

PET i diagnostikk og behandling av kreft

Foto: Grete Hansen.

POSITRON EMISJONSTOMOGRAFI (PET) har gitt nye muligheter for å diagnostisere og følge opp en rekke sykdommer. PET-senteret ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet har vært i funksjon i tre år nå.

Av Aud Emblemsvåg Melbøe, bioingeniør ved Nukleærmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet.
E-post: aud.melboe@rikshospitalet.no
nuklearmedisin@rikshospitalet.no

Det er tre år siden Norges første PET-senter åpnet på Rikshospitalet HF, nå en del av Oslo Universitetssykehus. Senteret har to PET/CT-skannere, en på Rikshospitalet og en på Radiumhospitalet. PET-senteret med utstyr eies av Norsk Medisinsk Syklotronsenter AS (NMS) og driftes av Nukleærmedisinsk avdeling, Rikshospitalet. I 2009 kommer vi opp i cirka 3000 undersøkelser.

PET (Positron Emisjonstomografi) har gitt nye muligheter for diagnostisering og oppfølging av flere sykdommer, blant annet en del krefttyper, inflammasjoner og infeksjoner, epilepsi og demenssykdommer. I prinsippet kan alle meta-

bolske prosesser og typer av vev studeres med PET (1). Begrensningen ligger i hvilke biokjemiske forbindelser man klarer å fremstille som radiofarmaka (radioaktivt merket legemiddel).

Skannerne er en kombinasjon av PET og diagnostisk CT (dCT). PET gir funksjonell informasjon, mens CT (Computer Tomography) viser anatomisk form og struktur. Så langt er det kun ^{18}F -FDG (18 fluordeoksyglukose) (figur 1) som har vært i bruk til PET-undersøkelser i Norge, men nye isotoper som ^{15}O oksygen, ^{11}C carbon og ^{68}Ga gallium er rett rundt hjørnet. Det vil åpne for flere nye og mer spesifikke funksjonsundersøkelser innen nukleærmedisin.

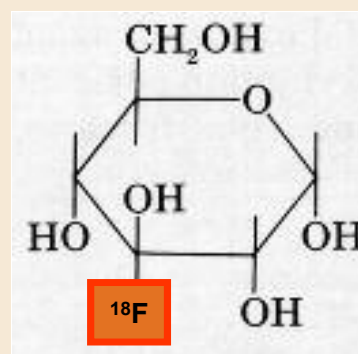
Glukosemetabolisme

Glukose er det molekylet som lettest omsettes til energi i de fleste av kroppens celler. Ved hurtig cellevekst eller økt behov for energi, vil det være økt glu-

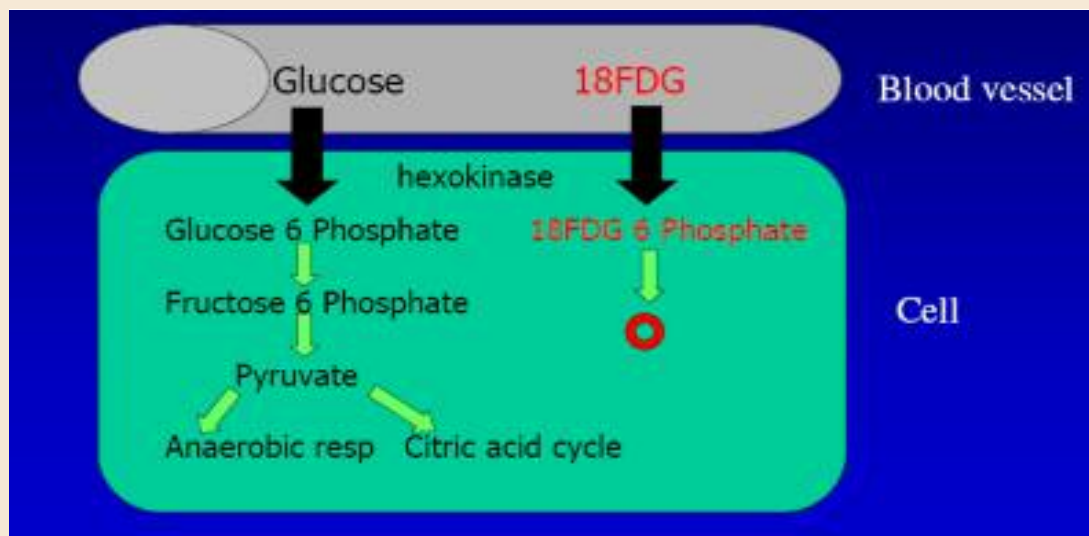
koseopptak. Normalt vev tar også opp økt mengde glukose ved behov for rask energitilførsel, som ved økt muskelbruk i form av frysing, anspenning eller prating. Noen organer har normalt høyt fysiologisk opptak, som hjerne og hjerte. I motsetning til normal distribusjon av glukose hos friske, vil fritt ^{18}F -FDG utskilles via urinveiene.

Hos diabetikere er glukosemetabolismen endret, noe som kan være et problem når de kommer til PET.

Radioaktivt ^{18}F -FDG er en glukoseanalog, og dermed en markør for meta-



Figur 1. Innmerking av deoksyglukose til ^{18}F -FDG.



Figur 2. Transport av glukose og ^{18}F -FDG fra blodbanen og intracellulært.

bolsk aktivitet i svinger, betennelser og noen andre typer vev og prosesser. På samme måte som glukose, transporteres ^{18}F -FDG intracellulært av transportmolekyler (glukosepermeasene GLUT 1-6) i cellemembranen. Intracellulært blir ^{18}F -FDG fosforlyert av heksokinase til ^{18}F -FDG-6- PO_4 . På grunn av fluormerkingen er videre metabolisme av det fosforlyerte molekylet blokkert. I motsetning til de fleste normale celler mangler cancerceller glukose-6-fosfatase, og ^{18}F -FDG-6- PO_4 kan ikke diffundere ut av cellene igjen fordi fosfatgruppen gjør molekylet polart. ^{18}F -FDG-6- PO_4 blir fanget intracellulært, og fordi cancerceller har oppregulert glukosetransportmekanisme og heksokinaseaktivitet, bygger den intracellulære konsentrasjonen av ^{18}F -FDG seg opp og gir høy tumor-til-bakgrunn aktivitetsratio (forskjellen mellom svingstens høye opptak av ^{18}F -FDG og normalt opptak i omkringliggende vev) (1) (figur 1 og 2).

I kreftcellene øker da FDG med tiden, mens det vil lekke ut av inflammatorisk og infeksjøst vev etter en stund.

Produksjon av positronemittere og PET-radiofarmaka

Isotoper som benyttes til produksjon av PET-radiofarmaka, for eksempel ^{18}F , produseres i en syklotron (figur 3). Det skjer en akselerering av ladede kjernepartikler til høye hastigheter ved hjelp av vekselstrøm og et kraftig magnetfelt. For å kunne påvirke stabile atomkjerner,

ledes protonene inn i et bestrålingskammer der de stabile atomkjernene blir bestrålt. Ved produksjon av ^{18}F fluor bombarderes ^{18}O oksygen (bundet i vannform, det vil si tungtvann) med 16 MeV protoner. Antall protoner i kjernen øker og man får dannet et nytt grunnstoff med et høyere atomnummer (^{18}O (p,n) ^{18}F). Samtidig sendes det ut et nøytron.

Positronemittere er kortlivede isotoper med kort halveringstid som må produseres nært brukerstedet hver dag, siden den radioaktive strålingen dør forholdsvis raskt ut. ^{18}F har for eksempel en halveringstid på 109 minutter ($T_{1/2}$); den tiden det tar til stråleintensiteten fra isotopen er halvert) (2).

Ved lang transportavstand mellom produksjonsstedet og brukersted, kan man risikere at det ikke er nok radioaktivitet igjen til alle dagens planlagte pasienter. For de mest kortlivede isotopene (for eksempel ^{15}O med $T_{1/2} = 2$ minutter) må syklotronen være i samme lokalitet som PET-skanneren.

Syklotronen startes midt på natten for produksjon av ^{18}F fluor som overføres til hotceller (en stråleskjermet arbeidsbenk) der en automatisert synteseenhet foretar syntesen av ^{18}F -FDG (figur 4).

Ved Nasjonalt PET-senter på Rikshospitalet er det NMS som produserer ^{18}F og GE Healthcare som produserer ^{18}F -FDG. Nukleærmedisinsk avdeling kjøper det ferdige produktet av GE. Først etter kvalitetstesting og godkjenning kan dagens første pasient få injeksjon. Produksjonen



Figur 3. Syklotron for produksjon av positronemittere.



Figur 4. Synteseenhet for innmerking av ^{18}F -deoksyglukose.



Figur 5. PET/CT-skanner.

av FDG er komplisert og det hender at feil skjer underveis slik at vi ikke får dagens preparat. Da må pasientene sendes hjem. Hittil i 2009 har dette skjedd i cirka fem prosent av tilfellene.

Prinsippet for PET/CT-skanner

PET/CT-skanner er en kombinasjonsmodalitet som består av PET og multislice CT (figur 5). PET og CT gir til sammen både funksjonell og anatomisk avbildning, der man kan fusjonere bildene (legge dem oppå hverandre med ulik fargeskala), og lokalisere nøyaktig (ved hjelp av CT) hvor funn av de patologiske prosessene (vha. PET) finner sted.

Med rekonstruksjon av tredimensjonale bilder, kan dataene gi nøyaktige beregninger for lokalisering til eventuell bestråling av svulstvev eller kirurgiske inngrep. Metoden er også godt egnet for terapierespons.

PET-detektering: Når positroner som sendes ut (emitteres) fra en ustabil kjerne (for eksempel ^{18}F), støter på et elektron i vevet, vil det skje en sammen-smelting (anihilering). Energien omdannes til to fotoner som hver har en energi på 511 keV og som går i 180° retning i forhold til hverandre (figur 6) (2). For å danne en PET-registrering, må man ha minimum to detektorer plassert 180° i

forhold til hverandre som registrerer de to fotonene samtidig (koincidens).

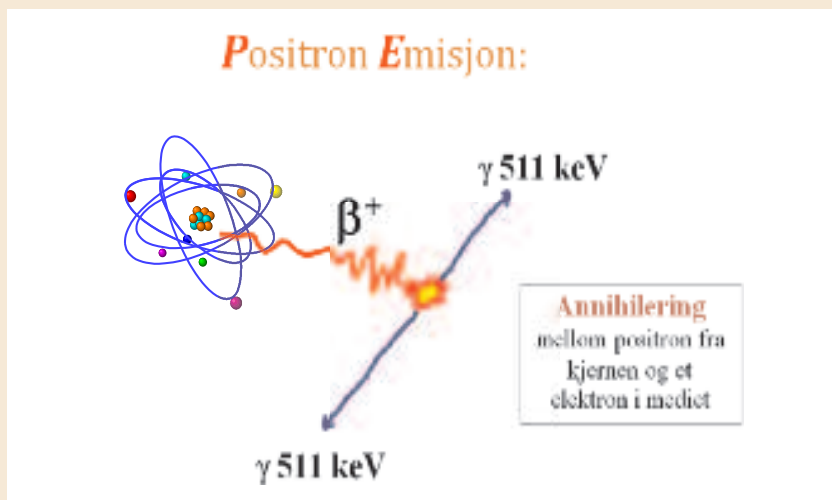
En dedikert PET-skanner har flere tusen detektorelementer tett i tett rundt en ring som omgir pasienten, og det er flere detektorringer ved siden av hverandre i lengderetningen for å kunne registrere et større område av pasienten under ett. Ved undersøkelse av et lengre område enn bredden på detektorringene, blir opptakene satt sammen til en lang serie med rådata. Det tas bilder hele sirkelen rundt som rekonstrueres tredimensjonale bilder (figur 7)(2).

Detektormaterialet består av scintillatorokrystaller som, når de treffes av fotoner, omdanner stråleenergi til lysglimt (scintillasjon). Man ønsker høy stoppeevne per volumenhet, det vil si scintillatorer med høy lineær absorpsjonskoeffisient. Høyt lysutbytte gir god energiopløsning, og scintillasjonslysglimtet må ha lite etterglød for å gi kortvarig koincidensvindu og lav dødtid, slik at høye tellehastigheter kan håndteres. I kommersielle PET-skannere anvendes bismuth germanate oxide (BGO), lutetiumortosilikat (LSO) og gadoliniumortosilikat (GSO) som scintillator (1). Lysglimtene registreres av fotomultiplikatortorrør som omdanner dem til elektriske signal. I områder med FDG-opptak vil signalmengden øke tilsvarende økt mengde bundet radioaktivt deoksyglukose (figur 7).

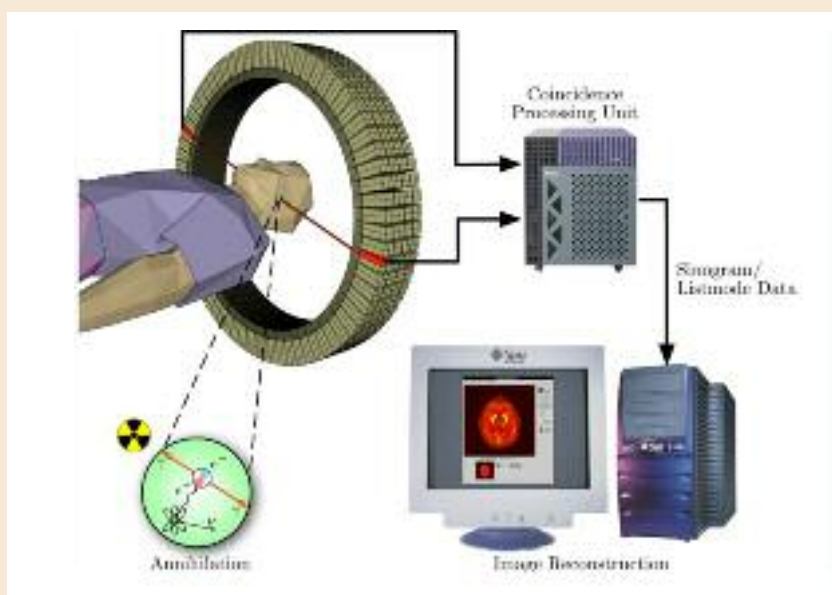
CT - detektering: Computer Tomography er allment kjent som tredimensjonal røntgenavbildning. Transmitterende røntgenstråler sendes gjennom pasienten og gir bildedannelse ved at oppbremsing (attenuering) i vev av ulik tetthet er forskjellig. Våre CT-skannere er multislice-skannere (mangesnitt) med 16 og 64 slice-CT til diagnostisk bruk (dCT).

Ved dCT gis det som oftest intravenøs røntgenkontrast for bedre å skille blodårer fra annet vev i bildene. Kontrasten kan også gi tilleggsinformasjon om arteriell eller portovenøs blodtilførsel til svulster i bl.a. lever, som sier noe om type svulstvev.

Rekonstruksjon: De innsamlede PET-rådata må korrigeres for spredt stråling og bremsestråling i vevet, det vil si fotoner som absorberes og spres før detektering. Denne attenuasjonskorreksjonen

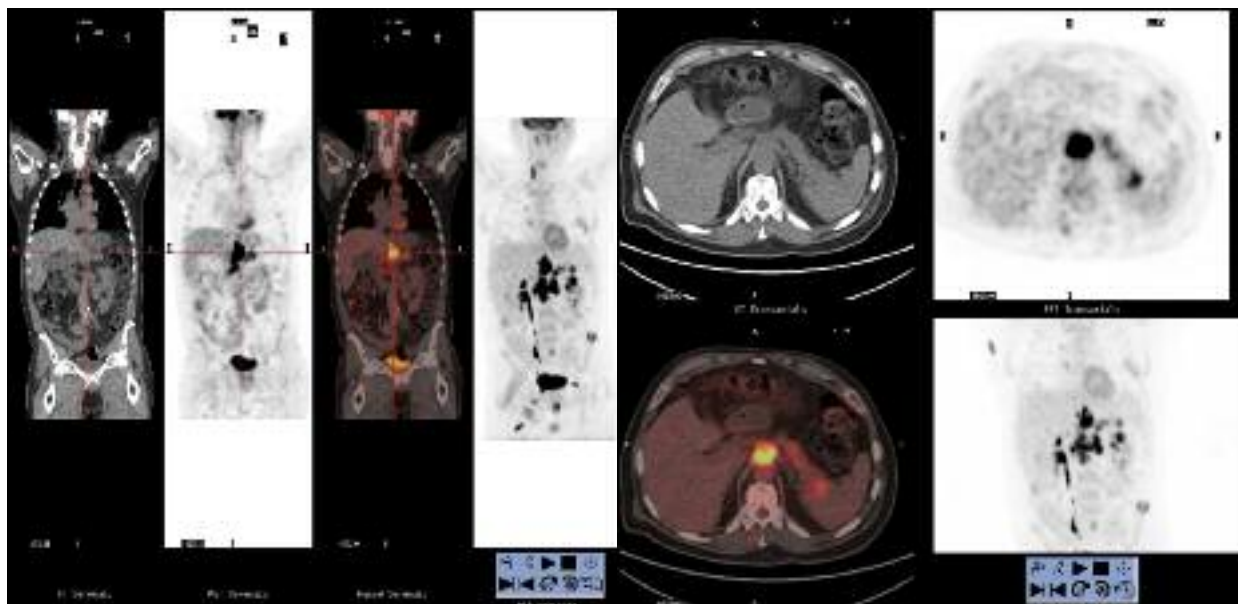


Figur 6. Positron emisjonsstråling.



Figur 7. Prinsipp for detektering av positronemittere.

PET/CT



Figur 8. Coronalsnitt (t.v.), transaxialsnitt (t.h.) + MIP-bilde (nederst t.h.).

gjøres ved å benytte lavdose CT som danner et bremsestrålingskart og gir korreksjonsfaktorer i hele det avbildede området.

I tillegg til attenueringskorreksjon gjøres en iterativ rekonstruksjon, der det sannsynlighetsberegnes om to registreringer gjort i 180° retning innenfor et tidsintervall på 0,2 nanosekund kommer fra samme punkt i pasienten (2). Rekonstruksjon og bearbeiding gjør det mulig å lage 3D-bilder og snitt i ulike plan; transaxialsnitt (vertikale kortaksessnitt), coronalsnitt (horisontale lengde aksessnitt) og sagittalsnitt (vertikale lengdeaksessnitt) er de mest vanlige (figur 8).

Man fremstiller også MIP (Maximum Intensity Projection)-bilder, som fremhever vev med høyest opptak (høyest intensitet) i bildet, slik at positive funn synliggjøres enda bedre.

Våre erfaringer

Opptakmekanismer for ^{18}F -FDG i ulike organer og vev er godt kjent, likedan endring i distribusjon ved ulike sykdoms-

forløp. Flere av bioingeniørene og legene har gjennomgått PET teorikurs i Wien før vi startet opp, men det er først når man gjør egne erfaringer at man ser viktigheten av et godt forarbeide i tilknytning til undersøkelsen. Kunnskap om biokjemi, anatomi og fysiologi gir økt forståelse for hvilke faktorer som påvirker de ulike biokjemiske prosesser i organer og vev, og som kan være feilkilder ved tolkning av bildene.

Pasienten forberedes via tilsendt informasjonsbrev om hvilke forholdsregler og forberedelser undersøkelsen krever, som minst seks timer faste for at glukosenivå og insulinivå skal være så lavt som mulig. Pasienter med diabetes som bruker insulin, skal ha spist frokost og tatt insulin dosen sin minimum to timer før FDG-injeksjon. Hvis pasienten har vært utsatt for fysisk hard aktivitet/muskelbruk, frysing, anspenhet, inntak av mat og væske som er sukkerholdig like før undersøkelsen, ser vi endring i distribusjon av FDG, da opptak i ulike vev er lett påvirkelig. Enkelte medisiner og behand-

lingsforløp påvirker også, som nylig gjennomgått biopsi, operative inngrep, stråle- eller cytostatikabehandling og antiinflammatoriske medikamenter som Prednisolon i høye doser.

Pasienten får eget rom med seng og dyne for å holde seg varm og avslappet. Ved anspenhet eller klaustrofobi kan pasienten få et beroligende medikament. Alt av metall fjernes for at det ikke skal influere på bildene, venflon legges inn og blodsukker måles. Det må være <10 mmol/L slik at cellene er "sultne" på sukker. Detaljert sjekkliste benyttes for registrering av viktige opplysninger og detaljer som kan gi falske positive eller falske negative utslag på bildene.

Pasienten drikker rikelig med temperert vann gjennom hele undersøkelsen, blant annet for å få bedre bilder med mindre fritt sirkulerende ^{18}F -FDG i vevet. I tillegg virker vann som kontrast i tarmene og gir derfor mer informasjon i bildet. Det er også bra for å kvitte seg med radioaktivitet via urinen fortere.

Etter injisert dose med ^{18}F -FDG, er det

viktig at pasienten ligger helt rolig den første halvtimen når opptaket skjer. Registreringen kan starte etter én time (3/4 time ved PET-hjerne). ^{18}F -FDG er da distribuert inn i cellene og bakgrunnsaktiviteten er betraktelig redusert. Fluor-deoksyglukose er vannløselig og skilles ut i store mengder i urinen i motsetning til vanlig glukose, som absorberes i nyretubuli og ikke kommer over i urinen dersom blodsukkernivået ikke er for høyt. Derfor skal pasienten har tom urinblære før bildetaking.

Bilderegistrering

Registrering tar opp mot en halv time for "halvkroppscan", som er det mest vanlige. Pasienten skal ikke bevege seg underveis, han/hun plasseres godt med støtte og fiksering av enkelte kroppsdeler.

Bildene studeres for å avgjøre om pasienten har beveget seg mellom registrering av CT- og PET-bilder. Dette kan gi såkalt mismatch når man fusjonerer bildene og kan føre til feil matematisk korrigering og tolkningsproblemer for legen. Det må da vurderes om bildene skal tas på nytt eller om man trenger tilleggsserier over områder av spesiell interesse. CT-serien tar kun noen sekunder, mens PET tar tre minutter for hver posisjon på 16 centimeter.

Hvis pasienten er stor/tykk økes PET registreringstiden til fire minutter per posisjon, men på grunn av mer spredt

stråling og støy i bildet blir likevel kvaliteten dårligere enn når pasienten er slank. PET er en meget sensitiv metode og kan detektere ned til cellenivå dersom strukturene ligger langt nok fra hverandre. Oppløseligheten er på 5 mm, til sammenligning med nukleærmedisinske metoder utført med gammakamera som har oppløselighet rundt 1 cm, og moderne manglekanals-CT som har romlig oppløsning på rundt 0,5 mm (2).

Det er hele tiden tverrfaglig samarbeid mellom bioingeniør, radiograf, nukleærmedisinsk legespesialist og radiolog for å få til et best mulig resultat. Det er viktig med kompetanseoppbygging av hverandres spesialiteter for å få til en felles forståelse av hva PET i kombinasjon med CT kan gi som sluttresultat for pasienten og forbedring i metodikk. Teknikkene kan ikke sees på isolert sett som to undersøkelser ved siden av hverandre, men som en ny unik kombinasjonsmodalitet for diagnostisering og oppfølging av sykdomsforløp og behandlingseffekt.

Feilkilder

Falske positive svar kan forekomme ved nylig gjennomgått operasjon/biopsi, strålebehandling eller kjemoterapi. Kartlegging på forhånd vil som regel avdekke om slik behandling nylig er gjennomgått. Infeksjon og inflammasjon vil gi økt glukoseopptak i vevet, og kan noen ganger sees som bifunn ved siden av metastaser.

Falske negative svar kan man se ved enkelte typer kreft (for eksempel mucinøs adenoca), små svulster (under 7-8 millimeter) og ved diabetes, høyt blodsukker og insulinbruk.

Klinisk nytte

I vev som har økt metabolisme, enten på grunn av inflammasjon, hurtigere vekst eller nydannelse på grunn av reparasjon, vil det være økt opptak av FDG. Derfor er FDG-PET aktuelt valg ved inflammatoriske prosesser og infeksjoner.

For følgende cancertyper er det særlig god dokumentasjon på klinisk nytteverdi av FDG-PET: Solitær lungetumor av usikker etiologi, NSCLC (småcellet lungecancer), lymfom, malignt melanom, colorektal cancer, ovarialcancer, cervixcancer, brystkreft (ikke initial staging; bruk sentinel node!), hode/hals plate-

epitelcarcinom, testiscancer, øsofagus-cancer og thyreoideacancer.

Strålebelastning og verneutstyr

Oppstart med positronemittere har ført til økt strålebelastning på personalet. Grovt sett kan man si at personale som jobber med PET utsettes for ti ganger mer stråling enn de som bare jobber med tradisjonell nukleærmedisin. Et viktig stråleverntiltak er å rullere på personalet mellom ulike oppgaver på avdelingen. Dermed reduseres strålebelastningen på den enkelte.

Alle metoder innen PET bruker positronemittere som avgir energi på 511 keV, mens det ellers i nukleærmedisin ofte benyttes isotoper med lav energi, for eksempel 140 keV (^{99m}Tc ; technetium).

Personalet bærer derfor elektroniske dosimetre i tillegg til TLD-brikker fra Statens Strålevern. De kan leses av lokalt når man måtte ønske det, og gir mulighet for en tettere, mer regelmessig og individuell oppfølging. Tilhørende dataprogram utgir kurver med tidsintervaller, doserate etc. Ulike grenser for alarm som gir personalet påminning om å holde avstand til strålekilde (preparat, pasient og eventuell kontaminering som urinsøl og liknende) kan velges. Det må 4 mm bly til for å stoppe stråling med energinivå på 511 keV. Vanlige blyfrakker med 0,5 mm bly er derfor ikke til stor hjelp. Det mest effektive er å redusere tiden og øke avstanden til strålekilden.

Siden Wolframpotten som beskytter omgivelsene for stråling fra ^{18}F -FDG -ampullen er ganske tung (14 kg), foregår forflytning med spesialkonstruert transporttralle som automatisk kan tilpasses høyden på transportlukene.

Hotlab er et blyskjermet spesiallaboratorium for arbeid med radioaktive kilder der luften har undertrykk i forhold til andre omkringliggende lokaler. Der er en blybeskyttet LAF-benk; en laminær luftstrømsbenk for tilberedning av væsker til intravenøse injeksjoner som har blyskjermet heis til oppbevaring av preparatet. Den har også blyglass for å skjerme personalet for stråling (figur 9). Mesteparten av den tiden pasienten skannes, oppholder personalet seg i et eget kontrollrom med blyskjerming mellom seg og skanner.

Der er måleutstyr for kontaminering



Figur 9. LAF-benk med blybeskyttet brønn.

lett tilgjengelig i sluse foran Hotlab og ved søl av radioaktivitet (preparat, urin, oppkast eller liknende) benyttes flytende ionebinder som binder radioaktiviteten for enkel oppsamling. Radioaktivt avfall må oppbevares på et skjermet sted til radioaktiviteten har dødd ut.

PET i doseplanlegging til stråleterapipasienter

PET/CT-skanneren på Radiumhospitalet benyttes også i doseplanlegging for stråleterapipasienter. Foreløpig er det kun tilrettelagt for halscancerproblematikk. Tidligere har det vært vanlig å benytte diagnostisk CT for å beregne strålefelt og dose. Fordi PET visualiserer hvor stort område av tumoren som består av levende celler, kan dosen og det området man skal bestråle beregnes mer nøyaktig. En maske støpes for hver enkelt pasient for fiksering av det aktuelle området. En flat benk brukes for å oppnå like forhold for PET-skanner og stråleterapimaskin (figur 10).

Personalet får ofte en større stråledose under denne prosedyren enn ved vanlig PET-skanning. Innstillingen av pasienten krever at man oppholder seg nært pasienten lengre tid enn ved vanlig PET-skanning. Det er økt sjans for at pasienten får klaustrofobi under denne prosedyren, vi gir derfor ofte et beroligende medikament. Undersøkelsen tar 40 minutter og er svært krevende for pasienten som må ligge i samme stilling med stram maske under hele prosedyren. Godt forberedt personale er avgjørende for å kunne handle raskt hvis pasienten får klaustrofobi eller blir kvalm og må kaste opp.

Veien videre

Sammenlignet med Europa og verden for øvrig henger Norge langt etter når det gjelder PET. Ulike PET-radiofarmaka har lenge vært i vanlig klinisk bruk i våre naboland, og både klinikere, brukere og rekvirerende leger har etterspurt tilsvarende metoder her hjemme. Det er imidlertid et nitidig arbeid å etablere produksjon av nye radiofarmaka og å få de godkjent. I løpet av vinteren 2009/2010 vil produksjon av nye radiofarmaka for PET bli tilgjengelig for klinisk utprøving og etter hvert for innføring i rutinen. Det vi tar i bruk først er ^{68}Ga ($^{68}\text{Gallium}$)-



Figur 10. Fiksering av pasient for doseplanlegging med PET/dCT.

DOTATOC som er spesifikt for en type neuroendokrine svulster med somatostatinreseptorer på celleoverflaten (3). Snart kommer også ^{15}O ksygen. I gassform kan det blant annet brukes til å måle blodgjennomstrømning i svulster. ^{11}C arbon er bundet til PIB (Pittsburgh compound B), en markør for Alzheimer (4). De ulike positronemitterne kan bindes til ulike farmaka og etter hvert generere mange typer undersøkelser som er spesifikke for ulike sykdomsforløp. Begrensede faktorer vil etter hvert bli kapasiteten på PET/CT-skannere og antall syklotroner.

Kilder

1. Rootwelt K. Nukleærmedisin. Gyldenlag Norsk Forlag AS, 2. utgave, 1. opplag 2005.
2. Skretting A. Positron emisjons-tomografi (PET) (2005).
3. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007 Apr; 48(4):508-18.
4. Scheinin NM et al. Follow-up of (^{11}C) PIB uptake and brain volume in patients with Alzheimer disease and controls. *Neurology* Sep 2. 2009. (Epub ahead of print). www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726751.

Hver femte fastlege er innvandrere

■ Av de 3969 fastlegene som var registrert i Norge i 2008, var 777 – eller 19,6 prosent – innvandrere.

Godt over halvparten av innvandrerelegene er født i EU/EØS-området. Innvandrere utgjør en større andel av fastlegene i de minst sentrale kommunene og har oftere åpne lister, skriver Statistisk sentralbyrå (SSB) på nettsidene sine.

Blodbasert Alzheimer-test

■ Firmaet DiaGenic har utviklet en blodbasert test for tidlig deteksjon av Alzheimers sykdom. Testen skal nå bli tilgjengelig for rutinebruk i Norge og Finland og vil være særlig nyttig for pasienter med tidlige og diffuse symptomer på sykdom, skriver DiaGenic i en pressemelding.