



JÖNKÖPING UNIVERSITY
School of Health and Welfare

En jämförelse mellan två sjukdomsgrupper med PET/CT som undersökningsmetod

Beräkning av den totala effektiva dosen från PET-
och CT-undersökning

HUVUDOMRÅDE: *Biomedicinsk laboratorievetenskap inriktning klinisk fysiologi*

FÖRFATTARE: *Hassan Abbas & Melisa Huzeirovic*

HANDLEDARE: *Sven-Åke Starck*

EXAMINATOR: *Anita Hurtig Wennlöf*

JÖNKÖPING 2019 juni

Sammanfattning

Bakgrund: Lungcancer och malignt melanom är exempel på två sjukdomar som undersöks med dual-modaliteten positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). Vid undersökning med PET/CT erhåller patienten både en stråldos från Flourine-18 (^{18}F) märkt med 2-[^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}FDG) och från CT-modaliteten. Det finns strålningsrisker med undersökningen som kan uttrycka sig i form av stokastiska skador som exempelvis cancer. Syftet med studien var att jämföra stråldoserna mellan lungcancergruppen (misstänkt eller verifierad) och malignt melanomgruppen genom att beräkna den totala effektiva stråldosen samt redovisa riskerna med PET/CT-undersökningen. **Material och metod:** Materialet omfattades av parametrar gällande undersökningen och urvalet bestod av 20 patienter från lungcancergruppen respektive malignt melanomgruppen som hämtades från Nuklearmedicin, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping. En retrospektiv metod med kvantitativ ansats användes för genomförandet av studien. **Resultat:** En signifikant skillnad ($p < 0,001$) mellan sjuksgrupperna förekom där lungcancergruppen erhöll 11,95 milliSievert (mSv) och malignt melanomgruppen 6,03 mSv och den procentuella riskökningen av letal cancer var 0,06 % respektive 0,03 %. **Slutsatser:** Lungcancergruppen erhöll en dubbelt så hög effektiv dos som malignt melanomgruppen. Den effektiva dosen är dock så låg att riskökningen av letal cancer är marginell och nyttan med undersökningen överväger riskerna.

Nyckelord: cancer, strålning, stokastiska skador

A comparison between two disease groups with PET/CT as an examination method - Calculation of the total effective dose from PET and CT examination

Summary

Background: Lung cancer and malignant melanoma are diseases investigated by the dual-modality positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). There are radiation risks with the examination that can appear as stochastic effects such as cancer. The aim of this study was to compare the radiation doses between the lung cancer group (suspected or verified) and the malignant melanoma group by calculating the total effective radiation dose and to declare the risk with the PET/CT examination. **Material and method:** The material contained parameters regarding the examination and the sample contained 20 patients from the two groups. The method was retrospective with a quantitative approach. **Results:** There was a significant difference ($p < 0,001$) between these two groups, where the lung cancer group received 11,95 milliSievert (mSv) and the malignant melanoma group 6,03 mSv and the percentage risk for lethal cancer increased by 0,06% and 0,03%, respectively. **Conclusions:** The lung cancer group received twice as much effective dose than the malignant melanoma group. However, the effective dose is so low that the risk increase of the lethal cancer is marginal, and the benefit of the examination outweighs the risks.

Keywords: cancer, radiation, stochastic effects

Innehållsförteckning

Inledning	1
Bakgrund	2
Patofysiologi - lungcancer	2
Patofysiologi - malignt melanom	3
Hybridsystem - PET/CT	3
Behandlingsmetod	4
Storheter och strålskydd	5
Strålning och strålningsrisk.....	6
Syfte	8
Material och metod	9
Urval	9
Utrustning och mätmetodik.....	9
Datainsamling	11
Beräkning av den effektiva dosen	11
Statistik analys	12
Etiska överväganden	13
Resultat	14
Diskussion	16
Metoddiskussion	16
Resultatdiskussion	17
Vidare studier	20
Slutsatser	21
Omnämningen	21
Referenser	22
Bilagor	26

Bilaga 1 – Etisk egengransking.....	26
Bilaga 2 – Ansökan om datainsamling från Röntgens RIS och PACS-system	30
Bilaga 3 – Rådata och bearbetat material från lungcancergruppen	31
Bilaga 4 – Rådata och bearbetat material från malignt melanomgruppen	32

Inledning

Under den verksamhetsförlagda utbildningen märkte vi att patienter med misstänkt lungcancer eller verifierad lungcancer (vidare benämnt ”lungcancergruppen”) och patienter som är diagnostiserade med malignt melanom (vidare benämnt ”malignt melanomgruppen”) var vanligt förekommande sjukdomsgrupper. Dessa var två av många sjukdomsgrupper som genomgår positron emission tomography (PET) undersökningar och det fanns ett intresse hos författarna att jämföra stråldoserna vid undersökningarna. Studien gjordes på uppdrag från Nuklearmedicin, Länssjukhuset Ryhov och vi ansåg att nyttan med studien var att införskaffa kunskap inom ämnet inför det kommande yrkeslivet. Ytterligare nytta med studien var att personalen på Nuklearmedicin möjligen fick reda på skillnader i stråldoserna och risker som fanns i samband med dessa undersökningar.

PET är en noninvasiv avancerad metod inom nuklearmedicinsk diagnostik (1). För att genomföra en undersökning måste den vara berättigad och optimerad. Berättigad innebär att fördelarna med strålningen som patienten bestrålas med ska överväga nackdelarna och optimering innebär att vid undersökningen ska patienten få en så låg stråldos som möjligt med tillräckligt bra bildkvalitet (2). Utförandet av undersökningarna mellan patienterna sker på olika sätt där patienter från lungcancergruppen främst undersöks inom thoraxområdet. Dessutom undersöks hela överkroppen hos patienter med lungcancer på grund av att sjukdomen har en högre risk för metastasering till huvudet och hjärnan (1). Malignt melanom kan diagnostiseras med hjälp av olika modaliteter som exempelvis ultraljud, computed tomography (CT) och magnetresonanstomografi (MR). Det har dock visat sig att vissa områden hos patienter med malignt melanom har missats, dessutom är metoderna besvärliga och tidskrävande, vilket gjort att dual-modaliteten PET/CT föredragits. Modaliteten är en metod som möjliggör detektion av tumorspridning. När PET/CT används som undersökningsmetod vid malignt melanom görs en helkroppsscanning, på grund av att det är svårt att förutse lokaliseringen av metastaseringen (3). Hos lungcancergruppen undersöks patienterna med en högdos-CT i diagnostiskt syfte. Vid en redan verifierad diagnos av malignt melanom undersöks patienter med en lågdos-CT för att CT-undersökningen inte används i diagnostiskt syfte utan istället för anatomisk kartläggning i hela kroppen (4). På senare tid har immunterapi använts som behandlingsmetod för olika cancersjukdomar där lovande resultat har åstadkommit i form av förlängd överlevnad hos patienterna (5–6).

Bakgrund

Patofysiologi - lungcancer

Historiskt sett har insjuknandet av lungcancer ökat hos kvinnor medan sjukdomen minskat hos män. Bättre metoder för att upptäcka cancer, exponering för riskfaktorer och en ökad ålder är några av faktorerna som förklarar ökningen (7). Den vanligaste förekommande cancerformen i världen är lungcancer som också är den vanligaste orsaken till cancerrelaterade dödsfall, trots genombrottet om immunterapi som behandlingsmetod för olika cancerformer (6).

Lungcancer är en malign tumör som karaktäriseras utifrån en okontrollerad celltillväxt i lungvävnaden. Den okontrollerade ökningen på celltillväxten kan spridas vidare till närliggande vävnader eller andra delar av kroppen om cancer lämnas obehandlad (8). Ur ett histologiskt perspektiv indelas lungcancer i två undergrupper, icke-småcellig och småcellig lungcancer där prevalensen för sjukdomen är 85% respektive 15%. Ur ett globalt perspektiv är incidensen för insjuknandet av lungcancer och mortaliteten 2,1 miljoner respektive 1,8 miljoner (6). Sjukdomen har en hög mortalitet och är en allvarlig sjukdom där en tidig detektion och intervention hos patienter med lungcancer kan öka överlevnadstiden markant (9). Dessvärre diagnostiseras patienterna vanligtvis i ett sent skede då prognosen redan är dålig. Den sena diagnosen begränsar möjligheten att tillämpa kirurgi och radioterapi. Vanligaste symtomen som uppkommer vid sjukdomen är hosta och dyspné, däremot är hemopty (upphostning som är blodblandad) det mest specifika symtomet hos patienterna. Andra symtom som förekommer är smärta i bröst och revben samt utmattning (6, 10).

Tobaksrökning är den vanligaste orsaken till lungcancer. Cancerframkallande ämnen från tobaksröken oxideras av cytokrom P-450 enzymer. Dessa oxiderade ämnen genomgår ytterligare omvandlingar av andra enzymer vilket leder till en bildning av deoxyribonucleic acid (DNA)-addukter. DNA-addukter är en värdefull biomarkör som uppkommer vid exponering av cancerframkallande ämnen. Mestadels av DNA-addukterna hanteras och repareras av DNA reparationsmekanismer och resterande som inte repareras, interagerar med gener som bland annat p53 tumörsuppressorgen. Interaktionen leder till mutationer som senare leder till utveckling av lungcancer. Förutom rökning är miljöexponering, luftförorening och mutationer associerade med cancer (8).

Patofysiologi - malignt melanom

Malignt melanom är en sjukdom som har en hög mortalitet och som fortsätter att öka både hos män och kvinnor, främst hos personer som är ≥ 65 år. Sjukdomen indelas i fyra huvudgrupper, dessa är superficiellt spridande malignt melanom, lentigo maligna melanom, nodulärt melanom och akralt lentiginöst melanom. Den vanligaste formen är superficiellt spridande malignt melanom med en incidens på cirka 70%. Uppkomsten av cancern inträffar då DNA-skador på hudcellerna inte kan repareras och som i sin tur leder till mutationer i DNA. Skadorna orsakas främst av exponering från solen och solariets ultraviolettera strålning. Mutationerna gör att hudcellerna delar sig ohämmat och bildar maligna tumörer. Individer som har ljus hy med fräcknar, nevi och blont eller rött hår samt hereditet är några riskfaktorer (11–12). Symtomen som är vanligast förekommande är färg- och/eller tillväxtförändringar i ett redan befintligt nevus eller en ny tillkommen pigmentförändring. Ett nevus brukar benämnas som ett hamartom som kan förekomma dermalt eller epidermalt. Ett hamartom är en benämning på benigna tumörer eller cellabnormalitet av benign karaktär (13). Andra symtom som uppträder vid malignt melanom är klåda, smärta, blödning, inflammation och hudsår. En ojämn förhöjd yta, asymmetrisk form och förändrat utseende, ojämn omkrets samt inslag av olika färger är kliniska tecken för sjukdomen (11).

Hybridsystem - PET/CT

PET utvärderar funktionella och biokemiska processer genom att utnyttja molekyler märkta med radionuklider som är positronemitterande. Den vanligaste positronemitterande radioisotopen som används är Flour-18 (^{18}F) märkt med 2-[^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}FDG). En ^{18}FDG PET-undersökning möjliggör insamling av tomografiska bilder och parametrar rörande metaboliska aktiviteter i olika målorgan. ^{18}FDG , som är en analog av glukos, används i glykolysprocessen direkt efter att den har tagit sig in i levande celler genom cellmembranet med hjälp av glukotransportörer. Ackumuleringen av FDG är proportionerlig i förhållande till vävnadernas användning av glukos. Modaliteten med FDG är en metod som vid cancersjukdomar används för bland annat detektion och stadiindelning. Vid nästan alla onkologiska undersökningar ses ett ökat glukosupptag. När ^{18}F emitterar en positron, kommer positronen att träffa på en negativ elektron som startar annihilationsprocessen. Positronium, ett instabilt tillstånd kommer att uppstå när elektronen och positronen växelverkar. Tillståndet medför att en annihilation påbörjas, där två fotoner i 180 graders motsatt riktning emitteras samtidigt med en energi på 511 kiloelektronvolt (keV) (1, 14–16). PET-kameran är uppbyggd av 10 000 till 20 000 scintillationskristaller, formade som en cylinder bestående av ett antal

ringar runt patienten. Principen för mätningen av fotonerna i annihilationen görs genom koincidensmätning vilket innebär att detektorns växelverkan kopplas till positionen av annihilationen. Vid en koincidensmätning bildas en responslinje mellan två motsatta detektorer som registrerar fotonerna. Vid flera utförda registreringar av responslinjerna kan en bättre uppskattning av positionen på responslinjerna erhållas. Modaliteten absorberar annihilationsfotoner vilket resulterar i emission av ljus som förflyttas genom kristallerna och mäts med fotomultiplikatorrör. Bildtagning inom PET används för att detektera och identifiera inkommande fotonerna från patienten för att sedan finna utgångspunkten och därmed lokalisera platsen för sönderfallet (14–15).

CT är en datortomografiteknik som ger information om anatomi och morfologi samt avbildar olika typer av vävnader med liknande densitet. CT är en modalitet som består av ett gantry innehållande detektorer och röntgenrör. Strålningen från röntgenröret samlas in av detektorn, som är belägen på andra sidan patienten samt roterar runt densamma. Konstruktionen i ett röntgenrör i ett CT-gantry möjliggör användningen av höga rörspänningar och rotationshastigheter. Spänningen kan variera mellan 80 och 140 kilovolt (kV) och bestäms utifrån patientens storlek och attenuering (15). Rörströmmen i milliamperesekunder (mAs) är en viktig parameter vid utformning av scanningsprotokoll då mAs har en direkt koppling till stråldosen (14). Utbredningen och storleken på strålfältet i patientens längdriktning avgörs av en kollimator. Fördelningen av röntgenstrålningen utjämnas genom att strålningen passerar ett bowtie-filter där strålningen sedan träffar detektorn, detta medför en reducering av stråldosen och en minskning av artefakter samt brus genom att den spridda strålningen minskar. Under ett rotationsvarv registrerar CT en stor mängd attenueringsprofiler eller tvådimensionella bilder. Informationen som samlas in delas sedan upp efter en rekonstruktion från projektionerna i datorn, i skikt eller snitt från objektet som undersökts (15). Patienterna erhåller först två separata stråldoser från PET och från CT vid en PET/CT-undersökning. Stråldoserna kombineras sedan för att beräkna en total helkroppsdos (17). En kombination mellan PET/CT med ^{18}F FDG ger funktionella förlopp från PET och en lokalisering av anatomiska strukturer från CT (1, 15).

Behandlingsmetod

År 2018 tilldelades James P. Allison och Tasuku Honjo Nobelpriset i medicin för upptäckten av en ny cancerbehandling. *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen* (CTLA-4) har Allison forskat om medan Honjo har forskat om *programmed death protein -1* (PD-1) (18). Behandlingsmetoden går ut på att hämma bromsmekanismerna i kroppens immunförsvar och

används mot malignt melanom, icke-småcellig lungcancer och andra cancerformer. CTLA-4 och PD-1 är två bland många proteiner som finns på T-lymfocyternas yta. Vanligtvis binder olika antikroppar till ovanstående proteiner som medför en immunsuppressiv respons. Vanligaste förekommande immunkontrollpunktshämmare är anti-CTLA-4 och anti-PD-1. En blockering av CTLA-4 och PD-1 resulterar i att mekanismerna för immunsuppressiva responsen motverkas. Detta i sin tur medför att immunsystemet, specifikt T-lymfocyterna får en ökad aktivitet och därmed kan tumörceller angripas och gå i regression. Blockeringen mot CTLA-4 och PD-1 sker med hjälp av läkemedel som är immunkontrollpunktshämmare. Den aktiva substansen i läkemedlen mot CTLA-4 och PD-1 heter *ipilimumab* (anti-CTLA-4) respektive *nivolumab* (anti-PD-1). Läkemedlen används som antikroppar och binder till proteinerna vilket medför att tumörcellerna inte kan binda till T-lymfocyterna. Processen resulterar i att T-lymfocyterna istället blir aktiva och angriper tumörcellerna. Andra vanliga behandlingsmetoder mot cancer är kirurgi, kemoterapi och strålbehandling (19–20). Behandlingen med anti-CTLA-4 och anti-PD-1 kan antingen användas enskilt eller i kombination med varandra och är beroende på graden av sjukdomstillståndet. Denna sorts immunterapi har använts på patienter med metastaserad malignt melanom och har visat att överlevnaden hos patienterna förlängts (5, 21).

Småcellig lungcancer är vanligen redan metastaserad i tidigt sjukdomsförlopp vilket gör att sjukdomen är svårbehandlad. Behandlingen som används i första hand är kemoterapi däremot har lovande resultat åstadkommit gällande behandling med immunkontrollpunktshämmare som kan möjliggöra ökad levnadstid hos patienter med småcellig lungcancer. Dock krävs det ännu mer forskning om behandlingsterapi för all sorts lungcancer (6).

Storheter och strålskydd

Absorberad dos används för att definiera mängden strålning i strålningens fält som levererats till ett specifikt område i kroppen. Absorberad strålningsenergi per massenhet är definitionen på den absorberade dosen som skrivs i enheten Gray (Gy) (15). Absorberad dos kan orsaka biologiska skador men är inte den enda faktorn som påverkar skadans utbredning. Andra faktorer som ska beaktas är strålningens typ och storleken på strålningsenergin. Faktorerna är relaterade med mängden jonisationer som skapas längs med strålningens väg. Ett organ eller en vävnads absorberade dos multipliceras med en strålningsviktningfaktor som är kopplad till biologiska skador som inträffat på grund av strålningstypen. Exempel på olika strålningstyper är röntgen-, alfa-, beta-, proton- och neutronstrålning. Detta resulterar i en ekvivalent dos som

anges med enheten Sievert (Sv). Ekvivalenta dosen kallas alltså den dos som en enskild vävnad eller organ blivit bestrålat med. Då det finns risk för skador vid strålning är den ekvivalenta dosen och den effektiva dosen två faktorer som beaktas. När det finns risker för att stokastiska skador ska inträffa, används den effektiva dosen som även den har enheten Sv, för att studera dessa risker. För att räkna fram den effektiva dosen viktas den ekvivalenta dosen med en vävnadsviktfaktor och på så sätt erhålls en effektiv helkroppsdos. Vävnadsviktfaktorn representerar riskökningen för cancer hos ett bestrålat organ till den fullständiga riskutvecklingen av cancer (14–15, 22–23). För att en patient ska undersökas med en PET/CT kamera måste undersökningen var berättigad. Vid undersökningen där patienter bestrålas ska nyttan överväga riskerna. Optimeringen utgår ifrån “*As Low As Reasonably Achievable*” (ALARA) principen, vilket innebär att en så låg dos som möjligt ska användas samtidigt som stråldosen ska vara tillräcklig för att erhålla tillförlitlig diagnostisk information. Stråldoserna ska dessutom anpassas på individnivå för att ytterligare optimeras (15, 17).

Strålning och strålningsrisk

Den effektiva halveringstiden utgörs av den fysikaliska och biologiska halveringstiden. Den fysikaliska halveringstiden hos en radionuklid är tiden det tar för aktiviteten att halveras och kan inte påverkas under några omständigheter. Den biologiska halveringstiden är ett mätvärde på metaboliska processer och mäter den successiva elimineringen av en substans från vävnader och organ. Diverse organ har olika lång biologisk halveringstid som även skiljer sig åt från person till person och dessutom kan den bero på olika sjukdomstillstånd. Det finns en risk att patienten får en olämplig stråldos som beror på en lång effektiv halveringstid (14–15, 22). 1–2 milliSievert (mSv) är den normala bakgrundsstrålningen en person blir bestrålad med under ett helt år. Detta beräknat från den kosmiska strålningen och av naturligt förekommande strålning från radioaktiva ämnen i form av strålning från radon och gammastrålning från marken (15, 22).

Epidemiologiska studier gjorda främst på människor som överlevt atombombningarna i Nagasaki och Hiroshima, har använts som underlag för att studera riskerna som finns med cancerutveckling efter exponering av joniserande strålning (24). Vidare har andra epidemiologiska studier visat att stråldoser under 100 mSv räknas som lågdosstrålning vars skadliga effekter på hälsan inte kunnat bevisats. Flera studier har sammanställts världen över som visade att det inte fanns någon statistisk signifikant cancerrisk för stråldoser <100 mSv.

Stråldoser >100 mSv räknas som högdosstrålning och är visat att ha en skadlig inverkan på hälsan (25).

Exponering av joniserande strålning kan framkalla stokastiska skador. Inom strålskydd antas det att ett nedre tröskelvärde inte existerar för när skadorna kan uppkomma, därför räcker det med endast en liten mängd strålning för att framkalla stokastiska skador. En ökad risk för stokastiska skador som exempelvis cancer uppkommer med ökad stråldos, däremot bestäms inte allvarlighetsgraden för skadorna av stråldosen (22). Vid medicinsk exponering av strålning ska nyttan vägas mot skadan. I detta fall är skadan den potentiella risken för uppkomsten av cancer och genetiska skador. Den generella livstidsrisken av letal cancer hos en vuxen person är ungefär 5% per 1 Sv (26).

När joniserande strålning växelverkar med levande vävnader kan skada uppstå genom att det sker en absorption av strålningens energi. Efter några sekunder till minuter då strålningen absorberats uppstår omedelbara kemiska förändringar som leder till skador på molekylär nivå. Biologiska skador som kan uppstå, påvisas timmar (deterministiska skador) till årtionden (stokastiska skador) efter bestrålningen. Skulle en utebliven absorption i vävnaderna ske resulterar detta i att inga bilder kan skapas samt att inga biologiska effekter inträffar (14–15).

Den joniserande strålningens effekt på vävnader som är levande beror främst på hur arvsmassan har påverkats, alltså om det uppstår enkelsträngsbrott eller dubbelsträngsbrott på DNA-molekylen. Enkelsträngsbrott brukar repareras felfritt medan dubbelsträngsbrott däremot vanligen leder till felreparation där förändringar i kromosomerna och cancerutveckling kan uppstå (15). Det finns antaganden om att en DNA-skada i kärnan på en enda cell kan initiera tumörutveckling. Strålning medför ett flertal sjukliga förändringar men den mest relevanta förändringen att uppkomma efter den skadliga effekten av strålning är dubbelsträngsbrott. Denna skada kan inträffa oavsett hur lite joniserande strålning en person utsätts för (24).

Syfte

Syftet med studien är att jämföra stråldoserna mellan lungcancergruppen (misstänkt eller verifierad) och malignt melanomgruppen genom att beräkna den totala effektiva dosen för en hel PET/CT-undersökning. Vidare teoretiskt redogöra den procentuella riskökningen för letal cancer efter en genomförd undersökning.

Material och metod

Författarna har utfört en retrospektiv studie med en kvantitativ ansats på uppdrag från Nuklearmedicin, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping.

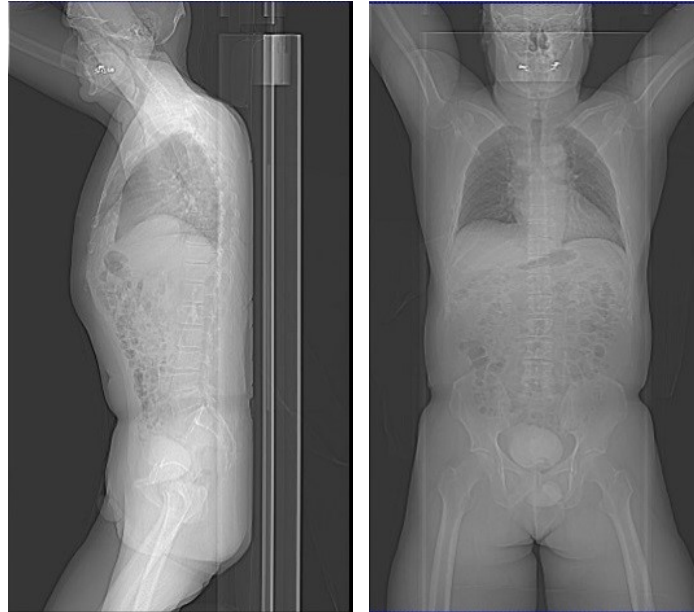
Urval

Populationen som ingick i datainsamlingen omfattades av patienter som genomgått en PET/CT undersökning på Nuklearmedicin. Urvalet begränsades till två sjukdomsgrupper, lungcancergruppen och malignt melanomgruppen. Datainsamlingen bestod av 40 vuxna patienter, med 20 individer från respektive grupp och insamlingen av data hämtades från Röntgens Radiology Information System (RIS) och Picture Archiving and Communication System (PACS)-system. Inklusionskriterierna för arbetet var att patienterna skulle ha genomgått en PET/CT-undersökning med frågeställningar angående lungcancer och malignt melanom. Urvalet valdes utifrån ett bestämt tidsintervall på tre månader före tiden för insamlingen påbörjades. Det bestämda intervallet för båda grupperna valdes i kronologisk ordning från 2019-02-06 och konsekutivt bakåt tills att 20 patienter från respektive grupp som hade utfört en PET/CT-undersökning hittats.

Utrustning och mätmetodik

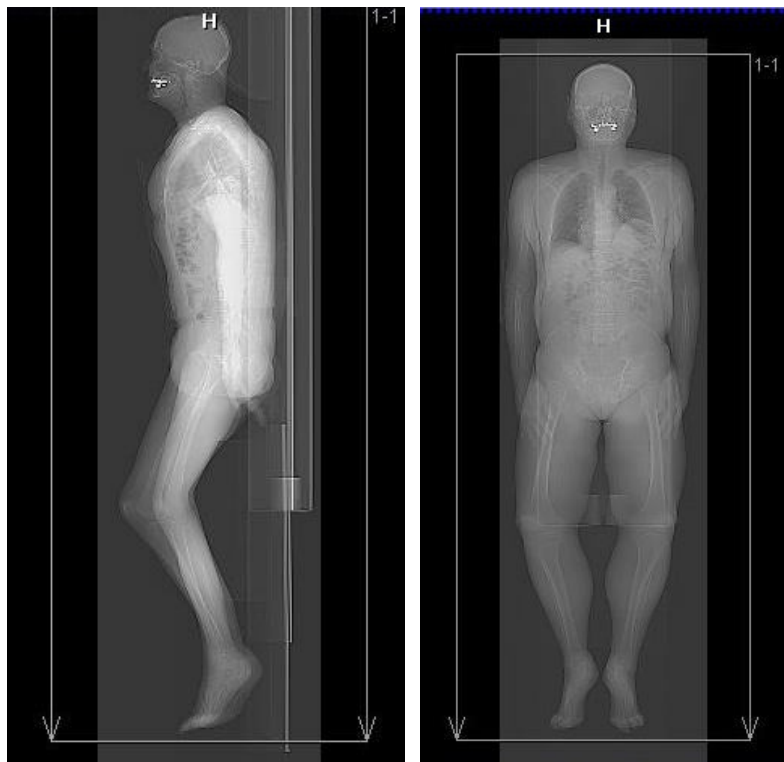
Patienterna till denna studie undersöktes med PET/CT kamera av modellen Siemens Biograph mCT flow Edge (*Siemens Healthcare GmbH*, Erlangen, Germany). CT modaliteten var inställd på 120 kilovolt (kV) för båda sjukdomsgrupperna. Dessutom var CT modaliteten för lungcancergruppen inställd på 120 mAs och för malignt melanomgruppen på 10 mAs. Vid undersökningarna användes radionukliden med tillhörande bärarmolekyl, F-18 FDG (*MAP Medical Technologies OY*, Helsinki, Finland). Doseringen av det radioaktiva ämnet för en vuxen var 3 megabequerel (MBq)/kilogram/(kg) med en minimidos på 180 MBq och en maxdos på 390 MBq (27). Dessutom användes röntgensystemen RIS och PACS för att få fram nödvändig information (se avsnitt "Datainsamling").

Sjukdomsgrupperna som ingick i denna studie hade blivit undersökta enligt metodbeskrivningarna *PET-CT standard* och *PET-CT malignt melanom/helkropp* (28–29). En CT-standardundersökning på lungcancergruppen utfördes med ett scanogram som ställdes in från hörselgången ner till mitten av låren (Figur 1 & 2) (28).



Figur 1 & 2. Computed tomography-undersökning för lungcancergruppen (28).

Hos malignt melanomgruppen ställdes scanogrammet in ovanför huvudet till nedanför fötterna för en visualisering av hela kroppen i bilden (Figur 3 & 4) (29).



Figur 3 & 4. Computed tomography-undersökning för malignt melanomgruppen (29).

Datainsamling

Data samlades in under vecka sex, år 2019. Röntgensystemet RIS användes för att få tillgång till administrativa data med frågeställningar inför undersökningarna medan PACS användes för att få tillgång till given aktivitetsmängd, dos-längd produkt (DLP) och CT dos index (CTDI) (bilaga 3 & 4). Ett Excel (Microsoft Excel Office 365MSO 2016) -dokument användes för att sammanställa den inhämtade informationen.

Förutom datainsamlingen från sjukhuset användes bibliotekets hemsida på *Jönköping University* för att få tillgång till databasen PubMed, där vetenskapliga artiklar insamlades. Utöver PubMed användes även sökmotorerna MEDLINE och Google Scholar. Artiklarna valdes utifrån titlar och abstract som väckte intresse för att vidare läsa igenom hela artikeln. En kvalitetsgranskning av artiklarna utfördes genom att granska innehållet i texten, utgivningsår, publikationstyp, tidskriften artikeln publicerats i och tidskriftens impact factor. Alla artiklar som användes var *peer-reviewed*. Fakta från kurslitteratur och annan likvärdig relevant litteratur har också använts för arbetet. Studien medförde inga extra kostnader.

Beräkning av den effektiva dosen

För en beräkning av den effektiva dosen från ^{18}F FDG som erhöles vid undersökningstillfället för varje enskild patient, användes Strålsäkerhetsmyndighetens doskatalog. En effektiv dos räknades fram genom att fylla i att undersökningen gjordes på vuxna patienter, vilken sorts radionuklid som använts vid undersökningen och den givna aktivitetsmängden (30).

Den registrerade CT dosen för varje enskild patient kunde beräknas med hjälp av artikeln skriven av Deak et al. (31) som hade utgått ifrån publikation 103 från *International Commission on Radiological Protection (ICRP)*. Publikation 103 är en rekommendation för beräkning av den effektiva CT dosen för vuxna, barn och spädbarn. Däremot användes endast beräkningar gällande vuxna då detta var relevant för föreliggande studie. ICRP innehöll olika omvandlingsfaktorer från DLP till effektiv dos för olika bestrålade regioner på kroppen (Tabell 1), dessutom fanns även olika omvandlingsfaktorer för olika kV värden. CT-modaliteten i denna studie var inställd på 120 kV, därmed användes tillhörande faktorer. Hos lungcancergruppen beräknades ett medelvärde på bestrålade hals-, thorax-, abdomen- och pelvisregionen. Samma områden användes också för malignt melanomgruppen, därutöver inkluderades även den bestrålade huvudregionen för att beräkna ett medelvärde på omvandlingsfaktorerna. Genom att multiplicera medelvärdet med DLP, kunde den effektiva

dosen från CT erhållas (31). För att få fram den totala effektiva dosen för hela undersökningen adderades den effektiva dosen från PET tillsammans med den effektiva dosen från CT.

Tabell 1. Omvandlingsfaktorerna från dos-längd produkt till effektiv dos beroende på kilovolt, kroppsregioner och vuxna personer (31).

ICRP* = International Commission on Radiological Protection

Phantom and Parameter*	ICRP* Publication 103				
	Head	Neck	Chest	Abdomen	Pelvis
Adult					
Tube voltage (kV)					
80	0.0018	0.0052	0.0147	0.0151	0.0128
100	0.0019	0.0051	0.0144	0.0151	0.0127
120	0.0019	0.0051	0.0145	0.0153	0.0129
140	0.0019	0.0052	0.0147	0.0155	0.0131
Mean	0.0019	0.0052	0.0146	0.0153	0.0129
Percentage change	-18	-5	-14	2	-32

Exempel på beräkning av den effektiva dosen från CT,

för en patient från lungcancergruppen:

$$(0,0051 + 0,0145 + 0,0153 + 0,0129 \div 4) \times 500,6 \text{ (DLP)} \approx 5,98 \text{ mSv}$$

för en patient från malignt melanomgruppen:

$$(0,0019 + 0,0051 + 0,0145 + 0,0153 + 0,0129 \div 5) \times 116,2 \text{ (DLP)} \approx 1,16 \text{ mSv}$$

Statistik analys

Statistical Package for Social Science (SPSS), Statistics version 25.0 (IBM Corporations, Armonk, New York, USA) användes för att göra en jämförelse mellan total effektiv dos för sjukdomsgrupperna. Det icke-parametriska testet, *Mann-Whitney U Test*, har använts då materialet bestod av två stickprov som är oberoende av varandra dessutom kunde en normalfördelning inte antas utifrån bedömningen av histogrammen som gjordes i SPSS. En normalfördelning kan antas då antalet individer i ett stickprov är ≥ 30 (32). Data som insamlades bestod av kvotskalor med kontinuerliga variabler och vid beräkning tillämpades en signifikansnivå med ett p-värde på 0,05 (5%). Signifikansnivån användes för att se om det förelåg en signifikant skillnad mellan grupperna. I SPSS sammanställdes en *boxplot* med tillhörande tabell och i Excel utformades ett stapeldiagram. I *boxploten* observerades ett

extremvärde (Figur 5) och enligt SPSS version 25.0 betraktas värden som ligger 1,5 gånger längre ifrån antingen nedre eller övre kvartilen som extremvärden. Statistiken redovisades i form av kvartilavstånd, median och procent.

Etiska överväganden

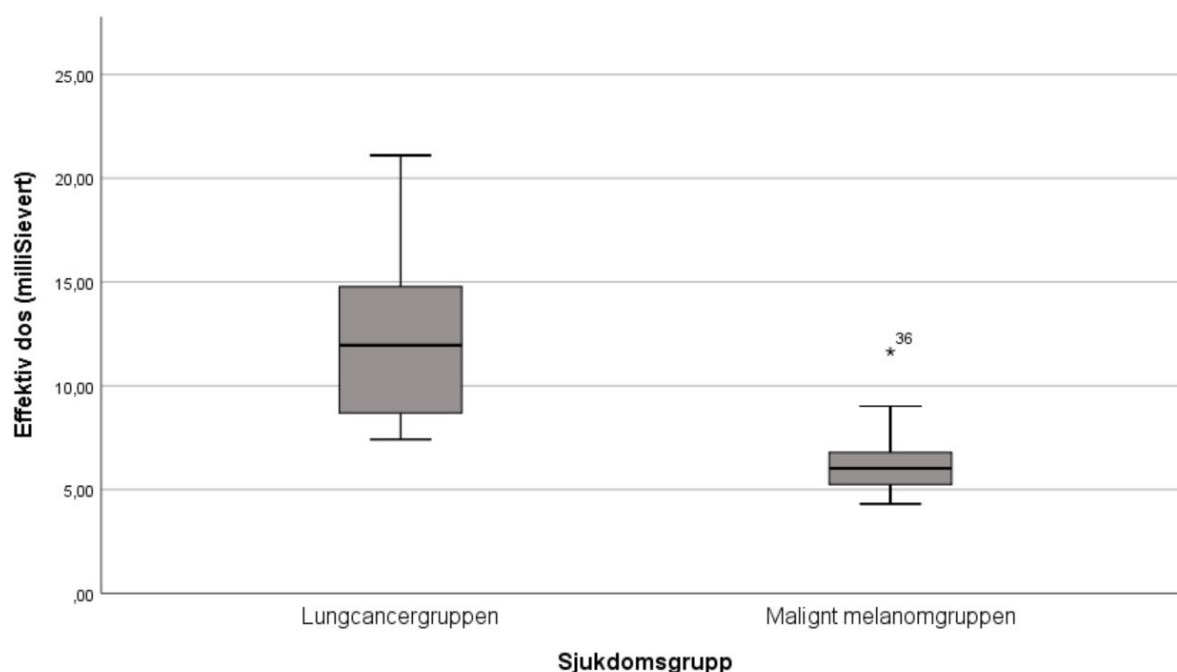
Inför studien utfördes en etisk egengranskning enligt anvisningarna från School of Health and Welfare/Hälsö högskolan (bilaga 1) i Jönköping. Den etiska egengranskningen med en detaljerad beskrivning av studiens innehåll och syfte skickades sedan till Forskningsetiska kommittén på Hälsö högskolan för prövning av examensarbetet, detta på grund av att informerat samtycke inte skulle inhämtas vid datainsamlingen. Forskningsetiska kommittén godkände genomförandet av studien.

Ett skriftligt godkännande från biträdande verksamhetschef på avdelningen för röntgen inhämtades (bilaga 2) för att studien skulle kunna genomföras och på så sätt få tillgång till parametrar samt frågeställningar. Ingen patientkontakt inträffade mellan författarna och patienterna eftersom metoden för insamlingen av data var retrospektiv.

Etiska överväganden i arbetet bestod av informationskravet, nyttjandekravet och konfidentialitetskravet. Författarnas uppgift var att skydda det insamlade materialet från obehöriga och att avidentifiera patienterna för att resultatet inte skulle kunna kopplas till en enskild individ. Data som insamlades för studien skulle enbart användas för att uppfylla syftet och informationen fick inte användas för annat bruk (33). Insamlade manuella data som innehöll personuppgifter och annan känslig information lämnades kvar hos handledaren på avdelningen, detta för att obehöriga inte skulle få tillgång till informationen. I Excel-filen avidentifierades patienterna genom att ta bort personnummer så att inga kopplingar till specifika patienter kunde inträffa.

Resultat

Resultatet är baserat på 40 patienter, 20 patienter från lungcancergruppen och 20 patienter från malignt melanomgruppen (bilaga 3 & 4). En *boxplot* sammanställdes för överskådlig visualisering av spridningen och genomsnittet bland patienterna (Figur 5).



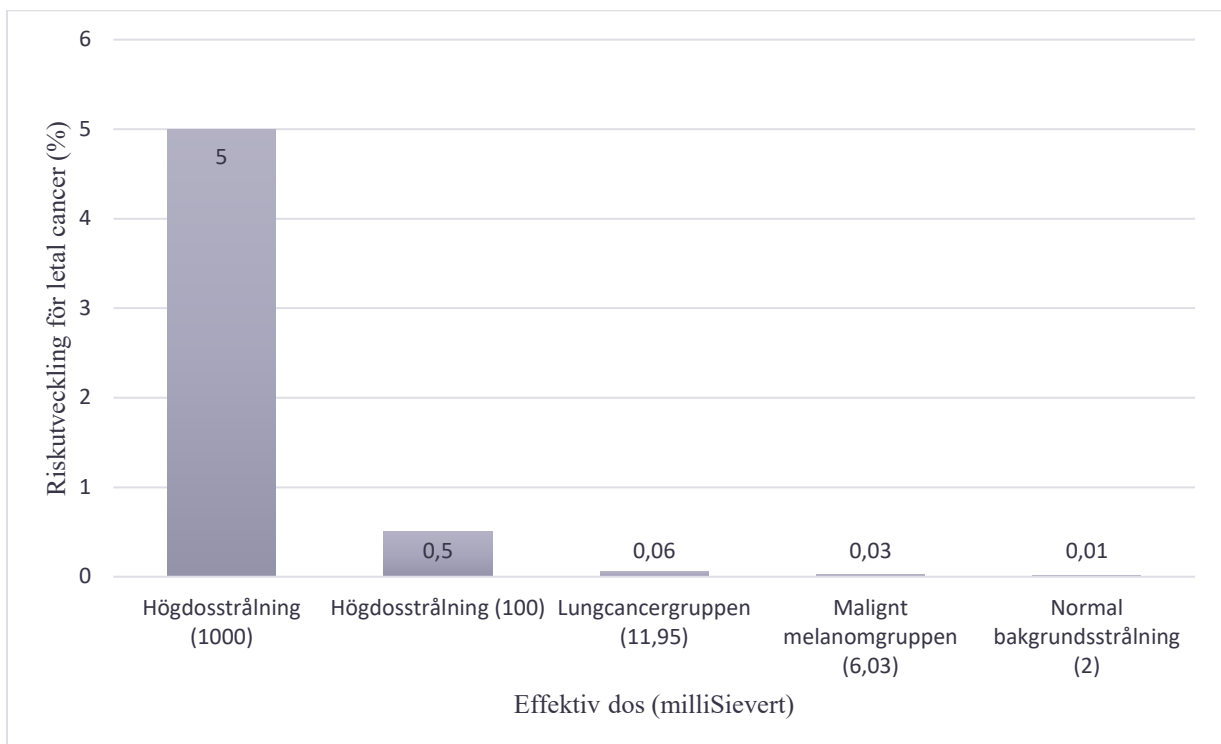
Figur 5. Den totala effektiva dosens spridning och genomsnitt hos sjukdomsgrupperna för en hel positron emission tomography/computed tomography-undersökning. *³⁶ är ett extremvärde som anger rad och observation nummer 36 i SPSS (34). Lådornas nedre och övre kanter visar kvartil 1 respektive kvartil 3. Linjerna i mitten av lådorna visar kvartil 2 (median). Streckmarkeringarna visar på maximum- och minimumvärden. (35).

Tabell 2. Värderna av den effektiva dosens (milliSievert) genomsnitt och spridning tillhörande "Figur 5."

	Lungcancergruppen	Malignt melanomgruppen
Minimum	7,42	4,31
Kvartil 1	8,57	5,23
Kvartil 2 (median)	11,95	6,03
Kvartil 3	14,97	6,84
Maximum	21,1	11,64

Icke-parametriska testet *Mann-Whitney U test* utfördes med två oberoende variabler. Testet visade ett p-värde på $<0,001$ när stråldoserna jämfördes. Resultatet visade på en ungefärlig fördubbling på stråldosen för lungcancergruppen i jämförelse med malignt melanomgruppen.

5 % per Sv är ungefärliga riskutvecklingen för letal cancer vilket blir densamma som 0,005 % per mSv (14). Beräkningen av medianvärdet för den totala effektiva dosen för lungcancergruppen och malignt melanomgruppen vid undersökningen var 11,95 mSv respektive 6,03 mSv. Därmed blev riskökningen för PET/CT-undersökningen $0,005 \times 11,95 \approx 0,06$ % och $0,005 \times 6,03 \approx 0,03$ %. Som jämförelse är risken vid gränsvärdet för högdosstrålning (100 mSv) för utveckling av letal cancer $0,005 \times 100 = 0,5$ % och vid exponering av bakgrundsstrålning för hela befolkningen är risken $0,005 \times 2 = 0,01$ % (Figur 7).



Figur 7. Visualisering av procentuell riskökning för letal cancer med joniserande strålning i olika situationer.

Diskussion

Metoddiskussion

Författarna insamlade materialet på ett noggrant sätt utifrån handledarens instruktioner för att undvika att felaktiga uppgifter skulle registreras. Uppgifterna granskades och godkändes av handledaren vilket medförde att data var med största sannolikhet tillförlitligt och relevant för studien. Syftet var att statistiskt påvisa om det föreligger en signifikant skillnad i den totala effektiva stråldosen mellan sjukdomsgrupperna samt redogöra för den procentuella riskökningen för letal cancer, som med hjälp av datainsamlingen kunde studeras för att sedan redovisas. Vid beräkningarna av den effektiva stråldosen från både PET och CT kontrollräknade författarna värdena ytterligare en gång för att minimera risken för felberäkningar. Överföring av värdena från röntgensystemen till Excelfilen kontrollerades två gånger för att minimera att fel värden inmatades. Detta gjordes för att öka reliabiliteten i studien.

Artiklarna granskades genom att bland annat ta hänsyn till utgivningsår, där majoriteten av artiklarna var relativt nyutgivna. Texten och innehållet i artiklarna granskades genom att studien inte skulle vara utförd på djur och att det skulle vara relevant för arbetet. Även impact factor för artiklarnas tidskrifter studerades. Ju högre impact factor en tidskrift har desto högre status har den (36). Median impact factor för tidskrifter inom området *Röntgen, Nuklearmedicin och Medicinsk bildvetenskap* var 2,036 och medianvärdet för alla tidskrifter i föreliggande arbete var 2,643.

Mängden stråldos en patient erhåller påverkas av den fysikaliska och biologiska halveringstiden, på grund av att det finns individuella skillnader i upptaget av radiofarmakat och skillnader i den biologiska halveringstiden (22). I föreliggande arbete användes medianvärden av aktiviteter för att beräkna effektiva doser som givits till patienterna. Riskökningen för letal cancer kunde därmed räknas ut, dock inte på individnivå då stråldosen bland annat beror på upptaget och omsättningen av radiofarmakat samt anatomin hos patienten (14).

Det fanns ett flertal studier om strålning och dess inverkan på människor. Forskningen har visat att stråldoser <100 mSv är för låga för att beräkna hälsoriskerna som finns med strålning (25). I föreliggande studie erhöll patienterna en total effektiv dos som var mycket lägre än 100 mSv.

När låga doser ska beräknas är det svårt att beräkna riskklassificeringen och det blir bara en teoretisk bedömning.

Resultatdiskussion

Studiens resultat har påvisat att det föreligger en statistisk signifikant skillnad mellan lungcancergruppen och malignt melanomgruppen i den totala effektiva dosen för en hel PET/CT-undersökning. I denna studie fick malignt melanomgruppen en lägre total effektiv dos än lungcancergruppen. Detta beror på att patienterna redan är diagnostiserade med sjukdomen vilket innebär att vårdtagarna undersöks med en låg CT dos då undersökningen inte är till för diagnostik utan för bland annat kartläggning av anatomin (4). Hos denna sjukdomsgrupp var CT-modaliteten inställd på 10 mAs jämfört med lungcancergruppen där mAs var 12 gånger så högre; alltså 120 mAs. Användningen av låg mAs är ett effektivt och enkelt sätt att sänka stråldosen till patienten (37).

Inga studier som jämförde den totala effektiva stråldosen från en PET/CT-undersökning med lungcancergruppen och malignt melanomgruppen hittades, vilket gjorde att författarna inte kunde jämföra resultatet med annan forskning.

Åtskilliga nya studier har undersökt om det föreligger en koppling mellan medicinsk strålning och cancerutveckling, dock är det inte bekräftat att det finns någon koppling mellan dessa faktorer (38). Risken för utveckling av letal cancer i föreliggande studie jämfördes mellan högdosstrålning vid erhållen dos på 100 och 1000 mSv, normal bakgrundsstrålning och sjukdomsgrupperna (Figur 7). Resultatet visade en marginell ökning för letala cancerrisken från normal bakgrundstrålning och mellan sjukdomsgrupperna i jämförelse med högdosstrålning.

Enligt handledaren är några vanliga frågor som patienterna ställer vid undersökning med PET/CT “finns det någon risk med det radioaktiva ämnet” och “är undersökningen farlig?”. Två yrkesetiska koder som ingår i det biomedicinska analytiker (BMA) yrket är att BMA “undervisar och handleder (...) vårdtagare” och “tillhandahåller expertis och delar med sig av sin kunskap” (39). Det är viktigt med kommunikation mellan vårdgivaren och vårdtagaren för att öka tryggheten vid undersökningen. Genom att besvara patienternas frågor på ett bra sätt och förklara att nyttan överstiger riskerna med undersökningen och strålningen, kan patienten få ett ökat förtroende för verksamheten. Med hjälp av resultatet i denna studie och studiens statistiska analyser kan författarna som blivande BMA svara patienterna angående deras frågor.

Risken för en letal cancer med en PET/CT-undersökning för lungcancergruppen och malignt melanomgruppen var 0,06 % respektive 0,03 % (Figur 7); alltså en marginell riskökning. Om en jämförelse mellan den naturliga bakgrundsstrålningen som finns i människans omgivning och sjukdomsgrupperna sker är riskökningen ytterst liten om en PET/CT-undersökning utförts kontra en frånvarande undersökning. För ett barn som har erhållit en lika stor effektiv dos som en vuxen patient i 60-årsåldern är risken för induktion av cancer på grund av strålningen, upp till tio gånger högre. Barnens känslighet för strålning beror främst på två faktorer, den första är att deras vävnader är strålkänsliga på grund av den aktiva tillväxten och den andra faktorn är att barnen förmodligen har en längre levnadstid. På grund av att det krävs en lång latenstid för att stokastiska skador ska uppkomma, kommer barnens troligen långa livslängd göra att dessa skador har en högre risk att framträda. Detta gör det extra viktigt att undersökningen är berättigad och optimerad för att förhindra onödig stråldos hos barn (14, 40). Patienterna som ingick i studiens datainsamling hade en medianålder på 69 år för lungcancergruppen respektive 63 år för malignt melanomgruppen. Detta medför att det är hög sannolikhet att patienterna hinner avlida av andra orsaker innan eventuell strålningsinducerade cancer framträder. Att cancer inte hinner framträda beror på att det kan ta decennier innan stokastiska skador uttrycks.

Frågeställningen angående lungcancer kan se olika ut. Det kan antingen vara för att diagnostisera en misstänkt lungcancer eller för att undersöka eventuella förändringar i en redan befintlig diagnos. Detta betyder att patienten kan antingen friskförklaras eller nydiagnostiseras men även följas upp vid redan fastställd sjukdom. Den första allmänna principen angående strålsäkerhet för varje enskild patient är att PET/CT-undersökningen måste vara berättigad. Den andra allmänna principen gällande strålsäkerhet är att optimera undersökningen, vilken innebär att stråldosen ska vara så låg som möjligt samtidigt som den diagnostiska informationen garanteras (16). Även om lungcancergruppen i jämförelse med malignt melanomgruppen fick en ungefärlig fördubbling av den totala effektiva dosen är undersökningen berättigad och till nytta för patienten. Patienter som har en misstänkt lungcancer kan friskförklaras efter undersökningen och därmed erhållit en "onödig" stråldos men det är ändå en ytterst liten stråldos som erhålls i jämförelse med vad som krävs för en induktion av letal cancer. Doserna som erhålls vid en PET/CT-undersökning har visat sig vara högre än flera andra konventionella röntgenundersökningar, därför är det extra viktigt att undersökningen är kliniskt berättigad och att den studerats noggrant gällande fördelar och nackdelar inför varje enskild ¹⁸FDG PET/CT-undersökning (41). Eftersom patienterna för denna retrospektiva studie redan hade genomgått en PET/CT-undersökning, tyder det på att undersökning har blivit berättigad. PET/CT-

modaliteten är bra att använda för en tidig diagnostik av sjukdomar, därför är det viktigt att utföra undersökning även på patienter som endast har en misstänkt lungcancer eftersom en senare detektion av sjukdomen har en dålig prognos (9). Därför anser författarna att det är bättre att patienterna erhåller en liten stråldos för att fastställa eller utesluta en diagnos.

Prasad et al. (42) beräknade den effektiva dosen från både PET och CT samt förhöll dessa stråldoser till olika regioner på kroppen. Forskarna hade dock endast räknat på pelvis- och huvudregionen samt axelregionerna. Deras resultat visade att pelvisområdet fick den högsta stråldosen följt av huvudregionen. I föreliggande studie erhöll abdomenregionen för båda sjukdomsgrupperna högst stråldos, följt av thorax- och pelvisregionen. Om endast pelvis- och huvudregionen användes erhöles ett likadant resultat; nämligen att pelvisområdet fick högre stråldos än huvudområdet.

Enligt Nuklearmedicinska metodbeskrivningen *Dosering vid PET-undersökningar med ¹⁸F-FDG* (27) administreras 3 MBq/kg för en vuxen patient. Mängden aktivitet kan variera mellan olika sjukhus vilket gör att även stråldosen kan variera. Även stråldosen från CT-modaliteten kan variera beroende på vilket CT-protokoll som följs och vilka inställningar som använts. För att minska potentiella risker som kan uppkomma från CT-stråldosen, kan CT-protokollen optimeras för att minska stråldosen till patienterna samtidigt som bildkvaliteten ska bibehållas (43).

I föreliggande arbete har artikeln om CT-beräkningarna som är skriven av Deak et al. (31) använts, där lägre omvandlingsfaktorer från DLP till effektiv dos har använts i jämförelse med Montes et al. (44) som har också räknat den effektiva dosen dock med andra omvandlingsfaktorer vilken medförde olika resultat. Ytterligare en artikel skriven av Christner et al. (45) använde liknande omvandlingsfaktorer från DLP till effektiv dos som Montes et al. (44) använde. Anledningen till att omvandlingsfaktorer från DLP till effektiv dos från Deak et al. (31) användes är på grund av att det är den metod som används på Nuklearmedicin på Länssjukhuset Ryhov för beräkningar av den effektiva stråldosen från CT-modaliteten.

Tabell 3. Olika omvandlingsfaktorer från tre olika vetenskapliga studier.

Bestrålad region på kroppen	Omvandlingsfaktorer		
	Deak et al. (31)	Christner et al. (45)	Montes et al. (44)
Huvud	0,0019	0,0013	0,008
Hals	0,0052	-	-
Thorax	0,0146	0,020	0,021
Abdomen	0,0153	0,018	0,018
Pelvis	0,0129	0,018	0,018
Thorax, abdomen och pelvis	-	-	0,019

Författarna anser att syftet har uppnåtts i föreliggande arbete då resultatet jämförde skillnaderna i den totala effektiva dosen för en hel PET/CT-undersökning för lungcancergruppen och malignt melanomgruppen samt att den beräknade risken för utveckling av letal cancer efter undersökningen redovisats.

Vidare studier

Båda sjukdomarna som har diskuterats i detta arbetet är allvarliga och har hög mortalitet (8, 11). På senare tid har Allison och Honjos forskning om immunterapi uppmärksamats och det senaste året har immunterapi som ett botemedel mot cancer tagit sin in på marknaden. Forskarna har prisats för sina arbeten och insatser genom att förra året tilldelas nobelpriset i medicin (17). Immunterapi har visat sig ha en god effekt på patienter med bland annat malignt melanom och patienter med icke- småcellig lungcancer (6, 20–21). Nya behandlingsmetoder har upptäckts som kan ge patienten en längre levnadstid vilket gör att PET/CT-undersökning blir av större betydelse än förut. Detta beror på att patienterna utsätts för strålning flera gånger då det sker en uppföljning av behandlingen vilket gör PET/CT-undersökningen mer intressant.

För vidare studier kan antalet patienter utökas för att få ett mer statistiskt representativt resultat. I föreliggande arbete var urvalet begränsat till ett sjukhus och för vidare studier kan antalet sjukhus utökas för att jämföra likheter och skillnader i metoder. Det skulle vara intressant att undersöka om sjukdomsgrupperna på olika avdelningar runt om i landet erhåller en ungefärlig lika stor mängd total effektiv dos för en hel undersökning.

Slutsatser

En signifikant skillnad ($p < 0,001$) förekom mellan sjukdomsgrupperna där lungcancergruppen erhöll ungefär dubbelt så hög total effektiv dos (11,95 mSv) för en hel PET/CT-undersökning i jämförelse med malignt melanomgruppen (6,03 mSv). Resultatet påvisade att det förelåg en marginell riskökning för utveckling av letal cancer efter en genomförd PET/CT-undersökning. Riskökningen för lungcancergruppen och malignt melanomgruppen var 0,06 % respektive 0,03 %. Författarna anser att undersökningarna medför minimala hälsorisker och att fördelarna med strålningen överväger riskerna.

Omnämmanden

Ett stort och hjärtligt tack till vår handledare Sven-Åke Starck, sjukhusfysiker på Nuklearmedicin på Länssjukhuset Ryhov, Jönköping och adjungerade universitetslektor, för allt stöd och för all uppmuntran han givit oss under arbetets gång. Vi vill även tacka Röntgenavdelningen som gav oss tillgång till RIS och PACS-systemen för inhämtningen av data.

Referenser

1. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W et.al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2): 328-54.
2. Strålsäkerhetsmyndigheten. Berättigande och optimering: Strålsäkerhetsmyndigheten; 2017. [cited 2019-03-17]. Available from: <https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/omraden/stralning-i-varden/berattigande-och-optimering/>
3. Pfannenbergh C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK et.al. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2007;43(3):557-64.
4. Nuklearmedicin. Metodbeskrivning. Instruktion. Ordinationer och indikationer för PET-CT (Dokument ID 117920). Röntgenavdelningen, Länssjukhuset Ryhov. Jönköping; 2019.
5. Kümpers C, Jokic M, Haase O, Offermann A, Vogel W, Grätz V et al. Immune Cell Infiltration of the Primary Tumor, Not PD-L1 Status, Is Associated With Improved Response to Checkpoint Inhibition in Metastatic Melanoma. *Front Med*. 2019; 6:27.
6. Heng WS, Gosens R, Kruyt FAE. Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochem Pharmacol*. 2019; 160:121–133.
7. Socialstyrelsen. Lungcancer minskar hos män men ökar hos kvinnor. Socialstyrelsen; 2019. [cited 2019-04-05]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/nyheter/2015december/lungcancerminskarhosmanmenokarhoskvinnor>
8. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(5):328-339.
9. Sheng M, Dong Z, Xie Y. Identification of tumor-educated platelet biomarkers of non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:8143–8151.
10. Latimer KM. Lung Cancer: Clinical Presentation and Diagnosis. *FP Essent*. 2018; 464:23-26.
11. Kozovska Z, Gabrisova V, Kucerova L. Malignant melanoma: diagnosis, treatment and cancer stem cells. *Neoplasma*. 2016;63(4):510–7.

12. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Melanoma: Genetic Abnormalities, Tumor Progression, Clonal Evolution and Tumor Initiating Cells. *Med Sci (Basel)*. 2017;5(4).
13. Vahlquist A, editor. *Rorsmans Dermatologi, venereologi*. Nionde upplagan. Lund: Studentlitteratur; 2017.
14. Allisy-Roberts P, Williams J. *Farr's physics for Medical Imaging*. W B Saunders Co Ltd; 2007.
15. Hietala SO, Åhlström Riklund K, redaktörer. *Nuklearmedicin*. Lund: Studentlitteratur AB; 2013.
16. Martí-Clement JM, Prieto E, Morán V, Sancho L, Rodríguez-Fraile M, Arbizu J et.al. Effective dose estimation for oncological and neurological PET/CT procedures. *EJNMMI Res*. 2017;7(1):37.
17. Quinn B, Dauer Z, Pandit-Taskar N, Schoder H, Dauer LT. Radiation dosimetry of 18F-FDG PET/CT: incorporating exam-specific parameters in dose estimates. *BMC Med Imaging*. 2016;16(1):41.
18. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. [cited 2019-04-06]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>
19. Khair DO, Bax HJ, Mele S, Crescioli S, Pellizzari G, Khiabany A et.al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors: Established and Emerging Targets and Strategies to Improve Outcomes in Melanoma. *Front Immunol*. 2019;10:453.
20. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98-106.
21. Goltz D, Gevensleben H, Vogt TJ, Dietrich J, Golletz C, Bootz F, Kristiansen G, Landsberg J, Dietrich D. CTLA4 methylation predicts response to anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy in melanoma patients. *JCI insight*. 2018; 12;3(13).
22. Berglund E, Jönsson B. *Medicinsk fysik*. 1. uppl. Lund: Studentlitteratur; 2007.
23. Strålsäkerhetsmyndigheten. Översyn av beredskapszoner Bilaga 2 – Spridnings- och dosberäkningar: Strålsäkerhetsmyndigheten; 2017 [cited 2019-04-02]. Available from: <https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/contentassets/803a831e8c5d4f66be2fd97ee6d26fd0/bilaga-2---spridnings--och-dosberakningar.pdf>
24. Löbrich M, Rief N, Kühne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rube C et al. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(25):8984–8989.

25. Vaiserman A, Koliada A, Zabuga O, Socol Y. Health Impacts of Low-Dose Ionizing Radiation: Current Scientific Debates and Regulatory Issues. Dose response. 2018; 16(3). doi: 10.1177/1559325818796331.
26. Mattson S, Hoeschen C. Radiation Protection in Nuclear Medicine: Springer Berlin Heidelberg; 2012.
27. Nuklearmedicin. Instruktion. Dosering vid PET-undersökningar med ¹⁸F-FDG (Dokument ID 105191). Röntgenavdelningen, Länssjukhuset Ryhov. Jönköping; 2018.
28. Nuklearmedicin. Metodbeskrivning. PET-CT standard (Dokument ID 106027). Röntgenavdelningen, Länssjukhuset Ryhov. Jönköping; 2018.
29. Nuklearmedicin. Metodbeskrivning. PET-CT malignt melanom/helkropp (Dokument ID 106017). Röntgenavdelningen, Länssjukhuset Ryhov. Jönköping; 2018.
30. Strålsäkerhetsmyndigheten. Doskatalogen, Strålsäkerhetsmyndigheten;2018 [cited 2019-04-18]. Available from: <http://apps.stralsakerhetsmyndigheten.se/lpadoskatalog/>
31. Deak PD, Smal Y, Kalender WA. Multisection CT Protocols: Sex- and Age-specific Conversion Factors Used to Determine Effective Dose from Dose-Length Product. Radiology. 2010;257(1):158-66.
32. Krithikadatta J. Normal Distribution. J Conserv Dent. 2014; 17(1):96–97.
33. Vetenskapsrådet. (2002). Forskningsetiska principer inom humanistisk-samhällsvetenskaplig forskning. Stockholm: Vetenskapsrådet. [cited 2019-03-20]. Available from: <http://www.codex.vr.se/texts/HSFR.pdf>
34. Vejde O. Statistik med SPSS: IMB SPSS Statistics 21 – Grunderna. Borlänge: Olle Vejde Förlag; 2013.
35. Wahlgren L. SPSS steg för steg. 3. uppl. Lund: Studentlitteratur;2012.
36. Garfield E. Journal impact factor: a brief review. CMAJ. 1999;161(8):979–80.
37. Gao Y, Bian Z, Huang J, Zhang Y, Niu S, Feng Q, et al. Low-dose X-ray computed tomography image reconstruction with a combined low-mAs and sparse-view protocol. Opt Express. 2014;22(12):15190–15210.
38. Ideguchi R, Yoshida K, Ohtsuru A, Takamura N, Tsuchida T, Kimura H, et al. The present state of radiation exposure from pediatric CT examinations in Japan-what do we have to do? J Radiat Res. 2018; 59:130–136.
39. Ribeiro S, Grodzinsky E. Yrkesetisk kod för biomedicinska analytiker. Institutet för biomedicinsk laborietvetenskap, IBL & Vårdförbundet; 2011. [cited 2019-05-10]. Available from: <http://ibl-inst.se/biomedicinska-analytiker/etisk-kod/>

40. Fahey FH, Treves ST, Adelstein SJ. Minimizing and communicating radiation risk in pediatric nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2011;52(8):1240–51.
41. Kaushik A, Jaimini A, Tripathi M, D’Souza M, Sharma R, Mondal A, et al. Estimation of radiation dose to patients from 18FDG whole body PET/CT investigations using dynamic PET scan protocol. *Indian J Med Res.* 2015;142(6):721–731.
42. Prasad A, Visweswaran S, Kanagaraj K, Raavi V, Arunan M, Venkatachalapathy E, et al. 18F-FDG PET/CT scanning: Biological effects on patients: Entrance surface dose, DNA damage, and chromosome aberrations in lymphocytes. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019; 838:59–66.
43. Zhang Y, Smitherman C, Samei E. Size-specific optimization of CT protocols based on minimum detectability. *Med Phys.* 2017;44(4):1301-1311.
44. Montes C, Tamayo P, Hernandez J, Gomez-Caminero F, García S, Martín C, et al. Estimation of the total effective dose from low-dose CT scans and radiopharmaceutical administrations delivered to patients undergoing SPECT/CT explorations. *Ann Nucl Med.* 2013;27(7):610–7.
45. Christner JA, Kofler JM, McCollough CH. Estimating effective dose for CT using dose-length product compared with using organ doses: consequences of adopting International Commission on Radiological Protection publication 103 or dual-energy scanning. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;189(4):881–9.

Bilagor

Bilaga 1 – Etisk egengranskning



Blankett för etisk egengranskning av examensarbeten¹ vid Hälsö högskolan

Datum: 2019-01-17

Examensarbetets titel: En jämförelse mellan två sjukdomsgrupper med PET/CT som undersökningemetod

Student/studenterna²: Hassan Abbas & Melisa Huzeirovic

Student/studenterna mejladress: abha16zz@student.ju.se & hume1616@student.ju.se

Utbildningsprogram: Biomedicinsk analytiker inriktning klinisk fysiologi

Utbildningsnivå: Kandidatnivå

Handledare: Sven-Åke Starck

Handledare mejladress: sven-ake.stark@rjl.se

Examensarbeten vid Hälsö högskolan, Jönköping University, ska följa forskningsetiska principer så som de uttrycks i etikprövningslagen (EPL). Denna blankett är ett hjälpmedel för granskning av etiska frågeställningar knutna till examensarbetet.

Student och handledare går igenom blanketten tillsammans, identifierar etiska problem och enas om hur dessa ska hanteras.

Forskning som faller under EPL måste prövas av regional etikprövningsnämnd (EPN)³. Det finns två typer av studier som normalt inte räknas till forskning och som måste hanteras speciellt. Det ena är examensarbeten och det andra är verksamhetsförlagt förbättringsarbete i hälsa och välfärd.

Gränsdragningen mellan forskning och dessa två typer av studier berörs inledningsvis i del A.

Del B hanterar vad som faller under EPL samt etiska principer som är viktiga vid genomförandet.

Del C innehåller tillvägagångssätt för rådgivande yttrande från forskningsetiska kommittén.

Om examensarbetet redan ingår i ett etikgranskat och godkänt projekt behöver ingen etisk egengranskning genomföras.

¹ Blanketten gäller även verksamhetsförlagda förbättringsarbeten.

² Alternativt utförare av verksamhetsförlagt förbättringsarbete.

³ www.epn.se

Del A: Är detta en forskningsstudie?

Del A syftar till att avgöra om studien avser vara forskning. Examensarbeten räknas normalt inte som forskning och kan då inte heller tas upp i EPN. Under vissa omständigheter kan dock examensarbeten vara forskning, nämligen om de:

1. syftar till publicering i vetenskaplig tidskrift
2. har en vetenskaplig frågeställning och en design som kan besvara densamma
3. leds av forskare inom området, antingen som del av ett större projekt eller med forskare som handledare.

Alla dessa tre bör uppfyllas för att studien ska betraktas som forskning och kunna hanteras i EPN.

Är studien forskning i dessa tre avseenden?

- JA (Studien ska prövas av EPN.)
 NEJ (Fortsätt till del B och C.)

Del B: Innehåller examensarbetet sådant som enligt etikprövningslagen kan identifieras som etiskt känsligt?

Frågorna i del B syftar till att undersöka om examensarbetet har sådana etiska problem som om det vore forskning skulle krävt prövning i EPN, samt hur etiska principer hanteras.

	Ja	Tveksamt	Nej
1. Avser studien att behandla känsliga personuppgifter enligt PUL, det vill säga vid något skede länka till en person och där uppgifterna avslöjar ras eller etniskt ursprung, politiska åsikter, religiös eller filosofisk övertygelse, medlemskap i fackförening, hälsa eller sexualliv?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Avser studien att behandla personuppgifter som avser lagöverträdelser som innefattar brott, domar i brottmål, straffprocessuella tvångsmedel eller administrativa frihetsberövanden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Innebär studien ett fysiskt ingrepp på forskningspersoner (även sådant som ingår i gängse rutiner, men också är del i forskningen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Är syftet med studien att fysiskt eller psykiskt påverka forskningspersonerna (exempelvis behandla övervikt)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Innebär studien en uppenbar risk för skadlig påverkan (4§2 2003:460) (exempelvis risk för fysiska skador eller risk att väcka traumatiska minnen till liv)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6. Används biologiskt material som kan härledas till en identifierbar individ eller avliden människa (exempelvis blodprov eller vävnadsprov)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7. Kan frivilligheten ifrågasättas (exempelvis utsatta grupper såsom barn, personer med kognitiv nedsättning och psykisk funktionsnedsättning, eller personer i beroendeställning som patienter eller studenter i förhållande till försöksledaren)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

	Ja	Tveksamt	Nej
8 Kommer personer med begränsad autonomi engageras (exempelvis personer med kognitiva svårigheter, underåriga) där förståelsen för innebörden av samtycket är begränsat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9 Innebär studien att informerat samtycke inte kommer att inhämtas (det vill säga forskningspersonerna kommer inte att få full information om undersökningen och/eller möjlighet att avsäga sig ett deltagande)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risker			
10 Andra identifierade risker.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Deltagarval och social utsatthet			
11 Deltagarna tillhör en extra sårbar och utsatt grupp i samhället (minoritetsgrupp).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
12 Upprättas ett personregister där data kan kopplas till en fysisk person?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Informerat samtycke			
13 Studien beskrivs så att deltagarna förstår dess syfte och upplägg och vad deltagande i projektet innebär (exempelvis antal besök, projektlängd, med lätt svenska utan fackuttryck).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Alla faktorer som kan påverka beslut om medverkan framgår klart.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 Det stämmer att informationsbrevet inte innehåller övertalande formuleringar, inklusive "milt övertalande" som utgår från att personen ska eller bör ställa upp utan att fullt visa respekt för valet (exempelvis "tack på förhand").	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 Det framgår att vården eller andra insatser inte påverkas av beslut om att medverka eller avstå från medverkan.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frivillighet			
17 Deltagandet i studien är frivilligt och detta framgår tydligt i den skriftliga informationen till patient eller forskningsperson.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 Det framgår tydligt att deltagare när som helst och utan angivande av skäl kan avbryta deltagandet utan att detta påverkar forskningspersonens omhändertagande eller behandling eller, om studenter, betyg etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konfidentialitet och deltagarnas säkerhet			
19 Finns det skäl att utlova konfidentialitet i studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
20 Det finns rutiner för att garantera konfidentialitet och integritet vid datainsamlingen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
21 Om konfidentialitet är utlovat, beskrivs resultatet på ett sätt så att deltagarna är konfidentiella, det vill säga de kan ej identifieras efteråt (inklusive små förutsättningar för så kallad baklänges-identifikation).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Forskningsresultat			
22 Finns det skäl att erbjuda deltagarna att få ta del av forskningsresultatet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

ej relevant

ej relevant

Om någon av frågorna 1–12 besvaras ja eller tveksamt, ska studien prövas vid den lokala forskningsetiska kommittén, se del C.

Om någon av frågorna 13–21 besvaras nej eller tveksamt, ska studien prövas vid den lokala forskningsetiska kommittén, se del C.

Del C: Ansökan om rådgivande yttrande

Följ anvisningarna i punktlistan. Ansökan ska skrivas under handledning och ska signeras av studenter och handledare. Texten får inte överskrida 1000 ord (Times New Roman, pkt 12, radavstånd 1,5).

- Beskriv projektet, inklusive bakgrund, syfte, forskningsfråga och metod.
- Beskriv vilka etiska problem som kan uppstå i samband med studien.
- Redogör för risker som deltagandet kan medföra för forskningspersonerna (EPN 5:1).
- Redogör för möjlig nytta för de forskningspersoner som deltar i examensarbetet (EPN 5:2).
- Identifiera och precisera eventuella etiska problem som kan uppstå i ett vidare perspektiv genom examensarbetet (EPN 5:3).
- Redogör för hur etiska risker och problem ska hanteras.

Skriv under blanketten "Etisk egengranskning" och skicka den i pappersformat tillsammans med svaren på frågorna i del C till forskningsetiska kommitténs sekreterare. Skicka även samtliga dokument till sekreteraren i elektronisk form. Forskningsetiska kommitténs sammanträdestider finns på [högskolans webbsida](https://högskolan.se/webbsida).

Ovanstående frågor är noga genomgångna, sanningsenligt besvarade och diskuterade med handledare.

Ort och datum: Jönköping 2019-01-17

	Namnförtydligande	Underskrift
Student/utförare:	<u>Hassan Abbas</u>	<u>Hassan Abbas</u>
Student/utförare:	<u>Melisa Huzelirovic</u>	<u>Melisa Huzelirovic</u>
Student/utförare:	<u></u>	<u></u>
Handledare:	<u>Sven-Åke Starck</u>	<u>Sven-Åke Starck</u>

Bilaga 2 – Ansökan om datainsamling från Röntgens RIS och PACS-system



Ansökan om datainsamling på kandidatnivå vid röntgen Region Jönköpings län

Titel på examensarbete

Ansvariga studenters namn och telefon Hassan Abbas 0736202683,
Melisa Huseinovic 0724223250

Handledare vid Hälsohögskolan Sven-Åke Starck

Handledare eller kontaktperson vid röntgen Sven-Åke Starck

Klinik för datainsamling Nuklearmedicin

Syfte med studien Primära syftet med studien är att jämföra stråldoserna mellan patienter vid misstänkt om lungcancer och patienter diagnostiserade med malignt melanom genom att beräkna effektiv doser för hela undersökningen. Sekundära syften är att redovisa stråldoserna till risk och överlevnad hos patienten.

Kortfattad metodbeskrivning innehållande datainsamlingsmetod, t ex enkät, stråldoser etc. / Beräkning av stråldoser ska ske genom röntgensystemen RIS och PACS där ålder, kön, patientvikt, frågeskallningen för undersökningen, sjukdomstillstånd, strålkälla från PET samt CT-dosen.

Hassan Abbas Melisa Huseinovic
Sökandes namnteckning Sökandes namnteckning

Mats Homelius
Områdeschef för verksamhetschef
Verksamhetschefens namn
Region Jönköping län



Bilaga 3 – Rådata och bearbetat material från lungcancergruppen

A= $CTDI_{vol} * mGy$. B= DLP (mGy/cm). C= Given FDG aktivitet (MBq). D= Effektiv dos från PET-undersökning med FDG (mSv). E= Effektiv dos från CT-undersökning (mSv). F= Totala effektiv dos för hela undersökningen (mSv).

$CTDI_{vol}$ = CT dos indexvolym, mGy= milligray, mGy/cm = milligray/centimeter.

Lungcancergruppen	A	B	C	D	E	F
Patient 1	5,85 L	500,6	188,0	3,57	5,98	9,55
Patient 2	4,78 L	399,4	179,6	3,41	4,77	8,18
Patient 3	4,16 L	334,4	180,1	3,42	4,00	7,42
Patient 4	5,68 L	507,1	215,8	4,10	6,06	10,16
Patient 5	7,03 L	633,1	255,9	4,86	7,57	12,43
Patient 6	13,16 L	1223,5	340,8	6,48	14,62	21,10
Patient 7	5,00 L	418,2	181,8	3,45	5,00	8,45
Patient 8	5,79 L	583,0	251,0	4,77	6,97	11,74
Patient 9	4,10 L	355,0	181,8	3,45	4,24	7,69
Patient 10	11,19 L	1098,2	363,1	6,90	13,12	20,02
Patient 11	9,33 L	969,6	233,8	4,44	11,59	16,03
Patient 12	6,69 L	627,4	244,2	4,64	7,50	12,14
Patient 13	8,71 L	791,9	259,5	4,93	9,46	14,39
Patient 14	6,58 L	624,6	233,3	4,43	7,46	11,89
Patient 15	9,16 L	840,8	268,8	5,11	10,05	15,16
Patient 16	8,88 L	908,3	312,8	5,94	10,85	16,79
Patient 17	6,75 L	630,1	235,8	4,48	7,53	12,01
Patient 18	4,50 L	387,3	181,3	3,44	4,63	8,07
Patient 19	4,67 L	439,4	194,2	3,69	5,25	8,94
Patient 20	7,70 L	663,1	232,7	4,42	7,92	12,34

Bilaga 4 – Rådata och bearbetat material från malignt melanomgruppen

A= $CTDI_{vol} * mGy$. B= $DLP (mGy/cm)$. C= Given FDG aktivitet (MBq). D= Effektiv dos från PET-undersökning med FDG (mSv). E= Effektiv dos från CT-undersökning (mSv). F= Totala effektiv dos för hela undersökningen (mSv). Patient 2* = Extra erhållen CT-dos på 0.51 L $CTDI_{vol} * mGy$ och 19.5 $DLP (mGy/cm)$.

Malignt melanomgruppen	A	B	C	D	E	F
Patient 1	0,65 L	116,2	216,1	4,11	1,16	5,27
Patient 2*	0,90 L	165,0	367,4	6,98	1,83	8,81
Patient 3	0,79 L	145,0	286,1	5,44	1,44	6,88
Patient 4	0,65 L	124,4	209,5	3,98	1,24	5,22
Patient 5	0,62 L	112,6	210,4	4,00	1,12	5,12
Patient 6	0,65 L	125,1	264,1	5,02	1,24	6,26
Patient 7	0,53 L	96,8	182,5	3,47	0,96	4,43
Patient 8	0,87 L	171,2	385,1	7,32	1,70	9,02
Patient 9	0,73 L	142,0	271,8	5,16	1,41	6,57
Patient 10	0,79 L	143,1	252,9	4,81	1,42	6,23
Patient 11	0,70 L	134,1	243,4	4,62	1,33	5,95
Patient 12	0,51 L	90,4	179,6	3,41	0,90	4,31
Patient 13	0,90 L	173,8	367,8	6,99	1,72	8,71
Patient 14	0,65 L	123,0	216,8	4,12	1,22	5,34
Patient 15	0,59 L	115,6	213,2	4,05	1,15	5,20
Patient 16	6,86 L	665,2	264,8	5,03	6,61	11,64
Patient 17	0,70 L	131,7	245,0	4,66	1,31	5,97
Patient 18	0,65 L	120,4	219,8	4,18	1,20	5,38
Patient 19	0,73 L	136,2	249,0	4,73	1,35	6,08
Patient 20	0,79 L	138,7	280,1	5,32	1,38	6,70