

Snabb ökning av PET i utredning av cancer – men Sverige släpar efter

Sammanfattat

- Positronemissionstomografi (PET) med användning av radioaktivt deoxyglukos är en väl etablerad metod för mätning av glukoskonsumtionen i vävnader.
- Maligna tumörer har mycket hög glukoskonsumtion och kan därför tydligt visualiseras med PET.
- PET har visats ha hög diagnostisk precision och vara kostnadseffektivt i utredning av tumörformer som lungcancer, kolorektal cancer, malignt melanom och maligna lymfom.
- Den kliniska användningen av PET i utredning av cancer ökar explosionsartat i Nordamerika och inom EU.
- Den kliniska användningen av PET i Sverige befinner sig i sin linda.

Positronemissionstomografi, PET, är en nuklearmedicinsk metod som utnyttjar en speciell typ av radioaktiva isotoper. De vanligaste isotoperna är ^{11}C och ^{18}F . Den radioaktiva kolisotopen kan byggas in i metabola substrat eller läkemedel utan att substansens kemiska egenskaper ändras. Därigenom är det möjligt att studera metabola förlopp och läkemedels omsättning i kroppen. På liknande sätt kan ^{18}F byggas in i molekyler på platsen för en väteatom med begränsad påverkan på molekylen kemiska egenskaper. Det radioaktiva läkemedel som är allra vanligast vid PET är deoxyglukos, märkt med ^{18}F , ^{18}F FDG. ^{18}F FDG transporteras över cellmembranen och fosforyleras av hexokinas på samma sätt som glukos. Däremot går inte ^{18}F FDG vidare i glukosmetabolismen utan fångas intracellulärt, varför upptaget av ^{18}F FDG i

vävnaden är ett mått på dess glukoskonsumtion [1].

Mätning av glukoskonsumtion har utnyttjats i många patofysiologiska studier av främst hjärnan och hjärtat. Kliniskt användbar information får man bland annat vid demensutredning, vid preoperativ utredning inför epilepsikirurgi och vid påvisande av hiberne-

rande myokard inför koronarkirurgi. Det största intresset under senare år har dock knutits till cancerdiagnostik med ^{18}F FDG [2-4].

Tumördiagnostik med ^{18}F FDG och PET

Energiomsättningen i maligna tumörer baseras till största delen på anaerob glykolys. Detta är ett mycket ineffektivt sätt att förbränna glukos, och maligna celler har därför oerhört högt upptag av ^{18}F FDG. Detta gäller i princip alla maligna tumörtyper. Primärtumörer såväl som metastaser visar högt upptag av ^{18}F FDG oberoende av lokalisering. Inte heller differentieringsgraden har någon större betydelse för glukosupptaget.

Det enda organ som har en glukosmetabolism som ligger i närheten av tumörers är hjärnan. Upptaget i muskulatur, inklusive hjärtat, är starkt beroende av glukos- och insulinnivåer i plasma. Vid fasta är upptaget av glukos och därmed av ^{18}F FDG mycket lågt, men stiger kraftigt efter en kolhydratrik måltid.

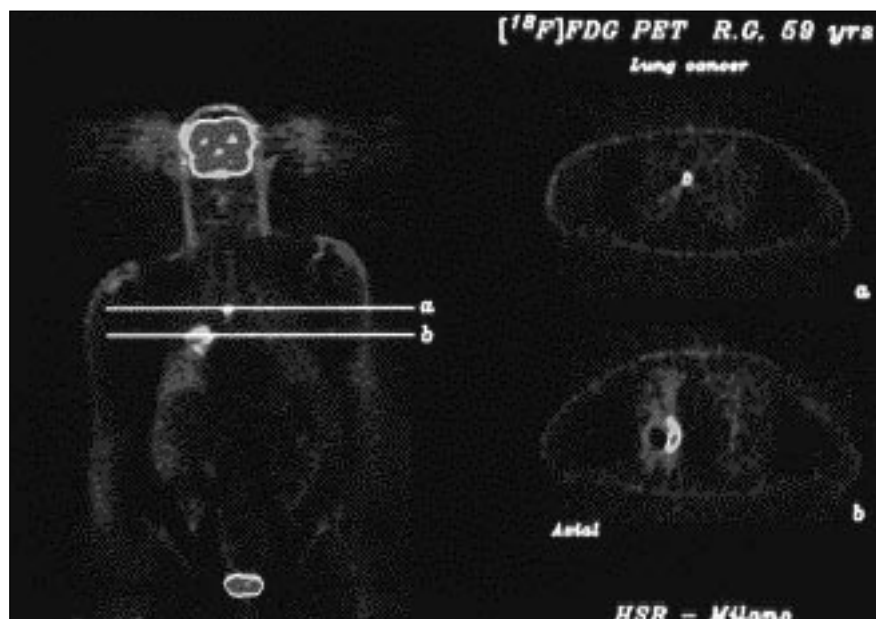
Författare

PER WOLLMER
professor, överläkare

SVEN VALIND
docent, chefsöverläkare; båda kliniskt fysiologiska avdelningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

CLAUDIO LANDONI
överläkare

FERRUCCIO FAZIO
professor; båda servizio medicina nucleare, Ospedale San Raffaele, Milano.



Figur 1. PET-undersökning av en patient med lungcancer. Till vänster ses aktivitetsfördelningen i ett koronarsnitt. Hög aktivitet ses som normalfynd i hjärnan och blåsan. Ett patologiskt fokus av upptag av ^{18}F FDG ses i lungan (i höjd med linje b) motsvarande primärtumören. Ytterligare ett mindre fokus av patologiskt upptag ses i mediastinum (i höjd med linje a), motsvarande en metastas i en mediastinal lymfkörtel. Fyndet ses tydligare i transversalsnittet, till höger. Man ser i snittet genom primärtumören att denna inte är homogen utan har ett nekrotiskt centrum, och att den metabolt mest aktiva delen av tumören finns medialt.



Figur 2. PET-undersökning av en patient med recidiv av rektalcancer. Till vänster ses aktivitetsfördelningen i ett sagittalsnitt. Högt upptag av spårsubstansen ses som normalfynd i hjärnan, ansiktsmusklerna, hjärtat och blåsan. Kaudalt om och klart skilt från blåsan (vid pilarna) ses ett patologiskt fokus av isotopupptag motsvarande ett recidiv av den behandlade tumören. Ett transversalsnitt (till höger) visar att tumörrecidivet är lokaliserat till medellinjen.

Aktiverade vita blodkroppar har också tämligen högt glukosupptag [5]. En del ^{18}F FDG utsöndras via njurarna. Glukosupptaget i maligna tumörer brukar vara så högt att det klart skiljer sig från det i normala organ och i infektionshärddar.

Mot denna patofysiologiska bakgrund är det lätt att inse att en semikvantitativ mätning av regionalt glukosupptag i kroppen ger en hög sensitivitet för detektion av maligna tumörer. Eftersom man avbildar själva tumörcellerna betyder tumörens lokalisering ingenting, och man undersöker således tumörspridningen i hela kroppen i en enda undersökning.

Fallbeskrivningar

Nytan av PET i tumördiagnostik illustreras av två fallbeskrivningar.

Det första fallet är en 59-årig man som undersökts på misstanke om lungcancer. Vid lungröntgen har man upptäckt en förtätning i höger underlob. Vid PET-undersökningen har ^{18}F FDG injicerats efter fyra timmars fasta. En timme efter injektionen registreras aktivitetsfördelningen från hjässan till ljumsknivå med en PET-kamera. Till vänster i Figur 1 ses aktivitetsfördelningen i ett koronarsnitt. Hög aktivitet ses som normalfynd i hjärnan och blåsan. Ett patologiskt fokus av upptag av ^{18}F FDG ses i lungan (i höjd med linje b) motsvarande primärtumören. Ytterligare ett mindre fokus av patologiskt upptag ses i mediastinum (i höjd med linje a), motsvarande en metastas i en mediastinal lymfkörtel. Fynden ses tydligare i transversalsnitten, till höger i Figur 1.

Man ser i snittet genom primärtumören att denna inte är homogen utan har ett nekrotiskt centrum, och att den mest aktiva delen av tumören finns medialt.

Flera studier har visat att ^{18}F FDG-PET är överlägset röntgendatortomografi för diagnostik av mediastinal spridning av lungcancer. Detta är ej förvånande, eftersom diagnostik med datortomografi baseras på en storleksbedömning, medan PET-diagnostiken ger information om vävnadens metabola egenskaper.

Det andra fallet är en patient som ett år före undersökningen opererats för en rektalcancer och därefter fått strålterapi. Vid uppföljning har man noterat stigande plasmakoncentration av carcinoembryonalt antigen. Undersökning med datortomografi gav, som ofta hos denna kategori patienter, ett svårtolkat fynd. PET-undersökning utfördes som beskrivits ovan. Till vänster i Figur 2 ses aktivitetsfördelningen i ett sagittalsnitt. Högt upptag av spårsubstansen ses som normalfynd i hjärnan, ansiktsmusklerna, hjärtat och blåsan. Kaudalt om och klart skilt från blåsan (vid pilarna) ses ett patologiskt fokus av isotopupptag motsvarande ett recidiv av den behandlade tumören. Ett transversalsnitt (till höger i Figur 2) visar att tumörrecidivet är lokaliserat till medellinjen.

PET i omvärlden

Det har tagit lång tid för PET-undersökningar med ^{18}F FDG att slå igenom som en klinisk rutinmetod i utredningen av patienter med malign sjukdom. Det

ta beror i första hand på att metoden är, eller rättare har varit, komplicerad och svårtillgänglig. De flesta positronemitterande isotoper har kort halveringstid (^{11}C 20 min, ^{18}F 1,8 tim). För många applikationer behöver man därför tillverka isotoperna på plats i en accelerator (cyklotron). Därefter måste man syntetisera det önskade radioaktiva läkemedlet omedelbart före användning. Själva undersökningen görs med en speciell kamera, som inte kan användas för andra isotoper. En PET-installation för mångsidigt bruk kräver därför en stor investering, och undersökningarna blir förstås dyra.

Trots detta har användningen av PET i tumörutredningar ökat kraftigt i flera länder under de senaste åren. Det inflytelserika Medicare i USA ersätter för närvarande PET-undersökningar i utredningen av vissa patienter med lungcancer, kolorektal cancer, malignt melanom och lymfom (såväl Hodgkins sjukdom som andra lymfom). Flera försäkringsbolag ersätter undersökningar på vidare indikationer. Situationen i Tyskland är liknande; försäkringsbolag ersätter PET-undersökningar i utredningen av specificerade tumörformer. Listan över indikationer är redan lång och ständigt växande. I Italien finansieras PET-undersökningar i utredningen av alla tumörformer inom ramen för den allmänna sjukförsäkringen. Vid landets ledande PET-enhet i Milano visar antalet kliniska PET-undersökningar de senaste två åren en exponentiell utveckling och har fördubblats varje halvår.

Införandet av dyr undersökningsteknik i rutinsjukvården sker alltid med ett visst motstånd från den som håller i penningpungen, och de ställningstaganden som gjorts i USA, Tyskland och Italien har givetvis föregåtts av noggranna överväganden. För många patientgrupper finns riklig dokumentation som styrker det diagnostiska utbytet av PET-undersökningar i termer av sensitivitet och specificitet. Det finns även flera undersökningar som styrker att det är kostnadseffektivt att utnyttja PET i tumördiagnostiken. En del fördelar är uppenbara: man undersöker tumörens spridning i kroppen snarare än spridningen till varje organ för sig, varför antalet undersökningar av patienten kan minskas. Totalt sett leder den förbättrade diagnostiken till att flera patienter primärt får rätt terapi.

Utveckling av PET

Kommer då PET alltid att vara en kostsam och svårtillgänglig teknik? Nej, situationen är nu på väg att ändras radikalt. Cyklotroner har länge blivit allt mindre, allt billigare och allt lättare att hantera. Automatiserade system för syntes av ^{18}F FDG finns tillgängliga se-

dan några år. Den största förändringen är dock på väg att ske vad avser kameror. Redan nu finns gammakameror kommersiellt tillgängliga, vilka förutom »vanliga» radioaktiva isotoper kan detektera positronstrålande isotoper. Instrumentet kan därför utnyttjas mycket mera effektivt, och undersökningarna blir billigare. Det står redan klart att denna första generation gamma-/positronkameror inte är tillräckligt bra för att kunna användas i klinisk rutindiagnostik. Flera tillverkare av nuklearmedicinsk utrustning har dock kommit långt i utvecklingen av en andra generation med avsevärt bättre prestanda. Dessa kombinationsinstrument kommer med all sannolikhet att bli kliniskt användbara. En annan utvecklingslinje är konstruktionen av kombinationsinstrument för röntgendatortomografi och PET. Grundtanken är densamma: utrustningen utnyttjas effektivare, vilket ger reducerade kostnader.

Den i positronsammanhang relativt långa halveringstiden för ^{18}F medger viss transport av ^{18}F medger byggd PET-enhet kan därför förse sjukhus i närområdet med ^{18}F för deras behov. De mindre enheterna behöver då bara investera i ett av de ovan nämnda kombinationsinstrumenten för att kunna bedriva fullgod klinisk PET-diagnostik. I USA finns redan ett nätverk som distribuerar ^{18}F till enheter utan tillgång till cyklotron. Leveranser sker rutinmässigt till sjukhus inom en radie av cirka 200 km.

Med en rationell distribution av ^{18}F och användande av kombinationsinstrument torde kostnaderna för undersökningar med ^{18}F vara jämförbara med dem för till exempel mera specialiserade, konventionella nuklearmedicinska undersökningar eller undersökningar med magnetisk resonanstomografi.

PET i Sverige

I Sverige finns två PET-enheter, en på Karolinska sjukhuset och en på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Båda etablerades relativt tidigt i utvecklingen av PET och har varit framgångsrika i sin forskning. Trots ansträngningar på flera håll har det, främst av ekonomiska skäl, inte gått att sprida tekniken ytterligare i landet. Den kliniska användningen av PET är med internationellt mått mått blygsam i Sverige. I Uppsala görs för närvarande nyinvesteringar i PET-kameror, och i Stockholm är man i färd med att etablera samarbete med flera kliniker utanför huvudstaden för att förse dem med ^{18}F . Ett problem i detta sammanhang är att den enda utrustning som finns utanför Uppsala och Stockholm är den första generationens gamma-/positronkameror. Om Sverige skall

ha någon möjlighet att följa med i den internationella utvecklingen inom detta viktiga område i sjukvården tarvas ett snart uppvaknande. I en sjukvård som tycks mera inställd på avveckling än utveckling krävs det en kraftansträngning om vi skall lyckas svinga oss upp till europeisk mellannivå. En fördel med att börja nästan från noll är att det finns goda förutsättningar att styra utvecklingen så att framtida satsningar kommer befolkningen i hela landet till del.

Referenser

1. Phelps ME, Hoffman EJ, Selin C, Huang SC, Robinson G, MacDonald N et al. Investigation of [^{18}F]2-fluoro-2-deoxyglucose for the measure of myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* 1978; 19: 1311.
2. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1641.
3. Al-Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 303.
4. Hoh CK, Schiepers C, Seltzer MA, Gambhir SS, Silverman DHS, Czernin J et al. PET in oncology: will it replace the other modalities? *Semin Nucl Med* 1997; 27: 94.
5. Hansson L, Ohlsson T, Valind S, Sandell A, Luts A, Jeppsson B. Glucose utilisation in the lungs of septic rats. *Eur J Nucl Med* 1999; 27: 1340-4.

Summary

Rapid spread of PET in workup of cancer – but Sweden lags behind

Per Wollmer, Sven Valind, Claudio Landoni, Fazio Ferruccio

Läkartidningen 2000; 97: 1946-8.

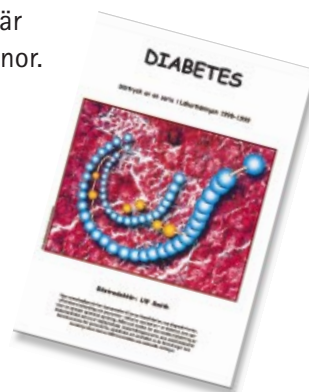
Glucose consumption in tissue can be measured using positron emission tomography (PET) and 18F-deoxyglucose (18FDG). Malignant tumors rely largely on anaerobic glycolysis and show very rapid glucose consumption, and can therefore be imaged using PET and 18FDG. PET has been shown to be useful in the evaluation of patients with e.g. lung cancer, colo-rectal cancer, malignant melanoma and malignant lymphoma, in terms of both diagnostic accuracy and cost-effectiveness. The clinical use of PET for workup of cancer patients is increasing rapidly in North America as well as in the European Union, but Sweden is lagging behind.

Correspondence: Per Wollmer, Department of Clinical Physiology, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden.

E-mail: Per.Wollmer@klinfys.mas.lu.se

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är
85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

namn

adress

postnummer

postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker