

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wydział Nauk o Zdrowiu

Katedra i Zakład Elektroradiologii

Paulina Cegła

Analiza biologicznych cech raka szyjki macicy ocenianych *in vivo* w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej przy użyciu 18F-fluorodeoxyglukozy (FDG-PET) w aspekcie planowania radioterapii.

Rozprawa doktorska

Promotor:

Dr hab. n. med. Witold Cholewiński

Promotor pomocniczy:

Dr n. med. Ewa Burchardt

Poznań 2018

1. SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów używanych w tekście

1. SPIS TREŚCI	2
1. WSTĘP	11
1.1. RAK SZYJKI MACICY	11
1.1.1. <i>Epidemiologia raka szyjki macicy</i>	<i>11</i>
1.1.2. <i>Czynniki ryzyka szyjki macicy.....</i>	<i>15</i>
1.1.3. <i>Stopnie zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy</i>	<i>18</i>
1.1.4. <i>Profilaktyka i czynniki prognostyczne raka szyjki macicy</i>	<i>21</i>
1.1.5. <i>Metody leczenia raka szyjki macicy.....</i>	<i>23</i>
1.1.5.1. Leczenie chirurgiczne	24
1.1.5.2. Radioterapia	25
1.1.5.3. Teleradioterapia	26
1.1.5.4. Brachyterapia	29
1.1.5.5. Radioterapia skojarzona z chemioterapią	30
1.1.5.6. Chemioterapia.....	31
1.1.5.7. Hipertermia	32
1.1.6. <i>Diagnostyka obrazowa raka szyjki macicy</i>	<i>33</i>
1.1.6.1. Ultrasonografia	33
1.1.6.2. Tomografia komputerowa.....	34
1.1.6.3. Rezonans Magnetyczny	35
1.1.6.4. Diagnostyka radioizotopowa	37
1.1.7. <i>Medycyna nuklearna</i>	<i>39</i>
1.1.7.1. Rys historyczny	39
1.1.7.2. Podstawowe zjawiska i wielkości fizyczne.....	41
1.1.7.3. Radiofarmaceutyki	44
1.1.7.4. Pozytonowa tomografia emisyjna – historia, podstawy fizyczne, kierunki rozwoju, stosowane radiofarmaceutyki, parametry biologiczne	47
1.1.7.5. Kliniczne zastosowanie ¹⁸ F-FDG	62
2. UZASADNIENIE PODJĘCIA PRACY	65
3. CELE PRACY.....	67
4. METODYKA I MATERIAŁ.....	68
4.1. Kwalifikacja chorych do analizy	68
4.2. Protokół badania i przygotowanie pacjenta do badania	71
4.3. Badania fantomowe	73
4.4. Oceniane parametry biologiczne w badaniu PET/CT – charakterystyka, uzasadnienie	75
4.5. Metody statystyczne	77
5. WYNIKI	79
5.1. Analiza parametrów biologicznych guza w całej grupie badanej	80
5.2. Analiza parametrów biologicznych guza w grupie I	94
5.3. Analiza parametrów biologicznych guza w grupie II	106
5.4. Analiza parametrów biologicznych guza w grupie III	114
5.5. Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem odpowiedzi na leczenie.....	123
5.6. Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem przeżycia	132
6. DYSKUSJA	148
7. WNIOSKI	156
8. OGRANICZENIA PRACY.....	157
9. STRESZCZENIE	158

10. SUMMARY	160
11. PIŚMIENNICTWO	162
12. SPIS TABEL	176
13. SPIS RYCIN	178

Składam serdeczne podziękowania Promotorom:

Panu dr hab. n. med. Witoldowi Cholewińskiemu

oraz

Pani dr n. med. Ewie Burchardt

*za opiekę naukową i pomoc merytoryczną
okazaną w trakcie przygotowywania niniejszej pracy.*

*Dziękuję mojej Rodzinie, Przyjaciółom i Współpracownikom
za okazane wsparcie, wiarę w powodzenie oraz cierpliwość.*

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

C53	Nowotwór złośliwy szyjki macicy wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
HPV	Wirus brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papilloma Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
WHO	Światowa organizacja zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (ang. <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)
SCC-Ag	Antygen raka płaskonabłonkowego (ang. <i>Squamous Cell Carcinoma Antigen</i>)
TPA	Tkankowy antygen polipeptydowy (ang. <i>Tissue Polypeptide Antigen</i>)
VEGF	Naczyniowy czynnik wzrostu (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
G-CFS	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarnych (ang. <i>Granulocyte-Stimulating Factor</i>)
M-CFS	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagowych (ang. <i>Macrophage – Colony Stimulating Factor</i>)
TNF-α	Czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>)
Hb	Hemoglobina
IMRT	Napromienianie z modulacją intensywności wiązki promieniowania (ang. <i>Intensity Modulated Radiation Therapy</i>)
LDR	Brachyterapia niską dawką (ang. <i>Low Dose Rate</i>)
HDR	Brachyterapia wysoką dawką (ang. <i>High Dose Rate</i>)
Gy	Jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI

MLC	Radioterapia z wykorzystaniem kolimatorów wielolistkowych (ang. <i>Multi-Leaf Collimator</i>)
ITP	Technologia odwrotnego planowania (ang. <i>Inverse Guided Radiotherapy</i>)
IGR	Radioterapia sterowana obrazem (ang. <i>image Guided Radiotherapy</i>)
⁶⁰Co	Izotop promieniotwórczy Kobaltu
¹³⁷Cs	Izotop promieniotwórczy Cezu
¹⁹²Ir	Izotop promieniotwórczy Irydu
²⁵²Cf	Izotop promieniotwórczy Kalifornu
PDR	Brachyterapia metodą pulsacyjną (ang. <i>Pulse Dose Rate</i>)
USG	Ultrasonografia (ang. <i>Ultrasonography</i>)
CIN	Wewnątrz nabłonkowa neoplazja (ang. <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>Computed tomography</i>)
IVU	Urografia dożylna (ang. <i>Intravenous Urography</i>)
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance</i>)
DCE	Sekwencja dynamiczna ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. <i>Dynamic Contrast-Enhanced Imaging</i>)
DWI	Obrazowanie zależne od dyfuzji (ang. <i>Diffusion Weighted Imaging</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
¹⁸F-FDG	Fluorodeoxyglukoza
^{99m}Tc	Izotop Technetu metastabilnego
SPECT-CT	Scyntygrafia emisyjna pojedynczego fotonu połączona z tomografią komputerową (ang. <i>Single Photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography</i>)
HEDP	Hydroksyetylenodwufosfonian

MDP	Metylenodwufosfonian
HMPD	Hydroksymetylenodwufosfonian
PET/CT	Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (ang. <i>Positron Emission Tomography/Computed Tomography</i>)
¹²⁸I, ¹³¹I, ¹²⁴I	Izotopy Jodu
³²P	Izotop Fosforu
T_{1/2}	Czas połowicznego zaniku
Bq	Jednostka miary aktywności w układzie SI (Bekerel)
Ci	Nie używana, pozaukładowa miara aktywności (Kiur)
NaI(Tl)	Jodek sodu aktywowany talem
ROI	Obszar zainteresowania (ang. <i>Region of Interest</i>)
keV	Jednostka energii (<i>kiloelektronowolt</i>)
¹⁸F-NaF	Fluorek sodu znakowany Fluorem
⁹⁰Y	Izotop Itru
¹⁸F	Izotop Fluoru
⁹⁹Mo	Izotop Molibdenu
¹⁵³Sm	Izotop Samaru
⁸⁹Sr	Izotop Strontu
²²³Ra	Izotop Radu
¹⁸⁶Re	Izotop Renu
¹⁶⁹Er	Izotop Erbu
⁹⁹Ru	Izotop Rutenu
¹¹C	Izotop Węgla
¹³N	Izotop Azotu

¹⁵O	Izotop Tlenu
⁶⁴Cu	Izotop Miedzi
CERN	Europejska Organizacja Badań Jądrowych (fr. <i>Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire</i>)
UCLA	Uniwersytet Kalifornijski w Los Angeles (ang. <i>University of California</i>)
LOR	Linia koincydencyjna, linia zdarzenia (ang. <i>Line of Response</i>)
TOF	Rekonstrukcja stosowana w aparatach PET (ang. <i>Time of Flight</i>)
FBP	Rekonstrukcja metodą filtrowanych projekcji wstecznych (ang. <i>Filtered Back-Projection</i>)
¹¹C-ATM	Alfa-metylo-tryptofan znakowany węglem
¹⁵O-H₂O	Woda znakowana izotopem Tlenu
¹⁸F-FLT	¹⁸ F-Fluorotymidyna
¹⁸F-FETNIM	¹⁸ F-Fluoroerytronitroimidazol
¹⁸F-FDOPA	¹⁸ F-Fluorodopamina
¹⁸F-FMISO	¹⁸ F-Fluoromizonidazol
¹³NH₃	Amoniak
⁸²Rb	Izotop Rubidu
GLUT-1	Transporter glukozy (ang. <i>Glucose Transporter Member 1</i>)
⁶⁸Ga	Izotop Galu
¹⁸F-FAZA	¹⁸ F-Fluoroarabinofuranozylnitromidazol
¹⁸F-FET	¹⁸ F-Fluoroetylo-tyrozyna
¹¹C-MET	¹¹ C-Metionina
SUV	Standaryzowany współczynnik wychwytu (ang. <i>Standardized Uptake Value</i>)

L/B	Stosunek zależności aktywności w zmianie do tła (ang. <i>Lesion-to Background Ratio</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
SUV_{LBM}	Standaryzowany współczynnik wychwytu skorygowany o beztłuszczową masę ciała (ang. <i>Standardized Uptake Value Lean Body Mass</i>)
SUV_{BSA}	Standaryzowany współczynnik wychwytu w odniesieniu do powierzchni ciała (ang. <i>Standardized Uptake Value Body Surface Area</i>)
MTV	Objętość metaboliczna guza (ang. <i>Metabolic Tumor Volume</i>)
TLG	Totalna glikoliza guza (ang. <i>Total Lesion Glycolysis</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
CGH	Porównawcza hybrydyzacja genomowa (ang. <i>Comparative Genomic Hybridization</i>)
FACS	Analiza metodą cytometrii przepływowej (ang. <i>Flow Cytometric Analysis</i>)
HL	Chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin Lymphoma</i>)
NHL	Chłoniak nieziarniczny (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i>)
NPV	Ujemna wartość predykcyjna (ang. <i>Negative Predictive Value</i>)
TLG_{total}	Totalna glikoliza guza obliczana dla wszystkich metabolicznie aktywnych zmian
CA-125	Marker nowotworowy (ang. <i>Cancer Antigen 125</i>)
PPV	Dodatnia wartość predykcyjna (ang. <i>Positive Predictive Value</i>)
IFH	Heterogenność (ang. <i>Intratumoral FDG Heterogeneity</i>)
FOV	Poprzeczne pole widzenia (ang. <i>Field of View</i>)
KVp	Napięcie anodowe (ang. <i>kilovoltage peak</i>)

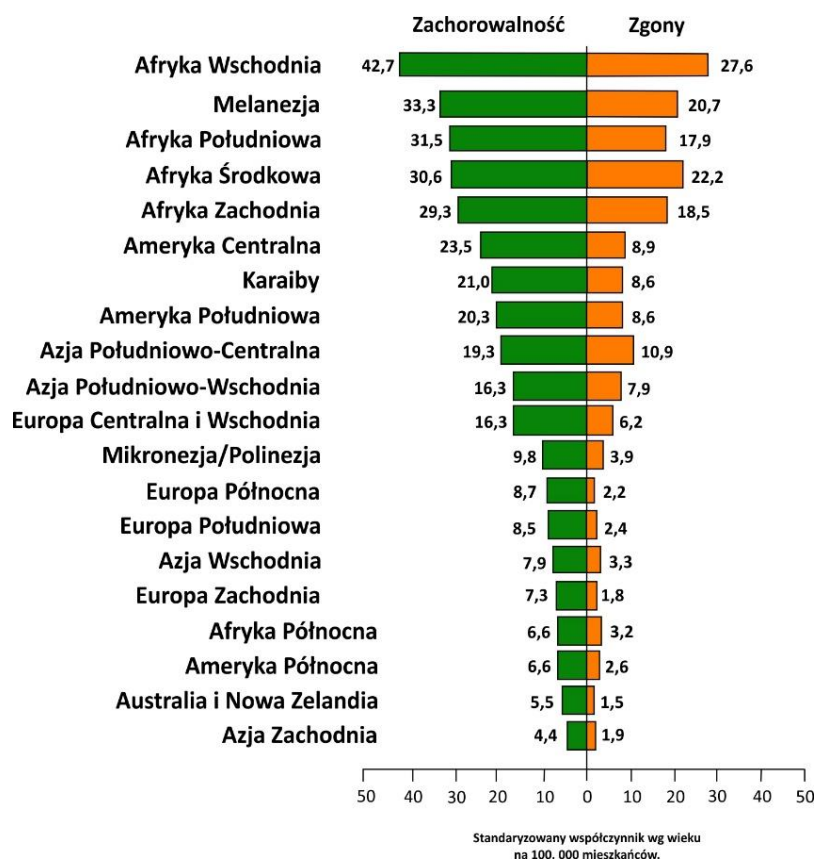
mAs	Natężenie wiązki promieniowania (ang. <i>miliamperage per slice</i>)
Th	Gradientowa metoda konturowania guza w obrazowaniu PET (ang. <i>Threshold</i>)
VOI	Objętość zainteresowania (ang. <i>Volume of Interes</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
ROC	Graficzna reprezentacja efektywności modelu predykcyjnego (ang. <i>Receiver Operating Characteristic</i>)
G1, G2, G3	Stopnie zróżnicowania nowotworu

1. WSTĘP

1.1. RAK SZYJKI MACICY

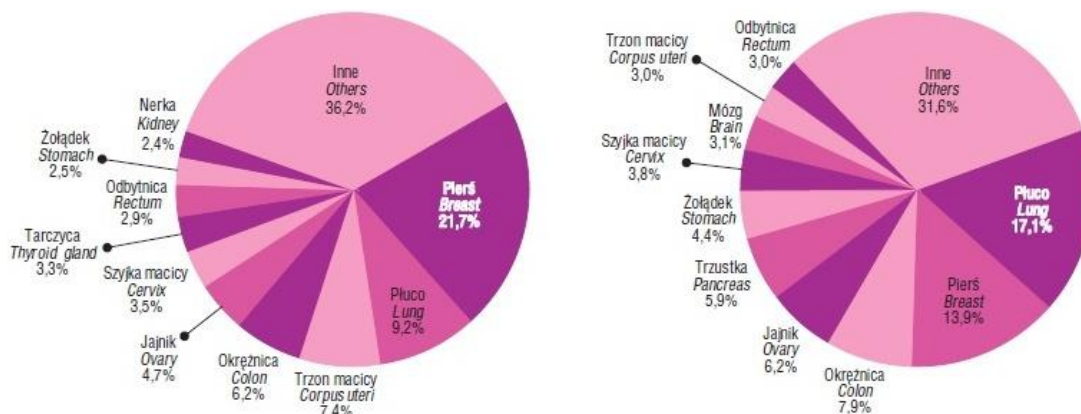
1.1.1. Epidemiologia raka szyjki macicy

Zarówno w krajach wysoko jak i słabo rozwiniętych, nowotwory złośliwe są najczęstszą po chorobach układu krążenia przyczyną zgonów. W przypadkach raka szyjki macicy (C53), znacznie częściej stwierdza się występowanie tego typu nowotworu w krajach słabo rozwiniętych, a jako jedną z głównych przyczyn rozwoju uznaje się m.in infekcje, niską świadomość zdrowotną, brak profilaktyki (wtórnej i pierwotnej) oraz warunki socjoekonomiczne. Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2012 roku odnotowano 528 tysięcy nowych zachorowań i 266 tysięcy zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy [1]. W odniesieniu do danych z 2008 roku, liczby te uległy nieznacznemu zmniejszeniu (530 tysięcy zachorowań, 275 tysięcy zgonów), na co może mieć wpływ wprowadzony program profilaktyki raka szyjki macicy. W krajach rozwijających się, corocznie zostaje zdiagnozowanych około 445 tysięcy nowych zachorowań i 266 tysięcy zgonów spowodowanych rakiem szyjki macicy, stanowiąc znaczący problem społeczny, porównując do krajów rozwiniętych (83 tysiące zachorowań i 36 tysięcy zgonów). Najwyższe standaryzowane współczynniki dotyczące zachorowalności oraz zgonów odnotowuje się w krajach Afryki, natomiast najniższe w krajach Azji Zachodniej oraz Australii i Nowej Zelandii (Ryc. 1) [1].



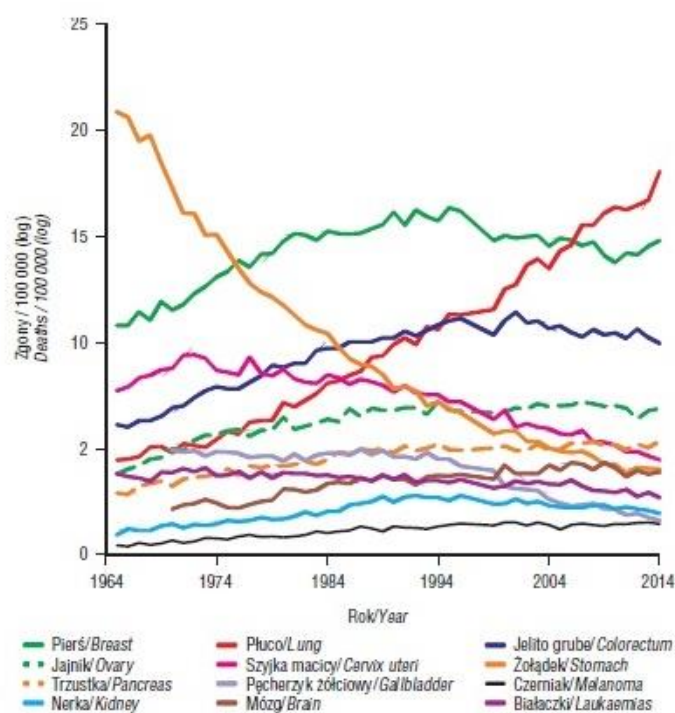
Rycina 1. Zachorowalność i zgony na raka szyjki macicy w 2012 r. na świecie (wg standaryzowanego współczynnika) [1].

Zgodnie z najnowszymi danymi z 2014 roku [2] nowotwór złośliwy szyjki macicy stanowi 6 miejsce, zaraz po raku piersi, płuc, trzonu macicy, okrężnicy oraz jajnika, pod względem zachorowalności (2807) oraz 7 miejsce (1628) co do przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet. Zróżnicowanie pod względem zachorowania i zgonów na raka szyjki macicy w Polsce w 2014 roku przedstawiono na Rycinie 2 [2]. Wskaźnik zgonów do zachorowań na nowotwór złośliwy szyjki macicy w 2014 roku na terenie Polski wyniósł 0,58 [2].



Rycina 2. Zachorowalność i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 r. [2].

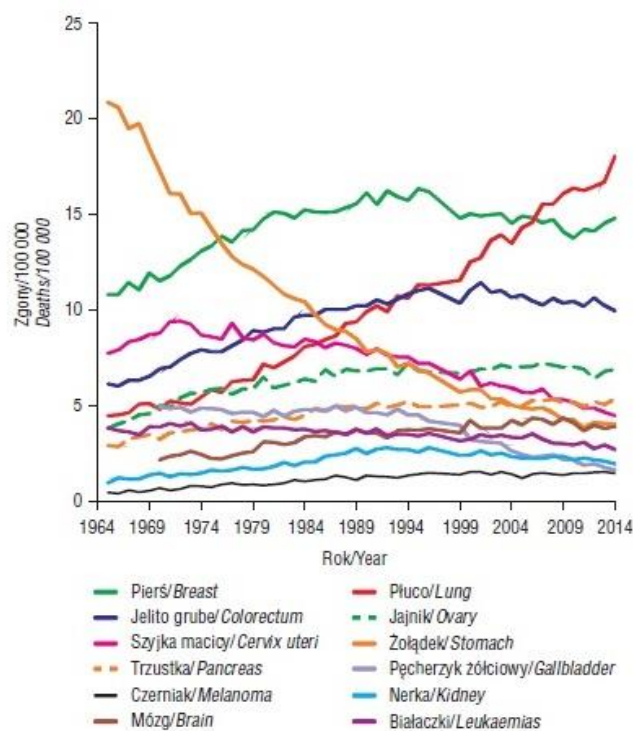
Na przestrzeni ostatnich 30 lat jedną z najczęstszych przyczyn zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi u kobiet był rak płuca. Jednakże, w tym samym okresie zaobserwowano spadek umieralności i zachorowalności na raka szyjki macicy (Ryc. 3).



Rycina 3. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet [2].

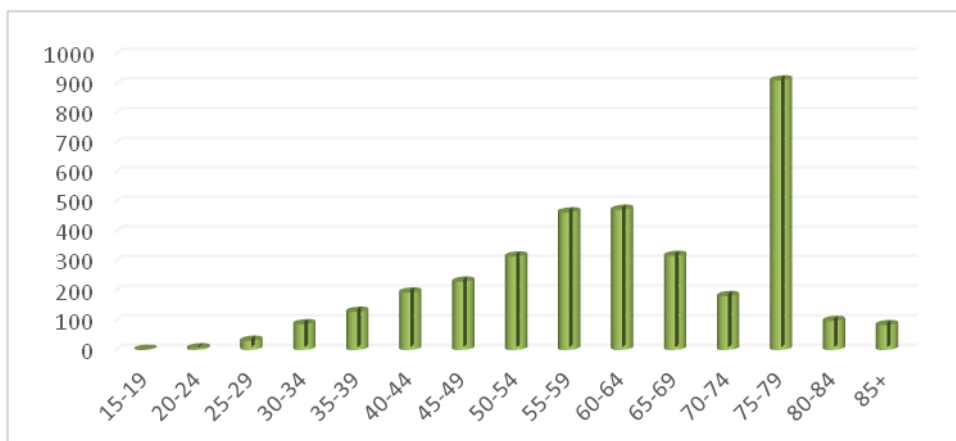
Od lat 60-tych XX wieku, umieralność na raka szyjki macicy w Polsce wykazuje tendencje spadkową (Ryc. 4). Wynika to prawdopodobnie ze wzrostu świadomości Polek

odnośnie tego nowotworu (odpowiednia edukacja), jak również powszechnego dostępu do profilaktycznych badań cytologicznych oraz wzrostu statusu materialnego Polek.



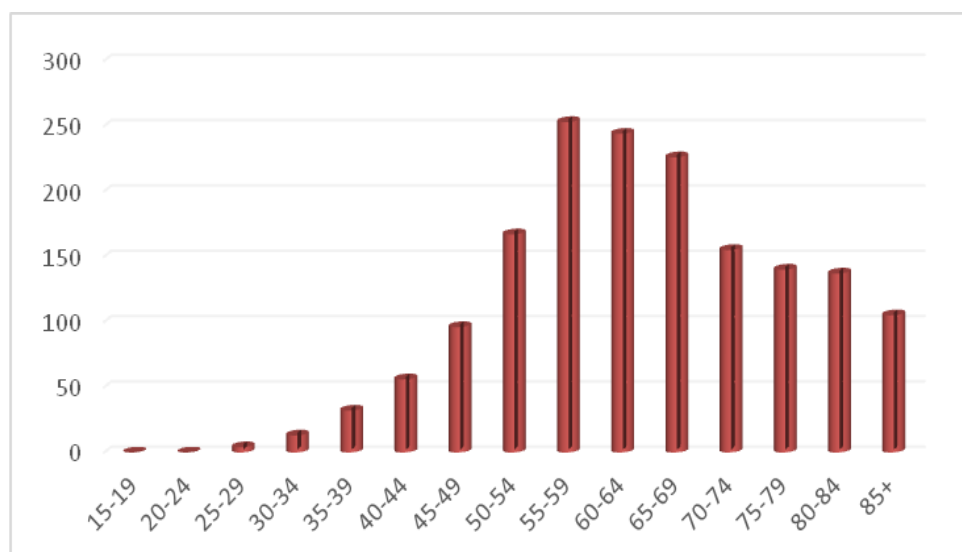
Rycina 4. Zgony na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1964-2014 [2].

Największą zachorowalność na raka szyjki macicy notuje się w grupie wiekowej kobiet pomiędzy 55-59 rokiem życia oraz 60-64 rokiem życia (odpowiednio 465 i 474 zachorowań), co zostało przedstawione na Rycinie 5. Zachorowania kobiet poniżej 25 roku życia występują w pojedynczych przypadkach – w roku 2014 odnotowano 7 zachorowań, w tym 6 w przedziale 20-24 lat i jedno w przedziale 15-19 lat.



Rycina 5. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy szyjki macicy u kobiet wg 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2014 r [2].

Również w tych samych grupach wiekowych zauważa się największą liczbę zgonów (odpowiednio 253 i 244 zgony) co zostało przedstawione na Rycina 6.



Rycina 6. Liczba zgonów na nowotwór złośliwy szyjki macicy u kobiet wg 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2014 r [2].

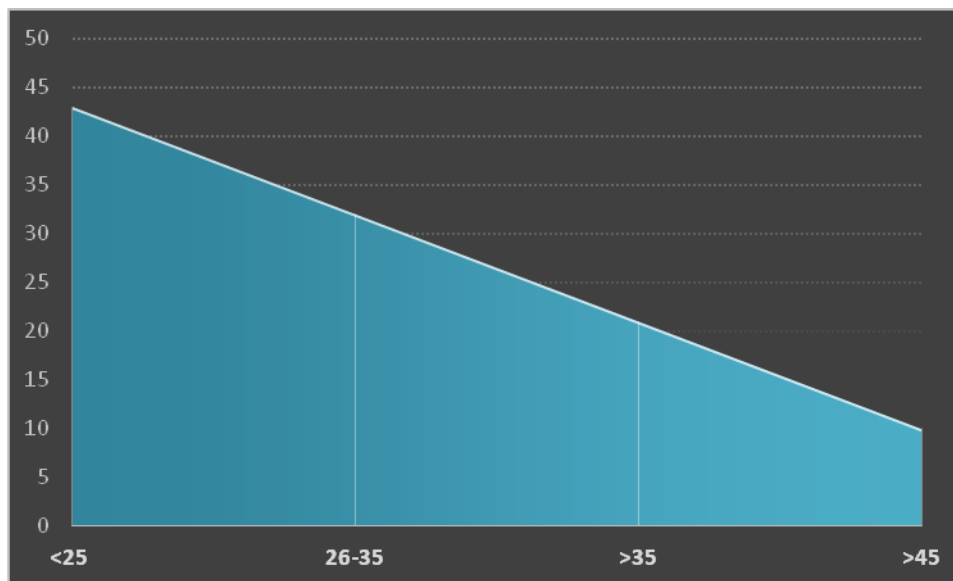
1.1.2. Czynniki ryzyka szyjki macicy

Rak szyjki macicy jest nowotworem o znanej etiologii oraz czynnikach ryzyka rozwoju choroby. Czynniki te dzieli się na czynniki główne i prawdopodobne, które zostały przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Czynniki ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy [3].

Czynniki główne	Czynniki prawdopodobne
Infekcje wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. <i>Human Papilloma Virus</i> – HPV)	Wieloletnie stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych
Wiek	Niewłaściwa dieta (np. brak witaminy C)
Wczesne rozpoczęcie życia seksualnego	Zakażenie wirusem HIV
Duża liczba partnerów seksualnych	Stany zapalne narządu płciowego przenoszone drogą płciową inne niż HPV (np. chlamydia, rzęsistek, wirus opryszczki HSV-2)
Duża liczba porodów	
Palenie papierosów	
Niski status socio-ekonomiczny	
Stwierdzona wcześniej patologia w badaniu cytologicznym	
Partnerzy podwyższonego ryzyka (niemonogamiczni, z infekcją HPV)	

W wielu badaniach udowodniono, że głównym czynnikiem rozwoju nowotworu złośliwego szyjki macicy jest zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego HPV (ang. *Human Papilloma Virus*), głównie typy: 16 i 18, jednakże zgodnie z niektórymi źródłami potencjał onkogenny posiadają również typy: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 [4]. Najczęściej zakażenie wirusem HPV diagnozuje się w grupie wiekowej kobiet między 20 a 40 rokiem życia. Obserwacje kliniczne, w połączeniu z badaniami przesiewowymi, wskazują na tendencję spadkową ryzyka wystąpienia zakażenia HPV wraz z wiekiem [5]. Krzywą zachorowalności na zakażenie HPV w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Rycinie 7.



Rycina 7. Krzywa zachorowalności na HPV wg grup wiekowych [6].

Ciekawym zagadnieniem dotyczącym rozwoju raka szyjki macicy jest obecność przewlekłego zakażenia HPV u mężczyzn. Wg badań przeprowadzonych przez *Castellsague* ryzyko zakażenia HPV u mężczyzn wzrasta w przypadku: wczesnej inicjacji seksualnej, posiadania ponad 6 partnerów seksualnych, częstych zmian partnerów w ciągu pół roku, niskiej higieny osobistej oraz braku obryzania. Podsumowując swoje badania autor wywnioskował, iż w przypadku mężczyzn obryzanych tylko u 5,5% badanych wystąpiło zakażenie wirusem HPV, podczas gdy w grupie mężczyzn nie poddanych obryzaniu wynik ten wyniósł aż 19,8% [7].

Wczesne rozpoczęcie życia seksualnego u kobiet jest równie ważnym czynnikiem prognostycznym w rozwoju raka szyjki macicy. Badania przeprowadzone wśród kobiet w różnych grupach wiekowych wykazały, iż ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest prawie dwukrotnie większe w przypadku wczesnej inicjacji seksualnej, aniżeli późniejszej. Istnieje istotna zależność pomiędzy wczesnym podjęciem życia płciowego, a ryzykiem zakażenia wirusem HPV [8]. Z wczesnym rozpoczęciem życia seksualnego powiązany jest również inny czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy – duża liczba porodów. W trakcie wielu porodów uszkodzeniu ulega nabłonek szyjki macicy, stanowiąc potencjalne źródło zakażenia infekcją, prowadzącą najczęściej do malformacji nowotworowej [9].

Równie ważnym, jak wczesne rozpoczęcie życia seksualnego, w rozwoju nowotworu złośliwego szyjki macicy jest ilość partnerów seksualnych. Kontakty z partnerem niemonogamicznym oraz wielu partnerów seksualnych, znacząco przyczyniają się do zwiększenia ryzyka wystąpienia raka szyjki macicy [10].

Do rozwoju raka szyjki macicy przyczyniają się również palenie papierosów oraz niewłaściwa dieta. Według danych z badań przeprowadzonych przez *Shields i wsp.* wynika, iż kobiety nałogowo palące papierosy zapadają na raka szyjki macicy dwukrotnie częściej niż niepalące kobiety. W błonie śluzowej macicy kobiet palących wykryto substancje o właściwościach mutagennych tj. kotyninę i nikotynę [11]. Dieta uboga w mikroelementy tj. witamina A, B12, B6 i C, kwas foliowy, retinol, β -karoten oraz likopen mogą powodować rozwój raka szyjki macicy. Szczególnie ważny jest kwas foliowy i antyoksydanty, które odgrywają istotną rolę w kancerogenezie [5,12].

1.1.3. Stopnie zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy

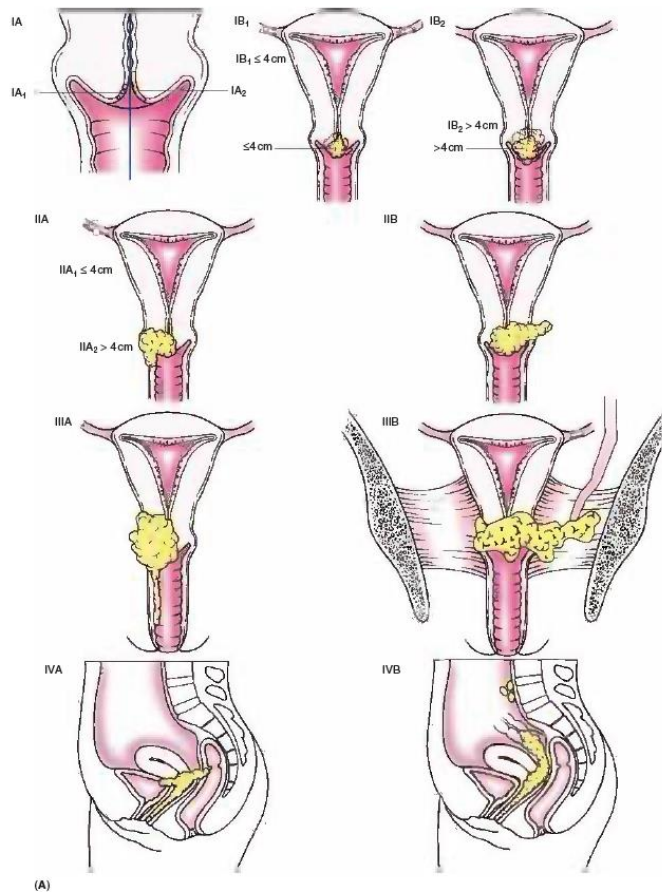
Rozpoznanie nowotworu we wczesnym stadium zaawansowania, bądź w okresie bezobjawowym jest niemożliwe dla pacjentki, ze względu na nieswoiste objawy. Jednak lekarz, podczas badania może zaobserwować pewne cechy szyjki, które wskazują na nieprawidłowość. Podstawą do rozpoznania raka szyjki macicy jest określenie histologii guza opierając się na pobranych wycinkach. Klasyfikacja nowotworów zarówno złośliwych jak i łagodnych jest ustalana przez Światową Organizację Zdrowia – WHO (ang. *World Health Organization*). Właściwe określenie stopnia zaawansowania klinicznego ma istotny wpływ na zaplanowanie odpowiedniego procesu leczenia [13].

Obecnie stopień zaawansowania nowotworu szyjki macicy opiera się na wytycznych ustalonych przez Międzynarodową Federację Ginekologów i Położników – FIGO (ang. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*), które zostały przedstawione w Tabeli 2, natomiast w sposób obrazowy na Rycinie 8. System ten oparty jest na badaniu fizykalnym oraz dodatkowych badaniach diagnostycznych [13].

Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO z 2009 [13].

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany ≤ 7 mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany ≤ 7 mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwę jedynie w górnych 2/3 długości
IIA	Naciek przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicz
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
IIB	Nacieki przymacicz niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)
III	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
IV	Przejście raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy

IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe



Rycina 8. Graficzne przedstawienie stopni zaawansowania raka szyjki macicy [14].

Prognozy dotyczące przeżycia u pacjentek są mocno powiązane ze stadium zaawansowania nowotworu złośliwego. 5-letnie przeżycie u pacjentki z chorobą ograniczoną tylko do szyjki macicy sięga 91,7%, w momencie zajęcia regionalnych węzłów chłonnych przeżycie spada do 55,9% podczas, gdy u pacjentki z przerzutami odległymi wynosi tylko 16,6% (Tabela 3) [15].

Tabela 3. Zależność między stadium zaawansowania, a 5-letnim przeżyciem w raku szyjki macicy [15].

Stopień zaawansowania	5-letnie przeżycie [%]
Choroba ograniczona do szyjki macicy	91,7
Choroba, która prócz szyjki zajęła również regionalne węzły chłonne	55,9
Przerzuty odległe	16,6
Nieznany zasięg nowotworu	59,4

1.1.4. Profilaktyka i czynniki prognostyczne raka szyjki macicy

Działania profilaktyczne mają na celu zapobieganie chorobie, a nie jej leczenie. W przypadku chorób nowotworowych profilaktyka pierwotna służy propagowaniu wiedzy na temat zachorowań na nowotwory oraz zachowań prozdrowotnych. W odniesieniu do raka szyjki macicy, prewencja pierwotna obejmuje edukację na temat bezpiecznych praktyk seksualnych i szczepień przeciwko HPV. Natomiast profilaktyka wtórna obejmuje badania przesiewowe u pacjentów bezobjawowych lub przeprowadzanie ostatecznych testów u pacjentów z objawami, bądź z dodatnim wynikiem badania cytologicznego w celu pobrania zmian przedrakowych, zanim przekształcą się w nowotwór złośliwy. W niektórych krajach, tak jak i w Polsce, wprowadzono Program Profilaktyki Raka Szyjki Macicy, który wpływa na obniżenie zachorowalności na ten typ nowotworu i składa się z trzech etapów. Pierwszym jest etap podstawowy, który zakłada pobranie wymazu cytologicznego u kobiet w wieku 25-59 r.ż. co 36 miesięcy oraz co 12 miesięcy w tej samej grupie wiekowej, ale obciążonych czynnikami ryzyka (zakażonych wirusem HIV, przyjmujących leki immunosupresyjne, zakażonych wirusem HPV – typem wysokiego ryzyka). Drugim etapem profilaktyki jest diagnostyka, w trakcie której wykonuje się badanie mikroskopowe pobranego wymazu cytologicznego w odpowiednim odstępie czasu zgodnym z etapem pierwszym w grupie wiekowej kobiet 25-59 lat. Trzeci etap, to diagnostyka pogłębiona u kobiet, u których wynik badania cytologicznego okazał się nieprawidłowy [16,17].

Za czynniki prognostyczne uznaje się takie cechy choroby bądź pacjenta, które mają wpływ na naturalny przebieg choroby, rokowania i ewentualny dobór metody leczenia oraz ocenę jego wyników.

W raku szyjki macicy istotnymi czynnikami prognostycznymi są: stopień zaawansowania nowotworu, wielkość guza, typ histologiczny, obecność przerzutów, występowanie hipoksji w guzie nowotworowym, poziom hemoglobiny czy choroby współistniejące. Znaczące jest również określenie markerów nowotworowych tj. antygenu raka płaskonabłonkowego SCC-Ag (ang. *Squamous Cell Carcinoma Antigen*), tkankowego antygenu polipeptydowy TPA (ang. *Tissue Polypeptide Antigen*) oraz CYFRA-21. Do markerów nowotworowych w raku szyjki macicy zalicza się też niektóre cytokiny, np. naczyniowy czynnik wzrostu VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*), receptory naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytarnych G-CFS (ang. *Granulocyte-Stimulating Factor*), czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagowych M-CFS (ang. *Macrophage – Colony Stimulating Factor*), czy czynnik martwicy nowotworów TNF- α (ang. *Tumor Necrosis Factor- α*) [18].

Bezdyskusyjnym czynnikiem prognostycznym jest typ histologiczny nowotworu: lepiej rokujące są chore, u których rozpoznano typ płaskonabłonkowy niż gruczołowy. Związane jest to z dynamiką procesu nowotworowego tzn. obecnością przerzutów, czy ryzyka wystąpienia wznowy po leczeniu. Najgorsze rokowanie cechuje raka drobnokomórkowego, który wykrywany jest w 1-6% wszystkich nowotworów złośliwych szyjki macicy. Rak ten charakteryzuje się dużą agresywnością biologiczną z tendencją do szybkiego dawania przerzutów i niskim odsetkiem pięcioletnich przeżyć oscylującym między 10 a 15% [19,20].

Spośród typów histologicznych diagnozowanych w raku szyjki macicy najczęściej rozpoznawany jest rak płaskonabłonkowy (95%), który może być: rogowaciejący, nierogowaciejący bądź brodawkowaty. Znacznie rzadziej występuje typ gruczołowy (4%), wśród którego wyróżniamy postać: endocerwikalną, endometrialną, jasnonabłonkową, raka gruczołowo-płaskonabłonkowego, gruczolakowato-torbielowatego, szkliskomórkowego oraz gruczolaka złośliwego. Pozostałe typy histologiczne (1%)

rozdzielane w obrębie szyjki macicy to: rak drobnokomórkowy, neuroendokryny oraz niezróżnicowany [21].

Zasadnicze znaczenie dla klinicznego stopnia zaawansowania ma również wielkość guza, która znalazła swoje odzwierciedlenie w obecnej klasyfikacji FIGO i podział stopnia IB i IIA na podstopnie, które określają średnicę guza mniejszą, bądź większą od 4cm. Istnieją dane sugerujące, iż wielkość guza, zaraz po stadium zaawansowania nowotworu jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym [22].

Niedotlenienie występujące w guzie nowotworowym w raku szyjki macicy jest niekorzystnym czynnikiem powiązaniem z negatywnym wynikiem leczenia, niezależnie od zastosowanej metody [23-26].

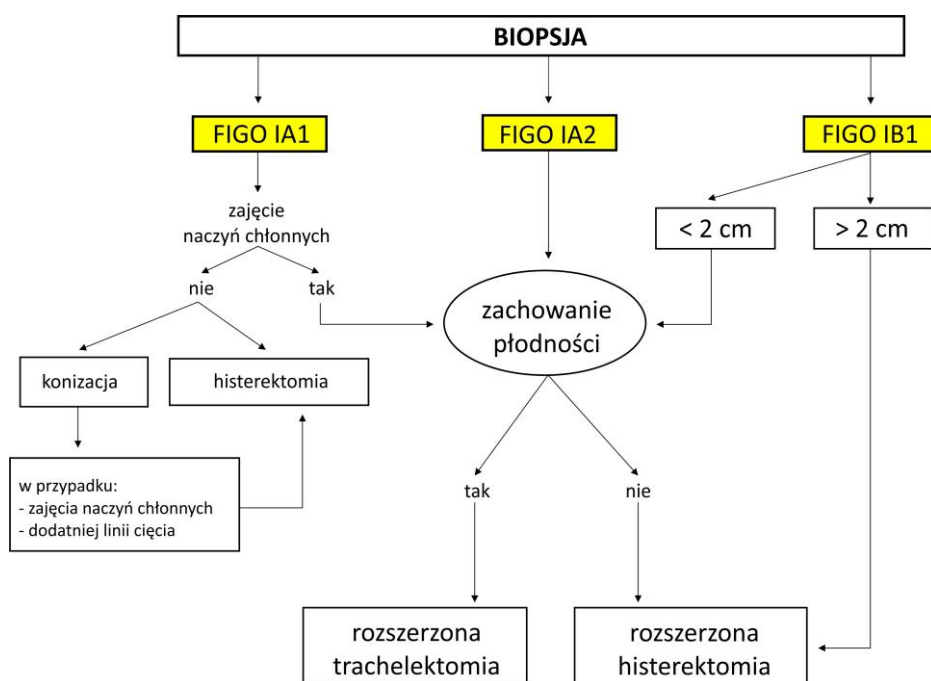
Poziom hemoglobiny (Hb) we krwi obwodowej jest przydatnym pomiarem klinicznym, który odzwierciedla stan tlenu w tkance nowotworowej. W przypadku raka szyjki macicy, w którym często występują również krwawienia z dróg rodnych, obniżenie poziomu hemoglobiny stwierdza się nawet w 76% przypadków [27]. W badaniu retrospektywnym obejmującym 386 pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy, *Girinski i wsp.* doszedł do wniosku, że progowy poziom Hb wynoszący 10g/dl jest istotnym czynnikiem prognostycznym, a poprawa anemii poprzez transfuzję krwi podczas radioterapii przyczynia się do poprawy rokowania [28]. W przeglądzie 630 pacjentów z rakiem szyjki macicy leczonych radioterapią, *Thomas* stwierdził, że średni tygodniowy poziom Hb, a nie wyjściowy poziom Hb, był kluczowym czynnikiem prognostycznym, z poziomem odcięcia wynoszącym 12g/dl [29]. Poziom hemoglobiny jest użytecznym czynnikiem rokowniczym w zaawansowanym raku szyjki macicy, a zwiększenie jej poziomu przed leczeniem lub w trakcie może poprawić długoterminowe rokowanie [30].

1.1.5. Metody leczenia raka szyjki macicy

Sposoby leczenia raka szyjki macicy obejmują: zabieg operacyjny, radioterapię (w skład, której wchodzi teleradioterapia i brachyterapia), chemioterapię oraz leczenie skojarzone. Podjęcie odpowiedniej metody leczenia jest indywidualne dla każdej chorej i zależy głównie od stadium zaawansowania choroby określanej za pomocą skali FIGO.

1.1.5.1. Leczenie chirurgiczne

Metoda ta odgrywa kluczową rolę we wczesnych stadiach zaawansowania, może być stosowana jako samodzielna procedura w przypadku nowotworu w stadium zaawansowania 0 (rak przedinwazyjny) oraz IA1 i IA2 (jeżeli nie stwierdza się naciekania węzłów chłonnych). W przypadku stadium IA2, gdy stwierdza się naciekanie węzłów chłonnych stosuje się rozszerzone wycięcie macicy z przydatkami oraz z węzłami chłonnymi miednicy. Jeżeli chora planuje posiadanie potomstwa wykonuje się rozszerzoną trachelektomię z usunięciem węzłów chłonnych miednicy, jednak ryzyko wznowy nowotworowej w tym przypadku wynosi 4,1% [31]. Schemat postępowania w przypadku inwazyjnego raka szyjki macicy został przedstawiony na Rycinie 9.



Rycina 9. Schemat postępowania leczniczego w inwazyjnym raku macicy [32].

Jednym ze wskazań we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu do przeprowadzenia leczenia operacyjnego, jest obecność guzów lub przewlekłych stanów zapalnych w przydatkach, bądź mięśniaków macicy. Zaletą leczenia operacyjnego jest zachowanie jajników oraz ich funkcji hormonalnych u młodych pacjentek.

W stadium zaawansowania IB oraz IIA metodą z wyboru jest rozszerzone wycięcie macicy z usunięciem węzłów chłonnych miednicy oraz w niektórych przypadkach, również węzłów chłonnych okołoaortalnych [32].

Przeprowadzone wieloośrodkowe, randomizowane badanie wykazało porównywalną skuteczność leczenia operacyjnego i radioterapii u pacjentek w stadium zaawansowania IB-IIA [33].

1.1.5.2. Radioterapia

Kolejną metodą stosowaną w leczeniu raka szyjki macicy jest radioterapia. Jej początki sięgają XIX wieku, wykorzystuje ona lecznicze właściwości promieniowania jonizującego. Odkrycia dokonane w 1895 roku przez Roentgena (odkrycie promieni X) oraz w 1898 roku przez Marię Skłodowską-Curie i jej męża Piotra w 1898 (odkrycie izotopu radu), zapoczątkowały nową erę w leczeniu chorób nowotworowych i niemal natychmiast zostały wykorzystane w medycynie, w kilku następnych latach, głównie w leczeniu nowotworu złośliwego raka szyjki macicy. W XX wieku H. Strebel, A. Döderlein oraz M. Cleaves umieścili radioaktywny izotop radu w obszarze nacieku raka szyjki macicy. Podobne wydarzenie miało miejsce w Nowym Jorku w 1904 roku, gdzie Robert Abbe zaaplikował bezpośrednio do zmienionej nowotworowo szyjki macicy 70mg radu i udokumentował jej wyleczenie po 9-letnim czasie obserwacji. W 1913 roku na kongresie niemieckiego towarzystwa ginekologów w Halle, przedstawiono bardzo korzystne wyniki leczenia raka szyjki macicy izotopem radu, tak, że twórca metody operacyjnej Wertheim oznajmił, iż skończyła się era leczenia chirurgicznego tego nowotworu.

W ciągu kolejnych trzydziestu lat, nastąpił dynamiczny postęp radioterapii, głównie ze względu na rozwój stosowanej aparatury oraz wyjaśnienie zagadnień związanych z podstawami biologicznymi wykorzystywanymi w tym sposobie leczenia [34,35].

Ponad połowa chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych jest poddawanych radioterapii bezpośrednio po zdiagnozowaniu, bądź w trakcie leczenia. Podobnie, jak leczenie chirurgiczne, radioterapia stosowana jest w leczeniu nowotworów miejscowo i regionalnie, a jej celem jest uszkodzenie komórek DNA nowotworu w sposób pośredni i bezpośredni, poprzez zahamowanie podziałów klonogennych komórek guza [36-39].

Lata 90-te i kolejne dziesięciolecia związane z rozwojem technik komputerowych, umożliwiły zastosowanie nowych metod obrazowania w nowoczesnych systemach

planowania trójwymiarowego leczenia. Koniec XX wieku przyniósł dane odnośnie korzyści płynących z połączenia radioterapii z chemioterapią opartą na cisplatinie, co zostało przyjęte jako standard leczenia u pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy [36].

Poza IV stopniem zaawansowania, procedura ta znajduje zastosowanie w radykalnym leczeniu pacjentek z nowotworem złośliwym szyjki macicy, jak również u tych, u których z różnych powodów (choroby współistniejące, wiek itp.) zabieg chirurgiczny jest przeciwwskazaniem [37].

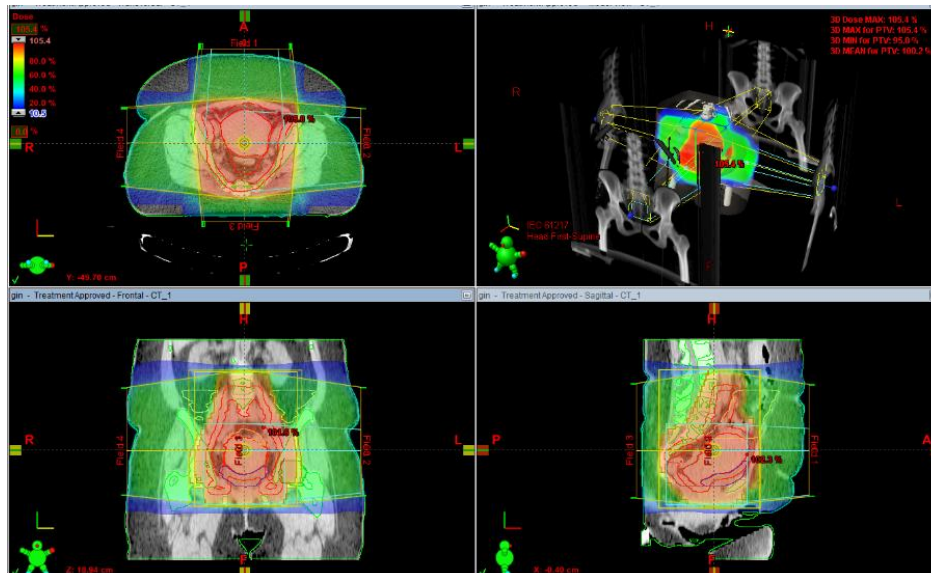
Obecnie powszechnie stosowanym schematem jest zabieg operacyjny z następową uzupełniającą radioterapią. *Monaghan J.* w swojej pracy wysnuł tezę, że połączenie chemioterapii z jednoczesowym napromienianiem zmiany nowotworowej może poprawić odległe, bezobjawowe przeżycia [40].

Radioterapię można podzielić ze względu na sposób emisji promieniowania: zewnętrzną (teleradioterapia) bądź wewnętrzną (brachyterapia) oraz ze względu na zakładany efekt terapeutyczny: radykalną bądź paliatywną.

Radioterapia radykalna ma na celu wyleczenie pacjenta, przy możliwie najmniejszych skutkach ubocznych terapii. Jest stosowana w przypadku leczenia inwazyjnych postaci raka i zazwyczaj w jej skład wchodzi obie metody: teleradioterapia oraz brachyterapia, a całkowity czas napromieniania (zarówno wiązką zewnętrzną jak i wewnętrzną) nie powinien przekraczać 8 tygodni. Stosowanie dwóch metod zwiększa ryzyko powikłań, jednak znacząco poprawia czas przeżycia chorych i liczbę wyleczeń miejscowych. Natomiast rolą radioterapii paliatywnej jest uśmierzanie bólu oraz poprawa jakości życia [41-44].

1.1.5.3. Teleradioterapia

Teleradioterapia jest metodą z wyboru u pacjentek z lokalnie zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Obszarem, który otrzymuje największą dawkę promieniowania jest naciek obejmujący szyjkę macicy, sklepienie pochwy, trzon macicy, przyległe przymacicza oraz węzły chłonne. Najczęściej stosowaną metodą teleradioterapii jest technika 4-polowa tzw. *box*, czyli układ czterech skrzyżowanych wiązek (Ryc. 10) [44,45].



Rycina 10. Rozkład wiązek w technice 4-polowej u pacjentki z rakiem szyjki macicy i przerzutami do węzłów chłonnych biodrowych. Źródło: Materiał własny.

Po raz pierwszy metoda ta została wykorzystana w 1960 roku, po publikacji pierwszego doniesienia o korzystnym działaniu uzupełniającej radioterapii, u pacjentek chorych na raka szyjki macicy. Na podstawie 10-letniej obserwacji wykazano, iż po zastosowaniu radioterapii występuje mniejszy odsetek wznów w obrębie miednicy i pochwy [46].

Uzupełniająca radioterapia była przedmiotem wielu publikacji, jednak tylko jedno przeprowadzono na dużej liczbie pacjentów (277), u których stwierdzono co najmniej dwa niekorzystne czynniki rokownicze: dużą średnicę guza szyjki, naciek powyżej 1/3 podścieliska bądź zatory z komórek raka w naczyniach. W badaniu tym zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu raka szyjki macicy u pacjentek w stopniu zaawansowania IB, u których przeprowadzono pooperacyjną radioterapię, jednak bez znaczącego wpływu na 5-letnie przeżycia całkowite [47].

W dzisiejszych czasach planowanie leczenia wiązką zewnętrzną obejmuje szereg działań dążących do zmniejszenia dawki dostarczonej na zdrowe narządy otaczające guz. W tym celu wykorzystuje się osłony indywidualne, planowanie leczenia za pomocą histogramów pokazujących rozkład dawki oraz technikę wykorzystującą napromienianie z modulacją intensywności dawki tzw. IMRT (*ang. Intensity Modulated Radiation Therapy*). Dzięki tej metodzie, na podstawie wstępnych danych stwierdzono zmniejszenie

ryzyka występowania późnych powikłań jelitowych [48-50]. Czynniki wpływające na skuteczność radioterapii można podzielić na 3 podgrupy:

- a) związane z pacjentem, np. wiek, masa ciała, poziom Hb;
- b) związane z nowotworem, np. wysoki stopień zaawansowania, typ histologiczny;
- c) związane z leczeniem, np. dawka całkowita, teleradioterapia w połączeniu z brachyterapią, z/bez hipertermii biorącej udział w napromienianiu.

Największe znaczenie kliniczne w radioterapii raka szyjki macicy mają wysokość otrzymanej przez chorą dawki oraz stadium zaawansowania [48-51].

Duże znaczenie w efekcie radioterapeutycznym ma również całkowity czas leczenia napromienianiem. W szeregu prac dokonano retrospektywnej analizy i wykazano, że wydłużenie czasu napromieniania ma niekorzystny wpływ na leczenie chorych na raka szyjki macicy [52]. Badania te dotyczyły napromieniania pacjentek wiązką zewnętrzną w połączeniu z brachyterapią LDR (ang. *Low Dose Rate*) lub HDR (ang. *High Dose Rate*) w trybie 4-6 tygodni bądź 7-9 tygodni. Wydłużenie czasu radioterapii szczególnie negatywnie wpłynęło na wyleczenie miejscowe u pacjentek z zaawansowanym procesem nowotworowym [52-57]. Standardowa dawka terapeutyczna wynosi 40-50 Gy, frakcjonowana po 2 Gy, 5 dni w tygodniu. Wielkość, ilość oraz kształt pól napromienianych jest dobierana indywidualnie dla każdej chorej po konsultacji lekarza radioterapeuty oraz fizyka medycznego. Dzięki rozwojowi aparatury stosowanej w radioterapii możliwe stało się wprowadzenie techniki wykorzystującej kolimatory wielolistkowe MLC (ang. *Multi-Leaf Collimator*), która daje możliwość bardzo dokładnego napromieniania guza z zachowaniem marginesu bezpieczeństwa. Kolejnym postępem technologicznym okazało się wprowadzenie technologii odwrotnego planowania ITP (ang. *Inverse Guided Radiotherapy*) oraz radioterapii sterowanej obrazem IGRT (ang. *Image Guided Radiotherapy*) [36].

Stosując radioterapię należy wziąć pod uwagę odczyny popromienne. Odczyny ostre zazwyczaj mają charakter przejściowy, podlegają leczeniu oraz często ustępują wraz z zakończeniem radioterapii. Czasami jednak mają one wpływ na wydłużenie czasu leczenia, poprzez konieczność przerwania procedury napromieniania. Mniej korzystne

są odczyny popromiennie późne, które wiążą się z długotrwałymi dolegliwościami, mogącymi wystąpić nawet kilka do kilkunastu lat po zakończeniu leczenia [58,59].

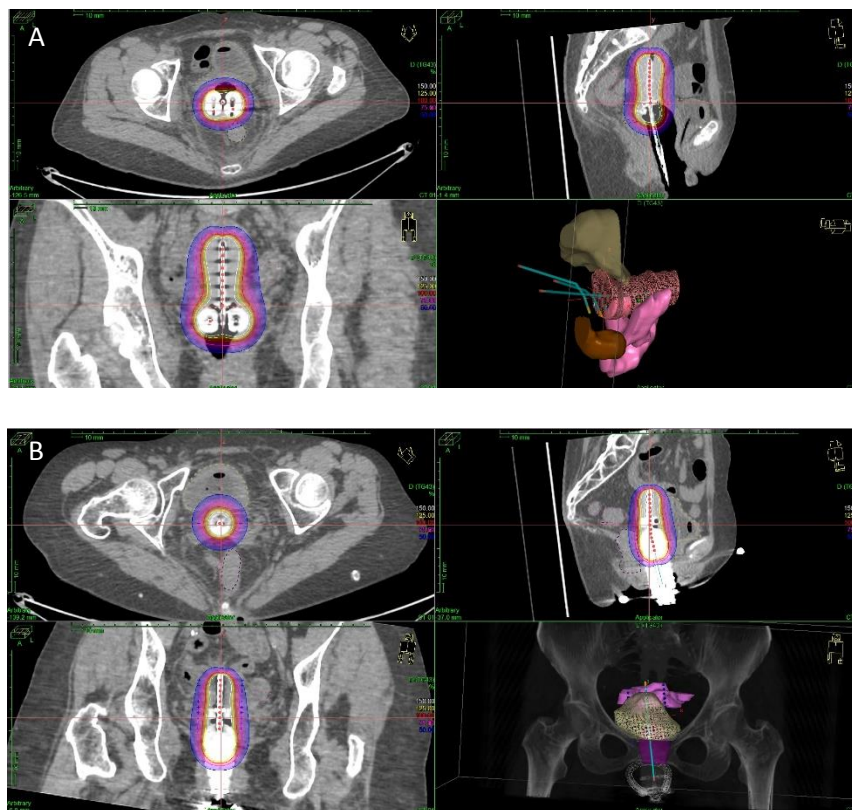
1.1.5.4. Brachyterapia

Inną formą radioterapii jest brachyterapia, która ma na celu bezpośrednie napromienienie tkanki nowotworowej bądź bardzo bliskich jej okolic. W 1914 roku, na podstawie danych empirycznych wprowadzono tzw. system sztokholmski, pięć lat później system paryski, a w 1934 roku system manchesterski, w którym wprowadzono koncepcję punktów referencyjnych A i B. Obecnie w ginekologii podstawę stanowi brachyterapia 3D [35].

W latach 50-tych XX wieku miał miejsce kolejny postęp w leczeniu metodą brachyterapii raka szyjki macicy poprzez wprowadzenie tzw. metody *afterloading'u*, której podstawą jest oznaczanie markerami miejsca źródła promieniotwórczego przed jego zaaplikowaniem. Zastosowanie znalazły również nowe izotopy takie jak kobalt (^{60}Co), cez (^{137}Cs), iryd (^{192}Ir) oraz kaliforn (^{252}Cf). W latach 80-tych i 90-tych XX wieku dzięki wysokiej aktywności źródeł oraz ich niewielkim rozmiarom wprowadzono odpowiednio brachyterapię HDR oraz PDR (*ang. Pulse Dose Rate*). Tak jak i inne metody leczenia, brachyterapia może być stosowana jako: samodzielna metoda leczenia, część skojarzonego leczenia z chirurgią i/lub teleterapią oraz jako terapia ratunkowa, może mieć charakter radykalny bądź paliatywny [60].

Brachyterapia nowotworów ginekologicznych jest brachyterapią śródjamową najczęściej skojarzoną z chemioterapią i/lub leczeniem chirurgicznym. Jej głównym założeniem jest aplikacja radioaktywnych źródeł w jamie szyjki macicy, jak najbliżej zmiany nowotworowej. Jest to jedyna metoda pozwalająca dostarczyć wysoką dawkę w przypadku raka szyjki macicy (>80Gy) bezpośrednio do guza bez powodowania niekorzystnych efektów ubocznych. W przypadku połączenia brachyterapii z teleradioterapią, leczenie można wdrożyć około 3 tygodnia od rozpoczęcia terapii, co skutkuje skróceniem czasu leczenia. Późniejsze wdrożenie brachyterapii, pozwala na maksymalne zmniejszenie objętości guza w teleradioterapii. Obecnie najczęściej stosowaną metodą jest brachyterapia HDR z wykorzystaniem standardowych aplikatorów (sonda do jamy macicy i 2 ovoidy do sklepień pochwy) bądź sonda i aplikator cylindryczny

(walec) do pochwy [44]. Sposób wykorzystania tych dwóch metod w systemie planowania leczenia został przedstawiony na Rycinie 11.



Rycina 11. Rozkład dawki w objętości tarczowej brachyterapii HDR uzyskany za pomocą standardowych aplikatorów (A) oraz aplikatora cylindrycznego (B). Źródło: Materiał własny.

Chore, u których stwierdzono nacieki nowotworowe ścian miednicy poddaje się śródoperacyjnej brachyterapii HDR, która jest alternatywą do leczenia chirurgicznego w przypadku, gdy spełnione są następujące warunki: guz jest mniejszy niż 15cm^3 , wystąpiła wznowa centralna lub czas do pojawienia się wznowy od zakończenia leczenia pierwotnego jest dłuższy niż 2 lata oraz gdy podczas brachyterapii możliwe jest podanie dawki zbliżonej do radykalnej [61,62].

1.1.5.5. Radioterapia skojarzona z chemioterapią

Przeprowadzono wiele badań, w których dokonano oceny skuteczności chemioterapii jako metody neoadjuwantowej (poprzedzającej leczenie), bądź adjuwantowej (uzupełniającej) po leczeniu radioterapeutycznym, czy zabiegu operacyjnym. Korzystne jest połączenie radioterapii z chemioterapią tzw.

radiochemioterapia. Pozytywne wyniki wykorzystania tej techniki zostały zaobserwowane już w latach 90-tych XX wieku, przez włoskich naukowców [63]. Jedne z ważniejszych badań dotyczących zastosowania radiochemioterapii zostały przedstawione pod koniec XX wieku w USA. Naukowcy w randomizowanych badaniach III fazy na grupie 388 pacjentek, w stopniu zaawansowania nowotworu IIB-IVA, przeprowadzili radioterapię skojarzoną z cisplatyną. W metodzie tej udokumentowano polepszenie 3-letnich przeżyć o 10-18% oraz 30-50% spadek ryzyka zgonu w stadium IIIB [64]. Wyniki te jasno wskazują na korzyści stosowania jednoczesnej chemioterapii cisplatyną z radioterapią u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Podobne wyniki uzyskano w grupie chorych z małym guzem z jednoczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych miednicy [45]. Cisplatyna jest jednym z najczęściej stosowanych cytostatyków, który prócz działania radiouczulającego ma również duży wpływ systemowy. W pracach udokumentowano zmniejszony rozsiew raka szyjki macicy, u pacjentek, które zostały poddane leczeniu skojarzonemu z cisplatyną w porównaniu do tych, które leczone były tylko radioterapią [36,63-69].

1.1.5.6. Chemioterapia

Chemioterapia w raku szyjki macicy przez wiele lat była uważana za mało przydatną ze względu na niską chemio-wrażliwość tego typu nowotworu, stosowano ją głównie w leczeniu paliatywnym oraz po wyczerpaniu innych możliwości. Jest to metoda zarówno neoadjuwantowa, jak i adjuwantowa w skojarzeniu z jednoczesną radioterapią. Przeprowadzono szereg badań potwierdzających skuteczność i wydłużenie czasu do progresji nowotworu u pacjentek z rakiem szyjki macicy, u których zastosowano chemioterapie jako leczenie skojarzone z pooperacyjną radioterapią [30,48,70-72].

Chemioterapię można stosować jako leczenie poprzedzające zabieg operacyjny, a skuteczność tej metody została potwierdzona w trzech badaniach u pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania I-III [73-75].

Iwasaka T. i wsp. przeprowadzili badanie, w którym porównano grupę pacjentek, gdzie wykonano pooperacyjną chemioterapię i drugą, u której uzupełnieniem zabiegu operacyjnego była radioterapia. Zauważono wzrost ryzyka nawrotu miejscowego,

przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia przerzutów w grupie drugiej. Nie odnotowano natomiast różnic przeżycia w zależności od zastosowanej metody [76].

Samodzielne leczenie cytostatykami jest stosowane tylko w przypadku niepowodzenia miejscowego po radioterapii i/lub zabiegu operacyjnym oraz u pacjentek z rozsiałym procesem nowotworowym, jako metoda leczenia paliatywnego.

1.1.5.7. Hipertermia

Hipertermia jest nieinwazyjną, szeroko stosowaną procedurą na świecie od wielu lat. W ostatnich dwóch dekadach nastąpił znaczny rozwój aparatury, który spowodował rozpowszechnienie tej techniki w krajach takich jak Polska. Hipertermia, której celem jest przegrzanie guza staje się coraz bardziej cenioną metodą leczenia nowotworów na świecie, a poprzez wykorzystanie nie-jonizującej formy radioterapii może zwiększyć skuteczność leczenia raka. Jednym z czynników wpływających na skuteczność radioterapii jest utlenowanie komórki nowotworowej. W trakcie hipertermii dochodzi do poszerzenia naczyń krwionośnych pod wpływem ciepła, co powoduje zwiększenie ilości tlenu w komórkach, przy jednoczesnym zwiększeniu stężenia chemioterapeutyku w okolicy komórek nowotworowych. Badania dowiodły, iż działanie wysokiej temperatury może zniszczyć komórki rakowe, przy jednoczesnym małym uszkodzeniu tkanek zdrowych otaczających guz. Jest to powiązane z tzw. efektem komórkowym skojarzonym z ekspresją białek wskutek szoku cieplnego, indukcją i regulacją apoptozy oraz modulacją odporności na leki [60]. Wyróżnia się kilka form hipertermii: miejscową (głębką, powierzchowną), regionalną bądź ogólnoustrojową. Komórki nowotworowe od zdrowych wyróżnia kilka cech m.in. są bardziej wrażliwe na wysoką temperaturę oraz nie posiadają mechanizmów termoregulacji, które pozwalają na odprowadzenie nadmiaru ciepła. W trakcie zabiegu hipertermii tkanki są podgrzewane do temperatury 40-44 stopni Celsjusza. Zazwyczaj jest to procedura wspomagająca inne metody takie jak radioterapie bądź chemioterapię. Może ona zwiększyć wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię, na niektóre cytostatyki bądź zniszczyć te, które są odporne na inne formy. W przypadku nowotworów szyjki macicy przeprowadza się hipertermię u pacjentek, które są w trakcie chemio - bądź radioterapii, u których stwierdza się guzy lite, natomiast nie przeprowadza się hipertermii u pacjentek po radykalnym zabiegu operacyjnym [60,77]. Zgodnie z danymi z raportu *Dutch Deep Hyperthermia Group*, gdzie porównano

przeżycia pacjentek z rakiem szyjki macicy, u których przeprowadzono radioterapię (1 grupa) oraz u tych, u których prócz radioterapii zastosowano zabieg hipertermii (2 grupa) wykazano, iż odsetek przeżyć w 1 grupie wynosi 27%, podczas gdy w 2 aż 51%. Jest to w zgodzie z tezą japońskich naukowców, którzy przeprowadzili podobne badania [77,78].

1.1.6. Diagnostyka obrazowa raka szyjki macicy

Diagnostyka obrazowa dysponuje szerokim wachlarzem metod umożliwiającym ocenę narządów miednicy mniejszej, w tym nowotworów złośliwych raka szyjki macicy. Istnieje tendencja do zastępowania konwencjonalnych metod planarnych, metodami trójwymiarowymi, dzięki którym otrzymujemy dokładniejszy obraz i lepsze efekty.

1.1.6.1. Ultrasonografia

Jedną z podstawowych i nieinwazyjnych metod obrazowania w raku szyjki macicy jest ultrasonografia – USG (ang. *Ultrasonography*) przezpochwowa oraz jamy brzusznej. Jest to pierwsza metoda z wyboru do oceny wielkości guza i lokalizacji, nie pozwala natomiast na jednoznaczne odróżnienie wewnątrz nabłonkowej neoplazji CIN (ang. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) od otaczającego normalnego zrębu szyjki macicy [79].

Zmiana w obrębie szyjki macicy na obrazie USG może być hipoechogeniczna, hiperechogeniczna lub o mieszanej echogeniczności. Dodatkowo w jamie macicy może zgromadzić się płyn, w przypadku guza blokującego kanał szyjki macicy. Charakterystyczne cechy dla raka szyjki macicy w badaniu USG to m.in. nieregularne bądź guzowate brzegi guza i okluzje naczyniowe. Naciekanie raka szyjki macicy na ścianę boczną miednicy notuje się wówczas, gdy guz znajduje się w okolicy 2-3mm od mięśni, natomiast zaawansowany nowotwór może wykazywać cechy naciekania na naczynia biodrowe oraz na sąsiadujące struktury tj. pęcherz moczowy czy odbytnica [79].

Jak każda metoda, tak i USG w określeniu zaawansowania raka szyjki macicy ma pewne ograniczenia:

- a) Niska rozdzielczość, która powoduje trudności w dokładnej lokalizacji pierwotnego guza szyjki macicy oraz rozróżnienie go od normalnych tkanek przylegających;

- b) Różnicowanie zmian zapalnych i występujących w przebiegu endometriozy ze zmianami patologicznymi, powodując tzw. *overstaging*, czyli zawyżenie stopnia zaawansowania nowotworu;
- c) Ograniczenie zobrazowania przerzutów występujących poza obszarem miednicy i jamy brzusznej [79].

1.1.6.2. Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa - CT (ang. *Computed Tomography*) jest najczęściej stosowaną metodą obrazowania w praktyce klinicznej wykorzystywaną do oceny stopnia zaawansowania raka szyjki macicy oraz do planowania radioterapii. Badanie po dożylnym podaniu środka kontrastowego jest użyteczne w uwidocznieniu guza szyjki macicy oraz w ocenie ścian bocznych miednicy [80].

Prawidłowa szyjka macicy to owalna lub okrągła struktura o homogenicznym osłabieniu tkanek miękkich. Szyjka macicy wykazuje wzmocnienie obwodowe we wczesnych fazach po podaniu środka kontrastowego, wzmocnienie kontrastowe szybko staje się rozproszone i jednolite w całej szyjce macicy, ale może nie być tak intensywne, jak wzmocnienie w błonie mięśniowej macicy w wyniku nadmiaru tkanek włóknistych w zrębie szyjki macicy [79].

Rak szyjki macicy i normalny zrąb szyjki macicy zwykle mają podobny współczynnik pochłaniania na obrazach CT w badaniach bez użycia środka kontrastowego, co stwarza pewne problemy w różnicowaniu guza od normalnego miększu szyjki macicy. Jedyną wykrywalną patologią widoczną w obrazie bez użycia środka kontrastowego jest powiększona szyjka macicy o homogenicznym osłabieniu i regularnych lub nieregularnych konturach [79].

Obrazowanie przy użyciu tomografii komputerowej ma swoje pułapki i ograniczenia w ocenie zaawansowania raka szyjki macicy:

- a) Mikroskopijny rozsiew nowotworu;
- b) Obecność innych złośliwych mas w macicy i mięśniaków gładkokomórkowych, które nakładają się na siebie w obrazach CT i utrudniają interpretację;
- c) Błędna interpretacja normalnych naczyń i/lub więzadeł macicy, jako inwazji nowotworu;

- d) Podobieństwo występujące w nieregularnych brzegach szyjki i przylegających tkankach narządów miękkich, w wyniku inwazji guzów oraz z powodu zapalenia mnogiego, które jest wtórne w stosunku do biopsji chirurgicznej, konizacji szyjki macicy, wyłęczkowania macicy lub zakażenia guza pierwotnego;
- e) Brak możliwości wykluczenia przerzutów w prawidłowych pod względem wielkości węzłach chłonnych;
- f) Niezdolność do różnicowania powiększonych węzłów chłonnych pomiędzy przerzutowymi i w przebiegu zmian łagodnych/zapalnych;
- g) Trudności w definitywnym wykryciu naciekania guza na błonę śluzową pęcherza lub odbytnicy [79].

Tomografia komputerowa nie jest metodą zalecaną do rutynowej oceny stopnia zaawansowania wczesnego raka szyjki macicy, ponieważ jej dokładność we wczesnych stadiach waha się od 30% do 76%, wzrastając do 92% w przypadku zaawansowanej choroby (stopniu IIIB-IVB). W wykrywaniu powiększonych węzłów chłonnych wtórnych do przerzutów skuteczność tej metody wynosi od 65% do 80% w miednicy i od 80% do 98% w przypadku węzłów chłonnych zaotrzewnowych [79].

Podsumowując rolę tomografii komputerowej w raku szyjki macicy:

- a) jest istotna w ocenie pacjentów z zaawansowaną chorobą, która rozwinęła się poza macicą (stopień IIB lub wyższy);
- b) jest przydatna w wykrywaniu powiększonych węzłów chłonnych oraz biopsji tych węzłów;
- c) jest użyteczna w obrazowaniu układu moczowego w celu wykluczenia bądź potwierdzenia zajęcia dróg moczowych (eliminując potrzebę urografii dożylniej – IVU, ang. *intravenous urography*).

Należy zauważyć, że CT nie jest wystarczająco wiarygodną metodą stosowaną do oceny wielkości guza i dostatecznie dokładną w wykrywaniu wczesnej inwazji przymacicz, pochwy, pęcherza moczowego lub odbytnicy [79-82].

1.1.6.3. Rezonans Magnetyczny

Badanie rezonansem magnetycznym - MR (ang. *Magnetic Resonance*) w raku szyjki macicy stosowane jest głównie do oceny morfologicznej guza i lokalnego zasięgu

nowotworu. Pozwala na precyzyjną ocenę cech nowotworu, takich jak wielkość guza, naciekanie przymacicz i ścian bocznych miednicy lub sąsiednich narządów (pęcherz moczowy, odbytnica). Dokładność diagnostyczna w ocenie stopnia zaawansowania raka szyjki macicy (rak operacyjny bądź rozsiew choroby) waha się od 75% do 96% [83-88].

Kliniczna ocena stopnia zaawansowania wczesnego raka szyjki macicy i ważnych czynników prognostycznych ulega znacznej poprawie, gdy do danych klinicznych doda się informacje pochodzące z badania rezonansem magnetycznym. Obrazowanie MR jest pomocne u pacjentów kwalifikowanych do zabiegu operacyjnego, ponieważ ma wysoką ujemną wartość predykcyjną (94%-100%) w przypadku zajęcia przymacicz. Ponadto, metoda ta jest szczególnie przydatna, gdy wyniki badań klinicznych są niejednoznaczne lub nie można ich wykonać z powodu otyłości lub dyskomfortu pacjenta [89].

Rak szyjki macicy w badaniu MR uwidacznia się jako umiarkowanie hiperintensywny obszar na obrazach T2-zależnych, który łatwo można zróżnicować od normalnych tkanek. W obrazach T1-zależnych widoczna jest hiperintensywna tkanka tłuszczowa otaczająca szyjkę, a na jej tle uwidacznia się nieprawidłowa tkanka o niższej intensywności sygnału. Choroba mikroinwazyjna lub powierzchowna jest trudna do wykrycia; niewielkie guzy (<1cm) szyjki macicy, mogą być widoczne tylko podczas wczesnej sekwencji dynamicznej ze wzmocnieniem kontrastowym - DCE (ang. *Dynamic Contrast-Enhanced imaging*) [90,91].

W dużych zmianach obrzęk okołootrzewnowy spowodowany zapaleniem wokół lub zmianami po biopsji może być omylnie wzięty za guza. W takich przypadkach przydatne jest obrazowanie zależne od dyfuzji - DWI (ang. *Diffusion Weighted Imaging*) [92].

Prawidłowe węzły chłonne są uwidocznione jako owalne, jednorodne struktury o pośrednim natężeniu sygnału w sekwencji T2-zależnej, o niskim natężeniu sygnału w sekwencji T1-zależnej oraz wysokim natężeniu sygnału na obrazach DWI, wzmacniają się jednorodnie po dożylnym wstrzyknięciu środka paramagnetycznego. Rozmiar węzła w osi krótkiej >1cm jest głównym kryterium pozwalającym zróżnicować prawidłowe węzły chłonne od przerzutowych. Inne cechy morfologiczne mogące sugerować złośliwość węzła to: okrągły kształt, nieregularne marginesy lub zewnątrztorbkowa masa [89,90,93].

1.1.6.4. Diagnostyka radioizotopowa

Przed wdrożeniem nowoczesnych technik diagnostycznych, obrazowanie raka szyjki macicy składało się z rutynowych badań krwi, prześwietlenia klatki piersiowej i lewatywy barowej. Obecnie coraz większe zastosowanie w obrazowaniu zmian w obrębie szyjki macicy znajdują metody wchodzące w skład diagnostyki radioizotopowej takie jak scyntygraficzna ocena węzła wartowniczego, badanie pozytonowej tomografii emisyjnej – PET (ang. *Positron Emission Tomography*) z użyciem analogu glukozy znakowanej Fluorem 18 (^{18}F -FDG), czy planarna scyntygrafia kości [94].

Wykonanie rozszerzonego zabiegu operacyjnego, w którego skład wchodzi limfadenektomia biodrowo-zasłonowa niesie ze sobą korzyści, ale również powikłania m.in. obrzęki limfatyczne, uszkodzenia nerwów czy powikłania naczyniowe. Stąd koncepcja węzła wartowniczego, która mówi, iż jest to pierwszy węzeł na drodze spływu chłonki z guza nowotworowego, do którego mogą przedostać się przerzuty. Badanie węzła wartowniczego odgrywa szczególną rolę u chorych we wczesnym stadium zaawansowania choroby, które kwalifikowane są do zabiegu chirurgicznego. Zobrazowanie węzła wartowniczego, wycięcie oraz poddanie go śródoperacyjnemu badaniu histopatologicznemu pozwala ocenić faktyczny stan węzłów chłonnych oraz ograniczyć zasięg limfadenektomii w przypadku braku występowania przerzutów w węzle wartowniku [95].

Do zobrazowania węzła wartowniczego stosuje się metody z użyciem barwnika (błękit metylenowy), z zastosowaniem śródoperacyjnej fluorescencji bądź metody izotopowe – połączenie nanoalbumin ludzkich z izotopem Technetu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – indeks 'm' oznacza metastabilny. Znacznik podawany jest w okolice guza dzień przed zabiegiem bądź w dniu planowanego zabiegu operacyjnego, a badanie limfoscyntygrafii można wykonać po 30 min od iniekcji. Najczęściej wykonuje się limfoscyntyografię planarną, jednak daje ona tylko orientacyjny obraz miejsca, gdzie występuje wzmożone gromadzenie radioznacznika. W celu dokładniejszego anatomicznego określenia położenia węzła wartownika przeprowadza się scyntyografię emisyjną pojedynczego fotonu w połączeniu z tomografią komputerową tzw. SPECT-CT (ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*). Doniesienia dotyczące zastosowania tej metody w raku trzonu i szyjki

macicy wskazują skuteczność na poziomie 95-100% w lokalizacji węzła wartownika [94-96].

Obrazowanie węzła wartowniczego w dzisiejszych czasach jest szeroko rozpowszechnioną metodą w raku piersi oraz czerniaku, a zastosowania tej techniki w raku szyjki macicy zmniejsza konieczność wykonywania limfadenektomii. *Lécuru F* i wsp. w swoich badaniach wykazał 100% brak przerzutowych węzłów chłonnych, w przypadku uzyskania negatywnego wyniku węzła wartowniczego [97].

Kolejną metodą radioizotopową jest scyntygrafia układu kostnego, stosowana od ponad trzydziestu lat, mająca na celu wykluczyć bądź potwierdzić obecność przerzutów w układzie kostnym. W badaniu tym, zmiany występujące w kośćcu wykrywane są na poziomie zmian metabolizmu, najczęściej widoczne jako ognisko zwiększonego gromadzenia radioznacznika w stosunku do tkanki prawidłowej. Scyntygrafia układu kostnego cechuje się dużą czułością przy małej specyficzności, ponieważ prócz przerzutów do układu kostnego pozwala uwidocznić również przebyte urazy bądź zmiany zapalne. Jednym z najczęściej stosowanych radiofarmaceutyków wykorzystywanych do obrazowania kości są związki fosfonianowe, które znakuje się ^{99m}Tc : hydroksyetylenodwufosfonian (HEDP), metylenodwufosfonian (MDP) oraz hydroksymetylenodwufosfonian (HMDP). Scyntygrafia układu kostnego w onkologii jest przydatna w ustaleniu charakteru zmiany patologicznej uwidocznionej w innych badaniach obrazowych, w określeniu stopnia zaawansowania, w ocenie skuteczności leczenia bądź w przypadku wystąpienia wzrostu markerów nowotworowych – by ocenić progresję choroby [98].

Obecnie szeroko rozpowszechnionym badaniem wykorzystywanym w obrazowaniu zmian zachodzących w obszarze szyjki macicy jest badanie PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG. Badanie, to pozwala uwidocznić czynność tkanek i narządów oraz jest kolejnym badaniem diagnostycznym, dzięki któremu nastąpił rozwój diagnostyki radioizotopowej. ^{18}F -FDG-PET/CT wykorzystuje się w: ocenie stopnia zaawansowania, potwierdzenia bądź wykluczenia przerzutów do węzłów zaotrzewnowych i przerzutów odległych, planowaniu radioterapii oraz w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia.

1.1.7. Medycyna nuklearna

Medycyna nuklearna jest dyscypliną medycyny, która ma swoje korzenie w badaniu procesów patofizjologicznych, wykorzystując radioaktywne cząsteczki do obrazowania, scharakteryzowania i leczenia chorób. Łączy ona właściwości fizyki z dobrą praktyką kliniczną. Właściwości jądra atomowego są jednym z elementów tej nauki, która obejmuje wiele aspektów medycyny, od badań podstawowych po terapię. Ogromny rozwój medycyny nuklearnej, który nastąpił w ostatnich dziesięcioleciach pomaga zrozumieć dlaczego dziedzina ta staje się jedną z niezbędnych w diagnostyce i leczeniu. W przeciwieństwie do radioterapii, wykorzystuje zewnętrzne źródła promieniowania, jakimi są izotopy promieniotwórcze.

1.1.7.1. Rys historyczny

Dwóch wyśmienitych greckich filozofów *Demokryt* oraz *Hipokrates* sformułowali teorie, które doprowadziły do odkrycia radioaktywności (Demokryt) oraz podstaw praktykowania medycyny zgodnie z zasadami i etyką (Hipokrates). Obaj żyli w 460 r.–370 r.p.n.e i według niektórych legend mieli okazję raz się spotkać. Jeżeli to prawda, medycyna nuklearna byłaby dziedziną mającą ponad 2,400 lat. Jednak najważniejsze wydarzenia w medycynie nuklearnej miały miejsce w XIX i XX wieku naszej ery. Po odkryciu uranu w XVIII w. *Abel Niepce de Saint-Victor* zauważył, że wskutek ekspozycji płyty fotograficznej wiązką uranu występuje zacernienie [99].

Epokowe odkrycie miało miejsce w listopadzie 1895 roku, kiedy to *Wilhelm K. Roentgen* odkrył nowy rodzaj promieniowania, które nazwał promieniami X. Zaczęto wykorzystywać je do uwidocznienia kości kończyn, umiejscowienia ciała obcego w ciele bądź rozpoznania złamania – w ten sposób narodziła się nowa dziedzina medycyny – rentgenodiagnostyka. W Polsce informacja o odkryciu Roentgena została wykorzystana po raz pierwszy przez prof. chemii *K. Olszewskiego* oraz dr. *T. Estreichera* z Uniwersytetu Jagiellońskiego w 1896r. W tym samym czasie francuski fizyk *A.H. Becquerel* poszukując związku pomiędzy promieniami X a luminescencją, odkrył obecność naturalnej promieniotwórczości w związkach uranu. Podstawowe pojęcie stosowane do dziś w medycynie nuklearnej – radioaktywność, zawdzięczamy dwukrotnie wyróżnionej Nagrodą Nobla *Marii Skłodowskiej-Curie*, która wraz z mężem Piotrem w 1898r. odkryła

polon i rad, a w ciągu następnych lat kolejne pierwiastki oraz ich izotopy. *Ernest Rutherford* odkrył cząstki alfa oraz beta, a w 1911r. udowodnił, iż dodatni ładunek skupiony jest w środku atomu pod postacią jądra, podważając tym samym dotychczas funkcjonujący model atomu Thomsona. Ostatnią formę promieniowania – gamma, odkrył *Paul Villard* w 1914r., podczas gdy kilka lat wcześniej, w 1911r. *Fryderyk Soddy* oraz *Kazimierz Fajans* wprowadzili pojęcie izotopu. W 1929r. zbudowano pierwszy akcelerator kaskadowy, natomiast w 1931r. *Ernesto Lawrence* zbudował cyklotron, urządzenie służące m.in. do produkcji izotopów. W 1932 roku wskutek eksperymentu przeprowadzonego przez *W. Bothego*, *H. Beckera* oraz *I. Joliot-Curie i F. Joliot* otrzymano pierwszy sztuczny pierwiastek promieniotwórczy – azot, który miał liczbę masową 13. Jednak za ojca medycyny nuklearnej uważa się *György von Hevesy*, który wraz z *Coster'em* odkrył hafn, a w 1934r. zastosował własną technikę znaczników radioaktywnych stosowanych do badań medycznych oraz biologicznych. Dwa lata później, po raz pierwszy izotop promieniotwórczy został wprowadzony do organizmu w celach diagnostycznych [99].

Jeden z podstawowych izotopów wykorzystywanych do dnia dzisiejszego Technet radioaktywny, otrzymano z Molibdenu w 1937r. w USA, a generator molibdenowo/technetowy ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$), z którego korzysta się do dziś, został skonstruowany w latach 60. XX wieku. Rok później izotop ^{128}I uzyskany przez małżeństwo Joliot zastosowano do badań tarczycy, a w 1941r. w USA podano ^{131}I pacjentowi cierpiącemu na nadczynność tarczycy. W tym samym czasie w 1939 roku *John Lawrence* ogłosił pierwsze wyniki leczenia białaczki fosforem ^{32}P , a rok później *Otto Hahn* wyznakował radioaktywnym żelazem czerwone krwinki [100].

Bardzo ważne wydarzenie dla medycyny nuklearnej miało miejsce w 1957 roku, kiedy to *Hal Oscar Anger* skonstruował pierwszą gammakamerę, a kilka lat później, w 1960 opracowano pierwszą gammakamerę SPECT, która umożliwiła otrzymanie trójwymiarowych obrazów. Lata 70-te XX wieku, to pojawienie się pierwszej koncepcji pozytonowej tomografii emisyjnej przez *Michel'a Ter-Pogossian'a*, za którą zyskał przydomek 'father of PET'. Natomiast lata 80-te, to wybudowanie minicyklotronów służących do produkcji izotopów stosowanych w badaniach PET oraz SPECT, a w latach 90-tych opracowano pierwszy aparat hybrydowy SPECT/CT w San Francisco przez *Brus'a Hasegaw'a*. Dopiero na początku XXI wieku *Ron Nutt i David Townsend* stworzyli pomysł

połączenia maszyny PET z CT, który w znaczący sposób ułatwił diagnostykę i lokalizację zmian [99,100].

1.1.7.2. Podstawowe zjawiska i wielkości fizyczne

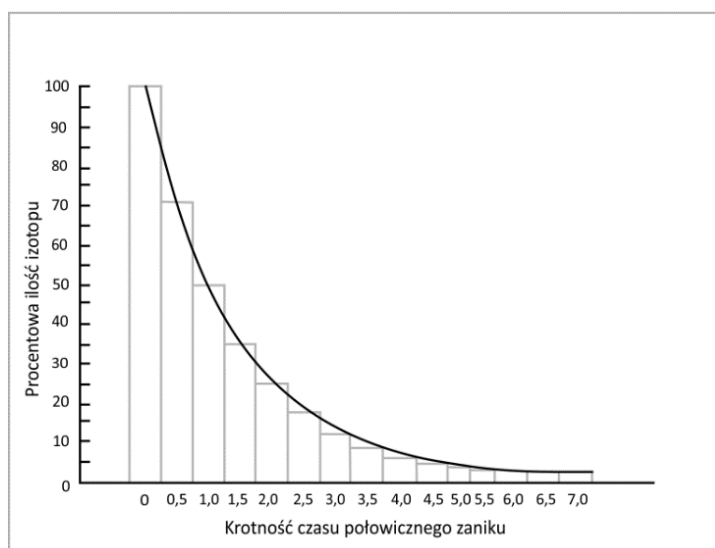
Cały otaczający nas świat materialny składa się z atomów. W starożytności, pojęcie to odnosiło się do najmniejszej, niepodzielnej cząsteczki materii, obecnie wiadomo, iż jest to nieprawdą. Średnica atomu wynosi 10^{-8} cm i stanowi tak małą cząstkę, którą by wykryć najbardziej czułą wagą analityczną, należałoby ułożyć atomy na powierzchni ok 1000km^2 . Wśród atomów wyróżniamy atomy trwałe (niepromieniotwórcze) oraz nietrwałe (promieniotwórcze), w skład atomu wchodzi szereg cząstek elementarnych. Najważniejsze w medycynie nuklearnej są 3 podstawowe: neutrony, elektrony i protony. Nukleonami nazywane są protony i neutrony, które wchodzi w skład jądra, gdzie skupiona jest cała masa atomu. W stanie naturalnym atomy są obojętne elektrycznie co oznacza, iż liczbie protonów w jądrze odpowiada liczba elektronów krążąca wokół. Atomy mogą różnić się między sobą liczbą neutronów w jądrze. Izotopami nazywamy takie atomy, które mają taką samą liczbę protonów, natomiast różnią się liczbą neutronów oraz właściwościami fizycznymi, zachowując takie same właściwości chemiczne [101].

Pod nazwą promieniowania kryje się przenoszenie i wysyłanie energii na odległość. Bardzo ważnym pojęciem jest promieniowanie jonizujące, które wywołuje jonizację, tzn. w obojętne elektrycznie atomach i cząstkach powoduje przesunięcie ładunków elektrycznych w taki sposób, iż przechodzą one w stany o zmiennym ładunku elektrycznym. Jest to rodzaj promieniowania, który nie jest rejestrowany przez nasze zmysły, a jego obecność możemy wykryć dzięki odpowiednim czujnikom (detektorom). Źródła promieniowania jonizującego można podzielić na naturalne np. ziemia, przestrzeń kosmiczna oraz sztuczne: wytwarzane w reaktorach jądrowych bądź akceleratorach [101,102].

Wyróżniamy kilka rodzajów promieniowania jonizującego: α , β^- , β^+ oraz γ . Promieniowanie α ma bardzo małą przenikliwość, zatrzymuje ją kartka papieru, naskórek bądź kilka centymetrów powietrza, ale z powodu energii i masy cząsteczki jej skutek biologiczny w organizmie jest duży, stąd zainteresowanie wykorzystaniem tego rodzaju

promieniowania w terapii radioizotopowej. Bardzo podobne właściwości ma promieniowanie β^- , które jest bardziej przenikliwe niż α , zatrzymuje je kilkumilimetrowa aluminiowa płytki. Częstka β^+ (pozyton) jest przedstawicielem antymaterii i znajduje zastosowanie w badaniach PET. Promieniowanie γ jest to wysokoenergetyczne promieniowanie elektromagnetyczne, (zatrzymuje je płyta ołowiana), które w odróżnieniu do powyższych nie stanowi aż tak dużego zagrożenia dla organizmu, ponieważ przechodzi przez nasze ciało, nie powodując jonizacji i znajduje zastosowanie w diagnostyce *in vitro* oraz *in vivo* [101,102].

Ważnym terminem stosowanym w medycynie nuklearnej jest pojęcie połowicznego zaniku ($T_{1/2}$), którego krzywa została przedstawiona na Rycinie 12.



Rycina 12. Krzywa zaniku materiału promieniotwórczego w funkcji krotności czasu połowicznego zaniku.

Jest to czas, po którym przemianie ulega połowa jąder i wyrażone jest wzorem:

$$T_{1/2} = \ln 2 / \lambda \approx 0,693 / \lambda$$

gdzie: $T_{1/2}$ – czas połowicznego zaniku, $\ln 2$ – logarytm naturalny z dwóch, λ – stała rozpadu charakterystyczna dla danego radionuklidu.

Okresy półrozpadu są zróżnicowane dla różnych pierwiastków i wynoszą od miliardowych części sekundy do miliardów lat [103].

Ważne dla źródeł promieniotwórczych pojęcie aktywności, które oznacza liczbę rozpadów promieniotwórczych zachodzącą w jednostce czasu, jest wyrażone wzorem:

$$A_t = -dN_t/dt$$

gdzie: A - aktywność, t - czas, po jakim sprawdzamy aktywność próbki, dN - pochodna początkowej liczby jąder, dt - pochodna czasu, po którym badamy aktywność [103].

Stosowaną obecnie jednostką miary aktywności występującą w układzie SI jest bekerel (Bq):

$$1\text{Bq} = 1\text{rozpad/sekundę.}$$

Starą jednostką stosowaną do oceny aktywności, którą nadal można spotkać w literaturze bądź w niektórych ośrodkach jest kiur (Ci):

$$1\text{Ci} = 3,7 \cdot 10^{10}\text{Bq}$$

Zależność pomiędzy Bq a Ci można wyrazić wzorem:

$$1\text{Bq} = 2,703 \times 10^{-11}\text{Ci}$$

Wskutek upływu czasu zmniejsza się ilość atomów promieniotwórczych, stąd również aktywność będzie malała:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t}$$

gdzie: A_t - aktywność po czasie t, A_0 - początkowa aktywność dla: t = 0, λ - oznacza stałą rozpadu; t - czas [103].

Zjawisko scyntytacji wykorzystywane w gammakamerach polega na powstaniu błysku świetlnego wskutek przechodzenia promieniowania przez niektóre substancje. Promieniowanie, które emituje pacjent po podaniu izotopu rozchodzi się we wszystkich kierunkach, stąd zastosowano kolimatory, które doprowadzają do scyntyлятора tylko te kwanty promieniowania, które są usytuowane równolegle do osi otworów. Wszystkie otwory w kolimatorze są jednakowej wielkości, a ściany pomiędzy otworami na tyle grube, by nie przepuścić kwantów pochodzących z innych kierunków. Istnieje kilka rodzajów kolimatorów np.: kolimator rozbieżny, który powiększa obraz, kolimator typu

'pin-hole', który daje obraz odwrócony od rzeczywistego i w zależności od odległości powiększony bądź pomniejszony. Scyntylator dokonuje zamiany energii γ na obraz świetlny, który w fotopowielaczach jest zamieniany na impulsy elektryczne, wzmacniane wewnątrz każdego fotopowielacza. Obecnie scyntylatory najczęściej zbudowane są z kryształu jodku sodu aktywowanego talem – NaI(Tl). Współczesne gammakamery pracują w połączeniu z komputerami wyposażonymi w specjalistyczne oprogramowanie służące do przetwarzania i analizy obrazów np. umożliwiają zaznaczenie tzw. ROI (ang. *Region of Interest*). Jest to region zainteresowania, dzięki któremu możemy otrzymać krzywą ilustrującą zmiany liczby zliczeń występujących w czasie, np. w badaniach nerek. Wyposażane są również w detektory półprzewodnikowe, są maszynami hybrydowymi oraz prócz planarnych obrazów, umożliwiają wykonanie badania SPECT, dzięki któremu otrzymujemy obraz 3D [102,103].

1.1.7.3. Radiofarmaceutyki

Radiofarmaceutyk, to związek chemiczny, który często identyfikowany jest z lekiem, a w jego skład wchodzi radionuklid służący do diagnostyki, terapii bądź celów badawczych. Stosowanymi formami zamiennymi są: znacznik bądź preparat promieniotwórczy. Jak każdy lek, tak i ten podlega wytycznym, dotyczącym produkcji i dystrybucji leków zawartych w *Pharmacopei*. Zgodnie z danymi uwzględnionymi w tym dokumencie, producent danego radioznacznika zobowiązany jest podać podstawowe informacje potrzebne do bezpiecznego użycia znacznika: czystość radiochemiczna, czyli stosunek aktywności pożądanego radionuklidu do całkowitej aktywności radionuklidu, czystość radionuklidową tzn. stosunek aktywności właściwej izotopu do ogólnej aktywności preparatu, zapewnić kontrolę biologiczną w skład której wchodzi sterylność (czy nie posiada zanieczyszczeń mikroorganizmami) oraz apyrogenność (sprawdzenie, czy nie wystąpi reakcja alergiczna na wprowadzony radiofarmaceutyk) [104].

Wyznakowany radioznacznik diagnostyczny powinien posiadać następujące cechy:

- a) powinien być emitерem wyłącznie kwantów γ o optymalnej energii rzędu 140-400keV;
- b) nie powinien emitować radiotoksycznego promieniowania cząstkowego;

c) okres połowicznego zaniku nie może przekraczać kilku godzin;

d) powinien posiadać cechy charakterystyczne dla radiofarmaceutyków (apyrogenny, sterylny, nietoksyczny, specyficzny dla danego narządu, szybko gromadzony przez dany układ i wydalany, stabilny przez cały czas badania, możliwie łatwy i dostępny) [104].

Według danych zawartych w *European Pharmacopei*, czystość preparatów do badań PET takich jak ^{18}F -FDG bądź fluorek sodu znakowany fluorem (^{18}F -NaF) nie może być niższa niż 99,9%, podczas gdy w Stanach Zjednoczonych dopuszcza się czystość na poziomie 99,5% [105].

Izotopy wykorzystywane w medycynie nuklearnej można otrzymać na kilka sposobów:

a) poprzez napromienienie stabilnych nuklidów w reaktorze jądrowym, np. ^{90}Y

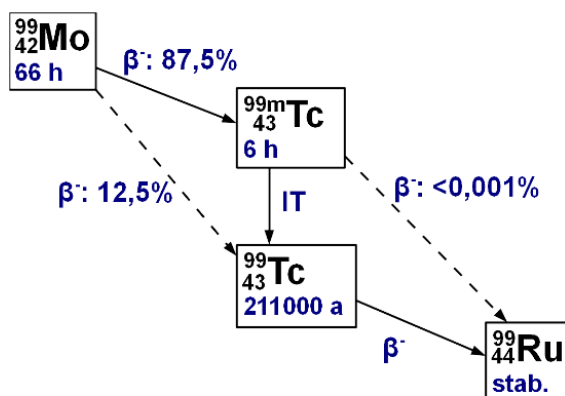
b) poprzez napromienienie stabilnych nuklidów w cyklotronie bądź akceleratorze, np. ^{18}F

c) wskutek rozszczepienia cięższych nuklidów, np. ^{99}Mo

Medycyna nuklearna jest dziedziną medycyny, w której wykorzystuje się radiofarmaceutyki zarówno do diagnostyki onkologicznej, neurologicznej oraz kardiologicznej, jak i terapii onkologicznej: leczenie przerzutów do układu kostnego samarem 153 (^{153}Sm), strontem 89 (^{89}Sr) bądź radem 223 (^{223}Ra) czy nieonkologicznej, np. radiosynowektomia - leczenie izotopami itru 90 (cytrynian/krzemian ^{90}Y), renu (siarczek ^{186}Re) bądź erbu (cytrynian ^{169}Er) objawów będących następstwem chorób stawów. Radiofarmaceutyk posiada dwie składowe: radioizotop, czyli promieniotwórczy izotop pierwiastka oraz nośnik tzw. ligand, który dostarcza radioizotop do narządu. Ligandy dobiera się w oparciu o znajomość funkcji pełnionych przez dany narząd - są one w nim wychwytywane, metabolizowane bądź uczestniczą w fizjologicznych procesach zachodzących w danym narządzie. Często sam izotop wykazuje powinowactwo do gromadzenia się w tkankach, przybierając w ten sposób cechy ligandu np. izotop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ służy do diagnostyki gruczołów łzowych, tarczycy bądź uchyłka Meckel'a [106]. Radiofarmaceutyki można podzielić na swoiste, czyli takie, które mają wąskie spektrum zastosowania i są coraz częściej wprowadzane do diagnostyki onkologicznej, np. gal 68 (^{68}Ga) stosowany do diagnostyki guzów endokrynych bądź nieswoiste, czyli posiadające szerokie spectrum zastosowań, np. ^{18}F -fluorodeoksyglukoza (^{18}F -FDG),

która stosowana jest zarówno w diagnostyce nowotworów, jak również w stanach zapalnych i kardiologii [106].

Generatory radionuklidów pozwalają na uzyskanie izotopów poza miejscem ich produkcji. U ich podstaw leży wykorzystanie długożyciowego radionuklidu macierzystego, z którego otrzymuje się krótkożyciowy radionuklid pochodny. Jednym z najbardziej rozpowszechnionych generatorów radioizotopowych jest generator $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$, z którego otrzymuje się $^{99\text{m}}\text{Tc}$, znajdujący szerokie zastosowanie w badaniach scyntygraficznych. Schemat powstawania $^{99\text{m}}\text{Tc}$ został przedstawiony na Rycinie 13. Molibden 99 (^{99}Mo), który ma czas połowicznego zaniku 66h, poprzez rozpad β^- przekształca się w $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o $T_{1/2}$ ok. 6h, reszta w ^{99}Tc o $T_{1/2}$ wynoszącym 210 000 lat, który ulega przekształceniu w stabilny Ruten 99 (^{99}Ru) [107].



Rycina 13. Rozpad promieniotwórczy ^{99}Mo do stabilnego ^{99}Ru [107].

Cyklotrony przyspieszają cząstki elementarne, które poruszają się coraz szybciej wskutek podwyższenia energii mającej miejsce przy przejściu między duantami, tak długo, aż cząstka nie uzyska odpowiedniej energii. Wówczas zostaje skierowana na tarczę, na której umieszczone są nuklidy. Wskutek reakcji jądrowych cząstek z cyklotronu z nuklidami powstają potrzebne izotopy promieniotwórcze. Jednym z najbardziej rozpowszechnionych radioizotopów otrzymywanych w cyklotronach jest ^{18}F , stosowany w badaniu PET bądź PET/CT [108]. Najważniejsze izotopy produkowane w cyklotronach oraz ich właściwości fizyczne zostały przedstawione w Tabeli 4.

Tabela 4. Izotopy produkowane w cyklotronach [108].

Izotop	Czas połowicznego zaniku (min)
Węgiel 11 (^{11}C)	20,3
Azot 13 (^{13}N)	9,97
Fluor 18 (^{18}F)	109,8
Tlen 15 (^{15}O)	2,03
Jod 124 (^{124}I)	6018
Miedź 64 (^{64}Cu)	1074
Itr 86 (^{86}Y)	882

Ważną cechą radiofarmaceutyków jest wspomniany w podrozdziale 1.1.8 czas połowicznego zaniku oraz energia promieniowania. W diagnostycznej medycynie nuklearnej należy zastosować izotopy wysoko - (badania PET) bądź niskoenergetyczne (badania scyntygraficzne), natomiast do terapii, β -emitery.

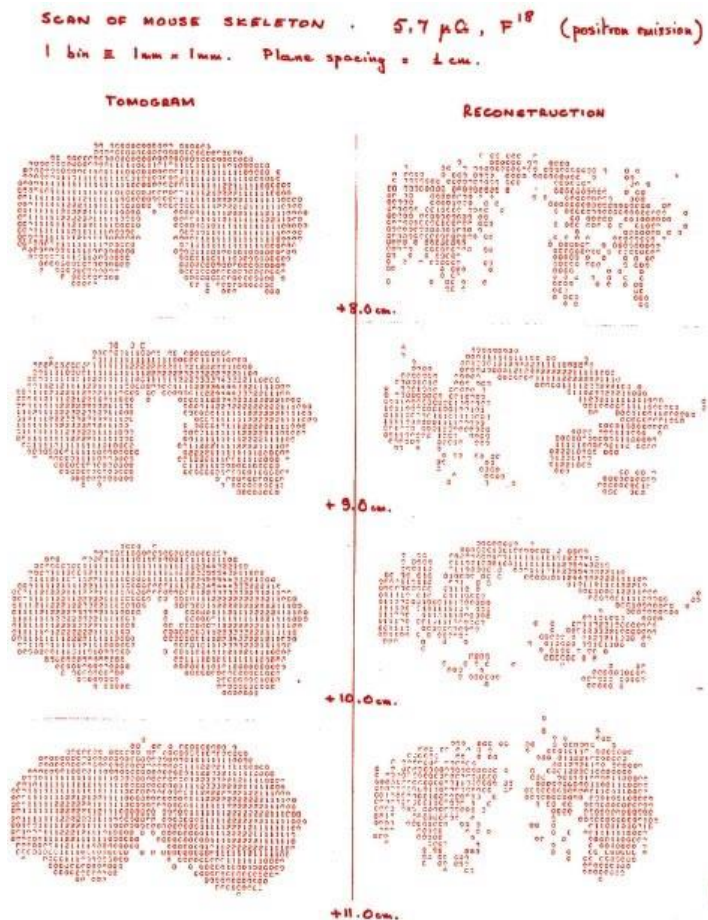
Izotopy promieniotwórcze wykorzystuje się do badań diagnostycznych *in vitro* (badania analityczne wykonywane m.in. metodami radioimmunologicznymi) oraz *in vivo*, które pozwalają na zobrazowanie czynności narządów, bez odwzorowania anatomicznego [109].

1.1.7.4. Pozytonowa tomografia emisyjna – historia, podstawy fizyczne, kierunki rozwoju, stosowane radiofarmaceutyki, parametry biologiczne

Historia

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest jedną z najmłodszych, szeroko stosowanych metod, które łączą obrazowanie diagnostyczne z technikami radioizotopowymi. Pozwala zobrazować czynność tkanek i narządów, dzięki wykorzystaniu występujących w organizmie substancji fizjologicznych lub ich analogów, które znakuje się radionuklidami emitującymi promieniowanie β^+ (pozytony). Swój początek zawdzięcza pracom Gordona Brownella, Charlesa Burnhama i ich współpracowników w Szpitalu w Massachusetts, które miały miejsce już na początku lat

50-tych, i w znacznym stopniu przyczyniły się do rozwoju tej technologii, przedstawiając pierwsze wykorzystanie promieniowania anihilacyjnego do obrazowania medycznego. Ich innowacje (w tym zastosowanie lekkich rur i analiza objętościowa), pomocne były w uzyskaniu pierwszego obrazu PET (Ryc. 14), który przedstawiał szkielet myszy i został wykonany w 1977r. w Europejskiej Organizacji Badań Jądrowych – CERN (fr. *Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire*). W przeciwieństwie do dzisiejszych obrazów, składał się on z samych cyfr - każda liczba wskazuje, ile izotopu wyemitowano w danym punkcie [110].



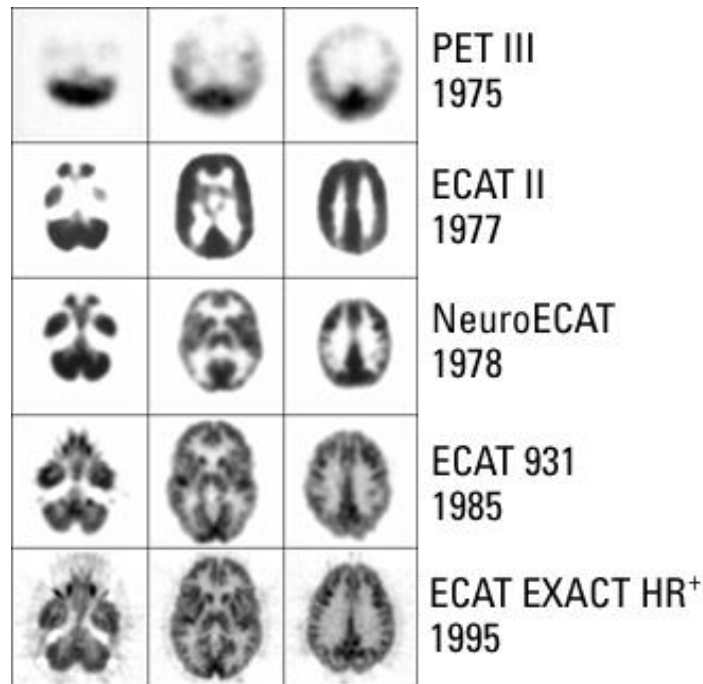
Rycina 14. Pierwszy obraz uzyskany za pomocą techniki PET w 1977 r. [110].

W 1961 roku James Robertson i jego współpracownicy z Brookhaven National Laboratory zbudowali pierwszy jednopłaszczyznowy skaner PET, nazywany "skurczem głowy", który został przedstawiony na Rycinie 15 [108, 111].



Rycina 15. Pierwszy skaner PET zastosowany do obrazowania struktur mózgu [112].

Jedną z pierwszych dziedzin medycyny wykorzystujących technikę PET była neurologia, gdzie posłużono się nią do obrazowania struktur mózgu. Ogromna wartość w badaniu prawidłowej funkcji mózgu została podkreślona przez kilka przełomowych badań. Badacz Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles – UCLA (*ang. University of California*), *Michael E. Phelps*, był jednym z pierwszych, który wykazał w szczegółach, jak różne części mózgu są aktywowane podczas wykonywania zadań umysłowych, takich jak słuchanie, czytanie, mówienie, myślenie itp. Pierwsze skanery PET miały niewielką liczbę czujników promieniowania służących do konstrukcji obrazu, jednocześnie obrazując tylko jeden mały odcinek. Również grubość cięcia skanów była znacząca, stąd otrzymane obrazy były niskiej jakości. Niemożliwe było uzyskanie dokładniejszych informacji o lokalizacji funkcji w mózgu, więc ich kliniczna przydatność była ograniczona w porównaniu z nowoczesnymi modelami. Przykład ewolucji w aparaturze PET i uzyskiwanych obrazach na przestrzeni lat 1975-1995 przedstawia Rycina 16 [108, 111, 112].

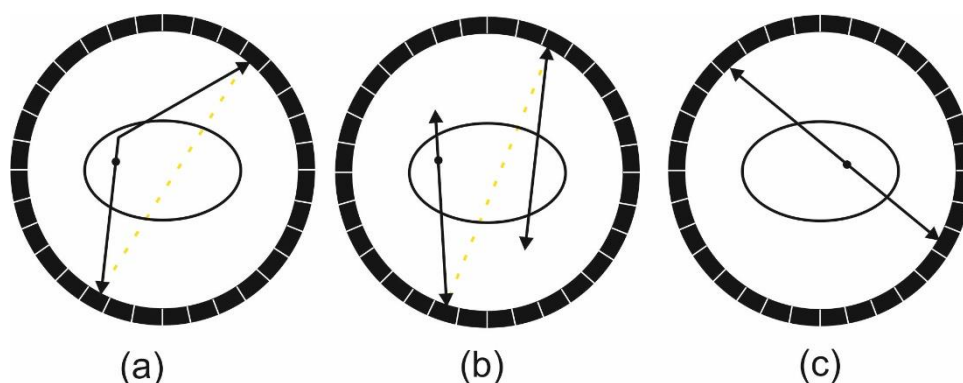


Rycina 16. Ewolucja otrzymywanych obrazów PET na przestrzeni lat w obrazowaniu struktur mózgowia [112].

Podstawy fizyczne

Pozytonowa tomografia emisyjna jest jedną z molekularnych technik diagnostycznych wykorzystujących wcześniej wspomniane radiofarmaceutyki. W wyniku rozpadu β^+ (anihilacja pozytonów jako skutek oddziaływania środowiska) otrzymujemy dwa fotony koincydentne, które rozchodzą się pod kątem 180 stopni i energią 511keV. Jest to tzw. koincydencja prawdziwa (Ryc. 17). Fotony te są wychwytywane przez detektory scyntylacyjne, które mieszczą się na płaszczyźnie koła. Poruszają się one z prędkością światła, tolerancja czasu na złapanie ich w układzie koherentnym jest bardzo wąska. Detektory muszą charakteryzować się wysoką powtarzalnością - mały przedział czasowy, na poziomie nanosekund, który pozwala na detekcję fotonu w możliwie krótkim czasie, tzw. pułapka czasowa, o możliwie małej bezwładności i szybkiej odpowiedzi. W wyniku pułapki czasowej możemy wyznaczyć linię odpowiedzi - LOR (ang. *Line of response*). Linia to przestrzeń (wewnątrz koła), w której mogło dojść do anihilacji. Współczesny detektor wykorzystywany w skanerze PET jest bardzo szybki i pozwala zmierzyć czas reakcji tak, by system mógł obliczyć odległość w linii prostej i krzywej. Metoda ta nosi nazwę Time of Flight - TOF (ang. *Time of Flight*) i znacząco poprawiła ona rozdzielczość przestrzenną skanerów PET [108].

Zebrane dane mogą być zrekonstruowane metodą filtrowanych projekcji wstecznych FBP (ang. *Filtered Back-Projection*) lub metodami iteracyjnymi: z wykorzystaniem techniki TOF bądź innych.



Rycina 17. Możliwe koincydencje emitowane z miejsc zaznaczonych kropką. (a-koincydencja rozproszenia, b-koincydencja losowa, c-koincydencja prawdziwa).

Kierunki rozwoju

Współczesne skanery to urządzenia PET/CT składające się zarówno ze skanera PET, jak i nowoczesnego tomografu komputerowego. Oba badania wykonywane są bezpośrednio po sobie (w ramach jednej procedury), a konstrukcja urządzenia oraz nowoczesne oprogramowanie umożliwiają nałożenie obrazów. Uzyskujemy zatem obraz funkcji narządów z możliwością dokładnej lokalizacji anatomicznej [108].

W ostatnich latach na wyposażeniu wielu pracowni medycyny nuklearnej znalazły się aparaty hybrydowe PET/MR służące do obrazowania czynnościowo-morfologicznego, które mogą skrócić diagnostykę onkologiczną pacjentów poprzez wyeliminowanie niedoskonałości każdej z metod występujących pojedynczo [108].

Kolejnym czynnikiem rozwojowym w obrazowaniu PET jest synteza i produkcja nowych radiofarmaceutyków do badania różnych procesów biologicznych zachodzących w organizmach, mogących mieć wpływ na planowanie leczenia zarówno chemo-, jak i radioterapii, np. Alfa-(11)C-metylo-L-tryptofan znakowany węglem ($^{11}\text{C-ATM}$), służący do diagnostyki guzów mózgu, woda znakowana izotopem tlenu ($^{15}\text{O-H}_2\text{O}$) do angiogenezy, ^{18}F -Fluorotymidyna ($^{18}\text{F-FLT}$) do oceny proliferacji czy znaczniki pozwalające ocenić hipoksje w guzie np. ^{18}F -Fluoroerytronitrimidazol ($^{18}\text{F-FETNIM}$). Trwają

również prace nad radiofarmaceutykiem pozwalającym zobrazować rozmieszczenie chemioterapeutyku [108,113].

Coraz więcej badań w fazie przedklinicznej przeprowadza się na zwierzętach na tzw. mikroPET/CT, które pozwalają na jakościowe i ilościowe zobrazowanie różnych markerów molekularnych w badaniach *in vivo* [108,113].

Stosowane radiofarmaceutyki

Znaczniki stosowane w technice PET należą do izotopów krótkożyciowych, emitujących pozytony. Izotopy te, w porównaniu do innych gammaemiterów w naturalnym środowisku tworzą związki organiczne: azot, tlen, węgiel bądź fluor, które łatwo reagują ze związkami organicznymi, stąd w badaniu PET zastosowanie znajdują takie substancje jak aminokwasy, cukry czy hormony, które służą do znakowania preparatów organicznych biorących udział w naturalnych przemianach biochemicznych zachodzących w organizmie lub posiadających zbliżony metabolizm [114]. W Tabeli 5 przedstawiono najczęściej stosowane radiofarmaceutyki oraz ich zastosowanie kliniczne.

Tabela 5. Najczęściej stosowane radiofarmaceutyki w obrazowaniu PET [115].

Radiofarmaceutyk	Zastosowanie kliniczne	Mechanizm wychwytu
¹¹ C-cholina	Onkologia	Metabolizm kwasów tłuszczowych (błona komórkowa)
¹¹ C-palmitynian	Kardiologia: szybka ekstrakcja, analiza kinetyki	Metabolizm kwasów tłuszczowych
¹⁸ F-FDG	Onkologia: nowotwory Kardiologia: ocena żywotności mięśnia sercowego Neurologia: metabolizm glukozy	Metabolizm glukozy
¹⁸ F-FDOPA	Neurologia: choroba Parkinsona	Receptory dopamergiczne
¹⁸ F-NaF	Obrazowanie kości	Jonowa wymiana PO ⁴⁻ z krysztalami hydroksyapatytu

^{18}F -FLT	Onkologia: proliferacja komórkowa	Synteza DNA
^{18}F -FMISO	Onkologia, kardiologia: hipoksja	Wiązanie z wewnątrzkomórkowymi makrocząsteczkami w przypadku niedoboru tlenu
$^{13}\text{NH}_3$	Kardiologia: badanie wysiłkowe	Przepływ krwi
$^{15}\text{O}_2$	Neurologia: przepływ krwi, objętość przepływu krwi	Przepływ krwi
^{15}O -H ₂ O	Onkologia, kardiologia, neurologia: przepływ krwi	Przepływ krwi
^{82}Rb	Kardiologia: perfuzja mięśnia sercowego	Analog potasu

^{18}F -FDG jest analogiem glukozy wprowadzonym do badań PET w 1972 roku, dostarczającym cennych informacji funkcjonalnych w oparciu o zwiększony wychwyt glukozy i glikolizę komórek rakowych. Dzięki temu możliwe jest zobrazowanie występowania nieprawidłowości metabolicznych przed pojawieniem się zmian morfologicznych. ^{18}F -FDG transportowana jest do komórek, gdzie zaczyna pełnić rolę substratu dla heksokinazy, będącej enzymem zmieniającym glukozę w fosforan deoksglukozy w pierwszym etapie glikolizy. Następnie powstały w ten sposób fosforan nie ulega dalszym przemianom w procesie glikolizy, cyklu Krebsa i defosforylacji. Gromadzi się on w komórkach, a zjawisko to wykorzystywane jest szczególnie w komórkach nowotworowych i nosi nazwę 'trappingu', czyli tzw. pułapki molekularnej. Ze względu na wzmożone zapotrzebowanie energetyczne występujące w komórkach nowotworowych, charakterystyczną dla nich cechą jest nadekspresja transporterów glukozy w błonie komórkowej (w szczególności transportera GLUT-1) i wewnątrzkomórkowej heksokinazy. Jednak metabolizm glukozy wewnątrz komórek może się różnić i jest zależny od stopnia zróżnicowania oraz typu nowotworu. Wysokozróżnicowane guzy (ang. *high-grade*) charakteryzują się niskim wychwytem

^{18}F -FDG w porównaniu do niskozróżnicowanych guzów (ang. *low-grade*), które rosną gwałtownie i wykazują duży stopień proliferacji. ^{18}F -FDG jest znacznikiem niespecyficznym tzn. prócz gromadzenia w tkankach nowotworowych, wzmożony wychwyt widoczny jest również w stanach zapalnych bądź fizjologicznych procesach np. podczas menstruacji [108, 116].

Dobór radiofarmaceutyku do badania PET uzależniony jest od wstępnego rozpoznania histopatologicznego i procesu który chcemy zobrazować. W przypadku podejrzenia guza neuroendokrynnego należy przeprowadzić badanie PET z ^{68}Ga -DOTA-peptydem, ^{18}F -Fluoromizonidazol (^{18}F -FMISO), ^{18}F -FETNIM, czy ^{18}F -Fluoroarabinofuranozylnitromidazol (^{18}F -FAZA) pomocne są w obrazowaniu hipoksji zarówno w nowotworach, jak i chorobach kardiologicznych, natomiast pierwotne guzy mózgu najlepiej obrazują aminokwasy tj. ^{18}F -fluoroetylo-L-tyrozyna (^{18}F -FET), ^{11}C -MET (^{11}C -metionina), czy ^{18}F -fluoro-dihydroxyfenyloalanina (^{18}F -FDOPA) [116].

Parametry biologiczne oceniane w badaniu PET/CT

Odkąd technika PET/CT została wprowadzona do praktyki klinicznej, stała się jednym z najczęściej stosowanych narzędzi do oceny ilościowej, przewyższając pozostałe techniki planarne, szczególnie w zakresie obrazowania strukturalnego i funkcjonalnego.

Parametry metaboliczne

SUV

Najszerzej rozpowszechnionym parametrem wykorzystywanym w interpretacji ilościowej badania PET/CT jest SUV (ang. *Standardized Uptake Value*). Określa on stosunek wychwytu radioznacznika w obrębie guza do masy ciała pacjenta oraz podanej mu aktywności. Można również dokonać oceny badania PET/CT obserwując zależność pomiędzy aktywnością w zmianie do tła bądź narządu referencyjnego L/B (ang. *Lesion-to Background ratio*), którym najczęściej jest wątroba lub żyła główna górna. Ocena wartości SUV zazwyczaj dokonywana jest automatycznie przez oprogramowanie

dostępne na aparacie PET/CT. Jednakże istnieje kilka czynników wpływających na wartość SUV, które można powiązać z pacjentem bądź technologią (Tabela 6 i 7) [117].

Tabela 6. Czynniki wpływające na wartość SUV związane z pacjentem [117].

Czynnik	Efekt	Proponowane rozwiązanie
Waga oraz nawyki pacjenta	SUV u osób otyłych zawyża wychwyty ^{18}F -FDG w stosunku do osób o BMI w normie	Użycie wartości SUV w odniesieniu do beztłuszczowej masy ciała (SUV_{LBM}) bądź do powierzchni ciała (SUV_{BSA})
Poziom glukozy	Zmniejszenie wychwyty ^{18}F -FDG u osób z podwyższonym poziomem glukozy: wartości SUV są zaniżone	Kontrola poziomu glukozy przed podaniem radiofarmaceutyku
Czynność motoryczna organów	Zmniejszenie wartości SUV	Użycie bramkowanego badania bądź rekonstrukcji 4D

Tabela 7. Techniczne czynniki wpływające na wartość SUV [117].

Czynnik	Efekt	Proponowane rozwiązanie
Czas wychwytu radioznacznika	Wzrost wartości SUV w czasie w zmianach złośliwych	Standaryzacja czasu wykonania akwizycji
Korekcja pochłaniania oraz metody rekonstrukcji	Niedoszacowanie wartości SUV w wysoce wygładzonej rekonstrukcji	Standaryzacja metod rekonstrukcji oraz ich algorytmów
Efekt częściowej objętości	Zbyt niska wartość SUV w zmianach o średnicy poniżej 2-3 x rozdzielczości przestrzennej	Przyjąć optymalny współczynnik korekcji dla efektu częściowej objętości
Wielkość ROI oraz nierównomierny rozkład radioznacznika	Niskie wartości SUV _{mean} dla dużych ROI oraz wysokie, przypadkowe błędy w małych ROI	Standaryzacja wielkości ROI dla obszarów znajdujących się w tej samej lokalizacji; preferowany wybór wartości SUV _{max} niż SUV _{mean}
Czynność motoryczna narządów	Niedopasowanie pomiędzy modelem EM a obrazem CT	Użycie badania bramkowanego bądź rekonstrukcji 4D

Równie istotnymi czynnikami wpływającymi na wartość SUV, są te powiązane z iniekcją dożylną radiofarmaceutyku tzn. stopień przenikania podanej dawki, aktywność pozostała w strzykawce oraz czas od pomiaru aktywności do iniekcji [117].

SUV_{peak}

Jednym z parametrów opierających się na wartości SUV jest SUV_{peak}. Odzwierciedla on średnią wartość w małym obszarze wewnątrz guza, jednocześnie stanowiąc alternatywę do wartości SUV_{max}. Jednakże na parametr ten również mają

wpływ czynniki implikujące wartość SUV. Dodatkowo nie ustalono jeszcze odpowiedniego kształtu oraz rozmiaru ROI w wartości SUVpeak [118].

Parametry objętościowe

Kolejną grupę stanowią parametry pozwalające ocenić granice guza nowotworowego. Do parametrów objętościowych zalicza się objętość metaboliczną guza – MTV (ang. *Metabolic Tumor Volume*) oraz totalną glikolizę guza – TLG (ang. *Total Lesion Glycolysis*). W obu przypadkach przy użyciu tych wskaźników istnieje możliwość miarodajnej oceny całkowitej masy guza.

Do wyznaczania objętości guza w obrazach uzyskanych w badaniu PET/CT najczęściej stosuje się ustaloną wartość progową – Th (ang. *Threshold*). Threshold przy użyciu ustalonego procentu maksymalnej wartości woksela w guzie (SUVmax), jest najczęściej stosowaną metodą, jednak brak jest zgodności co do wartości progowej, która powinna być używana [119]. W większości badań wartość progowa została ustalona na poziomie 40% [120]. Zastosowanie pojedynczej wartości progowej dla wszystkich guzów nie jest adekwatne, ponieważ ignoruje to wpływ wielkości guza (efekt częściowej objętości) i stosunek aktywności źródła do tła [120].

Inną techniką wyznaczania aktywnie metabolicznych granic guza jest metoda gradientowa, która wykorzystuje półautomatyczny algorytm wyznaczania gradientów dla obrazów PET. Kliniczne zastosowanie tej metody udokumentowano w nowotworach złośliwych płuca oraz głowy i szyi [121,122].

MTV

Objętość metaboliczna guza ocenia masę komórek nowotworowych charakteryzujących się wzmożoną akumulacją radioznacznika, tym samym posiadających wysoką aktywność glikolityczną.

TLG

Parametr ten po raz pierwszy został przedstawiony przez *Larsona i wsp.* [123] i jest iloczynem wartości MTV oraz SUVmean. Ze względu na składowe tego parametru, uzyskujemy informacje zarówno objętościowe jak i metaboliczne guza pierwotnego. Pozytywne zastosowanie TLG w praktyce klinicznej w ostatnich latach odnotowano

w wielu nowotworach złośliwych m.in. w kostniakomięsaku czy złośliwym międzybłoniaku [124,125].

Heterogenność

Nowotwory złośliwe często wykazują znaczną heterogenność wewnątrz guza w praktycznie wszystkich możliwych do odróżnienia cechach fenotypowych, w tym: w ekspresji czynników wzrostu i receptorów hormonu wzrostu, metabolizmu, ruchliwości i potencjału angiogenego, proliferacyjnego, immunogenego i przerzutowego [126]. Chociaż istnienie heterogenności fenotypowej wewnątrz guza rozpoznano już dawno, względny udział dziedzicznych i niedziedzicznych mechanizmów wciąż nie jest jasny. Pomimo mocnych dowodów na to, że wiele nowotworów składa się z mieszaniny różnych subklonów, nadal brakuje wiedzy na temat zakresu tej heterogenności na różnych etapach rozwoju nowotworu, różnych typów i podtypów raka oraz przed i po leczeniu [126].

Niedziedziczne źródła heterogenności w komórkach nowotworowych

a) komórki macierzyste

Pogląd, iż komórki macierzyste odpowiadają za heterogenność nowotworu pojawiła się już 30 lat temu. Jednak jako idea głównego nurtu zarysowała się stosunkowo niedawno, początkowo w przypadku nowotworów krwiotwórczych, po odkryciu, że fenotypowo odrębna podgrupa ludzkich komórek ostrej białaczki szpikowej (CD34+ CD38) może odtworzyć chorobę po transplantacji na myszy z niedoborem odporności w testach ograniczających rozcieńczenie, mając jednocześnie na uwadze, że wszystkie inne komórki białaczkowe są pozbawione tej zdolności [127].

Następnie, koncepcja komórek macierzystych raka została rozszerzona na lite nowotwory złośliwe: wykazano, że podzbiór CD44+ CD24- ludzkich komórek raka sutka, był wysoce wzbogacony w zdolność do inicjowania nowotworów po przeszczepieniu tkanki tłuszczowej sutka u myszy z niedoborem odporności [128].

Zgodnie z ideą rakowej komórki macierzystej, tylko niewielka część komórek nowotworowych, nazywanych "komórkami macierzystymi guza", jest odpowiedzialna za utrzymanie i rozwój nowotworów, ponieważ komórki te mają unikalną zdolność zarówno do samoodnawiania się, jak i różnicowania się w masę guza. Większość komórek

nowotworowych uważa się za produkty nieprawidłowego różnicowania komórek macierzystych i, chociaż niektóre z nich mogą być zdolne do ograniczonej proliferacji, stanowią ewolucyjne "ślepe zaułki". Ważne jest, aby podkreślić, że koncepcje ewolucji klonalnej a komórki macierzyste raka są raczej komplementarne niż wzajemnie się wykluczają. Nie można wątpić, że progresja nowotworu zależy od nabycia specyficznych mutacji w onkogenach i genach supresorowych guza. Sugeruje się, że heterogenność fenotypowa i genetyczna, związana z różnicowaniem komórek macierzystych nowotworu, są nieistotne dla progresji guza (o ile nie wpływają one na subpopulację komórek macierzystych guza lub prowadzą do konwersji komórek macierzystych), ponieważ selekcja może działać tylko na dziedziczne fenotypy nowotworowych komórek macierzystych [126].

b) plastyczność fenotypowa

Alternatywnym wyjaśnieniem różnicowej zdolności poszczególnych podzbiorów komórek nowotworowych do inicjowania nowotworów w modelach heteroprzeszczepu jest idea plastyczności komórek nowotworowych. Zgodnie z nią większość komórek nowotworowych można postrzegać jako komórki macierzyste o różnym stopniu podstawy, na którą wpływają bodźce mikrośrodowiskowe [129]. Mikrośrodowisko w obrębie guza nie jest całkowicie jednorodne: różne regiony guza mogą mieć różne gęstości naczyń krwionośnych i limfatycznych, różne liczby i typy naciekających normalnych komórek i inny skład macierzy pozakomórkowej [126].

Koncepcje nowotworowych komórek macierzystych i plastyczności fenotypowej nie muszą się wzajemnie wykluczać. Nawet, jeśli większość komórek nowotworowych w niektórych (lub wielu) rakach jest niezdolnych do przedłużonej proliferacji i dlatego można je opisać jako komórki nie będące komórkami macierzystymi, przedział komórek macierzystych może nadal być zróżnicowany fenotypowo i plastyczny [126].

Dziedziczne źródła heterogenności w komórkach nowotworowych.

Niedziedziczne mechanizmy heterogenności komórek nie mogą być jedynym czynnikiem przyczyniającym się do różnorodności fenotypów komórek nowotworowych. Raki nie są statycznymi jednostkami: zaczynają się od genetycznie normalnej komórki

i kończą się miliardami złośliwych komórek, które zgromadziły dużą liczbę mutacji w genach [130].

Różnorodność klonalna wewnątrz guza

Użyteczne jest rozróżnienie genetycznej heterogenności komórek od klonalnej heterogenności genetycznej. Pierwsze pojęcie odnosi się do różnic genetycznych na poziomie pojedynczych komórek nowotworowych, podczas gdy drugie, do różnic genetycznych, które zostały wzmocnione przez ekspansję klonalną [126].

Należy również zauważyć, że z perspektywy selekcji występującej w ewolucji nowotworów, stabilne, dziedziczne zmiany w ekspresji genów spowodowane zmianami epigenetycznymi są nieodróżnialne od podobnych zmian spowodowanych zmianami w sekwencjach DNA. Wyciszanie ekspresji genów przez hipermetylację regionów promotorowych często obserwuje się w rakach, dlatego dziedziczne zmiany epigenetyczne powinny być uwzględnione w rozważaniach o heterogenności klonalnej [126,131].

Istnienie heterogenności klonalnej udokumentowano w przypadku różnych nowotworów złośliwych, w tym: białaczek, piersi, prostaty, okrężnicy, mózgu, przełyku, głowy i szyi, pęcherza moczowego, nowotworów ginekologicznych oraz w szpiczaku mnogim [126].

Metody oceny heterogenności

Przydatne jest podzielenie podejść do badania różnorodności na metody skupione i obejmujące cały genom.

a) podejście skupione

Heterogenność klonalną można ocenić poprzez sekwencjonowanie określonych genów, o których wiadomo, że są często mutowane w konkretnym typie nowotworu złośliwego. Analiza ta, zwykle obejmuje mikrodyssekcję i amplifikację PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*) próbek. Główną zaletą sekwencjonowania jest to, że umożliwia skupienie się na specyficznych genach "kierujących" [126].

Badania heterogenności klonalnej mogą polegać również na wykrywaniu amplifikacji określonych regionów chromosomalnych za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ - FISH (ang. *Fluorescent In Situ Hybridization*) [132,133] lub analizy immuno-FISH (FISH sprzężonej z immunofluorescencją) [134]. W analizie FISH, znakowane fluorescencyjnie BAC (bakteryjny sztuczny chromosom) sondy przeciw regionom amplifikowanym w konkretnym typie raka, jak również sondy kontrolne dla regionów centromerowych, są hybrydyzowane z komórkami nowotworowymi lub sekcjami tkanki. Połączenie z immunofluorescencją zapewnia przewagę nad specyficznymi podtypami komórek nowotworowych [126].

b) podejście obejmujące cały genom

Jedną z technik wykorzystywanych w tym podejściu jest analiza kariotypowa oparta na wiązaniu chromosomów. Komórki nowotworowe poddawane są krótkotrwałej hodowli, a następnie utrwalaniu i barwieniu, które ujawniają wzór chromosomalnego prążkowania w chromosomach metafazowych. Ta metoda pozwala wykrywać duże nieprawidłowości chromosomalne, ale ma kilka wad. Wymaga hodowli komórek, co może prowadzić do preferencyjnego przerostu wybranych subpopulacji komórek guza, zmieniając reprezentację pierwotnego guza oraz jest pracochłonna [126].

Najnowsze publikacje zwykle opierają się na porównawczej hybrydyzacji genomowej – CGH (ang. *Comparative Genomic Hybridization*) celem wykrycia aberracji chromosomowych. DNA z guza i normalnych komórek jest znakowane różnymi sondami fluorescencyjnymi i, w klasycznej postaci testu, hybryduje z normalnymi chromosomami metafazowymi. Sygnał fluorescencyjny jest następnie analizowany za pomocą specjalistycznego oprogramowania, ujawniającego obszary strat i zysków chromosomów. CGH jest jedną z najczęściej stosowanych technik w badaniach heterogenności klonalnej wewnątrz guza. Zapewnia obiektywne pokrycie całego genomu [126].

Heterogenność klonalna może być również wykrywana przez analizę zawartości DNA, w trakcie której komórki nowotworowe są barwione barwnikiem znakującym DNA i poddawane analizie metodą cytometrii przepływową – FACS (ang. *Flow Cytometric Analysis*). Podejście to ujawnia stan ploidii i rozmieszczenie komórek w różnych fazach cyklu komórkowego, a w przypadku dużych różnic pozwala na wykrywanie populacji

o wyraźnej aneuploidii, w oparciu o ich przesunięcie z normalnych pików ploidalnych [126].

Wszystkie wymienione powyżej metody oceny heterogenności to badania czasochłonne i kosztowne, stąd poszukuje się metod umożliwiających ocenę heterogenności guza uzyskaną w sposób nieinwazyjny z badań obrazowych [135].

1.1.7.5. Kliniczne zastosowanie ¹⁸F-FDG

Pozytonowa tomografia emisyjna stała się potężnym narzędziem służącym do wykrywania różnych typów nowotworów. Połączenie obrazowania PET i CT ma synergiczne zalety w porównaniu z samym obrazowaniem PET lub CT, tym samym minimalizując ich indywidualne ograniczenia. Hybrydowe urządzenie PET/CT szybko zyskało przychylność klinicystów i jest ważnym elementem obrazowania w onkologii klinicznej. Badanie wykorzystuje się do oceny stopnia zaawansowania i leczenia niektórych nowotworów, odgrywa istotną rolę w wykrywaniu nawrotów u pacjentów bezobjawowych ze wzrastającym poziomem markerów nowotworowych oraz u pacjentów z negatywnymi lub niejednoznacznymi wynikami w zakresie konwencjonalnych technik obrazowania. Umożliwia również monitorowanie odpowiedzi na terapię i pozwala na modyfikację schematów leczenia [116]. Poniżej przedstawiono kilka przykładów zastosowania badania ¹⁸F-FDG-PET/CT w praktyce klinicznej.

Chłoniaki

PET/CT z użyciem ¹⁸F-FDG jest obecnie standardową metodą obrazowania wykonywaną w początkowej ocenie zaawansowania choroby, monitorowaniu odpowiedzi na leczenie i wznowy po leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina – HL (ang. *Hodgkin lymphoma*) i chłoniakiem nieziarnicznym o wysokim stopniu złośliwości – NHL (ang. *Non-Hodgkin lymphoma*). Badanie wykazuje 86% czułość i 96% specyficzność, w porównaniu do 81% i 41% w przypadku konwencjonalnego CT, w ocenie choroby (obecność lub wykluczenie) HL zarówno podczas wstępnej oceny stopnia zaawansowania, jak i w przypadku wznowy. U pacjentów z HL lub NHL o wysokim stopniu złośliwości, czułość i specyficzność badania PET/CT z ¹⁸F-FDG w przypadku zajęcia węzłów chłonnych wynosi odpowiednio 94% i 100%, natomiast dla przerzutów w narządach odpowiednio 88% i 100% [116].

Rak płuca

Badanie ^{18}F -FDG-PET/CT jest bardziej dokładne niż standardowe obrazowanie CT w ustaleniu stopnia zaawansowania, stało się nowym testem wykorzystywanym do diagnostyki przedoperacyjnej, w niedrobnokomórkowym raku płuca – NSCLC (ang. *Non-Small-Cell Lung Cancer*), zmienia sposób postępowania nawet w 52% przypadków oraz odgrywa kluczową rolę w zmniejszaniu liczby niepotrzebnych zabiegów torakotomii. Dokładność diagnostyczna i czułość ^{18}F -FDG PET/CT w ocenie stopnia zaawansowania raka płuca pod kątem przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego wynoszą odpowiednio 79% i 64%, w porównaniu do 60% i 32% w przypadku konwencjonalnego CT. Właściwy stopień zaawansowania raka płuca w badaniu PET/CT z ^{18}F -FDG oceniany jest w 85%-96% przypadków w porównaniu do stopnia zaawansowania ocenianego za pomocą CT, który wynosi od 58% do 59%. ^{18}F -FDG PET ma ujemną wartość predykcyjną – NPV (ang. *Negative Predictive Value*) równą 97% (CT-87%). Czułość, specyficzność i dokładność PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG w obrazowaniu przerzutowych węzłów chłonnych w raku płuca wynoszą odpowiednio 85%, 84% i 84%, w porównaniu do 70%, 69% i 69% dla CT [116]. Dodatkowo coraz więcej prac wykorzystuje nie tylko parametr SUVmax w ocenie stopnia zaawansowania raka płuca, ale również inne parametry takie jak TLG oraz TLGtotal. Wykazano, iż TLGtotal może być istotnym czynnikiem prognostycznym w NSCLC [136].

Nowotwory ginekologiczne

^{18}F -FDG PET/CT odgrywa znaczącą rolę w ocenie nawrotowego raka jajnika, w przypadku występowania podwyższonego stężenia CA-125 w surowicy i niejednoznacznych lub negatywnych wynikach konwencjonalnego obrazowania (CT bądź MR). Podana czułość i dodatnia wartość predykcyjna – PPV (ang. *Positive Predictive Value*) ^{18}F -FDG PET/CT w wykrywaniu wznowy w przypadku guza o wielkości co najmniej 1cm wynoszą odpowiednio 83,3% i 93,8% [116].

Badanie PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG ma kluczowy udział w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania raka szyjki macicy i wznowy po zastosowanym leczeniu. Czułość, specyficzność i dokładność w wykrywaniu przerzutów w węzłach chłonnych okołoaortalnych u pacjentów z zaawansowanym rakiem szyjki macicy oraz ujemnym

wynikiem CT jamy brzusznej, wynoszą odpowiednio 86%, 94% i 92% [116]. Ponadto ocena przedoperacyjna wpływa na decyzję dotyczącą postępowania z pacjentem u 18% chorych. W przypadku nawrotowego raka szyjki macicy, wykazuje ogólną czułość od 86% do 94% i specyficzność od 76% do 100% [116]. Dwuletnie przeżycie bez progresji choroby wynosi 86% dla pacjentów z negatywnym wynikiem ^{18}F -FDG-PET/CT po leczeniu w porównaniu do 40% dla osób z utrzymującym się nieprawidłowym wychwytem radioznacznika [116].

Poza głównym zastosowaniem badania PET/CT w onkologii, metodę tą wykorzystuje się również w kardiologii do oceny: ukrwienia mięśnia sercowego (^{82}Rb , ^{13}N , ^{15}O), metabolizmu mięśnia sercowego (^{18}F -FDG, ^{11}C -palmitynian, ^{11}C -octan), neuroprzewodnictwa (^{18}F -FDOPA, ^{11}C -hydroksyefedryna, ^{11}C -carazolol) oraz do hipoksji (^{18}F -FMISO, ^{18}F -FAZA). Dodatkową dziedziną medycyny, stosującą obrazowanie PET/CT jest neurologia. Dzięki badaniu PET/CT możliwa jest ocena metabolizmu układu nerwowego oraz układu receptorów m.in. dopaminergicznych (schorzenia układu pozapiramidowego), serotoninergetycznych, nikotynowych, muskarynowych oraz benzodiazepinowych (obrazowanie ogniska padaczkorodnego przed planowanym zabiegiem operacyjnym) [116].

2. UZASADNIENIE PODJĘCIA PRACY

Rak szyjki macicy w obecnych czasach stanowi istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny zarówno na świecie, jak i w Europie. Podjęcie odpowiedniej decyzji dotyczącej leczenia powiązane jest z wykonaniem badań obrazowych uwidaczniających zasięg choroby. Do badań tych zaliczamy m.in: RTG klatki piersiowej, MR miednicy oraz CT. Badania te jednak nie spełniają pokładanych w nich nadziei ze względu na brak możliwości oceny jednoczesnej zmiany w obrębie macicy jak i uwidocznienia przerzutów odległych. Pomimo, iż MR jest jedną z najlepszych metod do oceny patologii w obrębie szyjki macicy, ze względu na stosowane parametry fizyczne, obrazowanie w jednej sekwencji jest badaniem czasochłonnym, natomiast często do dokładnej diagnostyki potrzebne jest przeprowadzenie kilku sekwencji. W związku z tym coraz większą rolę w ocenie stopnia zaawansowania raka szyjki macicy odgrywa badanie PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG, wspomagające nie tylko diagnostykę pierwotną, ale również jest pomocne w ocenie odpowiedzi na zastosowane leczenie bądź wykluczenie wczesnej wznowy. Dostępna literatura szeroko opisuje związek pomiędzy wielkością guza pierwotnego ocenianą w badaniu przed rozpoczęciem leczenia, a jego wynikami u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Celem niniejszej pracy jest ocena nie tylko parametru wielkości, ale również innych parametrów biologicznych guza pierwotnego jak: SUVmax, SUVmean, TLG, TotalSUV i heterogenności (IFH) oraz ich wpływu na proces leczenia radioterapii. Autor ma również na celu sprawdzić zależność pomiędzy powyższymi parametrami, a ich wpływem na 3-letnie i 5-letnie przeżycia, wyznaczyć punkt odcięcia dla analizowanych parametrów, pozwalający ocenić rozsiew węzłowy i pozawęzłowy, ocenić odpowiedź bądź progresję po zastosowanym leczeniu u pacjentek z nowotworem złośliwym szyjki macicy. Dodatkowo w pracy przeprowadzono analizę porównawczą stadium zaawansowania FIGO, rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia zróżnicowania z wynikami parametrów uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT.

Pomimo wielu prac nawiązujących do wykorzystania badania PET/CT w diagnostyce oraz leczeniu raka szyjki macicy, żadna z dostępnej literatury nie ocenia jednocześnie tak dużej liczby parametrów biologicznych, na tak licznej grupie badanej, mogących wpływać na zastosowane leczenie pacjentki. Jednocześnie wprowadzenie

pojęcia heterogenności i możliwość oceny jej za pomocą wartości liczbowych uzyskanych z badania, nie została przedstawiona w dostępnych publikacjach. W odniesieniu do niniejszej rozprawy, może to stanowić podstawę do wielowątkowych rozważań, dotyczących analizowania pacjentek z rakiem szyjki macicy.

3. CELE PRACY

Cel główny:

Celem pracy jest analiza biologicznych cech guza pierwotnego raka szyjki macicy ocenianych w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT w aspekcie planowania radioterapii.

Cele szczegółowe:

- A. Ocena przydatności badania ^{18}F -FDG-PET/CT w ustaleniu stadium zaawansowania choroby;
- B. Ocena parametrów metabolicznych guza oraz ich wpływu na leczenie raka szyjki macicy w oparciu o 3-letnie i 5-letnie przeżycia;
- C. Poszukiwanie zależności pomiędzy biologicznymi cechami raka szyjki macicy, a skutecznością radioterapii;
- D. Ocena heterogenności guza pierwotnego.

4. METODYKA I MATERIAŁ

Retrospektywną analizę przeprowadzono na grupie chorych, poddanych rutynowemu, zgodnemu z przyjętą wiedzą medyczną badaniu diagnostycznemu u pacjentek z rozpoznaniem rakiem szyjki macicy w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby. Badania zostały przeprowadzone w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w okresie od maja 2009r. do grudnia 2017r., po uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta na wykonanie akwizycji oraz Przewodniczącego Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego (wniosek z dnia 28.02.2017r.) jako niesponsorowane i nie będące przedmiotem eksperymentu medycznego.

4.1. KWALIFIKACJA CHORYCH DO ANALIZY

Analizą objęte były wstępne badania diagnostyczne pacjentek, we wszystkich stopniach zaawansowania wg skali FIGO, kierowanych do Zakładu Medycyny Nuklearnej, u których został zakończony proces leczenia. Źródłem danych poddanych analizie były informacje zawarte w historii choroby pacjentek dotyczące leczenia, ogólnego przeżycia uzyskanego na podstawie 3- oraz 5-letniego przeżycia z Wielkopolskiego Rejestru Nowotworów, które zostały potwierdzone przez Główny Urząd Statystyczny oraz wartości parametrów biologicznych otrzymanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT.

Kryterium wykluczającym pacjentki z analizy było przeprowadzenie zabiegu usunięcia macicy (histerektomii) oraz poddanie radio- bądź chemioterapii przed wykonaniem badania ^{18}F -FDG-PET/CT.

Analizę wykonano na grupie 407 kobiet, u których średnia wieku wyniosła 58 ± 11 lat (przedział wiekowy 29-88 lat), dodatkowo obliczono wskaźnik masy ciała BMI (ang. *Body Mass Index*) (Ryc. 18), którego średnia wartość wyniosła 26 ± 6 . Średni poziom glukozy w badanej grupie wyniósł 93 ± 19 mg/dL, natomiast przeciętna aktywność podanego radiofarmaceutyku 333 ± 74 MBq.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Masa ciała (kg)}}{\text{Wzrost}^2 (\text{m}^2)}$$

Rycina 18. Wzór stosowany do obliczenia BMI.

Każda z chorych została poddana badaniu podmiotowemu, przedmiotowemu (w tym ginekologicznemu) oraz badaniu ultrasonograficznemu (USG) sondą brzuszną i dopochwową. Opierając się na obrazie klinicznym, wynikach badań dodatkowych oraz stosując kryteria oceniane za pomocą skali FIGO u 16 pacjentek zdiagnozowano stadium IB, u 13 stadium IB1 oraz IB2, u 9 stadium II, u 7-IIA, 1 stadium IIA1, u 2-IIA2 oraz IIB2. 98 chorych reprezentowało stadium zaawansowania IIB, u 6 wykryto stadium III, u 4 pacjentek stadium zaawansowania oceniono na IIIA. Najwięcej, bo aż 196 pacjentek wykazało stadium IIIB, u 21 pacjentek wykryto stadium IV, u 6 stadium IVA oraz u 13 stadium IVB (Tabela 8).

Tabela 8. Stadium zaawansowania wg skali FIGO.

FIGO	Ilość chorych
IB	16
IB1	13
IB2	13
II	9
IIA	7
IIA1	1
IIA2	2
IIB	98
III	6
IIIA	4
IIIB	196
IV	21
IVA	6
IVB	13

Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym w analizowanej grupie był rak płaskonabłonkowy nierogowaczący (ang. *Carcinoma planoepitheliale akeratodes*), którego rozpoznano u 160 chorych. W 60 przypadkach wykryto raka płaskonabłonkowego rogowaczącego (ang. *Carcinoma planoepitheliale keratodes*), u 129 chorych raka płaskonabłonkowego bez określonego typu (ang. *Carcinoma planoepitheliale*).

Rak gruczołowy został rozpoznany u 26 chorych (ang. *Adenocarcinoma*), u 9 rozpoznano raka gruczołowo-płaskonabłonkowego (ang. *Carcinoma adenoplanoepitheliale*). Prócz powyższych rozpoznań w analizowanej grupie wykryto również: raka litego (ang. *Solid cancer*) w 9 przypadkach, raka jasnokomórkowego (ang. *Clear Cell carcinoma*) i neuroendokrynnego (ang. *Neuroendocrine cancer*) – w 4, w 5 raka śród nabłonkowego (ang. *Carcinoma intraepitheliale*) oraz u jednej pacjentki wykryto raka surowiczego (ang. *Serous carcinoma*). Charakterystyka histopatologiczna analizowanej grupy została przedstawiona w Tabeli 9.

Tabela 9. Rozpoznania histopatologiczne w analizowanej grupie.

Rozpoznanie histopatologiczne	Ilość chorych
Rak płaskonabłonkowy	129
Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący	160
Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący	60
Rak gruczołowy	26
Rak lity	9
Rak neuroendokrynnny	4
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	9
Rak jasnokomórkowy	4
Rak śród nabłonkowy	5
Rak surowiczy	1

Na podstawie badań immunohistochemicznych stopień zróżnicowania G1 w całej grupie badanej wykryto u 21 pacjentek, G2 u 196, G3 u 75, natomiast u 115 pacjentek nie udało się określić stopnia zróżnicowania nowotworu.

4.2. Protokół badania i przygotowanie pacjenta do badania

Protokół

Wszystkim pacjentkom wykonano akwizycję na aparacie firmy Philips Gemini TF TOF PET/CT z 16-rzędowym aparatem CT, wyprodukowanym w Cleveland w Ohio (Stany Zjednoczone), wykorzystującym technikę TOF, zainstalowanym w Wielkopolskim Centrum Onkologii w 2009 roku, dzięki któremu jednocześnie otrzymujemy obraz w trzech płaszczyznach obrazowania (poprzeczna, czołowa i strzałkowa). Jego charakterystyka została przedstawiona w Tabeli 10.

Do przetworzenia danych PET użyto metody iteracyjnej. Badanie przeprowadzono po 50-70min od dożylniej iniekcji $374 \pm 75 \text{ MBq } ^{18}\text{F-FDG}$ uwzględniając wagę i wzrost pacjenta w dniu badania. Czas od postawienia diagnozy do wykonania badania $^{18}\text{F-FDG-PET/CT}$ nie przekraczał 1 miesiąca.

Tabela 10. Techniczne parametry aparatu Gemini TF TOF 16 firmy Philips.

PET	
Średnica gantry [mm]	700
Ułożenie detektorów	blokowe
Podłużne pole widzenia [mm]	180
Poprzeczne pole widzenia [mm] - FOV	256, 576, 676
Nałożenie skanów [mm]	90
Matryca [pixel]	128x128
Wytrzymałość stołu [kg]	195
CT	
Napięcie wiązki [kV]	120-140
Natężenie wiązki [mAs]	100-305
Czas rotacji lampy [s]	0,50
Skok (Pitch)	0,81

Protokół badania obejmował zakres od sklepienia czaszki do połowy długości kości udowych, z czasem rejestracji danych na 1 długość stołu wynoszącą 1 minutę 30 sekund oraz rozdzielczością przestrzenną 5mm. Każde badanie PET było poprzedzone przeprowadzeniem jednoczasowego, niskodawkowego obrazowania CT z użyciem napięcia anodowego 120KVp (ang. *kilovoltage peak*) i natężeniem wiązki promieniowania X na poziomie 100–250mAs (ang. *miliamperage per slice*) w zależności od BMI pacjentki. Badanie CT rozpoczęte od obszaru mózgu, poprzez klatkę piersiową, jamę brzuszną i miednicę, bez zmiany pozycji pacjenta, wykonano w celu lepszej wizualizacji obszarów o zwiększonym wychwycie radioznacznika oraz wykorzystania obrazowania CT do korekcji pochłaniania. Do uzyskania parametrów potrzebnych do przeprowadzenia analizy, wykonano rekonstrukcję obrazów we wszystkich trzech płaszczyznach na stacji roboczej MIM Software 6.6.

Przygotowanie pacjenta do badania

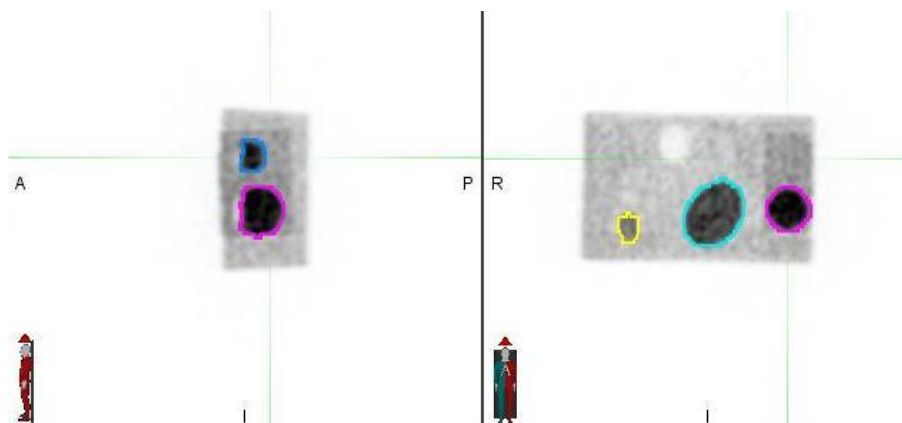
Podstawą przygotowania pacjentki do badania było pozostanie na czczo minimum 6 godzin, unikanie napojów zawierających kofeinę i cukier w dniu poprzedzającym badanie. Pacjentki z potwierdzoną cukrzycą typu I bądź II wymagały specjalnego postępowania. W przypadku cukrzycy typu I proszono o nieprzyjmowanie insuliny w dniu badania, natomiast w cukrzycy typu II - o nieprzyjmowanie leków obniżających poziom cukru. U każdej pacjentki wykonano pomiar stężenia glukozy we krwi, który przy wartości poniżej niż 150mg/dL pozwalał na podanie radioznacznika. W sytuacji stwierdzenia wyższego poziomu cukru, pacjentki były dyskwalifikowane z badania w danym dniu, przekładano je na późniejszy termin po konsultacji z lekarzem specjalistą diabetologiem.

Ważnym elementem przygotowania pacjentki do badania było również ograniczenie wysiłku fizycznego i ruchomości (w tym rozmawianie, słuchanie muzyki, czytanie) po iniekcji znacznika. Chore przebywały w zaciemnionym pomieszczeniu minimum 50 minut po podaniu ^{18}F -FDG, a przed rozpoczęciem akwizycji były proszone o opróżnienie pęcherza moczowego z zalegającego radioaktywnego moczu. Miało to na celu zmniejszenie koncentracji radioznacznika, mogącego być źródłem artefaktów, który jednocześnie utrudnia ocenę diagnostyczną, w szczególności oszacowanie naciekania na struktury pęcherza moczowego. Dodatkowo, chore proszono o usunięcie wszelkich metalowych, drewnianych oraz plastikowych obiektów znajdujących

się w obszarze obrazowania, które mogłyby dostarczyć artefaktów oraz zaburzyć korekcję pochłaniania, będącą ważnym elementem w rekonstrukcji obrazów PET/CT.

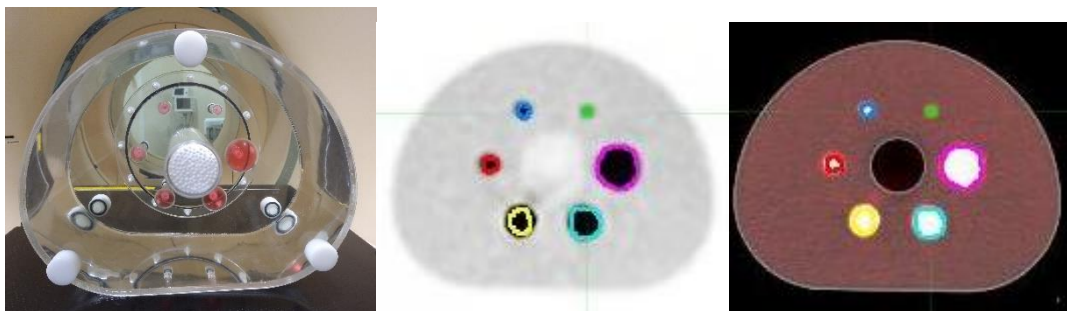
4.3. Badania fantomowe

Dostępna literatura nie wskazuje uniwersalnej metody konturowania, odpowiedniej dla wyznaczenia granic guza, co więcej wskazuje, iż metoda powinna być dobierana w zależności od wielkości zmiany [137]. Z tego względu przeprowadzono wstępną analizę (na grupie 200 pacjentek), gdzie stosowano 4 metody wyznaczania granicy guza: SUV 2.5, threshold 35% (Th35%), threshold 45% (Th45%) oraz PET Edge (metoda gradientowa), by wyznaczyć najbardziej miarodajną metodę odzwierciedlającą wielkość guza. Przeprowadzono 2 badania fantomowe z użyciem mieszaniny ^{18}F -FDG w środowisku wody demineralizowanej, do której dodano 50MBq ^{18}F -FDG imitując tło.



Rycina 19. Autorski fantom pozwalający wybrać najbardziej optymalną metodę konturowania guza pierwotnego. Źródło: Materiał własny.

Pierwsze badanie fantomowe (Ryc. 19) zostało wykonane na 7 próbkach o różnej objętości i odpowiadających im aktywnościach w przeliczeniu na ml. Do przeprowadzenia drugiego badania (Ryc. 20) wykorzystano fantom NEMA, stymulujący obrazowanie całego ciała w badaniu PET, posiadający 6 sfer o różnych objętościach, które zostały wypełnione ^{18}F -FDG, dobierając aktywność w przeliczeniu na objętość każdej ze sfer.



Rycina 20. Fantom NEMA wykorzystany do doboru odpowiedniej metody segmentacji.
 Źródło: Materiał własny.

Przeprowadzone przez Autora wyniki badania fantomowego zostały przedstawione w Tabeli 11 oraz Tabeli 12.

Tabela 11. Charakterystyka badania fantomowego przy użyciu Autorskiego fantomu.

	Objętość [ml]	Aktywność [MBq]	SUV 2,5	Th 35%	Th 45%	PET Edge	Najbliższe
1	15	0,15	-	-	-	0,3	PET Edge
2	26	0,2	37,36	26,43	22,77	24,33	Th 35%
3	29	0,3	28,480	29,28	28,29	29,2	Th 35% i PET Edge
4	55	1,1	59,84	55,72	52,11	57,1	Th 35%
5	120	1,2	127,60	135,4	132,42	126,09	PET Edge
6	160	1,6	161,36	160,22	158,3	126,09	Th 35%
7	220	4,4	252,64	205,12	160,56	181,86	Th 35%

Tabela 12. Charakterystyka badania fantomowego przy użyciu fantomu NEMA.

	Objętość [ml]	Aktywność [MBq]	SUV 2,5	Th 35%	Th 45%	PET Edge	Najbliższe
1	0,52	0,1	1,08	1,83	0,93	0,18	Th45%
2	1,15	0,1	1,81	2,39	1,42	0,71	Th45%
3	2,57	0,18	6,56	2,63	1,69	1,6	Th35%
4	5,58	0,28	20,56	5,4	4,58	4,63	Th35%
5	11,49	0,3	30,93	13,3	11,5	12,8	Th45%
6	26,52	0,52	50,83	32,92	27,32	30,5	Th45%

Po analizie powyższych wyników badań fantomowych, do dalszej analizy wybrano metodę opartą na 35% progu odcięciu tła (Th35%), jako najbardziej miarodajnie oddającą wielkość guza i zapewniającą powtarzalność oraz porównywalność analizowanych danych. Dane poddane analizie były bezpośrednio eksportowane do stacji roboczej bez modyfikacji i ingerencji użytkownika.

4.4. Oceniane parametry biologiczne w badaniu PET/CT – charakterystyka, uzasadnienie

Interpretację uzyskanych obrazów PET przeprowadzono w sposób wizualny (jakościowy) oraz przy pomocy metod półilościowych i ilościowych. Konturowanie guza pierwotnego odbyło się na stacji roboczej MIM Software wersja 6.6, która uwzględnia rozkład znacznika, pozwala na analizę ilości oraz objętości zmian, jak również ocenę aktywność radioznacznika przy użyciu standardowych parametrów takich jak SUVmax, SUVmean, MTV. Dodatkowo, stacja ta dysponuje możliwością otrzymania takich wartości jak TotalSUV czy TLG oraz uzyskania liczbowej wartości heterogenności otrzymanej z badania PET, która jest ważna w radioterapii stosującej metodę Dose-Paiting.

Wartości SUV zostały skorygowane względem masy ciała pacjenta w dniu badania i podanej pacjentowi aktywności izotopu bez uwzględniania tłuszczu i innych odnośników fizjologicznych (Ryc. 21).

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktywność w ROI } (\mu\text{Ci/ml})}{\text{Dawka (mCi) /waga (kg)}}$$

Rycina 21. Wzór stosowany do obliczenia wartości SUV.

SUVmax

Parametr maksymalny SUV (SUVmax) jest jednym z najczęściej wykorzystywanych parametrów do różnicowania zmiany złośliwej od łagodnej, często również powiązany z agresywnością guza [138], niestety ma ograniczoną wartość w określaniu jego granic. Definiowany jest jako maksymalny воксел uzyskany w obszarze guza, jednakże niekoniecznie reprezentujący aktywność wewnątrz całej zmiany.

SUVmean

Średni SUV (SUVmean) określa średnią aktywność metaboliczną wychwytu w obrębie guza i jest wartością bardziej miarodajną niż SUVmax, ponieważ nie reprezentuje tylko jednego maksymalnego воксела. Głównym ograniczeniem parametru jest brak dobrego, powtarzalnego okonturowania, ze względu na podatność tego parametru na zmiany wewnątrz guza.

MTV

Objętość metaboliczna (MTV) jest jednym z najważniejszych parametrów ocenianych w badaniu PET/CT. Istnieje kilka metod pozwalających zdefiniować granice guza, zaczynając od metody ręcznej, poprzez wyznaczenie progu odcięcia tła na określonym poziomie, kończąc na automatycznej metodzie gradientowej. W niniejszej pracy, dobór odpowiedniej metody definiującej objętość guza pierwotnego został wyselekcjonowany na podstawie wyników przeprowadzonych badań fantomowych.

TLG

Totalna glikoliza guza jest iloczynem wartości SUVmean oraz MTV. Tym samym dostarcza informacje nie tylko objętościowe, ale również metaboliczne guza. Obecnie istnieje wiele prac sugerujących, że wartości TLG są jednym z najlepszych, powszechnie dostępnych czynników prognostycznych u pacjentów z nowotworem złośliwym regionu

głowy i szyi, płuca, chłoniakach, czy w przedoperacyjnej ocenie raka szyjki macicy [137,139].

TotalSUV

Jest sumą wszystkich wartości SUV w analizowanym obszarze, wyznaczana jest w sposób automatyczny na stacji roboczej.

Heterogenność

Obserwuje się rosnące zainteresowanie oceną heterogenności guza pierwotnego (IFH) w wielu typach nowotworów złośliwych, w tym również w raku szyjki macicy. Zaobserwowano związek między pomiarami IFH na wyjściowych obrazach PET, a ogólnym przeżyciem pacjenta. Takie zależności odnotowano w badaniach nad rakiem głowy i szyi, szyjki macicy, przełyku oraz płuca. Charakterystykę IFH można przeprowadzić na poziomie globalnym (cały guz), regionalnym (sektory guza) i lokalnym (kilka wokseli). Niektórzy autorzy twierdzą, że heterogenny rozkład aktywności ^{18}F -FDG-PET koreluje z procesami fizjologicznymi, w tym z metabolizmem glukozy, martwicą, unaczynieniem i angiogenezą [140].

Heterogenność nowotworu została obliczona na podstawie danych liczbowych uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT (Ryc. 22)

$$\text{Heterogenność} = \frac{SD}{SUV_{\text{mean}}}$$

Rycina 22. Wzór pozwalający obliczyć heterogenność guza pierwotnego [140].

4.5. Metody statystyczne

Do analizy danych wykorzystano testy statystyczne charakteryzujące się wysoką dokładnością. Weryfikację normalności rozkładu wykonano przy użyciu testu W Shapiro-Wilka.

Jako cechę zmienności porównywano wartość odchylenia standardowego, wariancji oraz średnie wartości ocenianych parametrów. W odniesieniu do dostępnej

literatury, jako najbardziej wiarygodny i szeroko stosowany próg istotności analizowanych danych przyjęto wartość $p=0,05$.

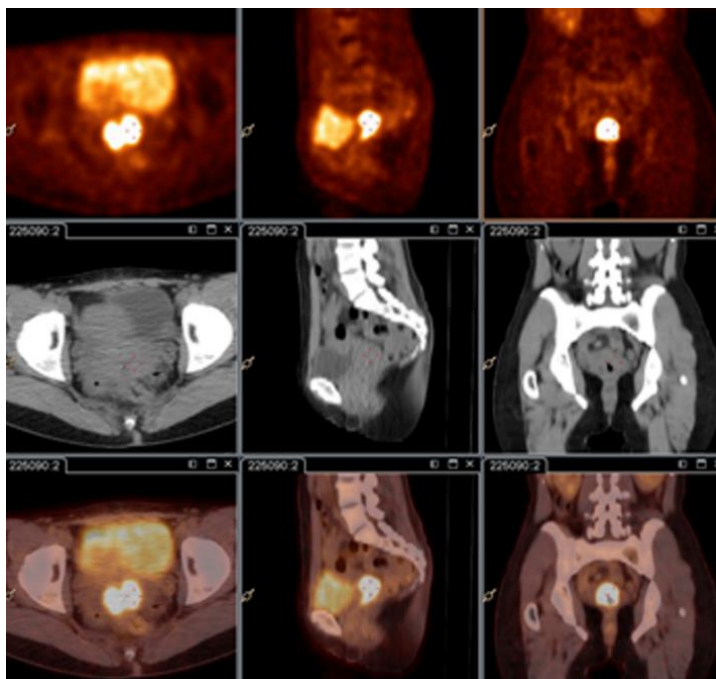
Do analizy krzywych przeżycia oraz ich wygenerowania użyto algorytm Kaplana-Meier'a. Ze względu na dużą ilość ocenianych parametrów biologicznych do ich korelacji użyto następujących testów:

- a) test Wilcoxon-Manna-Whitney'a;
- b) test Kruskala-Wallis;
- c) współczynnik korelacji r-Pearson'a;
- d) test t-studenta dla zmiennych zależnych i niezależnych;
- e) analiza wariancji ANOVA/MANOVA;
- f) model regresji Cox'a.

W pracy uwzględnione zostały tylko najistotniejsze dane statystyczne. Do ustalenia wartości granicznej dla wszystkich analizowanych parametrów użyto krzywych ROC. Analiza danych statystycznych została przeprowadzona za pomocą aplikacji STATISTICA firmy StatSoft Polska wersja 13,1 rozszerzoną o pakiet medyczny oraz aplikacji Microsoft Excel 2013 rozszerzoną o pakiet Analyse-it.

5. WYNIKI

W wyniku analizy badania ^{18}F -FDG-PET/CT wskazano obszary charakteryzujące się zwiększoną akumulacją radioznacznika, które mogą być uznane jako czynne ognisko nowotworu (Ryc. 23).



Rycina 23. Patologiczna aktywność ^{18}F -FDG w obrębie szyjki macicy. Źródło: Materiał własny.

Efektom przeprowadzonej analizy było wyodrębnienie 3 grup:

- grupa I, gdzie patologiczna aktywność glukozy była ograniczona tylko do obszaru szyjki macicy (38%);
- grupa II, gdzie prócz zajęcia szyjki, patologiczna aktywność radioznacznika obejmowała również węzły chłonne biodrowe oraz wspólne (36%);
- grupa III, gdzie patologiczna utylizacja glukozy wykazała uogólniony proces nowotworowy m.in. przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych, płuc oraz kości (26%).

5.1. Analiza parametrów biologicznych guza w całej grupie badanej

Analizowane parametry uzyskane z badania ^{18}F -FDG-PET/CT zostały obliczone dla całej grupy badanej, a ich średnie wartości przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Średnie wartości parametrów badania ^{18}F -FDG-PET/CT oceniane w całej badanej grupie.

Parametr	Wartość
SUVmax	13,0±6
SUVmean	7,0±3,5
TotalSUV	4905,0±6159,29
TLG	312,00±394,58
MTV	38,00±37,24
IFH	0,45±0,01

Dodatkowo grupę podzielono w zależności od rozpoznania histopatologicznego, zróżnicowania oraz stadium zaawansowania ocenianego w skali FIGO oraz obliczono średnie wartości parametrów w poszczególnych podgrupach.

Analiza parametrów biologicznych guza w zależności od typu histologicznego.

Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów pod względem rozpoznania histopatologicznego przedstawione są w Tabeli 14, natomiast najniższe w Tabeli 15.

Tabela 14. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak lity	15,6±8,2
SUVmean	Rak lity	8,0±4,1
TotalSUV	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	6369,8±9789,1
TLG	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	407,66±626,49
MTV	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	43,88±38,03
IFH	Rak gruczołowy	0,34±0,31

Tabela 15. Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak neuroendokrynnny	7,8±4,6
SUVmean	Rak neuroendokrynnny	4,3±2,3
TotalSUV	Rak neuroendokrynnny	759,1±642,6
TLG	Rak neuroendokrynnny	48,57±41,12
MTV	Rak neuroendokrynnny	13,11±10,67
IFH	Rak jasnokomórkowy	0,23±0,13

W raku gruczołowym, statystycznie istotne różnice zaobserwowano w wartościach parametru MTV ($p=0,02$) w odniesieniu do raka neuroendokrynnnego ($37,03\pm 20,84$ do $13,11\pm 10,67$).

Pomiędzy rakiem neuroendokrynnym oraz rakiem jasnokomórkowym wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów TotalSUV ($759,1\pm 642,6$ do $4145,4\pm 2327,8$; $p=0,03$), TLG ($48,58\pm 41,12$ do $265,31\pm 148,98$; $p=0,03$) oraz MTV ($13,11\pm 10,66$ do $33,58\pm 9,75$; $p=0,02$). Również w przypadku raka neuroendokrynnego oraz litego, zaobserwowano statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów TotalSUV ($759,1\pm 642,6$ do $5170,9\pm 2628,0$; $p=0,02$), TLG ($48,58\pm 41,12$ do $330,94\pm 168,19$; $p=0,02$) oraz MTV ($13,11\pm 10,66$ do $41,42\pm 23,51$; $p=0,03$).

W przypadku raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego znaleziono statystycznie istotne różnice pomiędzy wartościami IFH w odniesieniu do raka gruczołowego ($0,27\pm 0,10$ do $0,35\pm 0,31$; $p=0,009$).

Statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów SUVmax ($p=0,03$) oraz SUVmean ($p=0,05$) wykazano pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym (odpowiednio: $13,4\pm 4,9$ i $7,6\pm 3,0$) oraz rakiem neuroendokrynnym (odpowiednio: $7,8\pm 4,6$ i $4,3\pm 2,3$).

Nie wykazano korelacji pomiędzy żadnymi z powyższych parametrów.

Analiza parametrów biologicznych guza w zależności od zróżnicowania:

Najwyższe średnie wartości w zależności od zróżnicowania przedstawione są w Tabeli 16, natomiast najniższe w Tabeli 17.

Tabela 16. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	G3	13,8±6,7
SUVmean	G1	7,8±4,5
TotalSUV	G1	6442,7±8261,2
TLG	G1	412,29±528,69
MTV	G3	41,22±45,46
IFH	G1	0,33±0,29

Tabela 17. Najniższe średnie wartości w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	Brak określonego stopnia zróżnicowania	11,7±6,0
SUVmean	Brak określonego stopnia zróżnicowania	6,7±4,0
TotalSUV	Brak określonego stopnia zróżnicowania	4086,9±5095,2
TLG	Brak określonego stopnia zróżnicowania	261,27±326,30
MTV	Brak określonego stopnia zróżnicowania	34,21±31,33
IFH	G3	0,31±0,16

Statystycznie istotne różnice w wartościach SUVmax ($p=0,01$) oraz SUVmean ($p=0,01$) wykazano pomiędzy stopniem zróżnicowania G2 (odpowiednio: 13,3±5,5 i 7,7±3,0) a pacjentkami bez określonego stopnia zróżnicowania (odpowiednio: 11,7±6,0 i 6,7±4,0). Dodatkowo wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach IFH

($p=0,007$) w stopniu zróżnicowania G2 ($0,26\pm 0,10$) w odniesieniu do stopnia zróżnicowania G3 ($0,31\pm 0,16$).

Wartości parametru SUVmax były statystycznie istotnie różne ($p=0,03$) pomiędzy stopniem zróżnicowania G3 ($13,8\pm 6,8$) a pacjentkami bez określonego stopnia ($11,7\pm 6,0$).

Analiza parametrów biologicznych guza w zależności od stopnia zaawansowania FIGO:

Średnie wartości najwyższych parametrów w zależności od stadium zaawansowania przedstawiono w Tabeli 18, natomiast najniższe średnie wartości w Tabeli 19.

Tabela 18. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	IVB	$16,1\pm 8,7$
SUVmean	IVB	$8,7\pm 5,1$
TotalSUV	IV	$9165,6\pm 10519,4$
TLG	IV	$586,41\pm 673,39$
MTV	IV	$64,96\pm 57,70$
IFH	IB	$0,36\pm 0,22$

Tabela 19. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	IB1	$6,6\pm 2,3$
SUVmean	IB1	$3,7\pm 1,3$
TotalSUV	IB1	$506,0\pm 382,4$
TLG	IB1	$29,62\pm 25,51$
MTV	IB1	$8,30\pm 4,12$
IFH	IVA	$0,23\pm 0,05$

Stadium IB

W stadium IB znaleziono statystycznie istotne różnice w odniesieniu do stadia IB2 w wartościach parametrów SUVmax ($7,4 \pm 2,7$ do $13,1 \pm 4,2$; $p=0,0008$), SUVmean ($7,4 \pm 2,7$ do $7,3 \pm 2,3$; $p=0,004$), TotalSUV ($1089,5 \pm 1345,3$ do $4173,2 \pm 2768,4$; $p=0,0005$), TLG ($69,72 \pm 86,10$ do $267,09 \pm 177,18$; $p=0,004$) oraz MTV ($13,63 \pm 12,59$ do $35,62 \pm 15,46$; $p=0,0003$). Dodatkowo wartości SUVmax oraz SUVmean wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy stadium IB (odpowiednio: $7,4 \pm 2,7$ i $7,4 \pm 2,7$) i stadium II: SUVmax ($11,7 \pm 4,0$; $p=0,03$), SUVmean ($6,6 \pm 2,2$; $p=0,02$) oraz stadium IIA: SUVmax ($11,3 \pm 3,1$; $p=0,006$), SUVmean ($6,6 \pm 2,3$; $p=0,03$).

Wartości parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV okazały się być statystycznie istotne pomiędzy stadium IB (odpowiednio: $1089,5 \pm 1345,3$; $69,72 \pm 86,10$ i $13,63 \pm 12,59$) i stadium IIA2: TotalSUV ($3867,1 \pm 739,38$; $p=0,01$), TLG ($247,5 \pm 47,3$; $p=0,01$), MTV ($34,75 \pm 5,01$; $p=0,04$) oraz stadium III: TotalSUV ($3840,9 \pm 1826,35$; $p=0,01$), TLG ($245,82 \pm 116,89$; $p=0,01$), MTV ($43,15 \pm 17,95$; $p=0,007$).

Wykazano statystycznie istotne różnice we wszystkich wartościach ocenianych parametrów pomiędzy stadium IB i IIB: SUVmax ($7,4 \pm 2,7$ i $14,1 \pm 6,6$; $p=0,0001$), SUVmean ($4,5 \pm 1,8$ do $7,8 \pm 3,4$; $p=0,0001$), TotalSUV ($1089,5 \pm 1345,3$ do $4437,8 \pm 5430,9$; $p=0,02$), TLG ($69,72 \pm 86,10$ do $281,59 \pm 348,53$; $p=0,02$), MTV ($13,62 \pm 12,59$ do $31,73 \pm 25,88$; $p=0,007$) oraz IFH ($0,36 \pm 0,22$ do $0,28 \pm 0,08$; $p=0,006$). Dodatkowo wszystkie wartości ocenianych parametrów okazały się być istotne pomiędzy stadium IB oraz IIIB: SUVmax ($13,0 \pm 5,6$; $p=0,0001$), SUVmean ($7,4 \pm 3,6$; $p=0,0001$), TotalSUV ($5295,1 \pm 6354,3$; $p=0,008$), TLG ($335,58 \pm 407,02$; $p=0,01$), MTV ($42,53 \pm 41,27$; $p=0,006$), IFH ($0,26 \pm 0,11$; $p=0,003$) oraz pomiędzy stadium IB i IV: SUVmax ($14,3 \pm 6,4$; $p=0,0002$), SUVmean ($8,4 \pm 4,0$; $p=0,0008$), TotalSUV ($9165,59 \pm 10519,35$; $p=0,004$), TLG ($586,41 \pm 637,39$; $p=0,004$), MTV ($64,96 \pm 57,70$; $p=0,001$) oraz IFH ($0,25 \pm 0,03$; $p=0,04$).

Wartości parametrów SUVmax, SUVmean, TotalSUV, TLG oraz MTV okazały się być istotne pomiędzy stadium IB a stadium IIB2: SUVmax ($18,1 \pm 0,3$; $p < 0,0001$), SUVmean ($10,9 \pm 0,8$, $p=0,03$), TotalSUV ($10760,8 \pm 4129,6$; $p < 0,0001$), TLG ($688,70 \pm 264,30$; $p < 0,0001$), MTV ($64,48 \pm 29,12$; $p=0,0002$). Dodatkowo statystycznie istotne różnice

w wartościach powyższych parametrów wykazano pomiędzy stadium IB i IIIA, IVA oraz IVB (Tabela 20).

Tabela 20. Wartości ocenianych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB.

Parametr	Stadium		
	IIIA	IVA	IVB
SUVmax	11,2±1,8 (p=0,02)	13,6±6,2 (p=0,003)	16,1±8,7 (p<0,0001)
SUVmean	6,6±1,2 (p=0,03)	7,7±3,0 (p=0,004)	8,7±5,1 (p=0,003)
TotalSUV	5680,9±2720,1 (p<0,0001)	8267,4±7481,1 (p=0,001)	7516,2±7051,9 (p=0,001)
TLG	363,57±174,09 (p<0,0001)	529,10±478,80 (p=0,001)	481,04±451,32 (p=0,001)
MTV	54,43±21,36 (p<0,0001)	63,99±50,22 (p=0,001)	51,33±33,36 (p=0,0002)

Stadium IB1

Wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach wszystkich ocenianych parametrów pomiędzy stadium IB1 SUVmax (6,6±2,3), SUVmean (3,7±1,3), TotalSUV (506,0±382,4), TLG (29,62±25,51), MTV (8,30±4,12), IFH (0,41±0,21) oraz IB2, IIB, IIIB, IV oraz IVB (Tabela 21).

Tabela 21. Wartości ocenianych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadium IB1.

Parametr	Stadium				
	IB2	IIB	IIIB	IV	IVB
SUVmax	13,3±4,2 (p<0,0001)	14,1±6,6 (p<0,0001)	13,0±5,6 (p<0,0001)	14,3±6,4 (p=0,0002)	16,1±8,7 (p<0,0001)
SUVmean	7,3±2,3 (p<0,0001)	7,8±3,4 (p<0,0001)	7,4±3,6 (p<0,0001)	8,4±4,0 (p=0,0002)	8,7±5,1 (p=0,002)
TotalSUV	4173,2±2768,4 (p<0,0001)	4437,8±5430,9 (p=0,01)	5295,1±6354,3 (p=0,007)	9165,6±10519,4 (p=0,005)	7516,2±7051,9 (p=0,002)
TLG	267,09±177,18 (p<0,0001)	281,59±348,53 (p=0,01)	335,58±407,02 (p=0,007)	586,41±673,39 (p=0,006)	481,04±451,32 (p=0,001)
MTV	35,62±15,46 (p<0,0001)	31,73±25,88 (p=0,001)	42,53±41,27 (p=0,003)	64,96±57,70 (p=0,001)	51,33±33,36 (p=0,0001)
IFH	0,24±0,05 (p=0,007)	0,28±0,08 (p<0,001)	0,26±0,11 (p<0,0001)	0,25±0,03 (p=0,002)	0,25±0,04 (p=0,01)

Dodatkowo wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach ocenianych parametrów SUVmax, SUVmean, TotalSUV, TLG oraz MTV pomiędzy stadium IB1 a: IIA, IIB2, III, IIIA i IVA (Tabela 22).

Tabela 22. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB1.

Parametr	Stadium				
	IIA	IIB2	III	IIIA	IVA
SUVmax	11,3±3,1 (p=0,002)	18,1±0,3 (p<0,0001)	10,0±3,0 (p=0,03)	11,3±1,8 (p=0,002)	13,6±6,2 (p=0,002)
SUVmean	6,6±2,3 (p=0,002)	10,9±0,8 (p<0,0001)	5,6±1,7 (p=0,02)	6,6±1,2 (p=0,007)	7,2±3,0 (p<0,0001)
TotalSUV	2840,1±3306,8 (p=0,02)	10760,8±4129,7 (p<0,0001)	3840,9±1826,4 (p<0,0001)	5680,9±2720,1 (p<0,0001)	8267,4±7481,1 (p=0,001)
TLG	181,90±211,51 (p=0,02)	688,70±264,30 (p<0,0001)	245,82±116,89 (p<0,0001)	363,57±174,09 (p<0,0001)	529,10±478,80 (p=0,001)
VOL	23,62±19,47 (p=0,01)	64,48±29,12 (p<0,0001)	43,15±17,95 (p<0,0001)	54,43±21,36 (p<0,0001)	63,99±50,22 (p<0,0001)

W analizowanym stadium znaleziono również statystycznie istotne różnice w wartościach SUVmax, SUVmean, TotalSUV oraz TLG pomiędzy IB1 SUVmax (6,6±2,3), SUVmean (3,7±1,3), TotalSUV (506,0±382,4), TLG (29,62±25,51) a stadium II oraz IIA2 (Tabela 23).

Tabela 23. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB1.

Parametr	Stadium	
	II	IIA2
SUVmax	11,7±4,0 (p=0,001)	11,5±3,5 (p=0,02)
SUVmean	6,6±2,2 (p=0,0007)	7,3±2,4 (p=0,005)
TotalSUV	1018,5±735,5 (p=0,04)	3867,1±739,4 (p<0,0001)
TLG	65,19±48,22 (p=0,03)	247,49±47,32 (p<0,0001)

Stadium IB2

Statystycznie istotne różnice w wartościach TotalSUV, TLG, MTV oraz IFH odnotowano pomiędzy stadium IB2 (odpowiednio: 4173,2±2768,4 i 267,09±177,18 i 35,62±15,46 i 0,24±0,05) oraz stadium II: TotalSUV (1018,5±753,5; p=0,003), TLG (65,19±48,22; p=0,003), MTV (10,97±11,74; p=0,0005) oraz IFH (0,35±0,17; p=0,04).

Dodatkowo istotne statystycznie różnice (p=0,04) otrzymano w wartości parametru IFH pomiędzy stadium IB2 (0,24±0,05) i IIA2 (0,35±0,12).

Wartości parametru SUVmean wykazały statystyczną istotność (p=0,03) tylko pomiędzy stadium IB2 (7,3±2,3) oraz IIB2 (10,9±0,8).

Stadium II

Wartości parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV okazały się być istotne pomiędzy stadium II (odpowiednio: 1018,5±753,5; 65,19±48,22 i 10,97±11,74) a stadiami: IIA, III, IIIA oraz IVA (Tabela 24).

Tabela 24. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadium II.

Parametr	Stadium			
	IIA	III	IIIA	IVA
TotalSUV	2840,1±3306,8 (p=0,05)	3840,9±1826,4 (p=0,001)	5680,9±2720,1 (p=0,0004)	8267,4±7481,1 (p=0,01)
TLG	181,90±211,51 (p=0,04)	245,82±116,89 (p=0,001)	363,57±174,09 (p=0,0004)	529,10±478,80 (p=0,01)
MTV	34,75±5,01 (p=0,02)	43,15±17,95 (p=0,0009)	54,43±21,36 (p=0,0005)	63,99±50,22 (p=0,008)

Statystycznie istotne różnice pomiędzy wartościami parametrów TotalSUV, TLG, MTV oraz IFH odnotowano pomiędzy stadium II (odpowiednio: 1018,5±753,5; 65,19±48,22; 10,97±11,74 i 0,35±0,17) oraz IIIB, IV i IVB (Tabela 25).

Tabela 25. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadium II.

Parametr	Stadium		
	IIIB	IV	IVB
TotalSUV	5295,1±6354,3 (p=0,04)	9165,6±10519,4 (p=0,03)	7516,2±7051,9 (p=0,01)
TLG	335,58±407,02 (p=0,05)	586,41±673,39 (p=0,03)	481,04±451,32 (p=0,01)
MTV	42,53±41,27 (p=0,02)	64,96±57,70 (p=0,01)	51,33±33,36 (p=0,002)
IFH	0,26±0,11 (p=0,03)	0,25±0,03 (p=0,02)	0,25±0,04 (p=0,05)

Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy stadium II a IIIB2 w wartościach parametrów SUVmax (11,7±4,0 do 18,1±0,3; p=0,04), SUVmean (6,6±2,2 do 10,9±0,8;

$p=0,04$), TotalSUV ($1018,5\pm753,5$ do $10760,8\pm4129,7$; $p<0,0001$), TLG ($65,19\pm48,22$ do $688,70\pm264,30$; $p<0,0001$) oraz MTV ($10,97\pm11,74$ do $64,48\pm29,12$; $p<0,0001$).

Dodatkowo wartości parametrów MTV oraz IFH okazały się być istotne ($p=0,02$ i $p=0,03$) pomiędzy stadium II (odpowiednio: $10,97\pm11,74$ i $0,35\pm0,17$) oraz stadium IIB (odpowiednio: $31,73\pm25,88$ i $0,28\pm0,08$).

Stadium IIA

Tylko wartości parametru SUVmax okazały się być istotne ($p=0,003$) pomiędzy stadium IIA ($11,3\pm3,1$) i IIB2 ($18,1\pm0,3$).

Stadium IIA2

W analizowanym stadium statystycznie istotne różnice ($p=0,006$) w otrzymanych wartościach reprezentował jedynie parametr IFH w odniesieniu do stadia IV ($0,35\pm0,12$ do $0,25\pm0,03$).

Stadium IIB

Wartości parametru MTV okazały się być istotne pomiędzy stadium IIB ($31,73\pm25,88$) a stadium IIIB ($42,53\pm41,27$; $p=0,02$) oraz stadium IVA ($63,99\pm50,22$; $p=0,006$).

Dodatkowo w stadium IIB wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV (odpowiednio: $4437,8\pm5430,9$; $281,59\pm348,53$ i $31,73\pm25,88$) w odniesieniu do stadia IV: TotalSUV ($9165,6\pm10519,4$; $p=0,003$), TLG ($586,41\pm673,39$; $p=0,003$) i MTV ($64,96\pm57,70$; $p<0,0001$).

Stadium IIIB

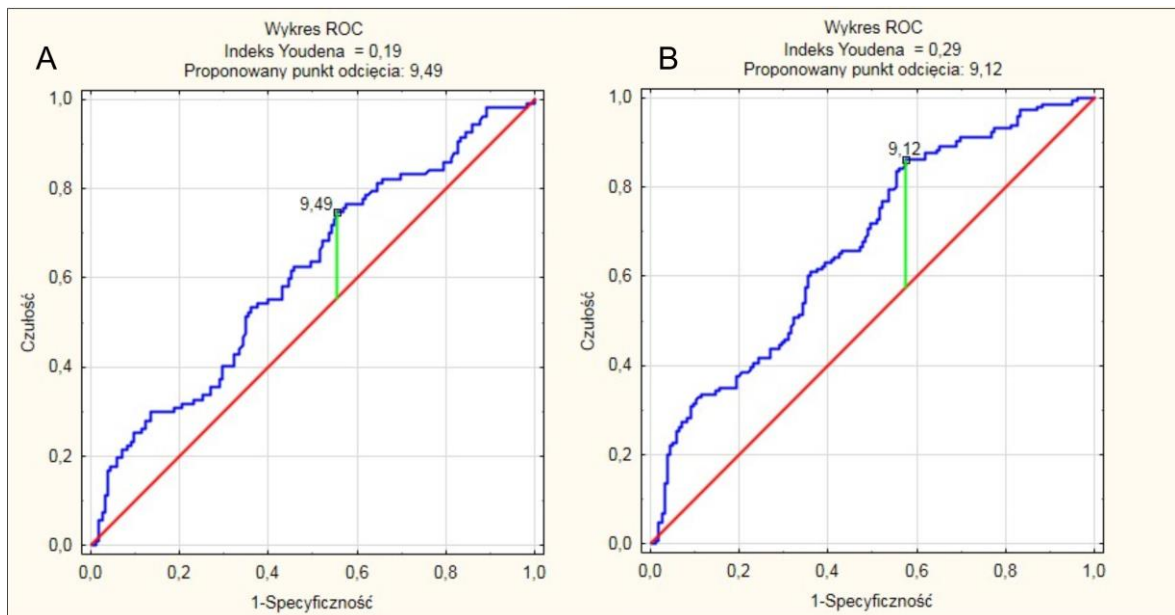
Jedynie w wartościach parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy stadium IIIB (odpowiednio: $5295,1\pm6354,3$; $335,58\pm407,02$ i $42,53\pm41,27$) i stadium IV: TotalSUV ($9165,6\pm10519,4$; $p=0,01$), TLG ($586,41\pm673,39$; $p=0,01$) oraz MTV ($64,96\pm57,70$; $p=0,02$).

W stadiach IIB2, II, IIIA oraz IV nie wykazano statystycznie istotnych różnic w wartościach otrzymanych parametrów.

Analiza ROC

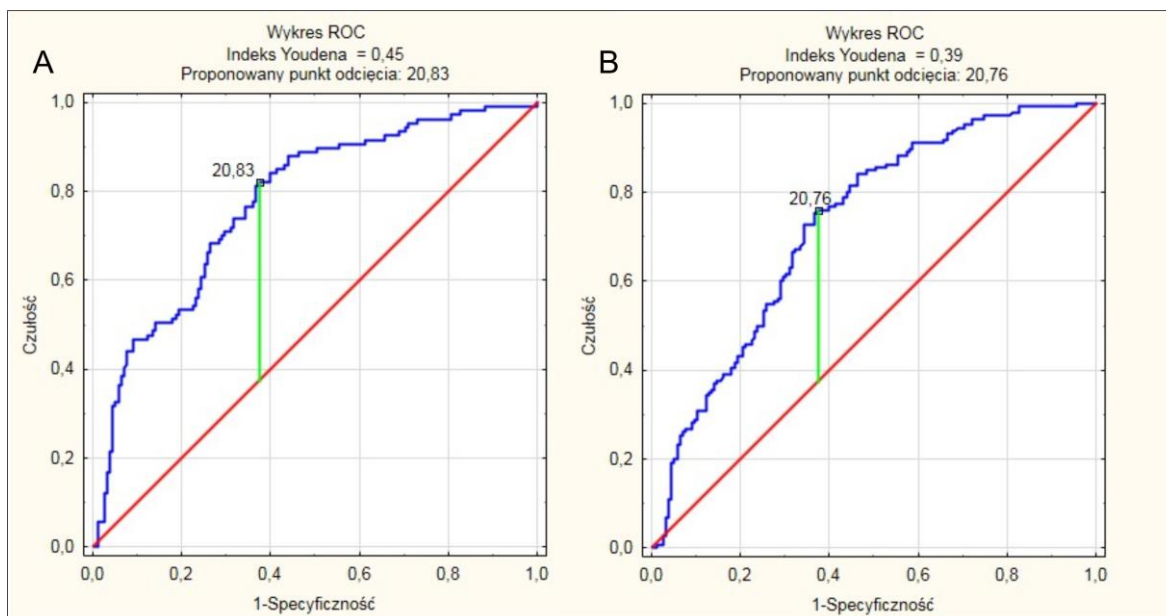
Wykonano analizę dla wszystkich parametrów, by wyznaczyć optymalny punkt odcięcia mogący sugerować rozsiew choroby. W tym celu użyto krzywej ROC i porównano pacjentki z chorobą ograniczoną tylko do obszaru szyjki macicy oraz pozostałe, u których wykryto rozsiew do węzłów chłonnych i przerzuty odległe.

Dla wartości SUVmax punkt odcięcia sugerujący rozsiew choroby do regionalnych węzłów chłonnych został wyznaczony na 9,12 z czułością wynoszącą 86% oraz specyficznością 47% (A), natomiast punkt determinujący rozsiew pozawęzłowy został określony na 9,49 - czułość 75%, specyficzność 44% (B) (Ryc. 24).



Rycina 24. Analiza ROC – punkt odcięcia dla SUVmax dla rozsiewu węzłowego (A) oraz pozawęzłowego (B) dla całej grupy.

Taką samą analizę przeprowadzono dla parametru MTV, gdzie punkt odcięcia dla rozsiewu węzłowego (A) wyznaczono na $20,76\text{cm}^3$ (czułość 76%, specyficzność 67%) oraz $20,83\text{cm}^3$ dla rozsiewu pozawęzłowego (B) (czułość 82%, specyficzność 63%) (Ryc. 25).



Rycina 25. Analiza ROC – punkt odcięcia dla MTV w rozszew węzłowym (A) oraz pozawęzłowym (B).

Pozostałe parametry oceniane w niniejszej pracy, ich punkty, czułość oraz specyficzność zostały przedstawione w Tabeli 26 dla rozszew węzłowego oraz w Tabeli 27 dla rozszew pozawęzłowego.

Tabela 26. Analiza ROC dla rozszew węzłowego.

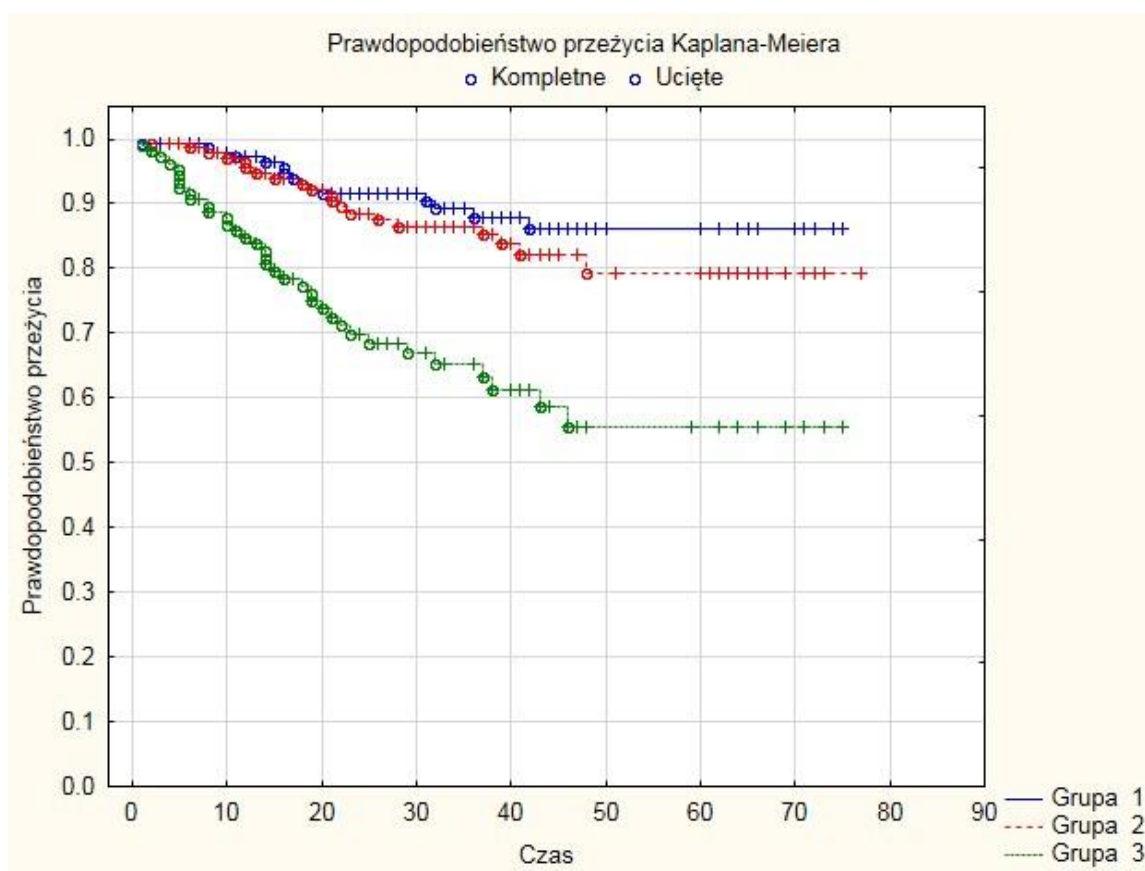
Parametr	Czułość	Specyficzność	Punkt odcięcia
SUVmean	33%	97%	9,4
TLG	68%	75%	191,30
TotalSUV	69%	74%	2989,0
IFH	98%	23%	0,20

Tabela 27. Analiza ROC dla rozszew pozawęzłowego.

Parametr	Czułość	Specyficzność	Punkt odcięcia
SUVmean	78%	42%	5,3
TLG	65%	77%	251,21
TotalSUV	65%	77%	3362,6
IFH	53%	74%	0,27

Analiza Kaplana-Meier'a

W odniesieniu do podziału na grupy wykonano krzywą przeżycia Kaplana-Meier'a, która wykazała, iż stadium zaawansowania choroby ma istotny ($p < 0,001$) wpływ na przeżycie pacjentek - chore z chorobą ograniczoną tylko do szyjki macicy mają najwyższy odsetek przeżyć, w porównaniu do pozostałych grup. 3-letnie przeżycie w grupie I wyniosło 88%, w grupie II 85%, podczas gdy w grupie III 66%, natomiast 5-letnie przeżycie odpowiednio: 86%, 80% i 55% (Ryc. 26).



Rycina 26. Krzywa przeżycia w zależności od stadium zaawansowania ustalonego za pomocą badania ^{18}F -FDG-PET/CT.

Podsumowanie części 6.1.

Najwyższe średnie wartości parametru SUVmax obserwowane były w raku litym ($15,6 \pm 8,2$), stopniu zróżnicowania G3 ($13,8 \pm 6,7$) oraz w stadium IVB ($16,1 \pm 8,7$). Dla parametru SUVmean najwyższe wartości odnotowano również w raku litym ($8,0 \pm 4,1$), stopniu zróżnicowania G1 ($7,8 \pm 4,5$) oraz stadium IVB ($8,7 \pm 5,1$). Parametry TotalSUV

oraz TLG wykazywały najwyższe wartości w przypadku raka gruczołowo płaskonabłonkowego (odpowiednio $6369,8 \pm 9789,1$ i $407,7 \pm 626,5$), stopniu zróżnicowania G1 (odpowiednio $6442,7 \pm 8261,2$ i $412,3 \pm 528,7$) i stadium IV (odpowiednio $9165,6 \pm 10519,4$ i $586,41 \pm 673,39$). Również w przypadku parametru MTV najwyższe średnie wartości odnotowano w raku gruczołowo-płaskonabłonkowym ($43,9 \pm 38,0$), stopniu zróżnicowania G3 ($41,22 \pm 45,46$) oraz stadium IV ($64,96 \pm 57,7$). Heterogenność guza pierwotnego charakteryzowała się najwyższymi wartościami w raku gruczołowym ($0,34 \pm 0,30$), stopniu zróżnicowania G1 ($0,33 \pm 0,29$) oraz w przypadku stadia IB ($0,36 \pm 0,22$).

W raku neuroendokrynnym, u pacjentek bez określonego stopnia zróżnicowania oraz w stadium IB1, zaobserwowano najniższe średnie wartości wszystkich ocenianych parametrów, prócz heterogenności, która była najniższa w raku jasnokomórkowym ($0,23 \pm 0,13$), stopniu zróżnicowania G3 ($0,31 \pm 0,16$) oraz stadium IVA ($0,23 \pm 0,05$).

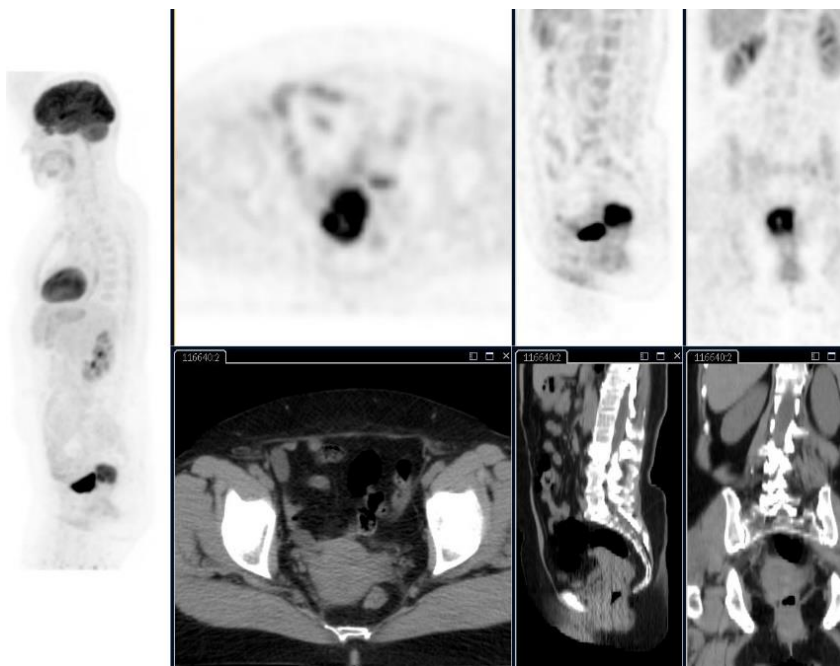
Najwięcej statystycznie istotnych różnic w wartościach analizowanych parametrów biologicznych guza pierwotnego wykazano w raku neuroendokrynnym, w stopniu zróżnicowania nowotworu G2 oraz w niższych stadiach zaawansowania wg skali FIGO (IB2, IB1 oraz II).

Analiza przy użyciu krzywych ROC wykazała, że parametrem najlepiej determinującym rozsiew zarówno węzłowy (czułość 68%, specyficzność 75%) jak i pozawęzłowy (czułość 65%, specyficzność 77%) jest parametr TLG.

Dodatkowo potwierdzono słuszność tezy stawianej przez niektórych autorów [15], iż stopień zaawansowania procesu nowotworowego w istotny sposób ($p < 0,001$) wpływa na przeżycie pacjentek.

5.2. Analiza parametrów biologicznych guza w grupie I

W grupie gdzie choroba była ograniczona tylko do szyjki macicy (155 pacjentek, Ryc. 27) wartości średnie przedstawiały się następująco: wiek 59 ± 12 lat, BMI 26 ± 6 , aktywność radiofarmaceutyku $333 \pm 66,6$ MBq i poziom glukozy 97 ± 29 mg/dL.



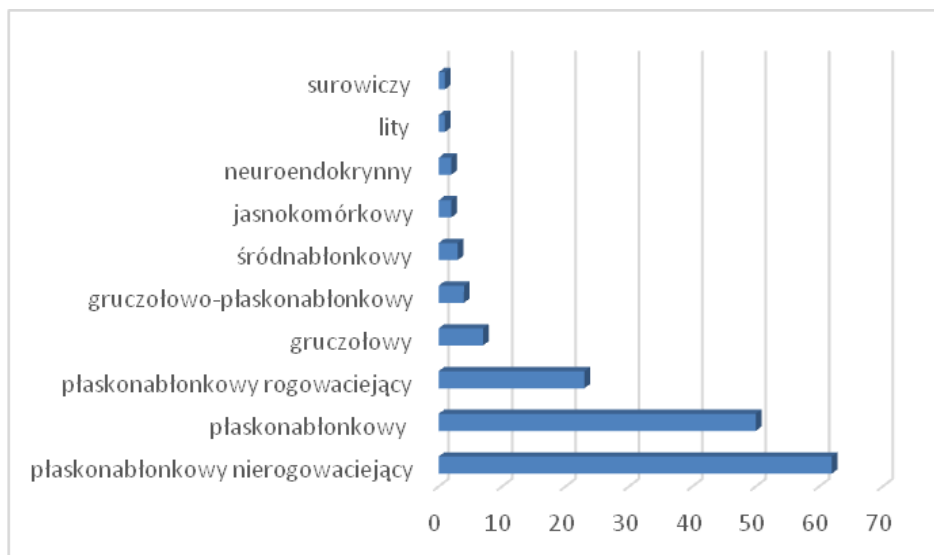
Rycina 27. Patologiczna aktywność radiofarmaceutyku w obszarze szyjki macicy.
 Źródło: Materiał własny.

Wartości średnie ocenianych parametrów zostały przedstawione w Tabeli 28.

Tabela 28. Wartości ocenianych parametrów w grupie ograniczonej do szyjki macicy.

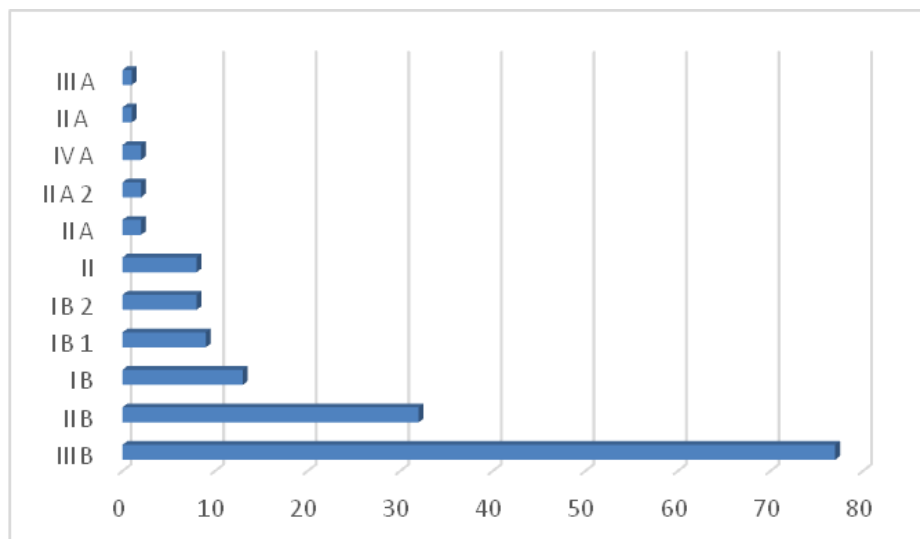
Parametr	Wartość
SUVmax	11,0±5,8
SUVmean	6,0±3,5
TotalSUV	2903,0±5322,1
TLG	182,00±339,23
MTV	26,00±35,71
IFH	0,25 ±0,05

Najczęstszym typem histologicznym w interpretowanej grupie był rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (62) oraz rak płaskonabłonkowy (50). Poza tym, rozpoznano również: raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego (23), raka gruczołowego (7), raka gruczołowo-płaskonabłonkowego (3), raka śródnabłonkowego (3), raka jasnokomórkowego (2), raka neuroendokrynnego (2). Odnotowano również pojedynczy przypadek raka surowiczego oraz raka litego (Ryc. 28).



Rycina 28. Rozpoznania histopatologiczne występujące w grupie z chorobą ograniczoną do szyjki macicy.

Określając stadium zaawansowania wg skali FIGO najczęściej wykazano stadium IIIB (77) oraz IIB (32). Prócz tego, w analizowanej grupie wykazano również stadium IB (13), IB1 (9), IB2 (8) oraz II (8). Stadium IIA, IIA2 oraz IVA zaobserwowano u 2 pacjentek oraz pojedynczo stadium IIA1 oraz IIIA (Ryc. 29).



Rycina 29. Stadium zaawansowania wg FIGO w analizowanej grupie.

W odniesieniu do stopnia zróżnicowania, największą liczbę pacjentek stanowiły te, u których wykryto stopień G2 (65) oraz te, u których nie udało się ustalić stopnia zróżnicowania (57). Stopień G3 wykryto u 25 chorych a stopień G1 u 8.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem rozpoznania histopatologicznego:

Najwyższe średnie wartości parametrów SUVmax, SUVmean oraz TotalSUV odnotowano u pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym nierogowacjącym. Parametry TLG i MTV wykazywały najwyższe wartości w raku śródnabłonkowym, natomiast wartość parametru IFH była najwyższa w raku jasnokomórkowym. Charakterystyka wymienionych parametrów została przedstawiona w Tabeli 29, podczas gdy najniższe średnie wartości dla analizowanych parametrów w odniesieniu do rozpoznania histopatologicznego przedstawiono w Tabeli 30.

Tabela 29. Najwyższe średnie wartości parametrów w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak płaskonabłonkowy nierogowacjący	13,3±7,3
SUVmean	Rak płaskonabłonkowy nierogowacjący	7,5±4,8
TotalSUV	Rak płaskonabłonkowy nierogowacjący	3749,1±7336,6
TLG	Rak śródnabłonkowy	258,03±112,34
MTV	Rak śródnabłonkowy	48,25±7,21
IFH	Rak jasnokomórkowy	0,35±0,13

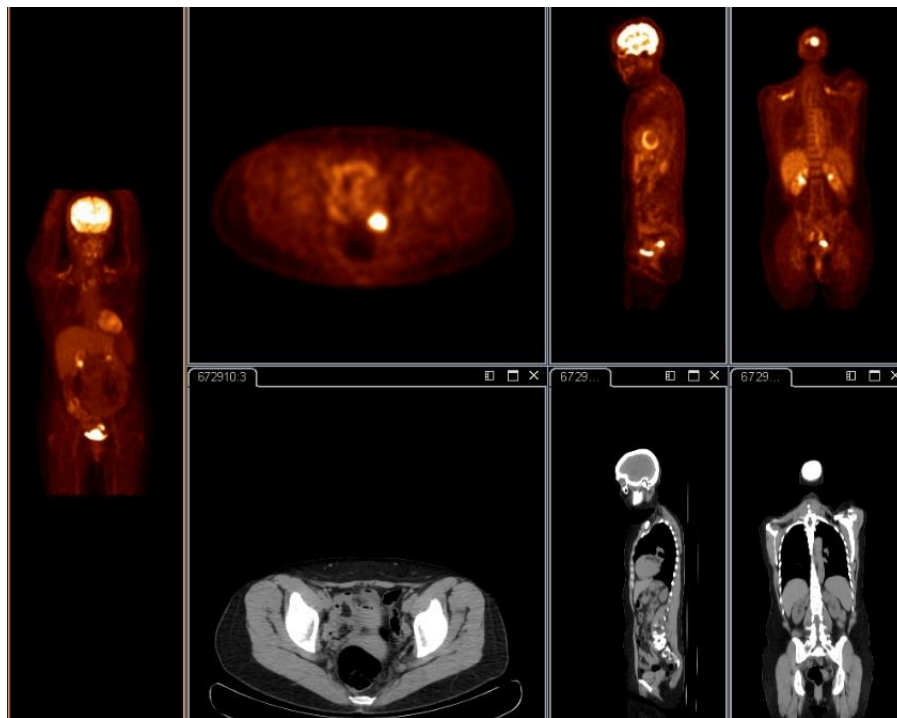
Tabela 30. Najniższe średnie wartości parametrów w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak gruczołowy	8,1±3,6
SUVmean	Rak gruczołowy	5,0±2,3
TotalSUV	Rak neuroendokryny	233,6±35,1
TLG	Rak neuroendokryny	14,95±2,24
MTV	Rak neuroendokryny	4,3±2,97
IFH	Rak gruczołowy	0,25±0,05

Przykład pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym nierogowacjącym został przedstawiony na Rycinie 30, natomiast pacjentki z rakiem neuroendokrynym na Rycinie 31.

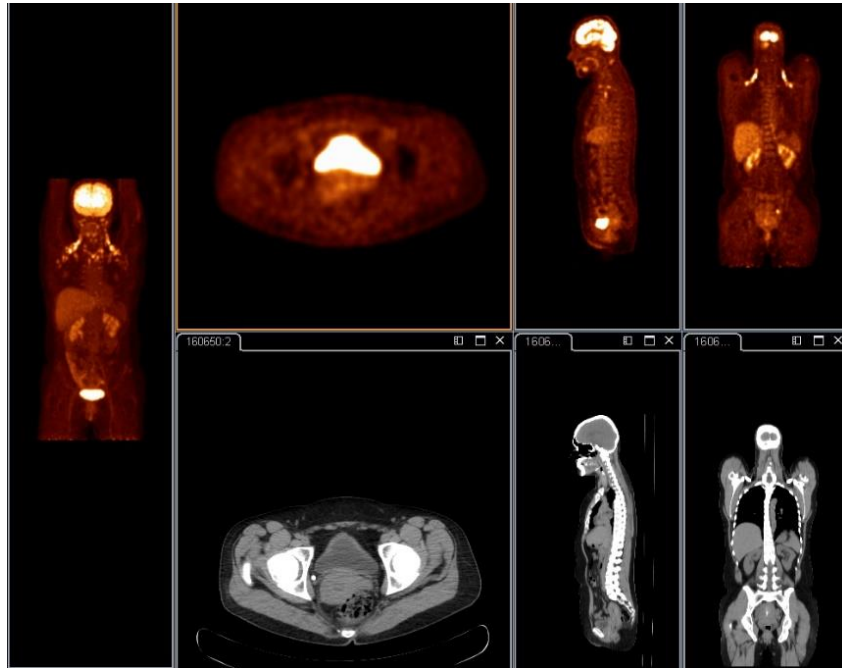
Statystycznie istotne różnice wartości parametru SUVmax zaobserwowano pomiędzy rakiem gruczołowym ($8,1\pm 3,6$) i rakiem neuroendokrynnym ($8,6\pm 7,8$) ($p < 0,0001$).

W raku płaskonabłonkowym nierogowaciejącym wykazano statystycznie istotne różnice) w wartościach parametrów SUVmax ($13,3\pm 7,3$) oraz SUVmean ($7,5\pm 4,8$) w odniesieniu do raka płaskonabłonkowego: SUVmax ($9,4\pm 3,6$; $p = 0,0007$) i SUVmean ($5,4\pm 2,0$; $p = 0,004$).



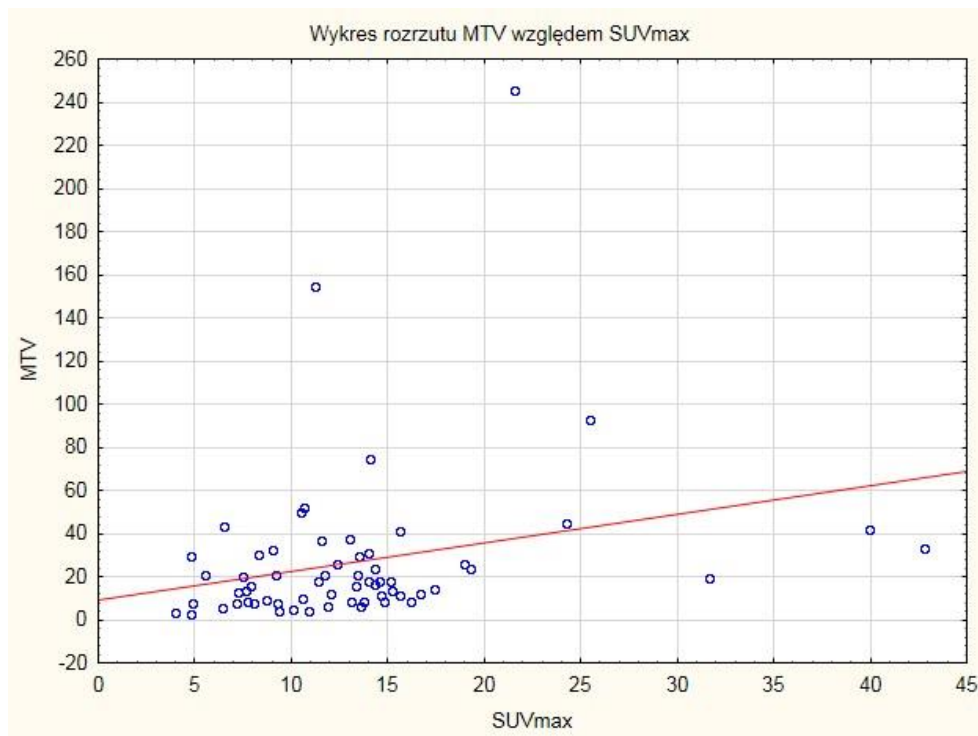
Rycina 30. Pacjentka z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym nierogowaciejącym. Źródło: Materiał własny.

Dodatkowo wartość SUVmax ($11,6\pm 3,9$) w raku płaskonabłonkowym rogowaciejącym wykazała statystycznie istotne różnice w nawiązaniu do raka gruczołowego ($8,1\pm 3,6$; $p = 0,05$) oraz raka płaskonabłonkowego ($9,4\pm 3,6$; $p = 0,03$).



Rycina 31. Pacjentka z rozpoznaniem raka neuroendokrynnego. Źródło: Materiał własny.

Silną ujemną korelację zaobserwowano pomiędzy wartością SUVmax a MTV ($r=-0.99$) (Ryc. 32) oraz SUVmean a MTV ($r=-0.94$).



Rycina 32. Wykres rozrzutu pomiędzy SUVmax i MTV.

Analiza parametrów biologicznych guza w zależności od zróżnicowania:

Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych SUVmax, SUVmean, MTV oraz IFH wykazano w stopniu G2, natomiast dla wartości TotalSUV oraz TLG w stopniu G3 (Tabela 31).

Tabela 31. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	G2	11,8±4,8
SUVmean	G2	6,7±2,5
TotalSUV	G3	3492,0±10148,3
TLG	G3	219,48±650,48
MTV	G2	28,88±40,29
IFH	G2	0,28±0,09

Najniższe wartości parametrów biologicznych guza pierwotnego uzyskano w stopniu G1 prócz parametru MTV, który był najniższy w przypadku grupy pacjentek bez ustalonego stopnia zróżnicowania (Tabela 32).

Tabela 32. Najniższe średnie wartości parametrów w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	G1	10,1±3,4
SUVmean	G1	5,9±1,9
TotalSUV	G1	2344,9±1659,2
TLG	G1	150,08±106,20
MTV	Brak określonego stopnia zróżnicowania	23,11±25,68
IFH	G1	0,27±0,02

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami ocenianych parametrów biologicznych guza pierwotnego a stopniem zróżnicowania nowotworu.

Analiza parametrów biologicznych guza w zależności od stadium zaawansowania FIGO:

Wszystkie interpretowane parametry wykazały najwyższe średnie wartości w stadium IVA, prócz parametru IFH, którego najwyższą wartość odnotowano w stadium IIB (Tabela 33).

Tabela 33. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów w odniesieniu do skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	IVA	18,4±10,1
SUVmean	IVA	10,1±5,0
TotalSUV	IVA	17773,0±2679,8
TLG	IVA	1137,48±171,51
MTV	IVA	123,45±43,87
IFH	IIB	0,3±0,07

Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych guza pierwotnego w odniesieniu do skali FIGO przedstawiono w Tabeli 34.

Tabela 34. Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	IB1	6,1±2,1
SUVmean	IB1	3,6±1,3
TotalSUV	IB1	525,0±453,3
TLG	IB1	33,60±29,01
MTV	II	7,16±2,88
IFH	IVA	0,23±0,01

Stadium IB1

Statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów SUVmax, SUVmean, TotalSUV, TLG oraz MTV wykazano pomiędzy stadium IB1 (odpowiednio: 6,1±2,1; 3,6±1,3; 525,0±453,3; 33,60±29,01 i 8,49±4,65) i stadiami: IB2, IIA2, IIB i IV (Tabela 35).

Tabela 35. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB1.

Parametr	Stadium			
	IB2	IIA2	IIB	IV
SUVmax	13,2±3,7 (p=0,0002)	11,5±3,5 (p=0,01)	12,4±6,8 (p=0,008)	18,4±10,1 (p=0,003)
SUVmean	7,3±1,9 (p=0,002)	7,3±2,4 (p=0,009)	6,5±2,1 (p=0,0004)	10,1±5,0 (p=0,002)
TotalSUV	3428,3±2192,8 (p=0,001)	3867,1±739,38 (p<0,0001)	2148,74±1710,81 (p<0,007)	17773,0±2679,84 (p<0,0001)
TLG	219,42±140,34 (p=0,001)	247,49±47,32 (p<0,0001)	137,51±109,48 (p=0,007)	1137,48±171,51 (p<0,0001)
MTV	30,89±15,42 (p=0,0008)	34,75±5,01 (p<0,0001)	21,09±17,17 (p=0,03)	123,45±43,87 (p<0,0001)

Dodatkowo wartości parametrów SUVmax oraz SUVmean okazały się być istotne pomiędzy stadium IB1 (SUVmax 6,1±2,1 i SUVmean 3,6±1,3) i stadium II: SUVmax (12,3±3,9; p=0,0009), SUVmean (7,0±2,1; p=0,001) oraz stadium IIB: SUVmax (11,7±5,7; p=0,005), SUVmean (6,8±4,4; p=0,03).

Wykazano również statystycznie istotne różnice (p=0,04) w wartości parametru SUVmax pomiędzy stadium IB1 (6,1±2,1) i stadium IIA (9,8±0,6).

Stadium IB

Podobnie jak w poprzednim stadium, również w stadium IB zaobserwowano statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów SUVmax ($6,7\pm 2,3$), SUVmean ($4,1\pm 1,6$), TotalSUV ($678,5\pm 685,1$), TLG ($43,41\pm 43,86$) oraz MTV ($10,48\pm 8,05$) w odniesieniu do stadia IB2, IIB oraz IVA (Tabela 36).

Tabela 36. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB.

Parametr	Stadium		
	IB2	IIB	IVA
SUVmax	$13,2\pm 3,7$ ($p=0,001$)	$12,4\pm 6,8$ ($p=0,004$)	$18,4\pm 10,1$ ($p=0,0009$)
SUVmean	$7,2\pm 1,9$ ($p=0,005$)	$6,5\pm 2,1$ ($p=0,002$)	$10,1\pm 5,0$ ($p=0,0020$)
TotalSUV	$3428,3\pm 2192,8$ ($p=0,0004$)	$2148,7\pm 1710,8$ ($p=0,004$)	$17773,0\pm 2679,8$ ($p<0,0001$)
TLG	$219,42\pm 140,34$ ($p=0,0004$)	$137,51\pm 109,48$ ($p=0,005$)	$1137,48\pm 171,51$ ($p<0,0001$)
MTV	$30,89\pm 15,42$ ($p=0,0007$)	$21,09\pm 17,17$ ($p=0,04$)	$123,45\pm 43,87$ ($p<0,0001$)

Wartości parametrów SUVmax oraz SUVmean wykazały statystyczną istotność pomiędzy stadium IB (odpowiednio: $6,7\pm 2,3$ i $4,1\pm 1,6$) a stadium II: SUVmax ($12,3\pm 3,9$; $p=0,0006$), SUVmean ($6,9\pm 2,1$; $p=0,02$) oraz stadium IIB: SUVmax ($11,7\pm 5,6$; $p=0,004$), SUVmean ($6,6\pm 2,9$; $p=0,005$).

Dodatkowo wartość parametru SUVmax była istotna ($p=0,05$) pomiędzy stadium IB ($6,7\pm 2,3$) a stadium IIA ($9,8\pm 0,6$).

Stadium IB2

W stadium IB2 jedyną statystycznie istotną różnicę wykazano w wartościach parametrów TotalSUV ($3428,3 \pm 2192,8$), TLG ($219,42 \pm 140,34$) oraz MTV ($30,89 \pm 15,42$) w odniesieniu do stadia IVA: TotalSUV ($17773,0 \pm 2679,8$; $p < 0,0001$), TLG ($1137,48 \pm 171,59$; $p < 0,0001$) oraz MTV ($123,45 \pm 43,87$; $p = 0,0005$).

Stadium II

Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV pomiędzy stadium II (odpowiednio: $815,2 \pm 472,9$; $51,17 \pm 30,27$ i $7,16 \pm 2,88$) a stadium IIA2, IIB oraz IVA (Tabela 37).

Tabela 37. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia II.

Parametr	Stadium		
	IIA2	IIB	IVA
TotalSUV	$3867,1 \pm 739,4$ ($p < 0,0001$)	$2148,7 \pm 1710,8$ ($p = 0,04$)	$17773,0 \pm 2679,8$ ($p < 0,0001$)
TLG	$247,49 \pm 47,32$ ($p < 0,0001$)	$137,51 \pm 109,48$ ($p = 0,04$)	$1137,48 \pm 171,51$ ($p < 0,0001$)
MTV	$34,75 \pm 5,01$ ($p < 0,0001$)	$21,09 \pm 17,17$ ($p = 0,03$)	$123,45 \pm 43,87$ ($p < 0,0001$)

Stadium IIA

Istotne różnice otrzymano jedynie w wartości SUVmax pomiędzy stadium IIA ($9,8 \pm 0,6$) a IIA2 ($11,5 \pm 3,5$; $p < 0,0001$).

Stadium IIB

Statystycznie istotne różnice zaobserwowano w wartości IFH pomiędzy stadium IIB ($0,30 \pm 0,08$) a stadium IIIB ($0,27 \pm 0,05$; $p = 0,003$).

Dodatkowo wykazano istotne różnice w wartościach TotalSUV, TLG oraz MTV pomiędzy stadium IIB (odpowiednio: $2148,7 \pm 1710,8$; $137,51 \pm 109,48$ i $21,09 \pm 17,17$), a stadium IVA: TotalSUV ($17773,0 \pm 2679,8$; $p < 0,0001$), TLG ($1137,48 \pm 171,51$; $p < 0,0001$) oraz MTV ($9123,45 \pm 43,87$; $p < 0,0001$).

Stadium IIIB

Wartości parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV wykazały istotność pomiędzy stadium IIIB (odpowiednio: $3680,44 \pm 6831,3$; $227,12 \pm 435,96$ i $31,59 \pm 44,60$) i stadium IVA: TotalSUV ($17773,0 \pm 2679,8$; $p < 0,004$), TLG ($1137,48 \pm 171,51$; $p < 0,004$) oraz MTV ($9123,45 \pm 43,87$; $p < 0,005$).

Podsumowanie części 6.2

Najwyższe wartości parametrów SUVmax, SUVmean oraz TotalSUV wykazano w raki płaskonabłonkowym nierogowacjącym, TLG oraz MTV w raku śródnabłonkowym, natomiast IFH osiągał najwyższą wartość w przypadku raka jasnokomórkowego. Najniższe wartości SUVmax, SUVmean oraz IFH wykazano w raku gruczołowym, natomiast wartości TotalSUV, TLG oraz MTV w raku neuroendokrynnym.

Analizując typ histologiczny guza pierwotnego, wartości parametru SUVmax wykazały najwięcej statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do pozostałych ocenianych parametrów.

Wszystkie interpretowane parametry wykazywały najwyższą wartość w stadium IVA, prócz wartości IFH, która była najwyższa w stadium IIB. Najniższe wartości MTV uzyskano w stadium II, natomiast IFH w stadium IVA. Najniższe wartości parametrów SUVmax, SUVmean, TotalSUV oraz TLG były charakterystyczne dla stadium IB1.

Dodatkowo większą liczbę statystycznie istotnych różnic zaobserwowano w niższych stadiach zaawansowania (IB1, IB2 oraz II).

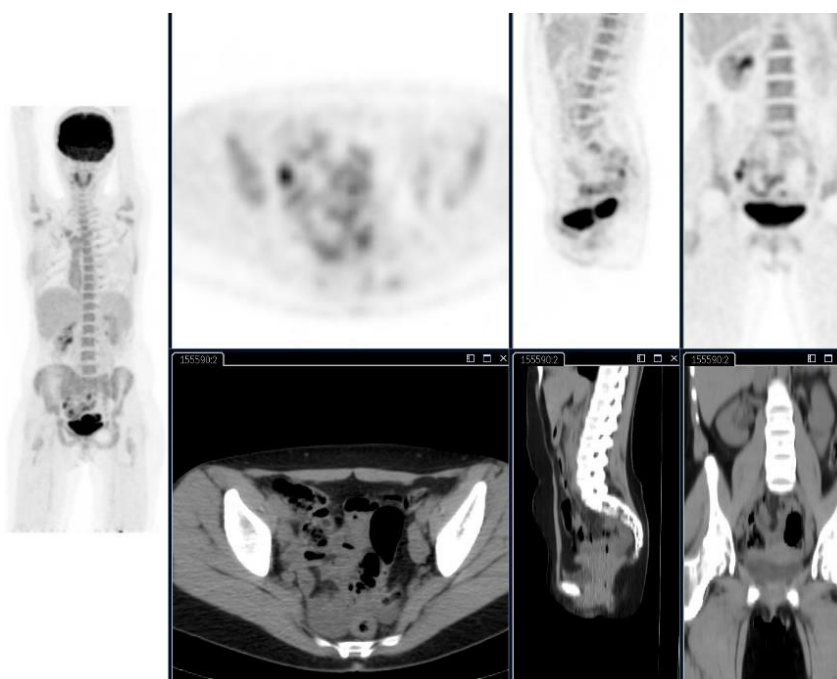
W stopniu G2 zróżnicowania nowotworu najwyższe wartości uzyskano w SUVmax, SUVmean, MTV oraz IFH, natomiast w stopniu zróżnicowania G3 najwyższe wartości osiągały parametry TotalSUV oraz TLG. Najniższe wartości SUVmax, SUVmean, TotalSUV, TLG i IFH uzyskano w stopniu G1. Wartości parametru MTV były najniższe w przypadku

pacjentek, u których nie udało się określić stopnia zróżnicowania nowotworu. Nie wykazano natomiast żadnych istotności w odniesieniu do stopnia zróżnicowania nowotworu w analizowanej grupie.

Wynik badania ^{18}F -FDG-PET/CT w przypadku 75 pacjentów (48%) był zgodny ze stadium zaawansowania określonym podczas pierwszej wizyty, natomiast u 80 pacjentek (52%) badanie ^{18}F -FDG-PET/CT zmieniło stadium zaawansowania na niższy.

5.3. Analiza parametrów biologicznych guza w grupie II

Średnie wartości podstawowych parametrów w grupie z zajęciem szyjki macicy i regionalnych węzłów chłonnych (145 pacjentek, Ryc. 33) wyniosły: wiek 54 ± 11 lat, BMI 26 ± 6 , aktywność radiofarmaceutyku $330\pm 70,3\text{MBq}$, natomiast poziom glukozy $92\pm 17\text{mg/dL}$.



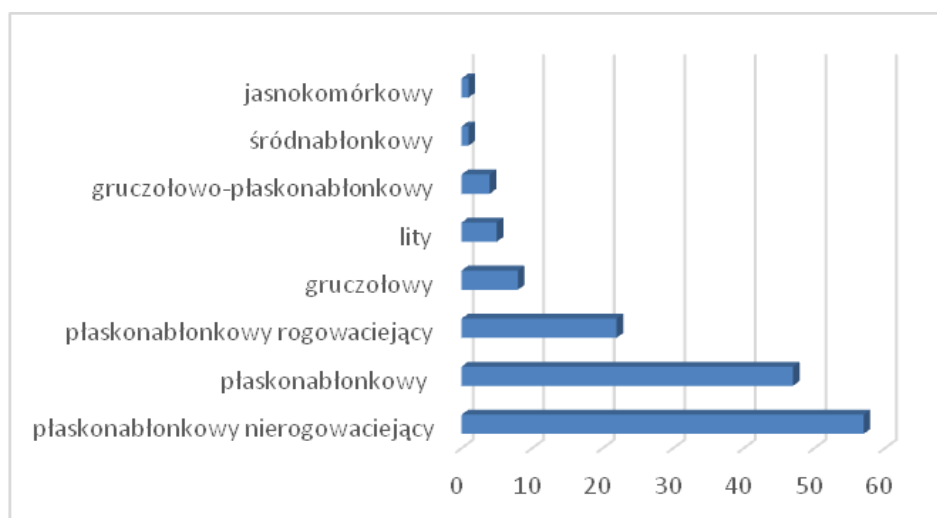
Rycina 33. Patologiczna aktywność radiofarmaceutyku w obrębie szyjki macicy oraz w regionalnych węzłach chłonnych. Źródło: Materiał własny.

Średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT zostały przedstawione w Tabeli 38.

Tabela 38. Średnie wartości w grupie z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych.

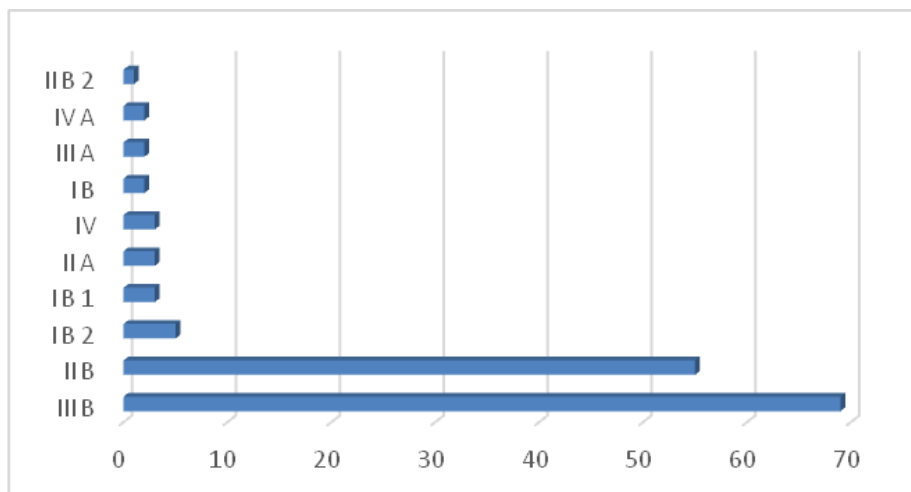
Parametr	Wartość
SUVmax	14,3±5,4
SUVmean	8,2±3,2
TotalSUV	5614,5±5655,8
TLG	357,68±362,94
MTV	44,66±29,11
IFH	0,27 ±0,02

Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był rak płaskonabłonkowy nierogowacjący (57) oraz rak płaskonabłonkowy (47). W interpretowanej grupie wykryto również raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego (22) oraz w mniejszej ilości odnotowano raka gruczołowego (8), raka litego (5), raka gruczołowo-płaskonabłonkowego (4) oraz pojedynczo raka jasnokomórkowego i śródnabłonkowego (Ryc. 34).



Rycina 34. Rozpoznania histopatologiczne w interpretowanej grupie.

W odniesieniu do skali FIGO, najczęściej występowało stadium IIIB (69) oraz IIB (55). Dodatkowo wykryto również stadium IB2 (5), po 3 chore reprezentowały stadium IB1, IIA oraz IV. Stadia IB, IIIA oraz IVA zostały określone u dwóch pacjentek, natomiast w pojedynczym przypadku zaobserwowano stadium IIB2 (Ryc. 35).



Rycina 35. Stadia zaawansowania wg FIGO w grupie z rozsiewem do regionalnych węzłów chłonnych.

Odnosząc się do stopnia zróżnicowania najczęściej obserwowano raka średnio zróżnicowanego G2 (85). Stopień G3 wykryto u 30 pacjentek, u 25 chorych nie udało się ustalić stopnia zróżnicowania. W przypadku 5 pacjentek został wykryty stopień G1.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem rozpoznania histopatologicznego

Rak lity wykazywał najwyższe (spośród wszystkich analizowanych podtypów), wartości SUVmax oraz SUVmean. Najwyższe wartości TotalSUV, TLG oraz MTV były charakterystyczne dla raka gruczołowo-płaskonabłonkowego, natomiast najwyższe wartości parametru IFH obserwowano w raku płaskonabłonkowym nierogowaczącym (Tabela 39).

Tabela 39. Najwyższe średnie wartości parametrów w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak lity	16,5±7,4
SUVmean	Rak lity	8,9±3,9
TotalSUV	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	10904,4±13937,5
TLG	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	697,88±892,00
MTV	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	63,74±49,06
IFH	Rak płaskonabłonkowy nierogowaczący	0,27±0,02

Rak gruczołowy posiadał najniższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych guza pierwotnego w zależności od rozpoznania histopatologicznego (Tabela 40).

Tabela 40. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak gruczołowy	11,1±4,1
SUVmean	Rak gruczołowy	6,1±2,1
TotalSUV	Rak gruczołowy	3379,6±2294,4
TLG	Rak gruczołowy	216,30±146,84
MTV	Rak gruczołowy	33,92±14,18
IFH	Rak gruczołowy	0,25±0,02

W raku gruczołowym wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach TotalSUV (3379,6±2294,4) oraz TLG (216,30±146,84) w odniesieniu do raka łitego: TotalSUV (6034,8±1419,9; p=0,02) i TLG (386,23±90,88; p=0,02).

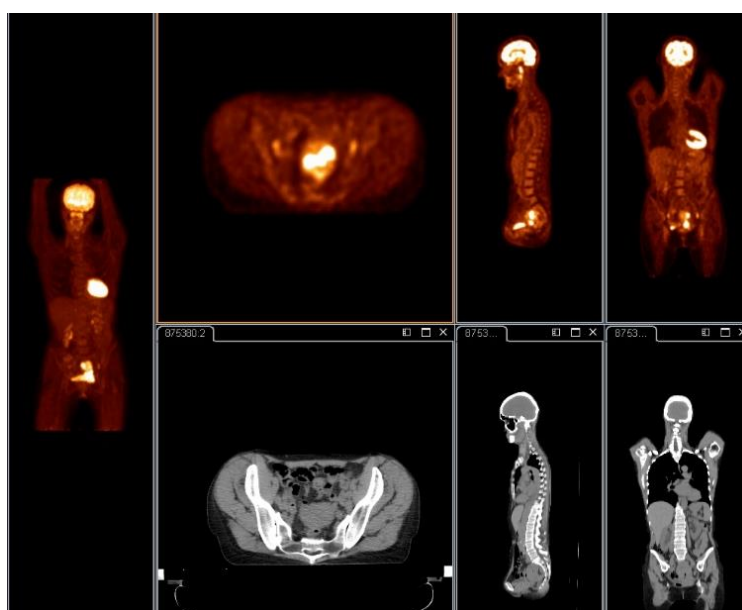
Dodatkowo zaobserwowano statystycznie istotne różnice w wartościach IFH pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym nierogowaciejącym (0,27±0,03) a rakiem gruczołowym (0,24±0,02; p=0,02) i płaskonabłonkowym rogowaciejącym (0,25±0,03; p=0,003).

W pozostałych typach histologicznych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy wartościami ocenianych parametrów biologicznych guza pierwotnego.

Przykład pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym nierogowaciejącym został przedstawiony na Rycinie 36, natomiast pacjentki z rakiem gruczołowym na Rycinie 37.



Rycina 36. Pacjentka z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego nierogowacjącego.
Źródło: Materiał własny.



Rycina 37. Pacjentka z rozpoznaniem raka gruczołowego. Źródło: Materiał własny.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zróżnicowania

Średnia wartość SUVmax była najwyższa w stopniu G3, podobnie jak parametr określający heterogenność. Najwyższą wartość SUVmean zaobserwowano w stopniu G2, natomiast w stopniu G1 odnotowano największe wartości TotalSUV, TLG oraz MTV (Tabela 41).

Tabela 41. Największe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	G3	14,8±5,8
SUVmean	G2	8,5±3,2
TotalSUV	G1	6454,6±4050,8
TLG	G1	412,90±258,99
MTV	G1	53,71±30,42
IFH	G3	0,27±0,02

Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych guza pierwotnego w zależności od stopnia zróżnicowania zostały przedstawione w Tabeli 42.

Tabela 42. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	G1	12,8±2,1
SUVmean	G1	7,3±1,3
TotalSUV	G3	5575,0±5576,0
TLG	Brak określonego stopnia zróżnicowania	299,06±281,79
MTV	Brak określonego stopnia zróżnicowania	34,74±21,22
IFH	Brak określonego stopnia zróżnicowania	0,24±0,06

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w wartościach ocenianych parametrów oraz pomiędzy poszczególnymi stopniami zróżnicowania nowotworu.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem stadium zaawansowania FIGO

Parametr SUVmax oraz SUVmean reprezentowały najwyższe wartości w stadium IIB, TotalSUV oraz TLG w stadium IIIB, natomiast MTV i IFH w stopniu IIIA (Tabela 43).

Tabela 43. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	IIB	15,1±6,4
SUVmean	IIB	8,6±3,6
TotalSUV	IIIB	6254,5±5483,8
TLG	IIIB	400,28±350,96
MTV	IIIA	45,18±0,45
IFH	IIIA	0,28±0,09

Najniższe średnie wartości dla większości parametrów zaobserwowano w stadium IB1, prócz IFH, który był najniższy w stadium IVA (Tabela 44).

Tabela 44. Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	IB1	8,1±3,2
SUVmean	IB1	4,2±1,7
TotalSUV	IB1	407,5±177,3
TLG	IB1	26,09±11,33
MTV	IB1	6,71±2,54
IFH	IVA	0,22±0,07

Stadium IB

Odnotowano statystycznie istotnie różnice w wartościach SUVmax ($p < 0,0001$) oraz SUVmean ($p < 0,0001$) pomiędzy stadium IB (odpowiednio: 10,5±3,3 i 6,1±2,0) i stadium IVA (9,0±0,6 i 5,5±0,2).

Stadium IB1

Wartości parametrów TotalSUV, TLG, MTV oraz IFH wykazywały istotność pomiędzy stadium IB1 (odpowiednio: 407,5±177,3; 26,09±11,33, 6,71±2,54 i 0,33±0,02) i stadium

IB2: TotalSUV ($5166,5 \pm 3335,1$; $p=0,02$), TLG ($330,66 \pm 214,45$; $p=0,02$), MTV ($41,93 \pm 14,31$; $p=0,03$), IFH ($0,25 \pm 0,02$; $p=0,03$).

Zaobserwowano również statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów IFH ($p=0,01$) oraz SUVmean ($p=0,04$) pomiędzy stadium IB1 (odpowiednio: $0,33 \pm 0,02$ i $4,2 \pm 1,7$) oraz stadium IIB (IFH: $0,27 \pm 0,03$ i SUVmean: $8,6 \pm 3,6$).

Wartości MTV były istotne ($p=0,0009$) pomiędzy stadium IB1 ($6,71 \pm 2,54$) i IIIA ($45,18 \pm 0,45$).

Dodatkowo wykazano statystyczną istotność w wartościach parametrów SUVmax, SUVmean, MTV oraz IFH pomiędzy stadium IB1 (odpowiednio: $8,1 \pm 3,2$; $4,2 \pm 1,7$, $6,71 \pm 2,54$ i $0,33 \pm 0,02$) a stadium IIB: SUVmax ($14,5 \pm 5,2$; $p=0,03$), SUVmean ($8,3 \pm 3,0$; $p=0,02$), MTV ($45,13 \pm 27,08$; $p=0,010$ i IFH ($0,26 \pm 0,03$; $p=0,005$).

Stadium IIA

Odnotowano statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV, pomiędzy stadium IIA (odpowiednio: $4532,9 \pm 4137,1$; $290,10 \pm 264,77$ i $34,64 \pm 19,910$) i stadium IVA: TotalSUV ($3047,9 \pm 834,7$; $p < 0,0001$), TLG ($195,03 \pm 53,48$; $p < 0,0001$) oraz MTV ($35,46 \pm 8,46$; $p < 0,0001$).

Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami ocenianych parametrów biologicznych guza pierwotnego a pozostałymi stadiami zaawansowania wg skali FIGO.

Podsumowanie części 6.3

Rak lity wykazywał najwyższe wartości w SUVmax oraz SUVmean, rak gruczołowo-płaskonabłonkowy w wartościach TotalSUV, TLG oraz MTV, natomiast najwyższe wartości IFH uzyskano w raku płaskonabłonkowym nierogowaciejącym. Najniższe wartości wszystkich analizowanych parametrów biologicznych guza pierwotnego uzyskano w raku gruczołowym.

Analizując typ histologiczny guza pierwotnego, wartości parametru IFH wykazały statystycznie istotne różnice pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym nierogowaciejącym

a rakiem gruczołowym i rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym. Wartości TotalSUV oraz TLG wykazały istotność jedynie pomiędzy rakiem gruczołowym i rakiem litym.

Najwyższe wartości SUVmax oraz SUVmean odnotowano w przypadku stadium IIB, wartości TotalSUV oraz TLG w stadium IIIB, natomiast MTV i IFH w stadium IIIA. Najniższe wartości wszystkich analizowanych parametrów biologicznych guza pierwotnego uzyskano w stadium IB1, prócz IFH, który był najniższy w stadium IVA.

Największą ilość statystycznie istotnych różnic wykazano w stadium IB1 we wszystkich wartościach analizowanych parametrów.

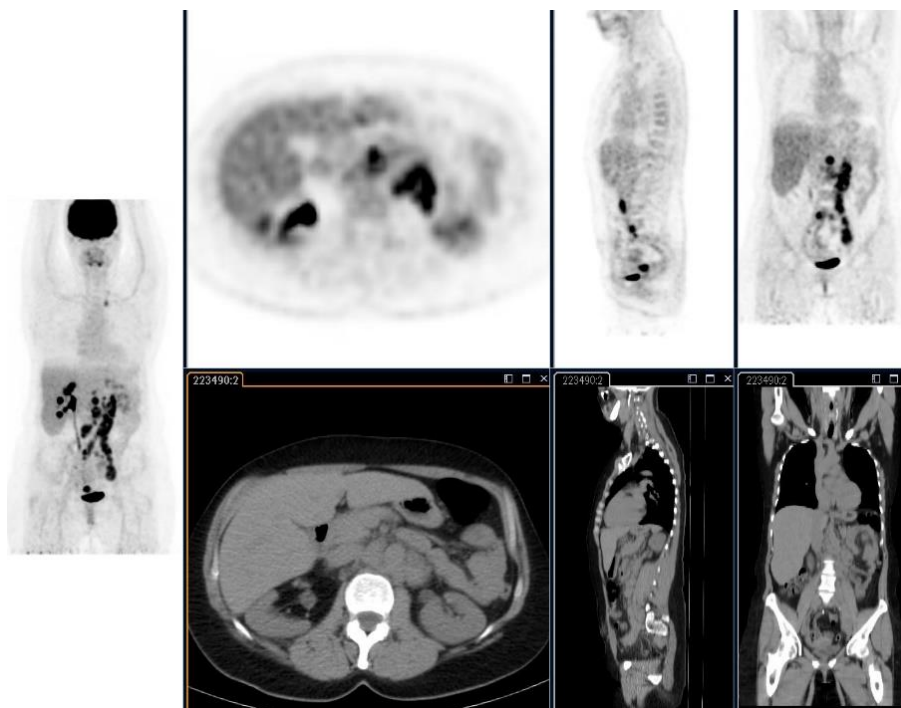
Wartości parametrów SUVmax oraz IFH były najwyższe w stopniu zróżnicowania nowotworu G3, wartości parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV w stopniu G1, natomiast w stopniu G2 zaobserwowano wysokie wartości SUVmean. Najniższe wartości SUVmax oraz SUVmean wykazano w stopniu G1, TotalSUV w stopniu G3. Niskie wartości parametrów TLG, MTV oraz IFH były charakterystyczne dla grupy pacjentek, u których nie udało się ustalić stopnia zróżnicowania nowotworu.

Nie wykazano natomiast żadnych istotności w odniesieniu do stopnia zróżnicowania nowotworu w analizowanej grupie.

Wynik badania ^{18}F -FDG-PET/CT w przypadku 74 pacjentek (51%) było zgodny z pierwotnie ustalonym stadium zaawansowania, natomiast u 71 pacjentek (49%) badanie ^{18}F -FDG-PET/CT zmieniło stopień zaawansowania nowotworu złośliwego na wyższy.

5.4. Analiza parametrów biologicznych guza w grupie III

Średnie wartości podstawowych parametrów w grupie z uogólnionym procesem rozrostowym (107 pacjentek, Ryc. 38) wyniosły: wiek 60 ± 11 lat, BMI 25 ± 6 , aktywność radiofarmaceutyku $351,5\pm 88,8$ MBq, natomiast poziom glukozy 99 ± 28 mg/dL.



Rycina 38. Rozsiew choroby nowotworowej do węzłów chłonnych powyżej rozwidlenia aorty.
 Źródło: Materiał własny.

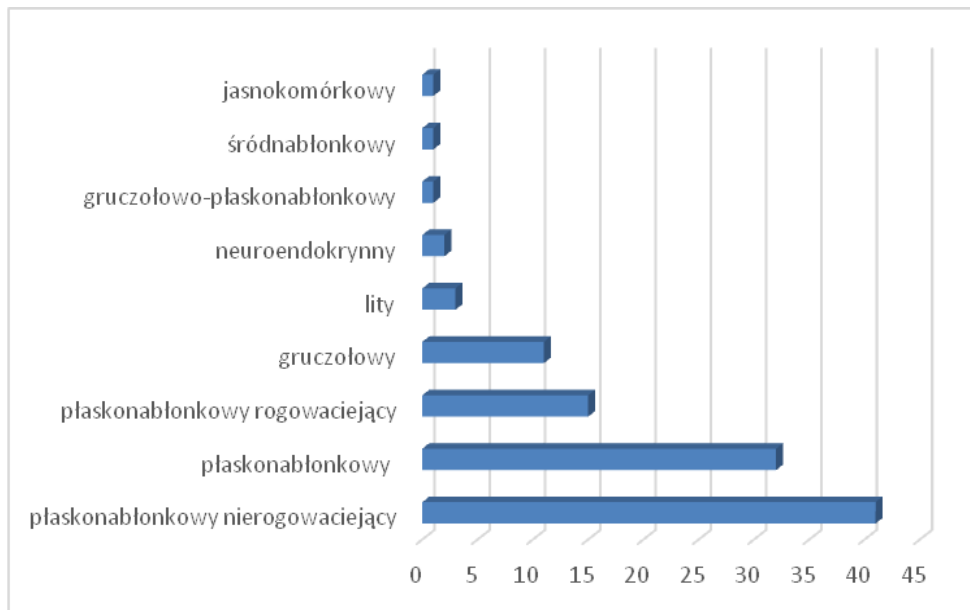
Wartości średnie otrzymane z badania ^{18}F -FDG-PET/CT zostały przedstawione w Tabeli 45.

Tabela 45. Średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych u pacjentek z uogólnionym procesem rozrostowym.

Parametr	Wartość
SUVmax	13,4±6,1
SUVmean	7,6±3,5
TotalSUV	6835,5±7068,9
TLG	437,11±452,75
MTV	54,17±44,65
IFH	0,25 ±0,04

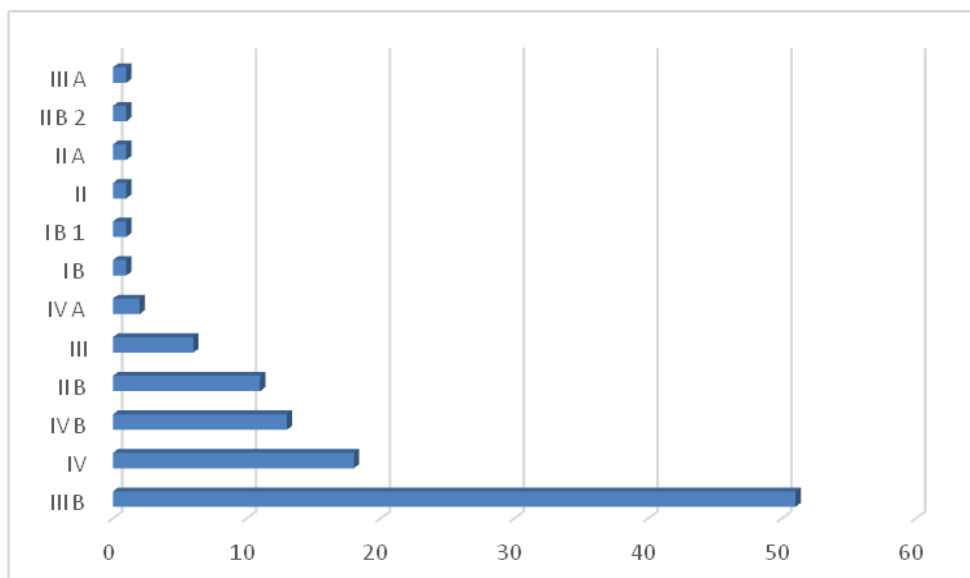
Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (47) oraz rak płaskonabłonkowy (32). Dodatkowo wykryto również raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego (15), raka gruczołowego (11) oraz w mniejszej ilości odnotowano raka litego (3), raka neuroendokrynnego (2). W pojedynczych

przypadkach wykryto raka gruczołowo-płaskonabłonkowego, raka jasnokomórkowego i raka śródnabłonkowego (Ryc. 39).



Rycina 39. Rozpoznania histopatologiczne w grupie z uogólnionym procesem rozrostowym.

W odniesieniu do skali FIGO najczęściej występowało stadium IIIB (51), IV (18), IVB (13) oraz IIB (11). Dodatkowo wykryto również stadium III (6), IVA (2) oraz w pojedynczym przypadku występowały stadia: IB, IB1, II, IIA, IIB2 i IIIA (Rycina 40).



Rycina 40. Stadia zaawansowania u pacjentek z uogólnionym procesem rozrostowym.

Średnio zróżnicowany stopień nowotworu (G2) wykryto u 46 pacjentek, u 33 pacjentek nie udało się określić stopnia zróżnicowania. Słabo zróżnicowany typ (G3) odnotowano u 20 pacjentek, natomiast dobrze zróżnicowany (G1) tylko u 8.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem rozpoznania histopatologicznego

Rak gruczołowy wykazywał najwyższe, spośród wszystkich analizowanych podtypów, średnie wartości SUVmax oraz SUVmean. Rak płaskonabłonkowy charakteryzował się wysokimi wartościami TotalSUV, TLG oraz MTV, natomiast parametr IFH osiągnął najwyższą wartość w przypadku raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego (Tabela 46).

Tabela 46. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak gruczołowy	17,0±8,5
SUVmean	Rak gruczołowy	9,6±5,3
TotalSUV	Rak płaskonabłonkowy	8737,6±7967,7
TLG	Rak płaskonabłonkowy	558,08±511,15
MTV	Rak płaskonabłonkowy	72,98±55,21
IFH	Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący	0,26±0,02

Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych guza, w zależności od rozpoznania histopatologicznego wykazywał rak neuroendokryny, prócz wartości IFH, która była najniższa w przypadku raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego (Tabela 47).

Tabela 47. Najniższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

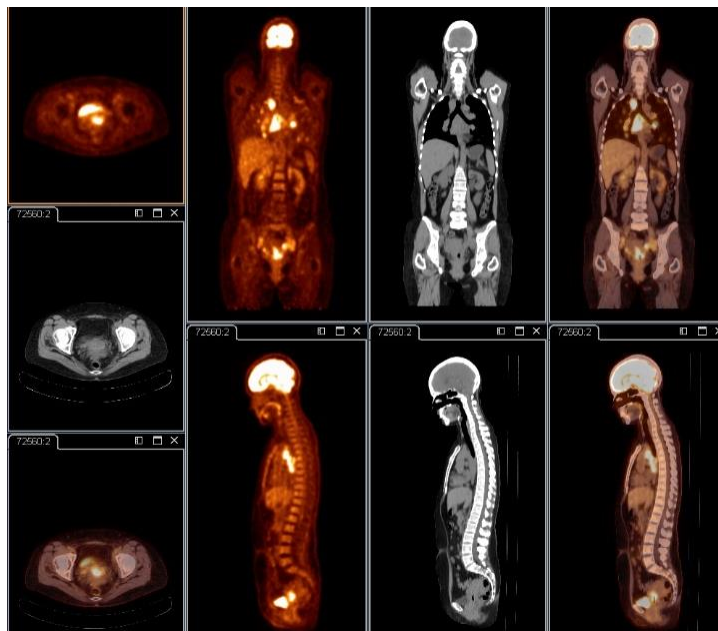
Parametr	Rozpoznanie histopatologiczne	Wartość
SUVmax	Rak neuroendokrynnny	7,0±0,3
SUVmean	Rak neuroendokrynnny	3,7±0,3
TotalSUV	Rak neuroendokrynnny	1284,5±364,7
TLG	Rak neuroendokrynnny	82,21±23,34
MTV	Rak neuroendokrynnny	72,98±55,21
IFH	Rak płaskonabłonkowy nierogowacający	0,24±0,03

W raku płaskonabłonkowym nierogowacjącym wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach parametru SUVmax (12,5±5,7) w odniesieniu do raka gruczołowego (17,0±8,5; p=0,04). Również istotne okazały się być różnice w wartościach MTV pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym nierogowacjącym (48,65±46,18), a rakiem płaskonabłonkowym (72,92±55,21; p=0,05). Zaobserwowano istotne różnice w wartościach parametru IFH (p=0,007), pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym nierogowacjącym (0,24±0,04) oraz rakiem płaskonabłonkowym rogowacjącym (0,27±0,03).

Dodatkowo wartości parametru MTV okazały się być istotne (p=0,05) pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym rogowacjącym (42,02±27,41) i rakiem płaskonabłonkowym (72,98±55,21).

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy pozostałymi typami histologicznymi a wartościami ocenianych parametrów biologicznych guza pierwotnego.

Przykład pacjentki z uogólnionym procesem rozrostowym i rozpoznaniem raka gruczołowego został przedstawiony na Rycinie 41.



Rycina 41. Pacjentka z uogólnionym procesem rozrostowym z rozpoznaniem raka gruczołowego.
Źródło: Materiał własny.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zróżnicowania

Średnie wartości SUVmax, SUVmean, TotalSUV, TLG oraz IFH były najwyższe w stopniu G1, natomiast wartość MTV była najwyższa w stopniu G3 (Tabela 48).

Tabela 48. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	G1	16,6±10,1
SUVmean	G1	10,1±6,6
TotalSUV	G1	10533,2±12022,9
TLG	G1	674,12±769,47
MTV	G3	63,24±58,03
IFH	G1	0,27±0,03

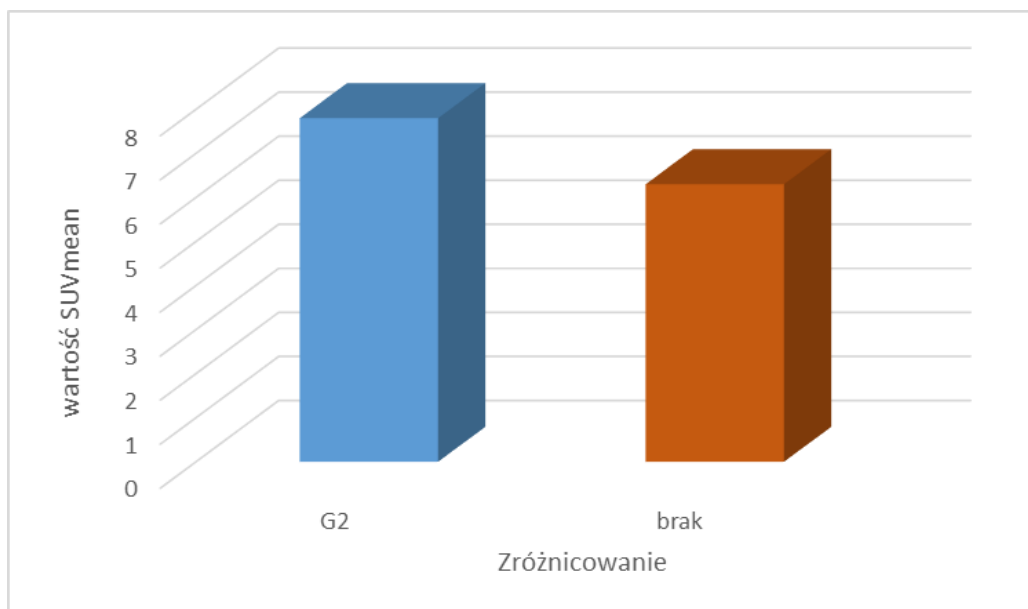
Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych guza pierwotnego w zależności od stopnia zróżnicowania przedstawiono w Tabeli 49.

Tabela 49. Najniższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.

Parametr	Stopień zróżnicowania	Wartość
SUVmax	Brak określonego stopnia zróżnicowania	11,5±5,6
SUVmean	Brak określonego stopnia zróżnicowania	6,3±2,6
TotalSUV	G2	5975,1±4663,6
TLG	G2	328,32±398,57
MTV	G2	51,11±44,05
IFH	Brak określonego stopnia zróżnicowania	0,24±0,05

W stopniu zróżnicowania G1 wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach SUVmax oraz SUVmean (odpowiednio: 16,6±10,1 i 10,01±2,6) w odniesieniu do pacjentek, u których nie udało się określić stopnia zróżnicowania nowotworu: SUVmax (11,5±5,6; p=0,05) i SUVmean (6,3±2,6; p=0,01).

W stopniu zróżnicowania G2 jedynie wartości parametru SUVmean (Ryc. 42), wykazały istotność w odniesieniu do pacjentek bez określonego stopnia zróżnicowania (7,8±3,2 do 6,3±2,6; p=0,03).



Rycina 42. Różnice w wartościach SUVmean w zależności od stopnia zróżnicowania.

W stopniu zróżnicowania G3, statystycznie istotne różnice w wartościach parametru SUVmax ($15,1 \pm 6,0$) oraz SUVmean ($8,0 \pm 3,1$) zaobserwowano w nawiązaniu do pacjentek bez określonego stopnia zróżnicowania: SUVmax ($11,5 \pm 5,6$; $p=0,04$) i SUVmean ($6,3 \pm 2,6$; $p=0,03$).

Pozostałe wartości parametrów biologicznych uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do stopnia zróżnicowania nowotworu.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem stopnia zaawansowania FIGO

Parametry SUVmax oraz SUVmean reprezentowały najwyższe średnie wartości w stadium IVB, natomiast parametry TotalSUV, TLG, MTV i IFH w stopniu IV (Tabela 50).

Tabela 50. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	IVB	$16,1 \pm 8,7$
SUVmean	IVB	$8,7 \pm 5,1$
TotalSUV	IV	$10089,0 \pm 11061,9$
TLG	IV	$645,48 \pm 708,15$
MTV	IV	$71,01 \pm 59,99$
IFH	IV	$0,25 \pm 0,02$

Najniższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w odniesieniu do stopnia zaawansowania przedstawiono w Tabeli 51.

Tabela 51. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.

Parametr	FIGO	Wartość
SUVmax	III	10,0±3,0
SUVmean	III	5,6±1,7
TotalSUV	III	3840,9±1826,4
TLG	III	245,82±116,89
MTV	IIB	41,09±26,47
IFH	III	0,23±0,05

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w danej grupie pomiędzy wartościami analizowanych parametrów biologicznych guza pierwotnego a stadium zaawansowania.

W danej grupie dokonano również podziału pacjentek w zależności od umiejscowienia przerzutów. Najwięcej pacjentek posiadało przerzuty tylko do węzłów chłonnych okołoaortalnych i powyżej (72%), przerzuty do narządów (3 do wątroby i 13 do płuc) odnotowano u 16% pacjentek, w 9% występowały przerzuty do kości i narządów. Najrzadziej, bo tylko w 3% przypadków, przerzuty zaobserwowano w kościach, jednak bez zajęcia węzłów chłonnych.

Podsumowanie części 6.4

Najwyższe wartości dla SUVmax i SUVmean uzyskano w raku gruczołowym, TotalSUV, TLG i MTV w raku płaskonabłonkowym, natomiast IFH w raku płaskonabłonkowym nierogowacjącym. Najniższe wartości wszystkich analizowanych parametrów wykazano w raku neuroendokrynnym, prócz wartości IFH, która była najniższa w raku płaskonabłonkowym nierogowacjącym.

Analizując typ histologiczny guza pierwotnego, wartości parametru SUVmax wykazały statystycznie istotne różnice jedynie pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym nierogowacjącym a rakiem gruczołowym. Wartości parametru MTV okazały się istotne pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym nierogowacjącym oraz pomiędzy rakiem

płaskonabłonkowym rogowaciejącym i płaskonabłonkowym. Wartości parametru IFH były istotne jedynie pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym nierogowaciejącym, a rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym.

Najwyższe wartości SUVmax oraz SUVmean zaobserwowano w przypadku stadium IVB, natomiast pozostałe oceniane parametry posiadały najwyższe wartości w stadium IV. Najniższe wartości wszystkich ocenianych parametrów uzyskano w stadium III, prócz MTV, który był najniższy w stadium IIB.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w wartościach ocenianych parametrów pomiędzy stadiami zaawansowania.

Wszystkie wartości ocenianych parametrów były wyższe w przypadku stopnia zróżnicowania G1, prócz wartości MTV, która była najwyższa w stopniu G3. Najniższe wartości TotalSUV, TLG oraz MTV wykazano w stopniu zróżnicowania G2. Wartości SUVmax, SUVmean oraz IFH uzyskały najniższe wartości u pacjentek, u których nie udało się ustalić stopnia zaawansowania.

Statystycznie istotne różnice uzyskano jedynie w wartościach parametrów SUVmax oraz SUVmean pomiędzy pacjentkami, u których nie udało się określić stopnia zróżnicowania nowotworu a stopniem G1 i G3.

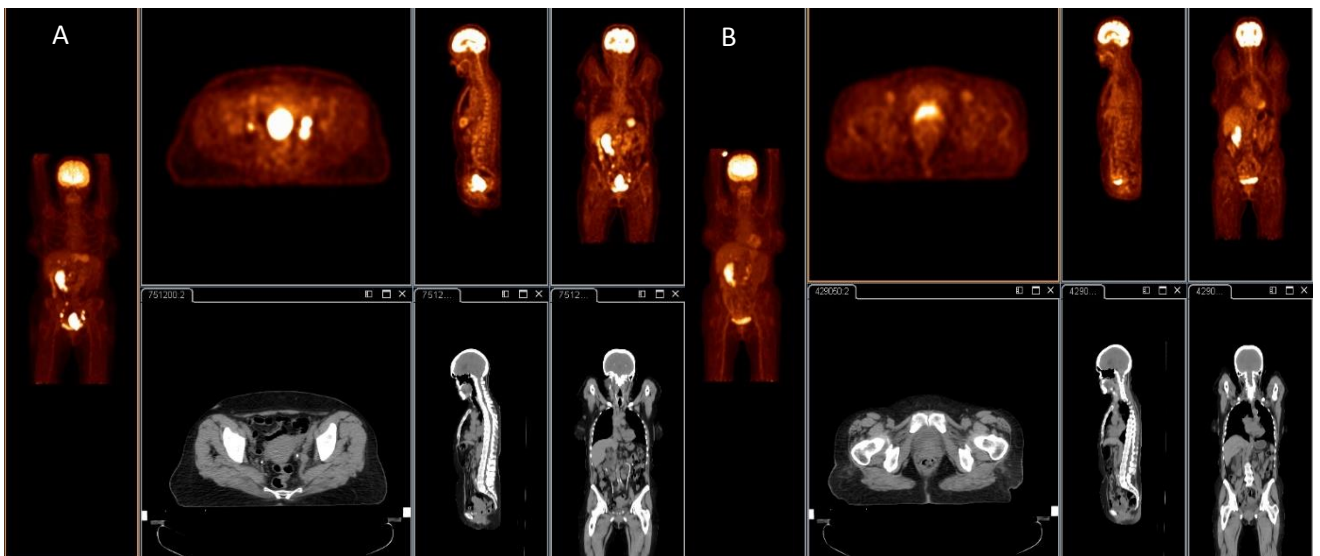
Wynik badania ^{18}F -FDG-PET/CT w przypadku 33 pacjentów (31%) było zgodny z pierwotnie ustalonym stadium zaawansowania, natomiast u 74 pacjentek (69%) badanie zmieniło stopień zaawansowania na wyższy.

5.5. Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem odpowiedzi na leczenie

Dokonano podziału pacjentek na dwie grupy, wśród których oceniono zależność pomiędzy poszczególnymi parametrami w odniesieniu do odpowiedzi na zastosowane leczenie. W związku z tym wyłoniono dwie grupy:

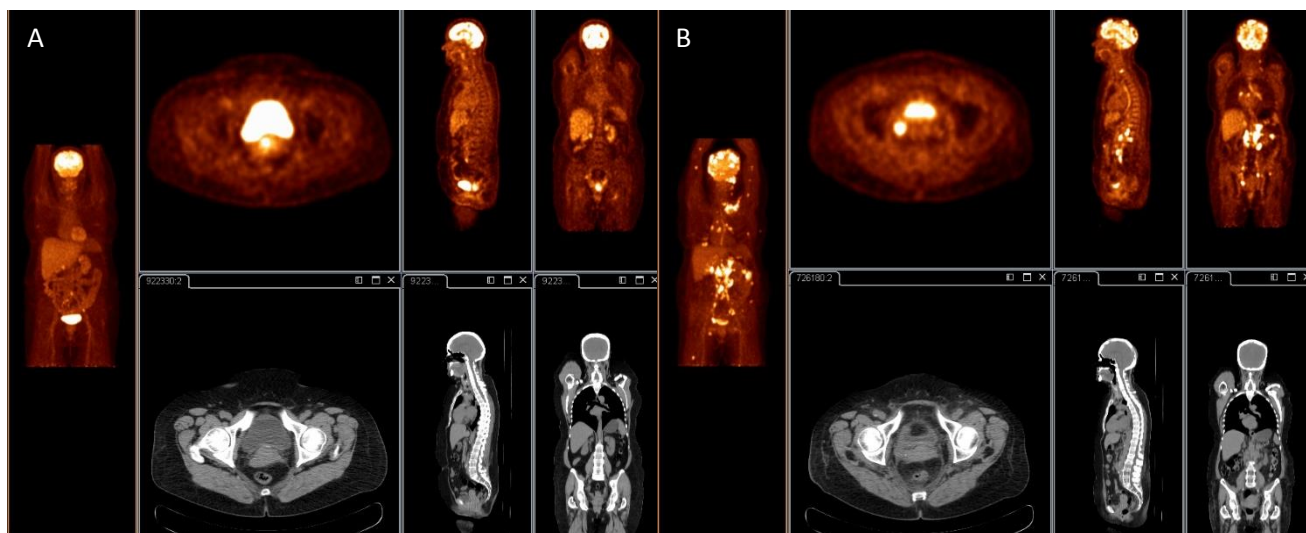
- 1) Do grupy I zakwalifikowano pacjentki, u których uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie (spadek aktywności metabolicznej guza pierwotnego powyżej 25% wartości początkowej);
- 2) Do grupy II zakwalifikowano pacjentki, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na zastosowane leczenie (spadek aktywności metabolicznej guza pierwotnego poniżej 25% wartości początkowej)

W grupie I (Ryc. 43), średnia wieku wynosiła 55 ± 10 lat, BMI 26 ± 6 , średnia aktywność podanego radiofarmaceutyku 333 ± 74 MBq, natomiast poziom glukozy 99 ± 20 mg/dL.



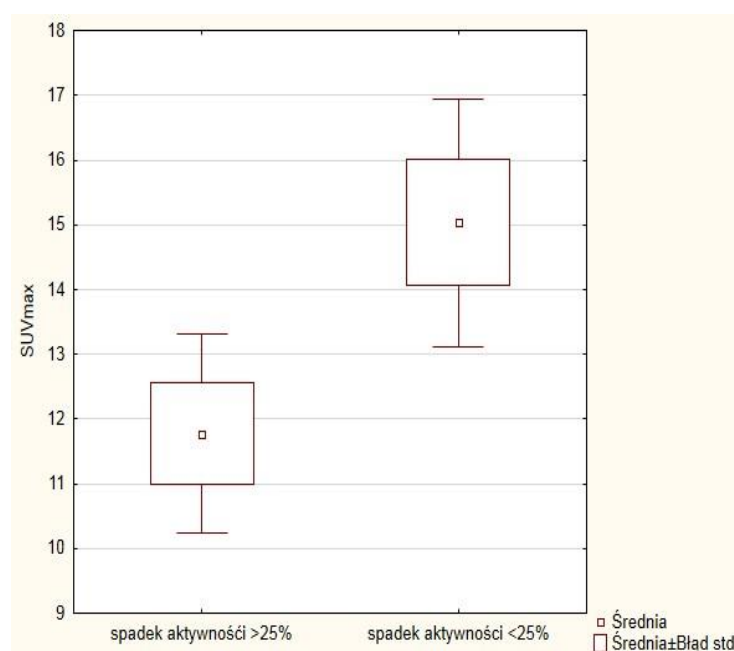
Rycina 43. Przykład pacjentki przed (A) oraz po zastosowanym leczeniu (B). Źródło: Materiał własny.

W grupie, gdzie spadek aktywności metabolicznej guza pierwotnego był niższy niż 25% wartości średnie przedstawiały się w sposób następujący: wiek 55 ± 10 lat, BMI 25 ± 6 , aktywność radiofarmaceutyku $344,1 \pm 85,1$ MBq oraz poziom glukozy 97 ± 24 mg/dL (Ryc. 44).



Rycina 44. Badanie ^{18}F -FDG-PET/CT przed leczeniem (A) oraz po (B), sugerujące rozszerzenie choroby.
 Źródło: Materiał własny

Wykazano statystycznie istotnie wyższe wartości parametrów SUVmax (Ryc. 45), SUVmean, TotalSUV, TLG oraz MTV pomiędzy grupami.



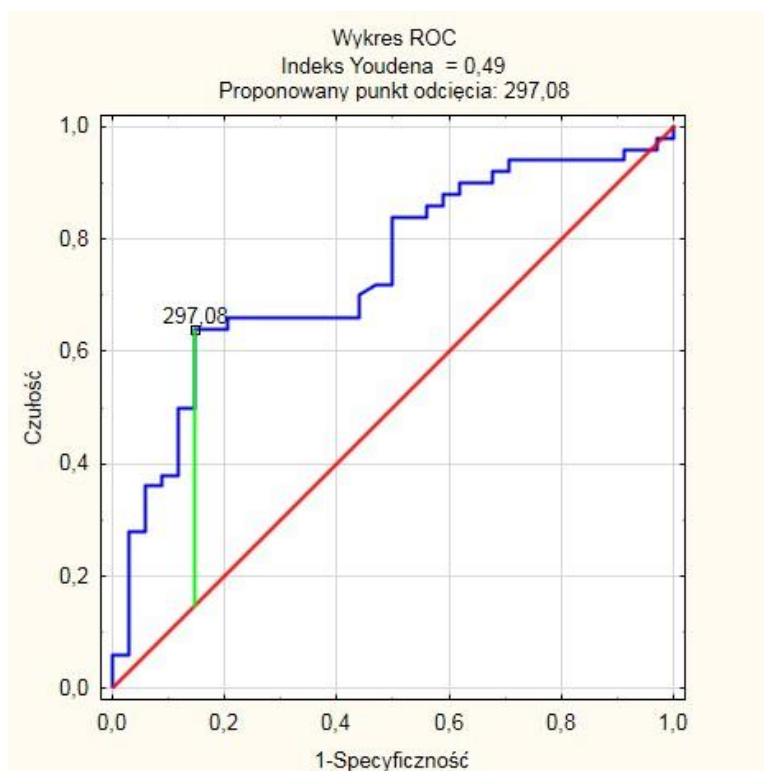
Rycina 45. Różnice w średnich wartościach SUVmax pomiędzy grupą I i II.

Średnie wartości oraz ich istotność pomiędzy grupami przedstawiono w Tabeli 52.

Tabela 52. Istotne wartości parametrów pomiędzy grupą I i II.

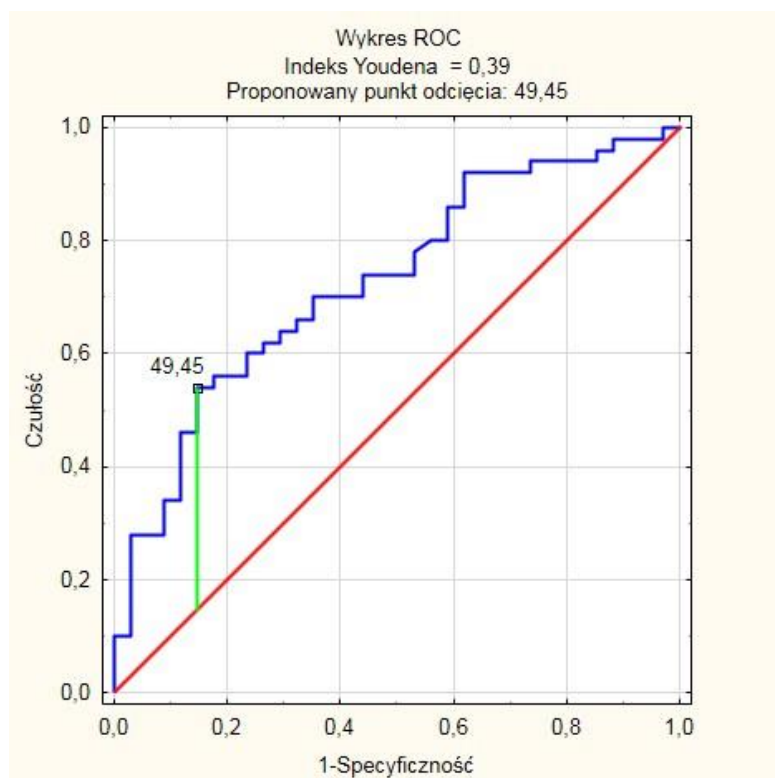
Parametr	Grupa I	Grupa II	Istotność statystyczna
SUVmax	11,8±4,5	15,0±6,9	p=0,02
SUVmean	6,7±2,8	8,5±3,9	p=0,03
TotalSUV	3859,0±5609,9	8961,3±9057,7	p=0,004
TLG	246,88±359,08	568,00±583,96	p=0,005
MTV	32,26±26,81	64,62±53,61	p=0,002

Dodatkowo wykonano analizę ROC, w celu uzyskania optymalnej wartości parametru determinującego odpowiedź na zastosowane leczenie. Spośród wszystkich analizowanych parametrów wartości TLG oraz TotalSUV wykazały wysoką czułość na poziomie 64% oraz specyficzność na poziomie 85%, wskazując punkt dla TLG - 297,08 (Ryc. 46) natomiast dla TotalSUV - 4641,59.



Rycina 46. Analiza ROC – punkt odcięcia dla wartości parametru TLG.

Równie ważnym parametrem pomocnym w określeniu odpowiedzi na zastosowane leczenie, był MTV w analizowanej grupie, gdzie przy punkcie 49,45cm³ uzyskano 54% czułość oraz 85% specyficzność metody (Ryc. 47).



Rycina 47. Analiza ROC – punkt odcięcia dla wartości parametru MTV.

Pozostałe analizowane parametry charakteryzowały się czułością i specyficznością poniżej 45%.

Powyższą grupę podzielono w zależności od rozpoznania histopatologicznego, stopnia zróżnicowania oraz skali FIGO.

Podział wg rozpoznania histopatologicznego:

W raku płaskonabłonkowym nierogowaczącym wyższe wartości uzyskano we wszystkich parametrach w przypadku pacjentek, u których spadek aktywności metabolicznej guza pierwotnego był niższy niż 25%. Średnie wartości parametrów oraz ich istotne statystycznie różnice zostały przedstawione w Tabeli 53.

Tabela 53. Parametry oraz wartość istotnych różnic pomiędzy gr I i II w raku płaskonabłonkowym nierogowacjącym.

Parametr	Wartość i istotność statystyczna
SUVmax	15,2±5,2 do 12,0±5,5 (p=0,04)
SUVmean	8,5±2,1 do 6,9±3,5(p=0,07)
TotalSUV	9371,5±8665,2 do 4263,3±7490,2 (p=0,03)
TLG	599,78±554,57 do 272,68±479,46 (p=0,03)
MTV	72,03±62,66 do 30,92±32,27 (p=0,01)
IFH	0,24±0,03 do 0,27±0,03 (p=0,001)

Podobną zależność zaobserwowano w przypadku raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego, gruczołowo-płaskonabłonkowego oraz gruczołowego, jednakże nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami ocenianych parametrów.

Również w przypadku raka płaskonabłonkowego, wyższe wartości analizowanych parametrów wykazano w grupie I. Statystycznie istotne różnice pomiędzy ocenianymi parametrami odnotowano jedynie w wartościach MTV (p=0,04) oraz IFH (p=0,04) (Tabela 54).

Tabela 54. Parametry oraz ich istotność statystyczna pomiędzy grupą I i II w raku płaskonabłonkowym.

Parametr	Wartość oraz istotność statystyczna
SUVmax	14,3±6,4 do 12,9±3,6 (p=0,29)
SUVmean	8,2±3,7 do 7,1±1,6 (p=0,21)
TotalSUV	10672,9±10397,1 do 4224,1±2512,6 (p=0,06)
TLG	663,35±682,53 do 270,34±160,81 (p=0,07)
MTV	82,62±64,63 do 38,64±17,55 (p=0,04)
IFH	0,25±0,02 do 0,27±0,02 (p=0,04)

Również w raku gruczołowo-płaskonabłonkowym oraz gruczołowym zaobserwowano wyższe wartości u pacjentek, u których spadek aktywności metabolicznej guza pierwotnego był niższy niż 25%, jednakże nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi wartościami.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zróżnicowania

Zarówno w przypadku raka dobrze - i średniozróżnicowanego, wyższe wartości uzyskano u pacjentek ze spadkiem aktywności metabolicznej poniżej 25%, jednak bez statystycznie istotnych różnic. Jedyłą istotność wykazano w wartościach parametru IFH dla stopnia G1 (0,29±0,01 do 0,26±0,02; p=0,04) oraz stopnia G2 (0,27±0,03 do 0,24±0,02; p=0,009) w odniesieniu do grupy I.

W przypadku raka słabozróżnicowanego (G3), wyższe wartości ocenianych parametrów uzyskano w grupie, gdzie zaobserwowano spadek aktywności metabolicznej mniejszy niż 25%. Wszystkie wartości parametrów (prócz MTV i IFH), wykazały statystycznie istotne różnice (Tabela 55) w odniesieniu do grupy I.

Tabela 55. Parametry oraz ich istotność statystyczna pomiędzy grupą I i II w stopniu G3.

Parametr	Wartość i istotność statystyczna
SUVmax	17,6±6,3 do 10,2±2,2 (p=0,007)
SUVmean	9,6±3,1 do 5,7±1,3 (p=0,005)
TotalSUV	11280,4±12042,0 do 2529,4±1047,7 (p=0,05)
TLG	721,95±770,69 do 161,88±67,05 (p=0,05)
MTV	73,30±74,49 do 28,93±10,28 (p=0,08)
IFH	0,25±0,03 do 0,28±0,02 (p=0,06)

W odniesieniu do pacjentek bez określonego stopnia zróżnicowania nowotworu, również wyższe wartości odnotowano u tych, u których spadek aktywności metabolicznej był mniejszy niż 25% początkowej wartości, a statystycznie istotne różnice wykazano pomiędzy wartościami parametrów: TotalSUV (1763,4±1311,0 do 8308,0±8948,4; p=0,02), TLG (112,85±83,91 do 528,94±575,35; p=0,02) oraz MTV (21,37±13,07 do 65,52±52,21; p=0,01) w odniesieniu do grupy I.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem stopnia zaawansowania FIGO

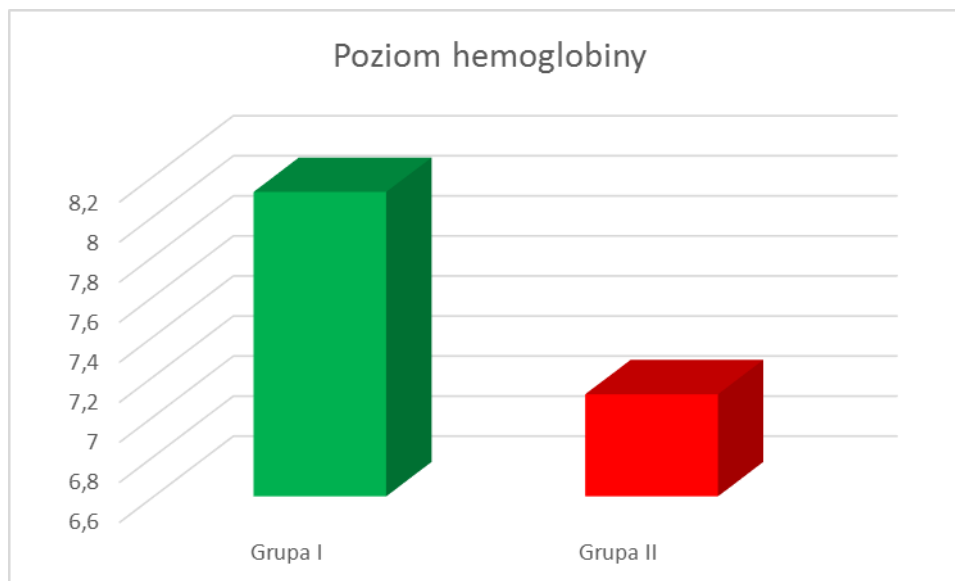
Podobnie jak w poprzednich analizach, wyższe wartości wykazano u pacjentek, u których zaobserwowano spadek aktywności metabolicznej guza pierwotnego poniżej 25% wartości początkowej. W stadium IIB statystycznie istotne różnice wykazano jedynie w wartościach SUVmean (6,6±1,8 do 9,0±3,0; p=0,05), w stadium IIIB w wartościach TotalSUV (5618,9±7531,9 do 11156,2±9130,9; p=0,03), TLG (359,61±482,04 do 713,99±584,37; p=0,03), MTV (43,60±32,90 do 89,11±64,39; p=0,008) oraz IFH (0,24±0,04 do 0,27±0,03; p=0,006) w odniesieniu do grupy. W stadium IV jedynym parametrem wykazującym istotne statystycznie różnice w otrzymanych wartościach był MTV (21,96±7,26 do 105,12±79,41; p=0,05). Wartości parametrów, których różnice były istotne oraz stadia i ich wartości pomiędzy grupą I i II zostały przedstawione w Tabeli 56.

Tabela 56. Parametry oraz ich istotność statystyczna pomiędzy grupą I i II w odniesieniu do skali FIGO.

Parametr	Stadium FIGO	Wartość	Istotność
SUVmean	IIB	6,6±1,8 do 9,0±3,0	p=0,05
TotalSUV	IIIB	5618,9±7531,9 do 11156,2±9130,9	p=0,03
TLG	IIIB	359,61±482,04 do 713,99±584,37	p=0,03
MTV	IIIB	43,60±32,90 do 89,11±64,39	p=0,008
	IV	21,96±7,26 do 105,12±79,41	p=0,05
IFH	IIIB	0,24±0,04 do 0,27±0,03	p=0,006

W pozostałych stadiach zaawansowania nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami ocenianych parametrów.

W odniesieniu do danych reprezentowanych przez niektórych autorów [28], w obu grupach wykonano również analizę poziomu hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia. Różnice w otrzymanych wartościach okazały się istotne statystycznie ($p < 0,001$). Niższe poziomy hemoglobiny reprezentowała grupa, u której zaobserwowano spadek aktywności metabolicznej guza pierwotnego poniżej 25% (8,12±0,73 do 7,11±1,18) (Ryc. 48).



Rycina 48. Różnice w poziomie hemoglobiny pomiędzy grupą I i II.

Analiza regresji

W celu oszacowania wpływu parametrów analizowanych w niniejszej pracy na niejednorodność nowotworu, zastosowano model regresji wielorakiej, który okazał się być istotny ($F_{5,78}=7,7043$ $p<0,00001$). Do modelu włączono kilka predyktorów i jedynie parametr MTV okazał się być istotny dla zmiennej niezależnej ($\beta=-0,86$; $t=-3,26$; $p<0,002$).

Dodatkowo oszacowano wpływ parametru MTV na pozostałe oceniane w pracy. Podobnie jak w przypadku IFH, model regresji okazał się być istotny ($F_{5,78}=127,99$ $p<0,0000$), a do modelu włączono wszystkie predyktory. Jedynie parametr SUVmean ($\beta=-0,47$; $t=-2,95$; $p<0,004$) okazał się być istotny dla zmiennej niezależnej.

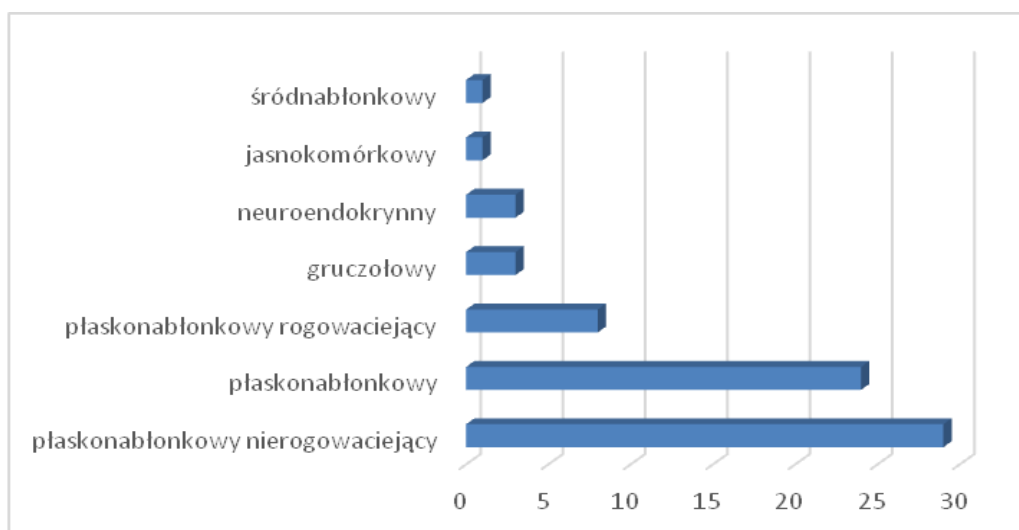
5.6. Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem przeżycia

Zarówno cała analizowana grupa, jak również poszczególne podgrupy zostały zinterpretowane pod kątem przeżycia. W wyniku przeprowadzonej analizy wyselekcjonowano dwie grupy:

- 1) posiadającą korzystniejsze rokowanie;
- 2) posiadającą gorsze rokowanie.

Cała grupa badana

Odnosząc się na danych otrzymanych z Krajowego Rejestru Nowotworów, zgon potwierdzono u 71 spośród 407 pacjentek, co stanowiło 17% badanej populacji. W tej grupie najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (29) oraz rak płaskonabłonkowy (24). Dodatkowo wykryto również raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego (8), raka gruczołowego oraz raka neuroendokrynnego u 3 pacjentek. W dwóch przypadkach występował rak lity oraz pojedynczo rak jasnokomórkowy oraz środnabłonkowy (Ryc. 49).

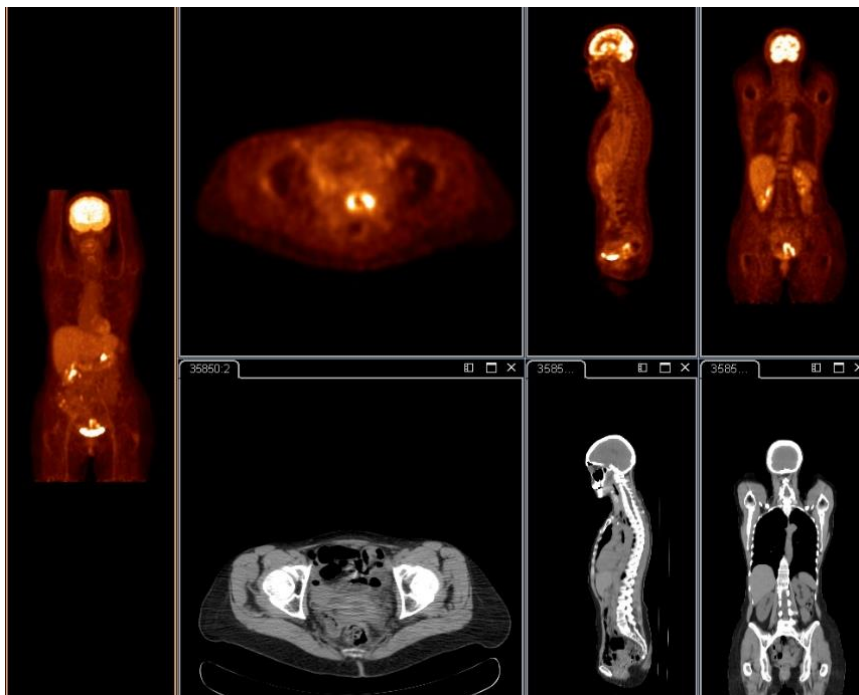


Rycina 49. Rozpoznania histopatologiczne w przypadku pacjentek z gorszym rokowaniem.

Analiza podstawowych wartości parametrów pomiędzy pacjentkami lepiej, a gorzej rokującymi, wykazała następujące wartości: wiek 57 ± 11 do 59 ± 12 , BMI 26 ± 6 do 25 ± 6 , aktywność radiofarmaceutyku (MBq) $336,7 \pm 70,3$ do $355,2 \pm 85,1$ oraz poziom glukozy (mg/dL) 96 ± 25 do 97 ± 26 . Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy powyższymi wartościami.

Wyższe wartości parametrów biologicznych ocenianych w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT wykazywały pacjentki lepiej rokujące, jednak bez statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami. Jedynym parametrem, w którym zaobserwowano statystycznie istotne różnice w otrzymanych wartościach pomiędzy grupą I i II był parametr IFH (odpowiednio:

0,16±0,09 do 0,25±0,04; $p<0,001$). Przykład pacjentki z niejednorodnym wychwytem glukozy w obrębie szyjki macicy przedstawiono na Rycinie 50.



Rycina 50. Przykład pacjentki z niejednorodną utylizacją glukozy w szyjce macicy. Źródło: Materiał własny.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem rozpoznania histopatologicznego

Porównując wartości parametrów pomiędzy grupą lepiej oraz gorzej rokującą, jedynie w przypadku raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach SUVmax (14,0±4,8 do 10,1±4,2; $p=0,03$) oraz SUVmean (8,0±3,0 do 5,4±1,4; $p=0,02$).

W pozostałych typach histologicznych zaobserwowano wyższe wartości ocenianych parametrów u pacjentek z korzystniejszym rokowaniem, jednak bez statystycznie istotnych różnic.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zróżnicowania

Podobnie, jak w przypadku rozpoznania histologicznego, tak i w przypadku stopnia zróżnicowania wyższe wartości, bez istotnie statystycznie różnic, uzyskano u pacjentek lepiej rokujących. Jedynie wartości parametrów TotalSUV, TLG oraz MTV w stopniu G2,

były wyższe dla grupy gorzej rokującej (odpowiednio: $5294,5 \pm 6364,87$ do $4882,1 \pm 5065,3$; $331,35 \pm 410,93$ do $308,90 \pm 323,91$; $47,27 \pm 46,30$ do $37,76 \pm 35,95$).

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem stopnia zaawansowania FIGO

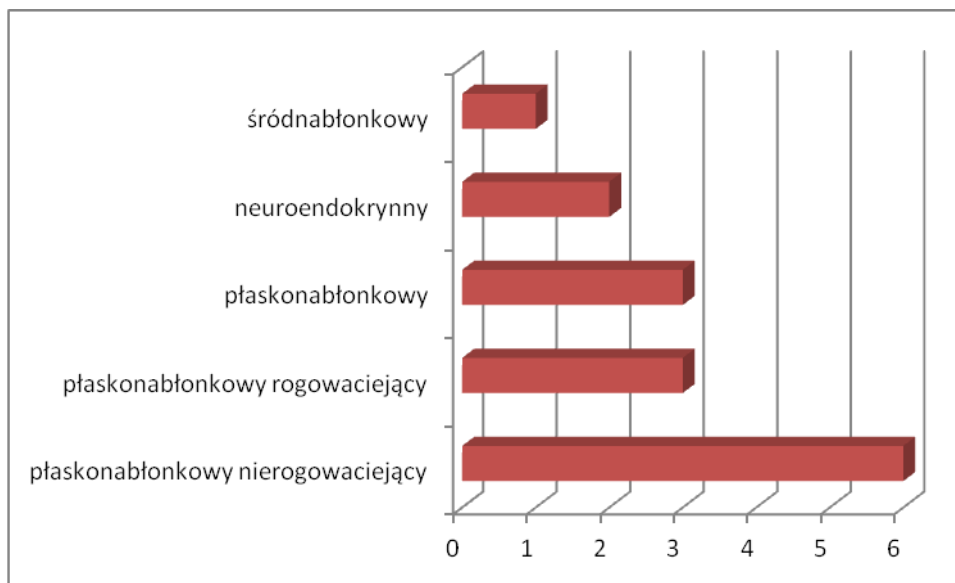
Pacjentki gorzej rokujące wykazywały wyższe wartości wszystkich parametrów biologicznych uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT w stadium IB oraz IIB, jednak bez statystycznie istotnych różnic.

W pozostałych stadiach zaawansowania, wyższe wartości parametrów biologicznych guza pierwotnego zaobserwowano w grupie pacjentek lepiej rokujących. Wartości statystycznie istotne wykazano w parametrach SUVmax ($13,3 \pm 5,6$ do $11,6 \pm 5,5$) w stadium IIB ($p=0,04$) oraz SUVmean w stadium III ($7,2 \pm 1,5$ do $4,8 \pm 1,3$) ($p=0,05$) i IIIB ($7,7 \pm 3,8$ do $6,5 \pm 2,7$) ($p=0,03$).

Dodatkowo wykonano analizę Cox'a, by ocenić wpływ analizowanych parametrów biologicznych guza pierwotnego na przeżycie u pacjentek. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, iż jedynie wartość IFH powyżej 0,18 w istotny sposób ($p<0,0001$) wpływa na przeżycie u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

Wzmoczona aktywność metaboliczna ograniczona do szyjki macicy

Spośród 155 pacjentek, u 15 (10%) odnotowano zgon z powodu choroby podstawowej. U 6 z nich rozpoznano raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego, u 3 raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego oraz raka płaskonabłonkowego, u 2 raka neuroendokrynnego oraz u 1 pacjentki zgon nastąpił w przebiegu raka śródnabłonkowego (Ryc. 51).



Rycina 51. Charakterystyka histopatologiczna pacjentek gorzej rokujących.

Porównując podstawowe wartości parametrów w odniesieniu do pacjentek lepiej rokujących, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic: średnia wieku (58 ± 16 do 59 ± 11), BMI (24 ± 6 do 26 ± 6), aktywność radiofarmaceutyku ($347,8 \pm 74$ MBq do $340,4 \pm 66,6$ MBq), poziom glukozy (90 ± 86 mg/dL do 98 ± 30 mg/dL).

Analiza parametrów biologicznych ocenianych w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT wykazała wyższe wartości u pacjentek gorzej rokujących, jednak nie były to różnice istotne statystycznie w żadnym z analizowanych parametrów.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem rozpoznania histopatologicznego

W przypadku raka płaskonabłonkowego wyższe wartości analizowanych parametrów zaobserwowano u pacjentek gorzej rokujących, jednakże bez statystycznie istotnych różnic.

Jedynie statystycznie istotne różnice w wartościach ocenianych parametrów wykazano w raku płaskonabłonkowy – wyższe wartości zaobserwowano u pacjentek gorzej rokujących (Tabela 57).

Tabela 57. Statystycznie istotne różnice w raku płaskonabłonkowym w ocenianych parametrach pomiędzy grupą I i II.

Parametr	Wartość i istotność statystyczna
TotalSUV	4748,9±6779,4 do 1658,3±1558,6 (p=0,007)
TLG	303,93±433,88 do 106,12±99,74 (p=0,007)
MTV	55,61±83,45 do 19,09±16,48 (p=0,005)

W przypadku pozostałych rozpoznań histopatologicznych nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami analizowanych parametrów a typami histologicznymi.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zróżnicowania

W stopniu zróżnicowania G2 wyższe wartości parametrów obserwowano u pacjentek gorzej rokujących, jednak nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami.

W przypadku stopnia G3, jedynie parametry SUVmax (11,3±8,3 do 16,0±2,6) oraz SUVmean (5,8±2,8 do 7,4±0,2) wykazywały wyższe wartości w grupie gorzej rokujących pacjentek, jednak bez statystycznie istotnych różnic, podobnie jak w przypadku grupy pacjentek bez określonego stopnia zróżnicowania.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem stopnia zaawansowania FIGO

W odniesieniu do stopnia zaawansowania jedynym parametrem wykazującym wyższe wartości u pacjentek gorzej rokujących był SUVmax (12,3±8,3 do 11,7±5,4) w stadium zaawansowania IIIB, jednak bez statystycznie istotnych różnic.

Analiza regresji

W celu oszacowania wpływu analizowanych parametrów na niejednorodność nowotworu, również w przypadku tej grupy, wykonano model regresji wielorakiej, który okazał się być istotny ($F_{5,148}=4,1042$ $p<0,002$). Do modelu włączono kilka predyktorów i jedynie parametr SUVmean okazał się być istotny dla zmiennej niezależnej ($\beta=-0,48$; $t=-3,13$; $p<0,002$).

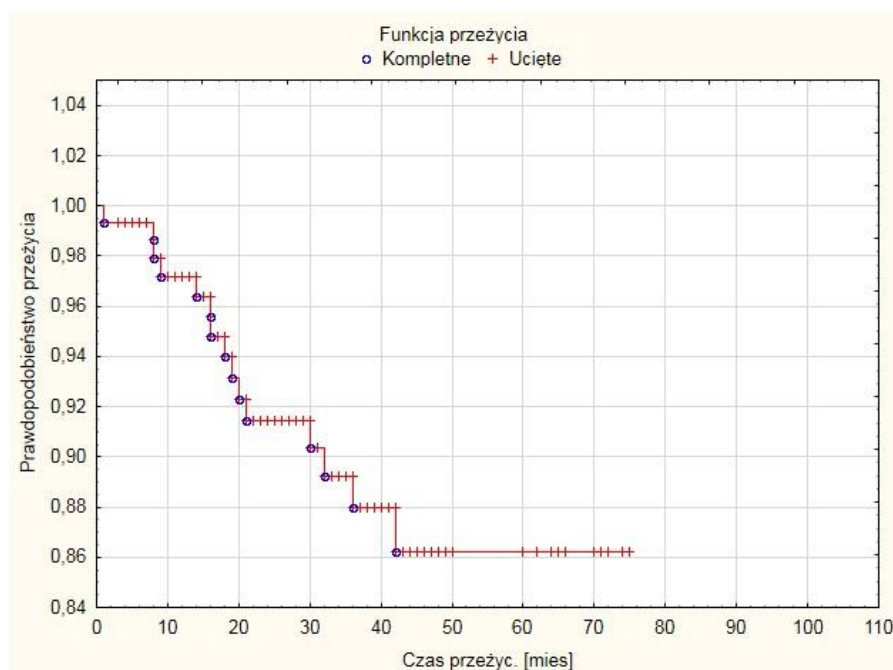
Dodatkowo oszacowano wpływ MTV na pozostałe parametry oceniane w pracy. Podobnie jak w przypadku IFH, model regresji okazał się być istotny ($F_{5,148}=154,66$ $p<0,00001$). Do modelu włączono wszystkie predyktory i jedynie parametr SUVmean okazał się być istotny dla zmiennej niezależnej ($\beta=-0,31$; $t=-4,94$; $p<0,000002$).

W pozostałych przypadkach, model regresji okazał się być nieistotny ($p>0,05$).

Podsumowując model regresji, w analizie wykazano istotny wpływ parametru SUVmean na wartości IFH oraz MTV.

Analiza przeżycia Kaplana-Meier'a

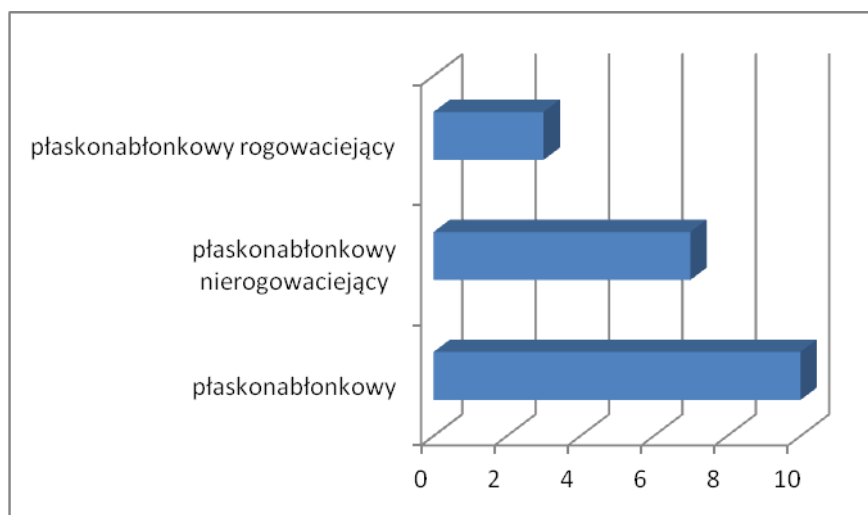
Analiza przeżycia funkcją Kaplana-Meier'a wykazała 88% 3-letnie przeżycie oraz nieznacznie mniejsze (86%), 5-letnie przeżycie u pacjentek z chorobą ograniczoną do obszaru szyjki macicy (Ryc. 52).



Rycina 52. Krzywa przeżycia Kaplana - Meier'a w grupie z patologiczną aktywnością ograniczoną do szyjki macicy.

Wzmoczona użycie radioznacznika obejmująca szyjkę oraz regionalne węzły chłonne

W całej grupie (145), u której choroba prócz zajęcia szyjki obejmowała również regionalne węzły chłonne, u 20 pacjentek (14%) odnotowano zgon związany z chorobą podstawową. Spośród nich, u 10 wykryto raka płaskonabłonkowego, u 7 raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego, a u 3 raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego (Ryc. 53).



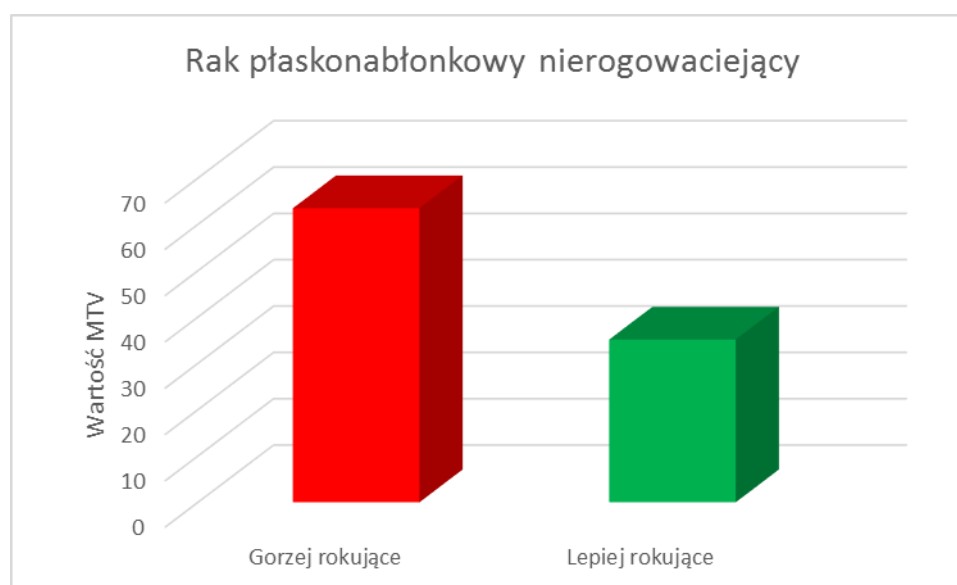
Rycina 53. Rozpoznanie histopatologiczne w grupie z gorszym rokowaniem.

Porównując podstawowe wartości parametrów pomiędzy pacjentkami lepiej a gorzej rokującymi, nie odnotowano statystycznie istotnych różnic: średnia wieku (58 ± 10 do 54 ± 11), BMI (26 ± 7 do 27 ± 6), aktywność radiofarmaceutyku ($329,3 \pm 77,7$ MBq do $329,3 \pm 70,3$ MBq), poziom glukozy (91 ± 19 do 93 ± 17 mg/dL).

Wyższe wartości parametrów biologicznych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT uzyskano u pacjentek z lepszym rokowaniem. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą I i II wykazano w wartościach ocenianych parametrów TotalSUV (odpowiednio: $5649,3 \pm 5379,2$ do $5395,3 \pm 7327,5$; $p=0,04$), TLG ($361,55 \pm 344,26$ do $333,30 \pm 474,14$; $p=0,04$) oraz MTV ($42,77 \pm 36,26$ do $39,42 \pm 24,99$; $p=0,01$).

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem rozpoznania histopatologicznego

W raku płaskonabłonkowym nierogowaciejącym istotne różnice zaobserwowano pomiędzy wartościami MTV ($63,49 \pm 51,19$ do $35,13 \pm 24,51$) ($p=0,008$). Wyższe wartości uzyskano u pacjentek z gorszym rokowaniem (Ryc. 54).



Rycina 54. Wartość MTV w raku płaskonabłonkowym nierogowaciejącym pomiędzy grupą lepiej, a gorzej rokującą.

W pozostałych ocenianych wartościach parametrów, nie wykazano statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do rozpoznania histopatologicznego.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zróżnicowania

Interpretując zależność pomiędzy stopniem zróżnicowania a ocenianymi parametrami w grupie chorych z zajęciem szyjki macicy i regionalnych węzłów chłonnych, wyższe wartości parametrów, we wszystkich stopniach zróżnicowania, odnotowano u pacjentek z korzystniejszym rokowaniem, jednak nie uzyskano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zaawansowania FIGO

Podobnie, jak w przypadku stopnia zróżnicowania, w odniesieniu do skali FIGO, wyższe wartości parametrów we wszystkich stopniach, obserwowano u pacjentek z korzystniejszym rokowaniem, jednak bez istotnie statystycznie różnic.

Jedynie wartość IFH oceniana w stadium IIIB, wykazały statystycznie istotnie różnice ($p=0,028$) pomiędzy pacjentkami gorzej a lepiej rokującymi (odpowiednio: $0,28\pm 0,02$ do $0,24\pm 0,03$).

Analiza regresji

W celu oszacowania wpływu analizowanych parametrów na niejednorodność nowotworu zastosowano model regresji wielorakiej, który okazał się być istotny ($F_{5,140}=7,2134$ $p<0,00001$) i do którego włączono kilka predyktorów. Parametry SUVmax ($\beta=-1,12$; $t=-2,94$; $p<0,003$), SUVmean ($\beta=-1,20$; $t=-3,16$; $p<0,002$) oraz MTV ($\beta=-0,70$; $t=-3,23$; $p<0,002$) okazały się być istotne dla zmiennej niezależnej w analizowanej grupie.

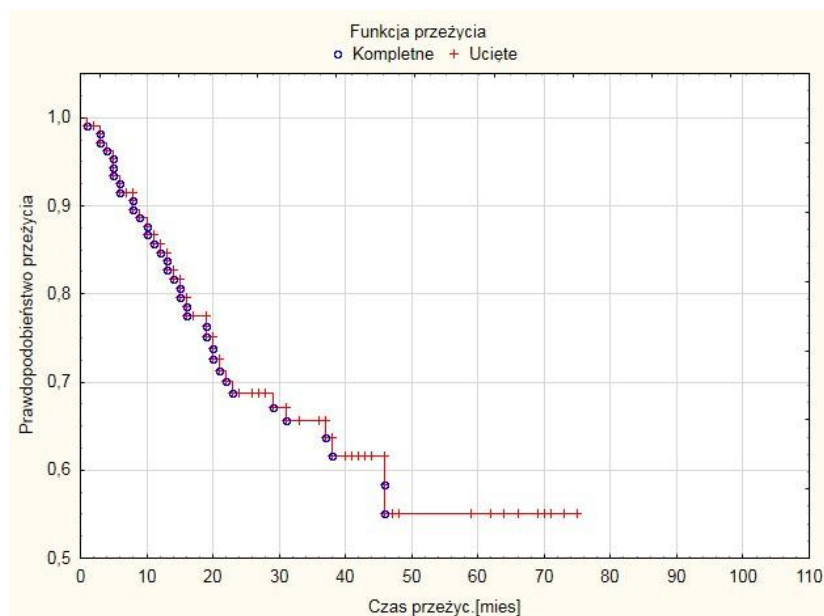
Dodatkowo oszacowano wpływ parametru MTV na pozostałe oceniane w pracy, również za pomocą modelu regresji wielorakiej. Podobnie jak w przypadku IFH, włączono do niego wszystkie predyktory, a model okazał się być istotny ($F_{5,140}=223,50$ $p<0,0000$). Parametry SUVmean ($\beta=-0,41$; $t=-2,89$; $p<0,004$) oraz TotalSUV ($\beta=-1,10$; $t=-2,13$; $p<0,04$) okazały się być istotne dla zmiennej niezależnej.

W pozostałych przypadkach, model regresji okazał się być nieistotny ($p>0,05$).

Podsumowując model regresji wielorakiej, wykazano istotny wpływ parametrów SUVmax, SUVmean oraz MTV na wartości IFH. Zaobserwowano również istotny wpływ parametrów SUVmean oraz TotalSUV na wartości MTV.

Analiza Kaplana-Meier'a

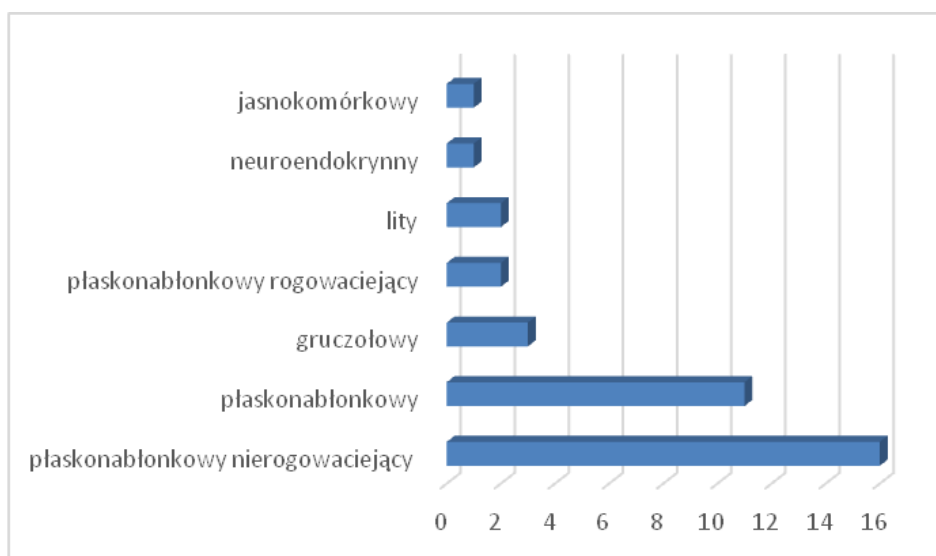
U pacjentek z chorobą zajmującą szyjkę macicy oraz regionalne węzły chłonne, 3-letnie przeżycie z chorobą wyniosło 85%, natomiast 5-letnie było nieznacznie mniejsze i wyniosło 80% (Ryc. 55).



Rycina 55. Krzywa przeżycia Kaplana - Meier'a u pacjentek z wzmożoną akumulacją znacznika w obszarze szyjki macicy oraz w regionalnych węzłach chłonnych.

Patologiczna utylizacja glukozy w uogólnionym procesie rozrostowym

W grupie pacjentek, gdzie obserwowano przerzuty do węzłów chłonnych powyżej rozwidlenia aorty oraz przerzuty odległe (107), u 36 pacjentek potwierdzono zgon (34%). Pod względem histopatologicznym u 16 rozpoznano raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego, u 11 raka płaskonabłonkowego, u 3 raka gruczołowego, u 2 pacjentek raka łagodnego, u 2 raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego, w pojedynczych przypadkach odnotowano raka neuroendokrynnego oraz jasnokomórkowego (Ryc. 56).



Rycina 56. Rozpoznania histopatologiczne w grupie III u pacjentek z potwierdzonym zgonem.

Średnie wartości podstawowych parametrów ocenianych pomiędzy gorszym i lepszym rokowaniem w danej grupie prezentowały się następująco: wiek 60 ± 11 do 59 ± 10 , BMI 25 ± 6 do 25 ± 5 , aktywność radiofarmaceutyku $370 \pm 92,5 \text{ MBq}$ do $333 \pm 74 \text{ MBq}$, poziom glukozy $102 \pm 31 \text{ mg/dL}$ do $97 \pm 27 \text{ mg/dL}$. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy wartościami powyższych parametrów.

Podobnie, jak w przypadku grupy z rozsiewem do regionalnych węzłów chłonnych, wyższe wartości parametrów wykazano u pacjentek posiadających korzystniejsze rokowanie. Jednakże, odwrotnie jak w poprzedniej grupie, wszystkie wartości ocenianych parametrów biologicznych guza pierwotnego (prócz wartości MTV), wykazały statystycznie istotne różnice. Średnie wartości analizowanych parametrów pomiędzy grupą z lepszym a gorszym rokowaniem oraz ich istotność przedstawiono w Tabeli 58.

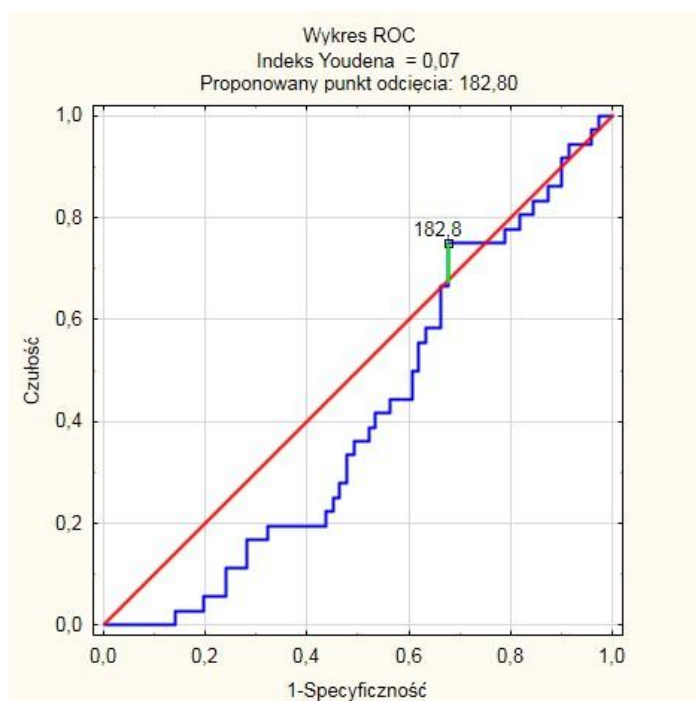
Tabela 58. Średnie wartości istotnych parametrów w ocenianej grupie.

Parametr	Wartość oraz istotność statystyczna
SUVmax	14,4±6,8 do 11,4±3,9 (p=0,01)
SUVmean	8,1±3,9 do 6,4±1,9 (p=0,02)
TotalSUV	7891,0±8205,5 do 4753,9±3374,2 (p=0,03)
TLG	504,46±525,67 do 304,26±215,96 (p=0,03)
IFH	0,26±0,04 do 0,24±0,0,04 (p=0,05)

Wykonano analizę Cox'a, by ocenić wpływ analizowanych parametrów biologicznych guza pierwotnego na przeżycie u pacjentek z uogólnionym procesem rozrostowym. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, iż wartość IFH powyżej 0,25 w istotny sposób ($p < 0,04$) oraz wartość SUVmean powyżej 7,6 ($p = 0,05$) wpływają na przeżycie u pacjentek z rozsiałym procesem nowotworowym.

Analiza ROC

Dodatkowo wykonano analizę ROC by określić optymalny punkt odcięcia dla analizowanych parametrów, pozwalający rozróżnić grupę z lepszym oraz gorszym rokowaniem. Parametr TLG wykazał wysoką 75% czułość, jednak niską, 32% specyficzność dla punktu 182,8 (Ryc. 57).



Rycina 57. Analiza ROC – punkt odcięcia dla parametru TLG.

Pozostałe analizowane parametry charakteryzowały się czułością oraz specyficznością poniżej 50%.

Analiza parametrów biologicznych guza w odniesieniu do rozpoznania histopatologicznego.

Zarówno w przypadku raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego, raka rogowaciejącego, raka gruczołowego oraz raka płaskonabłonkowego, wyższe wartości ocenianych parametrów biologicznych zaobserwowano w grupie z korzystniejszym rokowaniem, jednak bez istotnych statystycznie różnic. Jedynie w raku gruczołowym, w wartościach IFH wykazano istotne różnice pomiędzy grupą gorzej a lepiej rokującą ($0,22 \pm 0,05$ do $0,26 \pm 0,03$) ($p=0,04$).

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zróżnicowania

Wyższe wartości parametrów biologicznych zaobserwowano u pacjentek z lepszym rokowaniem, we wszystkich stopniach zróżnicowania. Istotne różnice wartości pomiędzy pacjentkami lepiej a gorzej rokującymi, uzyskano jedynie w stopniu G2, w wartościach

parametrów SUVmax (14,8±6,0 do 11,3±3,4; p=0,01), SUVmean (8,6±3,6 do 6,5±1,9; p=0,01), TotalSUV (6836,0±5071,0 do 4506,6±3540,4; p=0,05) oraz TLG (437,37±324,71 do 288,42±226,58; p=0,05).

Analiza parametrów biologicznych guza pod kątem zaawansowania FIGO

Podobnie jak w przypadku rozpoznania histopatologicznego oraz zróżnicowania, wyższe wartości w odniesieniu do stadium zaawansowania, uzyskano w grupie lepiej rokujących pacjentek, jednak nie wykazano istotnie statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza regresji

W celu oszacowania wpływu analizowanych parametrów na niejednorodność nowotworu zastosowano model regresji wielorakiej, do którego włączono kilka predyktorów, i który okazał się być istotny ($F_{1,105}=4,0369$ p<0,047). Wynikiem przeprowadzonej analizy był wniosek, iż jedynymi czynnikami wpływającymi na IFH w analizowanej podgrupie były parametry: TLG ($\beta=-0,19$; t=-2,01; p<0,05) oraz MTV ($\beta=-0,25$; t=-2,67; p<0,009).

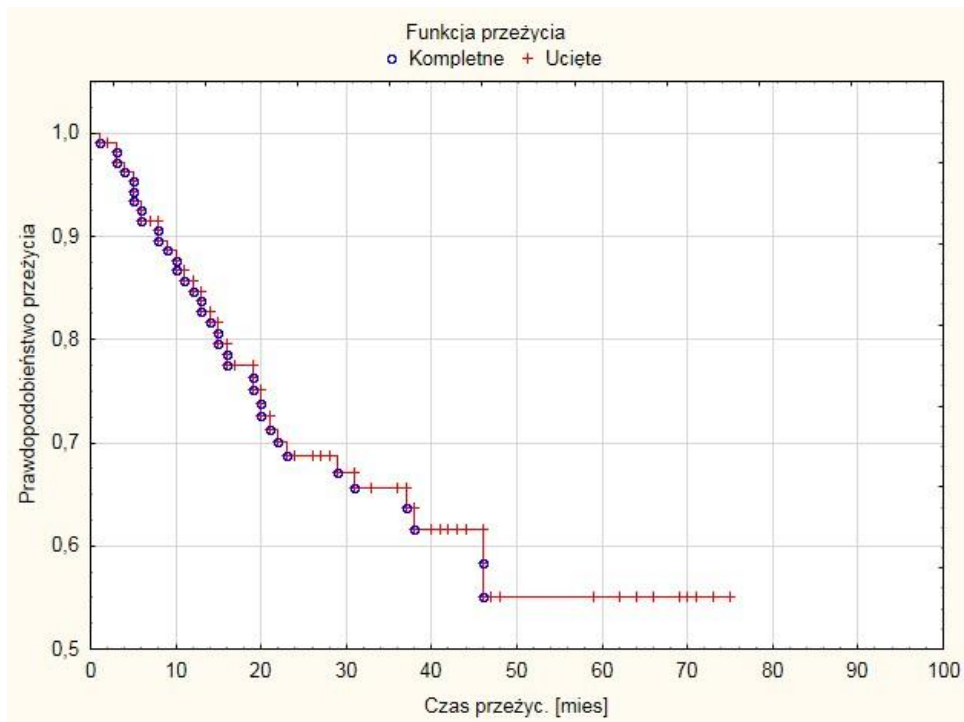
Stosując model regresji wielorakiej ($F_{1,105}=5,4726$ p<0,021) w odniesieniu do parametru SUVmax, jedynym istotnym czynnikiem był parametr MTV ($\beta=-0,22$; t=2,34; p<0,02).

W pozostałych przypadkach, model regresji okazał się być nieistotny (p>0,05).

Podsumowując przeprowadzoną analizę, wykazano istotny wpływ parametrów TLG oraz MTV na wartości IFH. Dodatkowo zaobserwowano, iż wartości parametru MTV w istotny sposób wpływają na wartości SUVmax.

Analiza Kaplana-Meier'a

Analiza przeżycia przeprowadzona za pomocą krzywej Kaplana-Meiera wykazała, iż 3-letnie przeżycie u pacjentek z uogólnioną chorobą nowotworową wynosi 66%, podczas gdy 5-letnie tylko 55% (Ryc. 58).



Rycina 58. Krzywa przeżycia Kaplana – Meier’a u pacjentek z uogólnionym procesem rozrostowym.

6. DYSKUSJA

W ostatnich latach dostępnych jest coraz więcej publikacji naukowych oceniających przydatność badania ^{18}F -FDG-PET/CT w nowotworach ginekologicznych. Najszersze zastosowanie technika ta znalazła w ocenie zaawansowania choroby lub u pacjentów, u których podejrzewa się wznowę. Jedną z podstawowych jej zalet jest możliwość zobrazowania całego ciała w trakcie jednego badania pacjenta bez konieczności zmiany pozycji bądź unieruchomień. Ponadto obrazy uzyskane z akwizycji ^{18}F -FDG-PET można włączyć do planowania radioterapii, aby sprecyzować dawkę otrzymaną przez pacjenta w odniesieniu do miejsc wykazujących zwiększoną akumulację radioznacznika [141]. PET/CT ma wyższą czułość i specyficzność w porównaniu do innych metod obrazowania anatomicznego w ocenie zasięgu choroby oraz wykrywania wznowy miejscowej [142]. Ma również przewagę nad standardowym CT jamy brzusznej i MR miednicy w ocenie zmian, które występują poza tym obszarem, ponieważ w wyniku standardowego badania PET/CT uzyskujemy obszar od podstawy czaszki do połowy długości kości udowej. Ze względu na to, iż badanie PET/CT dostarcza jednoczesowej informacji o zmianach zachodzących na poziomie metabolicznym oraz anatomicznym, pozwala wykryć nieprawidłowości, gdy zmiana jest zniekształcona przez wcześniejszą operację lub radioterapię lepiej niż sam PET lub CT [143]. Według danych podawanych przez niektórych autorów, około 13% pacjentek z rakiem szyjki macicy diagnozowanych jest w zaawansowanym stadium. 5-letnie przeżycie u pacjentek z zaawansowaną chorobą wynosi 16,5%, podczas gdy choroba ograniczona jest do samej szyjki, przeżycie to wzrasta do 91,5% [15,144]. Wyniki analizy przeprowadzonej w niniejszej pracy nieznacznie różnią się z powyższymi danymi odnośnie 5-letniego przeżycia u pacjentek z chorobą ograniczoną (86%), natomiast znaczącą różnicę zaobserwowano w przypadku zaawansowanego procesu rozrostowego (16,5% do 55% otrzymanych w niniejszej pracy). Różnice w otrzymanych wynikach mogą być rezultatem znaczącej różnicy w liczebności badanych, pomiędzy poszczególnymi autorami.

Jak zostało przedstawione w kilku pracach retrospektywnych, 15-30% nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem szyjki macicy ma przerzuty do węzłów chłonnych miednicy bądź okołoaortalnych [145]. Odpowiednie określenie stopnia zaawansowania

w momencie postawienia diagnozy jest niezbędnie do wyboru optymalnego sposobu leczenia. Pozytywną wartością badania ^{18}F -FDG-PET/CT jest możliwość zobrazowania węzłów chłonnych, nie tylko regionalnych, ale również odległych np. nadobojczykowych, których nie uwzględnia się w powszechnie stosowanej ocenie stopnia zaawansowania wg skali FIGO. Jedną z najczęstszych dróg rozprzestrzeniania się nowotworu jest droga naczyń limfatycznych stąd ocena zajęcia węzłów chłonnych jest jednym z ważniejszych czynników prognostycznych [145]. Meta-analiza przeprowadzona przez *Havrilesky i wsp.* wykazała iż badanie PET/CT ma 79% czułość i 99% specyficzność w ocenie przedoperacyjnej węzłów chłonnych w porównaniu do 47% czułości uzyskanej w obrazowaniu CT i 72% czułości i 95% specyficzności w badaniu MR [146]. *Choi i wsp.* porównał przedoperacyjną wartość diagnostyczną badania ^{18}F -FDG-PET/CT i MR uzyskując następujące wyniki: czułość na poziomie 57,6% do 30,3%, specyficzność 92,6% do 92,6% oraz dokładność 85,1% do 72,7% [147]. W innej pracy wykazano, iż badanie ^{18}F -FDG-PET/CT jest dokładniejsze w porównaniu do CT i MR w wykrywaniu regionalnych i okołoaortalnych węzłów chłonnych, natomiast czułość wynosi odpowiednio 100% i 75% [148].

W niniejszej pracy w całej analizowanej grupie udało się wyznaczyć próg odcięcia determinujący rozsiew choroby poza obszar szyjki macicy dla wartości SUVmax – 9,12 (czułość 86%, specyficzność 57%) dla rozsiewu węzłowego oraz dla rozsiewu pozawęzłowego – 9,49 (czułość 75%, specyficzność 56%). Podobną analizę przeprowadzono dla parametru objętości który pozwolił na wyznaczenie punktu $20,76\text{cm}^3$ dla rozsiewu węzłowego (czułość 76%, specyficzność 37%) oraz dla rozsiewu pozawęzłowego punkt 20,83 (czułość 82%, specyficzność 37%). Istnieje szereg prac sugerujących punkt odcięcia dla SUVmax oraz MTV [147,149] odpowiadający za wystąpienie wznowy bądź progresję choroby, jednak według wiedzy badacza nie wykonano jeszcze w żadnej pracy porównań, które determinowałyby rozsiew węzłowy bądź pozawęzłowy.

W innych publikacjach zaobserwowano, iż przedoperacyjne badanie ^{18}F -FDG-PET/CT wpłynęło na modyfikację postępowania medycznego w 25-28% przypadków poprzez zmianę stopnia zaawansowania bądź rozszerzenie pola napromieniania [150]. Jednocześnie są badania, które wskazują, że badanie ^{18}F -FDG-PET/CT zawyżyło stopień

zaawansowania w 30,5%, a zaniżyło tylko w 5,5% [151]. Ocena węzłów chłonnych w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT nie wpływa znacząco na zmianę postępowania w przypadku choroby zaawansowanej regionalnie, jednakże obecność patologicznych węzłów chłonnych z aktywnością ^{18}F -FDG może wpłynąć na zmianę postępowania [152]. *Belhocine i wsp.* w swoich badaniach wywnioskował, iż w 18% przypadków badanie ^{18}F -FDG-PET/CT zmieniło pole napromieniania poprzez uwzględnienie w nim węzłów chłonnych okołoaortalnych, niewidocznych w innych badaniach obrazowych [153].

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy różnią się nieznacznie od tych przedstawionych przez innych autorów. W wyniku badania ^{18}F -FDG-PET/CT 56% chorych poddanych analizie wymagało zmiany procesu leczenia, ze względu na wyższy (36%) bądź niższy (20%) niż pierwotnie oceniano stopień zaawansowania nowotworu. W 44% przypadków badanie to było zgodne z ustalonym stopniem zaawansowania. Różnice w uzyskanych wynikach związane są z różną liczebnością grupy badanej (50 do 407 pacjentek).

Według danych, obecność przerzutów węzłowych bądź narządowych w znaczący sposób wpływa na czas przeżycia, który w zaawansowanym stadium wynosi od 8-13 miesięcy. Jedną z najczęstszych lokalizacji przerzutów są płuca (4,16%-7,7%), kości (0,5%-23%), rzadziej odnotowuje się przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego – 0,5-1,2% [154]. W odniesieniu do powyższego stwierdzenia, przeprowadzono analizę na grupie 107 pacjentek z rozsiałym rakiem szyjki macicy. Największą grupę stanowiły pacjentki z przerzutami do węzłów chłonnych powyżej rozwidlenia aorty (72%), przerzuty do narządów zaobserwowano u 16% pacjentek natomiast u 9% przerzuty nowotworowe uwidoczniły się zarówno w kościach, jak i narządach. Tylko w 3% odnotowano przerzuty do kości bez zajęcia węzłów chłonnych oraz innych narządów. Wyniki analizy wydają się pozostawać w zgodności z wynikami przedstawionymi przez innych autorów. Średni czas przeżycia u pacjentek z uogólnioną chorobą, z gorszym rokowaniem wyniósł 16 ± 11 miesięcy w porównaniu do pacjentek z tej samej grupy z lepszym rokowaniem 34 ± 19 miesięcy.

Jednym z najczęściej uzyskiwanych parametrów z badania ^{18}F -FDG-PET/CT jest SUVmax, który według wielu autorów jest czynnikiem prognostycznym w wielu typach nowotworów, w tym również w przypadku raka szyjki macicy [138]. Przeprowadzono

kilka analiz, w których badano zależność pomiędzy wychwytem ^{18}F -FDG w guzie pierwotnym a aktywnością w węzłach chłonnych. Jedną z największych analiz przeprowadzono przez *Kidd i wsp.* na grupie 287 pacjentek, gdzie wykazano, iż wartość SUVmax jest jedynym, niezależnym czynnikiem prognostycznym uzyskanym w analizie COX'a wpływającym na ogólne przeżycie u pacjentek z rakiem szyjki macicy [138]. Analiza przeprowadzona w niniejszej pracy na grupie 407 pacjentek, gdzie również wykorzystano model regresji COX'a, wykazała rozbieżne rezultaty. W jej wyniku uzyskano dane sugerujące, że parametr SUVmax nie jest czynnikiem prognostycznym ($p=0,33$) w analizowanej grupie, natomiast parametrem wpływającym na ogólne przeżycie pacjenta jest parametr określający heterogenność nowotworu ($p<0,001$). Jedynie w grupie z uogólnionym procesem rozrostowym parametr SUVmean okazał się być czynnikiem wpływającym na ogólne przeżycie pacjentek ($p=0,05$), tak samo jak heterogenność nowotworu ($p=0,04$).

Wiele badań w ostatnich czasach wskazuje, iż heterogenność nowotworu ma znaczący wpływ na leczenie pacjenta (zarówno chemio - jak i radioterapeutyczne). Coraz większe zainteresowanie budzą metody, które pomagają ocenić stopień heterogenności guza przy użyciu badań obrazowych bądź danych liczbowych uzyskanych z tych badań. Do tych badań należy m.in. ^{18}F -FDG-PET/CT, z którego otrzymujemy dane ilościowe pozwalające przy użyciu odpowiedniego wzoru bądź oprogramowania na ocenę heterogenności. Przykładem takiej pracy jest analiza przeprowadzona przez Koreańskich naukowców, którzy przy pomocy danych uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT oceniali przedoperacyjną wartość heterogenności we wczesnym stadium zaawansowania u pacjentek z rakiem szyjki macicy [140].

Do oceny heterogenności guza pierwotnego w niniejszej pracy wykorzystano sposób zaproponowany przez wyżej wymienionych autorów. Najbardziej jednorodny guz pierwotny obserwowany był u pacjentek z chorobą, gdzie zwiększona aktywność metaboliczna ograniczona była tylko do obszaru szyjki macicy (IFH=0,04) natomiast najmniej jednorodny guz obserwowany był w grupie, gdzie patologiczna utylizacja glukozy wykazała uogólniony proces chorobowy (IFH=0,25). Odnosząc się do rozpoznania histopatologicznego, najbardziej heterogenny okazał się być rak gruczołowy (IFH=0,35),

co pozostaje w zgodzie w odniesieniu do pozostałych danych sugerujących, iż ten typ histologiczny jest bardziej oporny na leczenie niż pozostałe.

Kidd i wsp. zauważył, iż wychwyty ^{18}F -FDG w guzie pierwotnym u pacjentek z rakiem szyjki macicy różni się pomiędzy poszczególnymi typami histologicznymi oraz stopniem zróżnicowania. Raki płaskonabłonkowe oraz niskozróżnicowane mają istotnie wyższe wartości SUVmax niż pozostałe typy histologiczne [152]. Poziom wychwyty ^{18}F -FDG wynika ze stopnia proliferacji odzwierciedlając agresywność nowotworu. *Rahman i wsp.* przeprowadził analizę pomiędzy poszczególnymi typami histologicznymi, a parametrami otrzymanymi z badania ^{18}F -FDG-PET/CT na grupie 90 pacjentek. Nie zaobserwował on żadnych różnic pomiędzy typami histologicznymi w ocenianych parametrach, poza parametrem MTV [155]. W niniejszej pracy uzyskano rozbieżne wyniki w odniesieniu do pracy wspomnianych autorów – różnice w wartościach parametru MTV różniły się istotnie pomiędzy rakiem gruczołowym i neuroendokrynnym ($p=0,03$), neuroendokrynnym a litym ($p=0,03$) oraz neuroendokrynnym i jasnokomórkowym ($p=0,03$). W wartości SUVmax statystycznie istotne różnice w otrzymanych wartościach zaobserwowano pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym a neuroendokrynnym ($p=0,04$). W wartości SUVmean wykazano statystycznie istotne różnice w wartościach pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym a rakiem neuroendokrynnym ($p=0,05$). Zarówno wartości parametrów TotalSUV jak i TLG okazały się być istotne między rakiem neuroendokrynnym i litym (odpowiednio $p=0,03$ i $p=0,03$) oraz neuroendokrynnym i jasnokomórkowym ($p=0,015$ i $p=0,05$). Dodatkowo wykazano statystycznie istotne różnice w wartości IFH pomiędzy rakiem płaskonabłonkowym rogowaciejącym a rakiem gruczołowym ($p=0,009$).

Jednocześnie autorzy wspomnianego artykułu [155] uzyskali większe objętości guza pierwotnego u pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym niż w pozostałych typach, co po raz kolejny rozbieżne jest w wynikami uzyskanymi w niniejszej pracy: wyższe wartości uzyskano u pacjentek z rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym w porównaniu do innych analizowanych typów histologicznych. Również w całej grupie badanej, w żadnym z ocenianych parametrów w pracy nie zauważono, by wartości dla raka płaskonabłonkowego były wyższe. Rak płaskonabłonkowy jest jednym z najczęściej

występujących typów nowotworów (95%) raka szyjki macicy i różni się pod względem epidemiologicznym, histologicznym i klinicznym w porównaniu do innych typów. Różnice w obserwowanych wartościach parametrów można tłumaczyć niejednorodnością histologiczną pomiędzy poszczególnymi typami. Jednocześnie analiza w niniejszej pracy została przeprowadzona na istotnie większej liczbie chorych, niż u wspomnianych autorów artykułu, co może również wpływać na otrzymane wyniki.

Istnieje kilka prac oceniających zależności pomiędzy wartością wychwytu ^{18}F -FDG, a stopniem zróżnicowania. *Mocciaro i wsp.* przeprowadził analizę na grupie 32 pacjentek (19 pacjentek w stopniu G1 bądź G2, 13 w stopniu G3), w której wykazał brak zależności pomiędzy wychwytem ^{18}F -FDG, a stopniem zróżnicowania [156]. Analiza danych przeprowadzonych w niniejszej pracy wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy wartościami uzyskanymi w stopniu G2 i pacjentkami u których nie udało się ustalić stopnia zróżnicowania w parametrach SUVmax ($p=0,01$) oraz SUVmean ($p=0,01$). Jednocześnie wartości parametru SUVmax były istotne pomiędzy pacjentkami, u których nie udało się ustalić stopnia zróżnicowania a stopniem G3 ($p=0,02$). Dodatkowo istotne różnice w otrzymanych wartościach pomiędzy stopniem zróżnicowania G2 oraz G3 ($p=0,008$) zaobserwowano w parametrze oceniającym heterogenność guza pierwotnego, co może sugerować, iż guzy mniej zróżnicowane są bardziej heterogenne. Pozostaje to w zgodzie z wynikami badań przeprowadzonych przez *Kidd i wsp.* na grupie 240 pacjentek, wykazujących, że wyższy SUV był powiązany ze słabo zróżnicowanym guzem (G3) [152]. Niniejsza praca popiera koncepcję przedstawioną przez wyżej wspomnianych autorów. Wyjątek stanowił parametr TLG, którego najwyższe wartości zaobserwowano w stopniu zróżnicowania G1.

Ten sam autor [152] w swojej pracy udowodnił, że wyższa wartość SUVmax guza pierwotnego powiązana jest z występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych. Badanie przeprowadzone w niniejszej pracy są zgodne z powyższym założeniem – wyższe wartości SUVmax guza pierwotnego obserwowane były w grupie pacjentek z rozsiewem do węzłów chłonnych w porównaniu do tych, u których choroba ograniczała się tylko do szyjki macicy (14,3 do 11,0), jednak nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi wartościami.

Dokonując analizy porównującej stopień zaawansowania nowotworu a objętość guza pierwotnego uzyskaną z badania ^{18}F -FDG-PET/CT autor [152] odnotował wyższe wartości u pacjentek z chorobą uogólnioną. Odnosząc się do tych wyników przeprowadzono podobną analizę porównującą stopień zaawansowania wg skali FIGO oraz wartościami wszystkich ocenianych parametrów w niniejszej pracy. Wraz ze wzrostem stadium zaawansowania FIGO malała ilość istotnych różnic pomiędzy wartościami uzyskanych parametrów - wyższe stadia zaawansowania nie wykazywały znaczących różnic w wartościach ocenianych parametrów. Najwięcej istotnych statystycznie różnic w wartościach otrzymano w parametrach TotalSUV, TLG, MTV oraz IFH w odniesieniu do stadium zaawansowania.

Dodatkowo autorzy przeprowadzili analizę, na podstawie której wysnuli wniosek, iż wartość SUVmax jest ważniejszym czynnikiem prognostycznym dla obecności choroby resztkowej bądź braku odpowiedzi na leczenie w porównaniu do objętości, stopnia FIGO czy obecności przerzutów do węzłów chłonnych [152].

Odnosząc się do powyższego stwierdzenia, w niniejszej pracy również dokonano podobnej analizy, w której potwierdzono słuszność postawionej tezy. Wartości parametru SUVmax były wyższe u pacjentek, u których nie zaobserwowano odpowiedzi na zastosowane leczenie, w porównaniu do grupy pacjentek, gdzie uzyskano całkowitą remisję (wartość średnia SUVmax: 15,0 do 11,8). Dodatkowo wszystkie pozostałe parametry oceniane w badaniu, wykazywały wyższe wartości u pacjentek bez odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy, u której uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie. Dokonano również analizy poziomu hemoglobiny wyjściowej, w wyniku której uzyskano statystycznie istotne różnice ($p < 0,001$). Niższe poziomy obserwowano u pacjentek, u których nie uzyskano odpowiedzi na zastosowane leczenie, co pozostaje w zgodzie z autorami prac sugerującymi, iż poziom hemoglobiny ma istotny wpływ na uzyskaną odpowiedź na zastosowane leczenie [28,29,157].

Przy użyciu krzywej ROC dokonano analizy u pacjentek z uogólnioną chorobą nowotworową (107 pacjentów) pozwalającą wyznaczyć punkt odcięcia dla lepiej i gorzej rokujących chorych dla poszczególnych parametrów. *Yoo i wsp.* przeprowadził podobną analizę, jednak na mniej licznej grupie (73 pacjentów), a otrzymane przez autora

rezultaty różnią się znacząco od przeprowadzonych w niniejszej pracy. Według wspomnianych autorów punkt odcięcia dla MTV wyniósł 82cm^3 , natomiast dla TLG – 7600 [158]. W niniejszej pracy punkt odcięcia dla TLG wyniósł 182,82 (czułość 75%, specyficzność 32%), natomiast dla MTV – 18,57 (czułość 92%, specyficzność 15%). Różnice w otrzymanych wynikach można tłumaczyć zróżnicowaniem pod względem liczebności pomiędzy badanymi grupami.

7. WNIOSKI

Ocena biologicznych cech raka szyjki macicy uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT jest pomocna w procesie planowania radioterapii, poprzez ujawnienie dodatkowych, wcześniej nie obserwowanych, aktywnych metabolicznie ognisk procesu rozrostowego.

1. Wyniki otrzymane z badania ^{18}F -FDG-PET/CT modyfikują wstępnie ustalone stadium zaawansowania u ponad 50% pacjentek (w 36% zmieniając stopień zaawansowania na wyższy, natomiast w 20% na niższy).
2. Parametrem najbardziej powiązanim z rozsiewem węzłowym jest totalna glikoliza guza (TLG). Wartość powyżej 215,21 sugeruje rozsiew choroby.
3. Poza stopniem zaawansowania choroby, heterogenność guza pierwotnego, znacząco wpływa na przeżycie u pacjentek z rakiem szyjki macicy. Gorzej rokuje bardziej heterogeny guz pierwotny.
4. Wyższe wartości parametrów biologicznych guza pierwotnego wpływają niekorzystnie na skuteczność leczenia.
5. Stopień zróżnicowania nowotworu jest kluczowym czynnikiem prognostycznym przed rozpoczęciem leczenia.
6. Typ histologiczny guza ma istotne znaczenie w ocenianych parametrach biologicznych w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT. Najwyższe wartości heterogenności guza pierwotnego obserwuje się w raku gruczołowym, najniższe w raku płaskonabłonkowym rogowaciejącym oraz nierogowaciejącym.

8. OGRANICZENIA PRACY

W niniejszej rozprawie doktorskiej można przedstawić kilka czynników, które mogą stanowić jej ograniczenie:

- u części pacjentek brak był możliwości ustalenia stopnia zróżnicowania nowotworu, co zmniejsza możliwość przełożenia wyników na całą populację badaną.
- dobór grup był losowy, jednakże w pracy nie zostały uwzględnione pacjentki w stopniu IA oraz IV, które z powodu wyników innych badań przedmiotowych, podmiotowych oraz obrazowych nie zostały zakwalifikowane do radioterapii.
- różna liczebność grup przy podziale pod względem rozpoznań histopatologicznych: największą grupę stanowił rak płaskonabłonkowy, co wynika z epidemiologii, natomiast najmniejszą rak jasnokomórkowy i śródbłonkowy.
- rozdzielczość przestrzenna metody PET/CT, utrudniając możliwość oceny guza i nacieku struktur sąsiadujących, co ma wpływ na dokładność konturowania guza.
- fizjologiczna aktywność obserwowana u niektórych pacjentek w obszarze miednicy, wynikająca z cyklu miesięczkowego kobiety, osiągająca wartości SUVmax do 8,5.

9. STRESZCZENIE

Cel: Badanie ^{18}F -FDG-PET/CT okazało się użyteczną metodą w diagnostyce i ocenie różnych chorób nowotworowych oraz w planowaniu radioterapii, zapewniając trójwymiarowe obrazy guza pierwotnego. Celem niniejszej pracy jest multiparametryczna analiza biologicznych cech guza pierwotnego u pacjentek z rakiem szyjki macicy, ocenianych w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT w aspekcie planowania radioterapii.

Materiał i Metody: Retrospektywną analizę przeprowadzono na grupie 407 chorych z histopatologicznie potwierdzonym rakiem szyjki macicy, kierowanych na rutynowe badanie ^{18}F -FDG-PET/CT do Zakładu Medycyny Nuklearnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Badania zostały przeprowadzone na aparacie Gemini TF TOF PET/CT firmy Philips, po 50-70 min od dożylnego podania radiofarmaceutyku o aktywności $374 \pm 75 \text{MBq}$. Protokół badania obejmował zakres od sklepienia czaszki do połowy długości kości udowych, natomiast analizowane parametry (SUVmax, SUVmean, TotalSUV, MTV, TLG), były oceniane na stacji roboczej MIM Software 6.6. Heterogenności guza została obliczona na podstawie danych liczbowych uzyskanych z badania ^{18}F -FDG-PET/CT. W celu wyboru optymalnej metody segmentacji oddającej miarodajnie wielkość guza wykonano badanie fantomowe. Wykonano analizę ROC mającą na celu wyznaczenia punktu determinującego rozsiew węzłowy i pozawęzłowy oraz ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie bądź progresje choroby. Ze względu na dużą liczbę ocenianych parametrów, do ich korelacji użyto kilku testów statystycznych. Do sprawdzenia zależności pomiędzy parametrami użyto modelu regresji. Do analizy krzywych przeżycia oraz ich wygenerowania użyto algorytmu Kaplana-Meier'a. Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą pomiędzy stadium zaawansowania FIGO, rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia zróżnicowania z wynikami otrzymanych parametrów. By ocenić wpływ poziomu hemoglobiny na zastosowane leczenie porównano jej wartości pomiędzy grupą, gdzie uzyskano odpowiedź na leczenie a grupą, u której nie zaobserwowano odpowiedzi.

Wyniki: Badanie ^{18}F -FDG-PET/CT uwidocznilo obszary wykazujące wzmożoną utylizację glukozy i mogące być uznane jako czynne ognisko nowotworu. Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący był najczęstszym rozpoznaniem w analizowanej grupie, podobnie jak stadium IIIB oraz stopień zróżnicowania G2. Szczegółowa analiza pozwoliła na wyłonienie 3 podgrup: u 38% pacjentek patologiczna aktywność radioznacznika była

ograniczona tylko do obszaru szyjki, u 36% zwiększoną akumulację glukozy prócz obszaru szyjki macicy obserwowano również w regionalnych węzłach chłonnych. Natomiast w 26% przypadków podwyższona aktywność wykazała uogólniony, rozsiany proces nowotworowy. Największą czułość i specyficzność dla określenia rozsiewu węzłowego oraz pozawęzłowego wykryto w przypadku parametrów objętościowych (TLG oraz MTV). Odnotowano statystycznie istotny wpływ stopnia zaawansowania choroby na przeżycia ($p < 0,001$). Najwięcej statystycznie istotnych różnic w wartościach otrzymanych parametrów wykazano w raku neuroendokrynnym, stopniu zróżnicowania G2 oraz niższych stadiach zaawansowania wg skali FIGO (IB1, IB2 oraz II). Statystycznie istotnie niższy poziom hemoglobiny ($p < 0,001$) uzyskano w grupie, u której nie odnotowano całkowitej odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Wnioski: ^{18}F -FDG-PET/CT jest użyteczną metodą w planowaniu radioterapii u pacjentek z nowo rozpoznany rakiem szyjki macicy, poprzez ujawnienie aktywnych metabolicznie zmian, wcześniej nie obserwowanych w innych badaniach. W oparciu o dostępne dane ponad 50% pacjentek wymagało zmiany procesu leczenia (36% badanie ^{18}F -FDG-PET/CT wykazało wyższy stopień zaawansowania, natomiast u 20% zaniżyło). Wyższe wartości ocenianych parametrów biologicznych guza pierwotnego niekorzystnie wpływają na skuteczność leczenia. Najbardziej powiązany parametrem z rozsiewem choroby jest TLG. Najwyższe wartości heterogenności wykazano w raku gruczołowym, najniższe w raku płaskonabłonkowym nierogowaciejącym i rogowaciejącym, natomiast wartości heterogenności powyżej 0,18 powiązana jest z gorszym rokowaniem.

10.SUMMARY

Aim: It has been proved that ^{18}F -FDG-PET/CT is a useful tool in the diagnosis and staging of various cancerous diseases and in radiotherapy planning by providing three-dimensional conformational images of primary tumors. The objective of this study was to analyze biological characteristics of the primary tumor in patients with cervical cancer, evaluated in the ^{18}F -FDG-PET/CT study in the aspect of radiotherapy planning.

Material & Methods: A retrospective analysis was performed on a group of 407 patients with histopathologically confirmed cervical carcinoma, referred to routine ^{18}F -FDG-PET/CT examination, to the Department of Nuclear Medicine in the Greater Poland Cancer Centre. PET scans were acquired on Gemini TF PET/CT scanner (Philips), 50-70min after IV injection of ^{18}F -FDG-PET/CT with the mean activity of $364\pm 75\text{MBq}$. The study protocol of the areas be under examination extended from the calvaria to half the thigh. The parameters, i.e. SUVmax, SUVmean, TotalSUV, MTV, TLG, were analyzed on the MIM Software 6.6 workstation. Tumor heterogeneity was calculated based on the numerical data obtained from the ^{18}F -FDG-PET/CT study. A phantom study was performed to select the optimal segmentation method that would give a reliable tumor size. A ROC analysis was performed to assess the point determining nodal and extrinsic dissemination and the response to the treatment or progression of the disease. Due to the large number of parameters, several statistical tests were used. The regression model was used to check the relationship between parameters. To analyze the curves of survival and to generate them, the Kaplan-Meier algorithm was used. In addition, a comparative analysis was performed between the FIGO stage, histopathological diagnosis and the degree of differentiation with the results of the obtained parameters. To assess the effect of hemoglobin on the treatment, the values were compared between the group where the response was obtained and the group in which no response was observed.

Results: The ^{18}F -FDG-PET/CT study showed areas of increased glucose utilization and could be considered as an active tumor focus. Detailed analysis allowed to identify 3 subgroups, in 38% of patients the pathological activity of the radiotracer was limited to the cervical area only, and in 36% increased glucose accumulation in addition to the cervical area was also observed in regional lymph nodes. However, in 26% of cases, increased activity showed a disseminated cancer process. The highest sensitivity and

specificity for determining nodal and distant metastasis were detected in volumetric parameters (TLG and MTV). Survival in patients with cervical cancer depends significantly on the stage of disease ($p < 0.001$). The most statistically significant differences in the values of the obtained parameters were found in neuroendocrine cancer, the G2 differentiation and in lower stages according to the FIGO classification (IB1, IB2 and II). A statistically significantly lower level of hemoglobin ($p < 0.001$) was obtained in the group in which no complete response to the treatment was reported.

Conclusion: ^{18}F -FDG-PET/CT is a useful method in the planning of radiotherapy in patients with newly diagnosed cervical cancer by revealing metabolically active lesions not previously seen in other studies. Based on the available data, over 50% of patients required a change in the treatment, (in 36% ^{18}F -FDG-PET/CT study showed a higher degree, while in 20% it decreased). Higher values of the assessed biological parameters of the primary tumor affect the effectiveness of treatment. The most related parameter with the disease is TLG. The highest values of heterogeneity were found in adenocarcinoma, the lowest in non-horny and keratinized squamous cell carcinoma, while the value of heterogeneity above 0.18 is associated with a worse prognosis.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL. i wsp. *Global cancer statistics, 2012*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015;65:87–108;
2. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K. i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku*. Biuletyn Ministerstwa Zdrowia, Warszawa 2016;
3. Kornafel J. i wsp. *Ginekologia onkologiczna, str.284-290*;
4. Mitchell MF, *Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia, a review*. J Natl Cancer 1996;21:17-25;
5. Kędzia W, *Etiopatogeneza raka szyjki macicy* W: *Ginekologia Onkologiczna*, Markowska J. (ed) Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2006, str. 512-519;
6. Syrjanen K. *Human papillomavirus infection of the female genital tract*. Cytopathology 1991;2:225-227;
7. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. i wsp. *Male circumcision penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners*. N Engl J Med 2002;346(15):1105-12;
8. Brock KE, Berry G, Brinton LA. i wsp. *Sexual, reproductive and contraceptive risk factors for carcinoma-in-situ of the uterine cervix In Sydney*. Med. J Aust 1989;150:125-130;
9. Syrjanen K. *Papillomavirus reviews, current research on papillomaviruses*. W: *Natural history of genital human papillomavirus infections*. C. Lacey (ed) Leeds Medical Information, Leeds University Press, Leeds 1996, str. 189-206;
10. Zunzunegui MV, King MC, Coria CF. i wsp. *Male influence on cervical cancer risk*. Am J Epidemiolo 1986;123:302-307;
11. Shields TS, Brinton LA, Burk RD. i wsp. *A case-control study risk factors for invasive cervical cancer among U.S. women expose to oncogenic types of humanpapillomavirus*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1574-1582;
12. Kędzia W. *Analiza czynników komórkowych i ustrojowych w procesie kancerogenezy komórek nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego*. W: *Czynniki ryzyka zakażenia HPV i rozwoju raka szyjki macicy*. Wyd. 1, Wydawnictwo Naukowe UAM 2003, 1-128;

13. Kornafel J, Mądry R. *Nowotwory kobiecego układu płciowego W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013*, pod red. Krzakowski M, Warzocha K i wsp. Wyd. Via Medica, Gdańsk 2013;
14. Rockhall AG, Reznek RH. *Part II: Primary tumor evaluation and staging. Uterine and cervical tumors. W: Imaging in oncology. Third edition.* Husband DJE. And Reznek RH (ed), Informa Healthcare, UK 2010, str. 431-470;
15. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. Cancer Statistics. U S National Institute of Health 2009, (dostępne na: <http://seer.cancer.gov/statistics>);
16. Kordek R, Jassem J, Jeziorski A. i wsp. *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wydanie czwarte poprawione i uzupełnione.* Via Medica, Gdańsk 2013;
17. Aggarwal P. *Cervical cancer: Can it be prevented?*, World J Clin Oncol 2014;5(4): 775-780;
18. Będowska GA, Ławicki S, Szmitkowski M. *Molekularne markery karcynogenezy w diagnostyce raka szyjki macicy.* Postepy Hig Med Dosw. 2009;63:99-105;
19. Panek G, *Czynniki rokownicze w raku szyjki macicy.* Ginekol Dypł 2002;18:65-69;
20. Bręborowicz J, Bręborowicz D. *Patologia nowotworów szyjki macicy.* W: *Ginekologia Onkologiczna*, Markowska J. (ed) Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2006, str. 553-576;
21. Basta A, Pityński K. *Rak szyjki macicy W: Ginekologia onkologiczna – wydanie kieszonkowe.* Markowska J, Mądry R. (red), Wyd. MedPharm Polska, Wrocław 2008;
22. Kindermann G, Ober KG, *Ausbreitung des Zervixkrebses.* W: *Gynakologie Und Geburtshilfe.* Kaser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J. (red), Thieme, Stuttgart 1972; str 432-447;
23. Fyles A, Milosevic M, Hedley D. i wsp. *Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer.* J Clin Oncol. 2002;20:680–687;
24. Hockel M, Schlenger K, Aral B. i wsp. *Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix.* Can Res. 1996;56:4509–4515;

25. Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ. i wsp. *Intratumoral pO₂-measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix*. Radiother Oncol. 1999;53:99–104;
26. Lyng H, Sundfor K, Trope C. i wsp. *Disease control of uterine cervical cancer: relationships to tumor oxygen tension, vascular density, cell density, and frequency of mitosis and apoptosis measured before treatment and during radiotherapy*. Clin Cancer Res. 2000;6:1104–1112;
27. Harrison L, Shasha D, Shiao L. i wsp. *Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy*. Sem Oncol 2001;28:54-9;
28. Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J. i wsp. *Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:37-42;
29. Thomas G. *The effect of hemoglobin level on radiotherapy outcomes: the Canadian experience*. Semin Oncol 2001;28(8):60-65;
30. Bush RS. *The significance of anemia in clinical radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:2047-50;
31. Plante M, Renaud MC, François H. i wsp. *Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of literature*. Gynecol Oncol 2004;94(3):614-23;
32. Emerich J, Wydra D. *Leczenie operacyjne raka szyjki macicy*. W: *Ginekologia Onkologiczna*, Markowska J. (ed) Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2006, str. 590-614;
33. Landoni F, Maneo A, Colombo A. i wsp. *Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer*. Lancet 1997;350:535-540;
34. Mould RF, *The early years of radiotherapy with emphasis on X-ray and radium apparatus*. Br J Radiol 1995;68:567-582;
35. Petereit DG, Pearcey R. *Literature analysis of high dose rate brachytherapy fractionation schedules in the treatment of cervical cancer: is there an optimal fractionation schedule?* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43(2):359-66;

36. Urbański K, Klimek M. *Radioterapia w raku szyjki macicy*. W: *Ginekologia Onkologiczna*, Markowska J. (ed) Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2006, str.626-661;
37. Gasińska A. *Biologiczne podstawy radioterapii*. Akademia Górniczo-Hutnicza, Kraków 2001;
38. Bujko K. *Podstawy radioterapii*, *Gastroenterologia Kliniczna* 2010;2(4);121-126;
39. Girinski T, Pejovic-Lenfant M, Bounrhis J. i wsp. *Prognostic factors of hemoglobin concentrations and blood transfusion in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):37-42;
40. Monaghan J. *Time to add chemotherapy to radiotherapy for cervical cancer*. *Lancet* 1999;353(9161):1288-9;
41. Komali R, Bricker TJ, Hanlon AL i wsp. *Long-term results of cervical carcinoma in the United States in 1973, 1978, and 1983: Patterns of Care Study (PCS)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:973-82;
42. Lanciano R, Thomas G, Eifel P. *Over 20 years of prognosis in radiation oncology: cervical cancer*. *Semin Radiat Oncol* 1997;7:121-6;
43. Marcial VA, Marcial LV. *Radiation therapy of cervical cancer*. *Cancer* 1993;71:1438-45;
44. Banerjee R, Kamrava M. *Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review*. *International Journal of Women's Health* 2014;6:555-564;
45. Combes PF, Dally NJ, Horiot JC i wsp. *Results of radiotherapy alone in 581 patients with stage II carcinoma of the uterine cervix*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(3):463-71;
46. Guttman R. *Significance of post-operative irradiation in carcinoma of the cervix: A ten year survey*. *Am J Roentgenol* 1970;108:102-8;
47. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ. i wsp. *A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study*. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-83;

48. Brixey CJ, Roeske JC, Lujan AE. i wsp. *Impact of intensity-modulated radiotherapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:1388-96;
49. Heron DE, Gerszten K, Selvaraj GC. i wsp. *Conventional 3D conformal versus intensity modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose volume histograms.* Gynecol Oncol 2003;91:39-45;
50. Portelance L, Chao KS, Grigsby PW. i wsp. *Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:261-6;
51. Mundt AJ, Mell LK, Roeske JC. *Preliminary results of chronic gastrointestinal toxicity in gynecology patients treated with intensity-modulated whole pelvic radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:1354-60;
52. Chen SW, Liang JA, Yang SN. i wsp. *The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy.* Radiother Oncol 2003;67:69-76;
53. Ferrigno R, Novaes PE, Pellizzon AC. i wsp. *High-dose-rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer: Analysis of dose effectiveness and late complications.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1123-35;
54. Girinsky T, Rey A, Roche B. i wsp. *Overall treatment time in advanced cervical carcinoma: a critical parameter in treatment outcome.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:1051-6;
55. Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ. i wsp. *Intratamoral pO₂ measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix.* Radiother Oncol 1999;53:99-104;
56. Perez C, Grigsby PW, Castro-Vita H. i wsp. *Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1275-88;
57. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R. i wsp. *The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1301-07;

58. Pedersen D, Sogaard H, Overgaard J. i wsp. *Prognostic value of pretreatment factors In patients with locally advanced carcinoma of the cervix treated by radiotherapy alone.* Acta Oncol 1995;34:787-95;
59. Wang CH-J, Wan Leung S, Chen H-CH. i wsp. *The correlation of acute toxicity and late rectal injury in radiotherapy for cervical carcinoma: Evidence suggestive of consequential late effect (CQLE).* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:85-91;
60. Skowronek J. *Hipertermia w leczeniu nowotworów złośliwych.* Wielkopolska Izba Lekarska. Biuletyn Informacyjny 2006;(3);15;
61. Leitao M, Chi D. *Recurrent cervical cancer.* Curr Treat Options Oncol. 2002; 3:105-111;
62. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, Socha J. *Nawrotowy szyjki macicy-opcje terapeutyczne.* Ginekologia Polska, nr 7/2012;
63. Eifel PJ, Winter K, Morris M. i wsp. *Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01.* J Clin Oncol 2004;22:872-80;
64. Whitney CW, Sause W, Bundy BM. i wsp. *Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy In stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study.* J Clin Oncol 1999;17:1339–1348;
65. Green JA, Kirwan JM, Symonds P. i wsp. *Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis.* Lancet 2001;358:781-6;
66. Sardi J, Sananes C, Giaroli A. i wsp. *Neoadjuvant chemotherapy In locally advanced carcinoma of the cervix uteri.* Gynecol Oncol 1990;38(3):486-93;
67. Morris M, Eifel PJ, Lu J. i wsp. *Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer.* N Engl J Med. 1999;340(15):1137-43;
68. Peters Wa, Liu PY, Barrett RJ. i wsp. *Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after*

- radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix.* J Clin Oncol 2000;18(8):1606-13;
69. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM. i wsp. *Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study.* J Clin Oncol 1999;17(9):2676-80;
70. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC. i wsp. *Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study.* J Clin Oncol 2002;20:1832-7;
71. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A. i wsp. *EORTC guidelines for the use of erythropoietin proteins in anaemic patients with cancer.* Eur J Cancer 2004;40:2201-16;
72. Brewer ChA, Blessing JA, Nagourney RA. i wsp. *Cisplatin plus gemcitabine in previously treated squamous cell carcinoma of the cervix: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group.* Gynecol Oncol 2006;100:385-8;
73. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A. i wsp. *Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: Results from the Italian Multicenter randomized study.* J Clin Oncol 2001;20(1):179-88;
74. Sardi J, Giaroli A, Sananes C. i wsp. *Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix; the final results.* Gynecol Oncol 1997;67:61-9;
75. Sardi J, Sananes C, Giaroli A. i wsp. *Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIb: a randomized controlled trial.* Int J Gynecol Cancer 1998;8:441-8;
76. Iwasaka T, Kamura T, Yokoyama M. i wsp. *Adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for cervical carcinoma: A comparison with effects of adjuvant radiotherapy.* Obstet Gynecol 1998;91:977-81;
77. Urbański B. *Hipertermia w Wielkopolskim Centrum Onkologii, Kurier Onkologii,* 2017;2:5-7;
78. Van der Zee J, González González D, van Rhoon GC. i wsp. *Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced*

- pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000;335(9210):1119-1125;*
79. Faysal Ali Saksouk, *Cervical cancer Imaging*, <https://emedicine.medscape.com/article/402329-overview#a5> (odwiedzone: 15.02.2018);
 80. Tan LT, Coles CE, Hart C. i wsp. *Clinical Impact of Computed Tomography-based Image-guided Brachytherapy for Cervix Cancer using the Tandem-ring Applicator - the Addenbrooke's Experience*. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008;(3):175-82;
 81. Kizer NT, Zigelboim I, Case AS. i wsp. *The role of PET/CT in the management of patients with cervical cancer: Practice patterns of the members of the Society of Gynecologic Oncologists*. Gynecol Oncol. 2009;114(2):310-314;
 82. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F. i wsp. *Early invasive cervical cancer: MRI and CT predictors of lymphatic metastases in the ACRIN 6651/GOG 183 intergroup study*. Gynecol Oncol. 2009;112(1):95-103;
 83. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ. i wsp. *The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know*. Radiology 2013;266:717-740;
 84. Hricak H, Gatsonis C, Coakley FV. i wsp. *Early invasive cervical cancer: CT and MR imaging in preoperative evaluation - ACRIN/GOG comparative study of diagnostic performance and interobserver variability*. Radiology 2007;245:491-498;
 85. Freeman SJ, Aly AM, Kataoka MY. i wsp. *The revised FIGO staging system for uterine malignancies: implications for MR imaging*. Radiographics 2012;32:1805-1827;
 86. Hricak H, Lacey CG, Sandles LG. i wsp. *Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings*. Radiology 1988;166:623-631;
 87. Hricak H, Powell CB, Yu KK. i wsp. *Invasive cervical carcinoma: role of MR imaging in pretreatment work-up--cost minimization and diagnostic efficacy analysis*. Radiology 1996;198:403-409;
 88. Bourgioti C, Chatoupis K, Rodolakis A. i wsp. *Incremental prognostic value of MRI in the staging of early cervical cancer: a prospective study and review of the literature*. Clin Imaging 2016;40:72-78;

89. Bourgioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos LA. *Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer*. World J Radiol 2016;8(4):342-354;
90. Sala E, Wakely S, Senior E. i wsp. *MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix*. AJR Am J Roentgenol 2007;188:577-1587;
91. Bourgioti C, Koutoulidis V, Chatoupis K. i wsp. *MRI findings before and after abdominal radical trachelectomy (ART) for cervical cancer: a prospective study and review of the literature*. Clin Radiol 2014;69:678-686;
92. Charles-Edwards EM, Messiou C, Morgan VA. i wsp. *Diffusion-weighted imaging in cervical cancer with an endovaginal technique: potential value for improving tumor detection in stage IA and IB1 disease*. Radiology 2008;249:541-550;
93. Patel S, Liyanage SH, Sahdev A. i wsp. *Imaging of endometrial and cervical cancer*. Insights Imaging 2010;1:309-328;
94. Bidziński M, Rzepka J, Dańska-Bidzińska A. i wsp. *Rola oznaczania węzła wartowniczego w nowotworach narządów płciowych u kobiet*. Postępy Nauk Medycznych 2013;7:488-491;
95. Martinez A, Zerdoud S, Mery E. i wsp. *Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix*. Gynecol Oncol 2010;119(3):431-435;
96. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A. i wsp. *Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy*. Gynecol Oncol 2010;117(1):59-64;
97. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D. i wsp. *Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study*. J Clin Oncol 2011;29(13):1686-1691;
98. Birkenfeld B, Zorga P, *Scyntygrafia układu kostnego*. W: *Medycyna nuklearna, obrazowanie molekularne*. Birkenfeld B, Listewnik M, (red), Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 2011, str: 44-52;
99. Nuclear Medicine: Fusing the Idea of Democritus and Hippocrates. 25 years of EANM, 2012;
100. Gwardyś A, Cichoń-Bańkowska K. *Najważniejsze wydarzenia w historii medycyny nuklearnej*, w *Medycyna nuklearna, obrazowanie molekularne*. Birkenfeld B,

- Listewnik M, (red), Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 2011, str: 283-289;
101. Almakiewicz R, Szostak S, Birkenfeld B. *Podstawy fizyki promieniowania*, W: *Medycyna nuklearna, obrazowanie molekularne* Birkenfeld B, Listewnik M, (red), Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 2011, str: 152-161;
 102. Królicki L, *Medycyna nuklearna*. Fundacja im. L. Rydgiera, Warszawa 1996;
 103. Nowak S, Rudzki K, Piętka E. i wsp. *Zarys medycyny nuklearnej*. PZWL, Warszawa 1998;
 104. Bartkowiak E, Birkenfeld B. *Podstawy radiofarmacji*. W: *Medycyna nuklearna, obrazowanie molekularne* Birkenfeld B, Listewnik M, (red), Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 2011, str: 207-225;
 105. Ishiwata K, Hayashi K, Sakai M. i wsp. *Determination of radionuclides and radiochemical impurities produced by in-house cyclotron irradiation and subsequent radiosynthesis of PET tracers*. *Ann Nucl Med*. 2017;31(1):84-92;
 106. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2014 roku w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu medycyny nuklearnej, Warszawa 2014;
 107. Świątaszczyk C. *MEDYCINA NUKLEARNA - wprowadzenie do diagnostyki i terapii radioizotopowej*, 2014;
 108. Birkenfeld B, Kozłowska I, Zorga P. *Pozytonowa tomografia emisyjna – PET i PET/CT*. W: *Medycyna nuklearna, obrazowanie molekularne* Birkenfeld B, Listewnik M, (red), Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, 2011, str. 111-125;
 109. Pruszyński B. *Radiologia. Diagnostyka obrazowa RTG, TK, USG, MR i radioizotopy*. Wydanie II unowocześnione, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2003;
 110. Raynova I. *Forty years since the PET first image at CERN*. Online: <https://home.cern/about/updates/2017/12/forty-years-first-pet-image-cern> (odwiedzone 13.03.2018r.)
 111. Vaughan D. *A Vital Legacy: Biological and Environmental Research in the Atomic Age*, U.S. Department of Energy, The Office of Biological and Environmental

- Research, September 2010, str. 25–26, Online: <https://escholarship.org/uc/item/9vv2404w> (odwiedzone 13.03.2018r.)
112. Sabbatini ME. *The PET Scan: A New Window Into the Brain*, Brain & Mind Magazine, March 1997. Online: http://www.cerebromente.org.br/n01/pet/pet_hist.htm (odwiedzone 19.02.2018);
 113. Alkonyi B, Barger GR, Mittal S. i wsp. *Accurate differentiation of recurrent gliomas from radiation injury by kinetic analysis of a-11C-methyl-L-tryptophan PET*. J Nucl Med 2012;53:1058-64;
 114. Wygoda Z, D'Amico A, Jarzab B. *Tomografia emisji pozytonów (PET) i jej zastosowanie do wykrywania, lokalizacji i monitorowania guzów gruczołów wydzielania wewnętrznego*, Borgis – Postępy Nauk medycznych 2009;10:840-847
 115. Christian P, Swanson NM. *PET study guide*, SNM, Inc, July 2010;
 116. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. *18F-FDG PET/CT Imaging in Oncology*, Annals of Saudi Medicine, 2011;31(1):3-13;
 117. Basu S, Zaidi H, Holm S. i wsp. *Quantitative Techniques in PET-CT Imaging*. Current Medical Imaging Reviews 2011;7:216-233;
 118. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. *Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response*, J Nucl Med 2012;53:4-11.
 119. Ford EC, Kinahan PE, Hanlon L. i wsp. *Tumor delineation using PET in head and neck cancers: Threshold contouring and lesion volumes*. Med Phys. 2006;33:4280-8;
 120. Gupta A, Sharma P, Patel CD. i wsp. *Size-dependent thresholding as an optimal method for tumor volume delineation on positron emission tomography–computed tomography: A Phantom study*. Indian Journal of Nuclear Medicine : IJNM 2011;26(1):22-26;
 121. Liao S, Penney B, Wroblewski K. i wsp. *Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:27–38.
 122. Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT. i wsp. *18F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging*. J Nucl Med 2012;53:709–15;

123. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T. i wsp. *Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging: the visual response score and the change in total lesion glycolysis*. Clin Positron Imaging 1999;2:159-171;
124. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE. i wsp. *¹⁸F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma*. J Nucl Med 2009;50(3): 340–347;
125. Lee HY, Hyun SH, Lee KS. i wsp. *Volume based parameter of (18)F-FDG PET/CT in malignant pleural mesothelioma: prediction of therapeutic response and prognostic implications*. Ann Surg Oncol 2010;17(10):2787–2794;
126. Marusyk A, Polyak K. *Tumor heterogeneity: causes and consequences*. Biochimica et biophysica acta. 2010;1805(1):105-17;
127. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J. i wsp. *A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice*. Nature. 1994;367:645–648;
128. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A. i wsp. *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:3983–3988;
129. Hill RP. *Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven*. Cancer Res. 2006;66:1891–1895;
130. Parmigiani G, Boca S, Lin J. i wsp. *Design and analysis issues in genome-wide somatic mutation studies of cancer*. Genomics. 2009;93:17–21;
131. Jones PA, Baylin SB. *The epigenomics of cancer*. Cell. 2007;128:683–692;
132. Shipitsin M, Campbell LL, Argani P. i wsp. *Molecular definition of breast tumor heterogeneity*. Cancer Cell. 2007;11:259–273;
133. Maley CC, Galipeau PC, Finley JC. i wsp. *Genetic clonal diversity predicts progression to esophageal adenocarcinoma*. Nat Genet. 2006;38:468–473;
134. Park SY, Gönen M, Michor F. i wsp. *Cellular and genetic diversity in the progression of in situ to invasive breast carcinoma*. J Clin Invest. 2010;120(2):636–644;
135. Asselin MCOCJ, Boellaard R, Thacker NA. i wsp. *Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET*. Eur J Cancer, 2012;48:447-55;

136. Chen H.H.W, Chiu N-T, Su W-Ch. i wsp. *Prognostic Value of Whole-Body Total Lesion Glycolysis at Pretreatment FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer*. Radiology 2012;264(2):559-66;
137. Nagamachi S, Wakamatsu H, Fujita S. i wsp. *Which FDG PET/CT index (SUVmax, metabolic volume, total lesion glycolysis) is the most reliable to predict therapeutic effects in cancer therapy?* J Nucl Med 2010;51(2):565;
138. Kidd EA, Siegel BA. i Dehdashti F. *The standardized uptake value for F-18 flurodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival*. Cancer 2007;110:1738-1744;
139. Hogg P, Testanera G. *Principles and Practice of PET/CT, Part 1, A Technologist's Guide*, European Association of Nuclear Medicine, August 2010;
140. Chung HH, Kang SY, Ha S. i wsp. *Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in early stage uterine cervical cancer*. Journal of Gynecologic Oncology. 2016;27(2):e15;
141. Rockall AG, Cross S, Flanagan S. i wsp. *The role of FDG-PTE/CT in gynaecological cancers*. Cancer Imaging 2012;12:49-65;
142. Son H, Kositwattanarek A, Hayes MP. i wsp. *PET/CT evaluation of cervical cancer: Spectrum of Disease*. RadioGraphics 2010;30:1251-1268;
143. Lee M, Lee Y, Hwang KH. i wsp. *Usefulness of F-18 FDG PET/CT in Assessment of Recurrence of Cervical Cancer After Treatment*. Nucl Med Mol Imaging 2011;45:111-116;
144. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J. i wsp. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe; estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer 2013;49:1374-403;
145. Lazari R, Cecconi A, Jereczek-Fossa BA. i wsp. *The role of [18F]-FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated Rapidarc radiotherapy in cervical cancer: experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy*. Ecancer 2014;8:409;
146. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB. i wsp. *FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer*. Gynecol Oncol 2005;97:183-191;
147. Choi HJ, Roh JW, Seo SS. i wsp. *Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography*

- in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma. A prospective study. Cancer* 2006;106:914-922;
148. Scheidler J, Hricak H, Yu KK. i wsp. *Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. JAMA* 1997;278:1096-1101;
 149. Chong GO, Jeong SY, Park S-H. i wsp. *Comparison of the prognostic value of F-18 PET Metabolic Parameters of Primary Tumor and regional Lymph Nodes in Patients with locally advanced cervical cancer who are treated with concurrent chemioradiotherapy. PLoS ONE* 10(9):e0137743;
 150. Sironi S, Buda A, Picchio M. i wsp. *Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: Detection of integrated FDG PET/CT. Radiology* 2006;238:272-279;
 151. Verma S, Swat S, Kumar. i wsp. *Role of FDG PET/CT in staging of early carcinoma cervix. J Nucl Med* 2016;57(2)81;
 152. Kidd EA, Spencer CR, Huettner PC. i wsp. *Cervical cancer histology and tumor differentiation affect 18F-fluorodeoxyglucose uptake. Cancer* 2009;115:3548-3554
 153. Belhocine T, Thille A, Fridman V. i wsp. *Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. Gynecol Oncol* 2002;87:90-97;
 154. Li H, Wu X, Cheng X. *Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. J Gynecol Oncol.* 2016;27(4):e43;
 155. Rahman T, Tsujikawa T, Yamamoto M. i wsp. *Different Prognostic Implications of 18F-FDG PET Between Histological Subtypes in Patients with Cervical Cancer. Medicine* 2016;95(9):e3017;
 156. Mocciaro V, Scollo P, Stefano A. i wsp. *Correlation between histological grade and positron emission tomography parameters in cervical carcinoma. Oncology Letters* 2016;12:1408-1414;
 157. Vaupel P, Kelleher DK i Höckel M. *Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy. Semin Oncol* 2001;28(8):29-35;
 158. Yoo J, Choi JY, Lee HJ. i wsp. *Prognostic significance of volume-based metabolic parameters by 18F-FDG PET in uterine cervical cancer. J Nucl Med,* 2011;52(1);143.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Czynniki ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy [3].	16
Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka szyjki macicy wg FIGO z 2009 [13].	19
Tabela 3. Zależność między stadium zaawansowania, a 5-letnim przeżyciem w raku szyjki macicy [15].	21
Tabela 4. Izotopy produkowane w cyklotronach [108].	47
Tabela 5. Najczęściej stosowane radiofarmaceutyki w obrazowaniu PET [115].	52
Tabela 6. Czynniki wpływające na wartość SUV związane z pacjentem [117].	55
Tabela 7. Techniczne czynniki wpływające na wartość SUV [117].	56
Tabela 8. Stadium zaawansowania wg skali FIGO.	69
Tabela 9. Rozpoznanie histopatologiczne w analizowanej grupie.	70
Tabela 10. Techniczne parametry aparatu Gemini TF TOF 16 firmy Philips.	71
Tabela 11. Charakterystyka badania fantomowego przy użyciu Autorskiego fantomu.	74
Tabela 12. Charakterystyka badania fantomowego przy użyciu fantomu NEMA.	75
Tabela 13. Średnie wartości parametrów badania ¹⁸ F-FDG-PET/CT oceniane w całej badanej grupie.	80
Tabela 14. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	80
Tabela 15. Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	81
Tabela 16. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.	82
Tabela 17. Najniższe średnie wartości w zależności od stopnia zróżnicowania.	82
Tabela 18. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od skali FIGO.	83
Tabela 19. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od skali FIGO.	83
Tabela 20. Wartości ocenianych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB.	85
Tabela 21. Wartości ocenianych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB1.	86
Tabela 22. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB1.	87
Tabela 23. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB1.	88
Tabela 24. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia II.	89
Tabela 25. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia II.	89
Tabela 26. Analiza ROC dla rozsiewu węzłowego.	92
Tabela 27. Analiza ROC dla rozsiewu pozawęzłowego.	92
Tabela 28. Wartości ocenianych parametrów w grupie ograniczonej do szyjki macicy.	95
Tabela 29. Najwyższe średnie wartości parametrów w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	97
Tabela 30. Najniższe średnie wartości parametrów w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	97
Tabela 31. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów w zależności od stopnia zróżnicowania.	100
Tabela 32. Najniższe średnie wartości parametrów w zależności od stopnia zróżnicowania.	100
Tabela 33. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów w odniesieniu do skali FIGO.	101
Tabela 34. Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.	101
Tabela 35. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB1.	102

Tabela 36. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia IB.	103
Tabela 37. Wartości poszczególnych parametrów oraz ich istotność w odniesieniu do stadia II.	104
Tabela 38. Średnie wartości w grupie z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych.	107
Tabela 39. Najwyższe średnie wartości parametrów w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	108
Tabela 40. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	109
Tabela 41. Największe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.	111
Tabela 42. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.	111
Tabela 43. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.	112
Tabela 44. Najniższe średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.	112
Tabela 45. Średnie wartości ocenianych parametrów biologicznych u pacjentek z uogólnionym procesem rozrostowym.	115
Tabela 46. Najwyższe średnie wartości parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	117
Tabela 47. Najniższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od rozpoznania histopatologicznego.	118
Tabela 48. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.	119
Tabela 49. Najniższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w zależności od stopnia zróżnicowania.	120
Tabela 50. Najwyższe średnie wartości analizowanych parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.	121
Tabela 51. Najniższe średnie wartości parametrów biologicznych w odniesieniu do skali FIGO.	122
Tabela 52. Istotne wartości parametrów pomiędzy grupą I i II.	126
Tabela 53. Parametry oraz wartość istotnych różnic pomiędzy gr I i II w raku płaskonabłonkowym nierogowacjącym.	128
Tabela 54. Parametry oraz ich istotność statystyczna pomiędzy grupą I i II w raku płaskonabłonkowym.	129
Tabela 55. Parametry oraz ich istotność statystyczna pomiędzy grupą I i II w stopniu G3.	130
Tabela 56. Parametry oraz ich istotność statystyczna pomiędzy grupą I i II w odniesieniu do skali FIGO.	131
Tabela 57. Statystycznie istotne różnice w raku płaskonabłonkowym w ocenianych parametrach pomiędzy grupą I i II.	137
Tabela 58. Średnie wartości istotnych parametrów w ocenianej grupie.	144

13. SPIS RYCIN

Rycina 1. Zachorowalność i zgony na raka szyjki macicy w 2012 r. na świecie (wg standaryzowanego współczynnika) [1].	12
Rycina 2. Zachorowalność i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 r. [2].	13
Rycina 3. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet [2].	13
Rycina 4. Zgony na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1964-2014 [2].	14
Rycina 5. Liczba zachorowań na nowotwór złośliwy szyjki macicy u kobiet wg 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2014 r [2].	15
Rycina 6. Liczba zgonów na nowotwór złośliwy szyjki macicy u kobiet wg 5-letnich grup wiekowych w Polsce w 2014 r [2].	15
Rycina 7. Krzywa zachorowalności na HPV wg grup wiekowych [6].	17
Rycina 8. Graficzne przedstawienie stopni zaawansowania raka szyjki macicy [14].	20
Rycina 9. Schemat postępowania leczniczego w inwazyjnym raku macicy [32].	24
Rycina 10. Rozkład wiązek w technice 4-połowej u pacjentki z rakiem szyjki macicy i przerzutami do węzłów chłonnych biodrowych. Źródło: Materiał własny.	27
Rycina 11. Rozkład dawki w objętości tarczowej brachyterapii HDR uzyskany za pomocą standardowych aplikatorów (A) oraz aplikatora cylindrycznego (B). Źródło: Materiał własny.	30
Rycina 12. Krzywa zaniku materiału promieniotwórczego w funkcji krotności czasu połowicznego zaniku.	42
Rycina 13. Rozpad promieniotwórczy ⁹⁹ Mo do stabilnego ⁹⁹ Ru [107].	46
Rycina 14. Pierwszy obraz uzyskany za pomocą techniki PET w 1977 r. [110].	48
Rycina 15. Pierwszy skaner PET zastosowany do obrazowania struktur mózgu [112].	49
Rycina 16. Ewolucja otrzymywanych obrazów PET na przestrzeni lat w obrazowaniu struktur mózgowia [112].	50
Rycina 17. Możliwe koincydencje emitowane z miejsc zaznaczonych kropką. (a-koincydencja rozproszenia, b-koincydencja losowa, c-koincydencja prawdziwa).	51
Rycina 18. Wzór stosowany do obliczenia BMI.	68
Rycina 19. Autorski fantom pozwalający wybrać najbardziej optymalną metodę konturowania guza pierwotnego. Źródło: Materiał własny.	73
Rycina 20. Fantom NEMA wykorzystany do doboru odpowiedniej metody segmentacji. Źródło: Materiał własny.	74
Rycina 21. Wzór stosowany do obliczenia wartości SUV.	76
Rycina 22. Wzór pozwalający obliczyć heterogenność guza pierwotnego [140].	77
Rycina 23. Patologiczna aktywność ¹⁸ F-FDG w obrębie szyjki macicy. Źródło: Materiał własny.	79
Rycina 24. Analiza ROC – punkt odcięcia dla SUVmax dla rozsiewu węzłowego (A) oraz pozawęzłowego (B) dla całej grupy.	91
Rycina 25. Analiza ROC – punkt odcięcia dla MTV w rozsiewie węzłowym (A) oraz pozawęzłowym (B).	92
Rycina 26. Krzywa przeżycia w zależności od stadium zaawansowania ustalonego za pomocą badania ¹⁸ F-FDG-PET/CT.	93
Rycina 27. Patologiczna aktywność radiofarmaceutyku w obszarze szyjki macicy. Źródło: Materiał własny.	95
Rycina 28. Rozpoznania histopatologiczne występujące w grupie z chorobą ograniczoną do szyjki macicy.	96
Rycina 29. Stadium zaawansowania wg FIGO w analizowanej grupie.	96
Rycina 30. Pacjentka z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym nierogowaciejącym. Źródło: Materiał własny.	98

Rycina 31. Pacjentka z rozpoznaniem raka neuroendokrynnego. Źródło: Materiał własny.....	99
Rycina 32. Wykres rozrzutu pomiędzy SUVmax i MTV.	99
Rycina 33. Patologiczna aktywność radiofarmaceutyku w obrębie szyjki macicy oraz w regionalnych węzłach chłonnych. Źródło: Materiał własny.	106
Rycina 34. Rozpoznania histopatologiczne w interpretowanej grupie.	107
Rycina 35. Stadia zaawansowania wg FIGO w grupie z rozsiewem do regionalnych węzłów chłonnych.	108
Rycina 36. Pacjentka z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego. Źródło: Materiał własny.	110
Rycina 37. Pacjentka z rozpoznaniem raka gruczolowego. Źródło: Materiał własny.	110
Rycina 38. Rozsiew choroby nowotworowej do węzłów chłonnych powyżej rozwidlenia aorty. Źródło: Materiał własny.	115
Rycina 39. Rozpoznania histopatologiczne w grupie z uogólnionym procesem rozrostowym.	116
Rycina 40. Stadia zaawansowania u pacjentek z uogólnionym procesem rozrostowym.	116
Rycina 41. Pacjentka z uogólnionym procesem rozrostowym z rozpoznaniem raka gruczolowego. Źródło: Materiał własny.	119
Rycina 42. Różnice w wartościach SUVmean w zależności od stopnia zróżnicowania.	120
Rycina 43. Przykład pacjentki przed (A) oraz po zastosowanym leczeniu (B). Źródło: Materiał własny.	124
Rycina 44. Badanie ¹⁸ F-FDG-PET/CT przed leczeniem (A) oraz po (B), sugerujące rozsiew choroby. Źródło: Materiał własny.....	125
Rycina 45. Różnice w średnich wartościach SUVmax pomiędzy grupą I i II.	125
Rycina 46. Analiza ROC – punkt odcięcia dla wartości parametru TLG.....	126
Rycina 47. Analiza ROC – punkt odcięcia dla wartości parametru MTV.	127
Rycina 48. Różnice w poziomie hemoglobiny pomiędzy grupą I i II.....	132
Rycina 49. Rozpoznania histopatologiczne w przypadku pacjentek z gorszym rokowaniem.	133
Rycina 50. Przykład pacjentki z niejednorodną utylizacją glukozy w szyjce macicy. Źródło: Materiał własny.	134
Rycina 51. Charakterystyka histopatologiczna pacjentek gorzej rokujących.....	136
Rycina 52. Krzywa przeżycia Kaplana - Meier'a w grupie z patologiczną aktywnością ograniczoną do szyjki macicy.	138
Rycina 53. Rozpoznanie histopatologiczne w grupie z gorszym rokowaniem.	139
Rycina 54. Wartość MTV w raku płaskonabłonkowym nierogowaciejącym pomiędzy grupą lepiej, a gorzej rokującą.	140
Rycina 55. Krzywa przeżycia Kaplana - Meier'a u pacjentek z wzmożoną akumulacją znacznika w obszarze szyjki macicy oraz w regionalnych węzłach chłonnych.	142
Rycina 56. Rozpoznania histopatologiczne w grupie III u pacjentek z potwierdzonym zgonem. ...	143
Rycina 57. Analiza ROC – punkt odcięcia dla parametru TLG.	145
Rycina 58. Krzywa przeżycia Kaplana – Meier'a u pacjentek z uogólnionym procesem rozrostowym.	147