



Artykuł oryginalny/Original article

# Ocena przydatności badań opóźnionych $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych

## *Delayed scanning performed with $^{18}\text{F}$ – FDG PET/CT for differentiation benign and malignant lesions*

Agata Pietrzak<sup>1</sup>, Michał Smoleń<sup>1</sup>, Witold Cholewiński<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Celem pracy była ocena użyteczności badań opóźnionych w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych regionu głowy i szyi. 27 mężczyzn (średnia wieku:  $62 \pm 4$  lata, przedział wiekowy: 54-67 lata) poddano badaniom dwufazowym pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej z użyciem radiofarmaceutyku fluoro-18-deoksyglukoza ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT). We wszystkich przypadkach analizowano struktury fizjologiczne nieobjęte procesem złośliwym (łącznie 207), zmiany złośliwe (41 guzów, 28 węzłów chłonnych) oraz zmiany łagodne (łącznie 15 obszarów). Badania przeprowadzono w dwóch fazach: początkowej – 60min i opóźnionej - 90 minut po dożylniej iniekcji radiofarmaceutyku  $^{18}\text{F}$ -FDG. Analiza obejmowała porównanie średniej i maksymalnej standaryzowanej wartości wychwytu SUV: SUVmax, SUVmean oraz jej procentowe zmiany w obu fazach badania. Zmiany o charakterze łagodnym wykazały spadek wychwytu glukozy w czasie, a obszary złośliwe wyraźny wzrost aktywności metabolicznej.

### Abstract

The aim of this study was to evaluate the usefulness of dual time point (DTP) examinations with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in differentiation of benign to malignant lesions in the head and neck region. Twenty-seven male patients (mean age:  $62 \pm 4$  years, range: 54-67 years) underwent dual time point examinations with positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 60 and 90 minutes after intravenous injection of radiopharmaceutical fluorine-18-deoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG). The investigators compared non-involved physiologic structures (207), malignant lesions (41 tumors, 28 lymph nodes) and 15 benign pathologies in the head and neck region using standardized uptake values SUV: SUVmax, SUVmean. The benign regions showed decreased glucose uptake-over time while malignant lesions, a clear tendency to increase metabolic activity.

**Słowa kluczowe:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT; badania opóźnione; nowotwory złośliwe głowy i szyi; fluoro-deoksyglukoza; pozytonowatomografia emisyjna  
**Keywords:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT; delayed examinations; head and neck cancer; fluoro-deoxyglucose; positron emission tomography

Adres do korespondencji

mgr Agata Pietrzak

Młodszy Asystent Elektroradiologii

Zakład Medycyny Nuklearnej

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon: +48 618850789

e-mail: [agata.pietrzak@wco.pl](mailto:agata.pietrzak@wco.pl)

## Wstęp

Badania z użyciem radiofarmaceutyku  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG) należą do grupy najczęściej wykonywanych techniką pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT) procedur diagnostycznych. Ze względu na powszechną dostępność oraz relatywnie wysoką czułość i swoistość,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT znalazła szerokie zastosowanie w onkologii jako narzędzie wykrywania nowotworów pierwotnych oraz zmian przerzutowych do tkanek miękkich i kości, oceny przedoperacyjnej guzów oraz monitorowania leczenia [1-4]. Ponadto, pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z badaniem tomografii komputerowej umożliwia ocenę charakterystyki biologicznej guza nowotworowego w odniesieniu do budowy anatomicznej analizowanego obszaru [1,5].

Jednym z wyzwań diagnostyki chorób nowotworowych jest prawidłowa ocena zmian łagodnych i złośliwych. Przydatność  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT w diagnostyce różnicowej uzasadnia efekt Warburga, opisujący tendencję do zwiększonego wychwytu glukozy przez zmiany o charakterze złośliwym, w stosunku do struktur fizjologicznych/zmian łagodnych [5-10]. Jednocześnie z obserwacji klinicznych wynika, że obszary objęte aktywnym procesem nowotworowym wykazują wyraźną tendencję do wzrostu stopnia wychwytu glukozy w czasie [11]. Pomimo, że fluorodeoksyglukoza nie jest znacznikiem swoistym (ang. non tumor-specific) [4,11-13], należy do najczęściej stosowanych radiofarmaceutyków w radioizotopowej diagnostyce onkologicznej.

Do oceny charakteru i prawdopodobnego stopnia złośliwości badanego obszaru w technice PET/CT wykorzystuje się analizę jakościową (obserwacja zmiany) oraz analizę ilościową, opartą na obliczeniu wartości SUV w obszarze patologicznej zmiany: SUVmax, SUVmean. Indeks SUV (ang. standardized uptake value) wskazuje stopień utylizacji glukozy w mierzonej objętości tkanki, skorygowany o masę ciała i aktywność podanego radioznacznika. Szeroko stosowanymi odmianami tej wartości są: SUVmax (ang. maximum standardized uptake value), informujący o stopniu utylizacji glukozy w voxelu o maksymalnej aktywności oraz SUVmean (ang. mean standardized uptake value), obliczający średnią wartość wychwytu w całym obszarze zainteresowania ROI lub VOI (ang. region of interest; volume of interest) [14-18]. Często stosowanym punktem odcięcia wartości SUVmax oznaczającym potencjalnie wysokie ryzyko złośliwości jest wartość SUVmax=2.5 [11,19-20], jednakże liczni badacze wskazują, że oznaczanie takiego poziomu SUV może okazać się niewystarczające z uwagi na obserwowany czasami względnie wysoki stopień utylizacji glukozy przez zmiany o charakterze zapalnym (np. ostre oraz przewlekłe stany zapalne bądź odczyny popromienne). Pomiar SUV może zatem wymagać weryfikacji dodatkowym narzędziem, np. uzupełniającym protokołem diagnostycznym ( np. faza opóźniona badania).

Badania opóźnione z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG pozwalają na dokładniejszą w stosunku do protokołu jednoczasowego (np. badanie całego ciała lub wybranego regionu), analizę czasowo-przestrzenną rozkładu radioznacznika w obrębie obserwowanej zmiany, co może zwiększyć czułość, specyficzność i dokładność badania, a tym samym prawdopodobieństwo podjęcia właściwej decyzji diagnostycznej [21-23].

Nowotwory regionu głowy i szyi zajmują szóste miejsce na świecie co do częstości występowania, a ze względu na złożoność budowy anatomicznej i funkcjonalnej oraz szeroki wachlarz zmian łagodnych noszących znamiona złośliwości w tym obszarze, zasługują na szczególną uwagę [1,24-27].

## Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie przydatności badań opóźnionych (dwufazowych) w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych rejonu głowy i szyi.

## Material i metoda

Grupę badawczą stanowiło 27 mężczyzn (średnia wieku:  $62\pm 4$  lata, przedział wiekowy: 54-67 lata) z potwierdzonym histopatologicznie rozpoznaniem nowotworu złośliwego w regionie głowy i szyi. Chorych poddano badaniom dwufazowym  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Badania przeprowadzono przy użyciu skanera hybrydowego PET/CT GeminiTF16 (Philips, Cleveland, Ohio) z użyciem radiofarmaceutyku fluoro- $^{18}$ -deoksyglukoza ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Badania wykonywano u chorych pozostających na czczo co najmniej 6 godzin; przygotowanie obejmowało również unikanie chłodu oraz wzmożonej aktywności fizycznej do 48 godzin przed

badaniem, a także podaż niesłodzonych płynów tuż przed rozpoczęciem akwizycji. Chorzy ze zdiagnozowaną cukrzycą typu I proszeni byli o nieprzyjmowanie insuliny przed rozpoczęciem badania. W trakcie 30-35 minut skanowania, pacjenci układani byli w pozycji leżącej na plecach z ramionami uniesionymi za głowę. Pierwszą fazę badania (skanowanie całego ciała, ang. whole body WB) rozpoczęto 60 minut po dożyłnej iniekcji radiofarmaceutyku  $^{18}\text{F}$ -FDG o aktywności sięgającej 10mCi (370MBq). Faza opóźniona badania (90 minut od momentu podania radioizotopu), obejmowała obszar głowy i szyi. Oba etapy wykonywano bez zmiany pozycji ciała pacjenta.

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) poprzedzała tomografia komputerowa niskiej dawki (ang. low-dose CT) o natężeniu 100mAs (miliamperosekund), napięciu 120KVp (ang. kilovoltage peak) i rozdzielczości przestrzennej 5mm. Akwizycję PET całego ciała oraz regionu głowy i szyi przeprowadzono badając kolejne odcinki ciała z czasem akwizycji 1min 30 s na odcinek, przy zastosowaniu korekty pochłaniania i korekty rozpadu promieniotwórczego [28-32].

Do oceny aktywności metabolicznej zmian użyto wartości SUV (ang. standardized uptake value): SUVmax oraz SUVmean. Celem określenia procentowych zmian aktywności VOI w czasie wyznaczono wskaźnik retencji (ang. retention index, RI). Wartości wyliczano zgodnie z następującymi równościami [11, 33]:

$$SUV_{max} = \frac{\text{maksymalna koncentracja w tkankach } \left[ \frac{\text{mCi}}{\text{kg}} \right]}{\frac{\text{podana aktywność } [\text{mCi}]}{\text{masa ciała } [\text{kg}]}}$$

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

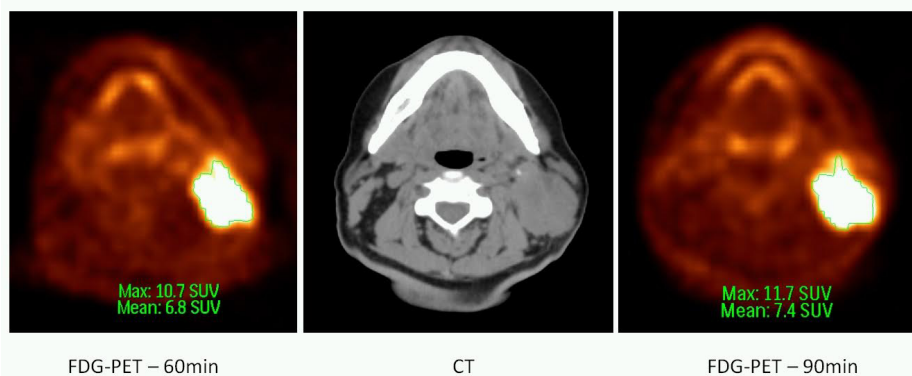
Analizę przeprowadzono w oparciu o bazę danych pacjentów diagnozowanych i leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w roku 2016. Badania wykonywano na podstawie pisemnej zgody pacjenta. Jako badania niesponsorowane retrospektywne i stanowiące element codziennej praktyki klinicznej, nie wymagają zgody Komisji Bioetycznej.

## Wyniki

- *Analiza statystyczna*

Analiza obejmowała porównanie wartości w skali interwałowej (wielkości były porównywalne, a różnice między nimi – istotne dla analizy) w dwóch grupach (SUVmax i SUVmean 60 i 90 minut po dożyłnej iniekcji radiofarmaceutyku  $^{18}\text{F}$ -FDG). Zgodnie z wynikami testu normalności rozkładu danych Shapiro – Wilka, dane wykazały rozkład normalny, toteż do badania istotności statystycznych porównywanych parametrów użyto testu t-studenta. Zestawy danych charakteryzowały równe wariancje (tendencja była nieprzewidywalna). Przyjęto hipotezę zerową: brak istotnych różnic statystycznych między mierzonymi wskaźnikami. Hipotezę weryfikowano, przyjmując poziom istotności statystycznej  $p < 0.05$ .

Do wyznaczenia granic obszaru zainteresowania (ROI lub VOI) użyto metody półautomatycznej, opartej na odcięciu udziału tła na poziomie 50% (rycina 1).



**Rycina 1.** Metoda wyznaczania obszaru zainteresowania z zaznaczeniem mierzonych parametrów SUVmax i SUVmean

• *Charakterystyka bazy danych*

Analizie poddano 9 obszarów fizjologicznych (207 struktur), nieobjętych procesem patologicznym, zmiany złośliwe (69), a także zmiany łagodne – odczynny popromienne (15 obszarów). W przypadku, gdy zmiana złośliwa zlokalizowana była w strukturze fizjologicznej, wykluczano ją z pomiarów (Tabela 1).

**Tabela 1.** Charakterystyka bazy danych – obszary zainteresowania

<b>Struktura</b>	<b>Liczba</b>
<i>Fizjologiczne</i>	
Ślinianka przyuszna	24
Migdałek podniebienny	14
Nasada języka	16
Kręgosztywny C1/C2	27
Krtań	21
Naczynie szyjne (tętnica szyjna wspólna)	27
Mięsień karku (mięsień czworoboczny)	26
Gruczoł tarczowy	27
Węzeł chłonny	25
<i>Złośliwe</i>	
Guzy	41
Węzły chłonne	28
<i>Zmiany łagodne</i>	
Odczynny popromienne	15

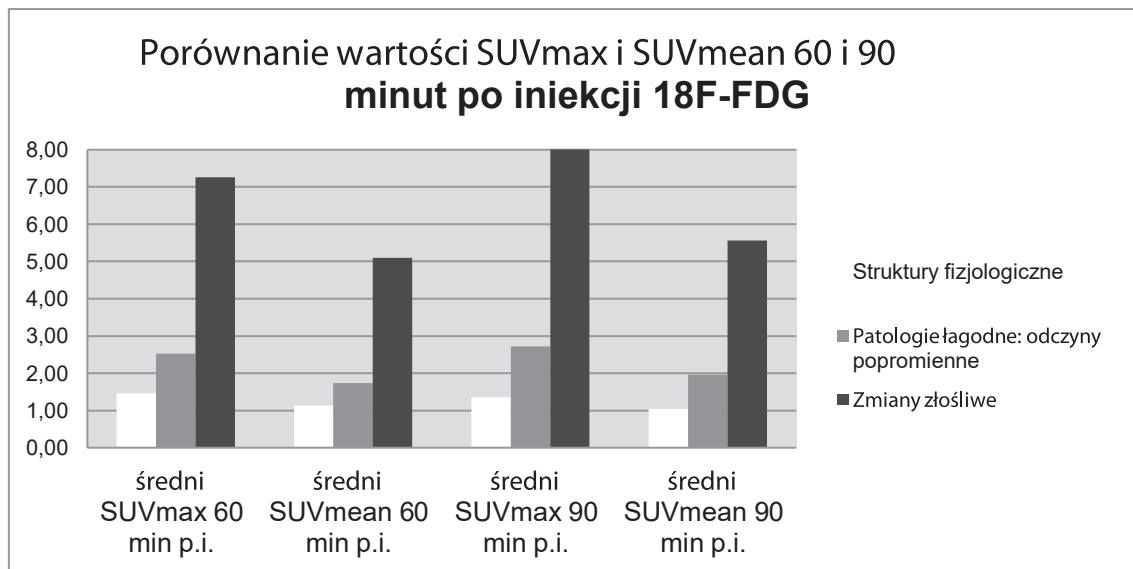
• *Pomiary*

Mierzonymi parametrami były wartości SUVmax oraz SUVmean w dwóch grupach: faza I badania: 60 minut oraz faza II - opóźniona, 90 minut po dożylniej iniekcji radiofarmaceutyku <sup>18</sup>F-FDG. Wyniki pomiarów umieszczono w Tabeli 2.

**Tabela 2.** Wartości SUVmax i SUVmean 60 i 90 minut po dożylniej iniekcji radiofarmaceutyku <sup>18</sup>F-FDG

<b>Struktury fizjologiczne</b>	
SUVmax 60minut	SUVmax 90minut
1.47±0.28	1.36±0.30
SUVmax 60minut	SUVmax 90minut
1.13±0.20	1.05±0.23
<i>Zmiany łagodne</i>	
SUVmax 60minut	SUVmax 90minut
2.53±1.28	2.72±1.34
SUVmax 60minut	SUVmax 90minut
1.74±0.66	1.96±0.71
<i>Zmiany złośliwe</i>	
SUVmax 60minut	SUVmax 90minut
7.26±1.80	8.06±1.85
SUVmean 60min	SUVmean 90min
5.10±1.38	5.56±1.33

Otrzymane wyniki przedstawiono na rycinie 2:



Objaśnienie skrótów: SUV – standardized uptake value, wielkość niemianowana, p.i. – po iniekcji (radiofarmaceutyku)  
**Rycina 2.** Wartości SUVmax i SUVmean 60 i 90 minut po dożylniej iniekcji radiofarmaceutyku <sup>18</sup>F-FDG

Porównano wartości SUVmax oraz SUVmean w obu fazach badania w grupach: struktury fizjologiczne i zmiany łagodne, struktury fizjologiczne i zmiany złośliwe oraz patologie łagodne i zmiany złośliwe. Obliczono następujące zależności: SUVmax 60 minut po dożylniej iniekcji radioznacznika <sup>18</sup>F-FDG w grupach: obszary fizjologiczne i zmiany łagodne, obszary fizjologiczne i zmiany złośliwe, patologie łagodne i zmiany złośliwe (porównywano zawsze dwie grupy). Analogicznie, sprawdzono powyższe zależności dla pozostałych parametrów: SUVmax 90 minut, SUVmean 60 minut oraz SUVmean 90 minut po iniekcji. Analiza istotności statystycznej różnic w mierzonych wartościach we wszystkich grupach wykazała, że parametry SUV różnią się istotnie w grupach zgodnie z przyjętym poziomem istotności  $P < 0.05$  (wszystkie otrzymane wartości zbliżone są do  $P = 0.00$ ).

Wskaźnik retencji (RI), czyli procentowa różnica między wartościami SUVmax w fazie I (początkowej) i fazie II (opóźnionej) w obrębie struktur fizjologicznych wynosiła średnio  $-6 \pm 3\%$ , zmian łagodnych  $+11 \pm 36\%$ , a zmian złośliwych  $+15 \pm 4\%$ , co oznacza, że aktywność metaboliczna glukozy w obszarach fizjologicznych spada wraz z upływem czasu, natomiast zmian złośliwych oraz zapalnych – wzrasta.

Analiza istotności statystycznej różnic między wartościami RI w obszarze zmian zapalnych i złośliwych wykazała, że wzrost aktywności metabolicznej guzów i węzłów chłonnych objętych procesem złośliwym istotnie różni się od wskaźnika retencji w obrębie odczynów popromiennych ( $P \approx 0.00$ ). Jednakże ze względu na zbyt małą liczebność grupy patologii łagodnych, miarodajna ocena zarówno istotności, jak i współczynnika korelacji między wartościami SUVmax i SUVmean 60 i 90 minut po iniekcji radioznacznika, wydaje się być niemożliwa.

## Dyskusja

Wykorzystany protokół znajduje coraz szersze zastosowanie, zarówno w diagnostyce chorób nowotworowych regionu głowy i szyi, jak i pozostałych obszarów anatomicznych. Wcześniejsze publikacje podają, że badania opóźnione podnoszą czułość i swoistość metody <sup>18</sup>F-FDG PET/CT i mogą służyć codziennej praktyce klinicznej [4,11,20-23].

Protokoły dwuczasyowe obejmują wykonanie badania w dwóch etapach: I – fazie inicjalnej 45-60 minut i fazie II – opóźnionej, 120-180 minut po podaniu <sup>18</sup>F-FDG [2,13,21]. Z przeprowadzonej analizy wynika, że do miarodajnej oceny fluktuacji aktywności metabolicznej w czasie, wystarczającym może okazać się przedstawiony w tej pracy protokół wykorzystujący badania po 60 i 90 minutach po iniekcji. Wydłużanie odstępów czasowych między poszczególnymi etapami badania powoduje wzrost ryzyka konieczności

ponownego pozycjonowania pacjenta, co może wpływać na wielkość SUV i poddawać w wątpliwość wartość analizy, jak również staje się znacznie bardziej uciążliwe dla pacjenta.

Zastosowany w tej pracy dwufazowy protokół, 60 i 90 minut po iniekcji radioznacznika, wydawał się wystarczający do określenia tendencji zmian współczynnika retencji w czasie. Otrzymany spadek w strukturach fizjologicznych oraz wzrost w obrębie zmian łagodnych oraz zmian złośliwych wskazuje jednakże na konieczność pogłębienia analizy celem wyznaczenia właściwego punktu odcięcia wartości SUVmax 90 minut po iniekcji radiofarmaceutyku. Z danych literaturowych wynika, że wzrastająca w czasie retencja znacznika w obszarze zmian łagodnych utrudnia diagnostykę różnicową, podnosząc średnią wartość parametru SUV w stosunku do reszty analizowanych obszarów [14-15,20-23].

Oznaczenie właściwego punktu odcięcia (ang. cut-off point) wartości SUVmax 90 minut po iniekcji <sup>18</sup>F-FDG wymaga rozszerzenia grupy badanej oraz użycia zaawansowanych narzędzi statystycznych, takich jak krzywe ROC (ang. Receiver Operating Characteristics).

Ograniczeniem metody jest różnica w liczbie analizowanych struktur. Ocena istotności statystycznej różnic wartości RI w badanych grupach oraz korelacji pomiędzy mierzonymi parametrami wymaga rozszerzenia grupy pacjentów biorących udział w badaniu.

### **Wnioski:**

- Badania opóźnione z użyciem <sup>18</sup>F-FDG PET/CT mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej, jako narzędzie zwiększające czułość metody w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i złośliwych regionu głowy i szyi.
- Wstępne wyniki niniejszej pracy sugerują, że skrócenie do 30 minut odstępu czasowego w badaniach dwufazowych PET jest wystarczające do miarodajnej oceny zmian biodystrybucji <sup>18</sup>F-FDG w tkankach, a tym samym dla wspomaganie decyzji diagnostycznych.

### **Konflikt interesu / Conflict of interest**

Nie występuje / None

### **Etyka / Ethics**

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### **Piśmiennictwo/ References**

- [1] Vojtíšek R, Jiří Ferda J, Fíneka J. Effectiveness of PET/CT with <sup>18</sup>F-fluorothymidine in the staging of patients with squamous cell head and neck carcinomas before radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20:210-16
- [2] Rodríguez-Martínez I, del Castillo-Matos R, Quirce R, Banzo I, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N. Aortic <sup>18</sup>F-FDG PET/CT uptake pattern at 60min (early) and 180min (delayed) acquisition in a control population: a visual and semiquantitative comparative analysis. *Nucl Med Comm* 2013;34:926-30
- [3] Tahari AK, Lodge MA, Wahl R. Respiratory-Gated PET/CT versus Delayed Images for the Quantitative Evaluation of Lower Pulmonary and Hepatic Lesions. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58:277-82
- [4] Cheng G, Torigian DA, Zhuang H. When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:779-87
- [5] Czernin J, Allen-Auerbach M, Nathanson D, Hermann K. PET/CT in Oncology: Current status and Perspectives. *Curr Radiol Rep* 2013; 1: 177-90
- [6] Dondajewska E, Suchorska WM. Hypoxia-inducible factor as a transcriptional factor regulating gene expression in cancer cells. *Współczesna Onkol* 2011;15:234-39
- [7] Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism Of Tumors In The Body. *J Gen Physiol.* 1927;8:519-30
- [8] Sollini M, Pasqualetti F, Perri M, Coraggio G, Castellucci P, Roncali M, et al. Detection of a second

- malignancy in prostate cancer patients by using [(18)F]Choline PET/CT: a case series. *Cancer Imaging* 2016;16:27
- [9] Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med* 2011;52:81-89
- [10] d'Amico A. Review of clinical practice utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in assessing tumour response to therapy. *Radiol Med* 2015; 120:345-51
- [11] Huang YE, Huang YJ, Ko M, Hsu CC, Chen CF. Dual-time-point 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of solitary pulmonary lesions in a region with endemic granulomatous diseases. *Ann Nucl Med* 2016;30: 652-8
- [12] Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834
- [13] Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ, Jia Q, Wei H, Gao ZR. The value of dual time point (18)F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol* 2008; 63:756-64
- [14] Zhang L, Wang Y, Lei J, Tian J, Zhai Y. Dual time point 18FDG-PET/CT versus single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2013;54:770-777
- [15] Kim IJ, Lee JS, Kim SJ, Kim YK, Jeong YJ, Jun S, et al. Double phase 18F-FDG PET-CT for determination of pulmonary tuberculoma activity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:808-14
- [16] Blomberg BA, Thomassen A, Takx RA, Vilstrup MH, Hess S, Nielsen AL, Diederichsen AC, et al. Delayed sodium 18F-fluoride PET/CT imaging does not improve quantification of vascular calcification metabolism: results from the CAMONA study. *J Nucl Cardiol* 2014;21:293-304
- [17] Garsa AA, Chang AJ, DeWees T, Spencer CR, Adkins DR, Dehdasht Fi, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET metabolic parameters in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Radiat Oncol*. 2013;2:27-34
- [18] Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. 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;2:159-71
- [19] Kadaria D, Archie DS, Sultan Ali I, Weiman DS, Freire AX, Zaman MK. Dual time point positron emission tomography/computed tomography scan in evaluation of intrathoracic lesions in an area endemic for histoplasmosis and with high prevalence of sarcoidosis. *Am J Med Sci* 2013;346:358-62
- [20] Tian R, Su M, Tian Y, Li F, Li L, Kuang A, Zeng J. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol* 2009;38:451-8
- [21] Shinya T, Fujii S, Asakura S, Taniguchi T, Yoshio K, Alafate A, et al. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT for evaluation in patients with malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 2012;26:616-21
- [22] Nakayama M, Okizaki A, Ishitoya S, Sakaguchi M, Sato J, Aburano T. Dual-time-point F-18 FDG PET/CT imaging for differentiating the lymph nodes between malignant lymphoma and benign lesions. *Ann Nucl Med* 2013;27:163-9
- [23] Houshmand S, Salavati A, Segtnan EA, Grupe P, Høilund-Carlsen PF, Alavi A. Dual-time-point Imaging and Delayed-time-point Fluorodeoxyglucose-PET/Computed Tomography Imaging in Various Clinical Settings. *PET Clin* 2016; 1:65-84
- [24] Sobocka A, Barczak W, Suchorska WM. RNAi as a potential tool in gene therapy of head and neck cancer. *Letters in Oncology Science* 2016; 13:64-72
- [25] Dylawarska A, Barczak W, Suchorska WM. Telomerase as a therapeutic target in head and neck cancer. *Letters in Oncology Science* 2017; 14:22-28
- [26] Paidpally V, Chirindel A, Lam S, Agrawal N, Quon H, Subramaniam RM. FDG-PET/CT imaging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma. *Imaging Med*. 2012;4:633-47
- [27] Barczak W, Golusiński P, Luczewski L, Suchorska WM, Masternak MM, Golusiński W. The importance of stem cell engineering in head and neck oncology. *Biotechnol Lett* 2016; 38:1665-72
- [28] Azad GK, Cook GJ. Multi-technique imaging of bone metastases: spotlight on PET/CT, *Clin Radiol* 2016; 71:620-631
- [29] Hahn S, Heusner T, Kümmel S, Königer A, Nagarajah J, Müller S et al. Comparison of FDG-PET/CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer. *Acta Radiologica* 2011; 52: 1009-14

- [30] Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological Imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45:53-64
- [31] Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura, Hosono M, Murakami T. FDG PET/CT versus CT, MR Imaging, and <sup>67</sup>Ga Scintigraphy in the Post-therapy Evaluation of Malignant Lymphoma. *Radiographics* 2010; 30: 939-57
- [32] Lim R, Eaton A, Lee NY, Setton J, Ohri N, Rao S, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2012; 53:1506-1513
- [33] Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 741-7