

Masteroppgave

Masterprogram i biomedisin

Mai 2021

Optimalisering av FDG- PET/CT for pasienter med lymfom

Av

Nahla Sadraddin

Nahla Sadraddin
Kandidatnummer: 520

MABIO5900MABIO
60 studiepoeng
Fakultet for helsevitenskap

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY
STORBYUNIVERSITETET

En avhandling levert for graden av
Masterprogrammet i biomedisin, 60 studiepoeng

Tittel:

Optimalisering av FDG- PET/CT for pasienter med lymfom

Av

Nahla Sadraddin

Masterstudium I Biomedisin

Fakultet for helsevitenskap

Mai 2021

Masteroppgave, 60 studiepoeng

Seksjon for nukleærmedisin avdeling

Oslo Universitetssykehus Radiumhospitalet

Veileder: Trine Hjørnevik
Med- veileder: Caroline Stokke
Med-veileder: Mona -Elisabeth Revheim

OSLOMET



Forord

Denne masteroppgaven om optimalisering av FDG- PET/CT for pasienter med lymfom ble gjort som en siste del av min mastergrad i biomedisin ved Oslo Metropolitan University- OsloMet- storbyuniversitet i samarbeid med nukleærmedisinavdeling ved sykehuset Radiumhospitalet- fra August 2020 til August 2021.

Jeg ønsker å rette en stor takk til min hovedveileder Trine Hjørnevik, og mine biveiledere Caroline Stokke og Mona Elisabeth Revheim, for grundige tilbakemeldinger, uforglemmelige minner og fantastisk oppfølging hele veien. En spesiell takk til radiograf Thien M. Duong for en god og fantastisk hjelp med data innsamling, og til alle ansatte som jobber på nukleærmedisin avdeling ved Radiumhospitalet for all støtte og hjelp. Takk for muligheten til å begynne på denne studien og for lån og bruk av utstyr. Takk til mine lærer for en god innsats og oppfølging. En spesiell takk til Toril Tefre og David Jahanlu som var alltid til stede og svart på mine spørsmål. Prosessen med masteroppgaven har vært spennende, lærerik og til tider utfordrende. Jeg har følt at dere har heiet på meg hele veien, tusen takk.

Den aller største takken rettes til min familie; min mann og mine to barn for en støtte og tålmodighet ellers hektisk periode av livet. Uten dere hadde jeg ikke klart å gjennomføre dette arbeidet.

Mehla Sadraddin

Oslo 18.05. 2021

Sammendrag

Bakgrunn

Positronemisjonstomografi (PET) med ^{18}F fluorodeoksyglukose (FDG), integrert med computertomografi (CT)- (^{18}F - FDG- PET / CT) blir i økende grad brukt til klassifisering og i oppfølgingsvurderingen av behandlingsrespons hos pasienter med lymfom, på grunn av dens evne for å måle metabolske endringer i kroppen. I tillegg til visuell inspeksjon kan kvantitativ PET-dataanalyse gi ytterligere fordeler, som økt presisjon og redusert variasjon mellom observatør variabilitet. Nye rekonstruksjonsalgoritmer har blitt utviklet og vist å forbedre bilde diagnostisk i forskjellige solide tumorer. Som blant annet fra EANM Research Ltd. (EARL) harmoniseringsprogram fra European Association of Nuclear Medicine (EANM) EARL- standarden og EARL2- kompatible som ble nylig ble utviklet.

Deauville Score (DS) er et klinisk verktøy, basert på sammenligningen mellom lesjon og referanseorganopptak av FDG, brukes til å definere pasienter med lymfom i kategorier som gjenspeiler deres sykdomsforløp. For å standardisere tolkningene har Deauville 5-punkts skala blitt foreslått og er internasjonalt akseptert for vurdering av behandlingsrespons ved Hodgkin lymfom (HL) og visse typer ikke- Hodgkin lymfomer (NHL). Men imidlertid ulike rekonstruksjonskombinasjoner kan påvirke DS ved systematisk å øke poengsummen.

Formålet med denne studier er å vurdere hvordan valg av avbildnings- og rekonstruksjonsparametere med siste generasjon PET/CT skannere (digitalt system) påvirker opptaksmålinger og kan påvirke den etablerte metoden for vurdering gjennom bruk av DS.

Metode

Totalt femtifem pasienter med både HL (62%) og NHL (38%) for baseline og respons, gjennomgikk en FDG- PET/CT undersøkelse på Radiumhospitalet- Oslo Universitetssykehus perioden fra August. 2020 til Januar. 2021.

For måling av mediastinal blod- aorta og lever ble automatisk utført, mens måling av lesjoner ble manuelt utført. Fra disse målingene ble SUV- maksimal (maks), og SUV- gjennomsnitt målt og DS beregnet. Vi evaluerte også bildekvaliteten ved hjelp av signal- støy-forhold i leveren (SNR).

I denne studiet undersøkte vi innflytelse av ulike rekonstruksjonskombinasjoner på FDG-PET/CT undersøkelser for lymfom pasienter for å evaluere effekten av disse på kvantitative målingene. Vi undersøkte Q. Clear rekonstruksjon og den oppdaterte EARL2-kompatible rekonstruksjonsalgoritme ved å sammenligne denne med EARL-standard. Samt redusert opptakstid fra 2,5 minutter (min) til 1,5 min på tre ulike rekonstruksjonskombinasjoner, EARL 1,5, Q. Clear 1,5 og EARL2- 1,5.

For dette arbeidet ingen personsensitive opplysninger ble brukt samt denne studien var godkjent av personvernombud og av interne godkjenningssinstanser ved klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN).

Resultat

For beregning av SUV-maks og SUV-gjennomsnitt det var en statistisk signifikant forskjell mellom de ulike rekonstruksjonskombinasjonene. Men ingen statistiske signifikant forskjell mellom to ulike rekonstruksjonskombinasjon med full versus redusert opptakstid, EARL og EARL2. For SNR, viste en statistisk signifikant forskjell mellom alle de ulike rekonstruksjons-kombinasjonen med full og redusert opptakstid. Men ikke mellom standard rekonstruksjonskombinasjon Q. Clear versus EARL.

Konklusjon

Funnene våre viser at bruken av rekonstruksjon EARL2-kompatible gir høyere SUV-verdier og DS-klassifisering, sammenlignet med EARL-standard. Dette bør være oppmerksomt på ved SUV-målinger og DS-klassifisering. Fordi anvendelse av oppdaterte EARL2-standarder vil påvirke kvantitative lesinger.

Det er mulig å redusere opptakstiden for EARL og EARL2 rekonstruksjoner fra 2,5 min til 1,5 min i FDG-PET / CT undersøkelse for HL og NHL pasienten uten å gå på kompromiss med DS eller bildekvalitet.

Nøkkelord

Lymfom/ lymfom, ¹⁸F-FDG-PET CT, Deauville skala, Rekonstruksjonsalgoritme, Opptakstid, Signal- støy- forholdet.

Abstract

Background

Positron emission tomography (PET) with ^{18}F - fluorodeoxyglucose (FDG) integrated with computed tomography (CT)- (^{18}F - FDG- PET/CT) as is increasingly being used for classification and in the follow-up assessment of treatment response in patients with lymphoma. Due to its ability to measure metabolic changes in the body. In addition to visual inspection quantitative PET- data analysis can provide additional benefits, such as increased precision and reduced inter-observer variability. Such as from EANM Research Ltd. (EARL) harmonization program from the European Association of Nuclear Medicine (EANM) EARL standard and EARL2 compliant that was recently developed. New reconstruction algorithms were developed and shown to improve diagnostic accuracy in various solid tumors.

The Deauville score (DS) is a clinical tool, based on the comparison between lesion and reference organ uptake of FDG, used to defining patients with lymphoma into categories reflecting their disease status. To standardize the interpretations, the Deauville 5-point scale has been proposed and is internationally accepted for the assessment of treatment response in Hodgkin lymphoma (HL) and certain types of non-Hodgkin lymphomas (NHL). However, different reconstruction combinations can affect DS by systematically increasing the score.

The purpose of this study is to assess how the choice of imaging and reconstruction parameters with the latest generation PET/ CT scanners (digital system) affects recording measurements and can affect the established method of assessment through the use of DS.

Methods

A total of fifty- five patients with both HL (62%) and NHL (38%) for baseline and response underwent an FDG-PET/ CT examination at Radiumhospitalet-Oslo University Hospital from August. 2020 to January. 2021.

For measurement of mediastinal blood pool aorta and liver was performed automatically, while measurement of lesions was performed manually. From these measurements, the SUV-maximum (max) and SUV mean were measured and the DS was calculated. We also evaluated the image quality using signal-to-noise ratio (SNR).

In this study, we examined the influence of different reconstruction combinations on FDG-PET / CT examinations for lymphoma patients to evaluate the effect of these on the quantitative measurements. We examined Q. Clear reconstruction and the updated EARL2-compatible reconstruction algorithm by comparing it with the EARL standard. As well as reduced recording time from 2,5 minutes (min) to 1,5 min on three different reconstruction combinations, EARL 1,5, Q. Clear 1,5 and EARL2- 1,5.

No personal sensitive information was used for this work and this study was approved by the privacy representative and by internal approval bodies at the clinic for radiology and nuclear medicine (KRN).

Results

For the calculation of SUV max and SUV average there was a statistically significant difference between the different reconstruction combinations. But no statistically significant difference between two different reconstruction combinations with full versus reduced recording time, EARL and EARL2. For SNR, showed a statistically significant difference between all the different reconstruction combinations with full versus reduced recording time. But not between standard reconstruction combination Q. Clear versus EARL.

Conclusion

Our findings show that the use of reconstruction EARL2 compliant provides higher SUV values and DS classification, compared to the EARL standard. This should be taken into account when SUV measurements and DS classification. Because the application of updated EARL2 standards will affect quantitative readings.

It is possible to reduce the recording time for EARL and EARL2 reconstructions from 2,5 min to 1,5 min in the FDG-PET / CT examination for the HL and NHL patient without compromising DS or image quality.

Keywords

Lymphoma, ¹⁸F-FDG-PET/ CT, Deauville score, Reconstruction algorithm, Recording time, Signal-to-noise ratio.

LISTE OVER FORKORTELSER

| Forkortelser | Beskrivelse |
|---------------------|---|
| PET/CT | Positron emission tomography/computed tomography |
| FDG | Fluorodeoxyglucose |
| HL | Hodgkins |
| NHL | Non- Hodgkins |
| SUV | Standardized uptake value |
| SNR | Signal- to -noise ratio |
| SD | Standard deviation |
| PSF | Point spread function |
| FWHM | Full width half maximum |
| DS | Deauville score |
| DC | Deauville kriteriene |
| Q.C | Q. Clear |
| VPFX | VUE Point FX (3D OSEM + TOF) |
| EARL | EANM Resarch Ltd |
| GE | General Electric |
| NEMA | The National Electrical Manufacturers Association |
| DMI | Discovery MI |
| LBS | Lutetium- based scintillators |
| TOF | Time-of-flight |
| TFOV | Transaxial field-of-view |
| AFOV | Axial field- of- view |
| LOR | Line of Response |
| REK | Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk |
| IHP | The International Harmonization Project |
| H0 | Nullhypotese |
| KRN | Klinikk for radiologi og nukleærmedisin |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| VOI | Volume- of- Interest |
| ROI | Region- of- Interest |

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|--|-----------|
| Sammendrag | 2 |
| Abstract..... | 4 |
| 1. INTRODUKSJON | 10 |
| 1.1 Kreft historikk | 10 |
| 1. 2 Noen viktige komponenter ved PET/CT..... | 10 |
| 1. 3.1 Problemstilling | 14 |
| 1. 4 oppgavens oppbygning og struktur | 15 |
| 1. 5 Malignt lymfom..... | 16 |
| 1. 5. 1 Hodgkins lymfom (HL) | 16 |
| 1. 5. 2 Non Hodgkins lymfom (NHL) | 17 |
| 1. 6 Bilde diagnostikk ved lymfom | 19 |
| 1. 6. 1 FDG- PET/CT baseline for lymfom | 19 |
| 1. 6. 2 FDG- PET/CT i respons vurdering etter terapi for lymfom | 20 |
| 1. 6. 3 Deauville score (DS)..... | 20 |
| 1. 7 Positron emission tomography (PET)..... | 21 |
| 2. Radioaktive desintegrasjon; positronemisjon, annihilasjon og deteksjon | 22 |
| 2. 1 PET annihilasjon | 22 |
| 2. 2 PET- måle prosessen..... | 23 |
| 2. 3 Positron emittere som brukes i biomedisin..... | 24 |
| 2. 4 Prinsipper for FDG PET/CT skannere..... | 24 |
| 2. 5 ¹⁸ F- fluorodeoxyglucose (¹⁸ F- FDG) | 25 |
| 2. 6 Ulike komponenter som kan påvirke PET- bilder..... | 27 |
| 2. 6 .1 PET- rekonstruksjoner med VPFX algoritme | 27 |
| 2. 6. 2 PET- rekonstruksjoner med Q.Clear (Q. C) algoritme..... | 28 |
| 2. 6. 3 Standard uptake value- (SUV) | 29 |
| 2. 6. 4 PET- bilderekonstruksjon ved bruk av Point spread function (PSF) | 30 |
| 2. 6. 5 Opptakstid under PET - skanneren..... | 30 |
| 2. 6. 6 Time-of-Flight (TOF) og bruks område | 31 |
| 2. 6. 7 Bildematerise, Pikel | 31 |
| 2. 6. 8 Måling av blodsukker nivået- PET/CT | 32 |
| 2. 2 9 Andre komponenter som bør være skjent for optimalisering av PET/CT | 32 |
| 2. 3 Formålet med forskningsstudien | 34 |
| 3.0 METODE OG MATERIALER..... | 36 |
| 3. 1 Forskningsmetode og design..... | 36 |
| 3. 2 Forskningsmateriale..... | 36 |
| 3. 2. 1 Administrering av FDG | 37 |
| 3. 2. 2 PET/CT undersøkelse, hybride skannere..... | 38 |
| 3. 2. 3 Hvordan foregår PET/CT- undersøkelsen?..... | 39 |
| 3. 3 Pasientutvalg for lesjon målinger..... | 42 |

| | |
|--|--------------|
| 3. 4 Rekonstruksjon og analyse | 43 |
| 3. 5 Bildeanalyse og målinger..... | 44 |
| 3. 6 Statistisk analyser av innsamlede data | 46 |
| 3. 6. 1 Statistisk analyse for SUV- maks og SUV- gjennomsnitt | 46 |
| 3. 6. 2 Statistisk analyse | 47 |
| 3. 6. 3 Klassifisering av Deauville score..... | 47 |
| 3. 7. 3 Signal to noise ratio (SNR), som mål på bildekvalitet..... | 48 |
| 3. 8 Eventuelle etiske og juridiske forhold..... | 49 |
| 4. RESULTAT..... | 50 |
| 4. 1 Pasientgrunnlag for denne studien | 50 |
| 4. 2 Test for normalitet for beregning av SUV- maks, SUV- gjennomsnitt og Signal- to- noise ratio (SNR)..... | 51 |
| 4. 3 SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdier med full opptakstid | 51 |
| 4. 4 SUV- maks for lesjoner med full og redusert opptakstid..... | 52 |
| 4. 4 SUV- gjennomsnitt for lesjoner med full og redusert opptakstid..... | 54 |
| 4. 5 Signal-to noise ratio (SNR) i lever..... | 56 |
| 4.6 Mål på bildekvalitet..... | 59 |
| 4.7 Deauville scoring..... | 62 |
| 4. 8 Eksempler på overensstemmelser eller uoverensstemmelse resultat ved klassifisering av DS..... | 65 |
| 4. 8. 1. En god overensstemmelse for DS | 65 |
| 4. 8. 2 En uoverensstemmelse resultat med varierende DS..... | 66 |
| 5. DISKUSJON | 67 |
| 5. 1 Påvirkning av ulike rekonstruksjonskombinasjoner på SUV- verdier | 67 |
| 5. 2 Implementering av nye parametere TOF og PSF- i moderne PET/CT- skannere..... | 68 |
| 5. 3 Endringer i SUV- verdier som følge av forskjellige opptakstider | 70 |
| 5. 4 Optimalisering og besparelser ved reduisering av opptakstiden i PET/CT- skanner..... | 71 |
| 5. 5 Variasjoner i SNR- og bildekvalitet | 72 |
| 5. 5. 1 Bruk av forskjellige betanivåer kan påvirke bildekvalitet..... | 74 |
| 5. 6 Forskjellige rekonstruksjonsparametere kan påvirke Deauville score | 76 |
| 5. 7 En sammenligning mellom tre ulike rekonstruksjonskombinasjoner | 78 |
| 5. 8 Begrensninger ved denne studien..... | 79 |
| 5. 9 Videre forskning..... | 81 |
| 6. KONKLUSJON..... | 82 |
| Litteraturliste | |
| VEDLEGG:..... | |
| Vedlegg 1: Personvernombudets godkjenning | |
| Vedlegg 2: godkjenning fra klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)..... | |
| Vedlegg 3: ¹⁸ F- FDG- dose for voksne..... | |

LISTE OVER FIGURER

| | | |
|------|--|----|
| 1.1 | Et representative eksempel på en pasient med Hodgkin lymphoma HL..... | 8 |
| 1.2 | Et representativt eksempel på en pasient med Non- Hodgkins lymfom NHL..... | 9 |
| 1.3 | En figur viser prinsippet ved positron emisjon og interaksjon med vev..... | 14 |
| 2.4 | Et representativt eksempel på en lymfom pasient. PET- bilder med ulike rekonstruksjonskombinasjoner..... | 26 |
| 3.5 | Bilde av helkroppssammenligning. A- Lavdose CT- skann. B- PET-skann..... | 28 |
| 3.6 | Koronale bilder, med normalt FDG-PET/CT opptak..... | 30 |
| 3.7 | Et representativt eksempel på hvordan (VOI) ble tegnet inn manuelt..... | 35 |
| 3.8 | plassering av VIO i referanseorgan og lesjoner..... | 36 |
| 4.9 | Boksplotter for beregning av SUV- maks og SUV- gjennomsnitt | 42 |
| 4.10 | Boksplotter for beregning av SUV- maks..... | 44 |
| 4.11 | Boksplotter for beregning av SUV- gjennomsnitt..... | 46 |
| 4.12 | Fire grupper av boksplotter for SNR | 48 |
| 4.13 | En illustrasjon av en Hodgkin- baseline pasient | 51 |
| 4.14 | En illustrasjon på en Hodgkin- baseline pasient med ulike betanivåer..... | 52 |
| 4.15 | Stor overensstemmelse i DS..... | 56 |
| 4.16 | Et representativt eksempel på en pasient som hadde like/ ulike DS skåring..... | 57 |

LISTE OVER TABELLER

| | | |
|------|---|----|
| 1.1 | Deauville fem-punkts skala fra Deauville scoring (DS) (1, 2, 3, 4,5) | 11 |
| 3.2 | En modifisert tabell for administrering av radioaktive stoffet FDG..... | 28 |
| 3.3 | A- En modifisert tabellen for lavdose CT protokoll delen av FDG- PET/CT..... | 31 |
| 3.3 | B- En modifisert tabell for PET- skann delen av FDG- PET/CT..... | 32 |
| 3.4 | Viser 6- forskjellige rekonstruksjonskombinasjoner med ulike parametere..... | 34 |
| 3.5 | Viser kvantitative målinger av lesjoner for de 6- ulike rekonstruksjonskombinasjoner | 37 |
| 4.6 | Gir en oversikt over resultatet fra Wilcoxon Signed Ranks. Test for beregning av SUV-maks verdier..... | 45 |
| 4.7 | Gir en oversikt over resultatet fra Wilcoxon Signed Ranks. Test for beregning av SUV-gjennomsnitt | 47 |
| 4.8 | Verdier fra referanseorgan lever, gjennomsnitt delt på SD for å tildele en SNR..... | 47 |
| 4.9 | En oversikt over resultatene for beregning av Signal- to noise ratio (SNR)..... | 49 |
| 4.10 | Tabell (A, B, C, D og E) viser en oversikt over antall pasienter klassifisert som DS2–DS5..... | 53 |

Liste over skjemaer/ Flytdiagram

| | | |
|-----|--|----|
| 3.1 | Viser kort det klinisk forløpet for gjennomføring av FDG- PET/CT undersøkelse..... | 27 |
| 3.2 | Viser en oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier for pasient utvalget..... | 33 |
| 4.3 | Viser logistikk med antall inkluderte og ekskluderte pasienter i de ulike kategoriene..... | 41 |

1. INTRODUKSJON

1.1 Kreft historikk

Kreft er en fellesbetegnelse på cirka (ca.) 200 forskjellige typer kreftsykdommer (1, 2). Lymfom er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet (3). Denne sykdommen skiller seg fra andre kreftsykdommer, men det finnes også en rekke fellestrekk mellom de ulike kreftformene. Tradisjonelt har man antatt at kreft forårsakes grunnet menneskes levemåte og genetikk, noe som kan ha direkte eller indirekte sammenheng med sykdommen. Kreft er den vanligste dødsårsaken i Norge etter hjerte- og karsykdommer, og hvert år dør over 10 000 nordmenn av kreft. Kreftforeningens statistikk viser at 34 979 mennesker i Norge fikk kreft i 2019. Blant disse var det 18 706 menn, og 16 273 kvinner. Andelen som overlever etter kreftsykdom er i dag 3 av 4 (1). Blant alle nye tilfeller av lymfom i 2019, var det 146 tilfeller av HL. Samtidig var det 1 157 tilfeller av NHL, som altså utgjorde den største gruppen(3). Behandlingen av kreft kan være problematisk. Dette skyldes at svulstene vanligvis oppdages etter at de har begynt å gi symptomer. Det kan ta opptil 20 år fra første feil ved celledeling finner sted, til svulsten kan detekteres (1). Metoder som kan detektere sykdom på et tidlig tidspunkt er således av stor betydning.

1. 2 Noen viktige komponenter ved PET/CT

Gjennom årene har PET/ CT vist seg å være en nyttig bildemodalitetsteknikk for diagnostisering og klassifisering av en rekke forskjellige maligniteter (4). For eksempel kan CT-skann vise den anatomiske strukturen, mens PET- skann gjør det mulig å fremstille metabolske bilder. Introduksjonen av kombinasjons-modaliteten PET/CT-skannere og nyere teknologiske fremskritt som Time of Flight (TOF), Point spread function (PSF) og nye rekonstruksjonsmetoder har gitt bedre bildekvaliteter og mulighet for deteksjon av sykdom på et tidligere tidspunkt (5).

I en tidligere studier av Panin *et al.* (6) viser at modelleringen av punkt sprede funksjon (PSF)- rekonstruksjon kan medføre til en bedre rommelig oppløsning gjennom Field of- view (FOV) (6). I tillegg Jakoby *et al.*(7) viser at en forbedring i rommelig oppløsning er proporsjonalt med en økning i bildekontrast til støy (7). Samlet sett utviklingen i PET/CT- gjør det mulig å tilby gunstig bildekvalitet og bedre definering av mållesjoner, og da spesielt små lesjoner. Dette skyldes mer presis kvantifisering av opptaket av radiofarmaka(8).

Bildeteknikken inkluderer bruk av det radioaktive stoffet FDG- for å kunne overvåke respons på terapi hos majoriteten av lymfom pasienter med HL eller NHL (9, 10). FDG- injiseres i en plastkanyale (veneflon) i en blodåre- vanligvis armen. Under PET- skanning registreres strålingen, og viser hvordan FDG fordeler seg i kroppen. Celler med økt eller høy glukosemetabolisme tar opp FDG- og identifiserer på PET- bildene. Dersom opptaket av FDG- fordeles til områder som normalt ikke har fysiologisk glukoseopptak i kroppen, vil dette som regel være et tegn på en sykdom (11).

Ly *et al.* (8) anbefaler bruk av Deauville kriteriene (DC) med Deauville skår (8) foreslått etter den første internasjonale workshop om respons evaluering i 2009 (12). DS er inndelt i femnivåer av opptak, og sier noe om hvorvidt pasienten responderer på behandling eller ikke. DS er et klinisk verktøy som er basert på sammenligning mellom det meste intense opptaket av FDG i lymfommanifestasjoner, og opptaket i referanseområder i lever og aortabuen. En skår på DS1 betyr ingen gjenværende opptak. Skår DS2 representerer opptak \leq mediastinum. Skår DS3 er opptak $>$ mediastinum, men \leq lever. Skår DS4 er moderat økt opptak sammenlignet med leveren. Ved skår DS5 er det markert økt opptak sammenlignet med leveren og eller nye lesjoner (13). Toledano *et al.* (14) DS5 defineres som to ganger $>$ SUV verdien i normal lever og eller progresjon av lesjonene (14). Ved hjelp av denne metoden blir lymfom pasienter kategoriseres som enten respondere eller ikke-respondere (8)

1. 3 Bakgrunn og problemstillingen

Fremskritt innen bildebehandling PET/CT- er avgjørende for lymfom pasienter og deres sykdomsforløp (10, 15). Disse fremskrittene inkluderer blant annet innføring av nye teknologiske bedringer og bedret prosesseringsverktøy og bildekonstruksjoner. Noe som åpner for bedre bildekvaliteter og mer nøyaktig bildebehandling som ble nevnt tidligere (5). Hensikten er å bedre og optimalisere behandlingen for pasientene (13). Caribé *et al.*(16) beskriver hvordan PET/CT-teknologi forbedres kontinuerlig og nye systemer kombineres også med nye forbedring i bildekonstruksjon (16). Det er blant annet kontinuerlig utvikling av nye digitale PET-detektorer. Under rekonstruering av PET-bilder benyttes axial FOV eller aksial synsfelt, og PSF (17). Imidlertid vil dette medføre endringer i kvantitative verdier og de kan også påvirke kvalitative vurderinger som viktig gjør betydningen av at slike teknologiske nyvinninger må testes og klinisk valideres. Viktige komponenter i PET/CT-avbildningen, som bildeoppløsning, støy og den kvantitative nøyaktigheten til PET, vil bli påvirket av maskinvaren og av rekonstruksjonsmetoder (16).

En mye anvendt målemetode med PET- er Standardized uptake value (SUV) – den standardiserte opptaksverdien. SUV er en semi- kvantitativ måling av opptak av radiofarmaka, eller måling av glukosemetabolisme ved FDG- PET (8).

SUV er definert ved (18):

$$SUV = \frac{Tumoraktivitet\left(\frac{Bq}{mL}\right) \times kroppsvekt(g)}{injeksjons\ dose(Bq)} \quad [1]$$

Slike kvantitative målinger har vist seg å være et godt og objektivt supplement innen diagnostikk. Likevel gjenstår det en rekke uavklarte spørsmål. Moderne PET-skannere har for eksempel rekonstruksjonsalgoritmer som vil kunne påvirke SUV- verdier (19).

Reprodusertbarhet av SUV- verdier blant forskjellige sentere er fortsatt en utfordring (20). Variasjoner i SUV kan imidlertid være forårsaket av flere faktorer (19). Eksempler på biologiske avvik som påvirker SUV- variabiliteten er pasientens blodsukkernivå og metabolske hastighet, tiden fra injeksjon til bildeopptak samt riktig måling av pasientens vekt. Følgelig kan man oppnå variabel kvantifisering i lesjoner og referanseorganer. Dette kan skape usikkerhet ved klassifisering og skåring av DS, og ha påvirkning på valgt

behandlingsstrategi. Det er således viktig å være klar over mulige påvirkninger av kvalitativ og kvantitativ vurdering ved bruk av ulike PET/CT-skannere med ulike rekonstruksjonsalgoritmer, der resultatene skal sammenlignes på tvers av skannere og sykehus(8).

Ny utvikling i maskinvare til PET/CT- skannere og tilgjengeligheten av ulike rekonstruksjonsmetoder krever en kontinuerlig oppdatering (21). Det europeiske EARL-akkrediteringssystem er et initiativ fra European Association of Nuclear Medicine (EANM), for opprettelsen av et akkrediteringssystem som gjør at resultatene fra forskjellige institusjoner og PET/CT- skannere kan beregne like SUV- resultater og bidra til reproduserbarhet over tid (2). Derfor er det viktig at dette vurderes riktig spesielt når multisenterdata er ønsket.

Både EANM, American College of Radiology (ACR), American Association of Physicists in Medicine (AAPM), Radiological Society of North America (RSNA) og Society of Nuclear Medicine og Molecular Imaging (SNMMI) har som formål å redusere variasjoner av kvantifisering som muliggjør sammenlikning og multisenterstudier. I følge Kaalep *et al.* (19) resultater og erfaringer med disse ulike programmene er beskrevet detaljert av Scheuermann *et al.*(22) Sunderland *et al.* (23)og Kaalep *et al.* (24).

Smith- Bindman *et al.* (25) viser at eksponering for ioniserende stråling har blitt omtrent fordoblet i løpet av de siste tiårene, og konkluderer i en randomiserte kliniske studien med at eksponering for unødvendig stråling fra medisinsk bildebehandling er et kvalitetsspørsmål. Ioniserende stråling kan gi sekundær kreft (25), og Huang *et al.*(26) fremhever også denne problematikken og betydningen av ALARA prinsippet (as low as reasonably practicable). Forfatterne hevder også at et PET/CT- undersøkelse er en tidskrevende prosedyre, og at en redusert skanningstid vil forbedre pasientens komfort (26).

1. 3.1 Problemstilling

Bruken av PET/CT har økt signifikant i de senere årene, og utvikling av nye parametere og bruk av ulike rekonstruksjonsalgoritmer har blitt introdusert. Ny utvikling i maskinvare til PET/CT- skannere og tilgjengeligheten av ulike rekonstruksjonsmetoder utfordrer EARL-kriteriene til å oppdateres ofte. Videre fordrer dette kjennskap til og kunnskap om utviklingen og endringer, fordi dette kan påvirker tolkningskriterier dersom tidligere anvendte kvantitative og visuelle kriterier blir brukt uten tilpasning til de nye bildeteknikker.

Forbedret ytelse i moderne PET/CT- skannere kan gi redusert opptakstid uten å gå på bekostning av diagnostiske bildekvalitet. Dette påvirker i stor grad den kliniske arbeidsflyt og selve undersøkelsestiden for pasienten har kunnet reduseres. Pasientene ønsker en komfortabel skanneropplevelse med minimal eksponering for stråling. Lymfom pasienter gjennomgår flere PET/CT undersøkelser gjennom sitt sykdomsforløp og lavest muligstrålebyrde og/eller redusert opptakstid, uten å gå på kompromiss med kvaliteten. En tilleggseffekt er mulighet for å øke antall pasient som kan undersøkes per dag på levert mengde radioaktivitet FDG.

Problemstilling for denne forskningsstudiet er:

Hvordan valg av PET- rekonstruksjonsparametere og opptakstid påvirker opptaksmålinger SUV- og resultatet av Deauville score?

1. 4 oppgavens oppbygning og struktur

kapittel 1 og 2: Teori, forskning av tidligere og nåværende studier.

Her ønsker vi å presentere oppgavens formål og problemstillingen, teori, blant annet forskning studier som vi synes er relevant for å belyse vår problemstilling:

Hvordan valg av PET- rekonstruksjonsparametere og opptakstid påvirker opptaksmålinger SUV- og resultatet av Deauville score?

Kapittel 3: Metode og materialer

Her vil vi beskrive forskningsmetode og materialer som ble benyttet for analyse og innsamling av data. Ved hjelp av figurer, tabeller og flytskjema.

Kapittel 4: Resultater.

Her kommer vi til å oppsummere funnet våres, ved å presentere og redegjøre for dem, i tillegg forklare og vurdere dem.

Kapittel 5: Diskusjon.

Hoved delen av oppgaven vil bli diskutert her, etter funn og bruk av relevante forsknings studier og teorier. Samt sammenligne våres funn med andres resultater. Med eventuelle streke og svake sider. Hva som kunne gjort annerledes. Med eventuelle anbefalinger for videre forskning.

Kapittel 6: Konklusjon.

I siste kapittel vil de ulike rekonstruksjonskombinasjonene bli vurdert. Vi kommer til å avslutte oppgaven med en oppsummering om bruk av ulike parametere som påvirker nye og dagens standard rekonstruksjonsmetode innen nukleærmedisin, for en FDG- PET/CT hellkroppss undersøkelse, ut ifra relevante resultater som bekrefter vårt funn.

1. 5 Malignt lymfom

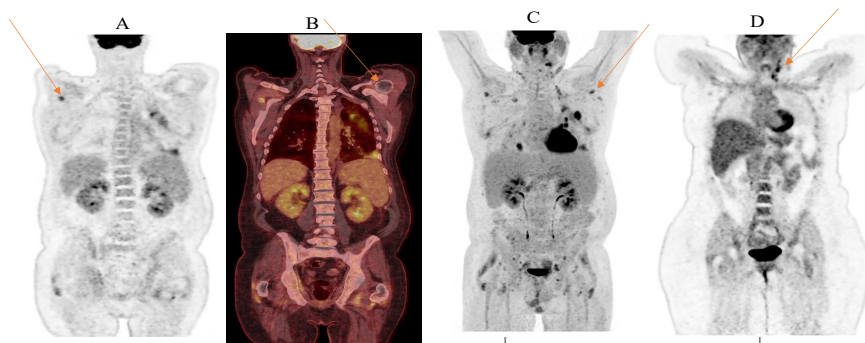
Malignt lymfom (lymfekreft) er en samlet betegnelse på kreftsykdommer som oppstår i kroppens lymfeceller, og den kan oppstå overalt i kroppen. Eksempelvis i beinmarg, blod, lymfeknuter og milten. Lymfomer er kjennetegnet som en heterogen gruppe med ondartede lymfoproliferative prosesser som varierer i klinisk utvikling og respons på behandlingen (27) figur (1.1). Lymfom klassifiseres i to hovedgrupper, HL og NHL. Hovedgruppene deles videre inn i undergrupper, med betydning for behandling og prognose. Fem av undergruppene er Hodgkin lymfom, de resterende under non-Hodgkin lymfom (28).

1. 5. 1 Hodgkins lymfom (HL)

HL har navnet etter Tomas Hodgkin som beskrev sykdommen som en rekke unormale lymfeknuter i lymfesystemet samt i milten noe som ikke kunne beskrives som en normal tilstand allerede tilbake på 1830-tallet (29). HL er et mindre vanlig B-celle lymfom med 79 990 nye tilfeller (utgjør 0,4% av alle nye svulster), videre står HL for 26 167 dødsfall noe som representerer (0,3% av alle kreftdødsfall) over hele verden i 2018 (30). EL- Galaly og kollegaer (31) beskriver HL som en kreftsykdom med god prognose med 82% til 90% overlevelse for pasienter i tidligstadium. Men når det gjelder avanserte stadium vil den kreve en langvarig behandling med for eksempel cellegift, men også denne med relativt god prognose (31). Fordeling av denne type lymfekreft vil være aldersrelaterte og den vil variere med kjønn og land (30). Sykdommen er vanligvis mer alminnelig hos menn enn hos kvinner. I Norge får cirka 140 barn kreft hvert år, og hos ca. 1,8 barn er per 100 000 for lymfekreft (32). Forekomsten av NHL er mere vanlig hos barn enn HL. Ettersom forekomsten av HL øker med økende alder, er den en mer vanlig krefttype for aldersgruppe mellom 15 til 19 år (33). I følge Termuhlen *et al.* HL er mindre vanlig hos barn, i tråd med Zhou, *et al.* (30) forelegget epidemiologiske studier som legger frem funn på at HL er en sjelden sykdom hos barn under 5 år, samt relativt sjelden hos voksne. Insidensen er derimot økende blant ungdommer i alderen 15-19 år i USA (30).

Behandlingen av lymfekreft er basert på en vurderingsplan utarbeidet i et tverrfaglig team og i samarbeid med pasienten. Nukleærmedisiner og radiolog er representert i det tverrfaglige teamet som møtes i multidisiplinære møter (MDT møter) ukentlig. Funn ved bildediagnostikk står sentralt i diskusjonen og vurderingen av behandlingsstrategier.

Behandling av HL, nærmere 90 % av pasienter med HL helbredes. Kombinasjonskurer med cellegift har markant bedret overlevelsen, og de siste ti årene er også antistoffbehandlingen blitt viktig i behandlingen av noen typer av HL. Tidligere ble det gitt mest strålebehandling ved begrenset sykdom, men det ga mange langtidsbivirkninger. Strålebehandling med mindre strålefelt og lavere dose kombineres derfor med cellegiftbehandling. Ved mer utbredt HL gis cellegiftbehandling(34).



Figur: (1.1)

Et representative eksempel på en pasient med Hodgkin lymphoma (HL).

Bilder er lånt fra Nukleærmedisin avdeling, Radiumhospitalet. Pilene viser opptak i HL lymfommanifestasjoner.

A- PET- bildet baseline- (før behandlingsstart)

B- PET og CT,

C- Maximum Intensity Projection (MIP) Maksimal intensitetsprojeksjon og

D- PET- respons-pasient.

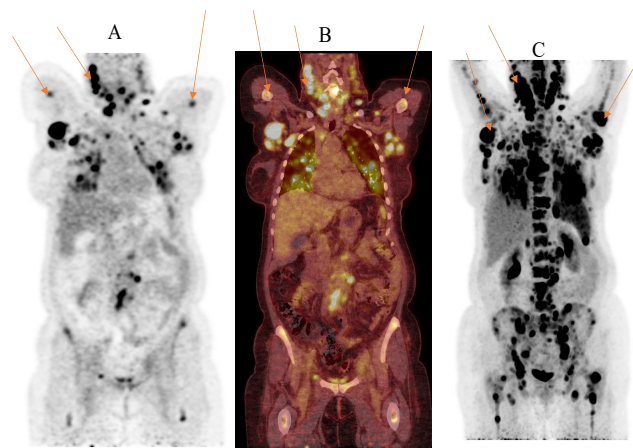
1. 5. 2 Non Hodgkins lymfom (NHL)

Den andre hovedtypen av lymfekreft blir kalt for Non Hodgkins lymfom (NHL) figur (1.2). I følge Sapkota *et al.* (35) NHL er et neoplasma av lymfoide vev, som opprinnelig stammer fra B-celleforløpere, modne B- celler, T-celleforløpere og modne T-celler. Videre kan denne typen deles inn i to grupper, indolent og aggressive, basert på sykdoms progresjon (35).

McCarten *et al.* (29) redegjør også for at NHL er en type lymfekreft, som refererer til en rekke subgrupper. Disse subgruppen består av mer enn 60 typer lymfomer (29). Sykdommen rammer også barn, og representerer ca. 7-10% av maligniteter, og er den fjerde vanligste kreftsykdom hos barn (36).

Forekomsten av NHL varierer betydelig mellom populasjoner. Sykdommen er litt mer vanlig hos menn enn hos kvinner, i 2019 fikk 662 menn og 495 kvinner diagnosen. I en studiet om forekomst av NHL konkluderer forfatterne med at både forekomsten og dødeligheten varierte mellom land i Sentral- og Sør- Amerika. NHL- er den tiende hyppigste kreftdiagnose og den ellefte kreftsykdom som medfører dødeligheten i verden. NHL stod for ca. 400 000 nye tilfeller og 200 000 dødsfall i 2012 (37). I følge Kreftregisteret var det 1157 som fikk diagnosen NHL i Norge(38).

Behandling av NHL, bedret diagnostikk og mer intens innledende behandling med kombinasjonscellegifter og introduksjon av monoklonale antistoffer har bedret behandlingsresultatene av NHL – også for de aggressive typer. Tidlig komplett remisjon, gir sjansen for bedret langtidsoverlevelse. Nå helbredes ca. 50 til 60 % av pasientene med de aggressive NHL. For langsomt voksende, mindre aggressive (indolente) NHL, foreligger også nye behandlingsprinsipper under utprøving som gir indikasjon på en forlenge totaloverlevelsen (39).



Figur: (1.2)

Et representativt eksempel på en pasient med Non- Hodgkins lymfom (NHL) baseline.

Bilder er lånt fra nukleærmedisin avdeling, Radiumhospitalet. Pilene viser opptak i NHL lymfommanifestasjoner.

A- PET- bildet,

B- Et tilsvarende PET/CT bildet og

C- Maximum Intensity Projection (MIP) Maksimal intensitets projeksjon.

1. 6 Bilde diagnostikk ved lymfom

FDG-PET/CT er en bildetakningsmetode som i økende grad anvendes for klassifisering og i oppfølging av pasienter med lymfom. Tolkningskriteriene for behandlingsrespons ved HL, og visse typer NHL, er standardiserte gjennom et sett kriterier som kalles Deauville kriteriene. Deauville kriteriene definerer et skåringssystem fra 1 til 5 basert på opptak i lymfommanifestasjonene sammenliknet med opptak i referanseområder i lever og blod. Dette omtales i mer detaljert senere. Deauville kriteriene er internasjonalt akseptert, og anvendes ved alle sentra som behandler lymfom pasienter (13, 40).

Wang *et al.* (28) poengterer i sitt arbeid at behandlingen av lymfekreft krever nøyaktig plan for staging helt fra starten av sykdomsforløpet siden dette er av stor betydning for optimal og riktig behandling og senere prognostisering. Wang *et al.* (28) og Barrington (10) presenterer viktigheten av FDG -PET/CT som en bildemodalitetsteknikk for pasienter med lymfom. Denne bildeteknikken er sensitivt for både deteksjon av nodale (i lymfeknuter) og ekstra nodale (utenfor lymfeknuter) lymfomanifestasjoner. Med FDG- PET/CT oppnås både metabolsk og morfologisk informasjon, og metoden anvendes for både HL og NHL (10, 28).

FDG- PET/ CT brukes for overvåkning og vurdering av behandlingseffekt til både voksne og barn med HL og for flere typer NHL. Videre anvendes FDG- PET/CT for å vurdere sykdomsprogresjon og ved mistanke om tilbakefall eller residiv (10).

1. 6. 1 FDG- PET/CT baseline for lymfom

Vassilakopoulos *et al.* (41) fremhever at FDG- PET/CT har en viktig rolle i klinisk rutinemessig bruk hos pasienter med HL. Bildeteknikken anvendes i en økende grad for både baseline- staging og slutt responsvurdering. Metoden er sterkt anbefalt av de publiserte retningslinjene fra 2014 for baseline staging og slutt responsvurderinger Det er fortsatt knyttet noe usikkerhet til interim evaluering (evaluering under pågående behandling)grunnet den høye frekvensen av falske positivt svar (41). Deres konklusjon er likevel at FDG- PET/CT har en overlegne rolle når det gjelder å detektere lymfommanifestasjoner hos pasienter med lymfom (41). For eksempel dens viktige rolle for HL baseline pasienter i diagnostisering, slik at behovet for benmargsbiopsi (BMb) kan elimineres (13). FDG- PET/CT har bedre sensitivitet enn BMb (41). I en studie av El-Galaly *et al.* (31) med 454 HL-pasienter som ble

undersøkt med både FDG- PET/CT og BMb, var det dobbelt så mange tilfeller som fikk påvist (18%) affeksjon av benmarg med FDG- PET/CT mens kun (6%) fikk positive svar når BMb ble anvendt (31).

1. 6. 2 FDG- PET/CT i respons vurdering etter terapi for lymfom

Tidligere var respons evaluering av lymfom behandling basert på det International Workshop Criteria (IWC) (1999). IWC tar utgangspunktet i målinger av lesjonstørrelser fra CT- bilder, beinmargbiopsi samt klinisk og biokjemisk informasjon. Introduksjonen av FDG- PET/CT har revolusjonert håndteringen av lymfom pasienter og er et nyttig funksjonelt bildebehandlingsverktøy for både staging, restaging og responsvurdering hos denne pasientgruppen. FDG- PET/CT avbildningens bidrag i definisjonen av PET- positivitet hos pasienter med lymfom står sentralt og er avgjørende for behandlingsvalg og oppfølging (42).

1. 6. 3 Deauville score (DS)

DS) har sin opprinnelse fra First International Workshop on PET in Lymphoma som fant sted i Deauville, Frankrike i 2009. Deauville fem-punkt skala er et standardisert klinisk verktøy som ble anbefalt til å bruke hos pasienter med lymfom tabell (1.1)(13, 27). DS sier noe om hvorvidt pasienten responderer på behandling eller ikke. DC anbefales brukt ved svarvurdering i internasjonale retningslinjer (10).

Tabell: (1.1)

Deauville fem-punkts skala fra Deauville scoring (DS) (1, 2, 3, 4, 5).

En illustrering av (DS) tabellen brukes for diskriminering mellom respons eller ikke- respons. Respons kategorien er vanligvis definert som DS1, DS2, og DS3. Mens DS4 og DS5 faller under kategorien ikke respons(10).

| Score/ Skår | Definisjon |
|-------------|---|
| 1 | Ingen opptak |
| 2 | Opptak \leq mediastinum |
| 3 | Opptak $>$ mediastinum men \leq lever |
| 4 | Moderat økt opptak sammenlignet med leveren |
| 5 | Markert økt opptak sammenlignet med leveren og eller nye lesjoner |

FDG- PET/CT og angivelse av DS kan med god sikkerhet angi respons på behandlingen hos HL og aggressive NHL pasienter. Metoden egner seg også godt for deteksjon av sykdomsprogresjon (13, 27) og redisiv. DS er basert på sammenligning mellom FDG opptak i lymfomanifestasjoner , og opptak i referanseområdene lever og blod (aorta)(10). DS skiller mellom respondere som er definert fra DS1 – DS3 og non-respondere definert som DS4 og DS5(43). Fem punkt skalaen basert på DC, anbefales av enkelte grupper brukt ved endt behandlingsvurdering både for nodale og ekstranodale lymfomanifestasjoner (42), men i følge DC er DS utarbeidet kun for nodale manifestasjoner og ved Radiumhospitalet og i Oslo Universitetssykehus skåres kun nodale lesjoner.

1. 7 Positron emission tomography (PET)

PET- er en nukleærmedisinsk bildeundersøkelse. PET- tilbyr relativt god informasjon om aktiviteter av bestemte fysiologiske prosesser i kroppen. Samt bruken innen onkologiske sykdommer. Dette gjelder blant annet innen diagnostikk av kreftsykdommer, bildeveiledet terapiplanlegging- innen stråleterapi og kirurgi. I tillegg som et videre tiltak for oppfølging av pasienter etter endt behandlingen. I følge Krishnamoorthy *et al.* (44) utformingen eller design av PET- modaliteten har utviklet seg kraftig i de siste ca. 30 årene. Og det tekniske fremskrittet førte til utvikling av multi- modalitetsbildesystemer. Altså en kombinasjonsmodalitet der PET og CT i kombinerte PET/CT skannere for å danne en helkroppsbilder. Fremskritt innen PET-instrumentering innebærer inkludering av TOF, nye detektorer og PSF (44).

2. Radioaktive desintegrasjon; positronemisjon, annihilasjon og deteksjon

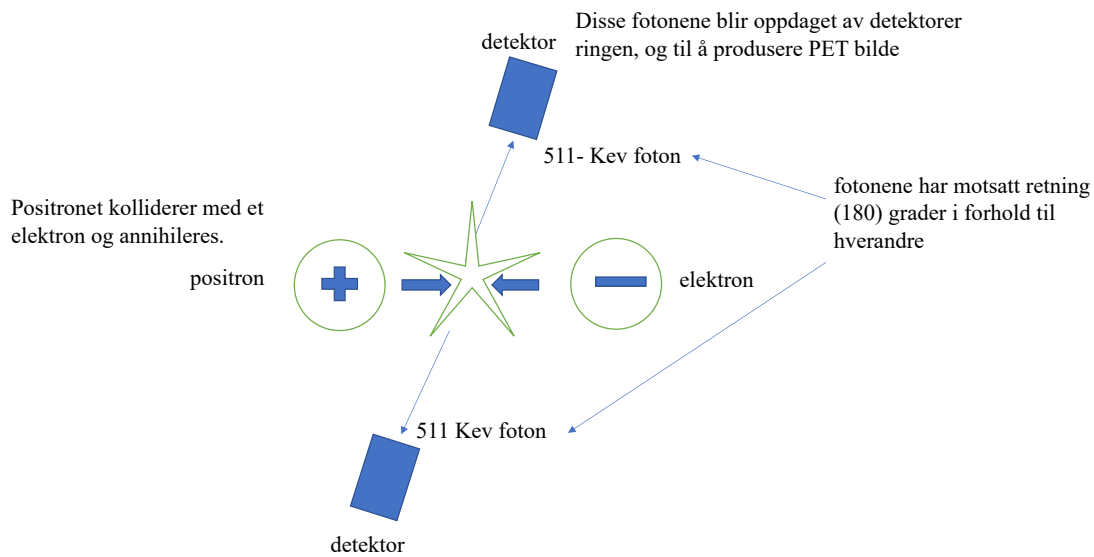
I dette kapitlet starter vi først med teorien om de tekniske grunnleggende for bildedannelses prosessen. Men vi ønsker å understreke på teorier om den moderne hybride modaliteten PET/CT, og rekonstruksjonsparametere som vil påvirke PET- bilder.

Moore & Park (45) radioaktive elementer finnes i mange ulike typer, disse blir kalt for radionuklider. De har i tillegg ustabile kjerner, og har høy energi. Gjennom en mekanisme disse bestanddelene kan bli til et mere stabile kjerner. Slike elementer blir definert i forhold til måten de transformere seg på, slik ved protoner og nøytroner. Altså den kan beskrives som en transformasjon fra en høyere energi og ustabile tilstand, til en lavere energi og mere stabil tilstand. Med en total masseenergi som er mindre enn den opprinnelige radionukliden. Stabile kjerner har vanligvis nesten den samme mengde med antall protoner og nøytroner i kjernen, mens ustabile kjerne er preget av et overskudd, med antall protoner eller nøytroner. I slike tilfeller kalles tilstanden for radioisotoper, for eksempel ved jod- 123 og jod- 125. Disse radioisotopene har for eksempel samme antall protoner, men varierende antall nøytroner. Kjernen består av et atomnummer, Z som er antall protoner i kjernen. Mens A er massetall og summen av antall protoner og nøytroner i kjernen(45).

2. 1 PET annihilasjon

PET- måler den kvantitative fordelingen av positronemitterende sporstoffet i levende vev. PET- systemet er avhengig av annihilasjons prosessen, for å kunne detektere gammastrålingen som generes som følge av positron desintegrering (46). Men ettersom positron har en kort rekkevidde i vevet som er på (mindre enn noen få millimeter), dette vanskeliggjør å penetrerer pasientens kropp. Derfor positron i seg selv ikke kan anvendes direkte til å danne PET- bilder (47).

En annen viktig trekk er at positron er antipartikkel til elektronet, og har samme masse, men motsatt elektriske ladninger. Positron gjennom en vekselvirknings prosess, der positron mister sin opphavs energi innen en millimeter avstand, vil den gjennomgå annihilasjon med et fritt elektron. Og som et resultat sendes ut de to gamme stråler. Disse gamme strålene, eller massen av protoner og elektroner omdannes til energi i form av to fotoner. Energien på disse fotonene tilsvarer 511 KeV ved annihilasjon figur (1.3). Med en vinkel mellom fotonene på 180 graders, men med motsatt retning til hverandre(48)



Prinsippet ved positron emisjon og interaksjon med vev.

Figur: (1.3)

En skjematisk figur (tegnet selv) viser prinsippet ved positron emisjon og interaksjon med vev.

Positronet kolliderer med et elektron og annihileres. Dermed skytes to anti-parallelle fotoner med en energi på 511keV, fotonene har motsatt retning (180) grader i forhold til hverandre. Disse fotonene blir oppdaget av detektorer ringen, og til å produsere PET bilde (49)

2. 2 PET- måle prosessen

Gammastrålingen fra PET- som kan oppdages av detektoren og vil være avhengig av henfall modus. Og emitterte stålingen består av negativ ladete partikler med masse, slike som ved elektroner. Eller ladete partikler med elektron med masse, og har positiv ladning kalles positroner. Men det finnes også partikler med null/ingen masse og da kalles for fotoner, som er grunnleggende partikkel av elektromagnetisk stråling (45).

Under en PET- skanner deler av pasientens kropp er omgitt av en ringdetektor. PET- bildene blir produsert ved at strålingen fra de to fotonene med energi 511KeV fanges opp i en detektor ring. Det er mange mulige Line- of responser (LOR) i en PET- skanner, grunnet detektor plassering i koincidens sammen med de andre detektorer. Og ved hjelp av linjen som oppstår mellom fotonene når de fanges opp av to detektorelementer, da kan man beregne LOR mellom hvilke to detektorelement annihilasjonen mest sannsynlig har oppstått (47).

De LOR som er koblet en enkelt detektor til alle detektorene på motsatt siden av pasienten. Men LOR registrering av desintegrasjoner under tilegnelse av PET data vil variere. Den vil være avhengig av distribusjon av radioaktive stoffet i pasientens kropp. Etter endt PET-opptaket antall tellinger som vil hver LOR har registrert vil være proporsjonalt med integrale av radioaktivitetskonsentrasjonen langs den LOR. Dermed bildeintensiteten i rekonstruert PET-bilder vil være proporsjonal med konsentrasjonen av radioaktivitet i regionen. Dette kan måles med enheten per sekund per ml (Bq / ml), eller mCi / ml (hvor 1 mCi $\frac{1}{4}$ 37 kBq) (47).

2. 3 Positron emittere som brukes i biomedisin

Det finnes flere type positron emitterende som kan anvendes innen biomedisinske bildebehandling. Enten til diagnostikk eller behandling, basert på bruks område. Men de fleste har relativt kort halveringstid, som vil variere fra noen sekunder til minutter. Eksempler på ofte brukte radioaktive grunnstoffer som desintegrer ved positronemisjon, er fluor- ^{18}F som er mest brukt radionuklide, med en halveringstid på (^{18}F ; $T_{1/2}$ på 110 min.), Karbon-11 (^{11}C ; $T_{1/2}$ på 20 min.), nitrogen-13 (^{13}N ; $T_{1/2}$ på 10 min.), oksygen-15 (^{15}O ; $T_{1/2}$ på 122 s) og rubidium-82 (^{82}Rb ; $T_{1/2}$ på 75 s)(45).

2. 4 Prinsipper for FDG PET/CT skannere

Den første kombinert PET-CT skannere ble etablert på slutten av 1990 tallet. FDG- PET/CT-skannere er en bildemodalitets teknikk som anvendes for måling av fysiologiske parametere og for diskriminering mellom godartete og ondartet vev. Men imidlertid bildekvaliteten for PET- modalitet er relativt begrenset, dette skaper utfordringer med å få presise målinger dermed påvirker lokalisering av lesjoner. Dette er spesielt tilfeller for lesjoner som befinner seg i heterogene regioner, som for eksempel i magen. Derfor ble det utarbeidet ulike teknikker som kan styrke kvaliteten, ulike parameterer for begge modalitetene altså for PET og CT. Utarbeidet med komponenter som bildestørrelse, skivetykkelse, romligoppløsning og så videre. For en helkroppsbilder var disse teknikkene ofte arbeidskrevende og noen ganger umulige. PET-avbildning er en tidskrevende bildeteknikk og dette kan medføre til at PET-bildene var uoverensstemmende og oppløsningen var påvirket på grunn av pasientens puste bevegelser. Eller på grunn av den ufribevegelsen under PET- skanning (50).

CT- bildene bruker røntgenstråling med detektorsystemet som roterer rundt pasienten for bilde dannning. Viktige komponenter som blant annet attenuasjonskorreksjon og informasjon om anatomiske strukturer med god bildekvalitet kan oppnå med disse CT-bildene. Dette muliggjør en bedre lokalisering og begrensninger av lesjoner detektert med FDG- PET(9).

En PET- skannere ble presentert med en delvis ring, mens for CT skannere med enkelt bord og ring/ gantry. Men med uavhengige programvare for skanner kontroll, datainnsamling og bilde rekonstruering. De kan benyttes hver for seg eller kombinert modus med for eksempel først CT etterfulgt PET- avbildning. Det finnes en typisk gap som befinner seg mellom de to skannere i den hensikten for å minimere forstyrrelse i form av temperatur endringer fra hver av de to modalitetene(50).

2. 5 ^{18}F - fluorodeoxyglucose (^{18}F - FDG)

Radiofarmakon er nøkkelen til de nukleærmedisinske undersøkelsene. Radiofarmakon består av det radioaktive stoffet, samt et bærestoff (farmakon). Bærestoffet fører aktivitet til det organet som vi ønsker å undersøke. For eksempel fluor-18 (^{18}F), koblet til et sporstoff for å fremstille organenes fysiologi og biologiske funksjon. Ut fra hvilken prosess man vil ha visualisert velger man ulike sporstoff. Når radioaktiviteten er tatt opp i det organet eller ønsket området å undersøke, vil dette området sende ut fotoner mot gammakameraets detektor. Dermed vil gammakameraet fange opp posisjon fra lysets som fotoner gir, følgelig dannes et bilde som viser fordeling av det radioaktive stoffet. Viktige trekk ved nukleærmedisin er at radioaktive forbindelser oppfører seg fysiologisk og biokjemisk som tilsvarende ikke radioaktive forbindelser. Radioaktivt preparat brukt diagnostisk, gis i så små mengder at de ikke endrer fysiologiske eller biokjemiske prosesser, og tillater derfor undersøkelser av prosessene uten å påvirke dem (51).

Over 90% av alle kliniske PET- undersøkelser bruker FDG- innen onkologiske evaluering (52). 2- [^{18}F] fluoro-2-deoksyglukose (^{18}F FDG, har vist seg å være en tilfredsstillende komponent når det gjelder målinger av hastigheten av glykolytisk metabolisme. For eksempel metabolisme i en lang rekke sykdommer i kroppen (53).

[¹⁸F] FDG består av 2-deoksy-2- (¹⁸F) fluor-D-glukose. Som er en glukoseanalog der OH-gruppen i C2-posisjonen til molekylet er substituert med en ¹⁸F-gruppe (fluorid)(54). FDG- er et modifisert glukosemolekyl. Og prinsippet for ¹⁸F- FDG metabolismen og signalforsterkning som glukose, der for eksempel ¹⁸F-FDG som blir tatt opp i celler på samme måte som glukose. Transporten skjer ved hjelp av transportmolekyllar (GLUT- 1). Og videre nedbrytning skjer etter fosforylering av heksokinase II (HK-II). Da skjer en dannelsing av ¹⁸F-FDG-6- PO₄. Altså i motsetning til glukose FDG- ikke kan vidare metabolismers frem til desintegrasjons- tiden til ¹⁸F radioisotopen. Dette er på grunn av tilstedeværelsen av fluor i karbon- 2- posisjonen til ringen fremfor for hydroksylgruppen i glukose ¹⁸F-FDG- 6-PO₄ går ikke inn i vanlig metabolisme som glukose-6-PO₄ gjør, og derfor forblir den fanget i cellen. Dette “metabolske fangst ”av ¹⁸F-FDG-6-PO₄ i cellen fører til signal forsterkning og danner grunnlaget for analysen av PET- data(55). På den måten kan opptaket av FDG- vises som enten normal eller unormal metabolsk aktivitet (56). For eksempel graden av FDG-akkumulering i høye konsentrasjoner i vevet kan hjelpe til å identifisere gradering av kreftsykdommer. Mest sannsynlig innen onkologi vil da godartete svulster vise enn lavere glykolyse hastigheter enn ondartete svulster(55).

Fluor- ¹⁸ er det radionuklide som vanligvis anvendes til rutinemessig diagnose med PET-avbildning (49). ¹⁸Fluorine- har en relativt kort halveringstid på 109, 8 min, og desintegrasjon (97%) ved positron emitting(53). Men med mulighet for å forlenge syntese, transport samt bildebearbeiding over timer. Dermed litt bedre tid fra produksjon i syklotron til injeksjon og mulighet for helkroppsskanning. Ulempen kan være en begrenset stråledose for pasient (49), og lav β⁺-energi (0,64 MeV). Fluor- ¹⁸ er et positron emitter med lav positronenergi, noe som betyr kort krekvidde, dermed bedre oppløsning i bildet. I tillegg til enkelt produksjon, representeres som en ideell radionuklide for rutinemessig innen PET avbildning (49)

2. 6 Ulike komponenter som kan påvirke PET- bilder

Målet med rekonstruksjonsteknikker i PET- bildene, er å kunne gi mulighet til å oppnå mer nøyaktige estimater av opptak i lesjoner av betydelig interesse. En iterativ bildekonstruksjonstekniker hadde en betydelig rolle i fremskrittet av PET- bilder og som brukes ofte i onkologisk avbildning. Siden bildekvaliteten forsetter å bli bedre etter hvert som strengere implementering kommer frem. Samt i et PET/CT- system der integrert bildekonstruksjonsprosessen har som mål for å gi mest mulig nøyaktige målinger i tillegg til den høyeste tilgjengelige bildekvalitet. For eksempel General Electric (GE) Healthcare (Milwaukee WI, USA) lanserte nylig det nye digitale Discovery MI (DMI) og PMT-baserte Discovery MI-Digital Ready (DMI-DR) PET-system for hell kropp TOF. På den ene siden, påpeker forfatterne at flere valgs mulighetsmaskiner er noe som tyder på en betydelig fremvekt. Men på den andre siden, når flere maskiner er til stede på samme sykehus. Må det være en prosedyre eller protokoll som tar hensyn for optimalisering, ved bruk av flere maskiner til samme formål. Slik at alle systemene er basert på en grundig vitenskap om deres likheter og forskjeller (57).

2. 6 .1 PET- rekonstruksjoner med VPFX algoritme

Den nyste generasjon av PET/CT skannere er Discovery MI, som er kommersialisert av GE Healthcare. Samt kan regnes som det første digitale PET/CT-systemet som ble utviklet av selskapet. Denne modaliteten anvender ulike rekonstruksjonsalgoritmer som blant annet VUE Point HD(VPHD), VUE point FX(VPFX) og Q. Clear. VPHD er en 3D- Ordered subset expectation maximization OSEM, ved hjelp av denne type rekonstruksjonsalgoritmen kan blant annet, korrigerer for spredtstråling, dødtid og attenuasjon fra CT. Imidlertid er det bemerkelsesverdig at VPFX er også en VPHD- algoritme som gjennomfører viktige komponenter som TOF (3 D OSEM +TOF) (36). Dette kalles for en (3D- OSEM + TOF). Ved hjelp av VPFX kan man forbedre lokalisering av annihilasjon hendelse, simultant forbedrer signal- støy- forholdet i de rekonstruerte bildene (22).

2. 6. 2 PET- rekonstruksjoner med Q.Clear (Q. C) algoritme

GE Healthcare (Milwaukee, USA) introdusert en iterativ algoritme for PET- bilde rekonstruksjon, en Bayesian penalized likelihood (BPL) rekonstruksjonsalgoritme med navnet Q. Clear (37). Matti *et al.* (58) Q. Clear algoritmen er basert på det faktum som tar hensyn til alle nødvendige parametere som er viktige for bilderekonstruksjon eksempelvis PSF modellering. Algoritmen er basert på forskjellen i verdier mellom nabovokslar og deres sum, slik at den kan fungere som en slags støy dempende og dermed kan oppnå en full konvergens. Q. Clear tar hensyn til det faktumet om å gi en større uniformitet i områder med lav opptaksaktivitet, og mindre uniformitet i områder med høy opptaksaktivitet. Q. Clear involvert TOF og PSF modulering er i stand til å gi en bedre SUV verdier, dermed generer mer presise kvantifisering av data og bedre bildeoppløsning sammenlignet med andre algoritmer (58).

Q. Clear er en kvantifiseringsmetode som brukes til å rekonstruere PET- bilder til en full konvergens, men simultan opprettholde et akseptable bildekvalitet (57, 58). Q. Clear nylig ble det introdusert av GE Healthcare (BPL) iterative PET rekonstruksjons data programmer, dermed er Q. Clear er tilgjengelig på EG PET/ CT skannere(59) . Og som innlemmer et tillegg uttrykk som viser ved ligning [2] (60).

$$\hat{x} = \arg \max_{x \geq 0} \sum_{i=1}^{nd} y_i \log[Px]_i - [Px]_i, \quad [2]$$

Hvor (y_i) er for måling av PET koinsidens data, mens (x) er for bilde estimatet og (p) er for system geometriske bildematerise. En økning av dette uttrykket er proporsjonalt med bildestøy, dermed konsekvensen blir en reduksjon av den objektive funksjonen. Dette vil gå på bekostning av bildekvalitet og skaper mere støy i bildet (60).

Den nåværende verdensomspennende trenden Q. Clear forsetter med utviklingen og forbedring av kvantitative målinger i PET- bildebehandling. Q. Clear tilbyr en fullstendig teknikk for rekonstruksjon av PET- bilder. Dette kan skje gjennom en systematisk og kontrollert bildestøy ved hjelp av PET- bilde rekonstruering. Q. Clear er designet og utviklet med den hensikten for et homogent bildekvaliteter samt presise estimering av verdier (60).

2. 6. 3 Standard uptake value- (SUV)

Barrington *et al.* (10) SUV- er en viktig målemetode i PET – avbildning for kvantifisering av opptak av radiofarmaka innenfor et interessevolum. SUV er en semi- kvantitativt mål, der radioaktiv konsentrasjon sees i forhold til den injiserte aktivitet og kroppsvekt (2, 10, 61). SUV- er en god metode, som utarbeidet i rutinemessig klinisk arbeid (10). Det antas å være et verdifullt verktøy når det gjelder for eksempel diagnostikk eller sykdoms progresjon, samt respons på behandlingen. SUV tar hensyn til den metabolske informasjon, dermed antas å være en bedre biomarkør for behandlings responser enn for eksempel anatomiske morfologisk informasjon(62).

Imidlertid SUV kan bli påvirke av en rekke faktorer (10). Dette støttes også av Boellaard *et al.* (63) SUV- er en kvantitativ bildeteknikk, men likevel kan mange ulike komponenter påvirke kvantifisering av FDG- PET/ CT undersøkelse der SUV anvendes. I tillegg forskjellige type PET/CT systemer fra forskjellige leverandører har blitt vanlig i dag (63).

Videre disse ulike skannerne har ulike programmer og datasystemer, som blant annet når det gjelder detektorer, scintillator materialer også videre. Disse bruker andre dataprogrammer og algoritmer for bilde rekonstruksjoner, attenuasjonskorreksjoner av spredning og analyse av data. Dermed noe som medfører til utfordringer og variasjoner i disse PET/CT-bildene. Altså ikke sammenlignbare noe som mulig vil påvirke SUV- verdier i lesjoner. Dette er et spesielt problem i multisenterforsøk. Derfor ble innført en rekke forholdsregler for håndtering og optimalisering av bildekvalitet for kompatibilitet og sammenlignbarhet av SUV- målinger med hensikt til å redusere ulikheter. Slik at pasienter som blir undersøkt på ulike PET/CT skannere med ulike rekonstruksjonsalgoritmer kan sammenlignes på tvers av skannere og sykehus.

2. 6. 4 PET- bilderekonstruksjon ved bruk av Point spread function (PSF)

En gunstig og nøyaktig klassifisering er avgjørende for behandling og prognoser hos pasienter med kreftsykdommer. Munk *et al.* (64) bruk av PSF under rekonstruksjon av PET – bilder kan forbedre romlig oppløsning og signal/støyforhold for bildebehandling. Derfor i dag flertallet av leverandører innen det kliniske systemet levere PET/CT apparater med PSF-rekonstruksjonsalgoritmer. Dette gjøres for å oppnå gunstige PET- bilder for hele kroppen. PSF- er en nyttig parameter med flere fordeler som har forbedre betydelig lesjon-deteksjonsevne. Bruken av PSF- rekonstruksjon forbedrer bilde oppløsning, redusere spill- in eller spill- out. Men andre viktig trekk ved PSF- er at teknikken gir en økt aktivitetskonsentrasjon (Bq/mL) eller SUV- verdier, dette er spesielt viktig ved deteksjon av små lesjoner(64).

2. 6. 5 Opptakstid under PET - skanneren

I følge Sher *et al.*(65) ettersom potensialet med den moderne PET/CT maskiner og bruken av TOF i rekonstruksjonsalgoritme er en fordel innen bildediagnostikk. Det antas at TOF kan forbedre signal støy forholdet, gir bedre romlig oppløsning og forsterker den kvantitative deteksjoner av lesjoner. Følgelig kan man enten redusere mengden av radioaktive stoffet FDG- og eller opptakstid. En annen parameter for forbedring av følsomheten er for eksempel PSF. Men PSF kan påvirke SUV- verdier, siden PSF kan overvurdere SUV- verdier. Dette kan bli en utfordring, siden den kvantitative nøyaktigheten av disse komponentene er fortsatt ikke helt avklart. Dette kan ha spesielt innvirkning på fordeling av SUV maks verdier når man redusere opptakstid for det kliniske avbildningen. Derfor gjennomføring av disse teknikkene og lage riktig protokoll som kan ta hensyn både til visuell kvantitativ analyse samt EANM retningslinje antas fremdeles å være en ulempe. Fordi da må man enten injiserte mindre FDG i forhold til opptakstid og kroppsvekt eller øke opptakstiden (65). Men det å øke opptakstiden kan medføre ubehag for pasienten, videre medfører til ufrivillige pasientens bevegelser som igjen bevegelses artefakter. Eller må velge å gi mere dose av FDG, altså høyere aktivitet med redusert av opptakstid for avbildning. For da betyr at man utsetter pasient for mer eksponering fra ioniserende stråling mot tydeligvis bedre bildekvalitet (65).

2. 6. 6 Time-of-Flight (TOF) og bruks område

Den nåværende og moderne generasjon TOF- PET- skann er designet og produsert med høysensitivitet og rommelig oppløsning(65, 66). PET- skann for en helkroppss undersøkelse kan introdusere tredimensjonale bilder og bruke iterative rekonstruksjoner med full systemmodulering. Innenfor onkologiske studier PET- skannere har et forbedret kompromiss blant flere viktig parametere som for eksempel lesjon deteksjon, bildekontrast, bildestøy og den totale opptakstiden. Disse egenskapene kan ha forbedret bildekvaliteten og gir mere presise målinger av lesjonen. Fordelen med TOF- PET- skanninger kan innebære for eksempel, målinger av FDG opptaket i en lesjon for å kunne diskriminere mellom godartete eller ondartete tumorer. Samt overvåke sykdoms progresjon under behandling(66). Den kliniske TOF- PET- avbildningsmetode er en lutetium- basert skann designet, som hadde en enorm vekts innenfor PET bildeteknikk (48).

Det kan være bedre mulighet til å kvantifisere TOF fordeler i fantom undersøkelse. Siden kilde fordelinger er enkle med kjennskap til steder og aktivitetens konsentrasjoner. Men imidlertid utfordringen kan være den usikkerheten om at denne forbedrings er god nok til å bedømme disse bildene(48). I tillegg på grunn av forskjellen mellom det kliniske avbildnings metoder og fantom avbildninger. Deriblant benyttes iterative rekonstruksjoner som en standard metode i det kliniske arbeidet. Men en varierende parameter innstillinger og kompromisser som må kunne tas hensyn til. For eksempel ved kliniske avbildninger bruker TOF data for å forbedre kvaliteten på flere parametere i PET bildene. Det er parametere som er med på å redusere feil i datakorrigering, dermed forbedrer deteksjon, kvantifisering av lesjoner og reduisering av pasientdose(50).

2. 6. 7 Bildematerise, Pikel

Riegler *et al.* (67) en bildematrise er bygd opp av piksler og/eller voksler. Og en mastrisestørrelse kan beskrives som antall prikker i et bilde og kalles for materisestørrelsen. Digitale bilder kan beskrives i form av tall, og bildematriser som anvendes i nukleære medisinske formål er vanligvis kvadratiske bildemateriser. Disse bildene har en størrelse på 128x128 eller større som 256x256 piksler. Forfatterne demonstrerer i dens forsknings studie

med at bruk av et høyere matrise størrelse basert FDG- PET- rekonstruksjon med dens korrelasjon. Og igjen som er en kompromisser mellom en forbedring av bildekvalitet og dermed bedre lesjon deteksjon og SUV maks nøyaktighet (67).

Antall fotoner som registreres i disse pikselen som et helt tall i den tilsvarende posisjonen til gamma kameraet. Mange piksler med ulike tallverdier utgjør et 2D- bilde. Tallverdien sier noe om fargen/ gråtonen på pikselen. Ved å tideler hver piksel en gråtoneverdi kan man introdusert et bilde (68).

2. 6. 8 Måling av blodsukker nivået- PET/CT

Boellaard *et al.* (9) målinger av høyde og vekt skal kunne være så nøyaktige som mulig rett før avbildningen, spesielt ved SUV- målinger. Fordi kroppsvekt kan endre seg i løpet av sykdomsforløpet (9). I følge Boellaard (63) vanligvis kan normale blodsukkernivåer (<7 mmol/L) nås med 4-6 timers faste før PET-undersøkelsen. Blodsukkernivået bør kontrolleres før administrering av FDG (63). Dette støttes også av Boellaard *et al.* (9) hovedmålet med å faste minst 4 timer før undersøkelse er å oppnå et lavt blodsukkernivå og lav insulinemi ”insulinaemia” for da blir insulin som styrer glukoseopptaket og ikke tumorcellene (9).

Et høyt blodsukkernivå er en utfordring. Siden dette kan medføre til lavere opptak av FDG og dermed lavere SUV- verdier. Og videre til feilaktige resultater og tolkningen av PET- bildene (63). Vanligvis et høyt opptak i hjernen, urinveiene, er likevel normalt. Siden FDG ikke blir tatt opp av de renal tubular celler, i motsetning til normal glukose. Men det blir et lavt opptak i leveren på grunn av glykolyse, med et varierende opptak i myocardial celler. Ettersom kroppens muskulatur vil også vise opptak av FDG etter trening, oppfordres pasienter til å slappe og begrense fysiske aktiviteter før injeksjon og skanning(56).

2. 2 9 Andre komponenter som bør være kjent for optimalisering av PET/CT

PET/CT er den mest hensiktsmessige undersøkelse for lymfom pasienter, det har blitt mye brukt for klassifisering og respons på behandling. Når en diagnose av lymfom er etablert, er diagnostisk CT og integrert PET / CT de primære bildebehandlingsverktøyene som anvendes(69). Huang *et al.* (26) konkluderte i sin forskning artikkel med at kombinert PET/CT undersøkelse er ledsaget av betydelig stråledose og kreftisiko. Derfor den mulige risikoen fra stråleeksponering bør kvantifiseres og forstås slik at forholdet mellom

fordel og risiko kan vurderes(26). PET/CT undersøkelse er i tillegg tidskrevende bildebehandling og krever et samarbeid mellom pasienten og personelle. Det er flere faktorer som må være på plass slik en nyttig undersøkelse gjennomføres. Fordi mislikende undersøkelser forårsaker stress for både pasienten og personelle. Konsekvensene kan bli unødvendig stråleeksponering for pasienten i tillegg resultere i merkostnader og tid på personalet (70). Dosereduksjon blir anerkjent som et viktig skritt innen bildediagnostikk for både PET og CT skannere

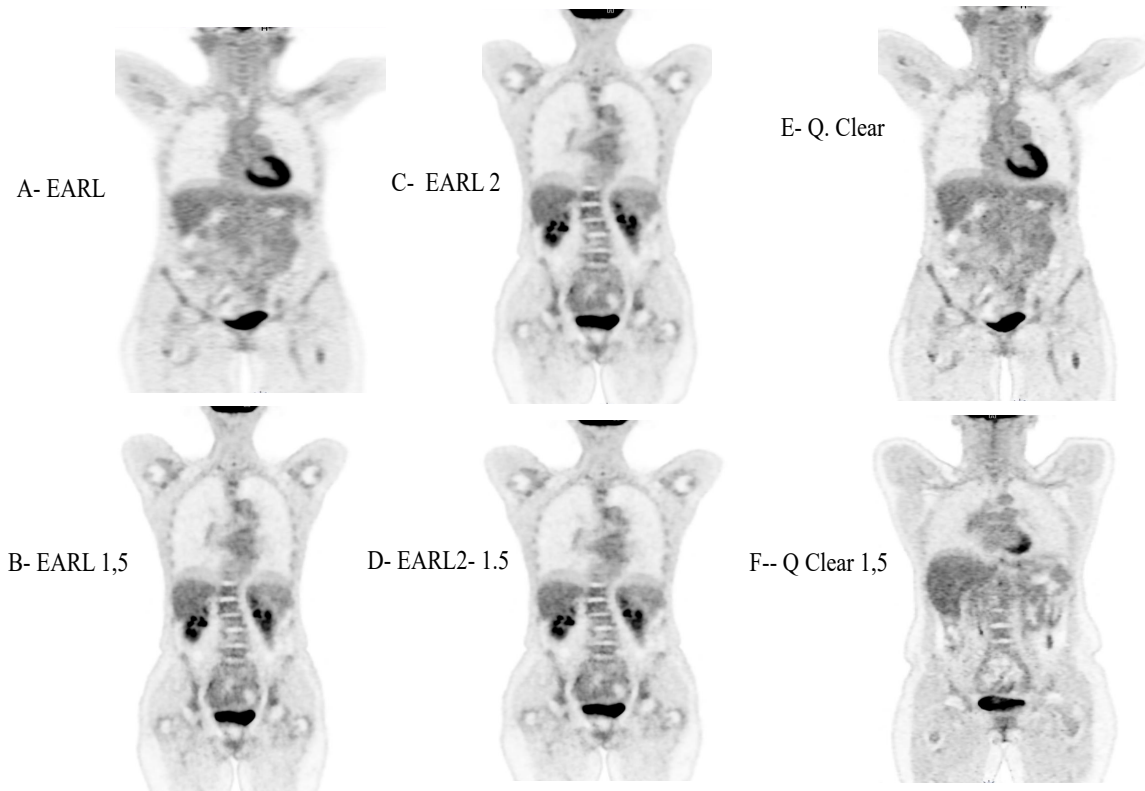
I følge Nievelstein *et al.* (71) selv om stråleeksponeringen fra CT eller PET er ikke signifikant, kan likevel være et problem for pasienter med kroniske sykdommer hvis behandlingen krever serie- CT skanninger (71). Picano *et al.* (72) har publisert i sin forsknings studiet også om den økende bekymring for stråleeksponering i medisinsk bildebehandling (72).

Derfor gjeldende behandlingsstrategier skal ikke bare ta utgangspunktet på å maksimere kurativ suksess, men også minimere de seneeffektene fra strålingen(73). Dette gjelder spesielt unge pasienter, for eksempel barn med HL og når den kumulative stråledosen fra bildebehandling forventes å falle innenfor området 5-150 mSv (74). Nievelstein *et al.* (71) understrekte viktigheten av PET og CT- og deres roller for lymfom pasienter. Forfatterne mener med at den mulige faren fra ioniserende stråling har blitt stadig et viktig spørsmål. Avslutningsvis forfatterne konkluderer med at stråleeksponeringen som følge av bildebehandling med CT og FDG- PET- anses å være berettiget hos pasienter med ondartet lymfom, men bør fortsatt utføres med forsiktighet slik at fordelen er mye større enn risikoen (71).

2. 3 Formålet med forskningsstudien

Kombinasjonsmodalitet PET/CT avbildning har i det senere årene blitt en rutine prosedyre, både innen diagnostisk undersøkelser og terapi. For både PET og PET/ CT avbildninger krever en grundig forståelse av de ulike parametere som blir brukt under bildedannelse. For en PET-bilder kan defineres som en tomografi bildemodalitetsteknikk som tar høyde for målinger av 3D distribusjon av positron, i tillegg til en kvantitativ vurdering av biokjemiske og funksjonelle prosesser. Ved hjelp av sporstoffet ^{18}F -merket glukose analog kan FDG akkumulering inne i cellen fører til et strekt signal i PET- bildet. FDG- PET er derfor en sensitiv metode for utredning, overvåking og responsvurdering innen onkologi bildediagnostikk. Med økte kliniske indikasjoner for PET / CT-skanninger, er det et behov for å redusere opptakstiden eller stråledosen for pasienten og fagpersonen så vel som publikum.

Dette masterprosjektet tar sikte på å evaluere ulike rekonstruksjonsalgoritmer med full og redusert opptakstid figur (2.4). Samt undersøke viktige parametere som brukes i bilderekonstruksjon. Disse parametere inkluderer som for eksempel PSF, TOF og SUV. For å gi informasjon om hvordan disse nøkkel parametere vil påvirke bildekvaliteten og tolkning av Deauville fem punkt skala. Målet med denne studien var å evaluere innflytelsen av tre ulike grupper rekonstruksjons-kombinasjoner på målinger av SUV- verdier. Vi fulgte kliniske retningslinjer og vurderte PET/CT- bildene i henhold til Deauville fem punkt skala. I denne gjennomgangen vil vi beskrive ytelsesharmonisering av PET/CT- men vil legge vekt på effekten av det siste foreslåtte EARL2 harmoniseringsprogrammet fra (EANM). Nylig har oppdaterte EARL- spesifikasjoner EARL2 blitt utviklet og kun gjort i 2019. Mens den fremdeles frembringer kvantitative målinger som er i samsvar med den EARL kompatible. Samt vurdere effekten av å redusere opptakstiden for tre ulike rekonstruksjonskombinasjoner (EARL 1,5- Q. Clear 1,5 og EARL2- 1,5), for HL og NHL -lymfom pasienter.



Figur: (2.4)

Et representativt eksempel på en lymfom pasient. PET- bilder med ulike rekonstruksjonskombinasjoner. Disse ble rekonstruert med full og redusert opptakstid. Koronale PET-bilder som demonstrerer en ^{18}F -FDG. Normal fordeling med høyt fysiologisk opptak i hjernen, hjerte og urinblære

3.0 METODE OG MATERIALER

3.1 Forskningsmetode og design

I dette kapitlet skal det beskrives oppgavens forskningsmetode og design. Studien gjøres retrospektivt studiet, og design valgt for oppgaven er kvantitativ design. I denne studien skal vi anvende statistiske metoder i Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for test av normalitet og et ikke- parametriske design (Wilcoxon- Signed Ranks Test).

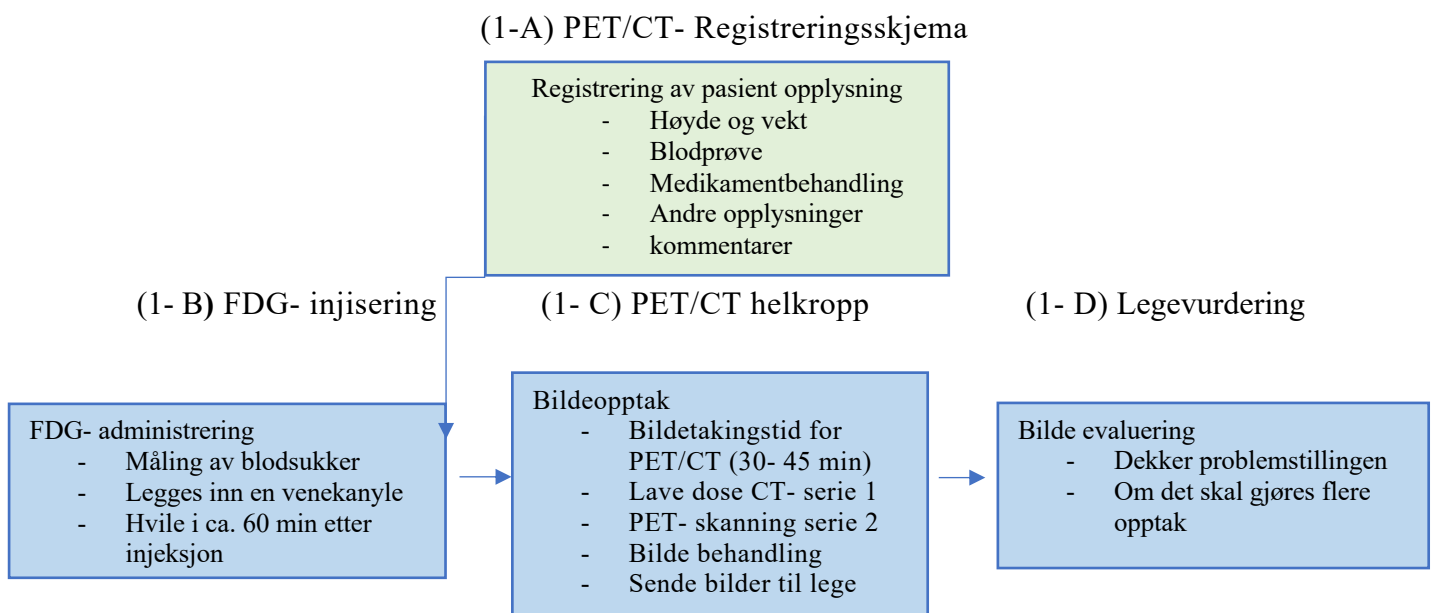
3.2 Forskningsmateriale

Gjennomføring av FDG-PET/CT undersøkelse er svært resurskrevende og omfattende prosedyre. Det krever riktig forberedelse for å oppnå et best mulig resultat. Undesøkelsen består av en rekke prosesser som krevere kartlegging og organisering.

Følgende ble det valgt et flytskjema for å kartlegge et vanlig klinisk forløp for disse lymfom pasientene. Flytskjema (3.1) viser en overordnede kart som ble brukt for gjennomføring av en FDG-PET/CT undersøkelser. Fra pasientens oppmøte på avdelingen til bilder er godkjent av nukleærmedisiner/lege. Utført ved nukleærmedisin avdeling, Radiumhospitalet sykehus.

Flytdiagram (3.1) viser kort det klinisk forløpet for gjennomføring av FDG- PET/CT undersøkelse.

Fra pasienten ankommer til nukleærmedisin avdeling til undersøkelsen er ferdig, og pasienten kan sendes hjem.



3. 2. 1 Administrering av FDG

Pasientens første oppmøte på avdeling for nukleærmedisin undersøkelse, startet med en samtale mellom en radiograf eventuelt tilsvarende helsepersonell og pasienter. Pasienten fikk informasjon i forbindelse med FDG-PET/CT undersøkelsen og en rekke andre spørsmål relaterte til FDG- PET/CT- registreringsskjema.

Administrering av FDG tabell (3.2) skjer ved at pasienter møter opp for injeksjon etter å ha fulgt opp sykehusets vanlige forberedelsesprosedyre. Før administrering, pasientene ble pålagt i å faste i 6 timer og har drukket 1/2 liter vann før oppmøte. Mengden av radiotracerer FDG- som ble injisert i pasientens kropp, var avhengig av pasientens høyde og vekt. Derfor ved ankomst til PET undersøkelse, hver pasient ble umiddelbart målt for både høyde, vekt og blodsukkernivå. Ved vårt PET-enhet-senter regnes blodsukkernivå som normalt ved en måling innenfor en grenseverdi mellom referanse verdien. Altså (mellom 4-6 mmol) er akseptabel. Minimum pasientdose var på 150 Mega becquerel (MBq), mens maksimum pasientdose tilsvarer 400MBq.

Tabell: (3.2). En modifisert tabell for administrering av radioaktive stoffet FDG.

Tabellen viser spesielle forholdsregler for administrering av radioaktive stoffet FDG, ved Oslouniversitet sykehus/Radiumhospitalet. Med informasjon om FDG- dose per kroppsvekt til en voksen pasient.

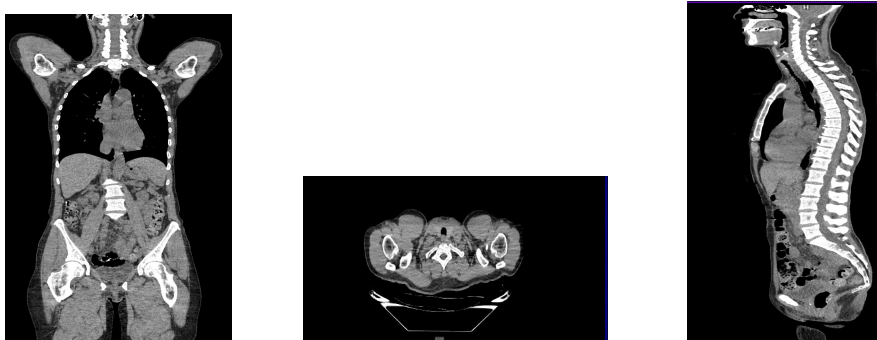
| FDG- administrering | Målinger |
|---|---|
| Faste | Ja i 6 timer før man møte til timen (2-4 glass anbefales for en god undersøkelse) |
| Radiofarmaka | ¹⁸ F-FDG |
| Tid fra injeksjon til billedtaking | 60 minutter |
| Blodsukker nivået | Innenfor referanse målinger er mellom (4-6mmol) |
| Hydrering | Ja |
| Blæretømming | ja |
| Doser MBq for voksne (>18 år) ¹⁸ F-FDG | 3 MBq/kg, kroppsvekt |
| Fysisk aktivitet | Unngå trening/hard fysisk aktivitet siste døgnet før undersøkelsen |

Administrering skjer via en kanyle venylen og dosering var med en måleenhet på 3 MBq /kg, etter fulgt av 50 ml saltvannspyling. Men etter injeksjonen kan pasienten hvile i 60 minutter. Pasientene fikk informasjon om å ligge avslappet i et stille rom uten å snakke, og helst unngår alle former for stimuli. Dette var viktig for å unngå uønsket FDG opptak i muskel. I tillegg

måte pasientene holde seg god og varm, slik at man unngår unødvendige frysinger. For å forebygge opptak i brunt fett som kan forstyrre tolkningen. Videre kan administrasjon av intravenøst radioaktive stoffet bli registeret for hver enkelt pasient. Deretter ble de aktuelle pasientene for denne studien avbildet med PET/CT enhet ved nukleærmedisin avdeling, Radiumhospitalet.

3. 2. 2 PET/CT undersøkelse, hybride skannere

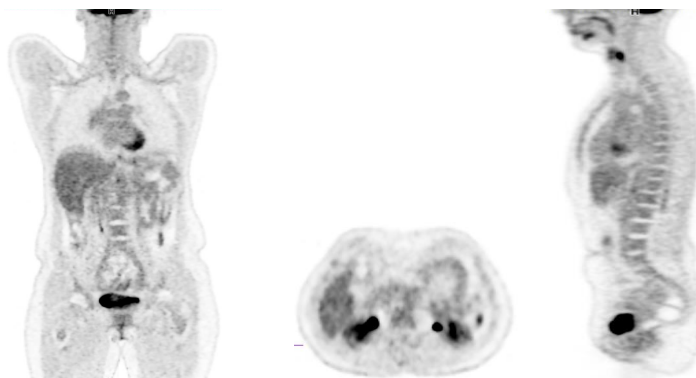
For alle lymfom pasienter ble en helkropp undersøkelse utført med den nåværende ¹⁸F-FDG PET/CT- helkropp (GE Discovery MI PET/CT), nukleærmedisin avdeling- Radiumhospitalet. PET/CT er et system, med attenuasjonskorreksjon for CT avbildning og anatomiske lokalisasjoner figur (3.5- A). Mens PET avbildning viser distribusjonen av det radioaktive stoffet her under FDG- figur (3.5- B).



Figur: (3. 5- A)

Bilde av helkroppssammenligning. Lavdose CT:

Fra venstre Koronal, midten transaksial og til høyere er sagittalplan, Non- Hodgkin lymfom (Respons). Bildet er lånt fra nukleærmedisin avdeling på Radiumhospitalet.



Figur: (3.5- B)

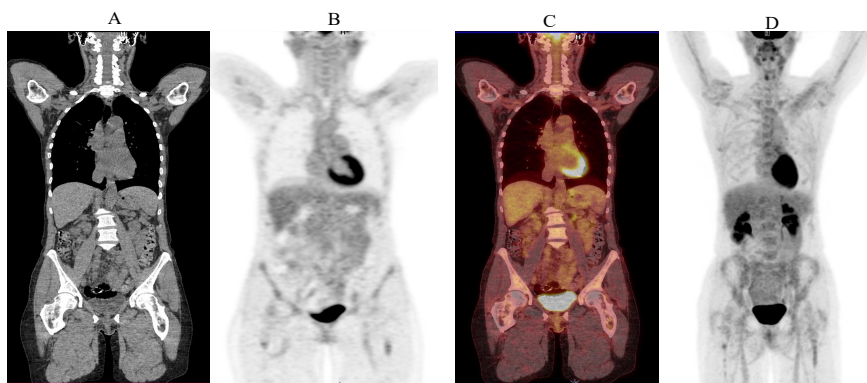
PET-skann:

Fra venstre koronalt, midten transaksialt og til høyere er sagittalplan. ET eksemplar fra en pasientens med Non-Hodgkin lymfom (Respons). (Bildet er lånt fra nukleærmedisin avdeling ved Radiumhospitalet)

3. 2. 3 Hvordan foregår PET/CT- undersøkelsen?

For denne studien ble PET/CT- skanningen gjennomført for totalt 55 pasienter med lymfom, både HL og NHL. Bildene hadde et skann retning fra bunnen av hodet skallen til midten av låret figur (3.6).

Men i vise tilfeller var det nødvendig med en overlapp eller utvidet skanning. Dette var tilfeller hos pasienter med svulster som viste diffuse eller stor sannsynlighet for svulster eller metastaser i andre organer. Blant annet i hode, hjerne, over/underekstremiteter. Pasientene var posisjonert på ryggen med armene plassert og støttet over hodet og ble bedt om å ligge stille og puste rolig. For å unngå unødvendige bilde artefakter i kroppsregioner som pelvic eller abdomen.



Figur: (3.6)

koronale bilder, med normalt FDG-PET/CT opptak.

Bildene viser fra venstre mot høyere viser følgende;

(Bildet er lånt fra nukleærmedisin avdeling ved Radiumhospitalet)

- A- CT- skann, lavdose (organ og bein).
- B- PET- skann koronal attenuasjonskorrigert rekonstruksjon av PET (celle aktivitet).
- C- PET/CT- skann, viser fusjonert PET og CT (presis lokalisering av høy celle aktivitet)
- D- Maximum Intensity Projection (MIP)-bilde volum angitt PET- data, hjelper til med å tolke bilder

Avbildningen starter først med (serie 1) eller lavdose CT, med følgende parameter som er vist i tabell (3.3- A) CT- bildene kan presenteres som et oversiktsbilde. Altså lavdose CT ikke ment å bruke til tolknings eller radiologiske aspektet (9). Noen ganger er det godt nok til lokalisering.

Tabell: (3.3- A)

A En modifisert tabellen for lavdose CT protokoll delen av FDG- PET/CT.

En modifisert protokoll for FDG- PET/CT - skanneren, tabellen viser fremgangsmåte for lavdose CT protokoll delen av (FDG- PET/CT). Og bruk av parametere for denne studien med ulike verdier anvendt ved nukleærmedisin avdeling/Radiumhospitalet, for gjennomføring av CT- opptak (FDG- PET/CT Hellkropp).

| | |
|--|--|
| Protokoll for lavdose CT – Parametere (Serie 1) | Uten administrering av oralt eller intravenøst kontrastmiddel |
| Skannefelt – område | Fra isse (den øverste del av hode) til midt på låret. |
| Systemet kombinere | Et 128-snitt CT |
| Rørstrøm/ Tube current | 20 mAs |
| Bildematerise | 512x512 |
| Rørspenning (KV) Tube voltage | 120 KV |
| Skannretning | Craniocaudalt retning |
| FOV | 70 cm |
| posisjonering/pasientleie | I ryggleie (posterior)med hodet mot gantry. Armene over hodet |
| Kollimering | 64 Slices av 0,625mm tykkelse ved isosenter |
| Snitt tykkelse /intervall | 3,75, 2,790 mm |

Videre tas PET – skann (serie 2) tabell (3.3- B) over det samme området. Eksperimentet ble gjort ved at PET-bildet opptaket ble utført i 3D-modus med korreksjoner for spredning og attenuasjon. Når det gjelder PET- skann delen av PET/CT – undersøkelsene ble gjennomført slik at den dekker 5-6 bed posisjoner, med en opptakstid på 2,5 minutter per bed posisjon. Altså totalt det ble brukt ca. 15- 20 minutter per pasient. Deretter PET- bildene ble rekonstruert med dagens standard rekonstruksjonsalgoritme med de innstillingene som er designet for å oppnå optimal lesjon deteksjon. Videre de rekonstruerte bilder blir sendt over for fusjonering. Fusjon programvare som kan utføre sam-registrering halvautomatisk eller automatisk.

Tabell :(3.3- B)

B- En modifisert tabell for PET- skann delen av FDG- PET/CT.

En modifisert protokoll for FDG- PET/CT – skanneren. Tabellen viser en oversikt over parametere og ulike verdier anvendt ved nukleærmedisin avdeling, Radiumhospitalet for gjennomføring av PET- opptak FDG- PET/CT hellkropp.

| Følgende parametere på PET- opptak (serie 2) | Verdier |
|---|---|
| Et 4 rings system | Hver ring består av 34 detektorer, som hver inneholder fire detektorblokker. Til sammen har 544 detektorblokker |
| Skannfelt – område | Fra isse (den øverste del av hode) til midt på låret. |
| Skannretning | Craniocaudalt retning |
| Posisjonering/pasientleie | I ryggeleie med hodet mot gantry. Armene over hodet (i ca. 30 min) |
| Aksialt synsfelt” axial field of view” | 20 cm |
| Transaksialt feltet” transaxial field of view | 70 cm |
| Scintillator material | Basert på Lutetium based scintillator (LBS) |
| Energi | 511 KeV |
| Bildematerise | 256x256 |
| Automat rekonstruksjoner | Q. Clear/ VPFX |
| Beta faktor | 400 |
| Z- aksefilter | Standard |
| Seinbilder | Ved behov |
| Antall bed | 5-6 bed |
| Varighet per bed/ Totalt anskaffelsestid | 2,5 min/pr. bed 15-20 min |
| Forventet totaltid forundersøkelse | 2-4 timer |
| Bildetakingstid for helkropp | 30-45 min |

Mens MIP (Maximum Intensity Projection) bilder her fremhever vev med høyest opptak (høyest intensitet) i bildet. Slik at positive funn synliggjøres enda bedre. Før pasienten sendes hjem skal en lege se på bildene for vurdering om eventuelt flere FDG- PET/CT opptak er nødvendig, eller vedkommende kan sendes hjem.

3. 3 Pasientutvalg for lesjon målinger

Det var totalt 55 pasienter med påvist lymfom eller mistenke om lymfom ble skannet med FDG- PET/CT på Radiumhospitalet. De inkluderte pasienten var henvist på grunnlag av mistanke om HL eller NHL. Ved hjelp av to radiografer som var ansatt på avdelingen retrospektivt valgte ut pasienter som passet inklusjonskriteriene.

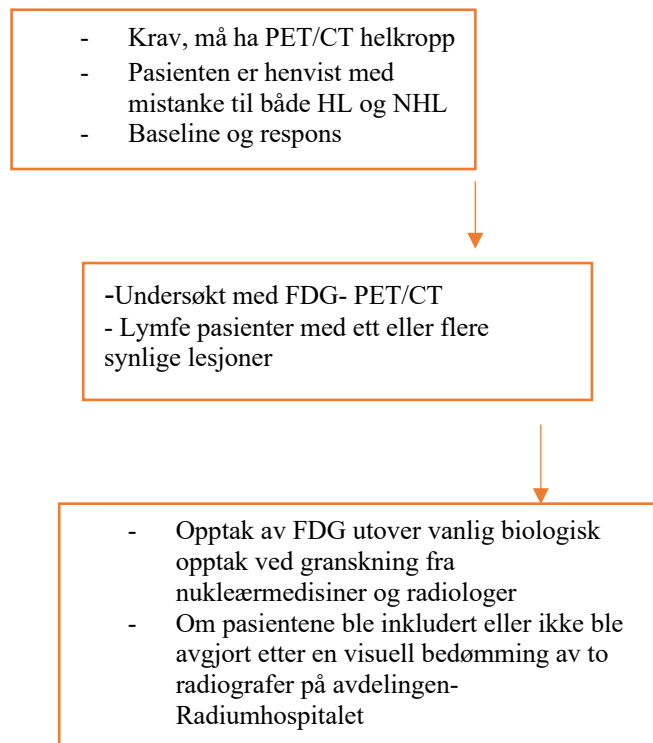
Pasient utvalget var basert på grunnlag av ett eller flere synlige lesjoner. Deretter ble alle utvalgte pasienter med både HL og NHL kategorisert som enten baseline eller respons. Det ble totalt 42 pasienter med lesjoner, som ble inkludert i denne studien med følgende inklusjons og eksklusjonskriterier flytskjema (3.2)

Flytskjema :(3.2)

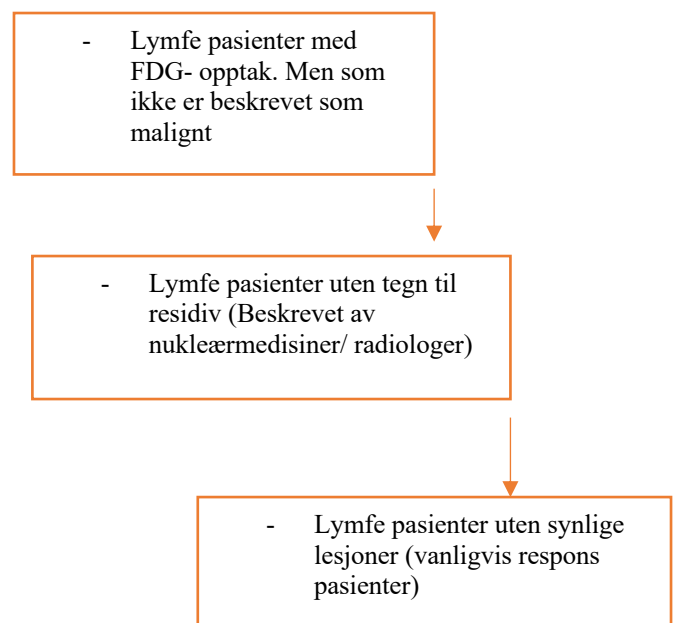
Viser en oversikt over inklusjons- og eksklusjonskriterier for pasient utvalget.

For totalt 42 pasienter for lesjon måling.

Inklusjonskriterier



Eksklusjonskriterier



3. 4 Rekonstruksjon og analyse

PET/CT bilder ble rekonstruert ved hjelp av rekonstruksjonsalgoritme VPFX og Q. Clear GE Healthcare. Men for begge algoritmene CT- bilder ble anvendt for attenuasjonskorreksjon. Studien vil gjøre forskjellige sammenligninger, mellom seks ulike type rekonstruksjonskombinasjoner. To av dem er standard (Q. Clear og EARL- standarden) på vår nukleærmedisin enhet på Radiumhospitalet. Samt fire nye som skal i tillegg undersøkes tabell (3.4). Det ble anvendt forskjellige rekonstruksjonsprosedyrer som varierte i rekonstruksjonsalgoritmer, opptakstid, bildematerise, med/uten bruk av PSF, forskjellige beta verdier, iterasjoner og filter.

Tabell: (3.4)

Viser 6- forskjellige rekonstruksjonskombinasjoner med ulike parametere.

I tabellen de 2- rekonstruksjoner med EARL- og EARL 1,5 ble utført med 34 iterasjoner, 2 subsets og VPFX algoritmen. Mens Q. Clear rekonstruksjonsalgoritme ble gjennomført med en 2- variant av betanivåer, som 400 og 900 betaverdier. Inkludert gaussiske filter med 7mm i Xy retning og Heavy filter i Z retning.

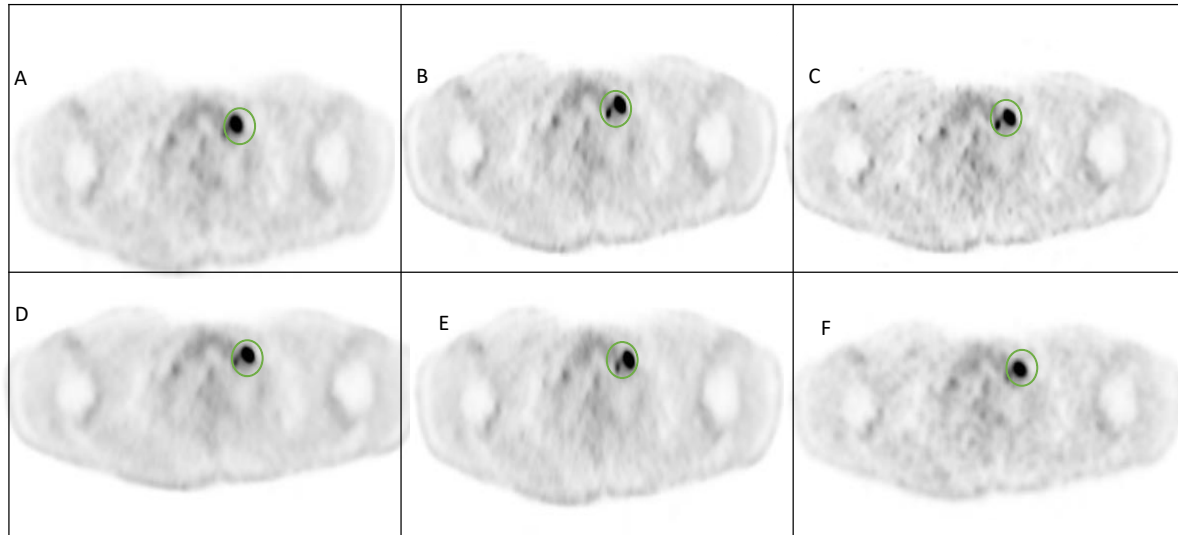
| # | Rekonstruksjons-kombinasjoner | Algoritme | Matrise | Iterasjon | Xy-filer | Z-filter | beta | PSF korreksjon | Opptakstid |
|---|-------------------------------|-----------|---------|-----------|----------|----------|------|----------------|------------|
| 1 | EARL | VPFX | 192x192 | 34/2 | 7 | Heavy | NA | Nei | 2,5 |
| 2 | Q.Clear | Q.Clear | 256x256 | NA | NA | NA | 400 | Ja | 2,5 |
| 3 | EARL 2 | Q.Clear | 384x384 | NA | NA | NA | 900 | Ja | 2,5 |
| 4 | EARL 1,5 | VPFX | 192x192 | 34/2 | 7 | Heavy | NA | Nei | 1,5 |
| 5 | EARL2 1,5 | Q.Clear | 384x384 | NA | NA | NA | 900 | Ja | 1,5 |
| 6 | Q.Clear 1,5 | Q. Clear | 256x256 | NA | NA | NA | 400 | Ja | 1,5 |

Videre rekonstruksjon av PET- bildene ble gjennomført ved henholdsvis bruk av to rekonstruksjonskombinasjoner EARL og EARL 1,5. Disse to som ble rekonstruert ved henholdsvis VPFX algoritme med en gaussisk filter med (7mm). Men uten PSF korreksjon og en matrise størrelse på (192 x192), brukt 34 subset med 2 iterasjoner. Andre rekonstruksjonskombinasjoner som Q. Clear og Q. Clear 1,5 ble rekonstruert med Q. Clear rekonstruksjonsalgoritme. For disse ble brukt en større matrise størrelse på (256 x 256), med et betanivå på 400. Mens for EARL2 og EARL 2- 1,5 ble anvendt største matrise størrelse på (384 x 384) og betanivå på 900.

3. 5 Bildeanalyse og målinger

For denne studien ble de utvalgte PET- bildene analysert og målt i Syngo.Via data systemet, men med de samme deltakerne. Programmet er et analyseverktøy som kan brukes i rutinemessig arbeid i helsevesenet.

Når det gjelder bildebearbeiding ble alle lesjoner og bakgrunn beregninger med SUV- maks og SUV gjennomsnitt. Alle SUV- målinger ble normalisert til pasientens vekt og beregnet deretter. Ved hjelp av en kuleformet Volume- of- interest (VOI) som inkluderte alle voksler over 40% av SUV maks for hver lesjon. I tillegg ble SUV- gjennomsnittet for den VOI- en og tilsvarende VOI volumet per lesjon registrert. VOI- en ble plassert på noen synlige utvalgte lesjoner. For eksempel 1-3 lesjoner per pasient. Disse lesjonene viste godt opptak med radioaktive stoffet FDG. VOI- en ble lagt inn manuelt i alle 6- ulike rekonstruerte PET- bildene for hver enkelt lymfom pasient for at målingene skulle bli så nøyaktig som mulig figur (3.7). Størrelse på VOI ble bestemt ut fra størrelse på lesjonen.



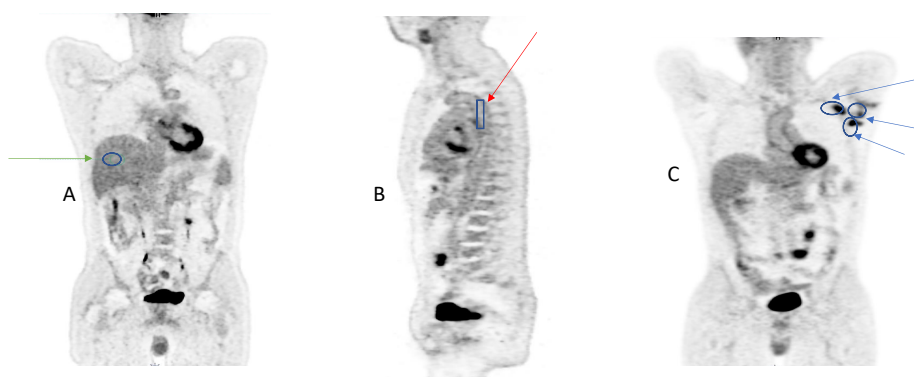
Figur: (3.7)

Et representativt eksempel på hvordan Volume- of- interest (VOI) ble tegnet inn manuelt rundt et utvalgt lesjoner.

Viser aksiale snitt med FDG- PET-bilder. Dette bildet er fra samme pasient, men PET bildene ble rekonstruert med 6- ulike måter. Bilder fra venstre mot høyere viser; **A-** EARL, **B-** Q. Clear, **C-** Q. Clear 1,5, **D;** EARL 2, **E-** EARL 2- 1,5 Og **F-** EARL 1,5.

For referanseorganer aorta og lever, VOI- en ble plassert automatisk på grunnlag av CT- bildene. Mens for måling av selve lesjonene VOI- en ble plassert manuelt som ble nevnt tidligere figur (3.8). Med unntak fra to pasienter Region of interest/ Region av interesse (ROI) ble manuelt plassert inn på referanse organ- lever, i regioner med mindre FDG- opptak eller sykdommer. Dette for å kunne dempe litt opptaket, som kan påvirke DS skåring. For eksempel i vårt tilfelle var LYMF020 og LYMF053 i de rekonstruerte bildene. Sirkulær ROI som ble manuelt plassert inn i lever med en diameter som var lik størrelse på alle rekonstruerte PET skanningene.

Mens støynivået ble beregnet som $SUV - SUV - \text{gjennomsnitt} / \text{SD}$. Ved hjelp av et stort "ring" formet i referansevolumet som er plassert automatisk i leveren der mest normalt FDG- opptak. Dette gjøres for å tildele et signal- støy- forholdet (SNR), fra engelsk Signal- to noise ratio). SNR er et uttrykk om det relative forholdet mellom støy og signal.



Figur: (3.8)

Plassering av VOI i referanseorgan og lesjoner

A- Koronalplan Lever som ble semi- automatisk plassert, merket med (grønn pil). Levermåling ble vurdert ved å plassere et kuleformet/ring (VOI) i høyere del av leveren, man bør unngå kanten og eventuelle området med mye sykdom/ varme piksler som kan medføre bildet støy eller påvirke SUV- målinger.

B- Sagittalplan (VOI) i mediastenum- aortabuen som også ble semi- automatisk beregnet. merket med (rød pil). Her valgte vi aortabuen for å unngå karveggen og eventuelle forkalkningsområder.

C- Koronalplan viser sykdom i venstre aksiale, lesjonene ble beregnet manuelt (blå pil).

For lesjon måling ble SUV maks, SUV gjennomsnitt og volum. Deretter sammenlignet med SUV gjennomsnitt og SD i lever, og både SUV maks og SUV gjennomsnitt i aorta buen. For å tildele en DS-tabell (3.5).

Tabell: (3.5)

Viser kvantitative målinger av lesjoner for de 6- ulike rekonstruksjons kombinasjoner.

Der alle Lesjonene ble manuelt segmentert, mens Lever og aorta buen ble automatisk beregnet og målt i de utvalgte PET bildene for kvantifisering med følgende parametere i tabellen.

| | |
|-----------|---|
| Lesjon | SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdier og volum av funnet |
| Lever | SUV-gjennomsnitt og SD (Standard Deviation) verdier i leveren |
| aortabuen | SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdier (blood pool målt) på aortabuen |

DS kan måles automatisk i Syngo.Via og kategoriseres enten som respons DS1, DS2 og DS3, eller ikke respons som DS4 og DS5. Dette programmet bruker SUV-maks for lever som et mål for å sammenligne med SUV- maks i lesjon. To spesialte radiologer innen radiologi nukleærmedisin hjalp med korrigerering eller definering av målvolumet når det var nødvendig.

3. 6 Statistisk analyser av innsamlede data

3. 6. 1 Statistisk analyse for SUV- maks og SUV- gjennomsnitt

Analyse og behandlingen av innsamlede data ble først gjennomført ved hjelp av Excel for Windows, for gjennomføring av en visuell observasjon av dataene. Videre ble det laget histogrammer, tabeller og boksploetter. Disse statistiske analysene gir en oversikt over antall pasienter, SUV- maks og SUV-gjennomsnitt og om fordelingen er symmetrisk om gjennomsnitt.

Videre statistisk test i IBM programvarepakken- SPSS Statistisk (versjon 27) ble også utført, for å bekrefte resultatene med en p -verdi. Dette gjøres for å avgjøre testen som enten signifikant eller ikke statistisk signifikant. Følgelig ble det utført en test for normalitet som viser statistiske resultatene fra Shapiro Wilk test. Disse testene anvendes for vurdering av normaliteten i distribusjon av skårer. Ved en statistisk verdi på (< 0.05), noe som tyder på

brudd på hypotesen (H_0) om normalitet. Men omvendt ved ikke signifikant ($p > 0.05$) forskjell mellom to grupper H_0 beholdes. Nullhypotese kan defineres som effekten av behandling eller prosedyre er null. Dermed når resultatet av en test skal være statistisk signifikant, kan vi konkludere med at de ulike settene med en score som er vesentlig forskjellige.

Punktene under avgjør om gruppene klassifiseres som like eller ulike.

- p -verdi $> 0.1 \Rightarrow$ Ikke signifikant
- p -verdi $\leq 0.1 \Rightarrow$ Marginalt signifikant
- p -verdi $\leq 0.05 \Rightarrow$ Signifikant

3. 6. 2 Statistisk analyse

Dernest disse beregningene fra test for normalitet ga grunnlaget for videre analyser i SPSS for prosjektet. For denne forsknings studiet brukes normalfordelingen som en modell for observerte data. Men dersom data ikke var normal fordelte, alternative blir å gjennomføre en statistisk test som ikke parametriske t- test, Wilcoxon Signed Ranks Test ved hjelp av boksploetter. Resultatene fra boksploetterne kommer i tillegg til de statistiske analysene med Wilcoxon. Boksploetterne skal gi en oversikt over datamaterialet i denne forskningsstudiet. Mens Wilcoxon testen estimerer her om det er signifikante forskjeller mellom populasjonene. Resultatene fra denne oppgaven blir presentert og illustrert gjennom tabeller, figurer og grafer. Videre legges det frem argumenter for at dataene er pålitelige, reliable, valide og gyldige.

3. 6. 3 Klassifisering av Deauville score

For klassifisering av DS blir kontinuerlig pasient skåring presentert i tabeller. Disse tabellene brukes for klassifisering av DS for de seks forskjellige rekonstruksjonskombinasjoner. Dermed ble verdiene presentert i form av fem ulike tabeller. For hver av disse tabellene presenteres to ulike rekonstruksjonskombinasjoner som skal sammenlignes i hver enkel tabell. For DS- klassifisering blir både DS1, DS2 og DS3 ansett som responser. Når det gjelder lesjoner med skår DS4 og DS5 begge tilfeller blir ansett som ikke responser. Dette blir uavhengig av størrelser på lesjonene. I tillegg kan resultatene vises med figurer som viser eksempler fra denne studien på overensstemmelser eller uoverensstemmelser i DS, når det skal sammenlignes mellom seks ulike rekonstruksjonskombinasjoner.

3. 7. 3 Signal to noise ratio (SNR), som mål på bildekvalitet

Videre data bearbeiding ble gjennomført ved hjelp av statistiske test for normalitet i SPSS som Shapiro Wilk test. For vurdering av både normalt fordelte data og statistiske signifikansnivået. Deretter ytterligere data behandling ble utfør med ikke parametriske test som Wilcoxon Signed Ranks Test for vurdering av signifikansnivået.

For måling av bildekvalitet dataene fra lever målinger- gjennomsnitt og SD ble anvendt til å vurdere SNR. Dataene kan vises som en enkel evaluering av de ulike rekonstruksjonskombinasjoner ut ifra støyegenskaper.

SNR- er et resultat av gjennomsnitt delt på standardavvik-SD for å tildele en SNR (75).

$$SNR = \frac{\text{Gjennomsnitt}}{\text{Standardavvik}} \quad [3]$$

Dataene for SNR beregninger kan også presenteres i form av ulike boksplokker. Slik en sammenligning mellom de ulike rekonstruksjonskombinasjonene for vurdering av støy nivå.

I tillegg undersøker vi effekten av å redusere opptakstiden for både baseline og responsvurdering FDG-PET/CT hos HL- og NHL-pasienter på DS og bildekvalitet. Dette gjøres for å sammenligne mellom bilder ervervet med kortere opptakstider (1,5 min) og bilder ervervet med kliniske standard protokoll (2,5 min).

3. 8 Eventuelle etiske og juridiske forhold

Lov om organisering av forskningsetisk arbeid (forskningsetikkloven): Forskeres aktsomhetsplikt (76) § 4 sier at forskere skal opptre med aktsomhet for å sikre at all forskning skjer i henhold til anerkjente forskningsetiske normer. Dette gjelder også under forberedelser til forskning, rapportering av forskning og andre forskningsrelaterte aktiviteter

Helsepersonalet har plikt til å verne pasientens personvern og integritet og sikre befolkningens tillit til helse og omsorgstjenesten. Slik at all personligopplysning som navn, adresse, etniske bakgrunn og andre opplysninger som er knyttet til den enkelte personen skal være anonymt. Altså ingen tilkobling tilbake til individet. Følgelig ble alle pasienten opplysninger eller publisering av data ivaretatt i samarbeid med to lokalradiografer på avdelingen. Følgende ble alle skanninger anonymisert ved hjelp av de to radiografene, ved nukleærmedisin avdeling- Radiumhospitalet. Alle lymfom pasienter som var involvert for denne studien ble undersøkt med FDG-PET/CT, navn gitt som LYMFE 001, LYMFE 002 og videre til LYMFE 055, uten personlig identifiserbar informasjon. Av hensyn til personvernopplysninger, alt var anonymisert, ingen pasienter kjente navn, kjønn eller adresse, vi har heller ikke kjent igjen pasienter. Alle personopplysninger var fjernet, slik at vi kun har jobbet med anonyme data. Det eneste informasjon som var tilgjengelig for denne studien var, om pasientene er om de har fått en baseline eller respons undersøkelse, og om de har HL eller NHL. Dermed for denne forsknings studiet ble alle data behandlet anonymt, basert på tilgjengeligheten av kliniske og radiologiske oppfølingsdata. I tillegg de planlagte arbeidsoppgavene i denne oppgaven vil ikke belaste pasientene ytterligere. Pasienten vil få sin planlagte PET/CT undersøkelse, og ingen ekstra undersøkelse vil bli gjennomført. Dataene fra undersøkelsene vil bli brukt av studenten uten at dette påvirker selve undersøkelsen. Oppgaven krever ingen personsensitive opplysninger. Data som blir samlet inn er følgende;

Mengde injisert FDG, lesjonsstørrelse, PET opptaksmåling, HL eller NHL, og hvilke rekonstruksjonsparametere som er brukt. Følgende var det ingen behov for personsensitive opplysninger. Følgelig var ingen behov for forskningsetiske godkjenninger (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, REK). Men studien er godkjent i kategorien «Student/mastergradsprosjekt uten særlige kategorier av personopplysninger» av personvernombud (saknummer 20/14496) ved Oslo Universitetssykehus (OUS) og av interne godkjenningsinstanser ved klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN) godkjenningen kreves ikke at studien innhenter pasienten samtykke, følgende legges ved nødvendige dokumenter som kan bekrefter dette.

4. RESULTAT

4. 1 Pasientgrunnlag for denne studien

Dataene for dette prospektive studiet ble samlet inn over fem måneders periode, altså fra August 2020 til og med Januar 2021. Totalt 55 pasienter ble inkludert, og det ble gjort måling av referanseorgan for alle. Mens 42 (76%) av 55 pasienter ble inkludert for måling av lesjoner med totalt 104 lesjoner flytskjema: (4.3). Alle disse målingene ble utført i analyse verktøyet Syngo.Via.

Flytskjema: (4.3)

Flytdiagram som viser logistikk med antall inkluderte og ekskluderte pasienter i de ulike kategoriene.

Med Krav: Må ha FDG- PET/CT helkropp undersøkelse. For både Hodgkins og Non- Hodgkins lymfom.

Plan for antall pasienter og tidspunktet for data innsamling

Mål: Antall pasienter som ble til FDG- PET/CT, n= 200.
Inkludering: Både HL og NHL. Baseline og respons pasienter
Perioden fra august til desember,2020
Krav: Må ha PET/CT helkropp (Lymfom pasienter)

Utvidelse av tidspunktet

Totalt Inkluderte pasienter n= 55
Både HL og NHL. Baseline og respons pasienter
Med utvidet perioden fra August, 2020 til Januar, 2021
Krav: Må ha PET/CT helkropp

Antall pasienter som ble inkludert n = 55
Antall skanner som ble inkludert n = 104

HL, baseline/respons pasienter n= 34 (81%)
NHL, baseline/respons pasienter n= 21 (50%)

Totalt antall lesjoner/skanninger som ble inkludert (HL) n= 65 (63%)
Totalt antall lesjoner/skanninger som ble inkludert (NHL)n= 39 (38%)

Antall pasienter med 1 lesjon n= 10

Antall pasienter med 2 lesjoner n= 2

Antall pasienter med 3 lesjoner n= 30

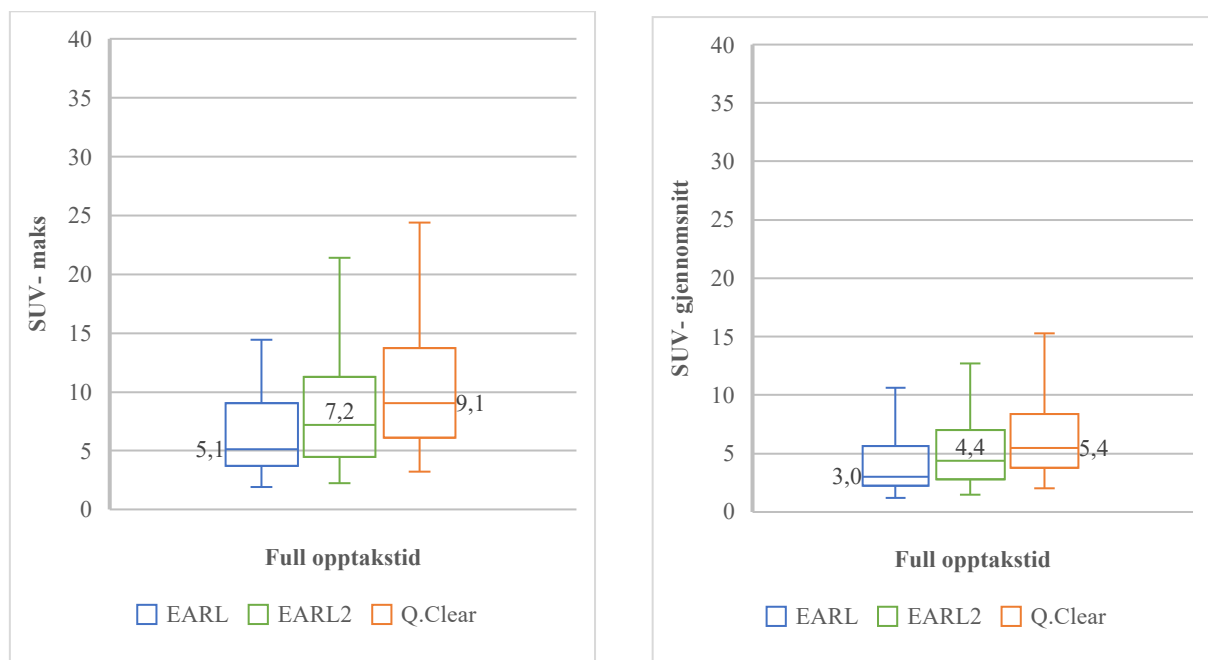
Antall pasienter n= 13 av 55 som ble ekskludert for lesjon målinger. Men inkludert for måling av SNR- for både HL og NHL.

4. 2 Test for normalitet for beregning av SUV- maks, SUV- gjennomsnitt og Signal- to- noise ratio (SNR).

Statistisk test for normalitet viser resultatene i for beregning av SUV- maks og SUV- gjennomsnitt og SNR viser ingen normalfordeling og et statistisk signifikantnivå blant de ulike rekonstruksjons-kombinasjonene. Resultatene viser i ($p < 0.05$). Noe som tyder på brudd på hypotesen om normalitet. Følgelig antagelsen kan forkastes.

4. 3 SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdier med full opptakstid

Figur: (4.9) gir en framstilling for tre ulike grupper for måling av SUV- maks og SUV- gjennomsnitt i lesjoner med full opptakstid. I en symmetrisk fordeling vil medianen være midtstilt mellom minste og største observasjon. Figuren her viser en økning i SUV- verdier for både SUV- maks og SUV- gjennomsnitt når man sammenligner EARL2- kompatible med den EARL- standarden. Samt median for EARL- standarden ligger langt nede sammenlignet med EARL2. Mens Q.Clear er presentert med høyest SUV- verdier i figuren. Imidlertid SUV- gjennomsnitt viser likevel noe lavere økninger sammenlignet med SUV- maks verdier.



Figur: (4.9)

Boksplotter for beregning av SUV- maks (venstre) SUV- gjennomsnitt (høyere).

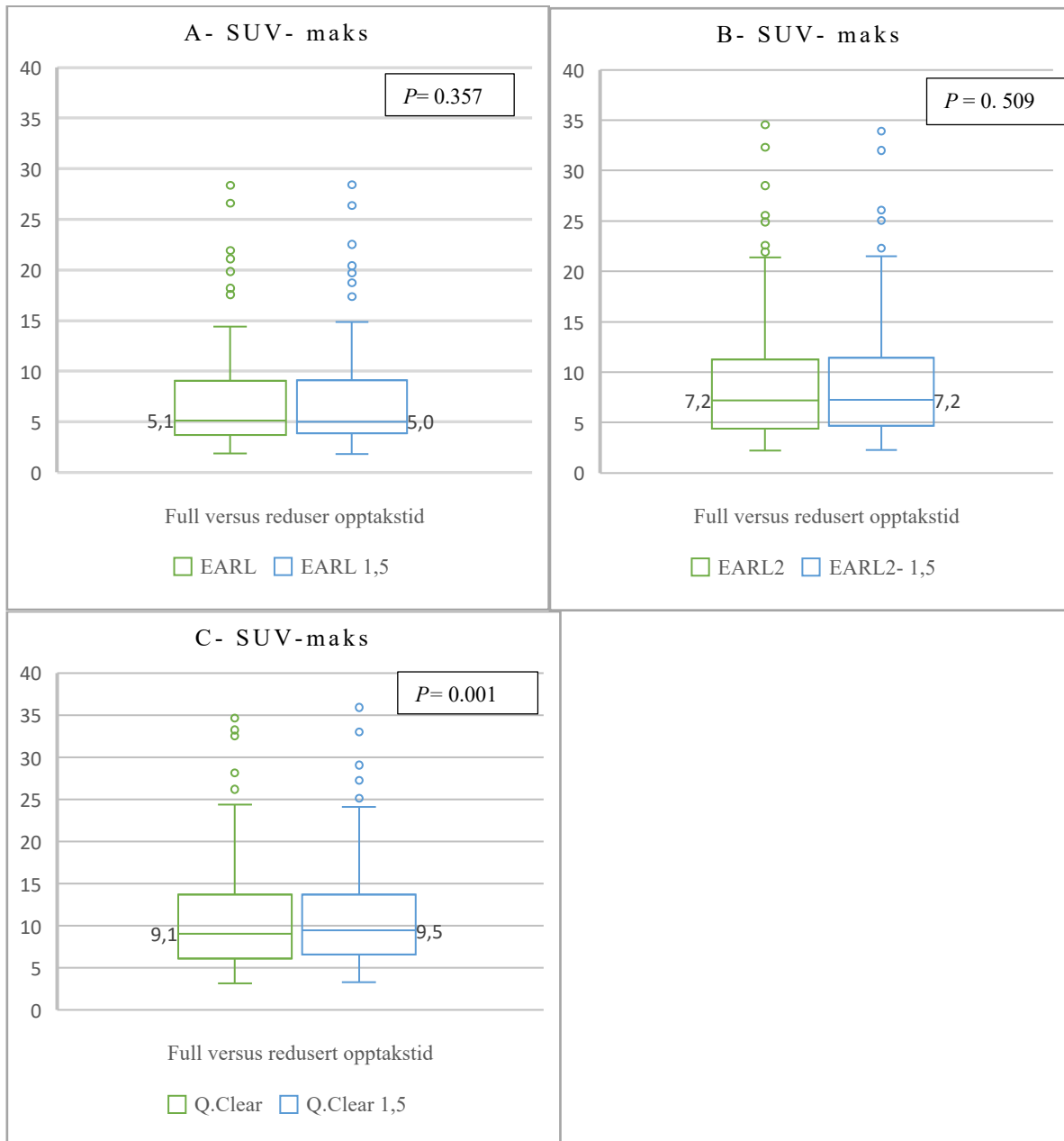
Boksplottene har verdier med full opptakstid for alle seks boksplottene. En sammenligning mellom alle tre gruppene EARL, EARL2 og Q.Clear, viser Q.Clear med høyest SUV- maks verdier sammenlignet med rekonstruksjonene som er i tråd med EARL anbefalingene.

4. 4 SUV- maks for lesjoner med full og redusert opptakstid

Figur (4.10 A-B-C) viser en sammenligning mellom tre ulike gruppe rekonstruksjonskombinasjoner for full versus redusert opptakstid, for beregning av SUV- maks verdier. Resultatene viser en tilsvarende median og interkvartilområde mellom både EARL- standarden og EARL2- kompatible med både full og redusert opptakstid. Men med en tydelig økning i SUV- maks verdier for EARL2 i begge boksplokkene med full og redusert opptakstid.

Figuren viser også noen variasjoner i boksplokk for Q. Clear med både full og redusert opptakstid. Boksplokk for Q.Clear viser høyest SUV- maks verdier blant alle tre gruppene. Sammenlignet med rekonstruksjonene som er i tråd med EARL anbefalingene. Samt når man velger med redusert opptakstid for Q.Clear rekonstruksjon viser resultatene litt høyere i median mens lavere verdier i variasjonsbredden.

Som man ser i figuren under er det markante forskjeller mellom de tre gruppene. I en symmetrisk fordeling vil medianen være midtstilt mellom minste og største observasjon. Dersom vi sammenligner boksplokkene litt mer kan vi se at det er mer symmetri i median, EARL og EARL med redusert opptakstid som er fremstilles med laveste median, og lavest SUV- maks verdier og lavest variasjonsbredde. Det kan vises også at median linjene her ligger langt nede i boksen, altså nærmere de laveste SUV- maks verdiene i forhold til de høyeste SUV- maks verdiene.



Figur (4.10)

Boksplotter for beregning av SUV- maks.

Resultatene fra tre ulike grupper rekonstruksjoners-kombinasjoner med full opptakstid (2,5 min) mot redusert opptakstid (1,5 min) viser ved hjelp av:

A- EARL- standarden full versus redusert tid

B- EARL2- standarden full versus redusert tid

C- Q. Clear full versus redusert tid

Tabell: (4.6)

Gir en oversikt over resultatet fra Wilcoxon Signed Ranks Test for beregning av SUV-maks verdier.

Tabellen er for seks ulike rekonstruksjonskombinasjoner

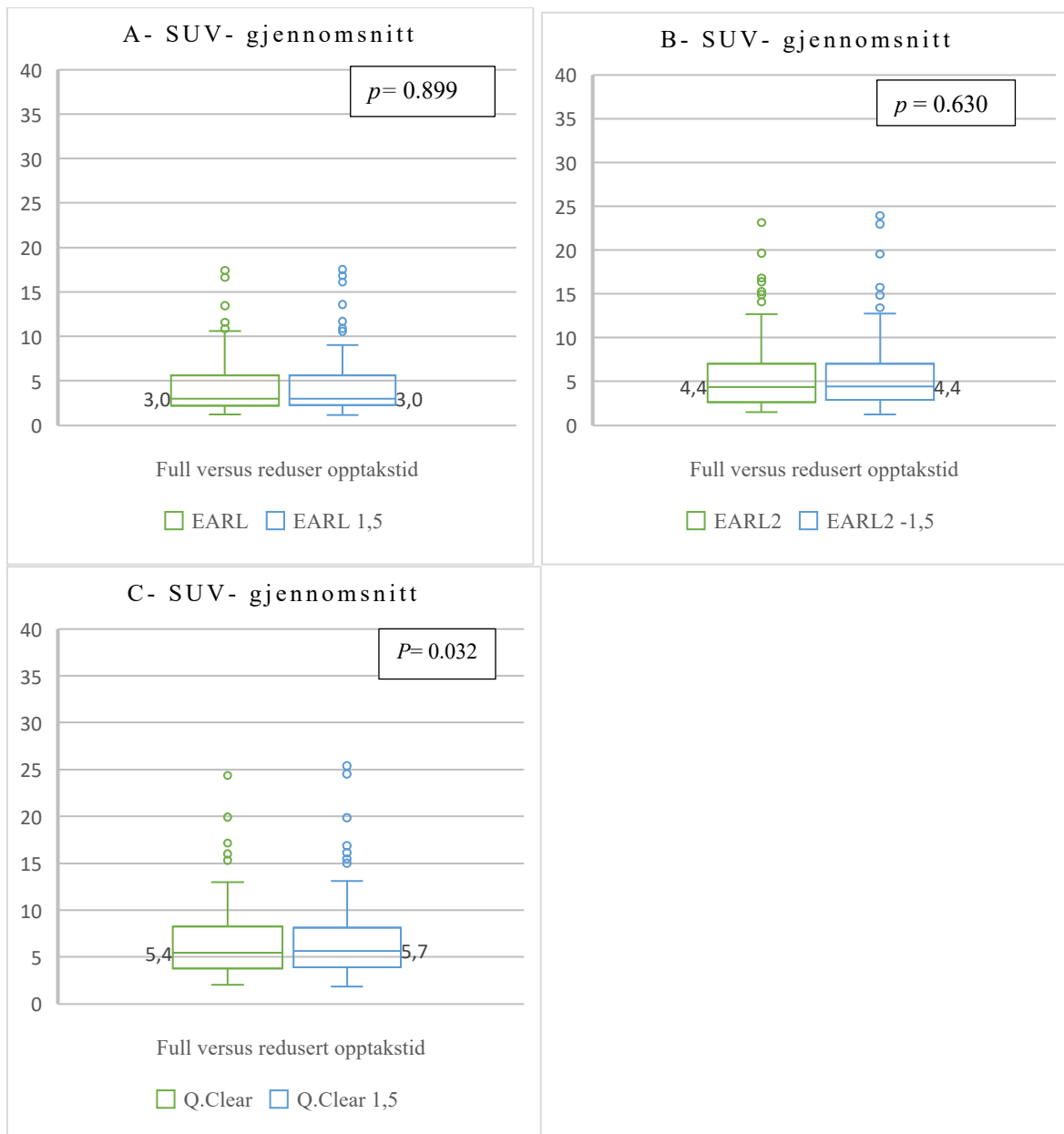
| SUV-maks | Rekonstruksjonskombinasjoner | Ikke parametriske test | Signifikant/ ikke signifikant | H0 |
|----------|------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------|
| A | Q. Clear versus Q. Clear 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.001 < 0.05$) | Forkastes |
| B | EARL versus EARL 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Ikke sig. ($P= 0.357 > 0.05$) | beholdes |
| C | EARL2 versus EARL 2- 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Ikke sig. ($P= 0.509 > 0.05$) | beholdes |
| D | EARL versus EARL2 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |
| E | Q. Clear versus EARL | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |

Statistisk test for normalitet viste tidligere ingen normalfordeling blant de ulike rekonstruksjonskombinasjonene for SUV maks. Følgelig ble brukt en ikke-parametrisk test for å sammenligne resultatene blant disse gruppene. Wilcoxon test resulterte: Q. Clear versus Q. Clear 1,5 ($P = 0.001$), EARL versus EARL2 ($P= 0.000$) og Q. Clear mot EARL ($P= 0.000$), Men for EARL versus EARL 1,5 ($P = 0.357$) (ikke sig.), EARL2 versus EARL2- 1,5 ($P= 0.509$) (ikke sig.).

4. 4 SUV- gjennomsnitt for lesjoner med full og redusert opptakstid

Resultatene for SUV- gjennomsnitt verdier viser ved hjelp av seks ulike bokplotter delt inn i tre grupper med full og redusert opptakstid figur (4.11).

Figuren under viser forskjeller innad for hver opptakstid. Men når man sammenligner plottene full med redusert opptakstid viser resultatene uendret median blant fire ulike rekonstruksjonskombinasjoner. Derimot visert Q.Clear med redusert opptakstid med noe høyere verdi i median figur (4.11). Videre observasjon av resultateten viser en signifikant forskjell mellom dagens standard rekonstruksjonskombinasjon Q.Clear og EARL med full eller redusert opptakstid. For eksempel Q.Clear er fremstilt med den høyeste maks verdier på 13 og median 5.4, samt en interkvartilområde på 11 versus EARL med den laveste maks verdier på 10.6 og interkvartilområde på 9.4 og median verdier på 3. Resultatene viser også bokplotter for EARL versus EARL 1,5 er fremstilt med lavere SUV- gjennomsnitt sammenlignet med EARL2 og EARL2- 1,5.



Figur: (4.11)

Boksplotter for beregning av SUV- gjennomsnitt.

Boksplottene viser;

A- EARL- standarden full versus redusert opptakstid

B- EARL2- standarden full versus redusert opptakstid

C- Q. Clear full versus redusert opptakstid

Tabell: (4.7)

Gir en oversikt over resultatet fra Wilcoxon Signed Ranks Test for beregning av SUV-gjennomsnitt verdier.

Testen er for seks ulike rekonstruksjonskombinasjoner.

| SUV-gjennomsnitt | Rekonstruksjons-kombinasjoner | Ikke parametriske test | Signifikant/ ikke signifikant | H0 |
|------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------|
| A | Q. Clear versus Q. Clear 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.032 < 0.05$) | Forkastes |
| B | EARL versus EARL 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Ikke sig. ($p= 0.899 > 0.05$) | beholdes |
| C | EARL2 versus EARL 2- 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Ikke sig. ($p = 0.630 > 0.05$) | beholdes |
| D | EARL versus EARL2 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |
| E | Q. Clear versus EARL | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |

Statistiske test fra Wilcoxon viser en ingen vesentlig forskjell mellom følgende

rekonstruksjonskombinasjoner ved beregning av SUV- gjennomsnitt;

EARL versus EARL 1,5 ($p = 0.899$) (Ikke sig.) og EARL2 versus EARL2- 1,5 ($p= 0.630$)

(ikke sig.). Men viser også en statistisk signifikant forskjell mellom Q.Clear versus Q. Clear 1,5 ($p = 0.032$), EARL versus EARL 2 ($P= 0.000$) og Q. Clear versus EARL ($P 0.000$).

4. 5 Signal-to noise ratio (SNR) i lever

Her presenteres resultatene fra de seks ulike rekonstruksjons- kombinasjonene som ble test mot hverandre ved hjelp av lever opptak fra hver enkelt pasient. Den viser en enkel evaluering fra de ulike rekonstruksjonskombinasjoner ut ifra støyegenskaper, for beregning av støyforholdet i PET/CT bildene.

Tabell: (4.8)

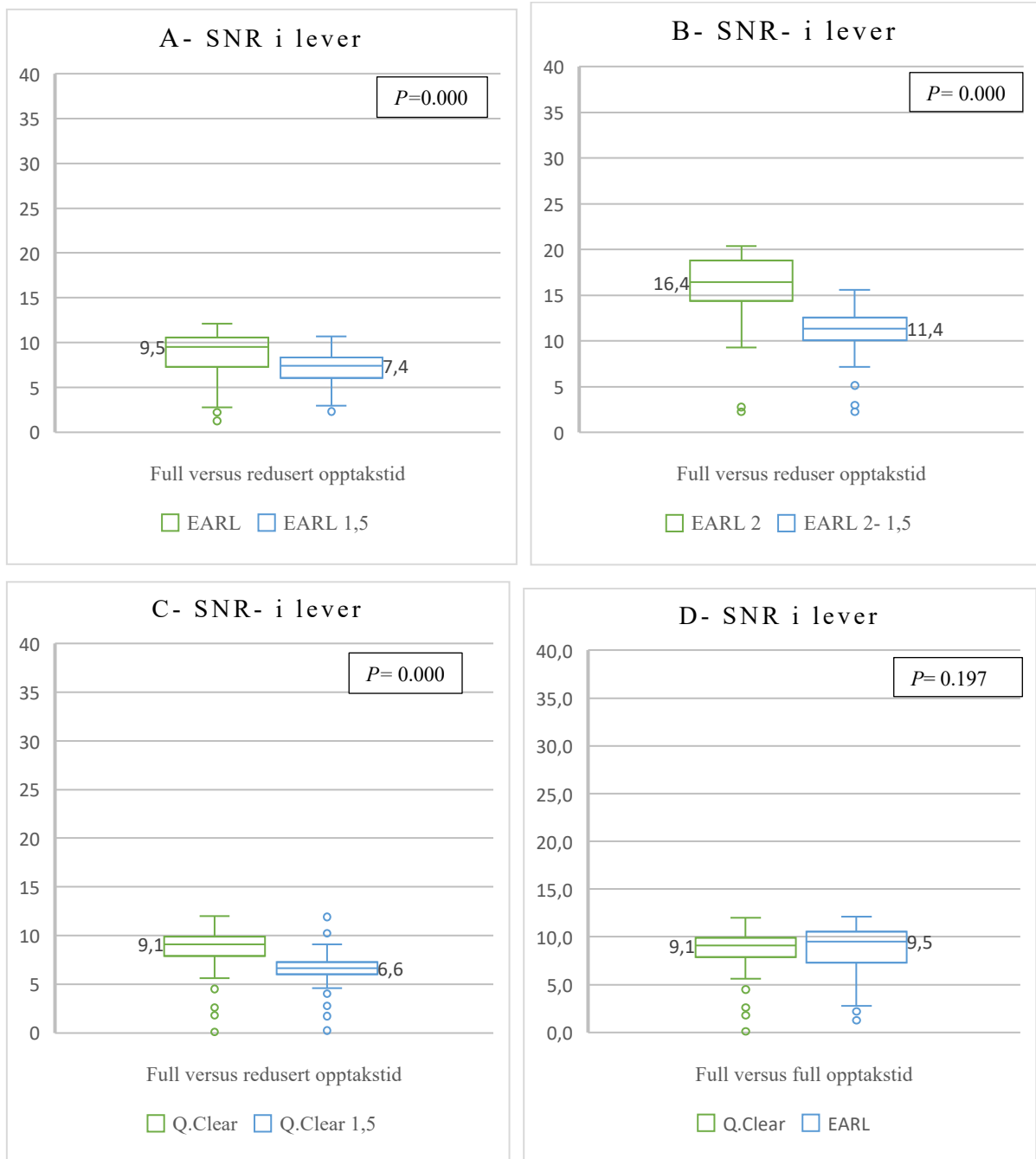
Verdier fra referanseorgan lever, gjennomsnitt delt på standardavvik- SD for å tildele en SNR.

| Rekonstruksjons-kombinasjoner | Gjennomsnitt | Standardavvik | SNR |
|-------------------------------|--------------|---------------|-----|
| EARL | 2.3 | 0.3 | 8.7 |
| EARL 1,5 | 2.3 | 0.4 | 7.2 |
| EARL2 | 2.3 | 0.2 | 14 |
| EARL2- 1,5 | 2.3 | 0.2 | 11 |
| Q.Clear | 2.3 | 0.3 | 8.9 |
| Q.Clear 1,5 | 2.3 | 0.6 | 6.5 |

Verdiene fra tabell (4.8) representerer fordelingen av dataene blant seks rekonstruksjonsinnstillinger. Resultatene viser EARL2 med høyest SNR- mens Q. Clear 1,5 med laveste

SNR- verdi. I tillegg viser likheten i gjennomsnitt verdier, men endringer i SD. Selv om EARL og Q. Clear er fremstilt med like verdi i både gjennomsnitt og SD, men det egentlig er noe forskjeller som ikke synes, men gir utslag i SNR- likevel.

For beregning av SNR- verdier viser resultatene statistiske forskjell mellom de seks gruppene figur (4.12).



Figur: (4.12)

Fire grupper av boksploetter for SNR.

Der hver boks plott viser distribusjon av et sett med data. Verdiene i midten er median.

A- EARL full versus redusert opptakstid

B- EARL2 full versus redusert opptakstid

C- Q. Clear full versus redusert opptakstid

D- Q. Clear full versus EARL full opptakstid

Resultatene i figur (4.12) viser boksploottene som er med redusert opptakstid får lavere SNR-verdier sammenlignet full opptakstid. Med redusert opptakstid boksene er presentert med lavere median, maks, min, Q1, Q3 (interkvartilområdet) og variasjonsbredde. Når man reduserer opptakstid. En sammenligning mellom EARL og EARL1,5, der EARL- viser 9.5 for median, 3.3 for interkvartilområde samt høyere SNR 12.1. I motsetning til EARL 1,5 med 7.4 for median, og 2.3 for interkvartilområde, samt lavere SNR verdier på 10.7.

Det som er interessant er å se nærmere på EARL2 med høyest skår i median på 16.4 og høyest SNR- i lever verdier på 20.4 figur (4.12). Samt størst interkvartilområde på 11.1, blant resterende boksploetter. Men når vi reduser opptakstid for EARL2- median får 11.4, mens interkvartilområde blir redusert også til 8.5 samt lavere maks verdier for SNR- i lever verdier på 15.6.

Q.Clear med full og redusert opptakstid visert også signifikante endringer i verdiene. Median for Q.Clear var 9.1, interkvartilområde på 2 samt høyst SNR- verdi for Q. Clear var 12 med full tid. Mens median er observer med 6.6 og interkvartilområde på 1.3 samt Q.Clear med redusert opptakstid er observert med laveste SNR- verdier på 9.1 blant alle grupper rekonstruksjonene. Med korteste avstand mellom Q1 på 6 og Q3 på 7.3.

Tabell: (4.9)

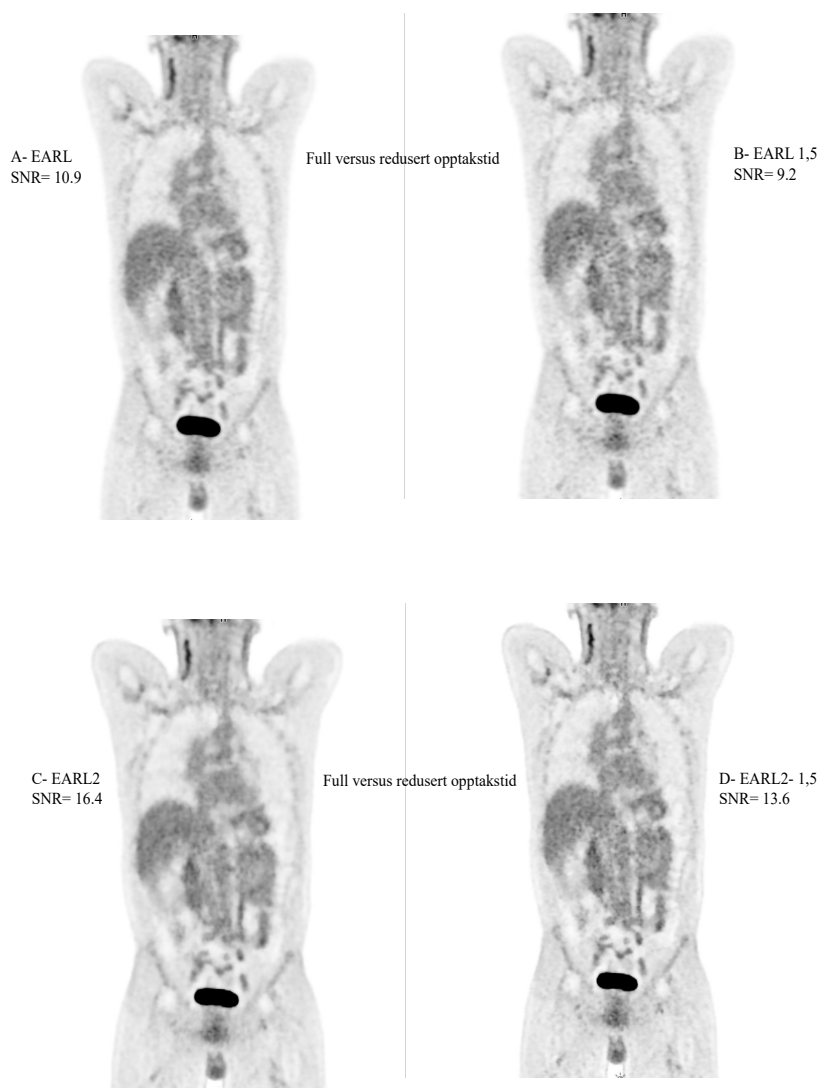
En oversikt over resultatene for beregning av Signal- to noise ratio (SNR)

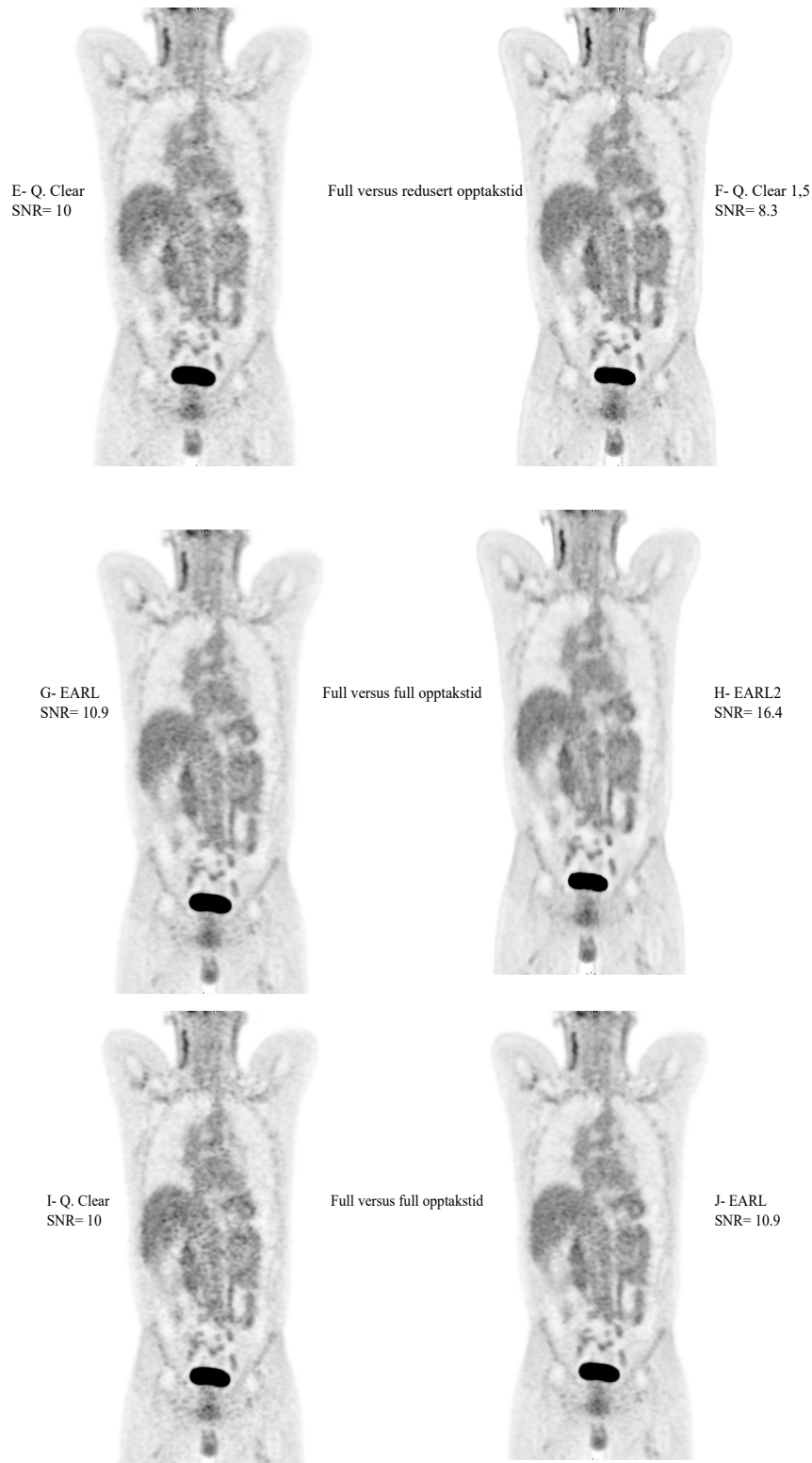
| SNR | Rekonstruksjons-kombinasjoner | Ikke parametriske test | Signifikant/ ikke signifikant | H0 |
|-----|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------|
| A | Q. Clear versus Q. Clear 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |
| B | EARL versus EARL 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |
| C | EARL2 versus EARL 2- 1,5 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |
| D | EARL versus EARL2 | Wilcoxon Signed Ranks Test | Sig. ($P= 0.000 < 0.05$) | Forkastes |
| E | Q.Clear versus EARL | Wilcoxon Signed Ranks Test | Ikke sig. ($P= 0.197 > 0.05$) | Beholdes |

Tabellen viser en sammenligning mellom seks ulike rekonstruksjonskombinasjoner. Wilcoxon test viser en statistisk signifikant forskjell mellom fem ulike rekonstruksjonskombinasjoner for beregning av SNR- verdier. Men ikke mellom en gruppe Q. Clear versus EARL- standarden begge med full opptakstid viser ($p = 0.197$) (Ikke sig.).

4.6 Mål på bildekvalitet

Figur (4.13) et representativt eksempel på en HI pasient, PET- bildene ble rekonstruert på seks forskjellig måter. Med full versus redusert opptakstid, for å vurdere hvordan bildekvaliteten kan bli påvirket som følge av reduksjon av opptakstiden. Og full versus full opptakstid med både nye og dagens standard rekonstruksjonskombinasjoner. Vi valgte å redusere opptakstid på tre forskjellige rekonstruksjoner EARL- 1,5, EARL2- 1,5 og Q.Clear 1,5.





Figur (4.13)

En illustrasjon av en Hodgkin- baseline pasient.

PET- bilder med full versus redusert opptakstid og full versus full opptakstid. Q. Clear er presentert med høyest SUV- maks verdi, men med lavest SNR. I motsetning til EARL2 som er fremstilt med høyest SNR.

A- SUV- maks= 5.04

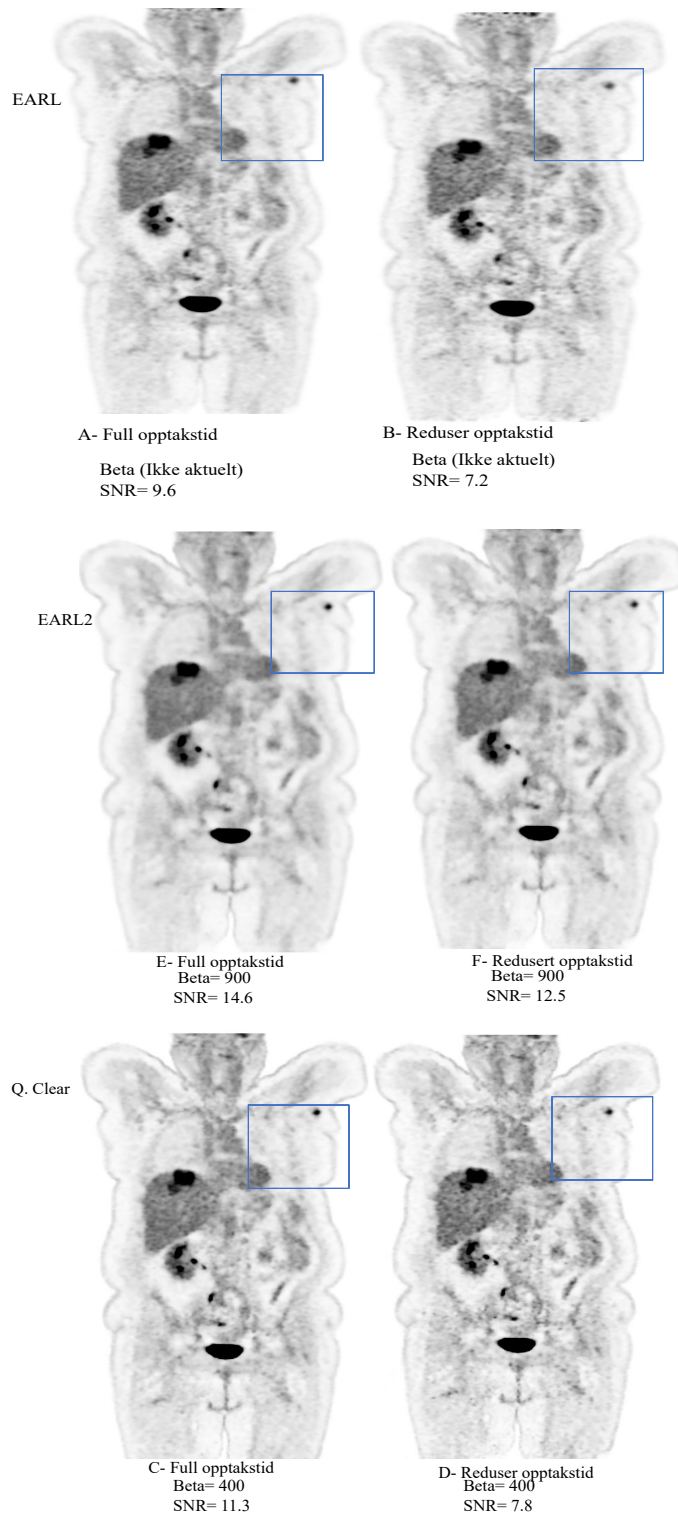
C- SUV- maks= 6.15

E- SUV- maks= 7.02

B- SUV- maks= 4.82

D= SUV- maks= 5.89

F- SUV- maks= 6.56



Figur: (4.14)

Et eksemplar som illustrere en Hodgkin- baseline pasient med ulike betanivåer.

Figuren er med full og redusert opptakstid (2,5min eller 1,5 min, per bed) og bruk av forskjellige betanivåer. A og B- EARL, C og D- Q. Clear beta= 400, E og F- EARL2 beta = 900. Markert området viser noe økning av støy forholdet i bildet når man reduser opptakstid. Bilder med høyere betanivåer er vist med lavere støy i PET-bildet og lavere SNR- verdier.

4.7 Deauville scoring

Ved lesjon målinger i denne studiet ingen av pasientene ble klassifisert eller skåret som DS1. Men for DS- klassifisering ble både DS2 og DS3 ansett som responderte resultater. Men når det gjelder lesjoner med skår DS4 og DS5 begge tilfeller ble ansett som ikke responderte resultater, dette var uavhengig av størrelser på lesjonene.

Tabell 4.10

(A, B, C, D og E) viser en oversikt over antall pasienter klassifisert som DS2–DS5.

Disse ble krysset med en annen rekonstruksjon for de seks forskjellige rekonstruksjonsmetodene ved bruk av SUV- maks.

| A | | | | | | |
|------------------------|--------------|-----|-----|-----|-------|----|
| STANDARD | Q. Clear 1,5 | | | | | |
| Q. Clear (SUV-maks) | DS2 | DS3 | DS4 | DS5 | Total | |
| | DS2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS4 | 0 | 0 | 3 | 2 | 5 |
| | DS5 | 0 | 0 | 2 | 35 | 37 |
| Total | 0 | 0 | 5 | 37 | 42 | |

| B | | | | | | |
|---------------------|----------|-----|-----|-----|-------|----|
| STANDARD | EARL 1,5 | | | | | |
| EARL (SUV- maks) | DS2 | DS3 | DS4 | DS5 | Total | |
| | DS2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| | DS4 | 0 | 1 | 17 | 0 | 18 |
| | DS5 | 0 | 0 | 3 | 18 | 21 |
| Total | 0 | 4 | 20 | 18 | 42 | |

| C | | | | | | |
|-----------------------|-------------|-----|-----|-----|-------|----|
| STANDARD | EARL 2- 1,5 | | | | | |
| EARL 2 (SUV- maks) | DS2 | DS3 | DS4 | DS5 | Total | |
| | DS2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS4 | 0 | 0 | 8 | 1 | 9 |
| | DS5 | 0 | 0 | 2 | 31 | 33 |
| Total | 0 | 0 | 10 | 32 | 42 | |

| D | | | | | | |
|--------------------|-------|-----|-----|-----|-------|----|
| STANDARD | EARL2 | | | | | |
| EARL (SUV maks) | DS2 | DS3 | DS4 | DS5 | Total | |
| | DS2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| | DS4 | 0 | 0 | 6 | 12 | 18 |
| | DS5 | 0 | 0 | 0 | 21 | 21 |
| Total | 0 | 1 | 8 | 33 | 42 | |

| E | | | | | | |
|-------------------------|------|-----|-----|-----|-------|----|
| STANDARD | EARL | | | | | |
| Q. Clear (SUV- maks) | DS2 | DS3 | DS4 | DS5 | Total | |
| | DS2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | DS4 | 0 | 1 | 4 | 0 | 5 |
| | DS5 | 0 | 2 | 17 | 18 | 37 |
| Total | 0 | 3 | 21 | 18 | 42 | |

Tabellen (4.10) viser sammenligninger mellom ulike rekonstruksjonsinnstillinger delt opp i grupper som enten full versus redusert opptakstid eller full versus full opptakstid. Det ble Brukt DS verdien for den lesjonen som er mest intens, altså kun 1 lesjon per pasient. Slik at tabellen ble endt opp med 42 pasienter. For å se hvordan DS blir påvirket som følge av ulike rekonstruksjonskombinasjoner eller reduksjon av opptakstid.

Når man sammenligning mellom to rekonstruksjonskombinasjoner som Q. Clear versus Q. Clear 1,5. Resultatene viser ingen tilfeller med respondenter DS2 eller DS3. Heller ingen pasienter endret seg fra ikke- responderte til responderte eller omvendt. Men uenigheten forekom i 4 (9.3%) tilfeller, 2 (4.6%) tilfeller oppskalert fra DS4 til DS5, mens 2 (4.6%) tilfeller nedskalert fra DS5 til DS4 (tabell A).

Og når man sammenligning mellom EARL og EARL 1,5 viser (tabell B) en stor overensstemmelse blant responderte pasienter DS2 og DS3. Men uenigheten blant ikke responderte pasienter med DS4 og DS5 forekom 4 (9.5%) tilfeller. Hos 3 (7%) tilfeller ble DS nedskalert fra DS5 til DS4, mens hos kun 1 (2,3%) pasient byttet DS fra ikke responderer DS4 til responderer DS3 med EARL 1,5.

Resultatet fra (tabell C) viser uenighet i 3 (7.1%). Når man sammenligner EARL2 og EARL2-1,5. 1 (2.4%) pasient oppskalert fra DS4 til DS5, mens 2(5%) pasienter nedskalert fra DS5 til DS4 med EARL2- 1,5.

Diskordante lesjoner ble konsekvent nedskalert i DS med enten EARL, EARL 1,5, eller EARL2- 1,5 sammenlignet med Q. Clear eller EARL2. Bortsett fra 2 (5%) tilfeller ble oppskalert fra DS3 til DS4 med EARL2. Wilcoxon testen resulterte i EARL2 versus EARL2-1,5 i $p=0.509$ (Ikke sig.), mens Q. Clear versus EARL i $p=0.000$.

Når man sammenligner mellom EARL og EARL2 (tabell D) resultatene viser noe større uenighet i 14 (33.3%) tilfeller. Hos 12 (29%), tilfeller ble DS oppskalert fra DS4 til DS5 mens kun 1(2.3%) pasient byttet fra ikke responderte DS4 til responderte DS3 med EARL2. For SUV maks beregningen Wilcoxon- tester resulterte i Q. Clear versus Q. Clear 1,5 i $p=0,001$, EARL versus EARL 1,5 i $p=0.357$ (ikke sig.), EARL versus EARL2 i $p=0,000$.

For Q. Clear versus EARL uenighet forekommer også i 20 (48%) tilfeller. Hos 3 (7.1%) tilfeller endret pasienter fra ikke respondert med DS4 – DS5 med Q. Clear til respondenter DS3 med EARL. Samt 17 (40%) tilfeller ble nedskalert fra DS5 til DS4 med EARL.

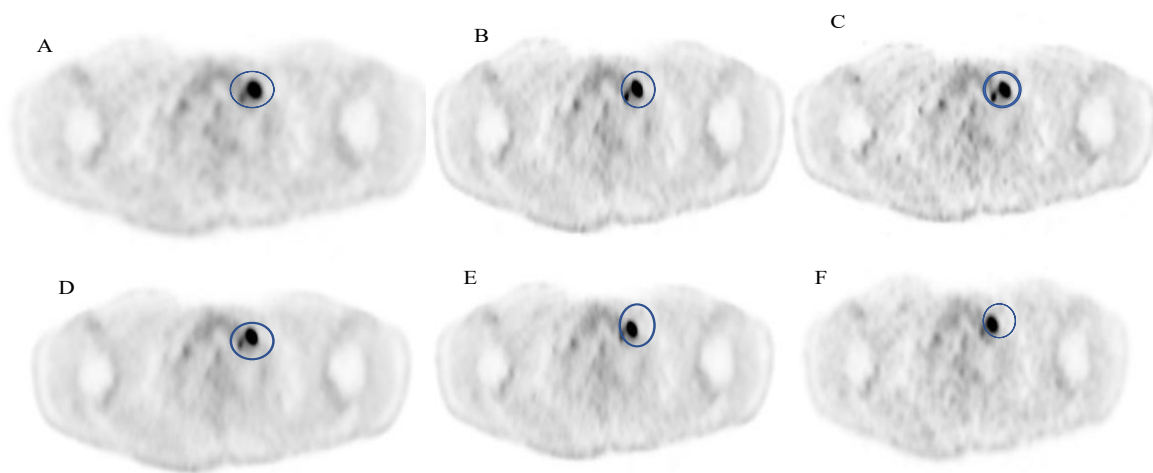
Diskordante lesjoner ble konsekvent nedskalert i DS med enten EARL, EARL 1,5, eller EARL2- 1,5 sammenlignet med Q. Clear eller EARL2. Bortsett fra 2 (5%) tilfeller ble oppskalert fra DS3 til DS4 med EARL2. Wilcoxon testen resulterte i EARL2 versus EARL2-1,5 i $p=0.509$ (Ikke sign.), mens Q. Clear versus EARL i $p=0.000$.

Funnene våre viser rekonstruksjonen EARL2-kompatible gir høyere SUV- verdier og DS-klassifisering, sammenlignet med EARL- standarden. Men funnene våre viste ingen vesentlige forskjell mellom disse to gruppene full versus redusert opptakstid for beregning av SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdier. Altså EARL versus EARL 1,5 og EARL2 versus EARL2 – 1,5 (ikk sig.) for SUV- maks og SUV- gjennomsnitt.

4. 8 Eksempler på overensstemmelser eller uoverensstemmelse resultat ved klassifisering av DS

4. 8. 1. En god overenstemmelse for DS

Resultatene fra aksiale FDG- PET-bilder viser et eksempel på en pasient med en god overensstemmelse mellom de 6- ulike rekonstruksjonskombinasjoner. Denne pasienten ble klassifisert som DS5 i alle rekonstruksjonsinnstillingene figur (4.15)



| | | |
|--|--|--|
| A-EARL SUV max lesjon = 7.89 SUV mean lever = 2.11 SUV max aorta = 2.09 DS=5 | B- Q. Clear SUV max lesjon = 13.61 SUV mean lever = 2.09 SUV max aorta = 2.18 DS=5 | C- Q. Clear 1,5 SUV max lesjon= 14.57 SUV mean lever= 2.05 SUV max aorta=2.1 DS=5 |
| D- EARL 2 SUV max lesjon = 10.9 SUV mean lever = 2.1 SUV maks aorta = 2.07 DS=5 | E- EARL 2- 1,5. SUV max lesjon =11.28 SUV mean lever =2.06 SUV max aorta= 2.06 DS=5 | F- EARL 1,5 SUV max lesjon= 8.24 SUV mean lever= 2.03 SUV aorta= 2.03 DS=5 |

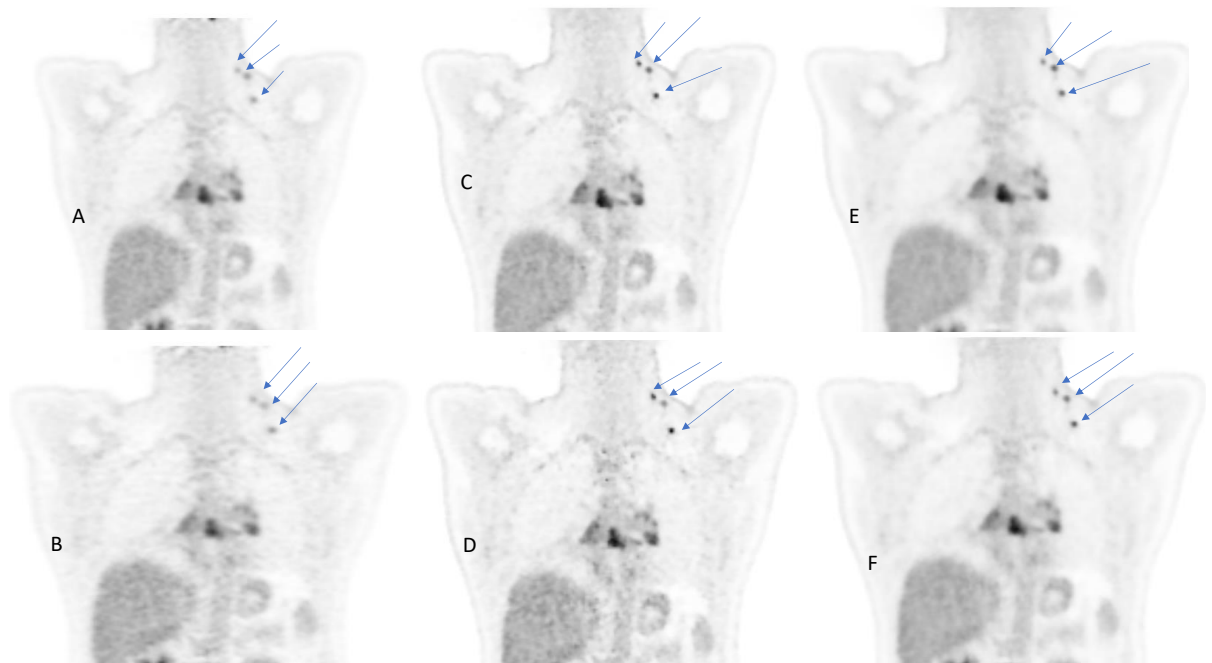
Figur: (4.15)

Stor overensstemmelse i DS.

Dette er et representativt eksempel på en Hodgkins- baseline pasient, med aksiale FDG- PET-bilder. Denne pasient ble klassifisert som DS 5 i alle de 6- ulike rekonstruksjons- kombinasjoner. Lesjoner er angitt med (blått ring).

4. 8. 2 En uoverensstemmelse resultat med varierende DS

Figur (4.16) viser koronale bilder der lesjon ble markert med (blå pil). Dette var et representativt eksempel på en pasient som hadde like/ ulike DS skåring, mellom de ulike 6-rekonstruksjonskombinasjonene. Denne pasienten ble klassifisert som responder med EARL og EARL 1,5 ble klassifisert som DS3 i begge tilfeller med full og redusert opptakstid. Mens ble klassifisert som DS4 med både EARL2 og EARL2- 1,5. Imidlertid Q.Clear med full og redusert opptakstid får pasienten høyest skåring med DS5.



| | | | |
|------------------------|-------------|---------------|-----------------|
| | A- EARL | C- EARL2 | E- Q. Clear |
| SUV maks lesjon | 3.86 | 6.15 | 8.79 |
| SUV gjennomsnitt lever | 2.84 | 2.82 | 2.81 |
| SUV maks aorta | 2.38 | 2.65 | 2.27 |
| DS | 3 | 4 | 5 |
| | B- EARL 1,5 | D- EARL2- 1,5 | F- Q. Clear 1,5 |
| SUV maks lesjon | 4.01 | 6.85 | 11.11 |
| SUV gjennomsnitt lever | 2.73 | 2.74 | 2.72 |
| SUV maks aorta | 2.45 | 2.55 | 2.32 |
| DS | 3 | 4 | 5 |

Figur: (4.16)

Et representativt eksempel på en pasient som hadde like/ ulike DS skåring.

Klassifisering er mellom de ulike 6- rekonstruksjons kombinasjoner. Ble illustrert med verdier til alle 6- ulike rekonstruksjons kombinasjoner. Koronale bilder av thorax/brystkasse. Lesjon ble markert med (blå pil).

5. DISKUSJON

I denne forskningsstudien undersøkte vi hvordan valg av avbildnings- og rekonstruksjons - parametere med siste generasjon PET/CT skannere, digitalt system påvirker opptaksmålinger. Samt kan påvirke den etablerte metoden for vurdering gjennom bruk av DS. DS skåring er en responsvurderings verktøy, men for denne studien valgte vi å bruke DS til baseline også slik at mer data kan innhentes og siden det ikke har noe betydning for det vi ønsker å undersøke baseline pasienter også. Bruk av PSF, TOF og viktige kvantitative parametere som for eksempel SUV- verdier i en multisenterinnstilling krever at disse parametere er sammenlignbare mellom pasienter og undersøkelses stedet, uavhengig av PET/CT systemet som blir brukt. I tillegg undersøkte vi effekten av å redusere opptakstiden på FDG-PET/CT- bildene hos lymfom pasienter med både HL og NHL. Disse bildene blir rapportert av nukleærmedisiner eller leger visuelt ved hjelp av DS.

I denne studien funnene våre indikerte at innføring av den ny EARL- standarden altså EARL2 som er tilpasset ny teknologi øker deteksjonsevne for lesjoner. I tillegg gir mulighet til å redusere opptakstiden for FDG- PET/CT- hos pasienter med lymfom uten signifikante endringer i både EARL og EARL2 med full og redusert opptakstid.

5. 1 Påvirkning av ulike rekonstruksjonskombinasjoner på SUV- verdier

Funne våre i denne studien indikerer en signifikant økning i både SUV- maks og SUV- gjennomsnitt i de ulike rekonstruksjonskombinasjonene som ble foreslått for harmonisering EARL2 sammenlignet med EARL-standardens figur (4.9). Dette støttes også av Kaalep *et al.* (19) bruken av de oppdaterte EARL2- standardene vil påvirke kvantitative avlesninger(19). Den nåværende studien viser EARL2- kompatibel rekonstruksjon med en betydelig økning av SUV- verdier. Trenden er også i samsvar med resultatene av en nylig studiet som ble publisert av Kaalep *et al.* (24).

I tillegg figuren viser Q. Clear med høyest SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdi. Ø. Clear rekonstruksjons algoritmen forbedrer kvantitative avlesninger og gir nøyaktige målinger, simultant reduserer bildestøy(77). Men Q. Clear øker SUV- maks verdiene betydelig til forskjellige maligne lesjoner som lungekreft og lymfom (78). funnene våre støtter dette, i

tillegg det ble observert en tilsvarende økning i SUV- verdi og forbedring av deteksjonsevne for lesjoner med lave beta verdier i en nylig forskningsartikkel fra (58). Adams *et al.* (61) og Boellaard *et al.* (79) det er imidlertid flere andre faktorer som påvirker SUV- målingene, for eksempel kan nevne biologiske faktorer som pasientens blodsukkernivå, opptakstiden for den injiserte radioaktive stoffet. Eller teknologiske faktorer, som for eksempel parametere for bildeansamling og rekonstruksjoner (61). I følge Boellaard (79) og Quak *et al.* (80) det er av største betydning å standardisere alle disse faktorene, fordi disse kan forårsake variasjon i SUV- er med opptil 50% eller mer. Derfor er det viktig med at retningslinjer blir følget opp i slike prosedyrer (79, 80). Sannsynligvis vil EANM måtte fortsette å oppdatere EARL- akkrediteringsgrensene for å holde tritt med denne utviklingen slik dem gjorde tidligere(24).

Resultatene våre viser relativt store forskjeller i maksimum verdier både for SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdier, blant de seks ulike rekonstruksjonskombinasjonene. Men imidlertid boksploottene for SUV- gjennomsnitt var likevel mindre forskjell mellom boksploottene, enn SUV- maks når det gjald maksimum verdier. I tillegg median verdiene var mindre forskjell når man sammenlignet boksploottene for gruppe SUV- maks med gruppe SUV- gjennomsnitt. Dette kan vises ved hjelp av en visuell vurdering i samme figur.

Det kan skyldes at SUV- gjennomsnitt gjengir målinger fra flere vokslar. Mens SUV- maks gjengir den høyeste voksel-verdien i VOI. Og dette gjør SUV- gjennomsnitt mindre følsom for bildestøy sammenlignet med SUV- maks. Men imidlertid vil SUV- gjennomsnitt være avhengig av hvilke voksel som er inkludert i gjennomsnittet. Forfatterne påpeker med at SUV- gjennomsnitt er også sensitivt for ROI- definisjon. I motsetning til SUV- maks som er uavhengig av ROI- definisjon, men SUV- maks er mere utsatt for bilde støy (61).

5. 2 Implementering av nye parametere TOF og PSF- i moderne PET/CT-skannere

En fersk studiet av Ly *et al.*(81) TOF og PSF- har vist minimal effekt på lever og aorta når det gjelder opptaket at FDG. Men teknologiske utviklinger og bruk av nye rekonstruksjonsalgoritmer gir generelt høyere SUV- verdier. Funnene fra denne studien (figur 4.9, 4.10 og 4.11) viser ulike rekonstruksjonsalgoritmer ulike SUV- verdier, for eksempel Q. Clear og EARL2 har høyere SUV- verdier sammenlignet med EARL- standarden. Resultatene våre viser en overensstemmelse med den tidligere rapporterte studiet som bekrefter med at de siste foreslåtte oppdateringene fra EARL2- anbefalingene imøtekommer moderne PET –

teknologier. Dette innebærer blant annet bruk av nye parametere TOF og PSF. Studien vår sammenlignet datasett som er kompatible med både nåværende EARL- standarden og den siste foreslåtte oppdateringen av EARL2-anbefalingene. Resultatene og konklusjonene våre viste andelen store uoverensstemmelser var sammenlignbar med en nylig studie fra (81, 82) når det gjald høyere SUV- maks verdier og forbedret lesjon deteksjonsevne med både Q.Clear og EARL2. Hvor studien deres inkluderte 57 pasienter med Hl og NHL. Men forskjellig fra en gjennomgang forskning fra Enilorac *et al.*(43) hvor forfatterne konkluderte i sin forsknings- studie med at valget av ulike PET- rekonstruksjoner vil ha minimal påvirkning for PET- bildene(43).

For denne studien PSF ble anvendt med to gruppe rekonstruksjonskombinasjoner. Det vil si Q. Clear og EARL2 med full og redusert opptakstid. Resultatene våre viser PET- bildet rekonstruert med bruk av PSF, har forbedret lesjon deteksjon og tolkningskriterier for DS. Figur (4.16) er et eksempel på en pasient fra denne studien hvor alle seks PET- bildene er viste med synlige lesjoner ved hjelp av visuell vurdering. Men kun fire av seks PET- bilder ble klassifisert som ikke respondert med DS4 eller DS5. Mens EARL- standarden uten PSF med både full og redusert opptakstid viste resultatene som respondenter og pasienten ble klassifisert som DS3. I en tidligere publikasjon illustrerte Andersen *et al.*(83) sine påstander om en signifikant effekt av iterative bilderekonstruksjon ved bruk av PSF på klinisk PET- bildekvalitet og kvantifisering. Forfatterne observerte i tillegg en forbedret lesjon deteksjon, samt endring i SUV- verdiene og volumet av disse lesjonene(83). I en annen studiet hevder Quak *et al.* (84) i en serie på 23 NHL-pasienter med totalt 388 lesjoner, brukte PSF- under PET- rekonstruksjoner. I denne studien påpeker forfatterne med at dette vil øke tumor- til lever- forholdet med 31% (forhold 1,31, 95% KI: 0,79-1,82) sammenlignet med for eksempel det konvensjonelle Orderd subset expectation maximization (OSEM) metoden. Men dersom velger man å oppfylle EANM- harmoniserings metoden som EARL med PSF, derimot forholdet mellom tumor- til – lever forholdet for både EARL- PSF og OSEM resulterte en reduksjon med 1.06 (95% KI: 0,93-1,18) med et smalt 95% konfidensintervall(84).

For både TOF og PSF har vist seg å forbedre visuell påvisning av lesjoner, spesielt små lesjoner(11). Quak *et al.*(80) støtter dette også at både PSF og TOF rekonstruksjon kan forbedre deteksjonsevne i onkologisk PET- avbildning, men dette kan gå på bekostning av kvantifisering og forårsaker varierende SUV- målinger mellom forskjellige PET-systemer(80). På den ene siden Boellaard *et al.*(11) hevder med at SUV- maks er den mest robuste parametere som ble brukt for måling av opptak og tolkning av FDG- PET/CT bilder i onkologiske studier(11). Men på den andre siden hevder Munk *et al.*(85) med at SUV- maks har blitt funnet upålitelige for subcentimeter lesjoner når man bruker PSF rekonstruksjonen(85).

5. 3 Endringer i SUV- verdier som følge av forskjellige opptakstider

Funnene våre for SUV- maks og SUV- gjennomsnittet målinger viser også en liten endring i variasjonsbredden og interkvartile-områdene når man velger å redusere opptakstiden på disse tre ulike rekonstruksjonskombinasjonene (figur 4.10 og 4.11). Resultatene våre viser en statistisk signifikant forskjell mellom Q. Clear full versus Q. Clear med redusert opptakstid $P= 0.001$ for SUV- maks, og $P= 0.032$ for SUV- gjennomsnitt tabell (4.6 og 4.7). For Q.Clear både SUV- maks og SUV- gjennomsnitt viste resultatene også høyest økning i SUV- verdiene sammenlignet med EARL- standarden og EARL2- kompatible rekonstruksjoner. I Matti *et al.* (58) og en studiet fra Yamaguchi *et al.* (86) viste en tilsvarende økning i SUV- verdien for Q.Clear (58, 86) . Og forfatterne hevder med at dette var spesielt tilfeller for små lesjoner som var (<10mm) og høye SUV- maks verdier for lesjoner som var (≥ 10 mm) i skanninger rekonstruert med TOF. Det er stort behov for å harmonisere SUV- både når den brukes alene og når man bruker tumor- til-lever- SUV- forholdet (58). Yan *et al.* (87) rapporterte i sin forskningsstudie om konsekvenser for skjevheter i målinger av SUV- maks eller SUV- gjennomsnitt som følge av reduksjon av opptakstid eller dose. Forfatterne hevder at dette kan medføre til en større feil eller usikkerhet i målinger og til en økning av støy i bildet. Spesielt SUV- maks som er mere følsom for støy, sammenlignet med SUV- gjennomsnitt. Dermed dette vil påvirke påvisbarheten til små lesjoner (87).

5. 4 Optimalisering og besparelser ved redusering av opptakstiden i PET/CT-skanner

Funnene våre viser i samsvar med en studien av Husmann *et al.*(75) at det er klinisk mulig å redusere opptakstid fra 2,5 min til 1,5 min per bed ved å anvende moderne PET/CT- skannere. I tillegg bildekvaliteten ble bare mindre forskjeller ved redusert opptakstidsammenlignet full opptakstid. Resultatene våre for måling av SUV- maks og SUV- gjennomsnitt viste ingen statistisk signifikant forskjell når man sammenligner EARL versus EARL 1,5 eller EARL2 versus EARL2- 1,5 altså full versus redusert opptakstid. I tillegg EARL og EARL2 ble observert med tilsvarende verdier i median, når man reduserte opptakstiden for begge gruppene i henhold til tabell (4.6 og 4.7) og figur (4.10 og 4.11). I motsetning til Q. Clear gruppen full versus redusert opptakstid viste en statistisk signifikant forskjell. Hausmann *et al.* (75)rapporterte tidligere i deres studium som inkluderte 33 påfølgende pasienter med avansert kreftsykdommer, disse pasientene ble undersøkt med FDG- PET/CT- for helkropp. Deres formål med denne studien var å evaluere bildekvaliteten ytterligere med kortere opptakstid på 3demensjonale PET- skannere. I tillegg undersøkte forfatterne om mulighet for å redusere opptakstiden fra 3 min til 1,5 min per bed uten at dette påvirker deteksjonsevne og diagnostisk bildekvalitet. Og forfatterne konkluderte i deres forsknings artikkel, selv om bildekvaliteten ble mindre negativ påvirket, men likevel synes det å være klinisk gjennomførbart å redusere opptakstid til 1,5 min per bed, samtidig medisinske bildekvaliteten beholde kan opprettholdes (75).

Derfor når det gjelder optimalisering av en kliniske FDG- PET/CT- avbildning er vel avhengig av flere aspekter. I følge te Riet *et al.*(21) avhengig av valgene som skal tas når man optimaliserer skanneprotokoller, av det primære målet. For eksempel om formålet er basert på ønsket kortere opptakstid, lavere dose eller forbereder bildekvalitet og lesbarheten. Men uansett vil det være en avveining mellom disse faktorene. Noen essensielle trekk for en nyttig undersøkelse kan det være en redusering av stråledose, i tillegg forfatterne hevder med at stråledose til pasient er en viktig optimaliseringsfaktor. Siden når man reduserer stråledosen til pasienten reduseres også kostnader for radiofarmaka. I tillegg bør den totale opptakstiden per pasient reduseres også. Dette vil ha positive innvirkning på pasienten, og vil øke pasientkomfort for undersøkelsen. En tilleggseffekt er mulighet for å øke antall pasient som kan undersøkes per dag på levert mengde radioaktivitet FDG (21).

Noen målinger for validering og klinisk implementering av nye onkologiske PET- sporstoffer og deres bildebehandlingsprotokoller kan være eksempelvis å redusere pasientbyrden og kostnad for undersøkelsen. Eksempelvis når det gjelder FDG- PET/CT- skanning har vist seg tidligere at reduisering av opptakstid kan gå på bekostning av bildekvaliteten , simultant ikke nødvendigvis påvirker lesedeteksjons -frekvensen(88). Selv om FDG- PET/CT er en svært sensitiv metode for behandling av kreftpasienter. Men imidlertid undersøkelsen er ganske utfordrende og tidskrevende, dette er spesielt tilfelle hos barn og eldre pasienter.

Undersøkelsen krever riktig pasient forberedelse og riktig fikseringsutstyr. Ved feil eller manglende utstyr kan medføre til pasientbevegelse og forårsaker feiljustering(89). I slike situasjoner må personalet hjelpe pasienten inne i undersøkelsesrommet for å justere posisjonering. Noen pasienter er engstelige, eller har smerter da blir ansatte ofte tvunget til å gå inn for å roe pasienten. Men i slike situasjoner kan personalet bli utsatt for unødvendig stråleeksponering(75). Det er fortsatt en interesse i å redusere den administrerte radioaktive-stoffet så mye som mulig, men som samtidig opprettholde den medisinske bildekvaliteten. Dette vil være en fordel for både pasientens-sikkerhet og økonomiske bekymringer(90). Derfor kortere opptakstid er ofte en god alternativ løsning for både pasienten og helsetjenesten (75).

5. 5 Variasjoner i SNR- og bildekvalitet

SNR i lever ble brukt som mål på bildekvaliteten, for både full og redusert opptakstid for totalt 55 pasienter som ble inkludert i denne målingen.

Resultatene våre viste på den ene siden en statistisk signifikant forskjell når man sammenligner mellom EARL- standarden versus EARL2 kompatible begge med full opptakstid. Men på den andre siden viste ingen vesentlig forskjell når man sammenligner. Q. Clear versus EARL- standarden med full opptakstid for måling av SNR- i lever tabell (4.9). Romlig oppløsning til nåværende PET- skannere med EARL- standarden fører til uskarphet i bildene og kan forårsake delvis volumeffekter. Romlig oppløsning sier noe om graden av fine detaljer som kan representeres i bildet. EARL- gruppene inkluderte PSF i rekonstruksjons-algoritmer i den nye EARL2 som er fra 2019. Slike at bildekvaliteten kan forbedres(91). I følge Matti *et al.* (58) Q. Clear algoritme gir bedre bildekvalitet, øker lesjon

deteksjonsevne og forbedrer signal- støy- forholdet uten å påvirke PET- følsomhet og spesifisitet sammenlignet med OSEM(58).

Resultatene våre viste tidligere ingen statistisk signifikant forskjell mellom EARL og EARL2 rekonstruksjonskombinasjonene full versus redusert opptakstid for måling av SUV- maks og SUV- gjennomsnitt. Til kontrast for måling av SNR- i tabell (4.9) hvor verdiene viser en statistisk signifikant forskjell mellom disse fire rekonstruksjonsinnstillingene. Men imidlertid funnene våre fra denne studien viser også i tabell (4.8) EARL2- kompatible som bruker PSF- med den laveste SD og høyeste SNR- verdier med både full og redusert opptakstid. I tillegg tabellen viser et tilsvarende gjennomsnitt for alle seks rekonstruksjonskombinasjonene, men ulikheten forkommer i SD- noe som påvirker SNR- verdier. Det er vert å merke seg at SD endrer seg betydelig for Q. Clear når man reduserer opptakstiden. Chang *et al.* (92) hevder at SNR- er en allment akseptert beregning som kjennetegnet PET- bildekvalitet. Og bruk av nye rekonstruksjonsmetoder som anvender PSF- modellering resulterer en forbedring i PET- bildene i form av diagnostisk ytelse (92). I tillegg til en studie fra Van der Vos *et al.* (90) og Reynés- Llompant *et al.* (93) hoved- begrensningene med PET/CT- avbildningen er den lave SNR- en og romlige oppløsninger som kan redusere selve deteksjonsfølsomheten når SNR eller signal- til støy forholdet til disse lesjonene blir for lite(90, 93).

Fra Figur (4.13) er det et representativt eksempel på en pasient fra denne studien, PET- bildene ble sammenlignet full versus redusert opptakstid for evaluering av bildekvalitet. Hvor EARL- standarden er presentert med lavere SNR- verdier sammenlignet med EARL2, for EARL- standarden SNR= 10.9, mens SNR= 9.2 ved redusert opptakstid. Mens EARL2- kompatible SNR= 16.4, og noe lavere SNR= 13.6 ved redusert opptakstid for denne pasienten. En review artikkel fra Van der Vos *et al.* (90) at fremskrittene i PET/CT- i de senere årene har betydelig innvirkning på bildebehandlingen hos pasienter med kreft sykdommer. For bildekvaliteten har forbedret seg betydelig, dette kan øke deteksjonsevne for små lesjoner og gir mere presise målinger av opptaket av radioaktive stoffet. Fordi et høyt SNR- verdi er viktig når man ønsker mere nøyaktige kvantifisering av lesjoner (90).

Samt en annen studie av Sonni *et al.* (94) hvor de også vurderte effekten av forskjellige opptakstider og konsekvensen på bildekvaliteten. Det ble anvendt silisiumfoto- multiplikatorbasert PET/CT – skanner og inkluderte 58 pasienter(94). I begge studiene fant

forfatterne at det var mulig å skaffe PET-bilder ved redusert opptakstid uten å gå på kompromiss med bildekvaliteten. I følge Boellaard (79) vil fremtidige PET/CT- skannere sannsynligvis ha høyere følsomhet og forbedret bildekvalitet på grunn av mer avanserte metoder for bilderekonstruksjon. Dette gir mulighet for enten til å redusere opptakstid, FDG-dosen eller begge deler(79).

5. 5. 1 Bruk av forskjellige betanivåer kan påvirke bildekvalitet

Resultatene våre fra figur (4.12) viste høyest median og høyst SNR- verdier tabell (4.8) i målingene våre for EARL2 med både full og redusert opptakstid. Den siste ble nevnt tidligere. Viktige parametere som tilfredsstillende EARL2 skannere som blant annet betanivå (β) 900 og bildematerise til 384x384 for EARL2 med både full og redusert opptakstid viser vi her i figur (4.14) som er et eksempel på en pasient med mindre støy i PET- bildene med EARL2. Mens anvendt noe lavere betanivå på 400 og mindre bilde matrise 256 x 256 for Q. Clear med full og redusert opptakstid. Funne våre viser utvalgte PET- bilder som brukte høyere beta- verdier har relativt mindre støy og glattere, slik for EARL2 og EARL2- 1,5. I motsetning til Q. Clear 1,5 som er presentert med mer bildestøy i figuren fra denne studien. Q. Clear er vist også i tabell (4.8) med høyest SD når man reduserte opptakstiden. Reynés- Llompарт *et al.*(95) illustrert i sin publikasjon med at beta faktor er en teknikk som kan anvendes til å kvalitet sikre bildehomogenitet. Økning i denne faktoren er proporsjonalt med bildehomogenitet. Altså jo høyere betafaktor brukes desto glatttere eller bedre bildekvalitet kan oppnås. En dårlig optimalisering av β - verdien kan betraktes som en over” smoothing” eller over glatting av bildet. Siden påvirker lesjon deteksjon spesielt tilfeller for små lesjoner. β - verdien er omvendt proporsjonalt med støy. En økning av denne verdien øker evnen til å lokalisere signalet i den forstanden der målt som kontrast gjenoppretning. De minste lesjonene er mest utfordrende, derfor er det en fordel å finne en gunstig β - verdi for en gunstig rekonstruksjons algoritme. Følgelig kan man lage en standard prosedyre for β - verdien som tar utgangspunktet for optimalisering og deteksjoner av små lesjoner (95). Imidlertid valg av en optimal β - verdier vil være en utfordring siden mange ulike faktorer som må tas hensyn til. Som blant annet opptakstid, lavere stråledose, høyere bildekvalitet eller bedre lesjon deteksjon. Alle disse komponentene skal kunne vurderes og harmoniseres for å generere best mulig bildekvalitet, samtidig stråledose skal kunne redusere så mye som mulig(96).

Støy i bildet er et uønskede signaler som interferer med prosessering eller måling av det ønskede signalet (97). På den ene siden en tidligere studie av Wernick *et al.* (97) en økning i bildestøy påvirker bildekvaliteten og gjør dem ubrukelige i klinisk praksis, slik tilfeller ved Q. Clear som anvender lave beta verdier som 400 (95). Men på den andre siden en nyere studie fra 2015 av Teoh *et al.* (98) en høyere β - verdi virker som en slags støydempende for PET-bilder men dette kan gå på bekostning av deteksjonsevne. Det ble konkludert med at en β -verdier på 400 ser ut til å være den optimale verdien i ^{18}F -FDG- PET / CT innen onkologi bildebehandling ved bruk av Q. Clear rekonstruksjonsalgoritmen (98). Q. Clear tar sikte på å forbedre konvergens av opptaket i lesjon samtidig som gir tilstrekkelig SNR (99).

Forskjellen i støyegenskaper kan spille en viktig rolle når man vurderer bildekvaliteten. For dette kan påvirke lesbarheten og deteksjonsevne, spesielt ved høye støynivåer(100). Bildestøy forringer bildekvaliteten og gjør tolkningen vanskeligere for klinikerer. For eksempel bilder ervervet med kortere opptakstider blir det vanskeligere for klinikerer å skille nye lesjoner eller små lesjoner fra bildestøy som svekker diagnostisk kvalitet. Bai *et al.* (101) støy i bilder skyldes hovedsakelig den totale antall detekterte fotoner samt mengden av det radioaktive stoffet som ble injisert i pasientens kropp. I tillegg til andre faktorer som opptakstid og attenuasjon i kroppen. Disse ulike faktorene vil påvirker bildekvaliteten(101). Alternativ kan man anvende TOF og PSF- samtidig, siden disse to parametere kan dra nytte av hverandre. For eksempel TOF kan forbedre signal- til- støy- forholdet dette gir mere presise målinger, i tillegg ved hjelp av PSF- kan forbedrer romlige oppløsning og kvantitative nøyaktigheten (100).

Det var nødvendig med å plassere ROI- ene manuelt i lever for to av pasientene våre, på grunn av mye sykdommer i lever som kunne påvirke DS. På den ene siden De Groot *et al.* (102) lever er det eneste organet i menneskekroppen som har relativt homogent opptak av det radioaktive stoffet FDG. Mens på den andre siden Yan *et al.* og Amakusa *et al.*(87, 103) i sine forskningsartikkel at SNR i leveren avhengig av mange ulike faktorer som for eksempel opptakstid, administrert dose i tillegg til pasientavhengig parameter som vekt (87).

5. 6 Forskjellige rekonstruksjonsparametere kan påvirke Deauville score

Funnene våre viser en sammenligning mellom seks ulike rekonstruksjonskombinasjoner først med full opptakstid versus redusert opptakstid mellom tre ulike grupper. Deretter full opptakstid versus full opptakstid med to ulike grupper. Vi brukte både den nye EARL2-rekonstruksjon og to andre som er dagens standard rekonstruksjoner Q. Clear og EARL-standardene ved hjelp av fem tabeller (4.10). Vi undersøkte uoverensstemmelsen i DS beregnet fra pasienter med lymfom henvist til FDG- PET/CT undersøkelser. Ved vår enhets senter Radiumhospitalet valgte vi å redusere opptakstiden til fra 2,5 min til 1,5 min per/ bed i tre ulike rekonstruksjonskombinasjoner, EARL- 1,5, Q. Clear 1,5 og EARL2- 1,5.

Når det gjelder DS klassifisering funnene våre viser endringer hos en liten andel antall pasienter sammenlignet med bilder ervervet i henhold til klinisk protokoll samtidig som diagnostisk bildekvalitet kan opprettholdes. Resultatene våre viser i (tabell 4.10, A, B, C) som er en sammenligning mellom tre ulike grupper rekonstruksjonskombinasjoner full versus redusert opptakstid, og blant disse tre gruppene tabellen viste en uoverensstemmelse i DS klassifisering totalt i 7(16.6%) tilfeller. Fra Q. Clear var 2 (4.7%) tilfeller, fra EARL2 var 2 (4.7%) tilfeller mens EARL med 3 (7.1%) tilfeller. Disse 7(16.6%) tilfellene ble nedskalert fra DS5 til DS4. Imidlertid det var kun 3 (7.1%) tilfeller som ble oppskalert fra DS4 til DS5. I vår studiet hadde imidlertid kun 1(2.3%) tilfelle byttet fra ikke responder DS4 med EARL til responder DS3 med EARL 1,5. I Akamatsu *et al* og Andersen *et al.* (5, 83) artikkelen konkluderte forfatterne med at PSF og TOF økte SUV- verdiene i lymfe node/ lymfeknute metastase. I tillegg begge påvirker nøyaktigheten til kvantitative målinger. Forfatterne rapporterte i sine studiet at implementering av nye parametere TOF og PSF i moderne PET/CT- skannere, muliggjør å introdusere bilder med kortere opptakstid eventuelt kan man redusere den administrerte radioaktive stoffet (5, 83). Resultatene våre fra denne studien viser et representativt eksempel på en HL pasient med en god overensstemmelse for DS klassifisering figur (4.15). PET- bildene ble rekonstruert på seks forskjellige måter, alle bildene ble klassifisert som DS5. Disse bildene var rekonstruert med full og redusert opptakstid, men alle fikk den samme Deauville skåring.

Det var en bemerkelsesverdig når vi sammenlignet mellom to rekonstruksjonskombinasjoner begge med full opptakstid (2,5 min, per bed) (tabell 4.10 D). Resultatene våre viste en høyere frekvenser med variasjoner i DS og større uenighet blant denne gruppen, EARL- standarden versus EARL2. For EARL- hadde 12 (28.5%) tilfeller som ble oppskalert fra DS4 til DS5 med EARL2. I tillegg 2 (4.7%) tilfeller fra respondenter DS3 med EARL- ble oppskalert til ikke respondenter og ble klassifisert som DS4 med EARL2. Kaalep *et al.* (19) bruk av de oppdaterte EARL2- spesifikasjonene vil påvirke kvantitative avlesninger. I tillegg forfatterne understreker viktigheten med oppdatering av gjeldene EARL- standarden for å håndtere nye PET/CT teknologier som gir forbedret deteksjonsevne for lesjon(19). Dette stemte godt med våre resultater det ble vist tidligere et representativt eksempel på en pasient hvor PET- bildet med EARL for full og redusert opptakstid pasienten ble klassifisert som respondenter DS3. Mens med EARL2 pasienten ble klassifisert som ikke respondenter altså DS4 i figur (4.16). Ly *et al.* (81) i deres forskningsartikkel fant ut at hvis den nye EARL2 blir akseptert kan dette påvirke DS klassifisering og terapi responsvurdering. Fordi den medisinske verktøyet DS og behandlingsevaluering er utført på eldre generasjoner av PET/CT- skannere, og ikke nødvendigvis kan oppnå det samme resultatet med den nye generasjonen og med et større antall kohorter (81).

Der er vert å merke seg at EARL 2 gir høyere SUV- verdier sammenlignet med EARL- standard rekonstruksjon. De observerte økningene i tumor til lever forhold for EARL2 versus EARL – standarden viser at bruken av EARL2 vil resulterer i generell høyere SUV- maks verdier og høyere DS- klassifisering. Funne våre er tilsvarende med en nylig studiet fra Ly *et al.* (81). Men ikke med en annen nylig studiet hvor forfatterne undersøkte effekten av valget av rekonstruksjonsalgoritme kan ha innvirkning på tolkningskriterier som DS for lymfom pasienter. Forfatterne hevder med at slike parametere vil ikke påvirke klassifisering av DS eller når det gjelder kategorisering av diffuse pasienter med stor B- celle lymfom. I tillegg konkludere forfatterne med at bruk av PSF- representere ikke er et problem i det rutinemessig kliniske prosesser, dette gjelder også for multi-studieforsøk, men dette må likevel bekreftes med andre funn(43).

En interessant sammenligning mellom Q. Clear og EARL viste 17 (40.4%) tilfeller ble nedskalert fra DS5 til DS4 med EARL. I tillegg totalt 3 (7.1%) tilfeller ble endret fra ikke responder D4 -DS5 til responder DS3 med EARL- standarden. I følge Wyrzykowski *et al.*(78) Q. Clear rekonstruksjonsalgoritmen kan påvirke SUV- maks verdiene til både målelesjonene og referanseregioner som senere kan føre til endret tolkning av skanningen hos en liten andel pasienter. Dette tilfelle var sammenlignbart med vårt studium. Q. Clear påvirket DS (tabell 4.10- E) oppstigning fra en respons D3 til ikke respons DS4 eller DS5 skanning kan føre til opptrapping av behandling og administrering samt kostbar medisiner(78).

5. 7 En sammenligning mellom tre ulike rekonstruksjonskombinasjoner

I denne studien fokuserte vi på den nylige og oppdaterte EARL- spesifikasjoner, nemlig EARL2 som ble utviklet og kunngjort i 2019. Vi ønsket å undersøke effekten av EARL2 – spesifikasjonene på kvantitative avlesninger på PET/CT bilder fra ulike synsvinkler. Eksempelvis hvilke effekter kan det forventes fra EARL2 på bildekvaliteten og klassifisering av DS- dersom man starter med EARL2 i stedet for EARL- standarder. I henhold til funnene våre selv om med full opptakstid EARL2 i likhet med Q. Clear viste en forbedret deteksjonsevne for lesjoner og forbedret bildekvalitet med minimal bildestøy. Men en reduksjon av opptakstid kan påvirke PET- bildene rekonstruert med Q.Clear siden økt bildestøy. I tillegg viser EARL2 versus EARL- standarder betydelig forskjell i både SUV- maks, SUV- gjennomsnitt, SNR samt klassifisering av DS. For EARL2 – versus EARL- standarder viser at bruken av EARL 2 vil resultere i generelt høyere SUV- verdier og klassifisering av DS resultatene. Dette ble undersøkt nylig og kan støttes av både Kaalep *et al.* (24), Ly *et al.* (81), og Kaalep *et al.* (104). Q. Clear viste i likhet med EARL2 høyere SUV- og DS. Til kontrast når man sammenligner EARL2 versus EARL, viste at EARL- standarder trekker seg mer mot lavere SUV- verdier og lavere status for DS. I tillegg EARL- viste ende lavere DS- når vi sammenlignet Q. Clear versus EARL. Disse endringene bør man være oppmerksom på ved bruk av ulike rekonstruksjonskombinasjoner, eller ved start av en ny rekonstruksjon som EARL2.

Dette medfører til utfordringer og variasjoner i disse PET/CT-bildene, altså ikke sammenlignbare resultater. Derfor ble det innført en rekke forholdsregler for håndtering og optimalisering av bildekvalitet for kompatible og sammenlignbarhet av SUV målinger med hensikt til å redusere ulikheter. Slik at pasienter som blir undersøkt på ulike PET/CT- skannere med ulike rekonstruksjons-algoritmer kan sammenlignes på tvers av skannere og sykehus (63). I en studiet fra Bai *et al.*(101) undersøkte vanskeligheten som kan medføre

ulike SUV- målinger, det kan nevnes for eksempel ved multisenterstudier som lider av variasjon i disse målingene. For eksempel på grunn av intern- institusjonelle forskjeller i kvaliteteskontroll, skanning og dataanalyseprosedyrer. Forfatterne viser i tillegg til en fantumstudiet utført blant 10 sentre og viste 10- 25% SUV- variasjoner av denne typen (101). Innføring av iterativ rekonstruksjoner og nye parametere som TOF og PSF- har endret dagens PET/CT bildekvalitet, men dette kan gå på bekostning av variasjoner i kvantitative ytelse mellom forskjellige PET/CT systemer(105).

Bildekvaliteten på PET- bilder med redusert opptakstid ble evaluert ved hjelp av SNR- målinger for å vurdere innvirkningen i klinisk praksis. Og fra denne evaluering ble det tydelig med at til tross for en signifikant forskjell i SNR- beregning, ble høyest SNR- verdig og lavest SD- observert med EARL2. Funnene våre viste for både EARL- og EARL2- for onkologiske FDG- PET/CT avbildning, er det akseptabelt for rutinemessig klinisk bildebehandling for å redusere skanningsvarighet ved nukleærmedisin- Radiumhospitalet sykehuset. En reduksjon fra 2,5 min til 1,5 min per bed. Altså en reduksjon i opptakstiden redusere strålings- eksponering for både pasienten og personalet. Spesielt når man reduserer radioaktive stoffet på et sykehus som ikke har mulighet selv til å produsere sin egen FDG. Dette kan redusere kostnadene for PET/CT bildebehandling. I tillegg økt opptakstid kan medføre ubehag for pasienten, videre medfører til ufrivillige pasientens bevegelser som igjen bevegelses artefakter. Dermed man utsetter pasient for mer eksponering fra ioniserende stråling mot tydeligvis bedre bildekvalitet.

5. 8 Begrensninger ved denne studien

Denne studien ble gjennomført med noen begrensninger når det gjaldt valg av antall pasienter. Målgruppen for denne studien ved starten av prosjektarbeidet var ca. 200 pasienter. Med inkludering av alle lymfom pasienter med både HL og NHL pasienter. Samt uavhengig av indikasjon til en helkropp FDG- PET/CT undersøkelse for baseline eller responsvurdering. Tidspunktet for data innsamling var fra perioden August til og med Desember, 2020 ved nukleærmedisin avdeling/Radiumhospitalet sykehus (flytskjema 4.3).

En av de begrensningene i denne studien var det faktum at PET- informasjon var baster på tilgjengelige lymfom pasienter med lesjoner på undersøkelses tidspunktet. Men etter hvert kom det tydelig frem hvor godt virket behandlingen. Slik at flertallet av lymfom pasienter

responderte på behandlingen, at PET/CT- bildene var helt lesjon frie. Hovedsakelig begrenset av det faktum at flertallet av lymfom pasienter ble ekskludert. Fordi disse pasientene ble anset som ikke klinisk gjennomførbart. For pasienter uten synlige FDG- positive lesjoner så ble det likevel målt SNR på disse. Som blant annet verdier fra referanseorganer lever. Følgende grunner ble antall pasienter for denne studien redusert betydelig. Noe som gjøre det vanskelig å forutsi eksakt antall pasienter som skulle inkluderes i denne studien. Dermed valgte vi å endre tidspunktet for data innsamlingen fra slutten av Desember, 2020 til slutten av Januar 2021. Hoved poenget med å utvide på tidspunktet var for å samle inn mest mulig verdifulle kvantifisering av data fra disse opptaksmålingene. Følgende inkluderte vi lymfom pasienter med flere synlige lesjoner fra hver enkelt pasient. Dette innebærer målinger av mere en enn lesjon på flertallet, for å kunne samle mest verdifulle data verdier fra disse pasientene.

For denne studien DS ble anvendt på alle pasientene, altså både for baseline og respons pasienter, dette gjøres ikke i kliniske rutiner. For DS brukes bare til responsvurdering og ikke til baseline. Men for å øke antall pasienter og omfanget av inkludert DS, ble pasienter som ble henvist til baseline PET-CT inkludert. Til tross for dette anerkjenner vi begrensningen av studien på grunn av den lille prøvestørrelsen.

Resultatet fra denne undersøkelsen ble oppnådd i et sykehus på et PET/CT-apparat ved nukleærmedisinsk avdeling/ Radiumhospitalet, dermed ikke nødvendigvis at man kan oppnå det samme resultatet fra en annen PET/CT-system.

5. 9 Videre forskning

Tilgjengeligheten av mer effektive behandlinger for lymfom pasienter og den stadig mer følsomme og spesifikke teknologien for sykdomsvurdering gir grunnlag for oppdaterte pasientevaluering, klassifisering og responskriterier. Disse bør være entydige og universelt anvendelige og legge til rette for sammenligning av pasienter og resultater mellom studier og evaluering av nye terapier av reguleringsorganer. En harmonisering på tvers av leverandører er ønskelig for å øke reproduserbarheten ytterligere. For eksempel et tett samarbeid mellom de standardiserte (som brukes i multisenterinnstillinger) og ikke standardiserte (de lokale utviklede) rekonstruksjons innstillinger kan lage en enkelt rekonstruksjonsmetode som vil gi en standard SUV- verdier. I tillegg kan lesjonsdeteksjon opprettholdes. Målet med tett samarbeidet er for å fremme standardisering av praksis for å redusere variasjonen i kvantifisering i multisenter kliniske studier. Slik at skjevheten i SUV- verdier kan reduseres.

DS- er svært nyttigverktøy for tolkninger av PET/CT- bildediagnostikk for lymfom pasienter. Funnene våre fra denne studien viste de betydelige endringene DS- klassifisering mellom de ulike rekonstruksjonskombinasjonene. Spesielt forskjell mellom EARL- standarden og EARL2- kompatible og eller EARL- og Q. Clear. Derfor ville det være en fordel med å finne ut hvilken rekonstruksjonsalgoritme som er mest nyttig for lymfom pasienter å velge mellom. Slike at variasjon i SUV- verdier kan minimeres og mest nøyaktig DS- klassifisering oppnå.

Til tross for utvidete perioden for data innsamling for denne studien. En av begrensningene i denne studien var antall pasienter som ble inkludert for måling av lesjoner. Selv om vi har vist tidligere forskjeller i DS mellom de ulike rekonstruksjonskombinasjonene. Men hadde vært vert å undersøke et større antall pasienter for både baseline og responsvurdering for å sammenligne med funnene våre og vurdere DS resultatene ytterligere.

6. KONKLUSJON

Funnene våre viser at fremskritten innen PET- system og bruk av ulike og nye rekonstruksjonsalgoritmer kan føre til en variasjon i SUV- verdier. Funnene våre viser at bruken av den nye oppdaterte rekonstruksjon EARL2- retningslinjene gir i generelt høyere SUV- maks, SUV- gjennomsnitt verdier og DS klassifisering, sammenlignet med EARL- standarden, viste også den høyst SUV- verdier og DS for Q. Clear rekonstruksjonen.

Sammenlignet med andre bildemodaliteten er PET- undersøkelser begrenset av deres lave romlige oppløsning og SNR. Bruk av nye rekonstruksjon som EARL2- viste å forbedre lesjon deteksjonsevne. Funnene våre viste EARL2- standarden med høyst SNR- verdi i denne studien, med både full og redusert opptakstid. Til tross for en signifikant forskjell for beregning av SNR. Men ingen signifikant forskjell mellom Q. Clear og EARL for beregning av SNR- verdier.

Bruk av oppdaterte EARL2-kompatible vil påvirke kvantitative lesninger. I tillegg vil endre DS- klassifiseringen betydelig sammenlignet med EARL- standarden. Dette vil påvirke valg av medisinske behandling, spesielt når pasienten enders fra ikke respondent til respondent. Derfor selv om PSF- modellering viste å forbedre deteksjonsevnen for lesjon målinger er det viktig å være klar over at PSF- påvirker nøyaktigheten til kvantitative målinger.

Funnene våre viste ingen vesentlige forskjell mellom to sammenligninger med fire rekonstruksjonskombinasjon full versus redusert opptakstid. EARL- versus EARL1,5 og EARL2 versus EARL2- 1,5. Men en signifikant forskjell mellom en gruppe Q. Clear med full versus redusert opptakstid, for beregning av SUV- maks og SUV- gjennomsnitt verdier. Derfor vi kan konkludere med at det er mulig å redusere opptakstid for EARL og EARL2 rekonstruksjonen. Opptakstiden kan reduseres fra 2,5 min til 1,5 min i FDG- PET/ CT undersøkelse for HL og NHL pasienter uten å gå på kompromiss med DS eller bildekvalitet.

LITTERATURLISTE

1. Kreftforeningen. Hva er kreft? 23.10/2020
[Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/hva-er-kreft/>.
2. Aide N, Lasnon C, Veit-Haibach P, Sera T, Sattler B, Boellaard R. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(1):17-31.
3. LKreft registeret. Lymfom Oslo, Norge2020 [cited 2020. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/lymfom/>.
4. Tsutsui Y, Awamoto S, Himuro K, Umezu Y, Baba S, Sasaki M. Characteristics of smoothing filters to achieve the guideline recommended positron emission tomography image without harmonization. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2018;6(1):15.
5. Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, Tsutsui Y, Baba S, Sasaki M. Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. *Eur J Radiol*. 2013;83(1):226-30.
6. Panin VY, Kehren F, Michel C, Casey M. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006;25(7):907-21.
7. Jakoby BW, Bercier Y, Watson CC, Bendriem B, Townsend DW. Performance Characteristics of a New LSO PET/CT Scanner With Extended Axial Field-of-View and PSF Reconstruction. *IEEE transactions on nuclear science*. 2009;56(3):633-9.
8. Ly J, Minarik D, Edenbrandt L, Wollmer P, Trägårdh E. The use of a proposed updated EARL harmonization of 18 F-FDG PET-CT in patients with lymphoma yields significant differences in Deauville score compared with current EARL recommendations. *EJNMMI research*. 2019;9(1):65.
9. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(2):328-54.
10. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(1):97-110.

11. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(2):328-54.
12. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
13. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(27):3048.
14. Toledano MN, Vera P, Tilly H, Jardin F, Becker S. Comparison of therapeutic evaluation criteria in FDG-PET/CT in patients with diffuse large-cell B-cell lymphoma: prognostic impact of tumor/liver ratio. *Plos one*. 2019;14(2):e0211649.
15. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3):480-508.
16. Caribé PRRV, Koole M, D'Asseler Y, Van Den Broeck B, Vandenberghe S. Noise reduction using a Bayesian penalized-likelihood reconstruction algorithm on a time-of-flight PET-CT scanner. *EJNMMI Phys*. 2019;6(1):22-14.
17. Boellaard R, Kobe C, Zijlstra JM, Mikhaeel NG, Johnson PW, Müller S, et al. Does PET reconstruction method affect Deauville scoring in lymphoma patients? *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(7):1167-9.
18. Andersen FL, Klausen TL, Loft A, Beyer T, Holm S. Clinical evaluation of PET image reconstruction using a spatial resolution model. *European journal of radiology*. 2013;82(5):862-9.
19. Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplensbosch S, Verwer EE, Sera T, Zijlstra J, et al. Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards. *EJNMMI Phys*. 2019;6(1):28-16.
20. Abdelgawad H. The Effect of Low Dose CT Matrix Size Variation on Qualitative and Semi-Quantitative Analysis of Positron Emission Tomography (PET) Images. *The Egyptian Journal Nuclear Medicine*. 2013;8:63-9.

21. te Riet J, Rijnsdorp S, Roef MJ, Arends AJ. Evaluation of a Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm for low-count clinical 18F-FDG PET/CT. *EJNMMI Physics*. 2019;6(1):32.
22. Scheuermann JS, Saffer JR, Karp JS, Levering AM, Siegel BA. Qualification of PET Scanners for Use in Multicenter Cancer Clinical Trials: The American College of Radiology Imaging Network Experience. *J Nucl Med*. 2009;50(7):1187-93.
23. Sunderland JJ, Christian PE. Quantitative PET/CT scanner performance characterization based upon the society of nuclear medicine and molecular imaging clinical trials network oncology clinical simulator phantom. *J Nucl Med*. 2015;56(1):145-52.
24. Kaalep A, Sera T, Rijnsdorp S, Yaqub M, Talsma A, Lodge MA, et al. Feasibility of state of the art PET/CT systems performance harmonisation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(8):1344-61.
25. Smith-Bindman R, Chu P, Wang Y, Chung R, Lopez-Solano N, Einstein AJ, et al. Comparison of the Effectiveness of Single-Component and Multicomponent Interventions for Reducing Radiation Doses in Patients Undergoing Computed Tomography: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):666-75.
26. Huang B, Law MW-M, Khong P-L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009;251(1):166-74.
27. Tamayo P, Martín A, Díaz L, Cabrero M, García R, García-Talavera P, et al. 18 F-FDG PET/CT in the clinical management of patients with lymphoma. *Revista Española de medicina nuclear e imagen molecular (English ed)*. 2017;36(5):312-21.
28. Wang D, Huo Y, Chen S, Wang H, Ding Y, Zhu X, et al. Whole-body MRI versus 18F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:3597.
29. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol*. 2019;49(11):1545-64.
30. Zhou L, Deng Y, Li N, Zheng Y, Tian T, Zhai Z, et al. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12(1):107.

31. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography–staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(36):4508-14.
32. Norsk Helseinformatikk AS. Lymfekreft hos barn- Hva er malignt lymfom hos barn? Norge: NHL.NO; 2018 [06.11.2020]. Norske Elektronisk Legehåndbok:[Available from: <https://nhi.no/sykdommer/barn/kreftsykdommer/lymfekreft-hos-barn/?page=all>].
33. Termuhlen AM, Gross TG. Overview of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. UpToDate, Waltham, MA(2017 Jan 3). 2014.
34. Kreflex. Hodgkin lymfom: Behandling ved Hodgkin lymfom Oslo/ Norge: Institutt for kreftgenetikk og informatikk; 2021 [Available from: <https://www.kreflex.no/Lymfom-Hodgkin/ProsedyreFolder/BEHANDLING/ksProcedureChapter>].
35. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. StatPearls [Internet]. 2020.
36. Jo MT. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. Cham: Cham: Springer International Publishing AG; 2019. 23 p.
37. Diumenjo MC, Abriata G, Forman D, Sierra MS. The burden of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America. *Cancer epidemiology*. 2016;44:S168-S77.
38. Kereftlex. Non-hodgkin lymfom: Institutt for kreftgenetikk og informatikk; 2021 [Available from: <https://www.kreflex.no/Lymfom-non-Hodgkin>].
39. Kolstad A, Illidge T, Bolstad N, Spetalen S, Madsbu U, Stokke C, et al. Phase 1/2a study of ¹⁷⁷Lu-lilotomab satetrexetan in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(17):4091-101.
40. Sadik M, Lind E, Polymeri E, Enqvist O, Ulén J, Trägårdh E. Automated quantification of reference levels in liver and mediastinal blood pool for the Deauville therapy response classification using FDG-PET/CT in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Clinical physiology and functional imaging*. 2019;39(1):78-84.
41. Vassilakopoulos TP, Phoivi Rondogianni, Chatziioannou SN, Effimia P. Vrakidou, Vasileios I. Telonis, Roxani D. Efthymiadou, et al. PET/CT in Lymphomas: A Case-Based Atlas. In: Andreou

- JA, Kosmidis PA, Gouliamos AD, editors. Cham: Cham: Springer International Publishing AG; 2016. p. 50- 107.
42. Metser U, Mohan R, Beckley V, Moshonov H, Hodgson D, Murphy G. FDG PET/CT Response Assessment Criteria for Patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma at End of Therapy: A Multiparametric Approach. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016;50(1):46-53.
43. Enilorac B, Lasnon C, Nganoa C, Fruchart C, Gac A-C, Damaj G, et al. Does PET reconstruction method affect Deauville score in lymphoma patients? *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(7):1049-55.
44. Krishnamoorthy S, Schmall JP, Surti S. *PET Physics and Instrumentation*. Cham: Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 173-97.
45. Moore SC, Ae PM-. *PET and PET/CT physics, instrumentation, and artefacts. General concepts of PET/CT imaging*: Cambridge University Press; 2012. p. 1- 18.
46. Wernick MN, Aarsvold JN. *Emission Tomography : The Fundamentals of PET and SPECT*. San Diego, UNITED STATES: Elsevier Science & Technology; 2004. 179 p.
47. Moore SC, Park M-A. *PET and PET/CT physics, instrumentation, and artifacts*. 2012:3
48. Krishnamoorthy S, Schmall JP, Surti S. *Basic Science of PET Imaging*. 2017. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer. 1st ed. 2017.; [174 - 94].
49. Li Z, Conti PS. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. *Advanced drug delivery reviews*. 2010;62(11):1031-51.
50. Krishnamoorthy S, Schmall JP, Surti S. *PET Physics and Instrumentation*. In: Khalil MM, editor. *Basic Science of PET Imaging*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 173-97.
51. K R. 2 ed. Gyldendal akademisk 2005.
52. Belanger Ap, DeGrado TR. A Case-Based Approach to PET/CT in Oncology: PET probes for oncology. 2012. In: *General concepts of PET and PET/CT imaging [Internet]*. Cambridge University Press: Cambridge University Press. 1. [19-33]. Available from: <https://www-cambridge-org.ezproxy.oslomet.no/core/books/casebased-approach-to-petct-in-oncology/F36E647433F91B918EC8DCBFDBB8AC6F>.

53. Finn RD, Schlyer DJ. Fluorine-18: Production of Radionuclides for PET: Radiology Key: Fastest Radiology Insight Engine; 08, 25,2016 [Available from: <https://radiologykey.com/production-of-radionuclides-for-pet/>].
54. F G, I V, G T. PET/CT. In: TestaneraG, BroekWJMV, editors. Principles and Practice of PET/CT. 2 ed. Brochures: Siemens; 2011. p. 26-31.
55. Mahajan A, Cook G. Physiologic and Molecular Basis of PET in Cancer Imaging. In: Khalil MM, editor. Basic Science of PET Imaging. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 399-427.
56. T K, p H. Principles and Practice of PET/CT. The value and limitations of PET-CT in routine clinical practice: a UK radiologist's perspective. The value and limitations of PET-CT in routine clinical practice: a UK radiologist's perspective. 1 ed. Brochures2010. p. 7-15.
57. Chicheportiche A, Marciano R, Orevi M. Comparison of NEMA characterizations for Discovery MI and Discovery MI-DR TOF PET/CT systems at different sites and with other commercial PET/CT systems. EJNMMI Physics. 2020;7(1):4.
58. Matti A, Lima GM, Pettinato C, Pietrobon F, Martinelli F, Fanti S. How Do the More Recent Reconstruction Algorithms Affect the Interpretation Criteria of PET/CT Images? Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019;53(3):216-22.
59. Texte E, Gouel P, Thureau S, Lequesne J, Barres B, Edet-Sanson A, et al. Impact of the Bayesian penalized likelihood algorithm (Q.Clear®) in comparison with the OSEM reconstruction on low contrast PET hypoxic images. EJNMMI Phys. 2020;7(1):28-.
60. Ross S. Q. Clear whitepaper. Waukesha, Wisconsin. GE Healthcare2014:[1-9 pp.]. Available from: <https://www.gehealthcare.com.sg/-/jssmedia/739d885baa59485aaef5ac0e0eeb44a4.pdf>.
61. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(2):310-20.
62. Tsutsui Y, Awamoto S, Himuro K, Umezu Y, Baba S, Sasaki M. Characteristics of Smoothing Filters to Achieve the Guideline Recommended Positron Emission Tomography Image without Harmonization. Asia oceania journal of nuclear medicine and biology. 2018;6(1):15-23.
63. R B. Principles and Practice of PET/CT. PET imaging instrumentation and principles of PET protocol optimisation. Brochures2010. p. 37-53.

64. Munk O, Tolbod L, Hansen S, Bogsrud T. Point-spread function reconstructed PET images of sub-centimeter lesions are not quantitative. *EJNMMI physics*. 2017;4(1):1-12.
65. Sher A, Lacoeyille F, Fosse P, Vervueren L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [18F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time. *EJNMMI Research*. 2016;6(1):21.
66. Surti S. Update on time-of-flight PET imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(1):98-105.
67. Riegler G, Karanikas G, Rausch I, Hirtl A, El-Rabadi K, Marik W, et al. Influence of PET Reconstruction Technique and Matrix Size on Qualitative and Quantitative Assessment of Lung Lesions on [18F]-FDG-PET: a Prospective Study in 37 Cancer Patients. *Eur J Radiol*. 2017;90:20-6.
68. Carlsson S, Svensson S. *Nuklearmedicin. Fysik & teknik, radiofarmaka, nuklearmedicinska bilder, datoranvändning, spårämneskinetik, strålrisker & strålskydd, kvalitetssäkring [Internet]*. Stockholm: Svensk förening för nuklearmedicin. 2007 Oct: NUKLEARMEDICIN; 2007.
69. Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Hosono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR Imaging, and ⁶⁷Ga Scintigraphy in the Posttherapy Evaluation of Malignant Lymphoma. *Radiographics*. 2010;30(4):939-57.
70. Gückel B, Gatidis S, Enck P, Schäfer J, Bisdas S, Pfannenbergs C, et al. Patient Comfort During Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Examinations: Subjective Assessments With Visual Analog Scales. *Invest Radiol*. 2015;50(10):726-32.
71. Nievelstein RAJ, Quarles van Ufford HME, Kwee TC, Bierings MB, Ludwig I, Beek FJA, et al. Radiation exposure and mortality risk from CT and PET imaging of patients with malignant lymphoma. *Eur Radiol*. 2012;22(9):1946-54.
72. Picano E, Vano E, Semelka R, Regulla D. The American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine: deep impact on the practice of cardiovascular imaging. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5(1):37-.
73. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncol*. 2004;5(6):341-53.

74. Brenner DJ, Elliston CD, Hall EJ, Berdon WE. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(2):289-96.
75. Hausmann D, Dinter DJ, Sadick M, Brade J, Schoenberg SO, Büsing K. The impact of acquisition time on image quality in whole-body 18F-FDG PET/CT for cancer staging. *J Nucl Med Technol.* 2012;40(4):255-8.
76. Lov om organisering av forskningsetisk arbeid, forskningsetikkloven, (2017).
77. Yoshii T, Miwa K, Yamaguchi M, Shimada K, Wagatsuma K, Yamao T, et al. Optimization of a Bayesian penalized likelihood algorithm (Q.Clear) for 18F-NaF bone PET/CT images acquired over shorter durations using a custom-designed phantom. *EJNMMI Physics.* 2020;7(1):56.
78. Wyrzykowski M, Siminiak N, Kaźmierczak M, Ruchała M, Czepczyński R. Impact of the Q.Clear reconstruction algorithm on the interpretation of PET/CT images in patients with lymphoma. *EJNMMI Research.* 2020;10(1):99.
79. Boellaard R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J Nucl Med.* 2009;50(Suppl_1):11S-20S.
80. Quak E, Le Roux P-Y, Hofman MS, Robin P, Bourhis D, Callahan J, et al. Harmonizing FDG PET quantification while maintaining optimal lesion detection: prospective multicentre validation in 517 oncology patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2015;42(13):2072-82.
81. Ly J, Minarik D, Edenbrandt L, Wollmer P, Trägårdh E. The use of a proposed updated EARL harmonization of 18F-FDG PET-CT in patients with lymphoma yields significant differences in Deauville score compared with current EARL recommendations. *EJNMMI Research.* 2019;9(1):65.
82. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(27):3059-67.
83. Andersen FL, Klausen TL, Loft A, Beyer T, Holm S. Clinical evaluation of PET image reconstruction using a spatial resolution model. *Eur J Radiol.* 2012;82(5):862-9.
84. Quak E, Hovhannisyanyan N, Lasnon C, Fruchart C, Vilque J-P, Musafiri D, et al. The importance of harmonizing interim positron emission tomography in non-Hodgkin lymphoma: focus on the Deauville criteria. *Haematologica.* 2014;99(6):e84.

85. Munk OL, Tolbod LP, Hansen SB, Bogsrud TV. Point-spread function reconstructed PET images of sub-centimeter lesions are not quantitative. *EJNMMI Physics*. 2017;4(1):5.
86. Yamaguchi S, Wagatsuma K, Miwa K, Ishii K, Inoue K, Fukushi M. Bayesian penalized-likelihood reconstruction algorithm suppresses edge artifacts in PET reconstruction based on point-spread-function. *Phys Med*. 2018;47:73-9.
87. Yan J, Schaefferkoetter J, Conti M, Townsend D. A method to assess image quality for Low-dose PET: analysis of SNR, CNR, bias and image noise. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):26.
88. Cysouw MCF, Kramer GM, Heijtel D, Schuit RC, Morris MJ, van den Eertwegh AJM, et al. Sensitivity of 18F-fluorodihydrotestosterone PET-CT to count statistics and reconstruction protocol in metastatic castration-resistant prostate cancer. *EJNMMI Research*. 2019;9(1):70.
89. Beyer T, Antoch G, Muller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, et al. Acquisition Protocol Considerations for Combined PET/CT Imaging. *J Nucl Med*. 2004;45(1 suppl):25S-35S.
90. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, Arends AJ, Boellaard R, van Dalen JA, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;44(1):4-16.
91. Kaalep A, Sera T, Oyen W, Krause BJ, Chiti A, Liu Y, et al. EANM/EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(3):412-22.
92. Chang T, Chang G, Clark JW, Diab RH, Rohren E, Mawlawi OR. Reliability of predicting image signal-to-noise ratio using noise equivalent count rate in PET imaging. *Med Phys*. 2012;39(10):5891-900.
93. Reynés-Llompart G, Sabaté-Llobera A, Llinares-Tello E, Martí-Climent JM, Gámez-Cenzano C. Image quality evaluation in a modern PET system: impact of new reconstructions methods and a radiomics approach. *Scientific Reports*. 2019;9(1):10640.
94. Sonni I, Baratto L, Park S, Hatami N, Srinivas S, Davidzon G, et al. Initial experience with a SiPM-based PET/CT scanner: influence of acquisition time on image quality. *EJNMMI Physics*. 2018;5(1):9.
95. Reynés-Llompart G, Gámez-Cenzano C, Vercher-Conejero JL, Sabaté-Llobera A, Calvo-Malvar N, Martí-Climent JM. Phantom, clinical, and texture indices evaluation and optimization of a

- penalized-likelihood image reconstruction method (Q.Clear) on a BGO PET/CT scanner. *Med Phys.* 2018;45(7):3214-22.
96. Lindström E, Sundin A, Trampal C, Lindsjö L, Ilan E, Danfors T, et al. Evaluation of Penalized-Likelihood Estimation Reconstruction on a Digital Time-of-Flight PET/CT Scanner for 18 F-FDG Whole-Body Examinations. *J Nucl Med.* 2018;59(7):1152.
97. Wernick MN, Aarsvold JN. *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT.* San Diego: San Diego: Elsevier Science & Technology; 2004.
98. Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV. Phantom and clinical evaluation of the Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT system. *J Nucl Med.* 2015;56(9):1447-52.
99. Rogasch JM, Suleiman S, Hofheinz F, Bluemel S, Lukas M, Amthauer H, et al. Reconstructed spatial resolution and contrast recovery with Bayesian penalized likelihood reconstruction (Q.Clear) for FDG-PET compared to time-of-flight (TOF) with point spread function (PSF). *EJNMMI Physics.* 2020;7(1):2.
100. Bettinardi V, Presotto L, Rapisarda E, Picchio M, Gianolli L, Gilardi MC. Physical Performance of the new hybrid PET/CT Discovery-690. *Med Phys.* 2011;38(10):5394-411.
101. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics.* 2013;3(10):787-801.
102. de Groot EH, Post N, Boellaard R, Wagenaar NRL, Willemsen ATM, van Dalen JA. Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging. *EJNMMI Research.* 2013;3(1):63.
103. Amakusa S, Matsuoka K, Kawano M, Hasegawa K, Ouchida M, Date A, et al. Influence of region-of-interest determination on measurement of signal-to-noise ratio in liver on PET images. *Annals of Nuclear Medicine.* 2018;32(1):1-6.
104. Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplensbosch S, Verwer EE, Sera T, Zijlstra J, et al. Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards. *EJNMMI Physics.* 2019;6(1):28.
105. Boellaard R. The engagement of FDG PET/CT image quality and harmonized quantification: from competitive to complementary. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2016;43(1):1-4.

VEDLEGG:

Vedlegg 1: Personvernombudets godkjenning

Oslo universitetssykehus HF

Postadresse:



PERSONVERNOMBUDETS

TILRÅDING

| | | |
|----------------|--|--|
| Til: | Trine Hjørnevik, Seniorforsker, KRN AVDELING FOR DIAGNOSTISK FYSIKK | Postboks 4950 Nydalen 0424 Oslo |
| Kopi: | | Sentralbord: 02770 |
| Fra: | Personvernombudet ved Oslo | Org.nr: |
| Saksbehandler: | Oslo universitetssykehus Erlend Øverby Vist | NO 993 467 049 MVA |
| Dato: | 26.06.2020 | www.oslo-universitetssykehus.no |
| Offentlighet: | Ikke unntatt offentlighet | |
| Saksnummer: | 20/14496 | |

Personvernombudets tilråding til behandling av personopplysninger for:

«Optimalisering av FDG-PET/CT for pasienter med lymfom»

Formål: Vurdere hvordan valg av avbildnings- og rekonstruksjonsparametre med siste generasjon PET/CT scannere (digitalt system) påvirker optaksmålinger og kan påvirke den etablerte metoden for vurdering gjennom bruk av de såkalte «Deauville kriteriene». Gjennomgangen vil bli gjort på ca 200 pasienter med påvist lymfom som er henvist til en helkropp FDG-PET/CT undersøkelse i perioden august-desember 2020 på Radiumhospitalet. Funnene

fra denne oppgaven vil være til stor nytte for nukleærmedisinsk avdeling, og vil kunne endre dagens FDG-PET/CT prosedyre for lymfomer. Resultatene vil også ha overføringsverdi for annen onkologisk FDG PET/CT diagnostikk, og det er mulig å utvide oppgaven med en kohort av andre pasientgrupper.

Kort beskrivelse av prosjektet:

Statistisk analyse: Resultatene fra bruk av ulike kombinasjoner av rekonstruksjonsparametre vil bli sammenlignet med dagens standard metode ved hjelp av paret ikke-parametrisk t-test (Wilcoxon's signed rank test).

Etiske vurderinger og godkjenninger: De planlagte arbeidsoppgavene i denne oppgaven vil ikke belaste pasientene ytterligere. Pasienten vil få sin planlagte kliniske PET/CT undersøkelse, og ingen ekstra undersøkelse vil bli gjennomført. Dataene fra undersøkelsene vil bli brukt av studenten uten at dette påvirker selve undersøkelsen. Oppgaven krever ingen personsensitive opplysninger. Data som blir samlet inn er: mengde injisert FDG, lesjonsstørrelse, PET opptaksmåling, Hodgkin eller non-hodgkin lymfom, og hvilke rekonstruksjonsparametre som er brukt.

Vi viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger.

Med hjemmel i forordning (EU) nr. 2016/679 (generell personvernforordning) artikkel 37, er det oppnevnt personvernombud ved Oslo Universitetssykehus (OUS).

Den dataansvarlige skal sikre at personvernombudet på riktig måte og i rett tid involveres i alle spørsmål som gjelder vern av personopplysninger, jf. artikkel 38. Artikkel 30 pålegger OUS å føre oversikt over hvilke behandlinger av personopplysninger virksomheten har. Behandling av personopplysninger meldes derfor til sykehusets personvernombud.

Før det foretas behandling av helseopplysninger, skal den dataansvarlige rådføre seg med personvernombudet, jf. personopplysningsloven § 10. Ved rådføringen skal det vurderes om behandlingen vil oppfylle kravene i personvernforordningen og øvrige bestemmelser fastsatt i eller med hjemmel i

loven her. Rådføringsplikten gjelder likevel ikke dersom det er utført en vurdering av personvernkonsekvenser etter personvernforordningen artikkel 35.

Databehandlingen tilfredsstillende forutsetningene for melding etter forordning (EU) nr. 2016/679 (generell personvernforordning) artikkel 30.

Personvernombudet tilrår at databehandlingen gjennomføres.

1. Oslo universitetssykehus HF ved adm. dir. er dataansvarlig virksomhet.
2. Avdelingsleder eller klinikkleder ved OUS har godkjent databehandlingen.
3. Databehandlingen skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
4. Data lagres som oppgitt i meldingen og i samsvar med sykehusets retningslinjer.
5. Oppslag i journal med formål å identifisere potensielle deltagere til studien gjøres av ansatte ved sykehuset som har selvstendig lovlig grunnlag for oppslaget. Se <http://ehandboken.ous-hf.no/>.
6. Eventuelle fremtidige endringer som berører formålet, utvalget inkluderte eller databehandlingen må forevises personvernombudet før de tas i bruk.
7. Helseopplysninger kan behandles uten samtykke dersom behandlingen er nødvendig for formål knyttet til vitenskapelig forskning og samfunnets interesse i at behandlingen finner sted, klart overstiger ulempene for den enkelte, jf. personopplysningsloven § 9, jf. generell personvernforordning artikkel 6 nr. 1 bokstav e) og artikkel 9 nr. 2 bokstav j). Behandlingen skal være omfattet av nødvendige garantier i samsvar med personvernforordningen artikkel 89 nr. 1.
8. Den dataansvarlige har rådført seg med personvernombudet, jf. personopplysningsloven § 10.
9. Den dataansvarlige har vurdert/gjennomført vurdering av personvernkonsekvenser, jf. generell personvernforordning artikkel 35.
10. Publisering i tidsskrift forutsettes å skje uten at deltagerne kan gjenkjennes, hverken direkte eller indirekte.

11. Eventuelle krav fra tidsskrift om at grunnlagsdataene utleveres, skal behandles som en utlevering av helse- og personopplysninger, jf. sykehusets eHåndbok og dokumentet «Utlevering av personopplysninger», dokumentID 15408. Se <http://ehandboken.ous-hf.no/>. Denne tilråding dekker ikke slik utlevering.
12. Data slettes eller anonymiseres ved prosjektslutt. Når formålet med registeret er oppfylt sendes melding om bekreftet sletting til personvernombudet.

Prosjektet er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier.

Med hilsen

Tor Åsmund Martinsen
Personvernombud

Erlend Øverby Vist
Personvernråd giver

Oslo universitetssykehus HF
Direktørens stab | Personvern

E-post: personvern@oslo-universitetssykehus.no

Web: www.oslo-universitetssykehus.no/personvern

Vedlegg 2: godkjenning fra klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)

Dokumentdato 18.09.2020

Kontrakt mellom Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN) og prosjektleder.

Formålet med denne kontrakten er å sikre rettigheter og ansvar mellom kontraktens parter

Gyldig fra seneste signaturdato Gyldig til **01.08.2021** Startdato **17.08.2020** Sluttdato **01.08.2021**

KRNnr **2055**

Avtalen må reforhandles: **Nei**

Optimalisering av FDG-PET/CT for pasienter med lymfekreft

Lokalitet OUS **NUM_RA** **OsloMet (mastergradsstudent)**

Ansvarlig radiolog / nukleærmedisiner

Ansvarlig radiograf/ tekniker/fysiker

Mona-Elisabeth Revheim

Maskinnavn Protokoller rtg IDnr CT IDnr MR IDnr annet IDnr

| Maskinnavn | Protokoller | rtg IDnr | CT IDnr | MR IDnr | annet IDnr |
|------------------------|------------------|----------|---------|----------------|------------|
| Trine Hjørnevik | trhj@ous-hf.no | KRN | RH | Prosjektleder | |
| Caroline Stokke | carsto@ous-hf.no | KRN | ADF | Medarbeider | |
| Mona-Elisabeth Revheim | monar@ous-hf.no | KRN | NUM | Medarbeider | |
| Nahla Adnan Sadraddin | | Annen, | | Masterkandidat | |
| | | | | | |

Virkeområde for avtalen

I denne studien ønsker vi å inkludere 200 pasienter med påvist lymfekreft som er henvist til en helkropp FDG-PET/CT undersøkelse. Pasienten vil få sin planlagte kliniske PET/CT undersøkelse, og ingen ekstra undersøkelse vil bli gjennomført. Dataene fra undersøkelsen vil bli rekonstruert med ulike kombinasjoner av parametre for å undersøke hvordan dette påvirker Deauville scorin

| | | | | | |
|----------------|---------------|----------------------------------|----------|------------|------------|
| Ant pasienter | 200 | Ant kontroller/friske frivillige | 0 | Prospektiv | |
| | PET/CT | | | | Sum |
| Ant kliniske | 200 | | | | 200 |
| Ant studiespes | 0 | | | | 0 |

Estimert kostnad for de studiespesifikke undersøkelsene

Dersom studien har studiespesifikke undersøkelser så skal studien betale for disse. Prisen for disse følger gjeldende takster for Helfo-refusjon og egenanderl. Kostnadene som er angitt under er derfor kun et estimat basert på de opplysningene som prosjektleder har angitt i søknadsskjema til KRN. Studien vil kun betale for det som faktisk er utført med unntak av eventuelle avbestillingsgebyr, som angitt under Avbestilling i denne kontrakten

Betaling for tjenesten

I studien er det kun klinisk indiserte undersøkelser, og pasienten skal betale egenandel eller benytte frikort dersom det er poliklinisk undersøkelse. Estimert totalpris i kontrakten på NOK 0 forutsetter at studiepersonell krysser av riktig på den studiespesifikke henvisningen. Ved manglende avkrysning vil undersøkelsen bli registrert som studiespesifikk undersøkelse og prosjektleder/studien må betale for denne. Overføring av bilder til CD eller elektronisk må betales ekstra, hvis aktuelt, og utføres kun for undersøkelser utført ved OUS. Kostnaden for dette er NOK 700 pr. time, eller NOK 400 for enkelt CD.

KRN tilbyr

For klinisk indiserte undersøkelser vil tildelt time ha samme medisinske prioritet som øvrige pasienter av samme kategori. Øyeblikkelig hjelp vil kunne forskyve tildelte timer.

Timebestilling

Kun studiespesifikke henvisninger godtas for de kliniske indiserte undersøkelsene i studien. Henvisningene må leveres i ekspedisjonen på den aktuelle lokalitet.

Avbestilling

Ved manglende fremmøte ved kliniske indiserte undersøkelser belastes pasienten/prosjektet med et gebyr svarende til gjeldene takst for manglende oppmøte (tilsvarende prosedyre som i ordinær drift).

Varighet og oppsigelse

Avtalen trer i kraft når kontrakten er signert av alle parter, og har varighet til de planlagte pasientundersøkelsene er utført i henhold til studieprotokoll, eller t.o.m. 'Gyldig til dato', avhengig av hva som inntreer først. Kontrakten kan sies opp av begge parter med tre - 3 måneders skriftlig oppsigelse.

Prosjektleders plikter

Studien kan ikke starte før denne avtalen er signert av alle parter. Studiespesifikk henvisning må benyttes (oversendes når kontrakten er signert av alle parter). Prosjektleder må informere FoU KRN om studieendringer. Ved større endringer må endringsmelding sendes FU KRN på eget skjema (Endringsmelding). Prosjektleder skal årlig besvare prosjektstatus etter forespørsel fra FoU KRN. FU KRN forventer at prosjektleder handler i tråd med Helseforskningsloven, Helsinkideklarasjonen og Good Clinical Practice (GCP).

Studiens kontaktpersoner

Avtalen signeres i 1 - ett eksemplar. FoU KRN beholder originalen og prosjektleder får kopi i pdf format.

| | | |
|---|--|---|
| <p>Trine Hjørnevik Trine Hjørnevik Prosjektleder (sign)</p> <p>Dato: 18.09.20</p> | <p>..... Forskningsleder, KRN</p> <p>Dato:</p> | <p>..... Paulina Due-Tønnessen (sign) Klinikkleder KRN</p> <p>Dato:</p> |
| <p>..... Elisabeth Lie Pedersen Fridheim (sign) Seksjonsleder drift NUM, KRN</p> <p>Dato:</p> | <p>..... Dato:</p> | <p>..... Dato:</p> |
| <p>..... Almira Babovic (sign) Avdellingsleder NUM, KRN</p> <p>Dato:</p> | <p>..... Dato:</p> | <p>..... Dato:</p> |

Forsknings- og utviklingsavdelingen (FoU)
Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)
Oslo universitetssykehus
Postboks 4959 Nydalen
0424 Oslo

Besøksadresse:
Bygg 6, 8. etasje
Ullevål sykehus
Kirkeveien 166

Vedlegg 3: ¹⁸F- FDG- dose for voksne



Veileder

NUM Doser voksne 18F-FDG

Klinikk for radiologi og nukleærmedisin (KRN)/Avd. for nukleærmedisin

Dokument-ID: 15355

Versjon: 5

Status: Godkjent

Dokumentansvarlig:

Ann-Eli Spiten

Utarbeidet av:

Line Ausland, Trine Hjørnevik, Ann-Eli Spiten

Godkjent av:

Mona - Elisabeth Revheim

Godkjent fra:

02.01.2020

1. Endringer siden forrige versjon

Nådd utløpsdato.

2. Innhold

På PET-scanner Rikshospitalet:

Pasienter 18 - 35 år:

2 MBq/kg.

3,5 min./pr. bed

Pasienter > 35 år:

3 MBq/kg.

2,5 min./pr. bed

På PET-scanner Radiumhospitalet:

Pasienter > 18 år:

3 MBq/kg.

2,5 min./pr. bed

På PET-scanner Ullevål:

Pasienter 18 - 35 år:

2 MBq/kg.

3 min./pr. bed

Pasienter > 35 år:

3 MBq pr. kg.

2 min./pr. bed

3. Referanser

FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0 Eur J Nucl Med Mol Imaging DOI 10.1007/s00259-009-1297-4

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Veileder NUM Doser voksne 18F-FDG

Dokumentansvarlig: Ann-Eli Spiten

Godkjent av: Mona - Elisabeth Revheim

Dokument-Id: 15355 - Versjon: 5

Utskriftsdato: 26.10.2020

Side 1 av 1