

# Nuklearmedicin – PET og nye sporstoffer

Af Thomas Levin Klausen og Søren Holm, Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet

I nuklearmedicin anvendes radioaktivt mærkede sporstoffer som administreres til patienten typisk via indsprøjtning i blodåre, alternativt oralt eller via inhalation. Et sporstof, på engelsk kaldet tracer, er i nuklearmedicinsk sammenhæng et radioaktivt nuklid (atomkerne) eller et radioaktivt mærket molekyle der anvendes i så små mængder, at den proces man ønsker at følge/belyse, ikke påvirkes. Grundlæggende udnytter man, at radioaktive og stabile isotoper af samme grundstof har identiske kemiske egenskaber, hvilket muliggør at man, ved at spore radioaktiviteten, kan følge kemiske processer i kroppen. Da man registrerer signaler fra enkeltatomer, kan følsomheden blive meget høj, og de stofmængder og koncentrationer der kan følges, tilsvarende små (pmol).

## Indledning

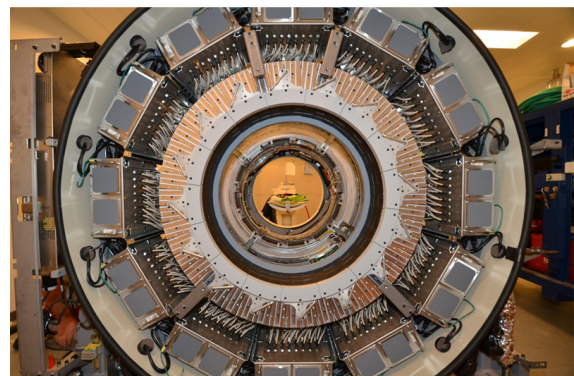
Når sporstoffet er kommet ind i patienten, fordeles det i kroppen alt efter type af stof og patientens helbredstilstand. De radioaktive sporstoffer der anvendes, producerer fotoner enten direkte eller fra annihilation af en ( $\beta^+$ ) positron og en elektron. Fotonerne kan måles vha. detektorsystemer.

Figur 1 viser typiske eksempler på detektorsystemer i form af en "Single Photon Emission Computed Tomography" (SPECT) og en "Positron Emission Tomography" (PET)-scanner. Begge scannere er vist sammenbygget med en "Computed Tomography" (CT)-scanner og benævnes henholdsvis SPECT/CT og PET/CT.

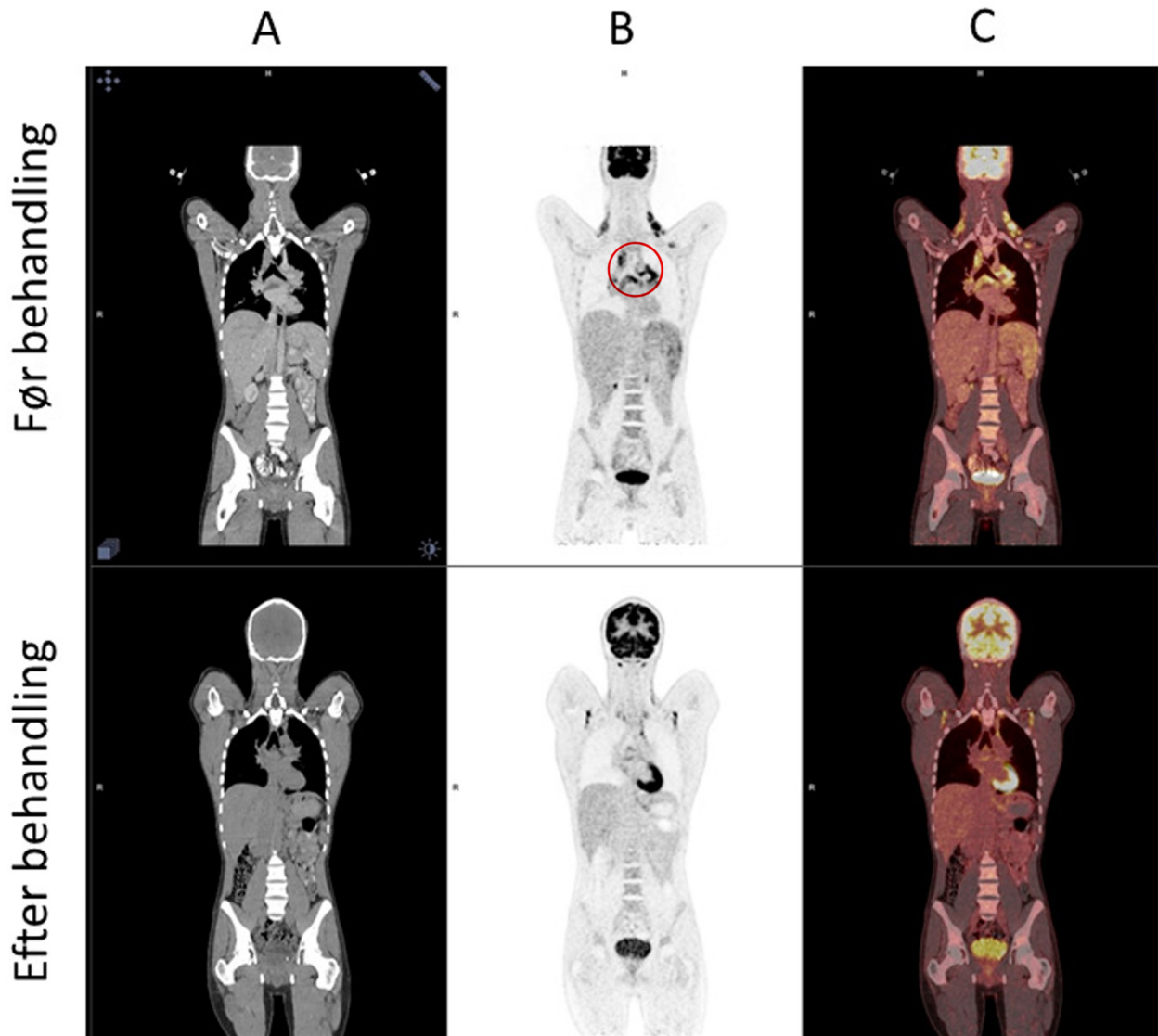
En nuklearmedicinsk undersøgelse med SPECT eller PET resulterer i en billedserie, der viser den tredimensionelle fordeling af sporstoffet i kroppens forskellige organer, fx hjerne, hjerte, knogler, lever og nyrer. Sammenlignet med CT eller "Magnetisk Resonans" (MR) giver nuklearmedicinske undersøgelser meget lidt anatomisk information, men til gengæld opnås fysiologisk information der fortæller, hvordan det benyttede sporstof optages og behandles af kroppens organer og celler. Sammensætningen af SPECT og PET med CT giver både anatomisk og fysiologisk information, hvilket er en meget stærk kombination der giver viden i relation til fx kræftdiagnostik, demensudredning eller funktionsundersøgelser af hjertet. Figur 2 viser et PET/CT-scan med den fysiologiske information fra PET og den anatomiske information fra CT, samt de to billeder fusioneret.

Traditionelt har nuklearmedicin været fokuseret på undersøgelse af organfunktioner, men i de senere år er udviklingen af sporstoffer gået i retning mod mere og mere specifikke sporstoffer rettet mod cellulære og molekylære processer – man taler om "Molecular Imaging". I det følgende fokuseres på dette med udgangspunkt i PET, da udviklingen i høj grad har været båret frem af nye sporstoffer til netop PET. Dette skyldes at PET-scanneren har bedre kvantitativ nøjagtighed, samt har en meget bedre opløsningssevne og sensitivitet end SPECT [1,2].

I Danmark findes der i dag (2016) 35 PET/CT-systemer fordelt på 14 hospitaler rundt omkring i landets regioner.



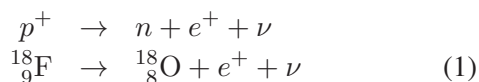
**Figur 1.** Øverst: SPECT/CT-scanner. Forrest ses SPECT-delen, der roterer rundt om patienten når der skannes. Bagerst ses CT-delen. SPECT- og CT-delen skanner samme område men ikke samtidigt. Midten: PET/CT-scanner. PET- og CT-delen er samlet i et kabinet. PET og CT skanner samme del af kroppen men ikke samtidigt. Nederst: PET-delen af PET/CT-scanneren vist uden cover.



**Figur 2.** PET-scan af patient med malignt lymfom før og efter behandling. Sporstoffet er FDG (omtalt i teksten). CT-scan (A) viser patients anatomi, hvidt er knogle, sort er luft, muskeltvæv og indre organer fremstår gråligt. På PET (B) ses fysiologisk (samt evt. patologisk) optag af tracer, med begrænset anatomisk information. Ved at fusionere CT og PET (C) kombineres anatomisk information med den fysiologiske. Øverste række er før behandling, nederste række er efter. Al sygdom (rød cirkel) er væk efter behandling – det man ser nu er fysiologisk aktiveret i brunt fedt, normal optag i hjernen og hjertet samt udskillelse via blæren.

### Hvad er PET?

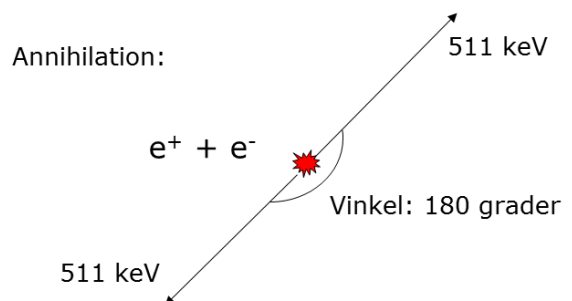
En PET-scanning er baseret på  $\beta^+$ -henfald, hvor der i atomkernen sker en omdannelse af en proton til en neutron under udsendelse af en positron, samt en neutrino der i nuklearmedicinsk sammenhæng er irrelevant. Henfaldsreaktionen ser således ud:



Positronen nedbremses hurtigt i væv, hvorefter den annihilerer med en elektron, så den samlede masse af de to partikler omdannes til strålingsenergi iflg.  $E = mc^2$ . Fra selve annihilationsstedet udsendes to fotoner, hver med en energi på 511 keV, i en vinkel meget tæt på 180 grader, se figur 3.

At vinklen ikke er præcis 180 grader, er en konsekvens af impuls- og energibevarelse, og skyldes at positronen og elektronen ikke ligger helt stille når de annihilerer. Positronens endelige rækkevidde og afvigelsen fra

de 180 grader er for de fleste anvendelser uden praktisk betydning, da andre unøjagtigheder dominerer [3].



**Figur 3.** Positronen fra  $\beta^+$ -henfaldet vil kort efter udsendelsen annihilere med en fri elektron, og deres samlede masse omdannes til energi i form af to fotoner, hver med en energi på 511 keV.

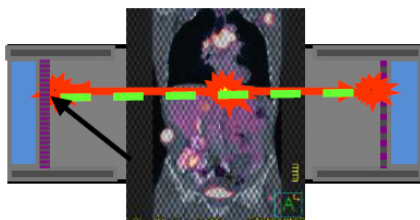
Et PET system består af et antal modulopbyggede ringe af små detektorer (ofte omkring 20.000 i alt) som kan detektere 511 keV fotoner og bestemme både den

afsatte energi og det præcise tidspunkt for detektionen (ns).

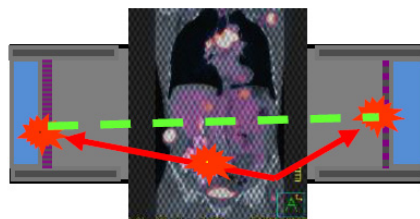
For at bestemme hvor i patienten det radioaktive henfald har fundet sted, skal der dannes en forbindelseslinje mellem de to annihilations fotoner. Dette kræver at begge fotoner detekteres af PET-scanneren "samtidigt" (dvs. i koincidens). I praksis betyder det, at alle fotoner som detekteres i scanneren analyseres for tidspunkt, energi og placering. En koincidensregistrering er gyldig hvis følgende er opfyldt:

- De to fotoner detekteres inden for et prædefineret kort tidsinterval, kaldet koincidensvinduet, typisk 5 ns.
- Energien af de to fotoner ligger inden for et prædefineret energivindue. En afvigelse fra de forventede 511 keV kan skyldes, at detektionsprocessen er stokastisk, men kan også være udtryk for, at fotonen er blevet "spredt" (har ændret retning ved vekselvirkning med andre partikler).
- Forbindelseslinjen mellem de to detektioner ligger inden for scannerens synsfelt eller Field-of-view (FOV), som altid vil være lidt mindre end ringdiameteren.

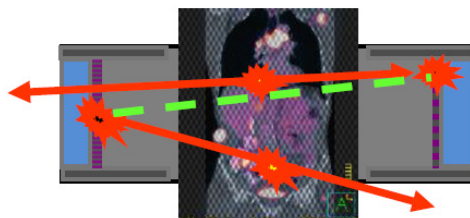
#### Sand koincidens:



#### Spredt koincidens:



#### Tilfældig koincidens:



**Figur 4.** Eksempel på sande koincidenser, spredte og tilfældige koincidenser i en PET-scanner. Bemærk at forbindelseslinjen mellem de to detekterede fotoner tydeligvis er forkerte for spredte og tilfældige koincidenser.

Med en sådan registrering fås umiddelbart kun den information at der er sket et henfald et sted på linien, men med et stort antal registreringer (millioner) i alle

retninger, kan man matematisk rekonstruere fordelingen af det radioaktive stof.

Når to fotoner registreres i koincidens, kan der være tale om en sand koincidens der skal indgå i billedrekonstruktionen. Antallet af sande koincidenser varierer lineært med aktiviteten i scannerens FOV. I figur 4 (øverst) ses et eksempel på sand koincidens samt to andre typer af koincidenser, kaldet scatter og randoms.

Scatter koincidenser ses når en eller begge fotoner fra annihilationen bliver Comptonspredt i patienten eller i scannermateriale, dvs fotonerne ændrer retning og mister energi. Dette resulterer i forkerte forbindelseslinjer der ikke går gennem det punkt hvor annihilationen fandt sted, se figur 4 (midten). Uden korrektion herfor, bliver konsekvensen af dette en nedsat billedkvalitet – billederne bliver sløret, kontrasten reduceres og kvantificeringen bliver forkert.

Randoms (tilfældige koincidenser) som vist på figur 4 (nederst) ses når to fotoner, der stammer fra forskellige annihilationer detekteres i samme koincidensvindue. Dette resulterer også i tydeligvis forkerte forbindelseslinjer og nedsætter også kontrasten i billedet.

Som følge af Comptonspredning og absorption af fotoner i patienten (fotoelektrisk absorption) sker der et tab ("attenuation") af fotoner, når de bevæger sig gennem patienten. Dette reducerer billedkvaliteten og påvirker kvantificering negativt. For at kompensere for signaltabet kan man måle attenuationen i patienten ved at lade en ekstern strålekilde med kendt styrke rotere rundt om patienten og sende stråling igennem patienten. I en moderne PET/CT-scanner opnås dette nemt, da røntgenrøret i CT-scanneren jo netop svarer til en radioaktiv kilde der roterer rundt om patienten.

#### PET-nuklider, og sporstoffer.

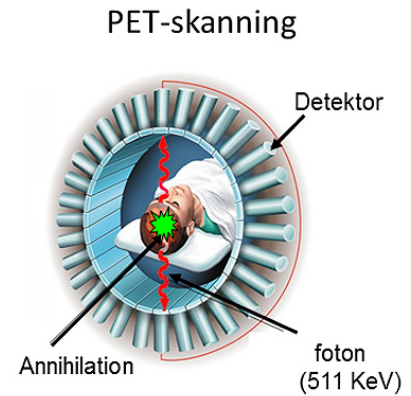
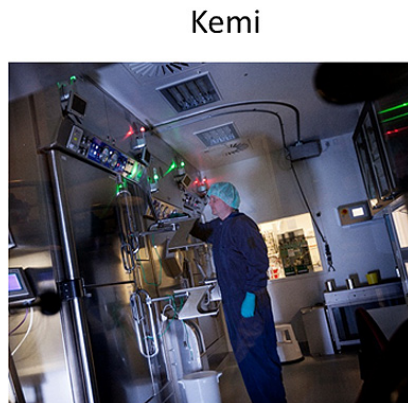
PET er en tretrinsskridt (figur 5) der kræver produktion af radioaktive nuklider samt kemifaciliteter og laboratorier til fremstilling af sporstoffet som – når det skal administreres til patienter – klassificeres som et lægemiddel.

Historisk er de mest benyttede PET-nuklider blevet produceret lokalt i cyklotroner. I de senere år har der været en kraftig stigning i anvendelse af generatorproducerede nuklider, dvs. kortlevende nuklider, der dannes via henfald fra en langlivet nuklid – et såkaldt moder-datterhenfald. Fordelen ved en generator er, at den leveres eksternt fra og derfor ikke kræver egen cyklotron. Tabel 1 viser udvalgte nuklider.

Isotop	$E_{\max}$ (keV)	Produktionsform	Halveringstid
$^{11}\text{C}$	970	Cyklotron	20 min
$^{13}\text{N}$	1190	Cyklotron	10 min
$^{15}\text{O}$	1720	Cyklotron	2 min
$^{18}\text{F}$	635	Cyklotron	110 min
$^{68}\text{Ga}$	1899	Generator	68 min
$^{82}\text{Rb}$	3378	Generator	1,25 min

**Tabel 1.** Udvalgte PET-nuklider til brug i nuklearmedicin.  $E_{\max}$  = maksimal positronenergi.





**Figur 5.** En PET-scanning er en tretrinsskridt. Først skal nuklidet produceres i cyklotronen (t.v.), så skal det bygges ind i et relevant sporstof (midten), og efter injektion i patienten er man klar til scanning (t.h.).

Cyklotroner er store komplekse maskiner der kræver plads og afskærmning, mens generatorproducerede nuklider har den fordel, at generatorer let kan distribueres, og at isotopen kan “tappes” efter behov.

Karakteristisk for mange PET-nuklider er at de er isotoper af biologisk relevante grundstoffer, og at deres halveringstid er forholdsvis kort; sidstnævnte er godt i relation til patientstråledosis. Antallet af brugbare PET-nuklider er begrænset til omkring 15. Til gengæld er paletten af mulige sporstoffer nærmest ubegrænset, og der findes flere hundrede forskellige sporstoffer til PET. Det mest benyttede sporstof har altid været glucose mærket med radioaktivt F-18 kaldet <sup>18</sup>F-Fluor-deoxyglucose (FDG).

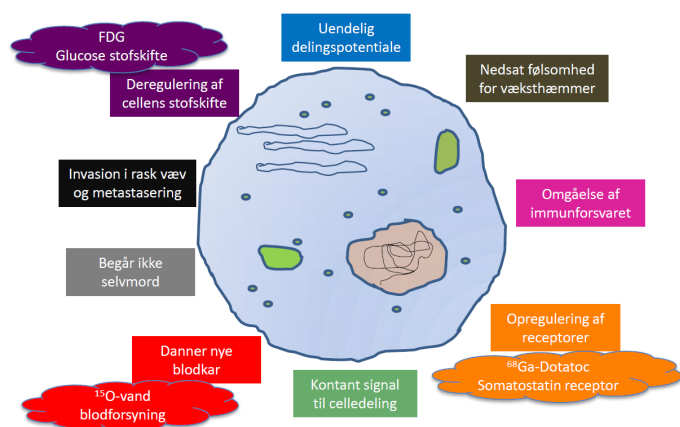
### PET og kræft

FDG er en glukoseanalog der optages de steder i kroppen, hvor der er høj glukosemetabolisme, hvilket betyder, at FDG bl.a. ophobes i kræftceller. FDG er dog ikke en kræftspecifik tracer, så der ses også højt optag i de dele af kroppen hvor der naturligt er en høj glukosemetabolisme, fx hjernen (figur 2). På trods af manglende specificitet har anvendelsen af FDG været koncentreret omkring kræft, hvor FDG bl.a. har været anvendt til diagnostik, stadietinddeling og til monitorering af behandlingsrespons (figur 2).

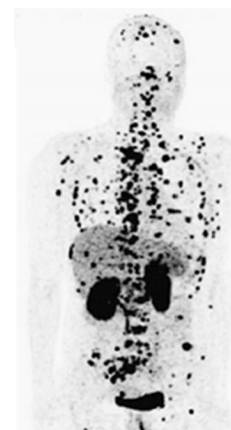
I de senere år har udbredelsen og anvendelsen af andre sporstoffer end FDG været i stærk stigning. Det er bl.a. sket med udgangspunkt i, hvad der karakteriserer en kræftcelle (figur 6); det kan være egenskaber som:

- **Celledeling:** kan undersøges vha. <sup>18</sup>F-deoxyfluorothymidine (FLT), der er et nukleosid som fungerer som byggeklodser i cellens DNA og RNA, og dermed optages i celler der deler sig.
- **Højt aminosyreoptag:** O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) er en aminosyre-analog der i særlig stor grad optages af kræftceller og næsten ikke i rask væv eller inflammatorisk væv.
- **Blodforsyning:** <sup>15</sup>O-vand kan bruges til at vise blodgennemstrømning i hjerne eller hjerte. Dette kan fx give information om hvilken del af hjernen, der er involveret i en given opgave, så som bevægelse af kropsdele eller mentale stimuli.
- **Overrepræsentation af receptorer:** Ga-68 Dotatoc er en somatostatin receptoranalog der binder til somatostatin receptorer på kræftcellens overflade. Somatostatin receptorer findes naturligt på overfladen af celler i det neuroendokrine system (dvs. celler der modtager signal fra nervesystemet og udskiller hormoner), men antallet er kraftigt overrepræsenteret på neuroendokrine kræftceller. Figur 7 viser en PET/CT-scanning, hvor patienten har fået sprøjtet Ga-68 Dotatoc ind i blodårerne og er blevet scannet en time efter.

Ovenstående er blot et lille udvalg af eksempler på karakteristika for kræftceller, som kan undersøges med PET.



**Figur 6.** Hvad karakteriserer en cancercelle? De forskellige bokse viser eksempler på hvad der karakteriserer cancerceller. “Skyerne” viser sporstoffer som er omtalt i teksten.



**Figur 7.** Ga-68 Dotatoc PET-scan. Sygdommen er spredt i hele kroppen.

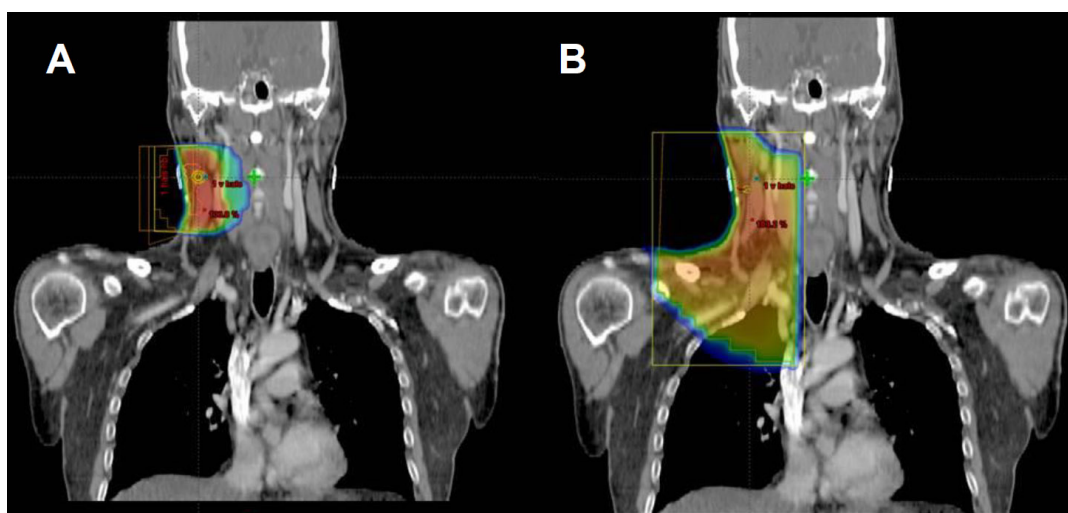
## PET i anden klinisk sammenhæng

PET kan bruges til meget andet end kræftudredning. Inden for hjertestudier bruges PET til undersøgelse af hjertets blodgennemstrømning, mere præcist kaldet myokardieperfusion. Her kan man ved indsprøjtning af Rb-82 (som vandig opløsning af  $RbCl_2$ ) visualisere, om der er perfusion i hele hjertet, eller om der er dele af hjertet, hvor der er nedsat eller ingen blodforsyning, dvs. undersøge om der er iskæmi. Der udføres to PET-scan – et i hvile og et under stress hvor patienten har cyklet på en motionscykel, eller ved brug af medicin har fået pulsen op. Grundet den meget korte halveringstid på 75 sekunder kan de to PET-scan udføres umiddelbart efter hinanden, hvilket er en stor fordel. Før Rb-generatoren blev tilgængelig, blev undersøgelsen lavet med Tc-99m, der har en halveringstid på 6 timer. Det betød, at hvile- og stressundersøgelserne helst skulle laves over to dage, og ikke som nu på 30 min.

Demensudredning i relation til Alzheimerstypen er et område, hvor brugen af PET er stærkt stigende. En af de mest benyttede tracere hertil er den såkaldte Pittsburgh

compound B, mærket med C-11 ( $^{11}C$ -PiB).  $^{11}C$ -PiB vil efter injektion bevæge sig over blodhjernebarrieren og binde sig til amyloide plaques, en proteinstruktur der ophobes i hjernen hos patienter med Alzheimers sygdom. Hvis PET-scanningen viser at optaget af  $^{11}C$ -PiB er kommet over et bestemt niveau, så er patienten syg. I Danmark vurderes det, at der på landsplan er 50.000 patienter med Alzheimer, og at antallet vil stige til omkring 130.000 i 2040.

I de senere år har PET/CT også været anvendt meget i stråleterapiplanlægning. Alene på Rigshospitalet udføres der omkring 1000 PET/CT-scan om året til stråleterapiplanlægning. CT er guldstandarden til lokalisering og indtegnning af tumor, men PET kan med sin fysiologiske og metaboliske information forbedre både lokaliseringen og selve tumorindtegningen. Som det fremgår af figur 8, kan det betyde en mere præcis strålebehandling og en betydelig reduktion i unødvendig stråling til rask væv, hvilket øger sandsynligheden for patientens helbredelse og mindsker risikoen for bivirkninger.



**Figur 8.** Strålefelt planlagt med brug af PET information (A) er meget mindre end strålefelt planlagt uden information fra PET-scan (B). Brugen af PET medfører mindre stråling til rask væv, fx toppen af lungen i det viste eksempel.

## Perspektivering

Udvikling i brugen af PET og nye sporstoffer vil fortsætte – båret frem af et begyndende paradigmeskift, der går i retning af mere og mere skræddersyet behandling og diagnostik. Her kan PET som en non-invasiv teknik med et nærmest ubegrænset antal kombinationsmuligheder mellem PET-nuklider og biologisk relevante molekyler bidrage til forbedret diagnostik og behandling. Specielt må det formodes, at brugen af generatorbaserede sporstoffer vil stige, hvilket kan øge udbredelsen af PET da der så ikke længere kræves en lokal cyklotron.

## Litteratur

- [1] Muehllehner, G., Karp, J.S. (2006), Positron emission tomography. *Phys Med Biol* 2006, **51**:R117-R137.
- [2] Buck, A.K., Nekolla, S., Ziegler, S. et al. (2008), SPECT/CT. *J. Nucl. Med.* 2008, **49**:1305-1319.
- [3] Bushberg et al. (2012), The essential Physics of Medical Imaging, 3. edition. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia.



Thomas Levin Klausen er fysiker ved Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet.



Søren Holm er fysiker ved Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet.