico signifikantno boljša v drugi fazi v primerjavi s prvo ($p < 0,05$). Zaključili so, da je optimalen čas za izvedbo FCH PET/CT za lokalizacijo HOŽ eno uro po aplikaciji FCH. Priporočali so tudi izvedbo prve faze, saj se je v dveh primerih izkazalo, da se je FCH izločil iz HOŽ že med prvo in drugo fazo.

Michaud in sodelavci (2015) so v raziskavi primerjali FCH PET/CT z UZ in dvo-fazno scintigrafijo ^{123}I /MIBI. FCH PET/CT so opravili pri 17 bolnikih s PHP ali SHP (aplicirali so 3 MBq/kg telesne teže FCH, 8 MBq/kg telesne teže MIBI in 0,1 MBq/kg telesne teže ^{123}I). Zlati standard je temeljil na osnovi histopatološkega izvida kirurško odstranjene HOŽ. Rezultati slikanj so bili ocenjeni na kraju samem in z maskiranim odčitavanjem glede na bolnika in glede na lezijo. Pri ocenjevanju glede na bolnika je bila občutljivost pri UZ metodi 38 % in pri scintigrafiji 69 % pri odprtem in 94 % pri maskiranem ocenjevanju. Pri FCH PET/CT je bila občutljivost ocenjenih slik glede na bolnika 88 % pri odprtem in 94 % pri maskiranem ocenjevanju. Pri ocenjevanju glede na lezijo je bila občutljivost pri UZ metodi 42 % in pri scintigrafiji 83 % pri odprtem in 83 % pri maskiranem ocenjevanju. Za FCH PET/CT je bila občutljivost pri ocenjevanju slik glede na lezijo 88 % pri odprtem in 96 % pri maskiranem ocenjevanju. Z raziskavo so potrdili, da je FCH PET/CT primerna slikovna metoda pri bolnikih s PHP ali SHP, saj lahko odkrijejo tako OA kot OH. Občutljivost FCH PET/CT je bila boljša od UZ in ni bila nižja kot pri dvofazni scintigrafiji. Zaključili so, da so potrebne nadaljnje študije za oceno, ali lahko FCH nadomesti MIBI v diagnostiki PHP ali SHP.

Van Raalte in sodelavci (2015) so v prispevku opisali dva primera, kjer so s FCH PET/CT lokalizirali HOŽ. V prvem primeru so opisali 69 let starega bolnika s sumom na recidiv raka prostate. S FCH PET/CT niso videli znakov recidiva karcinoma prostate. Pod desnim režnjem ščitnice so opazili majhno lezijo in posumili na HOŽ. Rezultati laboratorijskih testov so pokazali vrednosti serumskega kalcija 2,73 mmol/L (normalni 2,10–2,60 mmol/L), PTH 32,3 pmol/L (normalno 1,9–10,2 pmol/L), 25-hidroksi vitamin D 25 nmol/L (normalno 30–130 nmol/L) in TSH 2,60 mU/L (normalno 0,27–4,2 mU/L). Glede na te rezultate so domnevali, da gre za HOŽ desno. Opravili so MIBI SPECT/CT in UZ in potrdili FCH PET/CT ugotovitve. HOŽ je bila kirurško odstranjena in histološko potrjena kot OA. V drugem primeru so opisali bolnika, ki je prišel na obravnavo zaradi hiperkalcemije. Laboratorijske vrednosti so bile: kalcij 2,96 mmol/L (normalni 2,10–2,60 mmol/L), PTH 10,0 pmol/L (normalno 1,9–10,2 pmol/L) in 25-hidroksi vitamin D 61 nmol/L (normalno 30–130 nmol/L). UZ je pokazal možno lokalizacijo HOŽ za spodnjim levim ščitničnim režnjem, ki pa ni bil potrjen z MIBI SPECT/CT. Po opravljenem FCH PET/CT so potrdili HOŽ za spodnjim polom levega ščitničnega režnja. HOŽ je bila kirurško odstranjena in histološko potrjena kot OA. Za izvedbo PET/CT so i.v. aplicirali 175 MBq FCH. Ugotovili so, da je pomembna prednost PET/CT boljša prostorska ločljivost v primerjavi s SPECT/CT, kar omogoča boljšo lokalizacijo manjših HOŽ. Pomembna prednost je tudi manjša sevalna obremenitev po aplikaciji FCH (175 MBq, 4,3 mSv) glede na MIBI (600 MBq, 5,4 mSv) in TcO (100 MBq, 1,3 mSv). Zaključili so, da je lahko FCH PET/CT novo orodje pri bolnikih s sumom na PHP.

Kluijfhout in sodelavci (2015) so objavili poročilo primera in zaključili, da je FCH PET/CT obetavna nova metoda slikanja za lokalizacijo HOŽ, kadar običajno konvencionalno slikanje ni uspešno.

Kluijfhout in sodelavci (2015) so v raziskavi ocenili diagnostično vrednost UZ, SPECT/CT in FCH PET/CT za učinkovitejšo predoperativno lokalizacijo HOŽ, ki omogoča MIP pri bolnikih z biokemično dokazanim PHP. V retrospektivni študiji so zajeli 63 zaporednih bolnikov z biokemijsko potrjenim PHP. Pri vseh bolnikih so naredili MIBI SPECT/CT in UZ vratu. Kirurške ugotovitve so uporabili pri izračunu občutljivosti in pozitivne napovedne vrednosti (PPV) obeh modalitet slikanja. Pri petih bolnikih so dodatno

opravili FCH PET/CT. Pri skupno 42 (66,7 %) bolnikih so opravili MIP. PNV in občutljivost SPECT/CT je bila 93,0 % in 80,3 % ter pri UZ 78,3 % in 63,2 %. Ugotovili so, da izvajanje UZ pred izvedbo SPECT/CT ni bistveno povečalo občutljivost, ampak je pomembno zmanjšalo PNV. Učinkovitost UZ je bila znatno boljša, če so ga opravili po izvedenem SPECT/CT. FCH PET/CT je lokaliziral HOŽ v 4/5 primerih, pri katerih so bili rezultati konvencionalnega slikanja negativni. Zaključili so, da je SPECT/CT slikovna metoda za začetno predoperativno lokalizacijo HOŽ pri bolnikih z biokemičnim PHP. Za potrditev pozitivnih SPECT/CT rezultatov in za predoperativno lokalizacijo, ki omogoča MIP, je potrebno opraviti UZ po SPECT/CT slikanju. Glede FCH PET/CT so predlagali, da je v primerih negativnega konvencionalnega slikanja potrebno razmisliti o dodatnem FCH PET/CT slikanju, ker bi to lahko kirurgu omogočalo MIP.

Kluijfhout in sodelavci (2015) so z metaanalizo naredili pregled literature PET RF, ki se potencialno uporabljajo pri bolnikih s PHP. Diagnostično vrednost so ovrednotili z občutljivostjo in pozitivno napovedno vrednostjo (PNV). V analizi so uporabili rezultate 24-ih objavljenih raziskav. Pri 14-ih raziskavah so uporabili L-[¹¹C]Methionine (¹¹C-MET), pri eni raziskavi so uporabili [¹¹C]2-hydroxy-N,N,N-trimethylethanamium (¹¹C-CH), pri šestih raziskavah so uporabili 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG), pri eni raziskavi so uporabili 6-[¹⁸F] fluoro-L-DOPA (¹⁸F-DOPA) in pri treh raziskavah so uporabili N-[(¹⁸F)Fluoromethyl]-2-hydroxy-N,N-dimethylethanaminium (¹⁸F-FCH). Rezultati 14-ih raziskav (sodelovalo je 327 bolnikov/364 lezij), pri katerih so uporabili ¹¹C-MET, so pokazali združeno oceno občutljivosti za odkrivanje lezij v pravilnem kvadrantu vratu 69 % (95 % CI 60–78 %). Heterogenost je bila na splošno visoka pri I2 51 % (p = 0,01) za vseh 14 študij. Skupna PNV je znašala od 91 do 100 % s skupno oceno 98 % (95 % CI 96–100 %). Rezultati ostalih PET RF so pokazali, da je FCH najbolj obetaven z visoko diagnostično vrednostjo. Z rezultati metaanalize so zaključili, da ima ¹¹C-MET PET splošno dobro občutljivost in PPV in se lahko šteje za zanesljivo drugo obliko slikanja, ki omogoča MIP. Ugotovili so tudi, da lahko FCH PET/CT zagotovi večjo natančnost za lokalizacijo HOŽ in jo je potrebno dodatno raziskati z uporabo CT in MR.

Damle in sodelavci (2016) so opisali primer 45-letne bolnice z litičnimi lezijami na skeletu in visoko vrednostjo PTH. Rezultati obeh metod, FCH PET/CT in MIBI scintigrafije, so pokazali pozitiven rezultat pri lokalizaciji HOŽ, ki je bil histološko potrjen.

Huellner in sodelavci (2016) so opisali primer 35 let starega bolnika s kronično ledvično odpovedjo. Pri bolniku so izmerili vrednost PTH 830–1130 ng/L (normalno 15–65 ng/L). Opravili so konvencionalno scintigrafijo z ¹²³I in ^{99m}Tc-tetrafosminom, ki ni pokazala pozitivnega rezultata. Tri tedne kasneje so naredili FCH PET/MR in rezultat je pokazal OH vseh štirih HOŽ. Zaključili so, da je FCH PET/MR koristna metoda, ki potrjuje lokacijo in velikost HOŽ.

Hočevlar in sodelavci (2017) so analizirali rezultate predoperativne lokalizacije s FCH PET/CT pri bolnikih s PHP. Izvedli so retrospektivno raziskavo 151 bolnikov s PHP, ki so bili po FCH PET/CT slikanju operirani. Pri 126 (83,4 %) bolnikih so s FCH PET/CT lokalizirali solitarno HOŽ. Po kirurškem posegu je bil rezultat negativen pri 4/126 bolnikov (3,3 %) s solitarno HOŽ. Kirurško odstranjene OŽ so bile histološko potrjene kot normalne pri treh bolnikih in pri enem bolniku kot hiperplastična. BEV so opravili pri 14/22 bolnikov z multiglandularno boleznijo glede na FCH PET/CT. Intraoperativni ioPTH test so opravili pri 8/22 bolnikov glede na predhodno lokalizacijo FCH PET/CT. Glede na rezultate so zaključili, da je lokalizacija s FCH PET/CT zanesljiva slikovna metoda pri bolnikih s PHP ter, da pri bolnikih s solitarno HOŽ na FCH PET/CT lahko varno opravijo kirurški poseg brez ioPTH (intraoperativno določanje paratiroidnega hormona) testiranja.

Taywade in sodelavci (2017) so v analizi petih bolnikov primerjali FCH PET/CT in štiridimenzionalnih (4D) CT pri lokalizaciji ektopičnih HOŽ pri bolnikih s PHP. PET/CT slikanje so opravili 60 min po i.v. aplikaciji 185 MBq FCH. Podatke so zajemali tri minute od glave proti mediastinumu. Po dveh tednih so opravili 4D-CT. Zlati standard je bil histološki izvid. Rezultati obeh metod so pokazali 100 % natančnost pri odkrivanju HOŽ. Obe metodi, FCH-PET/CT in 4D-CT, sta odkrili sedem HOŽ pri petih bolnikih, pri čemer so imeli štirje bolniki eno HOŽ in en bolnik tri HOŽ. Zaključili so, da sta FCH-PET/CT in 4D-CT enako učinkoviti pri odkrivanju in lokalizaciji HOŽ, kar pomeni možnost uporabe FCH-PET/CT pri bolnikih z negativnim običajnim konvencionalnim slikanjem in pri bolnikih, ki ne morejo opraviti preiskav z uporabo kontrastnih sredstev.

Lalire in sodelavci (2017) so opisali primer 73-letnega bolnika s PHP. Izmerjena vrednost Ca²⁺ je bila 4,1 mmol/L in PTH > 600 pmol/L. Pri bolniku so opravili konvencionalno scintigrafijo po aplikaciji 100 MBq TcO (E, 1,3 mSv) in 600 MBq MIBI (E,

5,4 mSv), ki je pokazala blago kopičenje sumljivo za HOŽ za desnim ščitničnim režnjem. UZ vratu je bil negativen. PET/CT s 175 MBq FCH (E, 4,3 mSv) je potrdil OA za desnim ščitničnim režnjem in dodatno HOŽ za levim ščitničnim režnjem. Obe HOŽ sta bili kirurško odstranjeni in histološko potrjeni kot OA. HOŽ je potrdila tudi ocena intraoperativnega PTH. Zaključili so, da FCH PET/CT ni metoda izbora za potrditev PHP, vendar je koristna, kadar z drugimi metodami ne uspemo lokalizirati HOŽ.

Vellani in sodelavci (2017) so opisali primer 43 let starega bolnika s sumom na PHP. Konvencionalne slikovne metode so naredili po i.v. aplikaciji 483,3 MBq MIBIa in 72,3 MBq 99mTc-pertehnetata. Rezultati so bili negativni. UZ je pokazal hipertrofično OŽ za desnim ščitničnim režnjem. Laboratorijski testi so pokazali vrednost PTH 302,4 pg/ml (normalno 11,5–78,4 pg/ml), Ca^{2+} 11,0 mmol/L (normalno 8,5–11 mmol/L) in P 2,2 mmol/L (normalno 2,5–4,5 mmol/L). PET/CT so naredili 7 dni kasneje po aplikaciji 160 MBq FCH. Slikanje so opravili pet minut in 60 minut po i.v. aplikaciji RF. Rezultat je potrdil HOŽ za desnim ščitničnim režnjem v prvi fazi, v drugi fazi je bil rezultat negativen. Histološki izvid kirurško odstranjene lezije je potrdil cistično HOŽ.

Padinhare-Keloth in sodelavci (2017) so opisali primer histološko potrjenega majhnega ektopičnega OA, ki so ga pozitivno lokalizirali na FCH PET/CT. Rezultati z ostalimi slikovnimi metodami so bili negativni.

Rep in sodelavci (2018) so v svoji raziskavi primerjali diagnostično vrednost in sevalno obremenitev bolnikov pri FCH PET/CT, OS in dvofazni MIBI SPECT/CT. Analizirali so 36 bolnikov in ugotovili, da je diagnostična vrednost FCH PET/CT bistveno boljša od konvencionalnih metod slikanja (občutljivost 97 % v primerjavi s 64 % in 46 % za MIBI SPECT/CT in OS, s primerljivo specifičnostjo več kot 95 % za vse modalitete). Z analizo so ugotovili, da je najvišja sevalna obremenitev po OS (7,4 mSv), ki ji sledi dvofazni MIBI SPECT/CT (6,8 mSv). Izpostavljenost sevanju je bila najnižja pri dvofaznem FCH PET/CT slikanju (2,8 mSv). Dodatno CT slikanje pri hibridnem slikanju ni povzročalo znatne dodatne izpostavljenosti sevanju (1,4 mSv za MIBI SPECT/CT, dodatnih 26,4 % celotne izpostavljenosti in 0,8 mSv za FCH PET/CT, dodatnih 42,4 % celotne izpostavljenosti). Zaključili so, da ima FCH PET/CT superiorno diagnostično vrednost pri lokalizaciji HOŽ in najnižjo sevalno obremenitev.

Quak in sodelavci (2018, v tisku) so v raziskavi ocenjevali občutljivost FCH PET/CT za detekcijo HOŽ pred kirurškim posegom pri bolnikih s PHP in negativnim ali nezanesljivim rezultatom po opravljenem ultrazvoku vratu in MIBI SPECT/CT. V raziskavo so zajeli 25 bolnikov in pri vseh so naredili FCH PET/CT. Rezultate so ocenili kot pozitivne, negativne in sumljive in jih primerjali s kirurškimi in patološkimi ugotovitvami. Srednje vrednosti kalcija in PTH pred operacijo so bile $2,76 \pm 0,17$ mmol/L in $94,8 \pm 37,4$ ng/L. Glede na PET/CT je bilo devetnajst bolnikov (76 %) pozitivnih, trije (12 %) sumljivi in trije (12 %) negativni. Povprečna velikost lezije je bila $13,1 \pm 8,6$ mm. Bolnikom so aplicirali 1,5 MBq/kg telesne teže FCH. Povprečna E po PET/CT preiskavi je bila $3,81 \pm 2,42$ mSv. Za PET slikanje so uporabili matriko 256. Zaključili so, da ima predoperativni FCH PET/CT visoko občutljivost in PNV za detekcijo HOŽ pri bolnikih s PHP in negativnim ali nezanesljivim rezultatom pri konvencionalnem slikanju.

Beheshti in sodelavci (2018, v tisku) so v svoji raziskavi primerjali FCH PET in konvencionalno slikanje pri 76 bolnikih s PHP. Z rezultati so potrdili najvišjo občutljivost, specifičnost, PNV, NNV in točnost pri FCH PET/CT (93,7 %, 96,0 %, 90,2 %, 97,4 %, 95,3 %) in pri MIBI SPECT/CT (60,8 %, 98,5 %, 94,1 %, 86,3 %, 87,7 %). Zaključili so, da je FCH PET superioren glede na konvencionalno slikanje in da je FCH PET metoda izbora v diagnostiki PHP.

Fischli in sodelavci (2018, v tisku) so ovrednotili uporabnost FCH PET/CT za predoperativno lokalizacijo HOŽ pri bolnikih s PHP in negativnim MIBI SPECT/CT in/ali ultrazvok. Zajeli so 23 bolnikov in zaključili, da je FCH PET/CT (občutljivost 95 %) obetavna nova metoda za slikanje pri bolnikih s PHP in negativnimi ali nezanesljivimi rezultati s konvencionalnimi lokalizacijskimi tehnikami.

Alharbi in sodelavci (2018, v tisku) so v raziskavi zajeli 52 bolnikov s PHP, ki so imeli potrjen solitaren OA in potrdili močno korelacijo med SUVmax v kasni fazi in PTH ($r = 0,768$, $p < 0,001$). Zaključili so, da lahko predoperativni PTH napove uspešnost FCH PET slikanja pri PHP.

Ker večina PET/CT skenerjev uporablja velikost volumnskega elementa 4 mm, je PET slika omejena z relativno slabo prostorsko ločljivostjo. Rezultat tega je težavno odkrivanje majhnih lezij s povečano hipermetabolno aktivnostjo.

Li in sodelavci (2014) so v svoji raziskavi ugotavljali vpliv tehnike časa preleta (TOF – time of flight) na diagnostično učinkovitost FDG PET/CT za oceno metastaz v bezgavkah. Zajeli so 39 bolnikov s skvamoznim karcinomom glave in vratu (HNSCC). Ugotoviti so želeli, kako na PET sliko vpliva rekonstrukcija z visoko ločljivostjo (rekonstituirane s standardno metodo TrueX [Siemens Healthcare]). Pri rekonstrukciji so uporabili dve različni matriki: matriko 200×200 (velikost volumskega elementa 4 mm) in matriko 400×400 (velikost volumskega elementa 2 mm). Na rekonstruiranih PET slikah so ocenjevali občutljivost, specifičnost, kakovost slike in karakterizacijo lezije (benigna ali maligna). Uporabili so metode TOF PET, standardni PET ter različne velikosti volumskega elementa. Ugotovili so, da TOF PET znatno poveča SUVmax. Z višjo vrednostjo SUVmax niso znatno povečali lokalizacije majhnih lezij. Občutljivost in kakovost slike sta bili nekoliko izboljšani s TOF PET, a ne bistveno. Na ugotovljeno število lezij, občutljivost in kakovost slike je imela pomemben vpliv velikost volumskega elementa. Boljše rezultate je pokazala uporaba volumskega elementa velikosti 2 mm. Zaključili so, da se za predoperativno oceno metastaz v bezgavkah pri bolnikih s HNSCC z uporabo ¹⁸F-FDG PET/CT TOF tehnike povečuje SUVmax v lezijah in izboljšuje kakovost slike, vendar nima pomembnega vpliva na zaznavanje majhnih lezij. Drugi zaključek je bil, da ima izbor velikosti volumskega elementa pomembno vlogo pri natančni lokalizaciji lezij, občutljivosti in kakovosti slike.

Koopman in sodelavci (2015) so v svoji raziskavi želeli ugotoviti, kako izboljšati odkrivanje majhnih lezij pri FDG PET/CT slikanju. Za izboljšanje prostorske ločljivosti so primerjali velikost volumskega elementa 4 mm in 2 mm. Primerjavo med različno velikimi volumskimi elementi so naredili na NEMA body fantomu in pri 39 bolnikih z razširjenim pljučnim rakom. Pri raziskavi na fantomu so določili koeficienta izkoristka kontrasta (CRC – Contrast Recovery Coefficient) in razmerje med signalom in šumom (SNR). V raziskavo so bili vključeni bolniki z razširjenim pljučnim rakom, ki so imeli pozitiven PET/CT s patološkimi lezijami v prsnem košu in zgornjem abdomnu z volumnom < 3,0 ml (premer < 18 mm). SUVmean in SUVmax so določili v obeh slikovnih nizih. SNR so določili s primerjavo SUVmax in SUVmean v ozadju. Rezultati pri raziskavi na fantomu so pokazali višje vrednosti CRC in SNR pri sferah ≤ 13 mm z uporabo 2 mm volumskih elementov za rekonstrukcijo. Pri bolnikih s pozitivnimi lezijami se je z uporabo 2 mm volumskih elementov vrednost SUVmean in SUVmax povprečno povečala za 17 % in 32 % ($p < 0,01$). Za lezije < 0,75 ml (skupno 21) je povprečno povečanje znašalo 21 % oziroma 44 %. Pri vseh lezijah se je povišal povprečni SNR za 20 % in maksimalen SNR za 27 % ($p < 0,01$). Za lezije < 0,75 ml so se te vrednosti povečale za 23 % in 46 %. V večini primerov (76 %) so zdravniki raje ocenjevali slike, rekonstruirane z 2 mm volumskimi elementi. Zaključili so, da je kakovost slik boljša pri rekonstrukcijah z 2 mm volumskimi elementi, kar so podprli v raziskavi z NEMA body fantomom in pri raziskavi na bolnikih. Zaključili so, da se z uporabo manjših volumskih elementov pri rekonstrukciji izboljša zaznavanje majhnih lezij.

Van der Vos in sodelavci (2017) so objavili pregleden članek glede razvoja PET/CT skenerjev in izboljšanja kakovosti slike pri odkrivanju različnih karcinomov. Opisali so, da na izboljšanje kakovosti vplivajo rekonstrukcije, ki vključujejo TOF, funkcijo razširitve točke (PSF – Point Spread Function), velikost volumskih elementov, korigiranje metalnih artefaktov, proženo zajemanje podatkov pri dihanju. Razložili so tudi razvoj strojne opreme, kot so kontinuirano premikanje postelje pri PET/CT, razvoj polprevodniških (digitalnih) detektorjev. Zaključili so, da vse novosti vplivajo na boljšo lokalizacijo manjših lezij kot tudi na spremljanje terapije in načrtovanje obsevanja.

Poglavje 2

Namen dela

Z raziskavo smo želeli ugotoviti, ali metoda FCH PET/CT zadostuje za uspešno lokalizacijo HOŽ. Z optimizacijo FCH PET/CT diagnostičnega postopka smo želeli izboljšati diagnostično TO ter znižati sevalno obremenitev bolnikov, kar pomembno vpliva na področje varstva pred sevanjem. Optimizacija je pomembna tudi z okoljevarstvenega vidika, saj se z njo zmanjša uporaba in priprava RF, kar pomeni manjšo količino radioaktivnih odpadkov. Zmanjševanje izpostavljenosti ionizirajočemu sevanju bolnikov, zdravstvenih delavcev in zmanjševanje količine radioaktivnih odpadkov so dejavniki, ki pomembno vplivajo na okolje in varstvo okolja.

2.1 Raziskovalna hipoteza

V doktorski disertaciji smo preverili štiri raziskovalne hipoteze:

Hipoteza 1: Dvofazni FCH PET/CT ima boljšo občutljivost, specifičnost, pozitivno napovedno vrednost, negativno napovedno vrednost in točnost v primerjavi z dvofaznim MIBI SPECT/CT in odštevno scintigrafijo pri lokalizaciji hiperfunkcijskih obščitničnih žlez.

Hipoteza 2: Pri uporabi 2 mm volumskega elementa se izboljša diagnostična vrednost FCH PET/CT glede na splošno uporabljen 4 mm volumski element.

Hipoteza 3: Velikost hiperfunkcijskih obščitničnih žlez, predoperativna serumska koncentracija parathormona, kalcija in fosfata vplivajo na uspešno lokalizacijo hiperfunkcijskih obščitničnih žlez in na kvantitativno vrednost SUVmax in SUVmean.

Hipoteza 4: Sevalna obremenitev bolnikov po izvedbi dvofaznega FCH PET/CT je nižja v primerjavi z dvofaznim MIBI SPECT/CT in odštevno scintigrafijo pri lokalizaciji hiperfunkcijskih obščitničnih žlez.

2.2 Cilji

Cilji raziskave so:

- Oceniti uspešnost predoperativne lokalizacije HOŽ z zgodnjo (5 min po i.v. aplikaciji) in kasno (60 min po i.v. aplikaciji) FCH PET/CT, zgodnjo (5 min po i.v. aplikaciji) in kasno (60 min po i.v. aplikaciji) MIBI SPECT/CT metodo ter z OS in primerjati občutljivost in specifičnost, PNV, NNV in točnost med omenjenimi slikovnimi metodami.
- Ugotoviti, ali velikost volumskega elementa pri FCH PET/CT vpliva na kvantitativno ovrednotenje in predoperativno lokalizacijo HOŽ.
- Ugotoviti, ali parametri, kot so velikost HOŽ, predoperativna koncentracija serumskega PTH, Ca^{2+} in P, vplivajo na uspešno predoperativno lokalizacijo in na SUV.
- Oceniti sevalno obremenitev bolnikov, če opravimo PET/CT in SPECT/CT v zgodnji in kasni fazi ter OS.

2.3 Prispevek k znanstvenem razvoju

V doktorski disertaciji smo na sistematičen način ugotavljali vlogo FCH PET/CT pri predoperativni lokalizaciji HOŽ pri bolnikih s PHP in tehnične načine za optimizacijo metode. S tem smo dodatno izboljšali lokalizacijo HOŽ pri bolnikih s PHP in na ta način omogočili kirurško zdravljenje z MIP pri večini bolnikov s PHP. Z ugotovljenim zmanjšanjem sevalne obremenitve bolnikov in zdravstvenih delavcev pomembno vplivamo na področje varstva pred sevanjem.

2.4 Etični vidik

Raziskava Vloga PET/CT z ^{18}F -holinom v diagnostiki primarnega hiperparatiroidizma je pridobila soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka sklepa: 0120-85/2018; Priloga A).

Poglavje 3

Materiali in metode

Retrospektivna študija je vključevala 40 bolnikov. Pogoji za vključitev bolnikov v študijo so bili biokemično in histološko potrjen PHP, znana predoperativna vrednost P, Ca^{2+} , PTH, znane aplicirane aktivnosti za uporabljene RF in DPL vrednosti po opravljenem CT slikanju. Pri vseh bolnikih so bili izvedeni in vizualno ocenjeni zgodnji in kasni PET/CT, SPECT/CT in odštevne scintigrafije. Maksimalni čas med izvedbo PET/CT, SPECT/CT in OS je bil dva meseca.

Analize na PET/CT-ju smo razdelili na dva sklopa. V prvem, predkliničnem delu smo analizirali zajete podatke s PET fantomom. Za analizo smo uporabili NEMA body fantom, ki je sestavljen iz glavne komore, v kateri je šest različno velikih sfer. Volumen glavne komore, ki predstavlja telo (ozadje) in sfere, smo napolnili z vodo in FCH. Razmerje med ozadjem in sferami je bilo 1:5.

V drugem, kliničnem delu smo primerjali PET/CT s konvencionalnimi metodami SPECT/CT in odštevno scintigrafijo. Analizirali smo bolnike, ki so imeli biokemično dokazan (zvišan nivo PTH in Ca^{2+} v serumu) in histološko potrjen PHP. Vrednost PTH, Ca^{2+} in P v serumu smo pridobili iz kliničnih datotek bolnikov. Podatke o velikosti HOŽ smo dobili iz histopatoloških poročil. Za izračun sevalne izpostavljenosti bolnikov, ki so posledica uporabe RF, smo uporabili utežne faktorje, ki jih priporoča Mednarodna komisija za radiološko zaščito (ICRP, 2015). E, dobljeno s CT slikanjem, smo izračunali z ImPACT CT orodjem za dozimetrijo (Različica 1.0.4 27. 5. 2011).

3.1 NEMA body fantom

Za analizo PET/CT podatkov na fantomu smo uporabili NEMA IEC PET body fantom (slika 3). NEMA IEC PET body fantom ponazarja obliko zgornjega dela telesa in je narejen iz akrilnega materiala. Vsebuje 6 votlih sfer različnih premerov (premeri 10 mm, 17 mm, 22 mm, 28 mm in 37 mm), ki se jih lahko polni z raztopino. Centralni del fantoma predstavlja valj, napolnjen s stiropornimi granulami, specifične gostote $0,3 \pm 0,1$ g/ml, premerom 51 mm in dolžino 180 mm. Volumen praznega fantoma je 9,7 litra.



Slika 3: NEMA body fantom za izvajanje analiz na PET/CT.

3.2 Slikovne metode

3.2.1 PET/CT

Vsa PET/CT slikanja smo opravili na SIEMENS, Biograph mCT® 128 hibridnem sistemu (slika 4). PET/CT slikanje vratu in prsnega koša smo opravili 5 in 60 minut po aplikaciji 100 MBq FCH. Slikanje smo opravili z enim postelnim položajem po 4 min na hibridnem sistemu, ki združuje 128-rezinski CT in LSO PET detektorski sistem. Za rekonstrukcijo smo uporabili iterativni algoritem TrueX (2 iteraciji, 21 podmnožic), ki vključuje funkcijo PSF in TOF. Slike smo rekonstruirali z uporabo 2 mm in 4 mm volumskega elementa:

- velikost volumskega elementa 4 mm; velikost matrike 200×200, zoom 1, Gaussov filter širine 4 mm.
- velikost volumskega elementa 2 mm; velikost matrike 400×400, zoom 1, Gaussov filter širine 4 mm.

ROI smo postavili okoli metabolno aktivnih povečanih HOŽ in jih kvantitativno ovrednotili. Pri ščitnici smo postavili ROI v lateralni rob brez ščitničnega patološkega procesa. Na osnovi ROI smo računali povprečno in maksimalno vrednost SUV pri rekonstruiranih slikah z 2 mm in 4 mm volumskim elementom.



Slika 4: Pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija (PET/CT).

3.2.2 SPECT/CT

Vsa SPECT/CT slikanja smo opravili na SIEMENS, Simbia® T2 gama kameri (slika 5). SPECT/CT slikanje vratu in prsnega koša smo opravili 5 in 60 minut po aplikaciji 600 MBq MIBI. Hibridni SPECT/CT sistem vsebuje dva detektorja in dvorezinski nizkodozni CT sistem. Za SPECT slikanje smo uporabili kolimator s paralelnimi odprtinami, velikost matrike 128×128 , 32 kotnih projekcij z 20-sekundnim zajemanjem podatkov na projekcijo in velikostjo vidnega polja 1,78.

Pri izvedbi nizkodoznega CT smo uporabili 30 mAs in 120 kV, 5 mm kolimacijo in pitch 0,75 za korekcijo atenuacije in fuzijo. Rekonstruirane slike smo prikazali v prečnih, sagitalnih in koronarnih ravninah z uporabo namenske SPECT/CT delovne postaje z vgrajeno programsko opremo (Syngo; Siemens Medical Solution). Za rekonstrukcijo dobljenih podatkov smo uporabili iterativni rekonstrukcijski algoritem Flash 3D.



Slika 5: Hibridna enofotonska emisijska računalniška tomografska gama kamera in računalniška tomografija (SPECT/CT).

3.2.3 Odštevna scintigrafija

OS smo naredili na planarni gama kameri (slika 6) 30 in 90 minut po aplikaciji 600 MBq MIBI. Uporabili smo planarni način slikanja z velikostjo matrice 128×128 , z nizkoenergijskim visokoločljivim (LEHR) kolimatorjem, velikostjo vidnega polja 2 in časom slikanja 10 minut. Po končanem slikanju po 90 minutah smo pustili bolnika v istem položaju pod slikovnim aparatom, mu aplicirali i.v. 150 MBq $^{99m}\text{TcO}_4$ in po 10 minutah opravili scintigram. Uporabili smo planarni način slikanja z velikostjo matrice 128×128 , LEHR kolimatorjem, velikostjo vidnega polja 2 in časom slikanja 10 minut. Po končanem slikanju smo naredili OS (TcO/MIBI), kjer smo planarno sliko, dobljeno s TcO, odšteli od planarne slike, dobljene z MIBI.



Slika 6: Planarna gama kamera za izvajanje planarne odštevne scintigrafije.

3.3 Radiofarmaki

3.3.1 ^{18}F -holin

FCH je ciklotronsko proizveden radiofarmak, ki se v tkivih kopiči sorazmerno s proliferativno aktivnostjo celic pri sintezi celičnih membran (membranski fosfolipidi) (Gulyás & Halldin, 2012; Giussani in drugi, 2012). Viala, ki jo dostavi proizvajalec (IASON GmbH), vsebuje 2700 MBq FCH v predpisanem volumnu.

3.3.2 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

Tehneций-metil oksi-izobutil-izonitril (MIBI) je kationski kompleks, pripravljen iz liofiliziranega kompleta. Komplet za pripravo RF MIBI (PoltechMIBI®) smo pripravili v skladu z navodili proizvajalca (1–5 ml sterilnega eluata do 11000 MBq dodamo v vialo in nato dodamo še fiziološko raztopino, če je potrebno). Vialo smo prenesli v vodno kopel in inkubirali 10 minut v vreli vodi.

3.3.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertehnetat

Sterilno aktivnost eluata (TcO) do 3500 MBq smo dodali v vialo z 20 ml sterilne fiziološke raztopine. Vialo RF smo izmerili in označili. RF je bil pripravljen za uporabo takoj po pripravi.

3.4 Laboratorijska analiza

Ca^{2+} v serumu smo določili s kolorimetrično metodo, pri čemer smo merili nastanek kompleksa kalcija ter o-cresolphthaleina v alkalnem pri valovni dolžini 545/658 nm na sistemu ADVIA® Chemistry. Referenčni razpon serum/plazma Ca^{2+} je 2,08–2,65 mmol/L (Siemens Healthcare. ADVIA® Chemistry. Kalcij).

Metodo merjenja nastanka fosfomolibdatnega kompleksa v prisotnosti žveplove kisline na ADVIA kemijskem sistemu smo uporabili za določanje serumskega anorganskega fosforja. Merjenje poteka pri valovni dolžini 340/658 nm. Referenčno območje je 0,78 do 1,65 mmol/L [Siemens Healthcare. ADVIA® Chemistry. Anorganski fosfor].

Za analizo PTH se uporabijo serumski vzorci. Priporočljiv čas odvzema je zjutraj po 7. uri, pri čemer mora biti bolnik tešč. Odvzet krvni vzorec transportiramo v ledeni kopeli, nato vzorec inkubiramo pri sobni temperaturi, da koagulira, ter ločimo serum od celic. Za ločevanje celic uporabimo hlajeno centrifugo (4 °C). Vzorci so stabilni 8 ur pri temperaturi 2–8 °C oziroma 2 meseca pri temperaturi najmanj –20 °C. Določevanje PTH smo opravili na avtomatskem analizatorju Immulite 2000 XPI (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.). Metoda je kemiluminiscentna, nekompetitivna, imunokemična. Reagenti vsebujejo visokospecifična monoklonska glodalčja protitelesa proti PTH (44-84 AK), ki so vezana na polistirenske kroglice in poliklonska kozja protitelesa (1-34 AK), konjugirana z alkalno fosfatazo. Določitev poteka na sledeči način. Vzorec seruma in označeno sekundarno protitelo, konjugirano z alkalno fosfatazo (encim), sta dodana v testno enoto, ki vsebuje polistirensko kroglico z vezanimi monoklonskimi protitelesi, ki so specifična za analit, ki ga želimo določiti. Po inkubacijskem času testna enota vstopi v fazo izpiranja in centrifugiranja, v kateri se odstrani nevezan analit in preostanek seruma. V zadnjem koraku se ob dodatku substrata zaradi prisotnosti encima tvorijo fotoni. Detektirani fotoni so osnova za preračun koncentracije analita s pomočjo kalibracijske krivulje. Referenčno območje za PTH znaša 12–65 ng/L [Siemens Healthcare IMMULITE® 2000 Intact PTH].

3.5 Analiza slik pri fantomu

Kvantitativne analize bolnikov smo opravili s programsko opremo OASIS SEGAMI. Za vsako področje na NEMA body fantomu smo določili srednjo in maksimalno vrednost SUV v vseh rekonstruiranih dimenzijah volumskih elementov. Aktivnost sfer v NEMA fantomu in aktivnost v ozadju smo kvantitativno ovrednotili s postavitvijo ROI glede na premer sfere fantoma. Ozadje NEMA fantoma smo kvantitativno ovrednotili z ROI, postavljenimi na 9 različnih področjih s premerom 40 mm.

Z uporabo prve enačbe smo izračunali šum (N) v celotnem volumnu ozadja fantoma,

$$N = SDO/CVO \quad (A.1)$$

kjer sta CVO srednja vrednost in SDO standardni odklon izmerjene aktivnosti koncentracije RF FCH v ozadju rekonstruiranih slik fantoma (Koopman in drugi, 2015).

Z drugo enačbo smo določili srednji in maksimalni CRC za vsako sfero,

$$CRC(\max; \text{mean}) = CAI(\max; \text{mean})/CAP(\max; \text{mean}) \quad (A.2)$$

kjer sta CAI izmerjena (najvišja ali srednja) koncentracija FCH v sferah in CAP (najvišja ali srednja) je prava koncentracija FCH v sferah v fantomu (Koopman in drugi, 2015).

Izračunali smo tudi srednjo vrednost in maksimalno razmerje kontrast/šum (CNRmean in CNRmax, v zaporedju) s tretjo enačbo,

$$CNR(\max; \text{mean}) = CAI(\max; \text{mean}) - BGP(\max; \text{mean})/SDO(\max; \text{mean}) \quad (A.3)$$

kjer je CAI izmerjena koncentracija v sferah NEMA body fantoma. SDO je standardni odklon koncentracije FCH, izmerjene v ozadju, in BGP je povprečna izmerjena aktivnost v ozadju fantoma (Timisch, 2015).

3.6 Analiza slik pri bolnikih

Zgodnji in kasni PET/CT in SPECT/CT ter OS smo vizualno ocenili in HOŽ označili glede na lokacije: desno/levo zgoraj, desno/levo spodaj, desno/levo spodnje posteriorno in ektopično. Scintigrame sta ocenjevala dva neodvisna ocenjevalca. Vizualno ocenjeni scintigrami so bili razvrščeni kot:

1. Pravilno pozitivni (PP), lokacija z regionalno povečanim prevzemom RF in histološko potrjeno HOŽ.
2. Lažno pozitivni (LP), lokacija z regionalno povečanim prevzemom RF in histološko potrjenim drugim tkivom in ne HOŽ.
3. Pravilno negativen (PN), lokacija brez regionalnega prevzema RF in histološko potrjenim normalnim obščitničnim tkivom oziroma biokemično ozdravljen HPT brez histološke potrditve po odstranitvi histološko potrjene HOŽ na drugi lokaciji.
4. Lažno negativen (LN), lokacija brez regionalnega prevzema RF in histološko potrjeno HOŽ.

Na osnovi dobljenih scintigramov in histološkega izvida smo izračunali občutljivost, specifičnost, PPV, NPV in točnost dobljenih scintigramov (Akobeng, 2007).

Občutljivost

$$\text{Občutljivost} = \text{PP}/(\text{PP} + \text{LN}) \quad (\text{A.4})$$

Specifičnost

$$\text{Specifičnost} = \text{PN}/(\text{PN} + \text{LP}) \quad (\text{A.5})$$

Pozitivna napovedna vrednost (PNV)

$$\text{PNV} = \text{PP}/(\text{PP} + \text{LP}) \quad (\text{A.6})$$

Negativna napovedna vrednost (NNV)

$$\text{NNV} = \text{PN}/(\text{PN} + \text{LN}) \quad (\text{A.7})$$

Točnost

$$\text{Točnost} = (\text{PP} + \text{PN})/((\text{LN} + \text{PP}) + (\text{LP} + \text{PN})) \quad (\text{A.8})$$

Za kvantitativno analizo HOŽ smo uporabili isto delovno postajo kot za študijo na NEMA body fantomu. V kvantitativno analizo smo vključili samo pozitivne lezije PET na vratu in mediastinumu, rekonstruirane z 2 mm in 4 mm volumskimi elementi. Za analizo smo ROI postavili okrog vseh HOŽ in za vsako izmerili maksimalno in povprečno standardno vrednost privzema (SUVmean in SUVmax). Aktivnost ozadja smo določili s postavitvijo ROI okrog normalnega ščitničnega tkiva. Na ta način smo določili vrednost SUVmax, SUVmean in SD za ozadje. Kasneje so bili CNRmean, CNRmax izračunani na enak način kot pri analizi na NEMA fantomu.

Podatke o velikosti OA in OH smo dobili iz histološkega izvida. Vrednost koncentracije PTH in nivo Ca^{2+} in P v serumu smo dobili na osnovi testov, ki se opravijo v sklopu laboratorijskih diagnostičnih postopkov.

3.7 Izpostavljenost bolnikov sevanju

Za izračun E in D po aplikaciji RF za različne organe smo uporabili utežne faktorje, ki so prilagojeni tipu RF in starosti bolnika in jih priporoča Mednarodna komisija za varstvo pred sevanjem (ICRP – »International Commission of Radiation Protection« 128) (ICRP, 2015). Z uporabo ImPACT CT orodja za dozimetrijo smo izračunali E in D za različne organe/tkiva po CT slikanju (ImPACT CT Patient Dosimetry Calculator: ImPACT CT dosimetry tool (impactscan.org)). Za izračun E na organe smo uporabili tkivne utežne faktorje (ICRP, 2007) po priporočilu ICRP (tabela 1). Z množenjem dobljene vrednosti D po i.v. aplikaciji RF in CT slikanja z utežnimi faktorji posameznega organa smo dobili ekvivalentno dozo. Vsota ekvivalentnih doz nam je dala E, dobljeno po aplikaciji RF in CT slikanju, in seštevek obeh poda celokupno E po hibridnem slikanju.

3.7.1 Izpostavljenost sevanju po uporabi ^{99m}Tc -pertehnetata

Za izračun E smo po i.v. aplikaciji RF TcO uporabili naslednje utežne faktorje: 0,013 mSv/MBq za odrasle, 0,017 mSv/MBq za 15 let stare, 0,026 mSv/MBq za 10 let stare, 0,042 mSv/MBq za 5 let stare in 0,079 mSv/MBq za 1 leto stare bolnike. V tabeli 2 so prikazani utežni faktorji za posamezne organe (ICRP, 2015).

3.7.2 Izpostavljenost sevanju po uporabi ^{99m}Tc -MIBI

Za izračun E smo po i.v. aplikaciji RF MIBI uporabili naslednje utežne faktorje: 0,009 mSv/MBq za odrasle, 0,012 mSv/MBq za 15 let stare, 0,018 mSv/MBq za 10 let stare, 0,028 mSv/MBq za 5 let stare in 0,053 mSv/MBq za 1 leto stare bolnike. V tabeli 3 so prikazani utežni faktorji za posamezne organe (ICRP, 2015).

3.7.3 Izpostavljenost sevanju po uporabi ^{18}F -holina

Za izračun E smo po i.v. aplikaciji RF FCH uporabili naslednje utežne faktorje: 2,0E-02 mSv/MBq za odrasle, 2,4E-02 mSv/MBq za 15 let stare, 3,7E-02 mSv/MBq za 10 let stare, 5,7E-02 mSv/MBq za 5 let stare in 1,0E-01 mSv/MBq za 1 leto stare bolnike. V tabeli 4 so prikazani tkivni faktorji za posamezne organe (ICRP, 2015).

Tabela 1: Tkivni utežni faktorji za posamezne organe po priporočilu ICRP (ICRP, 2007).

Tkivo	Tkivni utežni faktor
Rdeči kostni mozeg, pljuča, debelo črevo, želodec, dojke, nadledvične žleze, zgornja dihala, žolčnik, srce, ledvice, bezgavke, mišice, ustna sluznica, trebušna slinavka, prostata, tanko črevo, vranica, priželjč, maternica/maternični vrat	0,12
Spolne žleze	0,08
Mehur, požiralnik, jetra, ščitnica	0,04
Pokostnica, možgani, žleze slinavke, koža	0,01

Tabela 2: Utežni faktorji za različne organe po aplikaciji RF ^{99m}Tc -pertehnetat.

Organ	Utežni faktor za posamezne organe (mGy/MBq)				
	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	3,7E-03	4,7E-03	7,2E-03	1,1E-02	1,9E-01
Mehur	1,8E-02	2,3E-02	3,0E-01	3,3E-01	6,0E-01
Pokostnica	5,4E-02	6,6E-03	9,7E-03	1,4E-02	2,6E-02
Možgani	2,0E-03	2,5E-03	4,1E-03	6,6E-03	1,2E-02
Prsi	1,8E-03	2,3E-03	3,4E-03	5,6E-03	1,1E-02
Žolčnik	7,4E-03	9,9E-03	1,6E-02	2,3E-02	3,5E-02
Želodec	2,6E-02	3,4E-02	4,8E-02	7,8E-02	1,6E-01
Tanko črevo	1,6E-02	2,0E-02	3,1E-02	4,7E-02	8,2E-02
Debelo črevo	4,2E-02	5,4E-02	8,8E-02	1,4E-02	2,7E-02
Srce	3,1E-03	4,0E-03	6,1E-03	9,2E-03	1,7E-02
Ledvice	5,0E-03	6,0E-03	8,7E-03	1,3E-03	2,1E-02
Jetra	3,8E-03	4,8E-03	8,1E-03	1,3E-03	2,2E-02
Pljuča	2,6E-03	3,4E-03	5,1E-03	7,9E-03	1,4E-02
Mišice	3,2E-03	4,0E-03	6,0E-03	9,0E-03	1,6E-02
Požiralnik	2,4E-03	3,2E-03	4,7E-03	7,5E-03	1,4E-02
Jajčniki	1,0E-02	1,3E-02	1,8E-02	2,6E-02	4,5E-02
Trebušna slinavka	5,6E-03	7,3E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,7E-02
Rdeči kostni mozeg	3,6E-03	4,5E-03	6,6E-03	9,0E-03	1,5E-02
Koža	1,8E-03	2,2E-03	3,5E-03	5,6E-03	1,0E-02
Vranica	4,3E-03	5,4E-03	8,1E-03	1,2E-03	2,1E-01
Moda	2,8E-03	3,7E-03	5,8E-03	8,7E-03	1,6E-02
Priželjc	2,4E-03	3,2E-03	4,7E-03	7,5E-03	1,4E-02
Ščitnica	2,2E-02	3,6E-02	5,5E-02	1,2E-01	2,2E-01
Maternica	8,1E-03	1,0E-02	1,5E-02	2,2E-02	3,7E-02
Preostali organi	3,5E-03	4,3E-03	6,4E-03	9,6E-03	1,7E-02
E (mSv/MBq)	1,3E-02	1,7E-02	2,6E-02	4,2E-02	7,9E-02

Tabela 3: Utežni faktorji za različne organe po aplikaciji RF ^{99m}Tc -MIBI.

Organ	Utežni faktor za posamezne organe (mGy/MBq)				
	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	7,5E-03	9,9E-03	1,5E-02	2,2E-02	3,8E-02
Mehur	1,1E-02	1,4E-02	1,9E-02	2,3E-02	4,1E-02
Pokostnica	8,2E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,1E-02	3,8E-02
Možgani	5,2E-03	7,1E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,7E-02
Prsi	3,8E-03	5,3E-03	7,1E-03	1,1E-02	2,0E-02
Žolčnik	3,9E-02	4,5E-02	5,8E-02	1,0E-01	3,2E-01
Želodec	6,5E-03	9,0E-03	1,5E-02	2,1E-02	3,5E-02
Tanko črevo	1,5E-02	1,8E-02	2,9E-02	4,5E-02	8,0E-02
Debelo črevo	2,4E-02	3,1E-02	5,0E-02	7,9E-02	1,5E-02
Srce	6,3E-03	8,2E-03	1,2E-02	1,8E-02	3,0E-02
Ledvice	3,6E-02	4,3E-02	5,9E-02	8,5E-02	1,5E-01
Jetra	1,1E-02	1,4E-02	2,1E-02	3,0E-02	5,2E-02
Pljuča	4,6E-03	6,4E-03	9,7E-03	1,4E-02	2,5E-02
Mišice	2,9E-03	3,7E-03	5,4E-03	7,6E-03	1,4E-02
Požiralnik	4,1E-03	5,7E-03	8,6E-03	1,3E-02	2,3E-02
Jajčniki	9,1E-03	1,2E-02	1,8E-02	2,5E-02	4,5E-02
Trebušna slinavka	7,7E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,4E-02	3,9E-02
Rdeči kostni mozeg	5,5E-03	7,1E-03	1,1E-02	3,0E-02	4,4E-02
Koža	3,1E-03	4,1E-03	6,4E-03	9,8E-03	1,9E-02
Vranica	6,5E-03	8,6E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,4E-02
Moda	3,8E-03	5,0E-03	7,5E-03	1,1E-02	2,1E-02
Priželjč	4,1E-03	5,7E-03	8,6E-03	1,3E-02	2,3E-02
Ščitnica	5,3E-03	7,9E-03	1,2E-02	2,4E-02	4,5E-02
Maternica	7,8E-03	1,0E-02	1,5E-02	2,2E-02	3,8E-02
Preostali organi	3,1E-03	3,9E-03	6,0E-03	8,8E-03	1,6E-02
E (mSv/MBq)	9,0E-03	1,2E-02	1,8E-02	2,8E-02	5,3E-02

Tabela 4: Utežni faktorji za različne organe po aplikaciji RF ^{18}F -holin.

	Utežni faktor za posamezne organe (mGy/MBq)				
Organ	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	2,0E-02	2,4E-02	3,8E-02	5,9E-02	1,0E-01
Mehur	5,9E-02	7,5E-02	1,1E-01	1,6E-01	2,2E-01
Pokostnica	1,2E-02	1,5E-02	2,3E-02	3,7E-02	7,0E-02
Možgani	8,7E-03	1,1E-02	1,8E-02	3,0E-02	5,6E-02
Prsi	9,0E-03	1,1E-02	1,8E-02	2,8E-02	5,4E-02
Žolčnik	2,1E-02	2,5E-02	3,5E-02	5,4E-02	1,0E-01
Želodec	1,3E-02	1,6E-02	2,5E-02	4,0E-02	7,6E-02
Tanko črevo	1,3E-02	1,7E-02	2,7E-02	4,2E-02	7,7E-02
Debelo črevo	1,3E-02	1,6E-02	2,6E-02	4,0E-02	7,2E-02
Srce	2,0E-02	2,6E-02	4,1E-02	6,3E-02	1,1E-01
Ledvice	9,7E-02	1,2E-01	1,6E-01	2,4E-01	4,3E-01
Jetra	6,1E-02	8,0E-02	1,2E-01	1,8E-01	3,3E-01
Pljuča	1,7E-02	2,2E-02	3,5E-02	5,6E-02	1,1E-01
Mišice	1,1E-02	1,3E-02	2,1E-02	3,3E-02	6,1E-02
Požiralnik	1,1E-02	1,4E-02	2,1E-02	3,3E-02	6,2E-02
Jajčniki	1,3E-02	1,6E-02	2,6E-02	4,0E-02	7,2E-02
Trebušna slinavka	1,7E-02	2,2E-02	3,4E-02	5,2E-02	9,3E-02
Rdeči kostni mozeg	1,3E-02	1,6E-02	2,4E-02	3,6E-02	6,6E-02
Koža	8,0E-03	9,8E-03	1,6E-02	2,5E-02	4,9E-02
Vranica	3,6E-02	5,0E-02	7,7E-02	1,2E-01	2,2E-01
Moda	9,8E-03	1,3E-02	2,0E-02	3,1E-02	5,7E-02
Priželjc	1,1E-02	1,4E-02	2,1E-02	3,3E-02	6,2E-02
Ščitnica	1,1E-02	1,4E-02	2,2E-02	3,7E-02	7,0E-02
Maternica	1,5E-02	1,8E-02	2,9E-02	4,4E-02	7,6E-02
Preostali organi	1,1E-02	1,4E-02	2,1E-02	3,4E-02	6,2E-02
E (mSv/MBq)	2,0E-02	2,4E-02	3,7E-02	5,7E-02	1,0E-01

3.7.4 Izpostavljenost sevanju po uporabi CT

Sevalno obremenitev pri CT slikanju smo izračunali v skladu s priporočili ICRP 103 (ICRP, 2007). Dozimetrija bolnikov pri CT slikanju temelji na dveh kazalcih: dozni indeks (CTDIvol) in produkt doze v osi in dolžine preiskovanega področja (DLP). CTDIvol je specifična ocena, ki temelji na oceni povprečne doze na fantomu v primarnem volumnu skeniranja za specifične parametre slikanja (mGy). Vrednost DLP dobimo tako, da pomnožimo CTDIvol in dolžino CT skeniranja in zagotovimo merilo D za celotno CT preiskavo (mGy • cm). Za izračun sevalne obremenitve organov in E se lahko uporabljajo različna programska orodja. Mi smo uporabili orodje ImPACT CT Patient Dosimetry Calculator; različica 1.0.4.; (<http://www.impactscan.org/ctdosimetry.htm>). Programska oprema uporablja specifične koeficiente za izračun sevalne obremenitve organov, pridobljenih iz računalniške simulacije obsevanj matematičnega antropomorfne fantoma (hermaphrodita, teška 70 kg) s pomočjo Monte Carlo simulacije. Za izračun sevalne obremenitve mora uporabnik določiti obseg skeniranja na sliki fantoma in vnesti parametre, ki se nanašajo na CT aparat in vrsto preiskave (tok v cevi, čas rotacije, spiralno, DLP, kolimacije, začetek in konec slikanega polja). CTDIvol, ki je osnovni parameter za dozimetrijo, se lahko vzame iz vrednosti za različne CT aparate, ki so vnesene znotraj programske opreme ali pa jih vnesemo ročno. V našem primeru smo na osnovi slikovnih parametrov izračunali sevalno obremenitev za enega bolnika (slika 7, 8, 9, 10) in podatke v nadaljevanju uporabili za izračun sevalne obremenitve različnih organov in E. Pri ostalih bolnikih smo sevalno obremenitev na organe in E eskalirali glede na vrednost DLP.

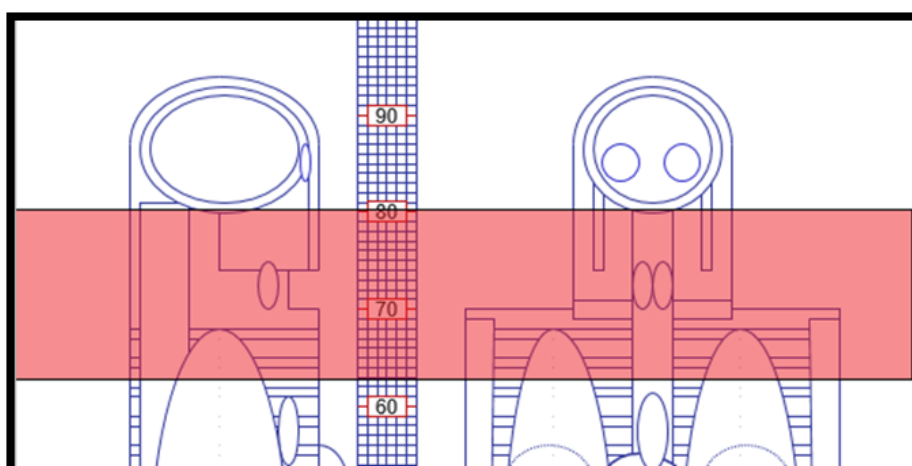
ImPACT CT Patient Dosimetry Calculator
Version 1.0.4 27/05/2011

Scanner Model:		Acquisition Parameters:	
Manufacturer:	Siemens	Tube current	29 mA
Scanner:	Siemens Definition AS	Rotation time	1 s
kV:	120	Spiral pitch	1
Scan Region:	Body	mAs / Rotation	29 mAs
Data Set	MCSET15 Update Data Set	Effective mAs	29 mAs
Current Data	MCSET15	Collimation	19.2 (16 x 1) mm
Scan range		Rel. CTDI	Lookup 1,32 at selected collimation
Start Position	63 cm	CTDI (air)	Lookup 22,4 mGy/100mAs
End Position	80.5 cm	CTDI (soft tissue)	23,9 mGy/100mAs
	Get From Phantom Diagram	CTDI _{eff}	Lookup 7,4 mGy/100mAs
Organ weighting scheme ICRP 103			
		CTDI _w	2,1 mGy
		CTDI _{vol}	2,1 mGy
		DLP	38 mGy.cm

Organ	w _T	H _T (mGy)	w _T H _T
Gonads	0,08	0	0
Bone Marrow	0,12	0,36	0,043
Colon	0,12	0,00056	0,000067
Lung	0,12	0,34	0,041
Stomach	0,12	0,01	0,0012
Bladder	0,04	3,4E-07	1,4E-08
Breast	0,12	0,048	0,0058
Liver	0,04	0,016	0,00062
Oesophagus (Thymus)	0,04	0,27	0,011
Thyroid	0,04	4,8	0,19
Skin	0,01	0,41	0,0041
Bone Surface	0,01	0,99	0,0099
Brain	0,01	0,23	0,0023
Salivary Glands (Brain)	0,01	0,23	0,0023
Remainder	0,12	0,47	0,057
Not Applicable	0	0	0
Total Effective Dose (mSv)			0,37

Remainder Organs	H _T (mGy)
Adrenals	0,016
Small Intestine	0,00073
Kidney	0,0043
Pancreas	0,013
Spleen	0,012
Thymus	0,27
Uterus / Prostate (Bladder)	0,00013
Muscle	0,38
Gall Bladder	0,0039
Heart	0,078
ET region (Thyroid)	4,8
Lymph nodes (Muscle)	0,38
Oral mucosa (Brain)	0,23
Other organs of interest	H_T (mGy)
Eye lenses	0,17
Testes	0
Ovaries	0
Uterus	0,00026
Prostate	3,4E-07

Slika 7: Poročilo o izpostavljenosti sevanju po CT slikanju pri PET/CT.



Slika 8: Vidno polje, v katerem smo izračunali izpostavljenost sevanju PET/CT.

ImPACT CT Patient Dosimetry Calculator

Version 1.0.4 27/05/2011

Scanner Model:

Manufacturer: Siemens

Scanner: Siemens Emotion Duo

kV: 130

Scan Region: Body

Data Set: MCSET18 Update Data Set

Current Data: MCSET18

Scan range:

Start Position: 55 cm Get From Phantom Diagram

End Position: 80,5 cm

Organ weighting scheme: ICRP 103

Acquisition Parameters:

Tube current: 25 mA

Rotation time: 1 s

Spiral pitch: 1,5

mAs / Rotation: 25 mAs

Effective mAs: 16,6667 mAs

Collimation: 5 mm

Rel. CTDI: Look up 1,00 at selected collimation

CTDI (air): Look up 30,3 mGy/100mAs

CTDI (soft tissue): 32,4 mGy/100mAs

aCTDI_w: Look up 10,0 mGy/100mAs

CTDI_w: 2,5 mGy

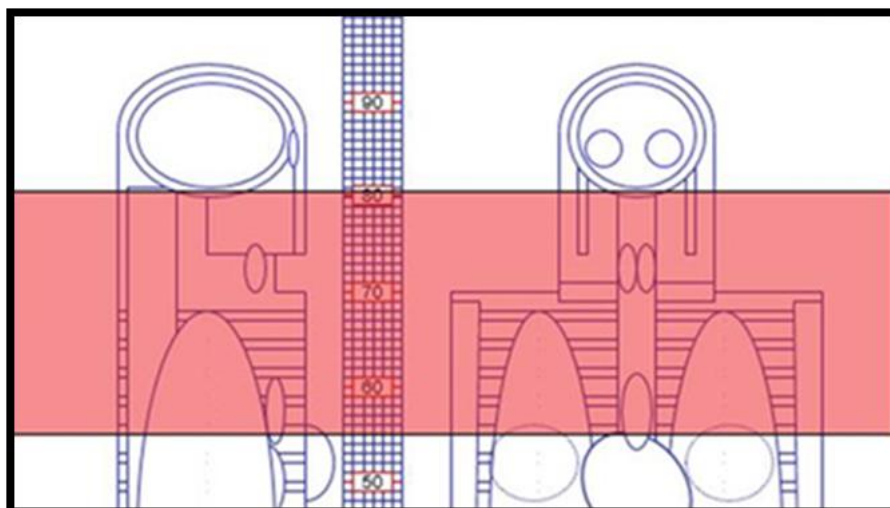
CTDI_{vol}: 1,7 mGy

DLP: 43 mGy.cm

Organ	w _T	H _T (mGy)	w _T · H _T
Gonads	0,08	0,00027	2,2E-05
Bone Marrow	0,12	0,54	0,065
Colon	0,12	0,0019	0,00023
Lung	0,12	1,1	0,13
Stomach	0,12	0,032	0,0038
Bladder	0,04	0,00014	5,6E-06
Breast	0,12	0,26	0,031
Liver	0,04	0,053	0,0021
Oesophagus (Thymus)	0,04	2,4	0,095
Thyroid	0,04	4,2	0,17
Skin	0,01	0,47	0,0047
Bone Surface	0,01	1,3	0,013
Brain	0,01	0,21	0,0021
Salivary Glands (Brain)	0,01	0,21	0,0021
Remainder	0,12	0,63	0,076
Not Applicable	0	0	0
Total Effective Dose (mSv)			0,6

Remainder Organs	H _T (mGy)
Adrenals	0,053
Small Intestine	0,0023
Kidney	0,015
Pancreas	0,049
Spleen	0,043
Thymus	2,4
Uterus / Prostate (Bladder)	0,0002
Muscle	0,49
Gall Bladder	0,018
Heart	0,33
ET region (Thyroid)	4,2
Lymph nodes (Muscle)	0,49
Oral mucosa (Brain)	0,21
Other organs of interest	H_T (mGy)
Eye lenses	0,16
Testes	0
Ovaries	0,00054
Uterus	0,00026
Prostate	0,00014

Slika 9: Poročilo o izpostavljenosti sevanju po CT slikanju pri SPECT/CT.



Slika 10: Vidno polje, v katerem smo izračunali izpostavljenost sevanju pri SPECT/CT.

3.8 Statistična analiza

Porazdelitev spremenljivk smo ocenili z uporabo testa Kolmogorov-Smirnov. Če je bil vzorec normalno porazdeljen, smo za statistični test izbrali dvostranski t-test, sicer pa neparametrični Wilcoxonov test predznaka za dve spremenljivki, ki se ne razporejata normalno. Za analizo variance smo uporabili neparametrični Friedmanov test. Za analizo osnovnih podatkov smo uporabili teste deskriptivne statistike ter osnovne parametrične statistične teste za normalno razporejene spremenljivke in neparametrične statistične teste za spremenljivke, ki se ne razporejajo normalno. Vse normalno porazdeljene spremenljivke so bile izražene kot srednja vrednost $\pm$ standardna deviacija in nenormalno porazdeljene spremenljivke kot mediana, minimalna in maksimalna vrednost. Povezavo med nenormalno porazdeljenimi spremenljivkami smo ocenili s Spearmanovim korelacijskim koeficientom (moč korelacije: 0,00–0,19 zelo šibka, 0,20–0,39 šibka, 0,40–0,59 zmerna, 0,60–0,79 močna, 0,80–1,0 zelo močna). Volumen kirurško odstranjenega HOŽ smo izračunali na naslednji način; $(\text{dolžina} \times \text{širina} \times \text{višina}) \times \pi / 6$. Za določitev skladnosti med dvema ocenjevalcema smo uporabili kappa statistiko s 95 % intervalom zanesljivosti. Rezultati so bili interpretirani: < 0 slaba skladnost, 0,0–0,20 rahla skladnost, 0,21–0,40 zmerna skladnost, 0,41–0,60 dobra skladnost, 0,61–0,80 znatna skladnost, 0,81–1,00 skoraj popolna skladnost. Vrednost $P < 0,05$ je bila statistično značilna. Analize so bile izvedene z različico SPSS 21.

Poglavje 4

Rezultati

4.1 Analiza na PET/CT NEMA body fantomu

Raven šuma v ozadju po rekonstrukciji podatkov pri NEMA body fantomu je bila 1,9 % pri volumskem elementu 4 mm in 2,1 % pri volumskem elementu 2 mm. Razliko pri CRC (srednja in maksimalna vrednost) in CNR (srednja in maksimalna vrednost) prikazuje tabela 5. Pri primerjavi dveh različnih volumskih elementov (2 mm in 4 mm) se je pri 2 mm volumskih elementih kontrast slike povečal v majhnih sferah in zmanjšal v večjih sferah. Izboljšala se je tudi prostorska ločljivost (slika 11).

Tabela 5: Razlike v vrednosti različno velikih sfer pri NEMA body fantomu in uporabi 2 in 4 mm volumskega elementa pri rekonstrukciji.

Parameter	NEMA body fantom – premer sfer (mm)					
	10	13	17	22	28	37
CRCmax						
VE 2 mm	0,55	0,89	1,01	0,99	0,99	0,97
VE 4 mm	0,46	0,78	1,06	1,06	1,01	0,98
%	19 %	14 %	-5 %	-7 %	-2 %	-1 %
CRCmean						
VE 2 mm	0,41	0,61	0,72	0,74	0,78	0,81
VE 4 mm	0,38	0,58	0,74	0,77	0,81	0,81
%	8 %	5 %	-3 %	-4 %	-4 %	0 %
CNRmax						
VE 2 mm	43,31	86,87	102,97	99,91	100,36	96,565
VE 4 mm	35,02	79,65	118,18	117,82	110,53	106,42
%	24 %	9 %	-13 %	-15 %	-10 %	-10 %
CNRmean						
VE 2 mm	56,49	112,93	141,25	147,68	159,09	164,13
VE 4 mm	52,97	116,47	162,18	171,08	181,39	182,07
%	7 %	-3 %	-13 %	-14 %	-12 %	-10 %

CRCmax: Maksimalna vrednost CRC

CRCmean: Srednja vrednost CRC

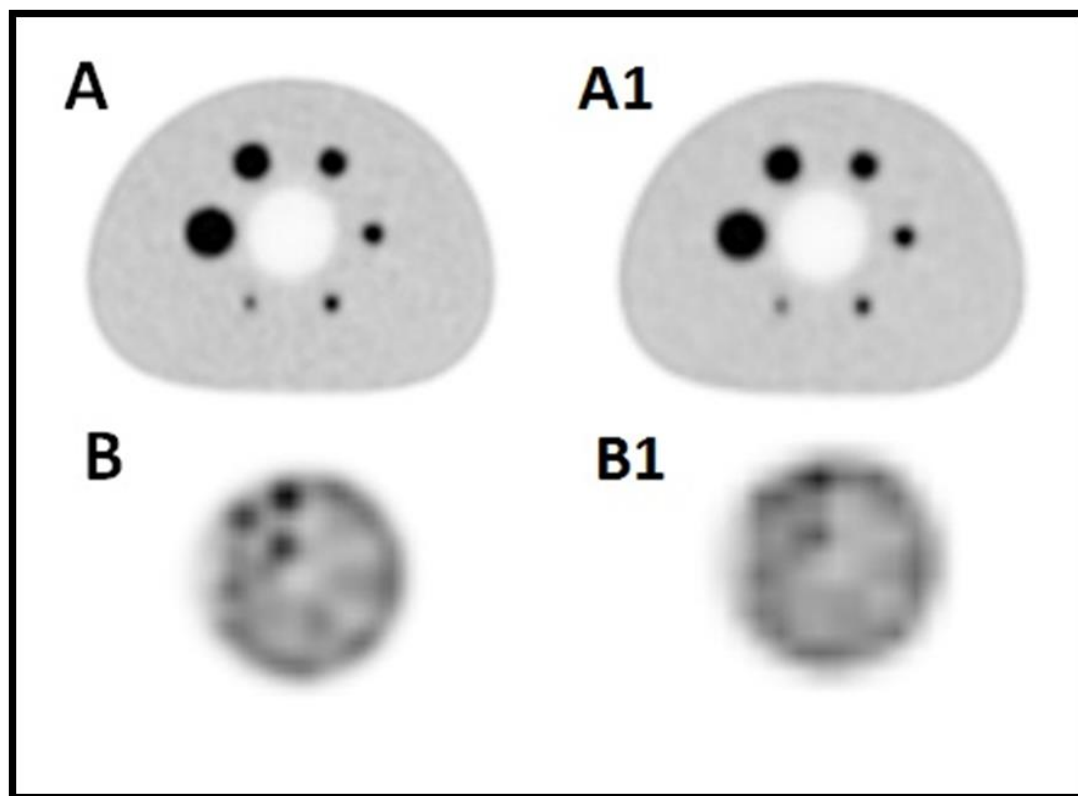
CNRmax: Maksimalna vrednost SNR

CNRmean: Srednja vrednost SNR

VE 2mm: Velikost volumskega elementa 2 mm

VE 4mm: Velikost volumskega elementa 4 mm

% = odstotek odstopanja



Slika 11: Primerjava NEMA body in Ultra-Micro Hot Spot fantoma pri uporabi 2 mm volumskega elementa (A, B) in 4 mm volumskega elementa (A, A1) za zajemanje podatkov. Boljša prostorska ločljivost pri uporabi 2 mm volumskih elementov je vidna na sliki B v primerjavi s sliko B1 na Ultra-Micro Hot Spot fantomu.

4.2 Analiza slik bolnikov na PET/CT z uporabo 2 mm in 4 mm volumskega elementa

V raziskavo je bilo vključenih 40 bolnikov (13 moških in 27 žensk, povprečna starost $63,4 \pm 12,6$ let). Pri 39/40 bolnikov, pri katerih smo naredili dvofazni PET/CT 5 in 60 minut po aplikaciji RF FCH, smo lokalizirali 43 HOŽ. Histološko smo v 35 primerih potrdili solitarni OA, v 7 OH in pri enem karcinom obščitnice. Pri enem bolniku nismo lokalizirali patološkega procesa.

Pri ocenjevanju FCH PET/CT slik, rekonstruiranih z velikostjo volumskega elementa 2 mm in 4 mm, so rezultati obeh ocenjevalcev pokazali ujemanje ($p = 0,91$). V tabeli 6 so prikazani rezultati vizualne ocene ocenjevalca 1 in v tabeli 7 ocenjevalca 2.

Tabela 6: Rezultati vizualne ocene ocenjevalca 1.

Rezultati	Zgodnji (2 mm)	Zgodnji (4 mm)	Kasni (2 mm)	Kasni (4 mm)
Pozitivni	41	39	43	40
Nezanesljivi	1	2	1	3
Negativni	118	119	116	117
Skupaj	160	160	160	160

Tabela 7: Rezultati vizualne ocene ocenjevalca 2.

Rezultati	Zgodnji (2 mm)	Zgodnji (4 mm)	Kasni (2 mm)	Kasni (4 mm)
Pozitivni	41	39	43	40
Nezanesljivi	2	1	1	2
Negativni	117	120	116	118
Skupaj	160	160	160	160

Rezultati histološko potrjenih HOŽ glede na uporabo 2 mm in 4 mm volumskega elementa so prikazani v tabelah 8–10. Pri 40-ih bolnikih smo 160 OŽ (štiri na bolnika) ovrednotili in jih označili kot: pravilno pozitivne (PP), pravilno negativne (PN), lažno pozitivne (LP) in pravilno negativne (PN). Vse HOŽ, ki so bile vizualno ocenjene kot nezanesljive, smo razvrstili kot LN. Pri enem bolniku smo narobe lokalizirali položaj, zato smo jo označili kot LP.

Tabela 8: Rezultati zgodnjega in kasnega PET/CT pri rekonstrukciji z 2 mm volumskim elementom.

	Zgodnji PET/CT		Kasni PET/CT		Zgodnji in kasni PET/CT	
Histologija	+	-	+	-	+	-
+	40	5	42	3	43	2
-	1	114	1	114	1	114

Tabela 9: Rezultati zgodnjega in kasnega PET/CT pri rekonstrukciji s 4 mm volumskim elementom.

	Zgodnji PET/CT		Kasni PET/CT		Zgodnji in kasni PET/CT	
Histologija	+	-	+	-	+	-
+	38	7	39	6	40	5
-	1	114	1	114	1	114

Tabela 10: Skupni rezultati zgodnjega in kasnega PET/CT pri rekonstrukciji z 2 mm in 4 mm volumskim elementom.

	Zgodnji PET/CT		Kasni PET/CT		Zgodnji in kasni PET/CT	
Histologija	+	-	+	-	+	-
+	40	5	42	3	43	2
-	1	114	1	114	1	114

Tabele 11–13 prikazujejo diagnostično učinkovitost FCH PET/CT pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa v prvi fazi, drugi fazi in skupno.

Tabela 11: Diagnostična učinkovitost zgodnjega in kasnega FCH PET/CT pri uporabi 2 mm volumskega elementa.

	Zgodnji PET/CT	Kasni PET/CT	Zgodnji in kasni PET/CT
Občutljivost	88,9	93,3	95,5
Specifičnost	99,1	99,1	99,1
PNV	97,6	97,7	97,8
NNV	95,8	95,8	98,3
Točnost	96,2	97,5	98,1

Tabela 12: Diagnostična učinkovitost zgodnjega in kasnega FCH PET/CT pri uporabi 4 mm volumskega elementa.

	Zgodnji PET/CT	Kasni PET/CT	Zgodnji in kasni PET/CT
Občutljivost	84,4	86,7	88,9
Specifičnost	99,1	99,1	99,1
PNV	97,4	97,5	97,7
NNV	94,2	95,0	95,8
Točnost	95,0	95,6	96,2

Tabela 13: Skupna diagnostična učinkovitost FCH PET/CT v zgodnji in kasni fazi pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.

	Zgodnji PET/CT	Kasni PET/CT	Zgodnji in kasni PET/CT
Občutljivost	88,9	93,3	95,5
Specifičnost	99,1	99,1	99,1
PNV	97,6	97,7	97,8
NNV	95,8	95,8	98,3
Točnost	96,2	97,5	98,1

Iz tabele 13 je razvidno, da je bila občutljivost, specifičnost, PNV in točnost pri uporabi 2 mm volumskega elementa višja glede na rezultate, dobljene pri rekonstrukciji s 4 mm volumskim elementom. V nobenem primeru uporaba 4 mm volumskega elementa ni izboljšala diagnostične vrednosti FCH PET/CT.

4.3 Analiza in primerjava FCH PET/CT in konvencionalnih diagnostičnih metod

Rezultate vseh 40 bolnikov, pri katerih smo naredili FCH PET/CT, smo primerjali z rezultati, dobljenimi na zgodnji in kasni fazi MIBI SPECT/CT in OS. V tabeli 14 so prikazani rezultati scintigrafskih slikovnih metod in histologije kirurško odstranjenih HOŽ.

Tabela 14: Skupni rezultati FCH PET/CT v obeh fazah, MIBI SPECT/CT v obeh fazah in OS.

	Zgodnji in kasni FCH PET/CT		Zgodnji in kasni MIBI SPECT/CT		OS	
Histologija	+	-	+	-	+	-
+	43	2	26	19	18	27
-	1	114	1	114	1	114

Pri 40-ih bolnikih smo 160 OŽ (štiri na bolnika) ovrednotili z vsemi scintigrafskimi slikovnimi metodami in jih označili kot: pravilno pozitivne (PP), pravilno negativne (PN), lažno pozitivne (LP) in pravilno negativne (PN). V tabeli 15 so prikazani rezultati diagnostične učinkovitosti scintigrafskih slikovnih metod. Iz rezultatov je razvidno, da je imel FCH PET/CT višjo občutljivost kot MIBI SPECT/CT in OS. PNP, NNP in točnost so bile prav tako najvišje pri FCH PET/CT.

Tabela 15: Diagnostična učinkovitost FCH PET/CT v obeh fazah, MIBI SPECT/CT v obeh fazah in OS.

	Zgodnji in kasni FCH PET/CT	Zgodnji in kasni MIBI SPECT/CT	OS
Občutljivost	95,55	57,77	40,00
Specifičnost	99,13	99,13	99,13
PNV	97,77	96,29	94,73
NNV	98,27	85,71	80,85
Točnost	98,12	87,50	82,50

V nobenem primeru ni bilo negativnega rezultata pri FCH PET/CT in pozitivnega rezultata pri konvencionalnih metodah (MIBI SPECT/CT in OS).

V tabelah 16–18 so prikazane razlike med pozitivnimi in negativnimi rezultati pri FCH PET, SPECT/CT in OS glede na volumen HOŽ, serumski Ca^{2+} , P in PTH. Pri FCH PET/CT ni bilo statistično značilne razlike med skupinami. Pri SPECT/CT in OS smo potrdili statistično značilno razliko pri volumnu HOŽ ($p = 0,011$ in $0,004$), medtem ko med ostalimi spremenljivkami ni bilo statistično značilne razlike.

Tabela 16: Razlika med pozitivnimi in negativnimi rezultati pri FCH PET/CT.

Rezultati	No	Volumen*	P*	Ca^{2+} *	PTH*
FCH pozitivni	43	0,45 (0,07; 10,98)	0,91 (0,50; 1,35)	2,79 (2,46; 4,01)	124,05 (71,90; 655,00)
FCH negativni	3	0,06 (0,02; 0,85)	0,91 (0,55; 1,22)	2,74 (2,74; 2,92)	120,70 (120,70; 132,10)
p		1	0,285	0,593	0,285

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost)

Tabela 17: Razlika med pozitivnimi in negativnimi rezultati pri MIBI SPECT/CT.

Rezultati	No	Volumen*	P*	Ca^{2+} *	PTH*
MIBI pozitivni	26	0,59 (0,07; 10,98)	0,86 (0,50; 1,35)	2,81 (2,46; 4,01)	143,05 (84,70; 655,00)
MIBI negativni	20	0,31 (0,02; 5,28)	0,91 (0,55; 1,22)	2,79 (2,53; 3,18)	120,70 (71,90; 497,00)
p		0,011	0,75	0,77	0,62

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost)

Tabela 18: Razlika med pozitivnimi in negativnimi rezultati pri OS.

Rezultati	No	Volumen*	P*	Ca^{2+} *	PTH*
OS pozitivni	18	0,65 (0,25; 10,98)	0,82 (0,50; 1,35)	2,84 (2,46; 4,01)	175,00 (91,80; 655,00)
OS negativni	28	0,31 (0,02; 5,28)	0,91 (0,55; 1,35)	2,77 (2,53; 3,18)	120,70 (71,90; 497,00)
p		0,004	0,301	0,214	0,179

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost)

4.4 Analiza kirurško odstranjenih HOŽ

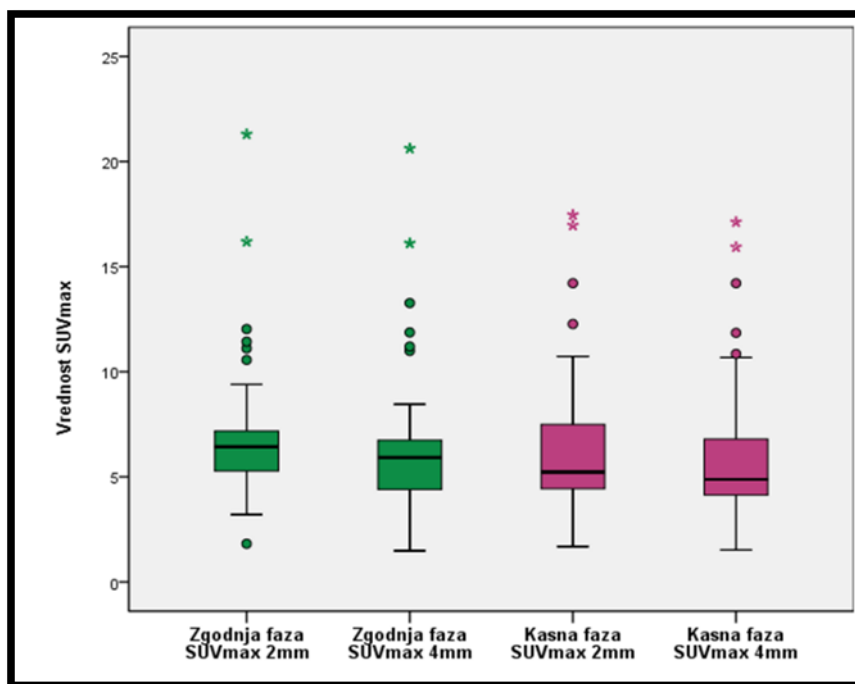
Analizirali smo 43 histološko potrjenih HOŽ, ki smo jih lokalizirali vsaj v eni fazi na FCH PET in ugotovili statistično značilne razlike med SUVmax (slika 12) SUVmean (slika 13), CNRmax (slika 14) in CNRmean (slika 15) pri rekonstrukciji z 2 mm in 4 mm volumskim elementom ($p < 0,001$). Tabela 19 prikazuje dobljene vrednosti mediane za SUV(max in mean) in CNR(max in mean) in odstotek odstopanja.

Tabela 19: Razlika med SUV in CNR pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri rekonstrukciji podatkov.

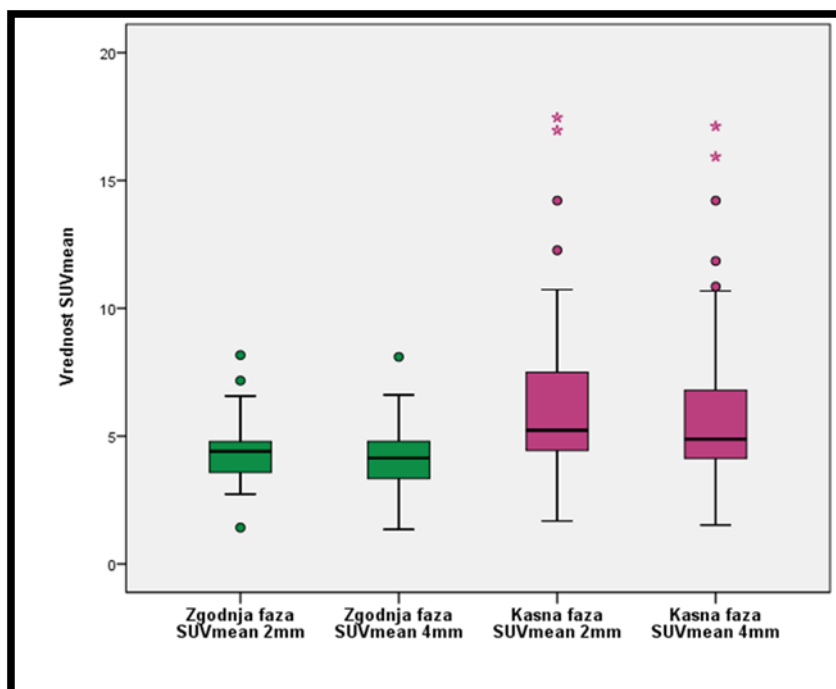
	Vse HOŽ (skupaj 43)	Vse HOŽ (skupaj 43)
Vrednosti	Zgodnja faza*	Kasna faza*
SUVmax		
VE** 2 mm	6,43 (1,82; 21,20)	5,23 (1,68; 17,46)
VE** 4 mm	5,92 (1,48; 20,62)	4,88 (1,52; 17,12)
%	8,62 %	7,17 %
p	< 0,001	< 0,001
SUVmean		
VE** 2 mm	4,40 (1,42; 8,17)	3,92 (1,28; 8,28)
VE** 4 mm	4,14 (1,35; 8,10)	3,59 (1,32; 7,86)
%	6,28 %	9,19 %
p	< 0,001	< 0,001
CNRmax		
VE** 2 mm	4,37 (-4,74; 26,39)	6,42 (-3,48; 55,24)
VE** 4 mm	2,99 (-5,50; 27,83)	5,19 (-5,70; 104,70)
%	46,15 %	23,69 %
p	< 0,001	< 0,001
CNRmean		
VE** 2 mm	1,08 (-5,34; 13,08)	2,78 (-4,11; 24,18)
VE** 4 mm	0,81 (-5,50; 12,82)	1,75 (-5,70; 44,20)
%	33,33 %	58,85 %
p	< 0,001	< 0,001

* Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost)

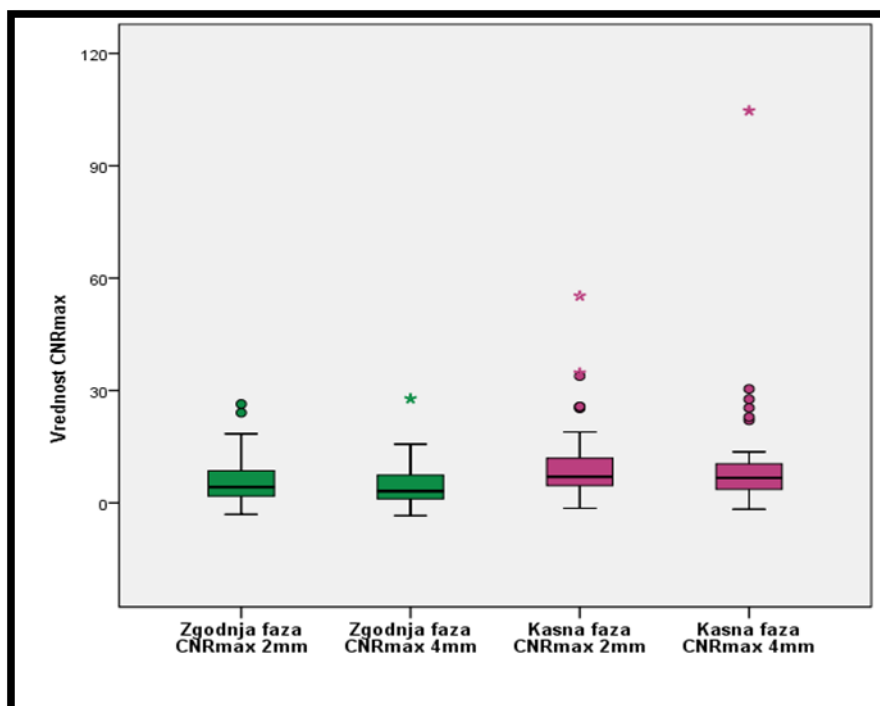
** Volumski element



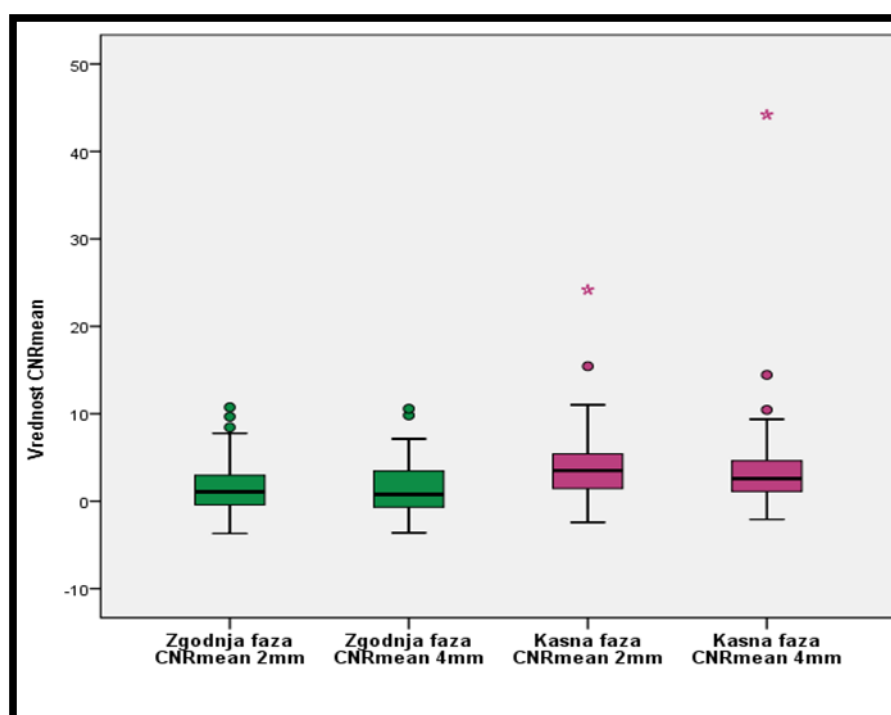
Slika 12: Mediana vrednosti SUVmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumnskega elementa.



Slika 13: Mediana vrednosti SUVmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumnskega elementa.



Slika 14: Mediana vrednosti CNRmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.



Slika 15: Mediana vrednosti CNRmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa.

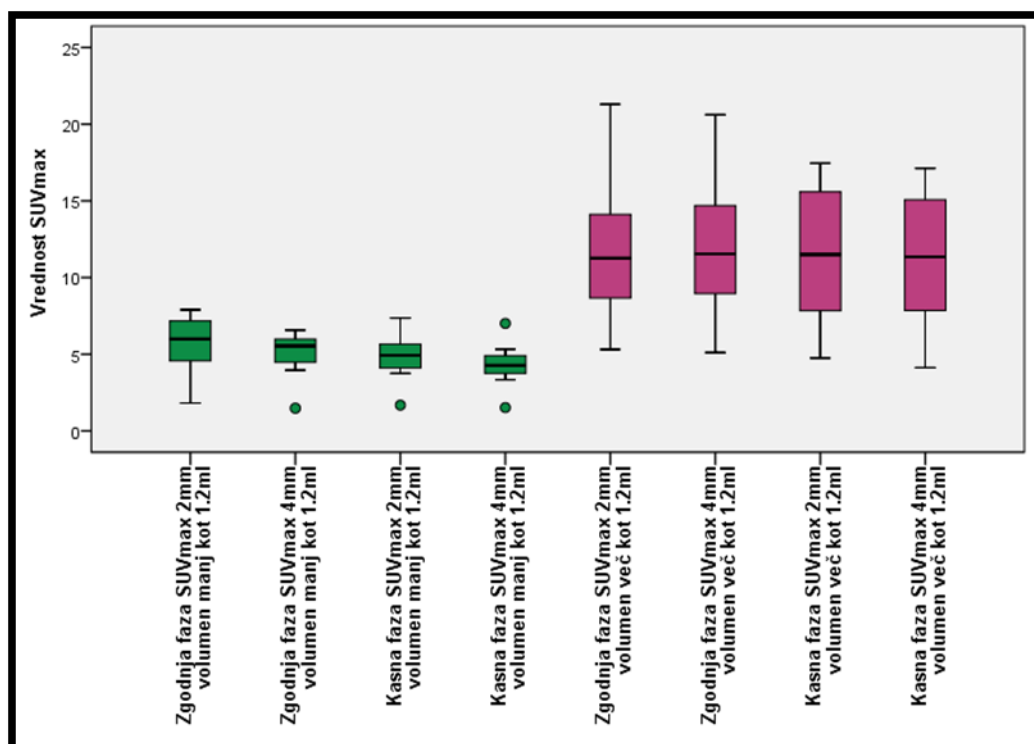
Pri analizi vpliva velikosti HOŽ na vrednosti SUVmax, SUVmean, CNRmax in CNRmean smo HOŽ razdelili na manjše od 1,2 ml in večje od 1,21 ml (glede na rezultate, dobljene na NEMA body fantomu). Pri HOŽ, manjših od 1,2 ml, je bila statistično značilna razlika med SUVmax (slika 16), SUVmean (slika 17), CNRmax (slika 18) in CNRmean (slika 19). Pri HOŽ, večjih od 1,21 ml, ni bilo statistično značilne razlike. Rezultati analiz so prikazani v tabeli 20.

Tabela 20: Rezultati HOŽ, manjših od 1,2 ml in večjih od 1,21 ml.

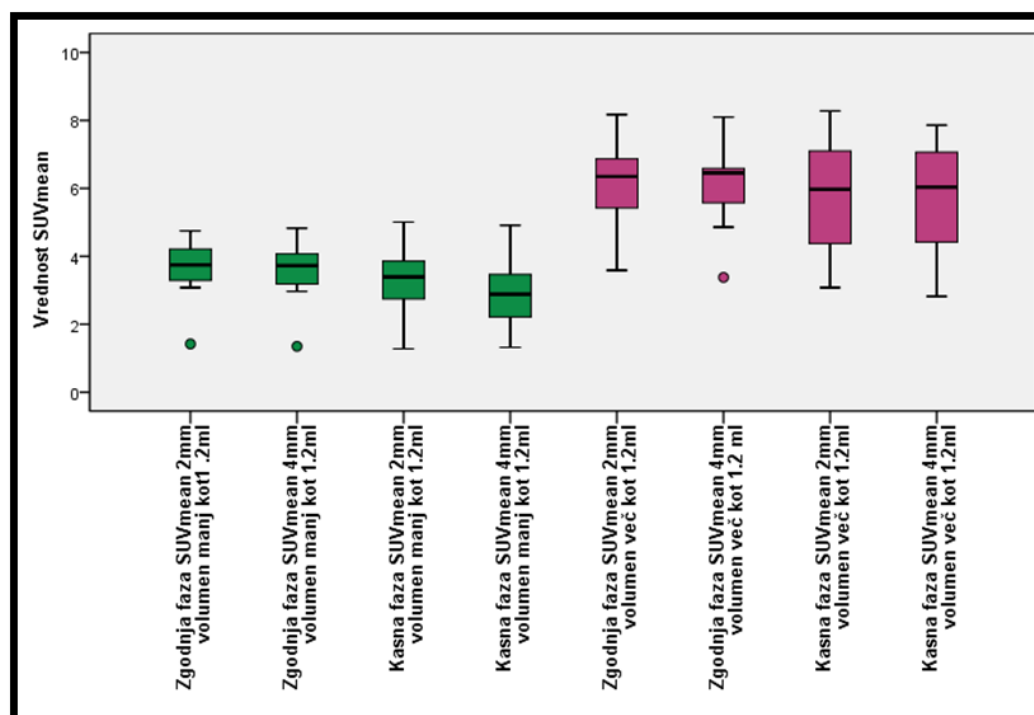
	HOŽ, manjši od 1,2 ml (skupaj 35)		HOŽ, večji od 1,21 ml (skupaj 8)	
Vrednosti	Zgodnja faza*	Kasna faza*	Zgodnja faza*	Kasna faza*
SUVmax				
VE** 2 mm	5,93 (1,82; 9,40)	5,06 (1,68; 9,47)	11,26 (5,30; 21,31)	11,50 (4,75; 16,96)
VE** 4 mm	5,43 (1,48; 8,45)	4,52 (1,52; 9,75)	11,54 (5,11; 20,62)	11,35 (4,13; 17,13)
%	9,21 %	11,94 %	-0,02 %	1,31 %
p	< 0,001	< 0,001	0,57	0,39
SUVmean				
VE** 2 mm	4,05 (1,42; 6,26)	3,58 (1,28; 6,51)	6,34 (3,57; 8,17)	5,98 (3,08; 9,28)
VE** 4 mm	3,99 (1,35; 5,61)	3,33 (1,32; 6,71)	6,45 (3,38; 8,10)	6,04 (2,82; 7,86)
%	1,61 %	7,51 %	-0,02 %	-0,01 %
p	< 0,001	< 0,001	0,96	0,48
CNRmax				
VE** 2 mm	3,67 (-3,06; 24,08)	6,42 (-1,44; 18,94)	13,94 (0,55; 26,38)	25,69 (4,13; 55,25)
VE** 4 mm	2,50 (-3,42; 15,50)	4,02 (-1,67; 13,63)	13,91 (0,61; 27,82)	24,13 (3,66; 104,71)
%	46,80 %	59,70 %	0,02 %	6,46 %
p	< 0,001	< 0,001	0,26	0,21
CNRmean				
VE** 2 mm	0,85 (-3,69; 8,43)	2,78 (-2,41; 10,73)	3,40 (-1,32; 10,74)	9,45 (1,05; 24,17)
VE** 4 mm	0,62 (-3,50; 9,81)	1,93 (-2,08; 7,67)	2,85 (-1,30; 10,58)	8,67 (0,89; 44,21)
%	37,10 %	44,04 %	19,29 %	1,09 %
p	0,013	0,001	0,17	0,33

* Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost)

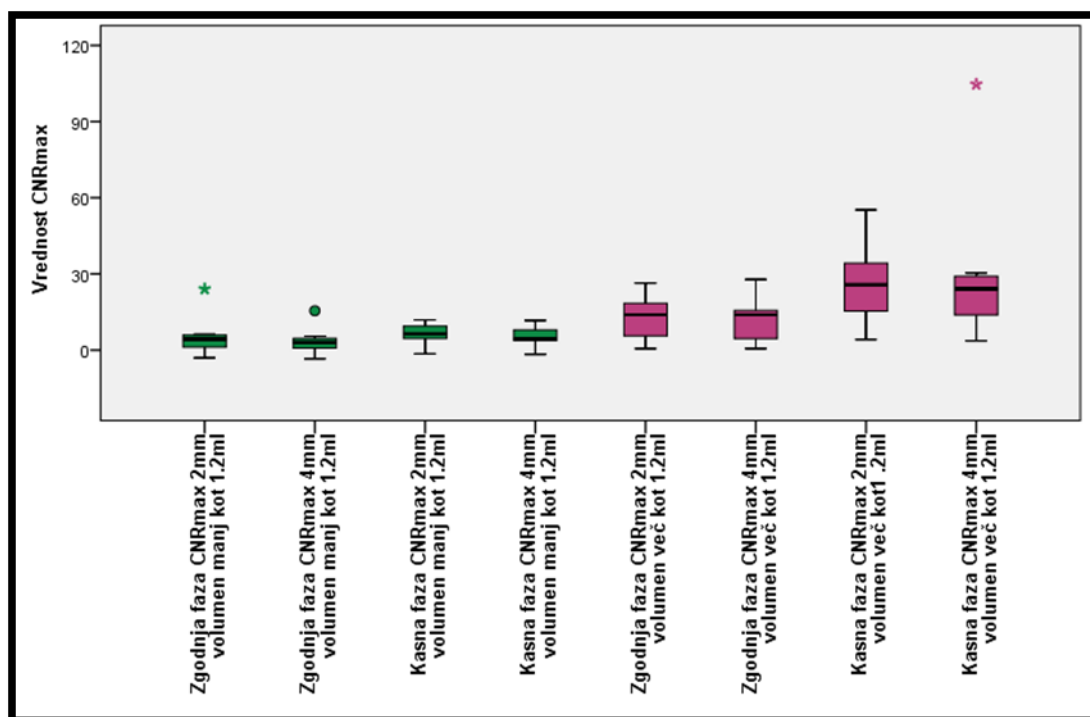
** Volumski element



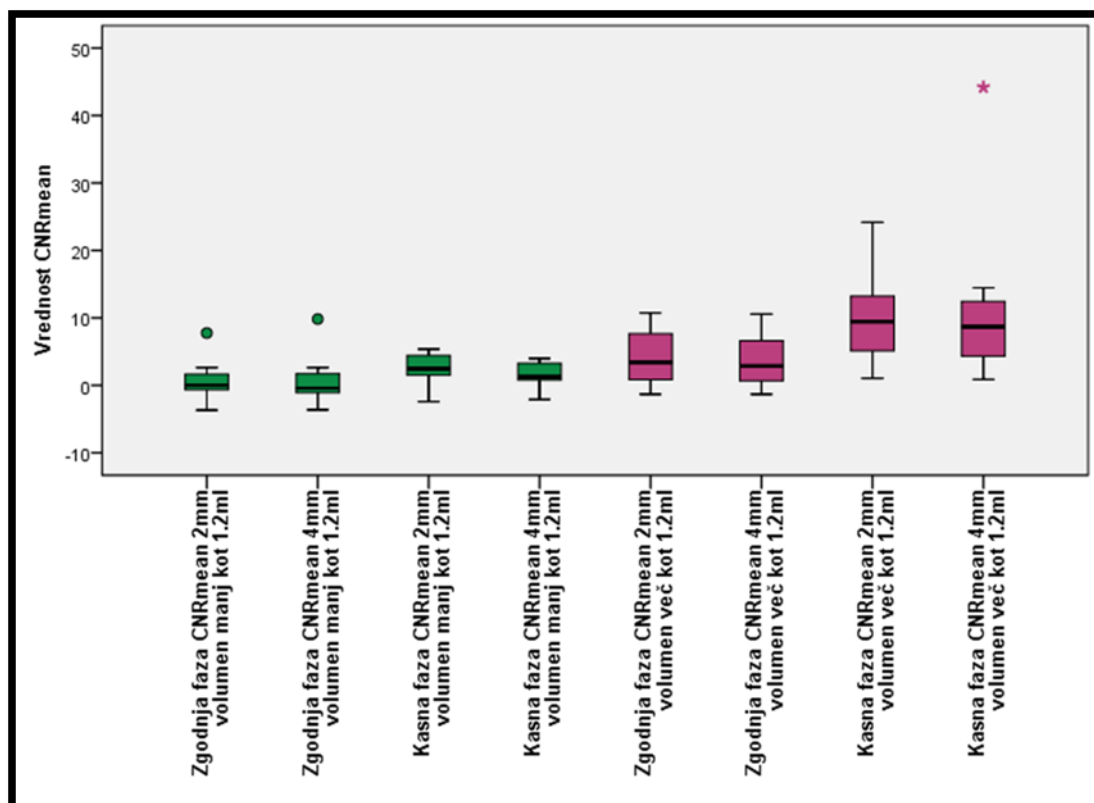
Slika 16: Mediana vrednosti SUVmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.



Slika 17: Mediana vrednosti SUVmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.



Slika 18: Mediana vrednosti CNRmax v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.



Slika 19: Mediana vrednosti CNRmean v zgodnji in kasni fazi in pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskega elementa pri HOŽ, manjših od 1,20 ml in večjih od 1,21 ml.

4.5 Analiza histoloških izvidov in nivoja Ca^{2+} , P in PTH

Analizirali smo 43 histološko potrjenih HOŽ, ki smo jih lokalizirali vsaj z eno scintigrafsko slikovno metodo. Tabela 21 prikazuje podatke o volumnu kirurško odstranjene HOŽ, vrednosti predoperativnega serumskega Ca^{2+} , P in PTH. Vrednosti so prikazane kot povprečna vrednost $\pm$ SD, mediana (minimalna in maksimalna).

Tabela 21: Povprečna vrednost in mediana za velikost odstranjene HOŽ, predoperativnega serumskega Ca^{2+} , P in PTH.

	Povprečje $\pm$ SD	Mediana (min, max)
Volumen (cm^3)	$1,17 \pm 2,19$	0,45 (0,07; 10,98)
Serumski Ca^{2+} (mmol/L)	$2,88 \pm 0,27$	2,79 (2,46; 4,01)
PTH (pg/ml)	$204,09 \pm 150,13$	124,20 (71,9; 655,00)
Serumski P (mmol/L)	$0,89 \pm 0,20$	0,91 (0,50; 1,35)

Tabela 22 prikazuje korelacijski koeficient med SUVmax, SUVmean, volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri 43 bolnikih s histološko potrjenimi HOŽ na FCH PET/CT. Rezultati so pokazali zelo močno korelacijo med SUVmax in SUVmean in zmerno korelacijo med SUVmax, SUVmean, volumnom, serumskim Ca^{2+} in PTH. Povezave med P, SUVmax, SUVmean, volumnom, serumskim Ca^{2+} in PTH ni bilo.

Tabela 22: Spearmanov korelacijski koeficient med SUVmax, SUVmean, volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri FCH PET/CT.

	SUVmax	SUVmean	Volumen	Serumski P	Serumski Ca^{2+}	PTH
SUVmax p	1	0,982 0,001	0,658 0,001	-0,236 0,127	0,410 0,006	0,546 0,001
SUVmean p	0,982 0,001	1	0,578 0,001	-0,221 0,154	0,374 0,013	0,526 0,001
Volumen p	0,658 0,001	0,578 0,001	1	-0,190 0,223	0,391 0,009	0,488 0,001
Serumski P p	-0,236 0,127	-0,221 0,154	-0,190 0,223	1	-0,139 0,375	-0,312 0,041
Serumski Ca^{2+} p	0,410 0,006	0,374 0,013	0,391 0,009	-0,139 0,375	1	0,552 0,001
PTH p	0,546 0,001	0,526 0,001	0,488 0,001	-0,312 0,041	0,552 0,001	1

Tabela 23 prikazuje Spearmanov korelacijski koeficient med volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri 26 bolnikih s histološko potrjenim HOŽ na MIBI SPECT/CT. Rezultati so pokazali močno korelacijo med serumskim Ca^{2+} in PTH ($p = 0,701$) in zmerno korelacijo med volumnom, serumskim Ca^{2+} in PTH. Korelacije med P, volumnom, serumskim Ca^{2+} in PTH ni bilo.

Tabela 23: Spearmanov korelacijski koeficient med volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri MIBI SPECT/CT.

	Volumen	Serumski P	Serumski Ca^{2+}	PTH
Volumen p	1 0,516	-0,133 0,516	0,427 0,030	0,412 0,037
Serumski P p	-0,133 0,516	1	-0,245 0,229	-0,150 0,464
Serumski Ca^{2+} p	0,427 0,030	-0,245 0,229	1	0,701 0,001
PTH p	0,412 0,037	-0,150 0,464	0,701 0,001	1

Tabela 24 prikazuje Spearmanov korelacijski koeficient med volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri 17 bolnikih s histološko potrjenimi HOŽ pri OS. Rezultati so pokazali močno korelacijo med serumskim Ca^{2+} in PTH ($p = 0,797$) in zmerno korelacijo med volumnom, serumskim Ca^{2+} in PTH. Korelacije med P, volumnom, serumskim Ca^{2+} in PTH ni bilo.

Tabela 24: Spearmanov korelacijski koeficient med volumnom, serumskim Ca^{2+} , P in PTH pri OS.

	Volumen	Serumski P	Serumski Ca^{2+}	PTH
Volumen p	1 0,424	-0,215 0,424	0,531 0,034	0,500 0,049
Serumski P p	-0,215 0,424	1	-0,131 0,629	-0,134 0,622
Serumski Ca^{2+} p	0,531 0,034	-0,131 0,629	1	0,797 0,001
PTH p	0,500 0,049	-0,134 0,622	0,797 0,001	1

4.6 Analiza sevalne obremenitve bolnikov

Aktivnosti RF, ki smo jih i.v. aplicirali bolnikom, in E so prikazane v tabeli 25. D v mGy po i.v. aplikaciji uporabljenih RF za različne organe (mGy/Bq) je prikazana v tabeli 26. Sevalna obremenitev za različne organe, preračunana v mSv, je prikazana v tabeli 27.

Tabela 25: Aplicirane aktivnosti radiofarmakov.

Radiofarmak	Pripravljena aktivnost (MBq)*	E na enoto aktivnosti (mSv/MBq)	E (mSv)*
^{99m} Tc-pertehnetat	151,55 (110,60; 170,20)	0,013	1,97 (1,44; 2,21)
^{99m} Tc-MIBI	601,65 (535,80; 669,40)	0,009	5,40 (4,82; 6,02)
¹⁸ F-holin	99,10 (84,60; 124,20)	0,019	1,98 (1,69; 2,48)

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

Tabela 26: Vrednost D v mGy po i.v. aplikaciji različnih radiofarmakov.

Radiofarmak Organ	^{18}F -holin mGy*	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI mGy*	$^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ mGy*	p
Nadledvične žleze	1,98 (1,69; 2,48)	4,50 (4,02; 5,02)	1,97 (1,44; 2,21)	< 0,001
Mehur	5,85 (4,99; 7,33)	6,60 (5,89; 7,36)	2,72 (1,99; 3,06)	< 0,001
Pokostnica	1,19 (1,02; 1,49)	4,92 (4,39; 5,49)	0,81 (0,60; 0,92)	< 0,001
Možgani	0,86 (0,74; 1,08)	3,12 (2,79; 3,48)	0,30 (0,22; 0,34)	< 0,001
Prsi	0,89 (0,76; 1,12)	2,28 (2,04; 2,54)	0,27 (0,20; 0,31)	< 0,001
Žolčnik	2,08 (1,78; 2,61)	23,40 (20,90; 26,11)	1,12 (0,82; 1,26)	< 0,001
Želodec	1,29 (1,10; 1,61)	3,90 (3,48; 4,35)	3,94 (2,88; 2,42)	< 0,001
Tanko črevo	1,29 (1,10; 1,61)	9,00 (8,04; 10,04)	2,42 (1,77; 2,72)	< 0,001
Debelo črevo	1,29 (1,10; 1,61)	14,40 (12,86; 16,07)	6,36 (4,65; 7,14)	< 0,001
Srce	1,98 (1,69; 2,48)	3,78 (3,38; 4,22)	0,47 (0,34; 0,53)	< 0,001
Ledvice	9,61 (8,21; 12,05)	21,60 (19,29; 24,10)	0,76 (0,55; 0,85)	< 0,001
Jetra	6,05 (5,16; 7,58)	6,60 (5,89; 7,36)	0,57 (0,42; 0,65)	< 0,001
Pljuča	1,68 (1,44; 2,11)	2,76 (2,46; 3,08)	0,39 (0,29; 0,44)	< 0,001
Mišice	1,09 (0,93; 1,37)	1,74 (1,55; 1,94)	0,48 (0,35; 0,54)	< 0,001
Požiralnik	1,09 (0,93; 1,37)	2,46 (2,20; 2,74)	0,36 (0,27; 0,41)	< 0,001
Jajčniki	1,29 (1,10; 1,61)	5,46 (4,88; 6,09)	1,51 (1,11; 1,70)	< 0,001
Trebušna slinavka	1,68 (1,44; 2,11)	4,62 (4,13; 5,15)	0,85 (0,62; 0,95)	< 0,001
Rdeči kostni mozeg	1,29 (1,10; 1,61)	3,30 (2,95; 3,68)	0,54 (0,40; 0,64)	< 0,001
Slinavke		8,40 (7,50; 9,37)	1,41 (1,03; 1,58)	< 0,001
Koža	0,79 (0,68; 0,99)	1,86 (1,66; 2,08)	0,27 (0,20; 0,31)	< 0,001
Vranica	3,57 (3,04; 4,47)	3,90 (3,48; 4,35)	0,65 (0,48; 0,73)	< 0,001
Testisi	0,97 (0,83; 1,22)	2,28 (2,04; 2,54)	0,42 (0,31; 0,48)	< 0,001
Priželjci	1,09 (0,93; 1,37)	2,46 (2,20; 2,74)	0,36 (0,27; 0,41)	< 0,001
Ščitnica	1,09 (0,93; 1,37)	3,18 (2,84; 3,55)	3,33 (2,44; 3,74)	< 0,001
Maternica	1,48 (1,27; 1,86)	4,68 (4,18; 5,22)	1,23 (0,90; 1,38)	< 0,001
Preostali organi	0,99 (0,85; 1,24)	1,86 (1,66; 2,08)	0,53 (0,39; 0,60)	< 0,001

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

Najvišja vrednost D na organe je bila po aplikaciji RF MIBI, kjer je najvišjo vrednost prejel žolčnik, sledijo ledvice in debelo črevo. Po aplikaciji RF FCH so najvišjo D prejele ledvice, sledijo jetra in mehur. Najnižjo D so prejeli organi po aplikaciji TcO, kjer je najvišjo D prejelo debelo črevo, sledi želodec in ščitnica. Razlike v D med tremi različnimi RF so se statistično značilno razlikovale (< 0,001). Ker utežnega faktorja za FCH pri slinavkah nismo našli, nismo izračunali D.

Z uporabo tkivnih utežnih faktorjev smo izračunali delež E na različne organe po aplikaciji različnih RF. Najvišje vrednosti deleža E na organe so bile po aplikaciji RF MIBI, kjer je najvišjo vrednost prejel žolčnik, sledijo ledvice in debelo črevo. Po aplikaciji RF FCH so najvišji delež E prejele ledvice, sledita vranica in žolčnik. Najnižji delež E so prejeli organi po aplikaciji TcO, kjer je najvišjo dozo prejelo debelo črevo, sledita želodec in nadledvični žlezi. Vse vrednosti deleža E na organe po aplikaciji uporabljenih RF so v tabeli 27. Razlike v deležu E med tremi različnimi RF, ki smo jih uporabili v slikovni diagnostiki, so bile statistično značilne ($< 0,001$). Ker utežnega faktorja za FCH pri slinavkah nismo našli, nismo izračunali deleža E.

Tabela 27: Delež E v mSv po i.v. aplikaciji različnih radiofarmakov.

Radiofarmak Organ	^{18}F -holin mSv*	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI mSv*	$^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ mSv*	p
Nadledvične žleze	0,24 (0,20; 0,30)	0,54 (0,48; 0,60)	0,24 (0,17; 0,27)	$< 0,001$
Mehur	0,23 (0,20; 0,29)	0,26 (0,24; 0,29)	0,11 (0,08; 0,12)	$< 0,001$
Pokostnica	0,01 (0,01; 0,01)	0,05 (0,04; 0,05)	0,08 (0,06; 0,09)	$< 0,001$
Možgani	0,01 (0,01; 0,01)	0,03 (0,03; 0,03)	0,00 (0,00; 0,00)	$< 0,001$
Prsi	0,12 (0,09; 0,13)	0,27 (0,24; 0,31)	0,03 (0,02; 0,04)	$< 0,001$
Žolčnik	0,25 (0,21; 0,31)	2,81 (2,51; 3,13)	0,13 (0,10; 0,15)	$< 0,001$
Želodec	0,15 (0,13; 0,19)	0,46 (0,42; 0,52)	0,47 (0,35; 0,53)	$< 0,001$
Tanko črevo	0,15 (0,13; 0,19)	1,08 (0,96; 1,20)	0,29 (0,21; 0,33)	$< 0,001$
Debelo črevo	0,14 (0,13; 0,19)	1,73 (1,54; 1,93)	0,76 (0,56; 0,86)	$< 0,001$
Srce	0,23 (0,20; 0,30)	0,46 (0,41; 0,51)	0,06 (0,04; 0,06)	$< 0,001$
Ledvice	1,15 (0,89; 1,45)	2,59 (2,31; 2,89)	0,09 (0,07; 0,10)	$< 0,001$
Jetra	0,24 (0,21; 0,30)	0,26 (0,24; 0,29)	0,02 (0,02; 0,03)	$< 0,001$
Pljuča	0,20 (0,17; 0,25)	0,33 (0,30; 0,37)	0,05 (0,03; 0,05)	$< 0,001$
Mišice	0,13 (0,11; 0,16)	0,21 (0,19; 0,23)	0,06 (0,04; 0,07)	$< 0,001$
Požiralnik	0,04 (0,04; 0,05)	0,10 (0,09; 0,11)	0,01 (0,01; 0,02)	$< 0,001$
Jajčniki	0,10 (0,09; 0,13)	0,44 (0,39; 0,49)	0,12 (0,09; 0,14)	$< 0,001$
Trebušna slinavka	0,20 (0,17; 0,25)	0,55 (0,50; 0,62)	0,10 (0,05; 0,07)	$< 0,001$
Rdeči kostni mozeg	0,15 (0,13; 0,19)	0,39 (0,35; 0,44)	0,06 (0,05; 0,07)	$< 0,001$
Slinavke		0,08 (0,08; 0,09)	0,01 (0,01; 0,02)	$< 0,001$
Koža	0,01 (0,01; 0,01)	0,02 (0,02; 0,02)	0,00 (0,00; 0,00)	$< 0,001$
Vranica	0,42 (0,37; 0,54)	0,47 (0,42; 0,52)	0,08 (0,06; 0,09)	$< 0,001$
Moda	0,12 (0,10; 0,15)	0,27 (0,24; 0,31)	0,05 (0,04; 0,06)	$< 0,001$
Priželjc	0,13 (0,11; 0,16)	0,29 (0,26; 0,33)	0,04 (0,03; 0,05)	$< 0,001$
Ščitnica	0,04 (0,04; 0,04)	0,13 (0,11; 0,14)	0,13 (0,10; 0,15)	$< 0,001$
Maternica	0,17 (0,15; 0,22)	0,56 (0,50; 0,63)	1,23 (0,90; 1,38)	$< 0,001$
Preostali organi	0,12 (0,10; 0,15)	0,22 (0,20; 0,25)	0,06 (0,05; 0,07)	$< 0,001$

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

Primerjali smo izračunano vrednost DLP v zgodnji in kasni fazi ter skupno pri SPECT/CT in PET/CT. Razlike med spremenljivkami so bile statistično značilne ($p < 0,05$). Mediana, maksimalna in minimalna vrednost DLP, izračunana pri slikovnih metodah PET/CT in SPECT/CT, so prikazane v tabeli 28.

Tabela 28: Vrednost DLP po zgodnjem in kasnem CT.

Preiskava	DLP – zgodnji CT (mGy.cm)*	DLP – kasni CT (mGy.cm)*	DLP – zgodnji in kasni CT (mGy.cm)*
PET/CT	40,50 (19,00; 92,00)	42,00 (18,00; 96,00)	83,00 (37,00; 184,00)
SPECT/CT	46,50 (33,00; 80,00)	48,00 (34,00; 84,00)	93,50 (75,00; 164,00)
p	0,006	0,015	0,028

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

Na osnovi vrednosti DLP smo izračunali E po opravljenem CT slikanju v zgodnji in kasni fazi in skupni pri SPECT/CT in PET/CT. Razlike med spremenljivkami so bile statistično značilne ($p < 0,05$). Mediana, maksimalna in minimalna E, izračunana na osnovi DLP pri slikovnih metodah PET/CT in SPECT/CT, so prikazane v tabeli 29.

Tabela 29: Izračunana E na osnovi DLP po zgodnjem in kasnem CT.

Preiskava	E – zgodnji CT (mSv)*	E – kasni CT (mSv)*	E – zgodnji in kasni CT (mSv)*
PET/CT	0,39 (0,19; 0,90)	0,41 (0,18; 0,93)	0,80 (0,36; 1,79)
SPECT/CT	0,65 (0,46; 1,12)	0,67 (0,50; 1,17)	1,32 (1,05; 2,29)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

Najvišja D je bila pri SPECT/CT in PET/CT na ščitnico, sledi pokostnica. Ker je bilo pri SPECT/CT zajeto večje vidno polje, je bila višja D na priželjci in pljuča kot pri PET/CT. Izračunane vrednosti za vse organe so v tabeli 30.

Tabela 30: Vrednost D v mGy za različne organe po zgornjem in kasnem CT na SPECT/CT in PET/CT.

Organ	SPECT/CT			PET/CT		
	Zgodnji CT*	Kasni CT*	Skupaj*	Zgodnji CT*	Kasni CT*	Skupaj*
Ščitnica	4,59 (3,22; 7,81)	4,69 (3,52; 8,20)	9,23 (7,33; 19,02)	5,11 (2,40; 11,62)	5,30 (2,27; 11,62)	10,36 (3,16; 23,24)
Pljuča	1,20 (0,84; 2,05)	1,23 (0,92; 2,15)	2,41 (1,92; 4,20)	0,37 (0,17; 0,82)	0,37 (0,16; 0,82)	0,73 (0,22; 1,65)
Mišice	0,53 (0,38; 0,91)	0,55 (0,41; 0,96)	1,08 (0,85; 1,87)	0,40 (0,19; 0,92)	0,40 (0,18; 0,92)	0,82 (0,25; 1,84)
Rdeči kostni mozeg	0,59 (0,41; 1,00)	0,60 (0,45; 1,05)	1,19 (0,94; 2,06)	0,38 (0,18; 0,87)	0,40 (0,17; 0,87)	0,78 (0,24; 1,74)
Pokostnica	1,42 (1,00; 2,42)	1,45 (1,09; 2,54)	2,86 (2,27; 4,96)	1,05 (0,50; 2,24)	1,09 (0,47; 2,40)	2,14 (0,65; 4,79)
Priželjci	2,62 (1,84; 4,47)	2,67 (2,01; 4,69)	5,27 (4,19; 9,15)	0,29 (0,14; 0,65)	0,30 (0,13; 0,65)	0,58 (0,18; 1,31)
Prsa	0,36 (0,20; 0,48)	0,29 (0,22; 0,51)	0,57 (0,45; 0,99)	0,05 (0,02; 0,12)	0,05 (0,02; 0,12)	0,10 (0,03; 0,23)
Srce	0,36 (0,25; 0,61)	0,36 (0,28; 0,64)	0,72 (0,58; 1,26)	0,08 (0,04; 0,19)	0,09 (0,04; 0,19)	0,17 (0,05; 0,38)
Požiralnik	2,63 (1,84; 4,61)	2,68 (2,01; 4,69)	5,27 (4,19; 9,15)	0,29 (0,14; 0,65)	0,30 (0,13; 0,65)	0,58 (0,18; 1,31)

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

Z uporabo tkivnih utežnih faktorjev in D smo izračunali delež E v mSv za različne organe. Pri SPECT/CT je bil najvišji delež E zaradi CT slikanja na priželjč, sledi mu ščitnica. Pri PET/CT je bil najvišji delež E zaradi CT slikanja na ščitnico, sledi ji kostni mozeg. Vzrok za odstopanje je velikost slikanega polja, ki je bilo večje pri SPECT/CT. Vse izračunane vrednosti deležev E v mSv za organe so v tabeli 31.

Tabela 31: Delež E v mSv za različne organe po zgornjem in kasnem CT pri SPECT/CT in PET/CT.

Organ	SPECT/CT			PET/CT		
	Zgodnji CT*	Kasni CT*	Skupaj*	Zgodnji CT*	Kasni CT*	Skupaj*
Ščitnica	0,18 (0,13; 0,31)	0,19 (0,14; 0,33)	0,37 (0,29; 0,64)	0,20 (0,10; 0,46)	0,21 (0,09; 0,46)	0,41 (0,19; 0,93)
Pljuča	0,14 (0,10; 0,25)	0,15 (0,11; 0,26)	0,29 (0,23; 0,50)	0,04 (0,02; 0,10)	0,04 (0,02; 0,10)	0,09 (0,04; 0,22)
Mišice	0,06 (0,05; 0,11)	0,06 (0,05; 0,11)	0,13 (0,10; 0,22)	0,05 (0,02; 0,11)	0,05 (0,02; 0,11)	0,10 (0,04; 0,22)
Rdeči kostni mozeg	0,07 (0,05; 0,12)	0,07 (0,05; 0,13)	0,14 (0,11; 0,25)	0,05 (0,02; 0,10)	0,05 (0,02; 0,10)	0,09 (0,04; 0,21)
Pokostnica	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,01; 0,03)	0,03 (0,02; 0,05)	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	0,02 (0,01; 0,05)
Priželjč	0,31 (0,22; 0,54)	0,32 (0,24; 0,56)	0,63 (0,50; 1,10)	0,03 (0,02; 0,08)	0,03 (0,02; 0,08)	0,07 (0,03; 0,16)
Prsa	0,03 (0,02; 0,06)	0,03 (0,03; 0,06)	0,07 (0,05; 0,12)	0,01 (0,00; 0,01)	0,01 (0,00; 0,01)	0,01 (0,01; 0,03)
Srce	0,04 (0,03; 0,07)	0,04 (0,03; 0,08)	0,09 (0,07; 0,15)	0,01 (0,00; 0,02)	0,01 (0,00; 0,02)	0,02 (0,01; 0,05)
Požiralnik	0,10 (0,07; 0,18)	0,11 (0,08; 0,19)	0,21 (0,17; 0,37)	0,01 (0,01; 0,03)	0,01 (0,01; 0,03)	0,02 (0,01; 0,05)

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

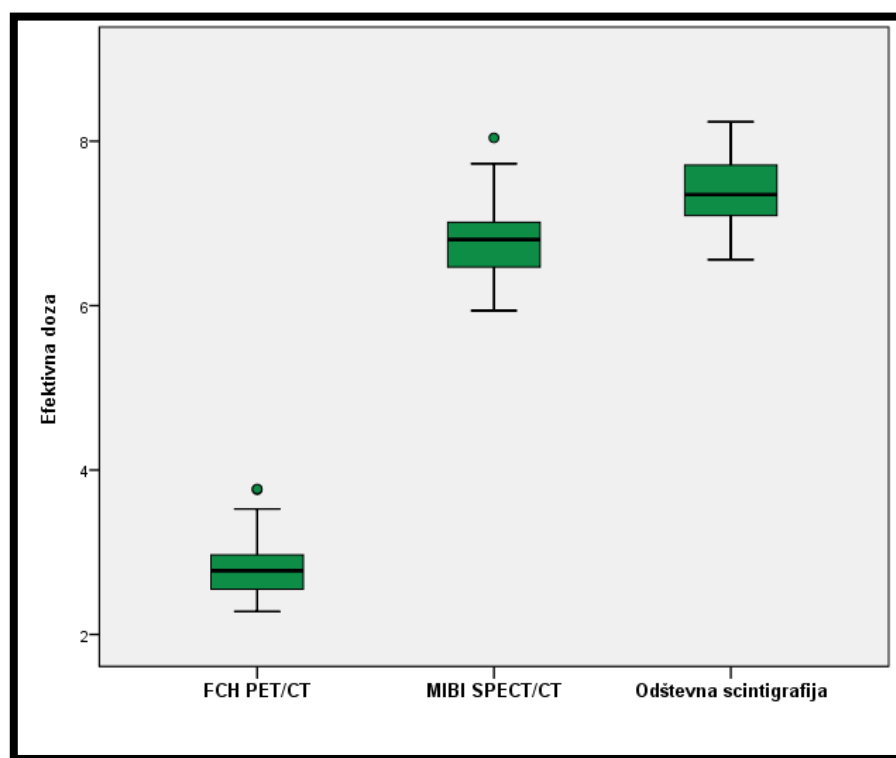
E za posamezno scintigrafsko metodo je vsota E po i.v. aplikaciji RF in E po CT, če je bil izveden. Najvišja E je bila po izvedbi odštevne scintigrafije (ni vključevala CT), sledi MIBI SPECT/CT in FCH PET/CT. Zaradi zgodnjega in kasnega CT, ki je del hibridnih postopkov slikanja (SPECT/CT in PET/CT), se je E povečala relativno manj pri SPECT/CT kot pri PET/CT slikanju (tabela 32). Razlike v E med tremi različnimi SDM, ki smo jih uporabili v slikovni diagnostiki, so bile statistično značilne ($< 0,001$) (slika 20). Kombinirana D in deleži E (i.v. aplikacija RF in CT) organov, ki so najbolj izpostavljeni pri postopkih slikanja, so prikazani v tabeli 33 in v tabeli 34.

Tabela 32: Vsota E v mSv po i.v. aplikaciji različnih RF za OS, zgodnji in kasni SPECT/CT in zgodnji in kasni PET/CT.

	E po aplikaciji RF*	E po aplikaciji RF in zgodnjem in kasnem CT*	% višja E zaradi CT*
OS	7,35 (6,56; 8,24)	N/A	N/A
SPECT/CT	5,40 (4,82; 6,02)	6,68 (5,94; 8,04)	23,70 %
PET/CT	1,98 (1,69; 2,48)	2,77 (2,29; 3,77)	39,40 %

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

N/A: se ne uporablja (CT ni izveden).



Slika 20: E (mSv) po izvedbi FCH PET/CT (zgodnja in kasna faza), MIBI SPECT/CT (zgodnja in kasna faza) in OS.

Tabela 33: Delež E (mSv) na posamezne organe po i.v. aplikaciji RF in CT v obeh fazah.

Organ	SPECT/CT				PET/CT			
	E – MIBI*	E – zgodnji in kasni CT*	E – skupaj*	% povečanja zaradi CT	E – FCH*	E – zgodnji in kasni CT*	E – skupaj*	% povečanja zaradi CT
Ščitnica	0,13 (0,11; 0,14)	0,37 (0,29; 0,64)	0,50 (0,40; 0,78)	384 %	0,04 (0,04; 0,04)	0,41 (0,19; 0,93)	0,45 (0,13; 0,97)	1125 %
Mišice	0,21 (0,19; 0,23)	0,13 (0,10; 0,22)	0,34 (0,29; 0,45)	61 %	0,13 (0,11; 0,16)	0,10 (0,04; 0,22)	0,23 (0,15; 0,38)	76 %
Pljuča	0,33 (0,30; 0,37)	0,29 (0,23; 0,50)	0,52 (0,53; 0,69)	57%	0,20 (0,17; 0,25)	0,09 (0,04; 0,22)	0,29 (0,21; 0,47)	45 %
Rdeči kostni mozeg	0,39 (0,35; 0,44)	0,14 (0,11; 0,25)	0,43 (0,36; 0,69)	10 %	0,15 (0,13; 0,19)	0,09 (0,04; 0,21)	0,24 (0,17; 0,40)	60 %
Priželjč	0,29 (0,26; 0,33)	0,63 (0,50; 1,10)	0,92 (0,76; 1,43)	317 %	0,13 (0,11; 0,16)	0,07 (0,03; 0,16)	0,20 (0,14; 0,32)	53 %
Požiralnik	0,10 (0,09; 0,11)	0,21 (0,17; 0,37)	0,22 (0,26; 0,48)	220 %	0,04 (0,04; 0,05)	0,02 (0,01; 0,05)	0,06 (0,05; 0,10)	50 %
Pokostnica	0,05 (0,04; 0,05)	0,07 (0,05; 0,12)	0,12 (0,09; 0,17)	240 %	0,01 (0,01; 0,01)	0,01 (0,00; 0,02)	0,02 (0,01; 0,03)	200 %
Srce	0,46 (0,41; 0,51)	0,09 (0,07; 0,15)	0,55 (0,47; 0,66)	19 %	0,23 (0,20; 0,30)	0,02 (0,01; 0,05)	0,25 (0,21; 0,35)	8 %
Prsa	0,27 (0,24; 0,31)	0,07 (0,05; 0,12)	0,34 (0,29; 0,43)	25 %	0,12 (0,09; 0,13)	0,01 (0,01; 0,03)	0,13 (0,10; 0,16)	8 %

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

Delež E na organe po aplikaciji RF se je zaradi CT slikanja v najvišjem odstotku povečal pri ščitnici, tako pri SPECT/CT kot pri PET/CT. Pri SPECT/CT sta sledila priželjč in pokostnica, pri PET/CT pa pokostnica in mišice.

Tabela 34: Vrednost D organov v mGy po i.v. aplikaciji RF in CT v obeh fazah.

Organ	SPECT/CT				PET/CT			
	D – MIBI*	D – CT*	Skupaj*	%	D – FCH*	D – CT*	Skupaj*	%
Ščitnica	3,18 (2,84; 3,55)	9,23 (7,33; 19,02)	12,38 (10,17; 22,57)	389	1,09 (0,93; 1,37)	10,36 (3,16; 23,24)	11,45 (4,09; 24,61)	1050
Mišice	1,74 (1,55; 1,94)	1,08 (0,85; 1,87)	2,82 (2,39; 3,81)	61	1,09 (0,93; 1,37)	0,82 (0,25; 1,84)	1,91 (1,18; 3,21)	75
Pljuča	2,76 (2,46; 3,08)	2,41 (1,92; 4,20)	5,21 (4,38; 7,28)	88	1,68 (1,44; 2,11)	0,73 (0,22; 1,65)	2,41 (1,66; 3,66)	43
Rdeči kostni mozeg	3,30 (2,95; 3,68)	1,19 (0,94; 2,06)	4,55 (3,89; 5,74)	37	1,29 (1,10; 1,61)	0,78 (0,24; 1,74)	2,07 (1,34; 3,35)	60
Priželjč	2,46 (2,20; 2,74)	5,27 (4,19; 9,15)	7,73 (6,39; 11,89)	314	1,09 (0,93; 1,37)	0,58 (0,18; 1,31)	1,67 (1,11; 2,67)	53
Požiralnik	2,46 (2,20; 2,74)	5,27 (4,19; 9,15)	7,73 (6,39; 11,89)	314	1,09 (0,93; 1,37)	0,58 (0,18; 1,31)	1,67 (1,11; 2,67)	53
Pokostnica	4,92 (4,39; 5,49)	2,86 (2,27; 4,96)	7,79 (6,65; 10,45)	58	1,19 (1,02; 1,49)	2,14 (0,65; 4,79)	3,33 (1,67; 6,28)	279
Srce	3,78 (3,38; 4,22)	0,72 (0,58; 1,26)	4,54 (3,96; 5,48)	20	1,98 (1,69; 2,48)	0,17 (0,05; 0,38)	2,14 (1,75; 2,86)	8
Prsa	2,28 (2,04; 2,54)	0,57 (0,45; 0,99)	2,89 (2,49; 3,53)	26	0,89 (0,76; 1,12)	0,10 (0,03; 0,23)	0,99 (0,79; 1,35)	11

*Mediana (minimalna vrednost, maksimalna vrednost).

D na organe po aplikaciji RF se je zaradi CT slikanja v najvišjem odstotku povečala pri ščitnici, tako pri SPECT/CT kot pri PET/CT. Pri SPECT/CT sta sledila priželjč in požiralnik, pri PET/CT pa pokostnica in mišice.

Poglavje 5

Razprava

Scintigrafija obščitnic je zlati standard za predoperativno lokalizacijo HOŽ pri bolnikih s PHP, ki omogoča MIP kot optimalni kirurški pristop pri bolnikih s solitarnim OA (približno 85 % vseh bolnikov s PHP). Glavne prednosti MIP so možnost uporabe lokalne/regionalne anestezije, krajši operativni čas, boljši kozmetični rezultat in ugodno operativno področje pri bolnikih, ki potrebujejo ponovno kirurško zdravljenje zaradi perzistentne ali recidivne bolezni (Ahuja in drugi, 2004; Eigelberger in drugi, 2004; Diaz-Aguirregoitia in drugi, 2004; Bergenfelz, Lindblom, Tibblin & Westerdahl, 2002; Inabnet in drugi, 2002; Dillavou & Cohn, 2013). Predpogoj za optimalne rezultate zdravljenja ob uporabi MIP je natančna predoperativna lokalizacija (Hočevár in drugi, 2017). MIBI SPECT/CT je trenutno metoda izbora za odkrivanje in lokalizacijo HOŽ (Allendorf in drugi, 2003). Rezultati večine raziskav so pokazali občutljivost okoli 71 %, kar pomeni lažno negativne rezultate pri eni tretjini bolnikov z biokemično dokazanim PHP. Še posebej omejeno diagnostično vrednost ima MIBI SPECT/CT pri multiglandularni bolezni, ki je vzrok za PHP v 5–15 % (Weber in drugi, 2017).

V zadnjih letih so različne publikacije opisale možnost uporabe FCH PET/CT v predoperativni lokalizaciji HOŽ. Izkazalo se je, da je regulacija fosfolipidne/ Ca^{2+} odvisne holin kinaze povezana z izločanjem PTH pri HOŽ (Ishizuka in drugi, 1987).

Ker je FCH PET nova metoda, do sedaj še niso bili opisani natančni protokoli in standardi za uporabo in izvedbo FCH PET/CT. Prvi je uporabo dvo- ali trofaznega slikanja (5 min, 60 min in 120 min po i.v. aplikaciji) pri FCH PET/CT opisal Rep s sodelavci (2014).

Protokol za izvedbo slikanja še ni bil točno definiran in optimiziran. Večina avtorjev navaja uporabo 4 mm volumskega elementa, kar je standardna velikost volumskega elementa pri večini PET/CT skenerjev. Posledično je diagnostika pri takšni velikosti volumskega elementa pri PET/CT slikanju omejena z relativno slabo prostorsko ločljivostjo, kar se odraža v relativno težkem odkrivanju majhnih lezij s hipermetabolno aktivnostjo, ki so pogoste zlasti pri bolnikih z blagim PHP (Gambhir in drugi, 2001; Fukui, Czernin & Meltzer, 2003; Tarantola, Zito & Gerundini, 2003).

Našo raziskavo smo razdelili na štiri poglavja. V prvem delu prvega poglavja smo vizualno in kvantitativno ocenili rezultate na NEMA body fantomu in vizualno pri Ultra-Micro Hot Spot fantomu pri uporabi 4 mm in 2 mm volumskega elementa pri PET slikanju. Pri kvantitativni analizi smo ugotovili pomembne izboljšave vrednosti SUV (povprečna in maksimalna vrednost) in CNR pri FCH PET slikah, rekonstruiranih z 2 mm volumskimi elementi. Razlog za to razliko je izboljšana prostorska ločljivost PET skenerja. Pri uporabi 4 mm volumskega elementa se zmanjšuje realna koncentracija aktivnosti v manjših sferah/lezijah (Soret, Bacharach & Buvat, 2007).

Z uporabo 2 mm volumskih elementov smo zmanjšali UDV in izboljšali prostorsko ločljivost. Dokazali smo, da UDV negativno vpliva na majhne sfere/lezije z nižjo koncentracijo (premer < 13 mm) in nasprotno nima bistvenega vpliva pri velikih sferah/lezijah (premer > 13 mm). Zaradi uporabe 2 mm volumskih elementov se lahko posledično poveča razmerje šuma zaradi manjšega števila zbranih informacij/impulzov na volumski element. Razmerje šuma na sliki se lahko zmanjša z uporabo iterativnega rekonstrukcijskega algoritma True-X, ki vključuje popravke za PSF in TOF (Kadmas in drugi, 2009; Daube-Witherspoon, Surti, Perkins & Karp, 2014; Schaefferkoetter, Casey, Townsend & El Fakhri, 2013). V naši raziskavi so bili rezultati na NEMA fantomu podobni rezultatom drugih raziskav, ki so ugotavljali prednosti in vpliv 2 mm volumskega elementa

na kvaliteto slike. Rezultati raziskave, ki so jo opravili Koopman in sodelavci (2015), so pokazali, da uporaba 2 mm volumskega elementa signifikantno izboljša CRC in SNR pri majhnih sferah (premer manj kot 13 mm) in lezijah. Prav tako so pokazale, da se kljub povečanju šuma pri uporabi 2 mm volumskega elementa izboljša kakovost slike. Primerljive rezultate pri analizi NEMA body fantoma so dobili Ziegler in sodelavci (2015). Ugotovili so, da se pri uporabi 2 mm volumskega elementa poveča kontrastnost pri manjših sferah na NEMA fantomu in prav tako šum na sliki.

Pomanjkljivost naše raziskave na NEMA fantomu je, da smo sfere ovrednotili samo v razmerju 1:5 in ne dodatno v manjših razmerjih, da bi videli, kakšna je razlika v kakovosti slike in kontrastnosti pri razmerju 1:2.

V drugi del prvega poglavja naše raziskave smo vključili 40 bolnikov, pri katerih smo opravili FCH PET/CT, MIBI SPECT in OS. Ocenjevali smo FCH PET/CT slike, rekonstruirane z 2 mm in 4 mm volumskim elementom, in izračunali občutljivost, specifičnost, PNV, NNV in točnost. Rezultate smo primerjali s konvencionalnima metodama MIBI SPECT in OS. Dodatno smo iskali korelacijo med SUVmax in SUVmean, velikostjo HOŽ, vrednostjo serumskega Ca^{2+} , P in PTH pri FCH PET/CT, MIBI SPECT in OS.

Zaradi uporabe različnih RF in CT za fuzijo in korekcijo atenuacije smo dodatno ovrednotili sevalno obremenitev bolnikov.

Analiza FCH PET/CT scintigramov v zgodnji in kasni fazi, rekonstruiranih z 2 mm in 4 mm volumskim elementom, je pokazala, da se je občutljivost pri scintigramih, rekonstruiranih s 4 mm volumskim elementom, v prvi fazi zmanjšala za 9 % in v drugi fazi za 5 % v primerjavi z 2 mm volumskim elementom. Pokazalo se je, da imajo scintigrami pri rekonstrukciji s 4 mm volumskim elementom slabšo prostorsko ločljivost in slabšo kontrastnost posebej pri majhnih lezijah (volumen < 1,2 ml), pri večjih lezijah velikost volumskega elementa ni imela signifikantnega pomena. Rezultati in analize vpliva velikosti volumskega elementa pri HOŽ so se ujemali z rezultati na NEMA fantomu. Čeprav smo v večini primerov ugotovili, da je pri uporabi 2 mm in 4 mm volumskih elementov dobra kontrastnost med ščitnico in HOŽ, ima izboljšana resolucija ključni pomen. Težava pri lokalizaciji HOŽ se je pokazala posebej pri bolnikih s ščitničnim obolenjem, kadar je povečana akumulacija FCH v ščitnici, in pri zmanjšanem kopičenju holina v majhnih HOŽ. Zaradi slabe ločljivosti pri uporabi 4 mm volumskega elementa pri rekonstrukciji PET slike so bile štiri lezije v prvi fazi negativno ocenjene. V drugi fazi se je v dveh primerih izboljšala kontrastnost ščitnice/HOŽ, kar je posledično pomenilo pozitivno oceno lezije. V dveh primerih se kvaliteta slike ni izboljšala. Li s sodelavci (2014) je v svoji študiji, opravljeni pri bolnikih za predoperativno oceno metastaz v bezgavkah pri HNSCC, dokazal, da je velikost volumskega elementa pomemben dejavnik, ki vpliva na detekcijo lezije pri ^{18}F -FDG PET/CT TOF tehniki. Ugotovil je, da so na slikah, obdelanih z 2 mm volumskim elementom, zaznali več bezgavk, imeli višjo občutljivost za odkrivanje lezij in boljšo kakovost slike v primerjavi s 4 mm volumskim elementom. Podobne rezultate je pokazal tudi Koopman s sodelavci (2015), ki je ugotovil, da uporaba velikosti 2 mm volumskega elementa bistveno izboljša CRC in SNR majhnih lezij. Boljše rezultate pri uporabi 2 mm volumskega elementa so dobili pri analizi 39 bolnikov z razširjenim pljučnim rakom. Rezultati obeh avtorjev so primerljivi z našimi rezultati.

Pri primerjavi FCH PET/CT s konvencionalnima MIBI SPECT in OS smo ugotovili statistično signifikantno boljše rezultate FCH PET/CT. Ker je uporaba FCH PET/CT v diagnostiki PHP nova metoda, je bilo do sedaj relativno malo opravljenih raziskav. Večina rezultatov v objavljenih člankih drugih avtorjev je primerljiva z našimi (Ležaić in drugi, 2014; Michaud in drugi, 2014; Michaud in drugi, 2015; Hočevár in drugi, 2017; Rep in drugi, 2018; Quak in drugi, 2018, v tisku; Fischli in drugi, 2018, v tisku; Beheshti in drugi, 2018, v tisku).

Prvo raziskavo o uporabi FCH PRT v diagnostiki PHP na večjem številu bolnikov je objavil Ležaić s sodelavci (2014). Diagnostično vrednost FCH PET, MIBI SPECT in OS je primerjal s histološkim izvidom kot zlatim standardom in postoperativno vrednostjo Ca^{2+} in PTH v serumu kot dokaz uspešnosti kirurškega zdravljenja. Z dobljenimi rezultati pri 24 bolnikih je ugotovil, da sta občutljivost in specifičnost FCH PET/CT 92 % in 100 % v primerjavi z 49 % in 100 %, 43 % in 100 %, 46 % in 100 % pri MIBI SPECTu, MIBI dvofazni scintigrafiji in OS (MIBI/pertehnetat). Zaključil je, da je FCH PET/CT obetavna in učinkovita metoda za lokalizacijo HOŽ.

Michaud s sodelavci (2014) je naredil raziskavo na manjši skupini 12 bolnikov s PHP ali SPH. FCH PET/CT je ocenil s kirurško odstranjeno in histološko potrjeno lezijo. Rezultati so

pokazali, da je občutljivost FCH PET/CT na nivoju bolnika 91 % (11/12) in na nivoju lezije 89 %.

Isti avtor je leta 2015 (Michaud in drugi, 2015) objavil članek, v katerem so zajeli 17 bolnikov. Primerjali so FCH PER/CT z UZ in dvo-fazno scintigrafijo $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. Za izvedbo preiskav so aplicirali 3 MBq/kg telesne teže FCH, 8 MBq/kg telesne teže MIBI in 0,1 MBq/kg telesne teže ^{123}I . Z raziskavo so potrdili, da je FCH PET/CT primerna slikovna metoda pri bolnikih s PHP ali SPH, saj lahko odkrijejo tako OA kot tudi OH. Zaključili so, da je občutljivost FCH PET/CT boljša od UZ in hkrati ni nižja kot pri dvofazni scintigrafiji ter da so potrebne nadaljnje študije za oceno, ali lahko FCH nadomesti MIBI v diagnostiki PHP ali SPH.

Tudi Kluijfhout s sodelavci (2015) je v raziskavi ocenil diagnostično vrednost UZ, SPECT/CT in FCH PET/CT za predoperativno lokalizacijo HOŽ. Zaključil je, da je SPECT/CT slikovna metoda izbora za začetno predoperativno lokalizacijo HOŽ pri bolnikih s PHP. Glede FCH PET/CT je predlagal, da je v primerih negativnega konvencionalnega slikanja treba razmisliti o dodatnem FCH PET/CT slikanju, ker bi to lahko kirurgu omogočilo uporabo MIP.

Največjo analizo bolnikov je v svoji raziskavi objavili Hočevar s sodelavci (2017). Retrospektivno je obdelal 151 bolnikov s PHP, ki so bili po predoperativni lokalizaciji s FCH PET/CT operirani. S predoperativnim FCH PET so pri 126 (83,4 %) bolnikih lokalizirali solitarni OA. Dvaindvajset bolnikov (14,5 %) je imelo multiglandularno bolezen. Pri samo dveh bolnikih je bil rezultat FCH PET/CT negativen. Po kirurškem posegu je bil rezultat negativen pri 4/126 bolnikov (3,3 %) s solitarnim OA. Odstranjene HOŽ so bile normalne pri treh in pri enem bolniku hiperplastične. Zaključil je, da je predoperativna lokalizacija s FCH PET zanesljiv test pri bolnikih s PHP-jem ter da pri bolnikih s solitarnim OA na FCH PET lahko varno opravijo kirurški poseg brez dodatnega ioPTH testiranja.

Quak s sodelavci (2018, v tisku) je v raziskavo vključil 25 bolnikov. Pri vseh bolnikih je opravil FCH PET, MIBI SPECT in UZ ter zaključil, da ima predoperativni FCH PET najvišjo občutljivost in PNV za lokalizacijo HOŽ, kadar so rezultati konvencionalnega slikanja negativni.

Fischli s sodelavci (2018, v tisku) je v raziskavi ovrednotil uporabnost FCH PET/CT za predoperativno lokalizacijo HOŽ pri bolnikih s PHP in negativni MIBI SPECT/CT in/ali ultrazvok. V raziskavo je zajel 23 bolnikov in zaključil, da je FCH PET/CT obetavna nova metoda za slikanje pri bolnikih s PHP in negativnimi ali nezanesljivimi rezultati s konvencionalnimi tehnikami slikanja.

Beheshti s sodelavci (2018, v tisku) je v svoji raziskavi primerjal FCH PET/CT in konvencionalno slikanje pri 76 bolnikih. Z rezultati je potrdil najvišjo občutljivost, specifičnost, PNV, NNV in točnost pri FCH PET/CT (93,7 %, 96,0 %, 90,2 %, 97,4 %, 95,3 %) in zaključil, da je FCH PET/CT superioren glede na konvencionalno slikanje in zato lokalizacijska metoda izbora v diagnostiki PHP.

Taywade s sodelavci (2017) je v analizi petih bolnikov primerjal FCH PET/CT in štiridimenzionalnih (4D) CT pri lokalizaciji ektopične HOŽ pri bolnikih s PHP. Rezultati obeh metod so pokazali 100 % natančnost pri odkrivanju HOŽ. Oba FCH-PET/CT in 4D-CT sta odkrila sedem HOŽ pri petih bolnikih, pri čemer so imeli štirje bolniki eno HOŽ in en bolnik tri HOŽ. Zaključil je, da sta FCH-PET/CT in 4D-CT enako učinkoviti pri odkrivanju in lokalizaciji HOŽ, kar lahko odpre možnost uporabe FCH-PET/CT pri bolnikih z negativnim običajnim konvencionalnim slikanjem, ki ne morejo opraviti preiskav z uporabo kontrastnih sredstev.

Rezultati naše raziskave se ujemajo z rezultati v literaturi. Predvsem raziskave, ki vključujejo večje število bolnikov, potrjujejo superiornost FCH PET/CT. Eden od vzrokov za superiornost FCH PET/CT je boljša prostorska resolucija PET/CT v primerjavi s SPECT/CT. V naši raziskavi je bila mediana volumna HOŽ pri pozitivnih rezultatih na FCH PET/CT 0,45 ml, na MIBI SPECT/CT 0,59 ml in na OS 0,65 ml. Mediana negativnih rezultatov na FCH PET/CT je bila 0,06 ml, na MIBI SPECT in OS pa 0,31 ml. Pri karcinomu obščitnice velikosti 5,28 ml ni bilo kopičenja RF MIBI. Podobne rezultate so dobili tudi drugi avtorji. Vsi navajajo, da je občutljivost MIBI SPECT slabša pri manjših HOŽ.

V prvem članku Ležaić s sodelavci (2014) navaja mediano volumna pri 39 histološko potrjenih HOŽ 1,7 ml (od 0,3 do 71,6 ml) in mediano teže 0,3 g (0,1 g–9,7 g) na FCH PET/CT. Pri MIBI SPECT je bila mediana volumna in teže pozitivno ocenjenih HOŽ 3,0 cm³ (0,5 cm³–71,6 cm³) in 0,3 g (0,1 g–9,7 g) ter negativno ocenjeni HOŽ 1,5 cm³ (0,3 cm³–13,3 cm³) in 0,2 g (0,1 g–1,5 g). Rezultati pri OS so pokazali mediano volumna in teže pozitivno ocenjenih HOŽ 3,6 cm³ (0,5 cm³–71,6 cm³) in 0,3 g (0,1 g–9,7 g) ter negativno ocenjenih lezij 1,6 cm³

(0,3 cm³–13,3 cm³) in 0,2 g (0,1 g–1,5 g). Rezultati so pokazali, da je eden od glavnih vzrokov za boljšo lokalizacijo na FCH PET boljša prostorska ločljivost in možnost detekcije manjših HOŽ.

Beheshti s sodelavci (2018) je v svoji raziskavi navajal povprečno velikost FCH PET/CT pozitivnih in MIBI SPECT negativnih HOŽ $13,0 \pm 6,6$ mm in težo $1,24 \pm 1,38$ g in povprečno velikost pozitivnih FCH PET/CT in MIBI SPECT/CT $17,7 \pm 7,4$ mm in povprečno težo $2,09 \pm 1,89$ g. Michaud s sodelavci (2015) je v svoji raziskavi meril mediano teže pri 9 OA in 15 OH, ki so bile pozitivne na FCH PET/CT in histološko potrjene. Mediana pri vseh HOŽ je bila 0,3 g (od 0,02 do 5,4 g). Pri OA je bila 0,4 g (od 0,2 do 5,4 g) in pri OH 0,2 g (od 0,02 do 5,4 g). Rezultati so bili primerljivi z našimi, kar tudi nakazuje, da je FCH PET/CT uspešen pri lokalizaciji manjših HOŽ.

Alharbi s sodelavci (2018, v tisku) v rezultatih navaja samo povprečen volumen in težo pozitivno ocenjenih HOŽ, ki je bila $522,4 \pm 485,7$ mm³ in $0,62 \pm 0,47$ g. Ker ne omenja velikosti in teže negativnih rezultatov, ne moremo ugotoviti, ali je bila velikost razlog za neuspešno lokalizacijo.

Vsi omenjeni avtorji tudi navajajo, da se vrednosti serumskega Ca²⁺ in PTH ne razlikujejo statistično signifikantno med pozitivnimi in negativnimi rezultati, kar pomeni, da vrednosti serumskega Ca²⁺ in PTH nista odvisni od velikosti HOŽ. To je primerljivo z rezultati v tretjem poglavju naše raziskave.

V tretjem poglavju raziskave smo primerjali korelacijo med SUVmax, SUVmean, velikostjo HOŽ, nivojem serumskega Ca²⁺, P in PTH pri FCH PET/CT. Z našimi rezultati smo potrdili pozitivno korelacijo med SUVmax in PTH ($r = 0,546$, $p < 0,001$).

Prvi je pisal o korelaciji med SUV in PTH Michaud s sodelavci (2014). Pri 23 HOŽ so določili vrednost SUVmax od 2,4 do 11,9 (povprečno 3,9, mediana 3,1) in PTH od 61,00 pg/ml do 1964 pg/ml. Analiza, ki so jo opravili, ni potrdila signifikantne korelacije. O nasprotnih rezultatih je poročal Alharbi s sodelavci (2018, v tisku). V raziskavo je zajel 52 bolnikov, ki so imeli potrjen solitaren OA, in potrdil močno korelacijo med SUVmax v kasni fazi in PTH ($r = 0,768$, $p < 0,001$). Zaključil je, da lahko predoperativni PTH napove uspešnost FCH PET/CT slikanja pri bolnikih s PHP. Naši rezultati se delno ujemajo z rezultati Alharbija in sodelavcev (2018, v tisku).

V naši raziskavi smo računali korelacijo tudi pri bolnikih, ki so imeli multiglandularno bolezen. Poleg že omenjene pozitivne korelacije med SUVmax in PTH smo v naši raziskavi dodatno potrdili zmerno korelacijo med konvencionalnimi metodami (MIBI SPECT in odštevno scintigrafijo) in volumnom HOŽ, Ca²⁺ in PTH. Med P, volumnom HOŽ, Ca²⁺ in PTH nismo potrdili korelacije.

Že Alharbi s sodelavci (2018, v tisku) v svoji raziskavi omenja omejitve raziskave zaradi zamika časa izvedbe slikanja, merjenja biokemičnih testov in operativnega posega. Ista težava se je pojavila tudi pri nas. Čas med izvedbo slikanja, merjenjem biokemičnih testov in operativnim posegom je bil lahko tudi do tri meseca. To je lahko eden od možnih razlogov za nekoliko slabšo korelacijo med SUVmax in PTH. Korelacije med SUVmax, P in Ca²⁺ nismo mogli primerjati z nobenim do sedaj objavljenim člankom. V skladu z našimi rezultati so rezultati Randhawa in sodelavcev (2007), ki niso ugotovili močne korelacije med koncentracijo serumskega Ca²⁺, P, PTH in volumnom OA.

Nasprotno pa je Hamidi s sodelavci (Hamidi in drugi, 2006) ugotovil pomembno korelacijo med predoperativnim serumskim PTH in Ca²⁺ z volumnom OA ($p < 0,001$ in $p = 0,03$) in slabo korelacijo med predoperativnim serumskim P in volumnom OA ($p = 0,1$). Zaključil je, da se predoperativnega nivoja PTH ne more uporabiti kot merilo za velikost OA, in dopušča možnost, da veliki OA izločajo manj PTH na volumen enote kot majhni adenomi. Tudi Bindlish s sodelavci (2002) je objavil, da lahko predoperativna koncentracija serumskega Ca²⁺ in PTH predvidi težo in volumen HOŽ pri bolnikih s OA.

V četrtem poglavju naše raziskave smo se osredotočili na izpostavljenost ionizirajočemu sevanju pri bolnikih s PHP, kjer opravimo predoperativno lokalizacijo HOŽ. Ugotovili smo, da je bila izpostavljenost sevanju najvišja pri konvencionalni OS z uporabo dveh gama sevalcev – MIBI in TcO. E je bila nekoliko nižja pri SPECT/CT z uporabo MIBI in najnižja pri PET/CT z uporabo pozitronskega sevalca FCH.

Pri konvencionalni OS uporabljamo kombinacijo RF, ki se kopičijo v HOŽ (najpogosteje MIBI), in RF, ki se specifično kopičijo v ščitnici (najpogosteje TcO). OS še vedno velja za referenčno metodo slikanja, ki jo uporabljajo številne klinike zaradi dokazane visoke diagnostične vrednosti (Palestro, Tomas & Tronco, 2005; Taieb in drugi, 2012; Hindie in drugi, 2015). Planarne slike dveh RF so normalizirane z akumulacijo v HOŽ in odstranijo potencialno povečano akumulacijo v ščitnici. Poenostavljen pristop dvofaznega planarnega

slikanja, ki zajema zgodnjo (običajno deset minut po i.v. aplikaciji) in kasno (običajno eno uro po i.v. aplikaciji) slikanje in uporablja samo MIBI, ki se kopiči v HOŽ, se je večkrat pokazal, da je manj občutljiv od OS (Hindie in drugi, 2009; Greenspan in drugi, 2012; Hindie in drugi, 2015). Vendar pa je tomografski (SPECT) in nedavno uvedeni hibridni (SPECT/CT) slikovni pristop, ki omogoča kombinacijo natančnejše funkcionalne in anatomske ocene, verjetno boljši od običajne OS (Wei in drugi, 2015; Wong, Fig, Grossm & Dwamena, 2015; Treglia in drugi, 2016). Naše predhodne izkušnje so bile v skladu s temi ugotovitvami (Ležaić in drugi, 2014). Vključevanje anatomskega slikanja (CT) v postopek lahko povzroči skrb zaradi povečane izpostavljenosti sevanju. Ta razmislek je še toliko bolj pomemben, saj se uvajajo dvofazni SPECT/CT slikovni protokoli (Lavelly in drugi, 2007; Yang in drugi, 2015). Vendar naši rezultati kažejo, da je E kombiniranega dvofaznega SPECT/CT še vedno bistveno nižja v primerjavi s konvencionalno OS. V slednjem je pomanjkanje izpostavljenosti CT več kot kompenzirano z aplikacijo RF ($^{99m}\text{TcO}_4$), ki se specifično kopiči samo v ščitnici. Opozoriti je treba, da se konvencionalna OS lahko izvede tudi z nadomestitvijo TcO s specifičnim RF za ščitnico, ^{123}I . Čeprav ima ta slikovni pristop morda še višji diagnostični donos, ker se lahko slikanje dveh RF izvede istočasno zaradi različnih energij uporabljenih izotopov, je izpostavljenost sevanju in E, ki jo povzroča ^{123}I , celo še višja kot s TcO (Hindie in drugi, 2009; Greenspan in drugi, 2012; ICRP, 2015).

Podatki o izpostavljenosti sevanju pri scintigrafiji HOŽ so razmeroma redki. E so večinoma ocenjene z utežnimi faktorji po priporočilu ICRP 128 (ICRP, 2015). V zadnjih letih so številne publikacije obravnavale problem sevalne obremenitve zaradi povečanega zanimanja za dinamične (4D) CT metode za lokalizacijo HOŽ (Mahajan in drugi, 2012; Madorin in drugi, 2013; Kunstman, Kirsch, Mahajan & Udelsman, 2013; Hoang in drugi, 2015). Poročali so še o ED za scintigrafijo HOŽ pri uporabi MIBI in za 4D CT. Mahajan s sodelavci (2012) je uporabil programsko orodje ImPACT CT za izračun sevalne obremenitve pri 4D CT slikanju. Izračunali so povprečno E za 4D CT 10,40 mSv in za MIBI SPECT 7,80 mSv. Tudi Madorin s sodelavci (2013) je poročal o povprečni E za 4D CT 5,56 mSv in za MIBI SPECT 3,33 mSv. Naši rezultati so primerljivi z rezultati prve študije. Rezultati druge študije so nekoliko nižji, vendar metodologija za ocenjevanje E ni jasno opredeljena.

Kot smo že omenili, je drugi dejavnik, ki prispeva k E, ki jo bolnik prejme pri hibridnem slikanju, uporaba CT. CT se uporablja za natančno anatomsko lokalizacijo funkcionalnih, scintigrafsko zaznanih sprememb in za korekcijo atenuacije, kar bistveno izboljša kakovost slike in občutljivost (Mariani in drugi, 2010; Xia in drugi, 2012). Ker diagnostična kakovost CT slik za ta namen ni potrebna, so značilni parametri, ki se uporabljajo za anodni tok in napetost, znatno nižji, kar ima za posledico manjšo izpostavljenost sevanju v primerjavi z diagnostičnim CT slikanjem. Kljub temu je dvojna izpostavljenost bolnika CT slikanju lahko vprašljiva. Za optimalno diagnostično delovanje MIBI SPECT/CT je potrebno izvesti CT tako v zgodnji kot v kasni fazi (Tregli in drugi, 2016), deset minut in eno uri po i.v. aplikaciji RF. Naše nedavne izkušnje potrjujejo to mnenje (Rep in drugi, 2015).

O E pri uporabi FCH PET/CT za lokalizacijo HOŽ je v literaturi zelo malo podatkov, saj je bila metoda uvedena šele pred kratkim. Na podlagi utežnih faktorjev ICRP (ICRP, 2015) je lahko E z uporabo FCH potencialno višja kot z uporabo MIBI (0,019 mSv/MBq za FCH v primerjavi z 0,009 mSv/MBq za MIBI). Vendar pa po naših izkušnjah zadošča že povprečna aktivnost 100 MBq, če se uporabijo ustrezni parametri slikanja (Ležaić in drugi, 2014). Samo izjemoma smo vbrizgali višje aktivnosti pri bolnikih, težjih od 100 kg, bolnikih s širokim trupom/rameni in pri bolnikih, kjer je bila potreba po oceni celega telesa.

Druge skupine so uporabile znatno višje uporabljene aktivnosti (od 150 MBq do 3,2 MBq/kg) (Alharbi in drugi, 2018, v tisku; Michaud in drugi, 2014; Michaud in drugi, 2015; Behesht in drugi, 2018). Van Raalte s sodelavci (2015) in Lalire s sodelavci (2017) sta za izvedbo FCH PET/CT aplicirala 175 MBq FCH in pri tem izračunala E 4,3 mSv. Quak s sodelavci (2018, v tisku) je bolnikom za izvedbo FCH PET/CT apliciral povprečno 113 ± 33 MBq FCH. Povprečna E zaradi aplikacije RF je bila 2,67 mSv in $1,14 \pm 0,35$ mSv zaradi CT slikanja. Rep s sodelavci (2018) je v članku primerjal sevalno obremenitev med FCH PET/CT in konvencionalno scintigrafijo in zaključil, da je bila najnižja E po FCH PET/CT, sledila je MIBI SPECT/CT in OS.

Pri naših bolnikih je bila povprečna aplicirana aktivnost 1,33 MBq/kg telesne teže, kar je povzročilo povprečno E 1,98 mSv, zato lahko ugotovimo, da je izpostavljenost naših bolnikov sevanju sorazmerno manjša. V naši raziskavi je bila E zaradi aplikacije RF najnižja pri FCH PET/CT. D in delež E posameznih organov so različni zaradi različnih uporabljenih aktivnosti in fiziološke porazdelitve RF. Še vedno se lahko pojavijo nekatere podobnosti, kot

so sorazmerno visoka sevalna obremenitev organov, ki služijo kot izločevalne poti za RF (ledvice, sečni mehur, želodec, žolčnik in debelo črevo pri OS).

Hibridni način slikanja FCH PET/CT sam po sebi vključuje CT slikanje za korekcijo atenuacije in lokalizacijo metabolično aktivnih lezij. Ker so CT slikovni protokoli skoraj enaki za PET/CT in SPECT/CT, je razlika v prispevku CT k E v naši študiji povezana v večini primerov z večjim CT vidnim poljem pri slikanju SPECT/CT. Podobno kot pri SPECT/CT je bil tudi pri PET/CT uporabljen dvofazni protokol, kar je povzročilo dvojno izpostavljenost CT. Vendar je bila skupna PET/CT E še vedno precej nižja kot pri OS in SPECT/CT. V našem predhodnem delu smo uporabili tri faze slikanja (pet minut, eno uro in dve uri po injekciji). Pokazali smo, da so karakteristike slike optimalne v drugi fazi (Rep in drugi, 2015). Glede na te ugotovitve je lahko uporaba dodatne zgodnje faze slikanja vprašljiva. Uporabo zgodnje faze smo ohranili, saj lahko v sicer redkih primerih pri bolnikih z nekaterimi spremljajočimi boleznimi (npr. hematološko boleznijo, degenerativno boleznijo vratne hrbtenice) HOŽ lokaliziramo le v zgodnji fazi. Menimo, da skupna nizka izpostavljenost sevanju upravičuje ta pristop (Rep in drugi, 2015).

Tudi Vellani s sodelavci (2017) je opisal primer bolnika s cističnim OA, pri katerem so v zgodnji fazi (pet minut po i.v. aplikaciji FCH) pozitivno lokalizirali HOŽ, v kasni fazi (eno uro po i.v. aplikaciji FCH) pa je bil rezultat negativen. Čeprav ni bilo veliko primerov, ki bi opisovali negativen rezultat v kasni fazi slikanja, lahko sklepamo, da je zgodnja faza slikanja potrebna.

Z uporabo dvo-faznega hibridnega protokola za slikanje se je povečala E zaradi CT za 26 % pri MIBI SPECT/CT in za 42 % pri FCH PET/CT. Relativno višja E pri slikanju s PET/CT je rezultat celotne nižje E zaradi samega RF in nizke aplicirane aktivnosti. Povečana skupna E pri ščitničnem tkivu je posledica nizke E, povezane z aplikacijo RF in relativno visokim utežnim faktorjem izpostavljenosti CT za ščitnično tkivo. E v ščitnici v našem primeru najverjetneje ne bo povzročila klinične škode, kot jo ocenjujejo drugi avtorji, pri znatno višji izpostavljenosti diagnostičnemu CT (Hoang in drugi, 2015).

Poglavje 6

Zaključki

Rezultati na NEMA fantomu kažejo, da je uporaba 2 mm volumnskega elementa pri ^{18}F -holin PET/CT primernejša od 4 mm volumnskega elementa. Kvaliteta scintigramov je pri uporabi 2 mm volumnskega elementa primernejša za ocenjevanje in ovrednotenje manjših hiperfunkcijskih obščitničnih žlez (volumen $< 1,2$ ml).

Najbolj občutljiva in natančna metoda pri lokalizaciji hiperfunkcijskih obščitničnih žlez pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom je ^{18}F -holin PET/CT, sledita $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT/CT in odštevna scintigrafija.

Velikost hiperfunkcijskih obščitničnih žlez najbolj vpliva na uspešno predoperativno lokalizacijo hiperfunkcijskih obščitničnih žlez. Vrednosti serumskega Ca^{2+} , PTH in P nimajo pomembnega vpliva na uspešno predoperativno lokalizacijo hiperfunkcijskih obščitničnih žlez.

Najnižja sevalna obremenitev je po ^{18}F -holin PET/CT, sledita $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT/CT in odštevna scintigrafija. Najbolj sevalno prizadeti organ so ledvice po aplikaciji RF in ščitnica po izvedbi CT slikanja. Sevalna obremenitev bolnikov se je z optimizacijo protokola zmanjšala za več kot 50 %.

Literatura

- Abdel-Magied, E.M., & King A. S. (1978). The topographical anatomy and blood supply of the carotid body region of the domestic fowl. *Journal of Anatomy*, 126(3), 535–546.
- Ackerstaff, E., Glunde, K., & Bhujwala, Z. (2003). Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? *Journal of Cellular Biochemistry*, 90(3), 525–533.
- Ahuja, A.T., Wong, K.T., Ching, A.S., Fung, M.K., Lau, J.Y., Yuen, E.H., & King, A.D. (2004). Imaging for primary hyperparathyroidism – what beginners should know. *Clinical Radiology*, 59(11), 967–976.
- Akerström, G., Grimelius, L., Johansson, H., Lundqvist, H., Pertoft, H., & Bergström, R. (1981). The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica*, 89(5), 367–375.
- Akobeng, A.K. (2007). Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Paediatrica*, 96(3), 338–341.
- Alharbi, A.A., Alshehri, F.M., Albatl, A.A., Sah, B.R., Schmid, C., Huber, G.F., & Huel, M.W. (2018). [18F]Fluorocholine Uptake of Parathyroid Adenoma Is Correlated with Parathyroid Hormone Level. *Molecular Imaging and Biology*. doi: 10.1007/s11307-018-1179-x. [V tisku]
- Allendorf, J., Kim, L., Chabot, J., DiGiorgi, M., Spanknebel, K., & LoGerfo, P. (2003). The impact of sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(7), 3015–3018.
- Amis, E.S. Jr., Butler, P.F., Applegate, K.E., Birnbaum, S.B., Brateman, L.F., Hevezi, J.M., Mettler, F.A., Morin, R.L., Pentecost, M.J., Smith, G.G., Strauss, K.J., & Zeman, R.K. (2007). American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *Journal of the American College of Radiology*, 4(5), 272–284.
- Beggs, A.D., & Hain, S.F. (2005). Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. *Nuclear Medicine Communication*, 26(2), 133–136.
- Beheshti, M., Hehenwa, L., Paymani, Z., Rendl, G., Imamovic, L., Rettenbacher, R., Tsybrovskyy, O., Langsteger, W., & Pirich, C. (2018). 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi: 10.1007/s00259-018-3980-9. [V tisku]
- Bergenfelz, A., Lindblom, P., Tibblin, S., & Westerdahl, J. (2002). Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Annals of Surgery*, 236(5), 543–551.
- Berry, R.J. (1986). The radiologist as guinea pig: radiation hazards to man as demonstrated in early radiologists, and their patients. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 79(9), 506–509.
- Bindlish, V., Freeman, J.L., Witterick, I.J., & Asa, S.L. 2002. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head & Neck*, 24(11):1000–1003.
- Boice, J.D. Jr., Preston, D., Davis, F.G., & Monson, R.R. (1991). Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiation Research*, 125(2), 214–22.
- Bolus, N.E. (2013). NCRP Report 160 and What It Means for Medical Imaging and Nuclear Medicine. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 41(4), 255–260.
- Cazaentre, T., Clivaz, F., & Triponez, F. (2014). False-positive result in 18F-fluorocholine PET/CT due to incidental and ectopic parathyroid hyperplasia. *Clinical nuclear medicine*, 39(6), e328–e330.

- Chien, D., & Jacene, H. (2010). Imaging of parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(2), 399–415.
- Chroustova, D., Kubinyi, J., Trnka, J., & Adamek, S. (2014). The role of 99mTc-MIBI SPECT/low dose CT with 3D subtraction in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Endocrine Regulation*, 48(2), 55–63.
- Cook, G.J., Wong, J.C., Smellie, W.J., Young, A.E., Maisey, M.N., & Fogelman, I. (1998) [11C]Methionine positron emission tomography for patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism after surgery. *European Journal of Endocrinology*, 139(2), 195–197.
- Damle, N.A., Tripathi, M., Behera, A., Aggarwal, S., Bal, C., Aggarwal, S., Aggarwal, V., Kandasamy, D., & Taywade, S. (2016). Utility of (18)F-choline photon emission tomography/computed tomography in the diagnosis of parathyroid adenoma. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 31(3), 207–209.
- Daube-Witherspoon, M.E., Surti, S., Perkins, A.E., & Karp, J.S. (2014). Determination of accuracy and precision of lesion uptake measurements in human subjects with time-of-flight PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(4), 602–607.
- Diaz-Aguirregoitia, F.J., Emparan, C., Gaztambide, S., Aniel-Quiroga, M.A., Busturia, M.A., Vazquez, J.A., Pérdigo, L.F., & Echenique-Elizondo, M. (2004). Intraoperative monitoring of kinetic total serum calcium levels in primary hyperparathyroidism surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 198(4), 519–524.
- Diagnoza primarnega hiperparatiroidizma, UpToDate®. (2018). Pridobljeno iz <https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-diagnosis-differential-diagnosis-and-evaluation>
- Dillavou, E.D., & Cohn, H.E. (2013). Minimally invasive parathyroidectomy: 101 consecutive cases from a single surgeon. *Journal of the American College of Surgeons*, 197(1), 1–7.
- Eigelberger, M.S., Cheah, W.K., Ituarte, P.H., Streja, L., Duh, Q.Y., & Clark, O.H. (2004). The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Annals of Surgery*, 239(4), 528–535.
- Elaraj, D.M., & Clark, O.H. (2008). Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Permanente Journal*, 12(1), 32–37.
- Elgazzar, A. H. (2015). Paratyroid Gland. V H. A. Elgazzar (Ured.). The pathophysiologic basis of nuclear medicine. Springer.
- Ferrari, M., De Marco, P., Origgi, D., & Pedrolì, G. (2014). SPECT/CT radiation dosimetry. *Clinical and Translational Imaging*, 2(6), 557–569.
- Fischli, S., Suter-Widmer, I., Nguyen, B.T., Müller, W., Metzger, J., Strobel, K., Grünig, H., & Henzen, C. (2018). The Significance of 18F-Fluorocholine-PET/CT as Localizing Imaging Technique in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Negative Conventional Imaging. *Frontiers in Endocrinology*. doi: 10.3389/fendo.2017.00380.
- Friedman, M., Gurpinar, B., Schalch, P., & Joseph, N.J. Guidelines for radioguided parathyroid surgery. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 133(12), 1235–1239.
- Fukui, M.B., Blodgett, T.M., & Meltzer, C.C. (2003). PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. *Seminars in Ultrasound CT and MRI*, 24(3), 157–163.
- Gambhir, S.S., Czernin, J., Schwimmer, J., Silverman, D.H.S., Coleman, R.E., & Phelps, M.E. (2001). A tabulated summary of the FDG PET literature. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(5), 1S–93S.
- Giussani, A., Janzen, T., Uusijärvi-Lizana, H., Tavola, F., Zankl, M., Sydoff, M., Bjartell, A., Leide-Svegborn, S., Söderberg, M., Mattsson, S., Hoeschen, C., & Cantone, M.C. 2012. A compartmental model for biokinetics and dosimetry of 18F-choline in prostate cancer patients. *Journal of Nuclear Medicine*, 53(6), 985–993.
- Gomez, D.L., & Shulman, D.I. (2014). Hyperparathyroidism two years after radioactive iodine therapy in an adolescent male. *Case Reports in Pediatrics*, 163848. doi: 10.1155/2014/163848.
- Greenspan, B.S., Dillehay, G., Intenzo, C., Lavelly, W.C., O'Doherty, M., Palestro, C.J., Scheve, W., Stabin, M.G., Sylvestros, D., & Tulchinsky, M. (2012). SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 40(2), 111–118.
- Gulyás, B., Halldin, C., 2012. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 56(2), 173–90.

- Gupta, Y., Ahmed, R., Happerfield, L., Pinder, S.E., Balan, K.K., Wishart, G.C. (2007). P-glycoprotein expression is associated with sestamibi washout in primary hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery*, 94(12), 1491–1495.
- Hacıyanlı, M., Genc, H., Damburacı, N., Oruk, G., Tutuncuoglu, P., & Erdogan, N. (2009). Minimally invasive focused parathyroidectomy without using intraoperative parathyroid hormone monitoring or gamma probe. *Journal of Postgraduate Medicine*, 55(4), 242–246.
- Hamidi, S., Aslani, A., Nakhjavani, M., Pajouhi, M., Hedayat, A., & Kamalian, N. (2006). Are biochemical values predictive of adenoma's weight in primary hyperparathyroidism? *ANZ Journal of Surgery*, 76(10):882–885.
- Heath, H., Hodgson, S.F., & Kennedy, M.A. (1980). Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *The New England Journal of Medicine*, 302(4), 189–193.
- Hoang, J.K., Reiman, R.E., Nguyen, G.B., Januzis, N., Chin, B.B., Lowry, C., & Yoshizumi, T.T. (2015). Lifetime Attributable Risk of Cancer From Radiation Exposure During Parathyroid Imaging: Comparison of 4D CT and Parathyroid Scintigraphy. *American Journal of Roentgenology*, 204(5), W579–585.
- Hocevar, M., Lezaic, L., Rep, S., Zaletel, K., Kocjan, T., Sever, M.J., Zgajnar, J., & Peric, B. (2017). Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after pre-operative localization with 18F-Fluorocholine PET/CT. *European Journal of Surgical Oncology*, 43(1), 133–137.
- Hoffman, D.A., Lonstein, J.E., Morin, M.M., Visscher, W., Harris, B.S. 3rd., Boice, J.D. Jr. (1989). Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic x rays. *Journal of the National Cancer Institute*, 81(17), 1307–1312.
- Hindié, E., Ugur, O., Fuster, D., O'Doherty, M., Grassetto, G., Ureña, P., Kettle, A., Gulec, S.A., Pons, F., & Rubello, D. (2009). Parathyroid Task Group of the EANM. 2009 EANM parathyroid imaging guidelines. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 36(7), 1201–2016.
- Hindié, E., Zanotti-Fregonara, P., Tabarin, A., Rubello, D., Morelec, J., Wagner, T., Henra, J.F., & Taïeb, D. (2015). The role of radionuclide imaging in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(5), 737–744.
- Huellner, M.W., Aberle, S., Sah, B.R., Veit-Haibach, P., Bonani, M., Schmid, C., & Steinert, H. Visualization of Parathyroid Hyperplasia Using 18F-Fluorocholine PET/MR in a Patient With Secondary Hyperparathyroidism. *Clinical Nuclear Medicine*, 41(3), e159–161.
- Inabnet, W.B.3rd., Dakin, G.F., Haber, R.S., Rubino, F., Diamond, E.J., Gagner, M. (2002). Targeted parathyroidectomy in the era of intraoperative parathormone monitoring. *World Journal of Surgery*, 26(8), 921–925.
- Ishizuka, T., Kajita, K., Kamikubo, K., Komaki, T., Miura, K., Nagao, S., & Nozawa, Y. (1987). Phospholipid/Ca²⁺-dependent protein kinase activity in human parathyroid adenoma. *Endocrinologia Japonica*, 34(6), 965–968.
- Kadmas, D.J., Casey, M.E., Conti, M., Jakoby, B.W., Lois, C., & Townsend, D.W. (2009). Impact of time-of-flight on PET tumor detection. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(8), 1315–1323.
- Kluijfhout, W.P., Vorselaars, W.M., Vriens, M.R., Borel Rinkes, I.H., Valk, G.D., & de Keizer, B. (2015). Enabling minimal invasive parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism using Tc-99m-sestamibi SPECT-CT, ultrasound and first results of (18)F-fluorocholine PET-CT. *European Journal of Radiology*, 84(9), 1745–1751.
- Kluijfhout, W.P., Vriens, M.R., Borel Rinkes, I.H., Valk, G.D., de Klerk, J.M., & de Keizer, B. (2015). [18F-Fluorocholine PET-CT for localization of parathyroid adenomas]. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*, 159, A8840.
- Kluijfhout, W.P., Pasternak, J.D., Drake, F.T., Beninato, T., Gosnell, J.E., Shen, W.T., Duh, Q.Y., Allen, I.E., Vriens, M.R., de Keizer, B., Pampaloni, M.H., & Suh, I. (2016). Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Archives of Surgery*, 401(7), 925–935.

- Koopman, D., van Dalen, J.A., Lagerweij, M.C., Arkies, H., de Boer, J., Oostdijk, A.H., Slump, C.H., & Jager, P.L. 2015. Improving the detection of small lesions using a state-of-the-art time-of-flight PET/CT system and small-voxel reconstructions. *The Journal of Nuclear Medicine Technology*, 43(1), 21–27.
- Kunstman, J.W., Kirsch, J.D., Mahajan, A., & Udelsman, R. (2013). Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(3), 902–912.
- Lalire, P., Ly, S., Deguelte, S., Patey, M., & Morland, D. (2017). Incremental Value of 18F-Fluorocholine PET/CT in the Localization of Double Parathyroid Adenomas. *Clinical Nuclear Medicine*, 42(3), 218–220.
- Larkin, A.M., Serulle, Y., Wagner, S., Noz, M.E., & Friedman, K. (2011). Quantifying the increase in radiation exposure associated with SPECT/CT compared to SPECT alone for routine nuclear medicine examinations. *International Journal of Molecular Imaging*, 897202.
- Lavelly, W.C., Goetze, S., Friedman, K.P., Leal, J.P., Zhang, Z., Garret-Mayer, E., Dackiw, A.P., Tufano, R.P., Zeiger, M.A., & Ziessman, H.A. (2007). Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(7), 1084–1089.
- Le Pogam, A., Hatt, M., Descourt, P., Bousson, N., Tsoumpas, C., Turkheimer, F.E., Prunier-Aesch, C., Baulieu, J.L., Guilloteau, & D., Visvikis, D. (2011). Evaluation of a 3D local multiresolution algorithm for the correction of partial volume effects in positron emission tomography. *Medical Physics*, 38(9), 4920–4923.
- Ležaić, L., Rep, S., Sever, M.J., Kocjan, T., Hočevan, M., & Fettich, J. (2014). ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 41(11), 2083–2089.
- Jadvar, H. (2011). Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *Journal of Nuclear Medicine*, 52(1), 81–89.
- Li, C-Y., Kloor, S., Sadick, H., Weiss, C., Hoermann, K., Schoenberg, S.O., & Sadick, M. 2014. Effect of time-of-flight technique on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT for assessment of lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine Technology*, 42(3), 181–187.
- Madorin, C.A., Owen, R., Coakley, B., Lowe, H., Nam, K.H., Weber, K., Kushnir, L., Rios, J., Genden, E., Pawha, P.S., & Inabnet, W.B. 3rd. (2013). Comparison of radiation exposure and cost between dynamic computed tomography and sestamibi scintigraphy for preoperative localization of parathyroid lesions. *JAMA surgery*, 148(6), 500–503.
- Mahajan, A., Starker, L.F., Ghita, M., Udelsma, R., Brink, J.A., & Carling, T. (2012). Parathyroid fourdimensional computed tomography: evaluation of radiation dose exposure during preoperative localization of parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, 36(6), 1335–1339.
- Mapelli, P., Busnardo, E., Magnani, P., Freschi, M., Picchio, M., Gianolli, L., & Messa, C. (2012). Incidental finding of parathyroid adenoma with 11C-choline PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*, 37(6), 593–595.
- Mariani, G., Bruselli, L., Kuwert, T., Kim, E.E., Flotats, A., Israel, O., Dondi, M., & Watanabe, N. 2010. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(10), 1959–1985.
- Michaud, L., Burgess, A., Huchet, V., Lefèvre, M., Tassart, M., Ohnona, J., Kerrou, K., Balogova, S., Talbot, J.N., & Périé, S. (2014) Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(12), 4531–4536.
- Michaud, L., Balogova, S., Burgess, A., Ohnona, J., Huchet, V., Kerrou, K., Lefèvre, M., Tassart, M., Montravers, F., Périé, S., & Talbot, J.N. (2015). A pilot comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI dual-phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism: influence of thyroid anomalies. *Medicine (Baltimore)*, 94(41), e1701.

- Moe, S.M. (2008). Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Primary Care*, 35(2), 215–237.
- Montes, C., Tamayo, P., Hernandez, J., Gomez-Caminero, F., García, S., Martín, C., & Rosero, A. (2013). Estimation of the total effective dose from low-dose CT scans and radiopharmaceutical administrations delivered to patients undergoing SPECT/CT explorations. *Annals of Nuclear Medicine*, 27(7), 610–617.
- Neumann, D.R., Esselstyn, C.B., MacIntyre, W.J., Go, R.T., Obuchowski, N.A., Chen, E.Q., & Licata, A.A. (1996). Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(11), 1809–1815.
- Neumann, D.R., Esselstyn, C.B., & Kim EY. Recurrent postoperative parathyroid carcinoma: FDG-PET and sestamibi-SPECT findings. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(12), 2000–2001.
- Padinhare-Keloth, T.N.T.K., Bhadada, S.K., Sood, A., Kumar, R., Behera, A., Radotra, B.D., & Mittal, B.R. (2017). Sensitive Detection of a Small Parathyroid Adenoma Using Fluorocholine PET/CT: A Case Report. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 51(2), 186–189.
- Palestro, C.J., Tomas, M.B., & Tronco, G.G. (2005). Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Seminars in Nuclear Medicine*, 35(4), 266–276.
- Patel, C.N., Salahudeen, H.M., Lansdown, M., & Scarsbrook, A.F. (2010). Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical Radiology*, 65(4), 278–287.
- Quak, E., Lheureux, S., Reznik, Y., Bardet, S., & Aide, N. (2013). F18-choline, a novel PET tracer for parathyroid adenoma?. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(8), 3111–3112.
- Quak, E., Blanchard, D., Houdou, B., Le Roux, Y., Ciappuccini, R., Lireux, B., de Raucourt, D., Grellard, J.M., Licaj, I., Bardet, S., Reznik, Y., Clarisse, B., & Aide, N. (2018). F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(4), 658–666. doi: 10.1007/s00259-017-3911-1.
- ICRP. (2007). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Annals of the ICRP*, 37, 1–332.
- ICRP. (2015). Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. *Annals of the ICRP*, 44, 1–321.
- Ramirez de Molina, A., Rodriguez-Gonzalez, A., Gutierrez, R., Martinez-Pineiro, L., Sanchez, J., Bonilla, F., Rosell, R., Lacal, J. (2002). Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 296(3), 580–583.
- Randhawa, P.S., Mace, A.D., Nouraei, S.A., & Stearns, M.P. (2007). Primary hyperparathyroidism: do perioperative biochemical variables correlate with parathyroid adenoma weight or volume?. *Clinical Otolaryngology*, 32(3), 179–184.
- Rep, S., Ležaić, L., Kocjan, T., Pfeifer, M., Sever, M.J., Simončič, U., Tomše, P., & Hočevár, M. (2015). Optimal scan time for evaluation of parathyroid adenoma with [(18)F]-fluorocholine PET/CT. *Radiology and Oncology*, 49(4), 327–333.
- Rep, S., Hočevár, M., Vaupotič, J., Zdešar, U., Zaletel, K., & Ležaić L. (2018). 18F-choline PET/CT for parathyroid scintigraphy: significantly lower radiation exposure of patients in comparison to conventional nuclear medicine imaging approaches. *Journal of Radiological Protection*, 38(1), 343–356.
- Ritter, C.S., Haughey, B.H., Miller, B., & Brown, A.J. (2012). Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(8), E1499–505.
- Ruda, J.M., Hollenbeak, C.S., & Stack, B.C. Jr. (2005). A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(3), 359–372.
- Sager, S., Shafipour, H., Asa, S., Yilmaz, S., Teksöz, S., & Onsel, C. (2014). Comparison of Tc-99m pertechnetate images with dual-phase Tc 99m MIBI and SPECT images in primary hyperparathyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(4), 531–536.

- Schaefferkoetter, J., Casey, M., Townsend, D., & El Fakhri, G. (2013). Clinical impact of time-of-flight and point response modeling in PET reconstructions: a lesion detection study. *Physics in Medicine & Biology*, 58(5), 1465–1478.
- Shakeel, S., & Mubarak, M. (2016). Proliferative Lesions of Parathyroid Glands: An Update for Practicing Pathologists. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 26(1), 51–59.
- Sharma, P., Sharma, S., Ballal, S., Bal, C., Malhotra, A., & Kumar R. (2012). SPECT-CT in routine clinical practice: increase in patient radiation dose compared with SPECT alone. *Nuclear Medicine Communications*, 338(9), 926–932.
- Soyder, A., Ünübol, M., Ömürlü, İ.K., Güney, E., & Özbaş, S. (2015). Minimally invasive parathyroidectomy without using intraoperative parathyroid hormone monitoring or gamma probe. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 31(1), 9–14.
- Soret, M., Bacharach, S.L., & Buvat, I. (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(6), 932–945.
- Sundin, A., Johansson, C., Hellman, P., Bergström, M., Ahlström, H., Jacobson, G.B., Långström, B., & Rastad, J. (1996). PET and parathyroid L-[carbon-11]methionine accumulation in hyperparathyroidism. *Journal of Nuclear Medicine*, 37(11), 1766–1770.
- Taieb, D., Hindie, E., Grassetto, G., Colletti, P.M., & Rubello, D. Parathyroid scintigraphy: when, how, and why? A concise systematic review. *Clinical Nuclear Medicine*, 37(6), 568–574.
- Tarantola, G., Zito, F., & Gerundini, P. (2003). PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *Journal of Nuclear Medicine*, 44(5), 756–769.
- Taywade, S.K., Damle, N.A., Behera, A., Devasenathipathy, K., Bal, C., Tripathi, M., Agarwal, S., Tandon, N., Chumber, S., & Seenu, V. (2017). Comparison of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Four-dimensional Computed Tomography in the Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas-initial Results. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(3), 399–403.
- Timischl F. (2015). The contrast-to-noise ratio for image quality evaluation in scanning electron microscopy. *Scanning*, 37(1), 54–62.
- Treglia, G., Sadeghi, R., Schalin-Jantti, C., Caldarella, C., Ceriani, L., Giovanella, L., & Eisele, D.W. (2016). Detection rate of (99m) Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head & neck*, 38(Suppl 1), E2159–E2172
- van der Vos, C.S., Koopman, D., Rijnsdorp, S., Arends, A.J., Boellaard, R., van Dalen, J.A., Lubberink, M., Willemsen, A.T.M., & Visser, E.P. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular*, 44(Suppl 1), 4–16.
- van Raalte, D.H., Vlot, M.C., Zwijnenburg, A., & ten Kate, R.W. F18-Choline PET/CT: a novel tool to localize parathyroid adenoma?. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 82(6), 910–912.
- Verdun, F.R., Bochud, F., Gudinchet, F., Aroua, A., Schnyder, P., & Meuli, R. (2008). Radiation risk: what you should know to tell your patient. *Radiographics*, 28(7), 1807–1816
- Vellani, C., Hodolič, M., Chytiris, S., Trifirò, G., Rubello, D., & Colletti, P.M. (2017). Early and Delayed 18F-FCH PET/CT Imaging in Parathyroid Adenomas. *Clinical Nuclear Medicine*, 42(2), 143–144.
- Wakeford R. 2008. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiation Protection Dosimetry*, 132(2), 166–174.
- Weber, T., Gadsden, M., Schweiz, S. Beer, A., & Luster, M. (2017). Is C-11 methionine PET/CT able to localise sestamibi-negative parathyroid adenomas?. *World Journal of Surgery*, 41(4), 980–985.
- Wei, W.J., Shen, C.T., Song, H.J., Qiu, Z-L., & Luo, Q.Y. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using 99mTc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 18(2), 127–135.
- Wong, K.K., Fig, L.M., Gross, M.D., & Dwamena, B.A. (2015). Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications*, 36(4), 363–375.
- Xia, T., Alessio, A.M., De Man, B., Manjeshwar, R., Asma, E., & Kinahan P.E. (2012). Ultra-low dose CT attenuation correction for PET/CT. *Physics in Medicine & Biology*, 57(2), 309–328.

- Yang, J., Hao, R., Yuan, L., Li, C., Yan, J., & Zhen, L. (2014). Value of dual-phase (99m)Tc-sestamibi scintigraphy with neck and thoracic SPECT/CT in secondary hyperparathyroidism. *American Journal of Roentgenology*, 202(1), 180–184.
- Ziegler, S., Jakoby, B.W., Braun, H., Paulus, H.D., & Quick, H.H. (2015). NEMA image quality phantom measurements and attenuation correction in integrated PET/MR hybrid imaging. *EJNMMI Physics*, 2(1), 18.

Bibliografija

Objave v povezavi z delom

Članki v revijah

- Ležaić, L., Rep, S., Sever, M.J., Kocjan, T., Hočevar, M., & Fettich, J. (2014). ^{18}F -Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41(11), 2083-2089.
- Rep, S., Ležaić, L., Kocjan, T., Pfeifer, M., Sever, M.J., Simončič, U., Tomše, P., & Hočevar, M. (2015). Optimal scan time for evaluation of parathyroid adenoma with [(18)F]-fluorocholine PET/CT. *Radiology and Oncology*, 49(4), 327-333.
- Hočevar, M., Ležaić, L., Rep, S., Zaletel, K., Kocjan, T., Sever, M.J., Žgajnar, J., & Perić, B. (2017). Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after pre-operative localization with 18F-Fluorocholine PET/CT. *European Journal of Surgical Oncology*, 43(1), 133-137.
- Rep, S., Hočevar, M., Vaupotič, J., Zdeša, U., Zaletel, K., & Ležaić, L. (2018). 18F-choline PET/CT for parathyroid scintigraphy: significantly lower radiation exposure of patients in comparison to conventional nuclear medicine imaging approaches. *Journal of Radiological Protection*, 38(1), 343-356.

Prispevek na konferenci

- Rep, S., Hočevar, M., Ležaić, L. (2018). Prednosti PET/CT v diagnostiki obščitničnih adenomov = The advantages of PET/CT in the diagnosis of parathyroid adenomas. V *Bilten : strokovno in informativno glasilo Društva radioloških inženirjev Slovenije in Zbornice radioloških inženirjev Slovenije*. Zreče, Slovenia: Kongres Društva radioloških inženirjev Slovenije.
- Cuderman, A., Rep, S., Hočevar, M., Zaletel, K., Jensterle Sever, M., Kocjan, T., Ležaić, L. (2017). (18F)-Fluorocholine PET/CT VS (99mTc)-sestamibi SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. V: *9 international Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine and 10 Meeting of the Croatian Society of Nuclear Medicine Technologists and 12 Alpe Adria Nuclear Medicine Symposiu*. Rovinj, Croatia: Croatian Societa of Nuclera Medicine.
- Rep, S., Hočevar, M., Vaupotič, J., Ležaić, L. (2016). Sevalna obremenitev bolnikov pri scintigrafiji obščitničnih adenomov = Radiation exposure of patients in scintigraphy of parathyroid adenoma. V *Bilten: strokovno in informativno glasilo Društva radioloških inženirjev Slovenije in Zbornice radioloških inženirjev Slovenije*. Kranjska gora, Slovenia: Kongres Društva radioloških inženirjev Slovenije.
- Perić, B., Rep, S., Ležaić, L., Hočevar, M. (2016). Parathyroid carcinoma; diagnosis of distal recurrence with 18 F-fluorocholine PET/CT. V *European journal of surgical oncology*.
- Grmek, M., Rep, S., Ležaić, L. (2014). 18F-Fluorocholine PET/CT for parathyroid: realization and cost. V *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Gothenborg, Sweden: Annual EANM congress of the European Association of Nuclear Medicine.
- Rep, S., Ležaić, L., Šuštar, S., Hočevar, M. Comparison of lesion contrast and retention index between 18F-cholin and 99mTc-sestamibi in parathyroid adenoma scintigraphy. V *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Gothenborg, Sweden: Annual EANM congress of the European Association of Nuclear Medicine.

- Rep, S., Hočevar, M., Vidovič, B., Šuštar, S., Ležaić, L. (2013). Triple-phase 18F-choline PET/CT imaging in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. V *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Lyon, France : Annual EANM congress of the European Association of Nuclear Medicine.
- Ležaić, L., Rep, S., Kocjan, T., Jensterle Sever, M., Hočevar, M., Fettich, J. (2013). Usefulness of 18F-fluorocholine PET/CT for preoperative localization of parathyroid adenomas. V. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Lyon, France: Annual EANM congress of the European Association of Nuclear Medicine.
- Ležaić, L., Kocjan, T., Jensterle Sever, M., Hočevar, M., Vidovič, B., Rep, S., Fettich, J. (2013). Usefulness of 18F-fluorocholine PET/CT for preoperative localization of parathyroid adenomas. V: *Journal of Nuclear Medicine*. Vancouver, Canada: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

Biografija

asistent, mag. Sebastijan Rep, dipl. inž., rad.

Rojen 10. 4. 1970 v Mariboru.

IZBRAŽEVANJE

DODIPLOMSKO IZOBRAŽEVANJE

1985 zaključil Osnovno šolo Janko Padežnik v Mariboru.

1989 zaključil Srednjo zdravstveno šolo Juga Polak v Mariboru.

1995 zaključil Višjo zdravstveno šolo, smer Radiologija, v Ljubljani in

2001 zaključil Visoko šolo za zdravstvene delavce, smer Radiologija.

PODIPLOMSKO IZOBRAŽEVANJE

2016 zaključil magistrski študij na Univerzi v Novi Gorici, Fakulteta za podiplomski študij, program Znanost o okolju.

RAZISKOVALNO DELO

Sodeloval pri projektu: Razvoj in ovrednotenje radiooznačenih bioloških molekul za ciljano radionuklidno terapijo nevroendokrinih tumorjev in spremljajočo diagnostiko pod mentorstvom dr. Fettich Jure, dr. med.

STROKOVNE AKTIVNOSTI

Predavatelj predmeta Nuklearno medicinska tehnologija 1 in 2 na Zdravstveni fakulteti, Ljubljana.

Mentor študentom Zdravstvene fakultete za področje Nuklearne medicine.

Član Društva radioloških inženirjev Slovenije.

Član Zbornice radioloških inženirjev Slovenije.

Član Nuklearno medicinskega tehnološkega društva Slovenije (NMTDS).

Član EANM Technology Committee.

Priloge

Priloga A

REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE
Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko

Mag. Sebastijan Rep, dipl. ing. rad.
Klinika za nuklearno medicino
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 7
1525 Ljubljana

E-pošta: sebastijan.rep@guest.arnes.si

Številka: 0120-85/2018/7
Datum: 22. maj 2018

Zadeva: Ocena etičnosti predložene RAZISKAVE

Spoštovani gospod mag. Sebastijan Rep, dipl. ing. rad.

Komisija za medicinsko etiko (KME) je dne 13.2.2018 (datirano z datumom 12.2.2018) od vas prejela dopolnitev k že odobreni raziskavi z naslovom "Vloga PET/CT z 18F-Holinom v diagnostiki primarnega hiperparatiroidizma, ang. The role of 18F-Cholin PET/CT in the diagnosis of primary hyperparathyroidism".

Raziskava je del že odobrene raziskave z naslovom "Uporabnost PET/CT z 18F-holinom pri bolnikih s hiperparatiroidizmom", številka 77/11/12. Pri raziskavi boste dodatno obdelali podatke, ki jih boste uporabili v doktorski nalogi pod mentorstvom prof. dr. Marka Hočvarja, dr. med.

KME je na nadaljevalni marčevski seji dne 20. marca 2018 ugotovila, da je vaša vloga nepopolna, ker obrazložitev bolnikov ni ustrezna, kajti opisana je le tehnika izvajanja preiskave in radiofarmaki, ni pa opisan sam postopek preiskave, morebitni zapleti in neželeni učinki. Predlagamo, da se predlog dopolni. Nadalje ni jasno, ali bo v raziskavi aktivno sodeloval tudi zdravnik. Dr. Ležaič je sicer dal soglasje, da mag. Rep Sebastijan opravi raziskavo, medtem ko morebitni sodelujoči zdravniki niso navedeni.

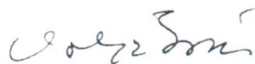
Dne 6. 4. 2018 smo prejeli vašo dopolnitev vloge.

KME je na majski seji dne 15. maja 2018¹ ugotovila, da je dopolnjena vloga sedaj popolna in ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva. S tem vam za njeno izvedbo izdaja svoje soglasje.

P.S.: Pri morebitnih nadaljnjih dopisih v zvezi z raziskavo se obvezno sklicujte na številko tega dopisa.

S spoštovanjem,

Pripravila:
Maja Žejn



dr. Božidar Voljč, dr. med.,
predsednik KME

¹ Seznam članov KME, ki so odločali o vlogi, in izjava, da KME deluje v skladu z zadevnimi zakoni in priporočili, sta na voljo na spletni strani KME (zavihek "Meni", rubrika "Seje").