

# Positronemissioontomograafia kasutamine kliinilises praktikas

Kai Ulst – TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

positronemissioontomograafia, aparatuur, märkained, kasutamine

*In vivo* molekulaarkuvamine positronemissioontomograafia (PET) abil arendati välja juba eelmise sajandi 70ndatel aastatel. Kliinilise kasutusse jõudis see meetod siiski alles 1990ndate lõpus, kui selgus, et PET-uuring  $^{18}\text{F}$ -FDGga (fluorodeoksüglükoosiga) on mitmete kasvajate diagnoosimisel, leviku hindamisel, ravivastuse jälgimisel ja retsidiivide avastamisel oluliselt täpsem kui tavapärased radioloogilised meetodid. PET on leidnud igapäevases kliinilises töös kindla koha. Integreeritud PET/KT (kompuutertomograafia) seade kombineerib metaboolse info (PET) anatoomilise (KT) ning parandab seeläbi veelgi kolde lokaliseerimise ja olemuse hindamise täpsust. PET-meetodi võimaluste ja kasutusvaldkondade uurimisel on veel palju arenguruumi.

PET-meetodil on ainulaadne eelis teiste tavapäraste radioloogiliste kuvamise meetodite ees. Inimkehasse viidud radionukliidiga märgistatud molekulist, mis on valitud märkima kehas spetsiifilist funktsiooni biokeemilisel tasemel, tekib positroni emissioonil ja annihilatsioonil kudedes kaks vastassuunas kiirguvat footonit, mis registreeritakse kaamera detektorite poolt. Seega võimaldab PET bioloogilise funktsiooni molekulaarset visualiseerimist (1). Kõige sagedamini kasutatakse PET-uuringutel järgmisi positrone emiteerivaid isotoope:  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ . Need isotoobid on kõik suhteliselt lühikese poolestusajaga (2–109 min), mis võimaldab patsiendile manustada piisavas koguses märkainet ja siiski hoida kiirgusdoos suhteliselt väiksena. Isotoobid seostuvad kergesti bioloogiliste substraatidega (nt glükoos, vesi,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ) ja mitmesuguste ravimitega, ilma et muudaksid nende ainete bioloogilist käitumist organismis. Sõltuvalt valitud radiomärkainest võib PET-uuringul saada mitmesugust kvantitatiivset infot glükoosi ja valkude ainevahetuse kohta, aga ka näiteks geeniekspressiooni ulatuse, retseptorite tiheduse, neurotransmitterite aktiivsuse, regionaalse verevoolu, koehüpoksia ja angiogeneesi kohta. See võimaldab PET-uuringul molekulaarsed muutused nähtavale tuua isegi siis, kui struktuuri- ja morfoloogilised muutused ei ole (või on raskesti) avastatavad.

Kuigi PET-tehnoloogia on olnud kättesaadav juba umbes 30 aastat, kasutati seda esimestel aastakümnetel põhiliselt uurimistöodes teaduslikel eesmärkidel. Alles viimasel kümnendil on seoses PET-kaamerate tehnilise arenguga ja radiomärkainete kättesaadavuse paranemisega hakatud PET-uuringuid järjest enam kasutama ka igapäevases kliinilises töös. Radiomärkainena on kõige enam kliinilist kasutust leidnud  $^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodeoksüglükoos). Esialgused kliinilised rakendused olid suunatud aju- ja südameuuringutele. Praegu on põhirõhk siirdunud onkoloogiasse, kardioloogilised ja neuroloogilised rakendused on veidi taandunud.

## Radiomärkaine $^{18}\text{F}$ -FDG

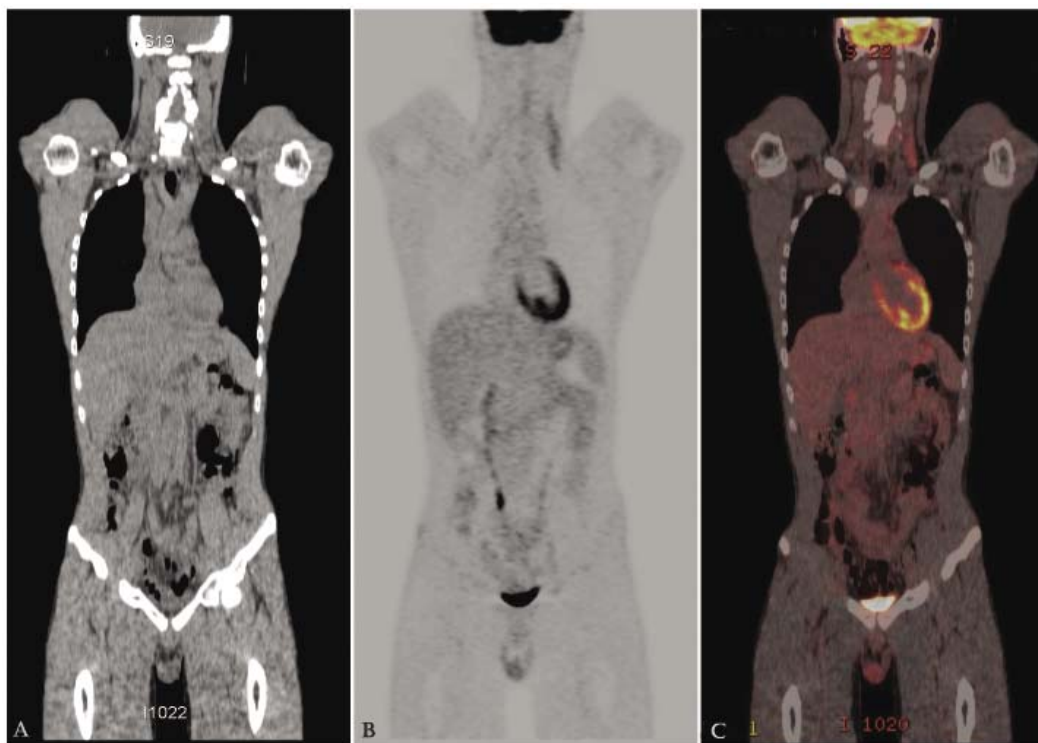
Väga lühikese poolestusajaga positrone emiteerivaid isotoope ( $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ) saab kasutada vaid suurtes, põhiliselt teaduslikele ja ravimiuuringutele keskendunud PET-keskustes, kus on läheduses neid isotoope tootev tsüklotron. Raviasutustes, kus tavaliselt puudub tsüklotron, saab PET-uuringutel kasutada vaid suhteliselt pika poolestusajaga (109 minutit) isotoopi  $^{18}\text{F}$ . Seda on võimalik transportida tootmiskohast lõpptarbijateni ehk haiglateni, mis asuvad tootjast 2 kuni 4 tunni tee kaugusel. Kõige sagedasem kliinilises praktikas kasutatav märkaine  $^{18}\text{F}$ -FDG on glükoosi analoog, milles C-12 positsioon on hapniku aatom asendatud  $^{18}\text{F}$ -ga.

Kuigi valdavas osas käitub  $^{18}\text{F}$ -FDG inimorganismis nagu glükoos, on siiski teatud olulised erinevused, mida on tähtis teada.  $^{18}\text{F}$ -FDG viiakse aktiivselt raku nagu glükooski, vahendajaks on rakumembraanil asuvad glükoosi transportvalgud (GLUT). Raku sees toimub glükolüüsi ainevahetuse esimene etapp:  $^{18}\text{F}$ -FDG fosforüülitakse heksokinaasi poolt. Fosforüülitud glükoos järgib tavalist glükolüüsi protsessi, mille lõpptulemusena tekib energia.  $^{18}\text{F}$ -FDG aga ei jätka glükolüüsi ja jääb pidama raku sees FDG-6-fosfaadina.

Vähirakkudes esineb rohkelt GLUT-1 ja GLUT-3 tüüpi glükoositransportereid, samuti on neis rakkudes kõrgem heksokinaasi tase. Kasvajarakud on suure metaboolse aktiivsusega ja kalduvad rohkem ebaefektiivse anaeroobse tee poole, mis tõstab veelgi niigi suurenenud glükoosivajadust. Need kombineeritud mehhanismid võimaldavad kasvajarakkudes neelduda ja pidama jääda

suuremal kogusel  $^{18}\text{F}$ -FDG-l kui ümbritsevas koes ja see ongi onkoloogilise FDG-PET-uuringu aluseks.

FDG-PET-uuringul visualiseeruv märkaine kogunemise aktiivsus kasvajakoesse sõltub veel ka regionaalsest verevoolust. Väheveresusega piirkonda satub vähem märkainet. Samuti mõjutab märkaine kogunemist kasvajakoldesse kasvajakude tihedus kasvajakoes. Tuleb märkida, et  $^{18}\text{F}$ -FDG ei ole vähispetsiifiline märkaine ja akumuleerub seetõttu kõigis kõrge metaboolsusega ja glükolüüsisasemega piirkondades. Seetõttu võib suurenenud  $^{18}\text{F}$ -FDG kogunemist näha hüperaktiivsetes piirkondades (lihastes, ajukoos), aktiivse põletiku koldes (infektsioon, sarkoidoos, artriit jt), koeregeneratsiooni piirkonnas ja mujal.  $^{18}\text{F}$ -FDG-l on lai kasutusvaldkond, mis hõlmab põhiliselt onkoloogilisi, vähemal määral kardioloogilisi ja neurooloogilisi näidustusi.



Joonis 1. Kogu keha PET/CT uuring. A. KT-uuring. B. Normaalne  $^{18}\text{F}$ -FDG jagunemine samal indiviidil. Märkaine on kogunenud aktiivse ainevahetusega ajukoos ja vähemal määral ka südamelihases ning osa märkainest on eritunud neerude kaudu kusepõide. C. Ühendatud PET ja KT pildid.

## PET ja PET/KT aparatuur

PET-kaamerate tehnoloogiline areng viimastel aastatel on kaasa aidanud PET-uringute laialdasele kasutuselevõtule igapäevases kliinilises töös. Üheks uuenduseks on kogu keha (*whole body*) PET-uring, mis võimaldab suhteliselt väikese ajakuluga avastada metaboolset aktiivset kasvajakude organismis. Nende uringute kontrastsus on väga hea, kuid anatoomilise lahutusvõime poolest jääb PET alla kompuutertomograafiale (KT). Diagnostilise täpsuse parandamiseks tehakse PET-uringuid tihti kombineeritult kas vahetult enne või pärast KT-uringut. Palju paremad võimalused on aga tänapäevastel ühitatud PET/KT kaameratel. Sellise seadmega tehakse anatoomiline KT ja funktsionaalne PET vahetult teineteise järel ühe uringu raames, ilma et patsient uringulavalt vahepeal tõuseks. Seega saab liitpildil anatoomiliselt täpselt lokaliseerida PET-uringul avastatud ainevahetuslikult aktiivsed kolded, mis suurendab oluliselt diagnostilist täpsust (2).

Lisaks kasutatakse KT salvestuse andmeid PET-kujutise rekonstruktsiooniprotsessis, et korrigeerida PET isotoobi neeldumist emissioonil. See omakorda parandab veelgi PET-uringu täpsust ja lühendab uringuaega.

PET/KT eelised PETi ees on järgmised:

- lühem uringuaeg;
- suurem täpsus ainevahetuslikult aktiivse piirkonna anatoomilisel lokaliseerimisel;
- võimalus diagnoosida haigust ühes etapis;
- majanduslikult on üsnagi oluline asjaolu väiksemate uringumahtudega haiglate jaoks, et integreeritud kaamerasse on võimalik lisada kuni 64realine KT. See tähendab, et kui PET-uringud ei sisusta kogu tööaega, saab kaamerat kasutada tavapärasteks KT-uringuteks ja aparatuur ei seisa jõude.

PET/KT kasutuselevõtt on veelgi kiirendanud PET-uringu laialdast levikut kliinilises töös mõneti subjektiivse asjaolu tõttu – erinevalt nukleaarmeditsiini spetsialistidest on raviarstidel ja radioloogidel palju kergem mõista ning omaks võtta anatoomilisi kujutisi, kus varasema arusaamatu ja

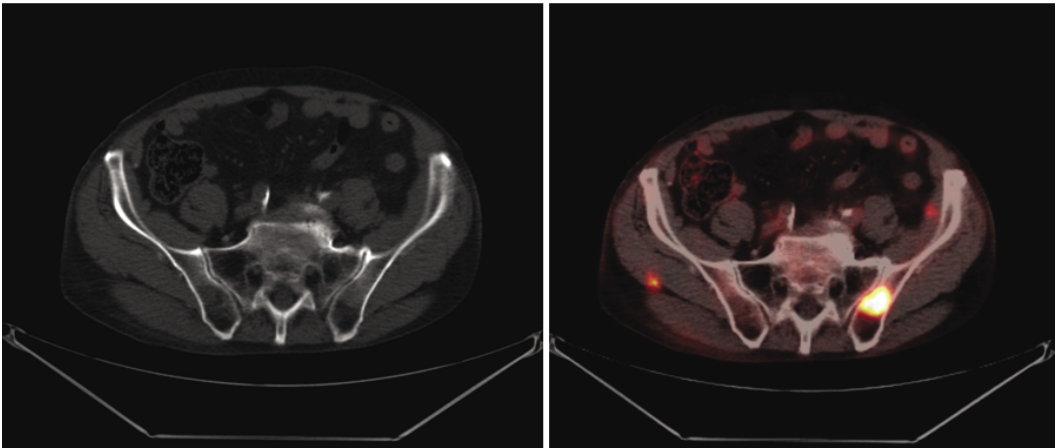
uduse pildi asemel on tulemus esitatud selgel moel ja patoloogia on nähtav värvilisena.

## FDG-PET kliinilised rakendused onkoloogias

1990ndate lõpus sai selgeks, et FDG-PET-uring on mitmete kasvajate diagnoosimisel, kasvaja leviku määramisel, ravivastuse hindamisel ja kasvaja-retsidiivi avastamisel oluliselt täpsem tavapärastest radioloogilistest meetoditest. Viimasel kümnendil on ilmunud märkimisväärne hulk artikleid FDG-PET-uringu kasutamisest onkoloogilises praktikas. Meetodi eeliseks on metaboolset aktiivse piirkonna suur eristumiskontrastsus taustkudedest. Eriti täpne on FDG-PET kasvaja leviku hindamisel lümfisõlmedes ja kaugsiretes, muutes nii patsiendi ravitaktikat 30%-l juhtudest (3).

FDG-PET eelised põhinevad kahel olulisel asjaolul. Esiteks, FDG-PET võimaldab biokeemiliselt iseloomustada konventsionaalse radioloogilise uringuga avastatud haiguskoldeid: üldiselt koguvad maliigsed kolded <sup>18</sup>F-FDGd intensiivselt, enamikku healoomulisi koldeid iseloomustab normaalne või ainult vähesel määral tõusnud <sup>18</sup>F-FDG kogunemine. Beniigse ja maliigse kasvajakoe eristamine on võimalik primaarse kasvaja korral (nt määratlemata kopsukolded), samuti kasvaja-retsidiivi kahtluse korral (eristamaks kasvajakude armkoest). Teiseks, PET on pahaloomuliste kasvaja leviku hindamisel täpsem. <sup>18</sup>F-FDG selektiivne kogunemine kasvajarakkudesse võimaldab kogu keha uringul kiirelt ja lihtsalt avastada tuumori siirdeid. Võrreldes konventsionaalsete anatoomiliste meetoditega on selles osas FDG-PET oluliselt tundlikum (vt jn 2).

Lümfisõlmede metastaseerumise hindamisel on <sup>18</sup>F-FDGd kasutaval ainevahetusuringul kaks eelist: ühelt poolt võimaldab <sup>18</sup>F-FDG koldeline kogunemine avastada metastaseerumist lümfisõlmedes, mis ei ole veel suurenenud. Teiselt poolt, mittespetsiifiliselt suurenenud lümfisõlmed, milles kasvajarakke ei esine, ei kogu tavaliselt intensiivselt <sup>18</sup>F-FDGd. Tänu nendele asjaoludele on mitmete kasvajatüüpide korral FDG-PET-uringu sensitiivsus lümfisõlmede haaratuse kohta suurem kui tavaradioloogilistel



**Joonis 2. Parempoolsel PET/KT liitpildil on näha vaagnapiirkonna kolm metaboolselt aktiivset kopsusarkoomi metastaasi. Pehme kude kolded ei ole vasakpoolsel CT pildil nähtavad.**

meetoditel. Üldiselt on sensitiivsus vähene alla 1 cm läbimõõduga kollete korral.

PET nagu teisedki radioloogilised meetodid ei võimalda avastada mikrometastaase. Kõige suuremaks FDG-PET-uuringu puuduseks on asjaolu, et märkaine ei kogune ainult kasvajakudesse, vaid ka aktiveeritud põletikulistesse rakkudesse. Näiteks koguneb sarkoidoosi korral  $^{18}\text{F}$ -FDG väga intensiivselt lümfisõlmedesse, mis teeb nende eristamise kasvajatetastaasidest peaaegu võimatuks. Teisalt on mõningaid pahaloomulisi kasvajaid (nt eesnäärmevähk, bronhoalveolaarne vähk ja mutsinoosne adenokartsinoom), mis ei kogu intensiivselt  $^{18}\text{F}$ -FDGd. Seetõttu vajab FDG-PET-uuringu tulemuslik kasutamine onkoloogilistel näidustustel iga kasvajatüübi ja kliinilise probleemi kohta eraldi hinnangut.

Kirjanduses on avaldatud rohkesti artikleid ja kokkuvõtteid FDG-PET-uuringu kasutamise kohta kliinilises onkoloogias erinevate kasvajatüüpide korral enne ravi, ravi järel ja jälgimisperioodil. 2000. aasta septembris formuleeriti Saksa interdistsiplinaarsetel konsensuskonverentsidel juhtnõõrid FDG-PET kasutamiseks kliinilises onkoloogias (4). Kliinilised näidustused jaotati rühmadesse:

- 1a – kindel kliiniline näidustus,
- 1b – kliiniline kasutamine võimalik,
- 2 – kasulik üksikutel juhtudel,

3 – kliiniline näidustus andmete vähesuse tõttu ebaselge,

4 – kliiniline kasutamine väga harva.

Sarnast ülevaatlikku kokkuvõtet ei ole avaldatud FDG-PET/KT näidustuste kohta. Siiski näitavad uurimistööd selget PET/KT eelist hüpermetaboolsete kollete lokaliseerimisel ja interpreteerimisel võrreldes PET-uuringuga, eriti kui need asuvad raskesti hinnatavates kehapiirkondades või piirkondades, kus normaalne kudede anatoomia on muutunud operatsiooni või kiiritusravi mõju tulemusena. Metaboolse ja anatoomilise info süntees võib muuta patsiendi ravitaktikat veelgi 10–20%-l juhtudest (5). Tabelis 1 on antud lühikokkuvõtte kasvajatest ja näidustustest, mille puhul FDG-PET on juba leidnud kindla koha kliinilises praktikas ja mis kuuluvad alajaotusesse 1a ning osaliselt 1b (1, 4). Tabelis esitatu ei ole aga kaugeltki kogu onkoloogiline patoloogia, mille puhul PET-uuring võib osutada kasulikuks.

### **FDG-PET mitteonkoloogilised rakendused**

**Neuroloogias** on FDG-PET-uuringul põhiliselt kaks näidustust: operatsioonieelne epilepsiaolde lokaliseerimine ja Alzheimeri tõve diagnostika. Epilepsiaoldeid on võimalik lokaliseerida patsientidel, kellel kliiniline leid, elektroentsefalograafia ja MRT-uuringud ei ole tulemusi andnud. Interiktaalses perioodis on kahjustatud piirkond hüpometaboolne,

**Tabel. FDG-PET põhilised kliinilised näidustused onkoloogias**

Kasvaja	Näidustus
Ajukasvaja	Eristada ajukasvaja retsidiivi kiiritusjärgsest nekroosist.
Pea- ja kaelapiirkonna kasvaja	Hinnata kasvaja lokaalset, regionaalset ja kauglevikut. Hinnata haiguse jääkkude või retsidiivi pärast ravi lõppu.
Kilpnäärme kasvaja	Avastada lokaalseid või kaugmetastaase negatiivse kogu keha joodiuringu ja tõusnud türeoglobuliini tasemega patsientidel.
Söögitoruvähk	Hinnata söögitoruvähi lokaalset levikut ja välistada kaugmetastaasid. Hinnata kasvaja ulatust, et täpsustada lõikuse vajadust. Hinnata kasvaja retsidiivi.
Üksik kopsukolle	Eristada healoomulisi sõlmi pahaloolumulistest.
Kopsu mitteväikerakuline vähk	Määrata levik mediastinaalsete või kaugmetastaaside suhtes. Kasutada osana kiiritusravi planeerimisel. Hinnata haiguse jääkkude või retsidiivi pärast ravi lõppu.
Lümfoom	Hinnata haiguse levikut. Hinnata ravivastust.
Melanoom	Hinnata primaarset lokaalset ja regionaalset levikut suure riskiga haigetel (paksus üle või võrdne 4 mm). Hinnata kasvaja retsidiivi.
Rinnanäärmevähk	Identifitseerida aksillaarpiirkonna haaratus või kaugmetastaasid. Välistada lokaalne kasvaja retsidiiv. Hinnata ravivastust.
Kõhunäärme kasvaja	Eristada healoomulist protsessi pahaloolumulistest kasvajaist.
Kolorektaalne vähk	Välistada kaugmetastaasid enne operatiivset ravi. Avastada lokaalseid või kaugmetastaase patsientidel, kellel on tõusnud tuumori-markeri CEA tase ja kes võiksid olla kirurgilise korduslõikuse kandidaadid. Välistada kaugmetastaasid enne esmast operatiivset ravi.
Munasarjakasvaja	Avastada retsidiivi/jääkkude enne kirurgilist või keemiaravi.
Emakakaelavähk	Hinnata primaarset levikut enne ravi algust.
Luu-lihakonna kasvaja	Hinnata haiguse lokaalset levikut ja välistada kaugmetastaasid. Mõõta ravivastust ja välistada haiguse retsidiiv/jääkkasvaja pärast lõplikku ravi.

seega kogub vähem märkainet kui normaalne ajukude. Iktaalses perioodis muutub kolle hüpermetaboolseks. PET on täpsem just temporaalsagara kollete lokaliseerimisel. Interiktaalses perioodis on temporaalse kolde avastamise sensitiivsus 84% ja spetsiifilisus 86% ning ekstratemporaalse kolde avastamise sensitiivsus 33%, spetsiifilisus 95% (6).

FDG-PET on väga hea diagnostiline meetod ka Alzheimeri tõve (AT) kahtlusega patsientidel, kellel esineb mõõdukas kognitiivse funktsiooni halvenemine ja kes vastavad dementsuse kriteeriumitele, kuid kelle põhjus on uuringute järel jäänud ebaselgeks, või patsientidel, kellel esineb progresseeruv kognitiivne düsfunktsioon jälgimisperioodi ajal. FDG-PET on näidustatud järgmistel juhtudel: a) AT diferentsiaaldiagnostika teistest dementsuse tüüpidest; b) AT varajane diagnoosimine; c) prognoosi hindamine. PET-uuringul visualiseeruv hüpometabolism korreleerub hästi kognitiivse funktsiooni halvenemise kiirusega. PET on 15–20% täpsem kui SPET (*single photon*

*emission tomography*). PETi sensitiivsus on 86%, spetsiifilisus 87% (7).

**Kardioloogias** hinnatakse FDG-PET uuringuga müokardi eluvõimelisust. Kuna FDG-PET hindab müokardi perfusiooni asemel müokardi metabolismi, on uuringu sensitiivsus suurem kui SPET-uuringul (vastavalt 93% ja 81%). PET-uuring ongi näidustatud pärast kindla tulemuseta SPET-uuringut (1).

### Kokkuvõte

FDG-PET-uuringud on kindlalt kanda kinnitanud igapäevases kliinilises töös, eriti onkoloogias. Seda peegeldab ka kogu maailmas leviv suundumus, et järjest enam soetatakse haiglatesse tänapäevast PET/KT aparatuuri. Metaboolse info lisandumine tavapärastele konventsionaalsetele anatoomilistele uuringutele annab raviarstidele lisateavet haiguste ja kasvaja olemuse ning leviku kohta, võimaldab teha haiguse staadiumi määramisel ja ravitaktika üle otsustamisel täpsemad otsuseid. Täpsemad otsused aga tähendavad adekvaatsemat ravi patsiendile ja selle kaudu optimeerivad ka tervishoiukulutusi.

## Kirjandus

1. Lin E, Alavi A. PET and PET/CT: A clinical guide. New York: Thieme; 2005.
2. Messa C, Bettinardi V, Pichhio M, et al. PE/CT in diagnostic oncology. Q J Nucl Med Mol Imaging 2004;48:66–75.
3. Fanti S, Franchi R, Battista G, et al. PET and PET-CT. State of the art and future prospects. Radiol Med 2005;110:1–15.
4. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference „Onko-PET III“, 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2001;28:1707–23.
5. Schröder H, Larson SM, Yeung HWD. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma and gastrointestinal malignancies. J Nucl Med 2004;45(suppl):728–818.
6. Newberg AB, Alavi A. PET in seizure disorders. Radiol Clin North Am 2005;43:79–92.
7. Silverman DH. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPET and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. J Nucl Med 2004;45: 594–607.

## Summary

### Positron emission tomography in clinical practice

PET is a unique technique which provides molecular imaging of biological function *in vivo*. The main positron emitters used in PET are  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ . These isotopes can be easily incorporated into biological substrates (glucose,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ ) and pharmaceuticals, without altering their biological activity. This has made PET a very useful tool in the field of research, and originally it was mainly used for this purpose. However, it has become apparent that PET can also provide important diagnostic information in the clinical evaluation of individual patients. The basic pharmaceutical used in clinical

work is  $^{18}\text{F}$ -FDG. The first application was focused to the brain and the heart. In the late 1990s it became apparent that FDG-PET imaging was substantially superior to conventional techniques in diagnosing, staging, and monitoring response to treatment, as well as in detecting recurrence in a variety of cancers. After that started rapid increase of using FDG-PET in daily clinical practice. Thereafter PET was combined with CT. PET/CT merges functional (PET) and structural (CT) information into single scanning techniques, improving lesion localization and interpretation accuracy.

kai.ulst@kliinikum.ee