

Anna Kuukka

SYÖVÄN KUVANTAMINEN POSITRO- NIEMISSIOTOMOGRAFIALLA

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Kandidaatintutkielma
Huhtikuu 2023

TIIVISTELMÄ

Anna Kuukka: Syövän kuvantaminen positroniemissiotomografialla
Kandidaatintutkielma
Tampereen yliopisto
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka
Huhtikuu 2023

Väestönkasvun ja ihmisen eliniän pidentymisen seurauksena syöpätaudit yleistyvät, mikä kasvat-
taa tarvetta syöpien kuvantamiselle. Syöpäkasvainten havaitsemiseksi mahdollisimman aikaisessa
vaiheessa on kuvantamismenetelmien oltava tarkkoja ja tehokkaita. Positroniemissiotomografia
(PET, positron emission tomography) on tärkeä kuvantamismenetelmä syövän tutkimiseen, sillä
kyseisellä menetelmällä voidaan tutkia kasvaimen aineenvaihduntaa ja aktiivisuutta, joita ei perin-
teisistä anatomisista kuvista voida arvioida. PET-menetelmä mahdollistaa syövän havaitsemisen
anatomisia kuvantamismenetelmiä aiemmin. Tämän kandidaatintutkielman tavoitteena on kerätä
kirjallisuuden pohjalta ajankohtaista tietoa syövän kuvantamisesta positroniemissiotomografialla.
Tutkielmassa tutustutaan syövän kehittymiseen ja aineenvaihduntaan, PET-menetelmän perusteis-
iin ja kehitykseen sekä PET-menetelmän käyttöön syövän kuvantamisessa.

PET perustuu radioaktiivisen merkkiaineen kerääntymiseen tiettyihin paikkoihin ihmisen elimis-
tössä. Merkkiaineeseen liitetty radioaktiivinen isotooppi aiheuttaa gammasäteilyä, jonka määrä mi-
tataan. Gammasäteily on ionisoivaa säteilyä, joka voi vaurioittaa soluja, joten säteilyannoksen
määrä on pidettävä mahdollisimman alhaisena. Säteilyannoksen määrää voidaan pienentää kehit-
tämällä algoritmeja, jotka osaavat muodostaa laadukkaan kuvan kohinaisesta datasta. PET-tutki-
muksen ohessa tehdään yleensä tietokonetomografia tai magneettikuvaus, jotka tuottavat tarkan
kuvan elimistön anatomiasta. Anatomiakuvan avulla saadaan paikannettua PET-löydökset elimis-
tössä.

PET-tutkimuksella on useita käyttökohteita syöpätutkimuksen ja -hoidon yhteydessä. Sillä voidaan
havaita syöpäkasvaimia ja etäpesäkkeitä sekä suunnitella hoitoa ja arvioida sen tehoamista. Tek-
nologian kehittyessä myös PET-menetelmää voidaan kehittää paremmaksi. Viime vuosina mene-
telmää on pyritty kehittämään tekoälyn syväoppimisalgoritmien avulla, ja kehitystyö jatkuu yhä.
Syväoppimisalgoritmeja voidaan hyödyntää monella tapaa PET-menetelmän kehittämiseksi ja laa-
dukkaampien kuvien mahdollistamiseksi. Algoritmien avulla voidaan kehittää detektorien tark-
kuutta, kuvien rekonstruktioita, datan korjaamista ja tulosten analysointia.

Avainsanat: syövän kehittyminen, syövän aineenvaihdunta, syövän kuvantaminen,
positroniemissiotomografia, PET, FDG

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	3
2. SYÖPÄ	3
2.1 Kehittyminen	3
2.2 Metabolia	5
3. POSITRONIEMISSION TOMOGRAFIA	7
3.1 Teoriaa menetelmästä	7
3.2 Kuvanmuodostus ja virhelähteet	9
3.3 Turvallisuus	12
4. SYÖVÄN KUVANTAMINEN POSITRONIEMISSION TOMOGRAFIALLA	13
4.1 Yleistä	13
4.2 Syövän havaitseminen ja seuraaminen	15
4.3 Tekoäly	17
5. YHTEENVETO	19
LÄHTEET	19

1. JOHDANTO

Väestön kasvaessa ja ihmisen eliniän pidentyessä syöpätaudit yleistyvät, sillä syövän kehittyminen vaatii useita kriittisiä DNA-muutoksia, joiden kertymiseen kuluu yleensä vuosia (Alberts ym., 2022). Syöpää voidaan kuvantaa erilaisilla elimistön rakennetta tai fysiologista toimintaa havainnoivilla menetelmillä. Tehokkaat ja tarkat kuvantamismenetelmät ovat tarpeen, sillä syövän havaitseminen mahdollisimman aikaisessa vaiheessa helpottaa hoitoa ja parantaa potilaan pitkäaikaisennustetta. Tässä tutkielmassa tutustutaan syövän kuvantamiseen positroniemissiotomografialla (PET, positron emission tomography), jolla tutkitaan kasvaimen aktiivisuutta ja aineenvaihduntaa. PET-menetelmällä voidaan havaita syövän aiheuttamia metabolisia muutoksia jo ennen anatomisten muutosten erottamista (Janatuinen & Kempainen, 2020).

PET-menetelmässä käytettävät erilaiset merkkiaineet mahdollistavat laajasti elimistön toimintojen tutkimisen. PET-kuvantamisella on useita eri klinisiä käyttökohteita, kuten esimerkiksi kasvainten, Alzheimerin taudin, liikehäiriöiden, ja sepelvaltimotaudin kuvantaminen sekä infektioiden ja tulehdussellisten tilojen selvittäminen (Jiang ym., 2019; Janatuinen & Kempainen, 2020). Kliinisistä PET-tutkimuksista merkittävä osa, noin 60–70 % tehdään syöpäkasvainten kuvantamiseksi (Janatuinen & Kempainen, 2020). PET-tutkimusta voidaan hyödyntää kasvainten ja etäpesäkkeiden paikantamiseen, hoidon suunnitteluun sekä hoidon tehoamisen seurantaan (Shukla & Kumar, 2006; Kempainen ym., 2020).

Aiheen pohjustukseksi tutkielmassa tutustutaan myös syövän solubiologisiin mekanismeihin. Toisessa luvussa käsitellään syövän kehittymisen ja metabolian pääpiirteitä. Kolmannessa luvussa perehdytään positroniemissiotomografian ja kuvanmuodostuksen perusteisiin sekä menetelmän turvallisuuteen. Neljännessä luvussa esitellään positroniemissiotomografian käyttöä syövän kuvantamisessa ja hoidon seuraamisessa sekä tekoälyn luomia mahdollisuuksia menetelmän kehittämiseen.

2. SYÖPÄ

2.1 Kehittyminen

Syöpä on sairaus, jossa solut eivät noudata niiden toimintaa normaalisti rajoittavia tekijöitä, vaan jakautuvat, liikkuvat ja toimivat poikkeuksellisesti. Kun solut alkavat mutaatioiden seurauksena kasvaa ja jakautua hallitsemattomasti, voi joukko soluja muodostaa kasvaimen. Kasvain voi olla hyvän-

tai pahanlaatuinen, mutta tässä tutkielmassa keskitytään tarkastelemaan pahanlaatuisia syöpäkasvaimia. Syöpäkasvaimelle tyypillistä on nopea kasvu, tunkeutuminen ympäröiviin kudoksiin ja solujen kulkeutuminen veri- tai imusuoniston kautta eri puolille kehoa muodostamaan etäpesäkkeitä. (Isola & Kallioniemi, 2013; Alberts ym., 2022)

Kasvaimen kehittyminen vie yleensä vuosia ja vaatii useita DNA-mutaatioita sekä epigeneettisiä muutoksia. Mutatoituneen solun jakautuessa sama mutaatio välittyy syntyviin uusiin soluihin. Uusiin soluihin voi kohdistua lisää mutaatioita, jotka välittyvät myös solujen jälkeläisille. Näin mutaatioita kertyy soluihin asteittain (Alberts ym., 2022). Solunjakautumisessa tapahtuu jatkuvasti mutaatioita, mutta yleensä ne eivät aiheuta seurauksia. Mutaatiot voivat olla hiljaisia mutaatioita, jotka eivät muuta geenin koodaaman proteiinin aminohapposekvenssiä tai ne voivat osua ei-koodaavalle alueelle. Lisäksi soluissa on korjausmekanismeja mutaatioiden korjaamiseen. DNA-mutaatioiden lisäksi epigeneettiset muutokset edesauttavat syövän syntymistä. Epigeneettiset muutokset ovat DNA:n pakkautumiseen kohdistuvia muutoksia, jotka voivat tehdä geenin helpommin tai vaikeammin luettavaksi ja siten säädellä geenien ilmentymistä.

Kasvain voi alkaa muodostua, kun solun DNA:ssa tapahtuu mutaatioita, jotka esimerkiksi saavat solun jakautumaan hallitsemattomasti tai estävät DNA:n korjausmekanismien toiminnan. On tunnistettu tiettyjä syövän syntymisen kannalta kriittisiä geenejä, jotka ovat usein mutatoituneet syöpäkasvaimessa. Kriittisiä geenejä ovat esisyöpägeenit (proto-oncogenes), joiden kohdalla toimintaa lisäävä mutaatio voi aiheuttaa syöpää sekä kasvunrajoitegeenit (tumor suppressor genes), joiden toimintaa vähentävä mutaatio voi aiheuttaa syöpää. Esi-syöpägeenit voivat mutaation seurauksena muuttua syöpägeneiksi, jotka lisäävät solukasvua. Syöpägeenit ovat fenotyypiltään dominoivia, joten mutaatio toisessa alleelissa riittää syöpää aiheuttavan vaikutuksen syntymiseen. Esi-syöpägeenien aktivaation voivat aiheuttaa pistemutaatiot, geenin monistuminen DNA:ssa tai geenin translokaatio enemmän transkriptoituun kohtaan kromosomissa tai kohtaan, jossa se transloidaan yhdessä toisen geenin kanssa, ja ne muodostavat uuden aktiivisen fuusioproteiinin (Isola & Kallioniemi, 2013; Harrington & Nenclores, 2023).

Kasvunrajoitegeenit sitoutuvat normaalisti solunjakautumista kiihdyttäviin proteiineihin, mikä vähentää solujen jakautumista. Mutaation seurauksena kasvunrajoitegeenit eivät välttämättä pysty sitomaan kyseisiä proteiineja, jolloin ne pääsevät kiihdyttämään solunjakautumista. Kasvunrajoitegeenien inaktivoitumisen aiheuttavat mutaatiot, jotka estävät koodatun proteiinin toiminnan tai geenin promoottorin epigeneettiset muutokset. Kasvunrajoitegeenit ovat fenotyypiltään resessiivisiä, joten ne aiheuttavat syöpää vasta, kun geenin molemmat alleelit ovat inaktiivisia. Henkilöllä voi olla kasvanut syöpäalttius, jos hän on esimerkiksi perinyt yhden inaktiivisen alleelin tietystä kasvunrajoitegeenistä, jolloin tarvitaan enää toisen alleelin mutaatio tai epigeneettinen modifikaatio geenin toiminnan loppumiseksi solussa. (Isola & Kallioniemi, 2013; Alberts ym., 2022; Harrington & Nenclores, 2023)

Syöpäsolujen lisäksi syöpäkasvain sisältää muita solutyyppejä kuten fibroblasteja ja valkosoluja sekä veri- ja imusuonia muodostavia endoteelisoluja ja sileälihassoluja (Alberts ym., 2022). Syöpäkasvain voi kasvaa 60–100 mikrometrin mittaiseksi ottamalla tarvitsemansa hapen ja ravintoaineet suoraan lähiympäristöstään diffuusiolla. Kasvaessaan tätä suuremmaksi sen täytyy muodostaa omia verisuonia saadakseen ravintoa ja happea sisäosiinsa. Kasvain stimuloi uusien verisuonten kehittymistä eli angiogeneesiä lisäämällä positiivisten ja vähentämällä negatiivisten verisuonten kehittymistä säätelevien signaalien tuotantoa. (Harrington & Nenclares, 2023)

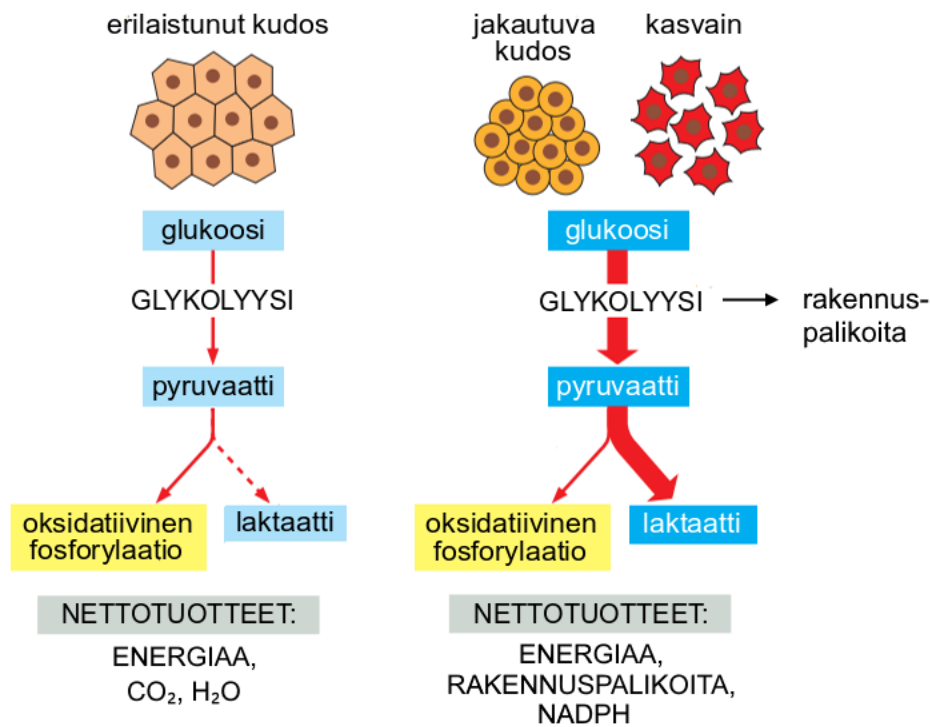
Syöpäsolut välttelevät solujen jakautumista rajoittavia sekä kuolemaa aiheuttavia mekanismeja. Normaalit solut eivät voi jakautua loputtomasti, vaan jakautumisten lukumäärää rajaa kromosomien päissä olevat telomeerit eli DNA-jaksot, jotka suojaavat kromosomeja. Telomeerit lyhenevät jokaisessa solunjakautumisessa, sillä DNA:ta ei pystytä kopioimaan aivan kromosomin alusta eikä loppuun. Telomeerien ollessa liian lyhyet solu havaitsee vaurion ja jättäytyy pois solusyklistä tai kuolee. Kantasoluissa toimii muista jakautuvista soluista puuttuva telomeraasientsyymi, joka pidentää telomeereja ja siten mahdollistaa useampia solunjakautumisia. Syövässä telomeraasigeeni voi aktivoitua johtaen telomeerien säilymiseen. Tavallisesti elimistön suojausmekanismit havaitsevat epänormaalisti käyttäytyvät solut ja yrittävät korjata niiden vauriot tai ohjaavat ne apoptoosiin. Syöpäsoluissa apoptoosin signalointireitti voi olla mutaatioiden seurauksena toimimaton, ja ne voivat välttää apoptoosin. (Alberts ym., 2022)

2.2 Metabolia

Syöpäsolujen metabolia poikkeaa normaalien solujen metaboliasta. Syöpäkasvain muokkaa metaboliaansa niin, että se selviää haastavammassakin olosuhteissa esimerkiksi hapen ja ravintoaineiden ollessa vähissä (Danhier ym., 2017). Metabolian muuttumista syövässä ajavat useat syöpägeenit sekä kasvunrajoitegeenit. Syöpäsolut tarvitsevat runsaasti rakennuspalikoita voidakseen kasvaa ja jakautua nopeasti. Ottamalla sisäänsä paljon glukoosia verenkierrosta ja prosessoimalla sitä laktaatiksi, syöpäsolut saavat käyttöönsä orgaanista ainesta, jota ne edelleen muokkaavat eri rakennemolekyyleiksi (Bose & Le, 2018). Toinen syövän kasvun kannalta tärkeä yhdiste on glutamiini-aminohappo, josta saadaan rakennusaineita, etenkin tyyppiä solun rakenteisiin (Danhier ym., 2017).

Syöpäsolujen metabolia muistuttaa usein alkion nopeasti jakautuvien solujen metaboliaa. Syöpäsolut ottavat sisään verenkierrosta normaaliin verrattuna moninkertaisen määrän glukoosia. Kuva 1 havainnollistaa glukoosin prosessoinnin eroja erilaistuneissa soluissa sekä jakautuvissa soluissa ja kasvaimen soluissa. Erilaistuneet solut tuottavat yleensä aerobisissa olosuhteissa glukoosista glykolyysin ja oksidatiivisen fosforylaation avulla energiaa, hiilidioksidia ja vettä. Vain olosuhteiden ollessa anaerobiset oksidatiiviseen fosforylaatioon ei voida edetä, jolloin glykolyysissä

tuotettu pyruvaatti muokataan laktaatiksi. Syöpäsolut käyttävät glukoosia energiantuotantoon oksidatiivisen fosforylaation kautta yhtä paljon kuin normaalit solut, mutta tämä on vain pieni osa kaikesta syöpäsolujen kuluttamasta glukoosista, sillä ne ottavat sisäänsä moninkertaisen määrän glukoosia. Vaikka happea olisi saatavilla, suurin osa glukoosista muokataan syöpäsoluissa glykolyysin jälkeen laktaatiksi. Ilmiötä kutsutaan Warburgin efektiksi. (Bose & Le, 2018; Alberts ym., 2022)



Kuva 1. Glukoosimetabolia erilaistuneessa kudoksessa sekä jakautuvassa kudoksessa ja syöpäkudoksessa. Punaisen nuolen paksuus kuvaa glukoosin määrää. Molemissa tilanteissa sama määrä glukoosia hyödynnetään energiaksi oksidatiivisella fosforylaatiolla. Kasvaimessa ja jakautuvassa kudoksessa moninkertainen määrä glukoosia muokataan laktaatiksi, josta solu saa muokattua orgaanisia rakennuspalikoita käyttöönsä. Kuva on muokattu lähteestä (Alberts ym., 2022).

Syövässä glukoosin sisäänottoa soluun kasvatetaan lisäämällä glukoosia soluun kuljettavien glukoositransporttereiden (GLUT, glucose transporter) määrää. Eräs olennainen proteiini on hypoksiassa indusoituva tekijä 1 α (HIF-1 α , hypoxia-inducible factor 1 α), joka kasvattaa glukoositransporttereiden sekä glukoosin fosforylaatiota katalysoivan heksokinaasi 2:n (HK2, hexokinase 2) määrää. Normaaleissa soluissa HIF-1 α ilmentyy olosuhteiden ollessa hypoksiset eli vähähappiset, ja se toimii transkription säätelijänä osallistuen glykolyysin edistämiseen ja oksidatiivisen fosforylaation estämiseen. Syöpägeenit Akt ja mTOR saavat HIF-1 α -proteiinin ilmentymään kasvainsoluissa myös hapellisissa olosuhteissa, minkä seurauksena se lisää glykolyysiä katalysoivien sekä laktaatin tuotantoa katalysoivien entsyymien transkriptiota. Myös onkogeeni Myc vaikuttaa lisäten GLUT-

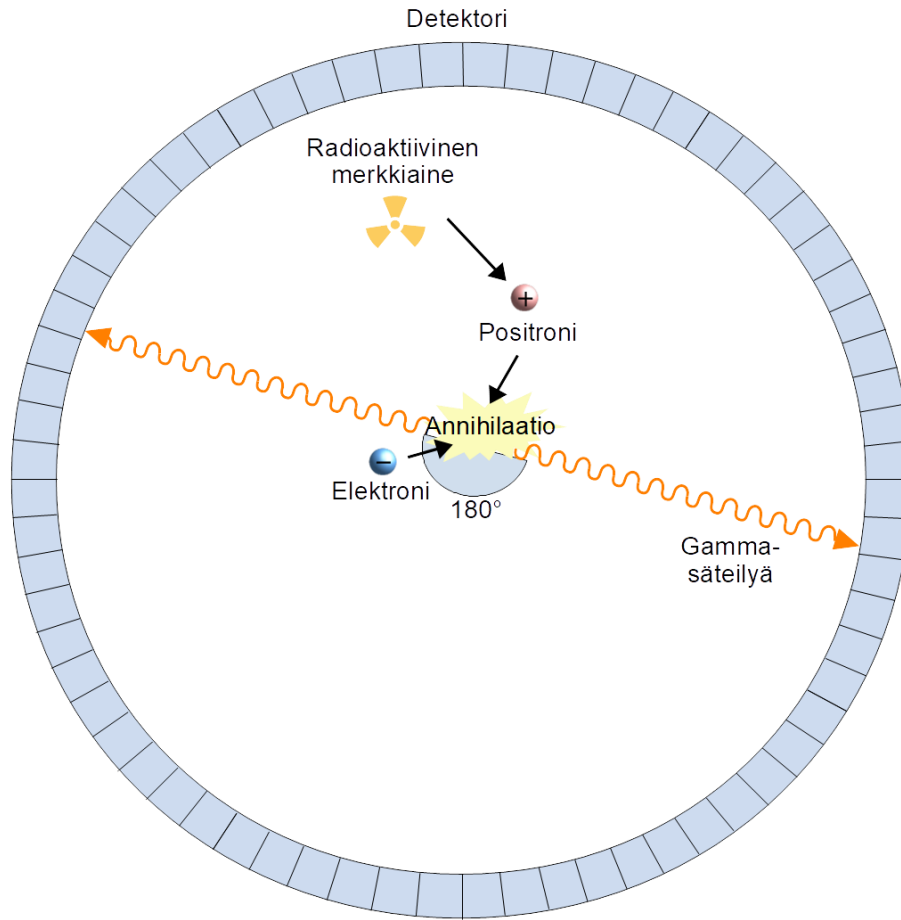
ja HK2-määriä, ja kasvunrajoitegeenin TP53 deaktivaatio vaikuttaa lisäten GLUT-määriä. Esiteltyjen muutosten seurauksena sekä glukoosin sisäänotto soluun että sen glykolyysi ja muokkaaminen laktaatiksi tehostuu hapellisissa olosuhteissa eli aiheutuu Warburgin efekti. (Danhier ym., 2017; Bose & Le, 2018).

3. POSITRONIEMISSIOTOMOGRAFIA

3.1 Teoriaa menetelmästä

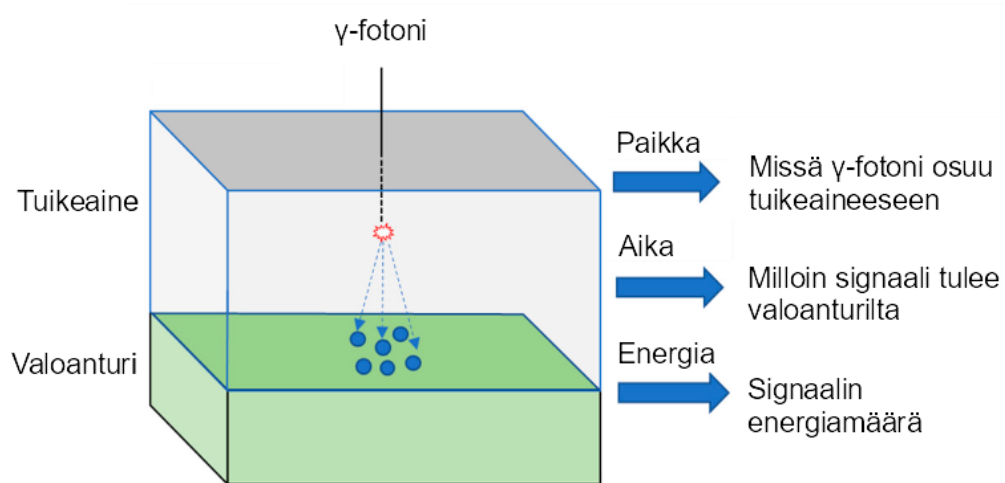
Positroniemissiotomografia on isotooppilääketieteen kuvantamismenetelmä, jossa potilaan verenkiertoon annettu radioaktiivinen merkkiaine hakeutuu tiettyyn paikkaan elimistössä, ja radioisotoopin aiheuttama säteily eri puolilla elimistöä mitataan (Janatuinen & Kemppainen, 2020). Merkkiaineen pohjana voidaan käyttää jotakin elimistön toiminnallista molekyyliä tai tiettyyn reseptoriin, solupinnan molekyyliin tai aineenvaihdunnan patologiseen kertymätuotteeseen sitoutuvaa ainetta (Janatuinen & Kemppainen, 2020). Valittu merkkiaine leimataan, eli siihen liitetään radioaktiivinen positroneja emittoiva atomi, useimmiten ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F tai ^{68}Ga (Janatuinen & Kemppainen, 2020). Radioaktiivisten isotooppien ytimet ovat epävakaita, ja ne hajoavat ajan kuluessa. Hajoamisnopeutta kuvaa puoliintumisaika, joka tarkoittaa puolen radioaktiivisten ytimien määrästä hajoamiseen kuluvaa aikaa (Zimmermann, 2020b). Radioaktiiviset positroneja emittoivat isotoopit voidaan valmistaa hiukkaskiihdyttimellä tai generaattorilla (Kemppainen ym., 2020). Merkkiaineet voidaan tuottaa suoraan sairaalassa tai puoliintumisajan ollessa riittävän pitkä ne voidaan valmistaa muualla ja kuljettaa sairaalaan. Suomessa onkin kaupallista ^{18}F -isotoopilla leimattujen merkkiaineiden tuotantoa (Janatuinen & Kemppainen, 2020).

Tässä menetelmässä käytettyjen radioisotooppien ytimessä on ylimääräinen protoni, ja ne saavuttavat stabiilin tilan muuttamalla protonin neutroniksi (Townsend, 2006). Radioisotoopin hajoessa protoni muuttuu neutroniksi, neutriinoksi ja positroniksi. Neutriino on massaton hiukkanen, jolla ei ole merkitystä tässä menetelmässä. Positroni on positiivisesti varautunut elektronin vastahiukkanen, jonka kohtaaminen elektronin kanssa saa aikaan annihilaation, jota havainnollistaa kuva 2. Annihilaatiossa positroni ja elektroni muuttuvat säteilyksi, kahdeksi energialtaan 511 kiloelektronivolttiseksi (keV) gammafotoniksi, jotka lähtevät vastakkaisiin suuntiin. Tapahtumassa sekä liikemäärä että energia säilyvät, sillä vastakkaisiin suuntiin lähtevät gammafotonit saavat kumpikin 511 keV energian, joka vastaa elektronin tai positronin lepoenergiaa 511 keV (Shukla & Kumar, 2006).



Kuva 2. Kaaviokuva positroniemissiotomografiasta. Radioaktiivisen merkkiaineen emittoima positroni annihiloituu elektronin kanssa synnyttäen kaksi suunnilleen vastakkaisiin suuntiin kulkevaa gammafotonia, jotka havaitaan detektorilla. (Kuukka, 2023)

PET-detektoreista suurin osa toimii kuvan 3 esittämällä tuikeilmaisuuon perustuvalla tekniikalla. Detektoreissa tiheet tuikekiteet muuttavat korkeaenergiset gammasäteet matalaenergisiksi näkyvän valon fotoneiksi, minkä jälkeen valosignaali muunnetaan sähköiseksi signaaliksi valoanturilla (Jiang ym., 2019; Gong ym., 2020). Detektorit absorboivat saapuvan korkeaenergisien gammafotonin energian tehokkaasti, minkä lisäksi ne mittaavat fotonin saapumispaikan ja -ajan sekä energiamäärän (Gong ym., 2020). Tuikedekekerroksen on oltava tarpeeksi paksu, jotta gammafotonit saadaan pysäytettyä tehokkaasti ja havaittua tarkasti. Gammafotonien muututtua valofotoneiksi tuiketeiteissä osa fotoneista vaimenee tuiketeiteissä ja osa menetetään valoanturin toiminnassa. Tarkat signaalinkäsittelyalgoritmit ovat tarpeeseen, jotta voidaan arvioida pienentyneen signaalin pohjalta gammafotonin saapumispaikka, -aika sekä -energia detektorissa. Koneoppimisen menetelmät toimivat apuna monimutkaisessa signaalin prosessoinnissa (Gong ym., 2020). On kehitetty myös puolijohdedetektoreita, jotka voivat suoraan muuttaa gammasäteet sähköisiksi signaaleiksi, mutta ne vaativat vielä kehitystä ennen laajempaa käyttöönottoa (Jiang ym., 2019).



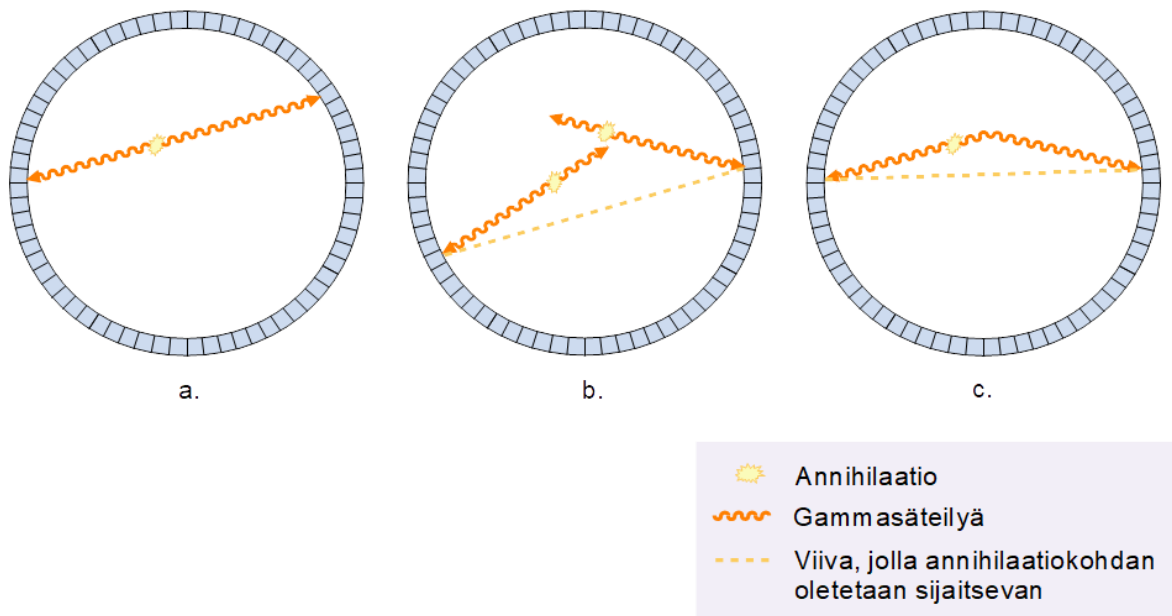
Kuva 3. Detektorin toiminta. Gammafotoni saapuu detektorille ja läpäisee tuikeaineen, joka muuttaa gammafotonin matalaenergisiksi valofotoneiksi. Valofotonien saapuessa valoanturille se muuttaa signaalin sähköiseksi. Kuva on muokattu lähteestä (Jiang ym., 2019).

PET-menetelmässä käytetyt merkkiaineet kulkeutuvat hyvin spesifisti tiettyihin paikkoihin, joten kuvista ei juurikaan ole nähtävissä elimistön anatomiaa. Tämän takia kasvaimen tarkkaa sijaintia on hankala määrittää, mutta ongelma on ratkaistu yhdistämällä PET-kuva tietokonetomografialla (TT) tai magneettikuvantamisella (MK) tuotettuun kuvaan. Kuvantamislaitteissa onkin yleensä sekä PET-kamera että TT- tai MK-kamera, jolloin molemmat kuvat saadaan samalla kuvauskerralla. Säteilyturvakeskuksen selvityksen mukaan vuonna 2021 Suomessa tehtiin yhteensä 17125 PET-, PET-TT tai PET-MK-tutkimusta (Kuurne, 2023). Tutkimuksissa käytettiin ^{11}C -, ^{15}O -, ^{18}F - tai ^{68}Ga -radioisotooppeja, joista selvästi käytetyin oli ^{18}F , sillä sitä käytettiin noin 84 prosentissa tutkimuksia (Kuurne, 2023). Viimeisten 20 vuoden aikana PET-tutkimusten määrä Suomessa on kasvanut vuosittain noin 13 prosenttia, mikä osoittaa kasvavan kysynnän kuvantamiselle (Kuurne, 2023).

3.2 Kuvanmuodostus ja virhelähteet

PET-kuvantamislaitteessa gammasäteilyä havaitsevat detektorit ovat renkaan muodossa, ja renkaan keskellä on aukko potilaalle. Annihilaatiossa syntyneet gammasäteet havaitaan samanaikaisesti vastakkaisilla puolilla annihilaatiopaikkaa sijaitsevilla detektoreilla, ja säteilyn lähtöpaikan oletetaan sijaitsevan detektoreita yhdistävällä suoralla, jota kutsutaan vasteviivaksi (LOR, line of response) (Shukla & Kumar, 2006). Tapahtumaa, jossa gammafotonit kulkevat odotetusti annihilaatiosta suoraan vastakkaisiin suuntiin detektoreille, kutsutaan todelliseksi tapahtumaksi. Gammafotonit luetaan samanaikaisiksi, jos ne havaitaan noin 2–6 nanosekunnin pituisen aikaikkunan sisällä (Gong ym., 2020).

Aikaikkunan sisällä voidaan havaita erilaisia tapahtumia, jotka on esitelty kuvassa 4. Jos kaksi eri annihilaatioista peräisin olevaa gammafotonia havaitaan saman aikaikkunan sisällä, aiheutuu tuloksiin virhettä, sillä toisiinsa liittymättömät fotonit eivät anna tietoa merkkiaineen sijainnista (Shukla & Kumar, 2006). Tällaiset satunnaiset väärät havainnot pitäisi jättää huomioimatta. Toinen tuloksia vääristävä tilanne syntyy, jos samassa annihilaatioissa syntyneet fotonit poikkeavat alkuperäisestä suunnastaan Comptonin vuorovaikutuksen seurauksena (Shukla & Kumar, 2006). Tässä tapauksessa fotonit tulevat väärin detektorien havaitsemiksi, ja niiden annihilaatio paikannetaan väärälle suoralle. Tällaiset fotonit voidaan erottaa todellisista tapahtumista niiden normaalia pienemmän energian perusteella, sillä ne menettävät energiaa sirotessaan (Shukla & Kumar, 2006; Townsend, 2006). Detektorit on suunniteltu vastaanottamaan energialtaan 511 keV suuruisia fotoneita, ja ne toimivat 10 % energiaresoluutiolla eli pystyvät hylkäämään fotonit, joiden energia on reilusti muuttunut (Gong ym., 2020). Merkittävässä osalla sironneista fotoneista energia on muuttunut vain hieman, joten detektori ei pysty hylkäämään niitä, ja niiden vaikutus täytyy korjata kuvanmuodostusvaiheessa. Tyypillisessä PET-skannauksessa havaitaan hyvin karkeasti arvioituna yhtä paljon todellisia tapahtumia, kahdesta eri annihilaatiosta peräisin olevia fotoneita sekä sironnatapahtumia (Gong ym., 2020).



Kuva 4. Erilaiset tapahtumat, jotka detektorit voivat havaita aikaikkunan sisällä. Kuvassa a. on odotetunlainen tapahtuma, jossa detektorit havaitsevat gammäsäteet annihilaatiokohdan vastakkaisilla puolilla. Kuvassa b. havaitaan kahdesta eri annihilaatiosta peräisin olevat gammafotonit. Kuvan c. tapahtumassa gammafotoni siroaa, jolloin sen suunta muuttuu ja se menettää energiaa. Kuva on tehty lähteen (Shukla & Kumar, 2006) pohjalta.

Detektorirenkaan jokaisen detektoriparin välillä voidaan ajatella olevan suunnaltaan ja sijainniltaan yksilöllinen vasteviiva. PET-tutkimuksessa samanaikaisesti aktivoituneiden detektorien välisten

vasteviivojen tiedot talletetaan sinogrammiksi kutsuttuun kaksikulotteiseen matriisiin, jossa vaakasuunta kuvaa poikkeamaa näkökentän keskipisteestä ja pystysuunta kuvaa projektiokulmaa. Kun vasteviivoja on paljon, niiden avulla voidaan muodostaa poikkileikkauskuva kuvatusta kohteesta. Kuva on perinteisesti rekonstruoitu suodatetulla takaisinprojektiolla (FBP, filtered back projection) tai iteratiivisella tekniikalla. Perinteisten rekonstruktio-tekniikoiden avuksi on kehitetty uusia hermoverkkoihin pohjautuvia tekniikoita. Kyseiset tekniikat hyödyntävät perinteisiä rekonstruktio-tekniikoita kuvan luomiseksi ja toimivat optimoiden sinogrammidataa ennen kuvan muodostamista tai poistaen kohinaa muodostetusta kuvasta. (Shukla & Kumar, 2006; Seah ym., 2021)

Kuvaa muodostettaessa on otettava huomioon, että gammasäteily voi vaimentua matkalla ulos kehosta eli fotonit voivat absorboitua kudokseen, jolloin kameralle saapuvan säteilyn intensiteetti pienenee. Aikuisen potilaan tapauksessa keskimäärin vain alle 10 prosenttia fotonipareista selviää ulos kehosta vaimenematta matkalla (Gong ym., 2020). Tulosten vääristymisen estämiseksi on tehtävä vaimennuskorjaus. TT-kuvien pohjalta voidaan muodostaa suoraan kartta säteilyn vaimenemisesta eri puolilla kehoa, sillä TT-kuvantamisessa käytetään röntgensäteitä, jotka myös vaimenevat kudoksissa (Gong ym., 2020). Toisaalta myös MK-tutkimuksessa tuotetusta anatomisesta kuvasta saadaan tietoa kudostiheyksistä eri puolilla kehoa, minkä avulla voidaan arvioida säteilyn vaimenemista eri kohdissa (Janatuinen & Kemppainen, 2020).

Positroniemission fysikaaliset ominaisuudet aiheuttavat rajoituksia muodostetun kuvan resoluutiolle. Radioaktiivisen aineen hajoamislokaatio voi olla hieman eri kuin säteilyn lähtöpaikka, sillä positroni voi liikkua muutaman millimetrin ennen kohtaamistaan elektronin kanssa (Zimmermann, 2020b). Kuvasta ei voida täysin tarkkaan määrittää radioisotoopin sijaintia positronin mahdollisen liikkumisen vuoksi. Positronin kulkemaan matkaan vaikuttavat sen emissiossa saama liike-energiämäärä, joka vaihtelee käytetyn radioisotoopin mukaan, sekä kudoksen elektronitiheys (Townsend, 2006). Kulkiessaan kudoksessa positroni vuorovaikuttaa ympäristön kanssa ja menettää liike-energiaansa. Jos positroni ei ole menettänyt kaikkea liike-energiaansa ennen annihilaatiota, annihiloituvalla positronielektronikompleksilla on liikemäärää. Liikemäärä säilyy annihilaatiossa, kun fotonit eivät emittoitu täysin vastakkaisiin suuntiin, vaan hieman alle 180 asteen suuntiin toisistaan (Townsend, 2006).

PET-menetelmää on kehitetty tarkemmaksi mittaamalla fotonien lentoaikaa (TOF, time of flight). Jos annihilaatio ei tapahdu aivan vastesuoran keskipisteessä eli gammasäteiden aktivoimien detektorien puolivälissä, gammasäteet kulkevat eripituisen matkan ja saapuvat detektoreille eri aikaan (Jiang ym., 2019; Aide ym., 2022). Koska gammasäteet kulkevat valonnopeudella, on detektorien oltava hyvin nopeita mitatakseen tarkan saapumisajan. Käytännössä detektorin tukekiteiden ja valoanturin elektroniikan on toimittava hyvin nopeasti. On jo kehitetty PET-kameroita, jotka voivat mitata fotonien eron lentoajassa noin 200 ps resoluutiolla, mikä vastaa 3 senttimetrin epävarmuutta annihilaatiokohdan sijainnissa vasteviivalla (Gong ym., 2020). Mitä tarkemmin detektorit mittaavat

fotonin saapumisajan, sitä pienemmäksi kahden fotonin mittaamisen aikaikkuna voidaan rajata. Näin virheellisten tapahtumien määrää pienenee ja datan tarkkuus paranee. Lentoaikaa mittaamalla ei suoraan saada parannettua kuvan avaruudellista resoluutiota, sillä se vaatisi vielä tarkemman määrittämisen annihilaatiokohdalle. Lentoajan määrittäminen kuitenkin parantaa kuvan signaali-kohinasuhdetta (SNR, signal-to-noise-ratio). (Aide ym., 2022)

3.3 Turvallisuus

Säteilyä hyödyntäessä on aina huomioitava sen aiheuttamat riskit sekä säteilyturvallisuus. Positroniemissiota seuraavassa annihilaatiossa vapautuva gammasäteily on ionisoivaa säteilyä. Ionisoiva säteily kykenee irrottamaan vesimolekyyleistä elektroneja, josta seuraa vapaiden happiradikaalien muodostuminen. Vapaat radikaalit aikaansaavat DNA-vaurioita, jotka voivat vaikuttaa proteiinien toimintaan ja aiheuttaa esimerkiksi syöpää (Isola & Kallioniemi, 2013). Matala-annoksisen säteilyn aiheuttamat muutokset eivät näy heti kehossa vaan voivat ilmetä vuosien tai vuosikymmenten kuluessa (Isola & Kallioniemi, 2013; Alberts ym., 2022). Mitä suurempi energia ja läpäisevyys säteilyllä on, sitä suurempi on ympäröivän kudoksen vaurioitumisen riski (Zimmermann, 2020b). Säteilyannos on pyrittävä pitämään mahdollisimman matalana, jotta vaurioita syntyisi mahdollisimman vähän. Vuosikymmenten tutkimus on auttanut määrittämään säteilyn käytön hyötyjä ja siitä aiheutuvia haittoja, mutta niiden välinen suhde on edelleen hyvin epätarkka (Zimmermann, 2020b).

PET-menetyksessä potilaaseen injektoidaan radioaktiivista merkkiainetta. Annettava annos on hyvin pieni, jolloin säteilyn määräkin pysyy matalana. PET-tutkimuksen ohessa toteutetaan usein TT- tai MK-tutkimus, minkä takia on otettava huomioon myös niiden aiheuttama säteily. TT-menetyksessä perustuu röntgensäteiden käyttöön, mikä kasvattaa potilaaseen kohdistuvan ionisoivan säteilyn määrää. MK ei aiheuta ionisoivaa säteilyä, minkä ansiosta PET-MK:sta aiheutuva säteilyannos on PET-TT:stä aiheutuvaa annosta huomattavasti pienempi. Säteilyannoksen minimoimiseksi PET-MK on suositeltavampi menetelmä lasten kuvantamiseen sekä tapauksiin, joissa potilaalle tehdään toistuvia PET-tutkimuksia esimerkiksi hoidon tehoamisen seuraamiseksi (d'Amico, 2015; Janatuinen & Kemppainen, 2020).

Säteilyn vaikutus elimistöön riippuu säteilyn tyypistä, kudoksiin absorboituneesta säteilyn määrästä sekä elinten säteilyherkkyydestä, sillä eri elimet ja kudokset reagoivat säteilyyn eri tavalla. Säteilyn haittavaikutuksia voidaan arvioida laskemalla säteilyn efektiivinen annos, jossa eri elimiin kohdistuneet säteilyannokset kerrotaan painokertoimella elimen säteilyherkkyyden mukaan (Zimmermann, 2020b). Efektiivinen annos kuvaa säteilyaltistuksen määrää sekä säteilyn terveydellisiä haittavaikutuksia (stuk.fi, 22.4.2023). Ihmiselle aiheutuneen efektiivisen annoksen kasvu nostaa riskiä säteilyperäisen syövän kehittymiselle (stuk.fi, 22.4.2023). Suomessa vuonna 2021 aikuisille tehdyissä PET-tutkimuksissa potilaalle aiheutunut efektiivinen säteilyannos oli keskimäärin 4,2 millisievertiä (mSv), ja PET-TT-tutkimuksissa TT-kuvauksen aiheuttama efektiivinen säteilyannos oli

keskimäärin vastaavasti 4,2 mSv (Kuurne, 2023). Säteilyn määrä vaihtelee tutkimuksen kohteen ja laajuuden mukaan. Ihminen altistuu normaalissa ympäristössään radioaktiivisille aineille, esimerkiksi sisäilman radonille ja luonnon taustasäteilylle. Vuoden 2018 mittausten perusteella suomalainen altistuu vuodessa keskimäärin 5,1 mSv suuruiselle efektiiviselle annokselle ympäristöstä peräisin olevaa säteilyä (stuk.fi, 29.3.2023). Kun verrataan ympäristöstä peräisin olevaan säteilyyn, keskimääräinen PET-TT-tutkimuksen aiheuttama efektiivinen annos 8,4 mSv vastaa ympäristöstä alle kahden vuoden aikana kertyvää säteilyannosta.

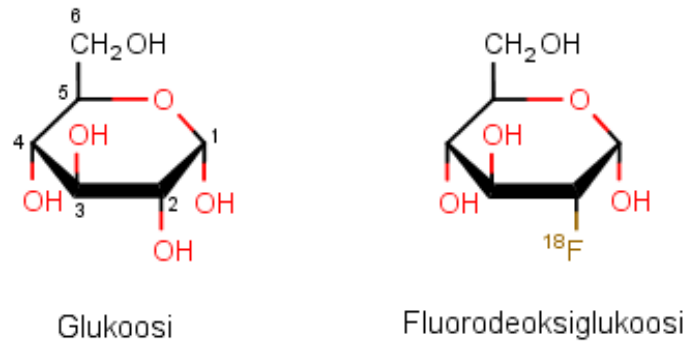
Potilaan säteilyaltistuksen keston rajaamiseksi PET-tutkimuksissa käytettävien radioisotooppien puoliintumisaikat ovat melko lyhyitä (Janatuinen & Kempainen, 2020). Esimerkiksi radioisotooppia ^{18}F , jonka puoliintumisaika on 109 minuuttia, on kehossa jäljellä alle tuhannesosa alkuperäisestä annoksesta 20 tunnin kuluttua annostuksesta (Zimmermann, 2020a). PET-kuvantamisessa käytetty merkkiaine poistuu elimistöstä pääsääntöisesti munuaisten kautta, ja sen poistumista voidaan avittaa juomalla paljon vettä ja virtsaamalla usein tutkimuksen jälkeen (Janatuinen & Kempainen, 2020).

4. SYÖVÄN KUVANTAMINEN POSITRONIEMISSIOTOMOGRAFIALLA

4.1 Yleistä

Luvussa 2 esiteltiin syöpäsolujen muuttunutta metaboliaa ja niiden taipumusta ottaa sisään verenkierrosta moninkertainen määrä glukoosia normaaliin verrattuna. Syöpäsolujen suurentuneella glukoosimetaboliolla on keskeinen merkitys syövän kuvantamisessa PET-menetelmällä, sillä leimatun glukoosin on havaittu olevan hyvä merkkiaine kuvantamiseen (Shukla & Kumar, 2006). Glukoosi leimataan korvaamalla glukoosin 2. hiilessä sijaitseva hydroksyyli-ryhmä fluori-18-radioisotoopilla, jolloin muodostuu ^{18}F -fluorodeoksiglukoosi (FDG, fluorodeoxyglucose) (Zimmermann, 2020a). Glukoosin ja FDG:n rakenteet on esitetty kuvassa 5. Glukoosin tavoin FDG pääsee solun sisään solukalvon glukoositransportterin kautta. Solussa glukoosin ja FDG:n kuudenteen hiiliatomiin liitetään fosfaattiryhmä, minkä seurauksena ne eivät pääse poistumaan solusta (d'Amico, 2015). Glukoosin kataboliassa seuraavaksi tapahtuu toinen fosforylaatio, mutta FDG:ssä fluori tukkii kyseisen reaktiokohdan, minkä seurauksena FDG:a ei voida metaboloida pidemmälle, ja se säilyy solussa FDG-6-P-muodossa (d'Amico, 2015). Radioisotooppi ^{18}F hajoaa aiheuttaen säteilyä, ja FDG:n kertymämäärä eri puolilla kehoa arvioidaan mitatun säteilyn perusteella. Merkkiaineen fysiologinen kertymäjakama kehossa on oltava tiedossa, jotta voidaan löytää epänormaalit kertymät

(Kempainen ym., 2020). Glukoosiaineenvaihdunta on joissakin elimissä kuten aivoissa, sydämessä, maksassa, munuaisissa, virtsateissä ja rakossa keskimääräistä vilkkaampaa, minkä seurauksena niissä on hankalaa havaita syöpäkasvaimen aiheuttama lisääntynyt glukoosin kulutus (Kempainen ym., 2020). Myös lihassolut kuluttavat paljon glukoosia, mutta niiden erottuminen kuvissa pienenee, jos potilas lepää hetken ennen merkkiaineen saamista (Zimmermann, 2020a).



Kuva 5. Glukoosin ja fluorodeoksiglukoosin rakenteet. (Kuukka, 2023)

PET-TT-kuvauksessa on ollut kliinisessä käytössä jo vuosikymmeniä, mutta PET-MK on saatu toimimaan vasta viime vuosina uusien detektoriteknologioiden kehittyessä, sillä aiemmat valomonistinputkia (PMT, photomultiplier tubes) käyttävät detektorit häiriintyivät magneettikentistä (Jiang ym., 2019). TT perustuu röntgensäteilyyn, joten sen kyky erottaa pehmytkudoksia on rajallinen, etenkin PET-TT-tutkimuksen yhteydessä, jolloin pyritään mahdollisimman matalaan sädeannokseen eikä käytetä kudoksia paremmin esille tuovaa jodivarjoainetta. MK perustuu kehon vetyatomien ytimien käyttäytymiseen ulkoisessa magneettikentässä, ja sen pehmytkudosten erotus jo ilman gadolinium-tehosteainetta on erinomainen. Siksi PET-MK menetelmällä saadaan pehmeät kudokset näkyviin paremmalla kontrastilla, ja se on hyvä menetelmä lantion kasvainten ja sarkoomien kuvantamiseen (d'Amico, 2015; Kempainen ym., 2020). Keuhkosyöpien kuvantamiseen PET-TT on parempi menetelmä, koska TT näyttää keuhkokudoksen paremmin kuin MK (d'Amico, 2015; Kempainen ym., 2020). PET-MK ei ole kuitenkaan yleistynyt PET-TT:n tasolle, ja vuonna 2021 Suomessa oli vain yksi PET-MK-kuvantamislaitte kliinisessä käytössä, kun taas PET-TT-laitteita oli 18 (Kuurna, 2023).

Fluorin ¹⁸F-radioisotoopin on havaittu olevan ominaisuuksiltaan sopiva korkearesoluutioisten PET-kuvien tuottamiseen, sillä sen puoliintumisaika on sopiva ja sen hajoamisessa syntyvällä positronilla on energiaa korkeintaan 0,633 MeV, mikä vastaa keskimäärin 0,6 mm pituista liikettä (Townsend, 2006). ¹⁸F liitetään yleensä FDG-molekyylisiin, mikä muodostaa hyvän yleismerkkiaineen syövän kuvantamiseen. Myös muita merkkiaineita voidaan käyttää, etenkin kuvatessa kasvaimia, joissa glukoosimetabolia ei ole merkittävän suurta. Taulukkoon 1 on kerätty yleisiä syövän kuvantamisessa Suomessa käytettyjä PET-merkkiaineita. ¹¹C-Metioniinilla voidaan tutkia syöpäsolujen

metioniini-aminohapon käyttöä ja arvioida sen perusteella syövän pahanlaatuisuutta (Jiang ym., 2019). Eturauhassyöpää kuvataan usein prostataspesifiseen membraaniantigeeniin (PSMA) sitoutuvalla pienmolekyylillä, joka on leimattu ^{18}F - tai ^{68}Ga -radioisotoopilla (Kemppainen ym., 2020). Hyvin erilaistuneiden neuroendokriinisten kasvainten kuvantamisessa käytetään somatostiinireseptoreihin sitoutuvaa ^{68}Ga -Dotanoc merkkiainetta, sillä kyseisissä kasvaimissa ja niiden etäpesäkkeissä somatostatiinireseptoreiden määrä on suurentunut (Kemppainen ym., 2020). Uusien syöpäsolujen pintarakenteisiin tai reseptoreihin kiinnittyvien merkkiaineiden kehitys mahdollistaisi entistä pienempien syöpäpesäkkeiden havaitsemisen (Kemppainen ym., 2020).

Taulukko 1. *Yleisiä Suomessa syövän kliiniseen PET-tutkimukseen käytettäviä merkkiaineita. Taulukko on tehty lähteen (Kemppainen ym., 2020) pohjalta.*

Merkkiaine	Radioisotooppi	Puoliintumisaika (minuuttia)	Käyttöaihe
^{18}F -FDG	^{18}F	109	Yleismerkkiaine syöpäkuvantamisessa
^{11}C -Metioniini	^{11}C	20	Glioomat, meningeooma
^{68}Ga -Dotanoc	^{68}Ga	68	Neuroendokriiniset kasvaimet
^{18}F -FDOPA	^{18}F	109	Medullaarinen kilpirauhassyöpä, feokromosytooma, SSTR-negatiiviset insulinoomat
$^{18}\text{F}/^{68}\text{Ga}$ -PSMA	^{18}F ^{68}Ga	109 68	Eturauhassyöpä
^{18}F -NaF	^{18}F	109	Luustometastasoinnin arviointi

Merkkiaineen antamisen jälkeen odotetaan yleensä merkkiaineesta riippuen 10–60 minuuttia, minkä jälkeen voidaan aloittaa PET-kuvaus. Aluksi suoritetaan alle minuutin kestävä TT-kuvaus tai 15–45 minuuttia kestävä MK. PET-tutkimus toteutetaan kuvaamalla potilasta 20–25 cm:n pituisina leikkeinä 2–3 minuuttia leikettä kohden. Tutkimuksessa potilas makaa selällään tutkimussängyllä, joka liikkuu PET-kameran aukon läpi niin, että haluttu alue kehosta on kameraselän kohdalla. (Janatuinen & Kemppainen, 2020)

4.2 Syövän havaitseminen ja seuraaminen

PET-kuvantamiseen perehtynyt lääkäri tulkitsee tutkimuksessa tuotetut kuvat ja arvioi, onko merkkiaineen kertymissä poikkeavuuksia (Janatuinen & Kemppainen, 2020). Kuvista voidaan arvioida myös kasvaimen aggressiivisuutta, sillä se on suoraan verrannollinen kasvaimen glukoosimetabolian voimakkuuteen (Kemppainen ym., 2020). Kuva 6 on esimerkki PET-TT-menettelmällä tuotetusta kuvasta, ja siinä esitetään potilaasta sekä frontaalileikkaus eli kehon etu- ja takapuoliskoon jakava leikkaus että poikkileikkaus eli kehon ylä- ja alapuoliskoon vaakatasossa jakava leikkaus.

Merkkiaineena on käytetty ^{18}F -FDG:a, ja kuvaus on suoritettu tunnin kuluttua merkkiaineen antamisesta (El-Feky 2021. <https://doi.org/10.53347/rID-92386>, 19.4.2023). Merkkiaine on tuonut näkyviin kohdat, joihin on kertynyt runsaasti glukoosia. Potilaan keuhkoissa näkyy syöpäkasvain, jolle on tyypillistä vilkas sokerimetabolia. Kuvassa erottuu myös runsaasti sokeria metaboloiva sydänlihas sekä virtsarakko, johon verestä soluihin siirtymätön sokeri päätyy eritystä varten.



Kuva 6. PET-TT-menetelmällä ^{18}F -FDG-merkkiaineella tuotettu kuva keuhkosityöpöpotilaasta. Kasvain on osoitettu nuolilla. Kuvat on muokattu lähteestä (El-Feky 2021. Lung cancer, Case study. <https://doi.org/10.53347/rID-92386>, 19.4.2023.)

PET-tutkimuksissa muodostuviin kuviin vaikuttaa moni tekijä, ja myös vääriä tuloksia voi syntyä. Väärä positiivinen tulos voi aiheutua, jos jokin muu tekijä kuin syöpäkasvain on lisännyt glukoosimetaboliaa tietyssä paikassa. Muita tekijöitä voivat olla esimerkiksi infektiot, tulehdukselliset tai normaalin kudoksen, kuten lihaksen, suoliston tai ruskean rasvan, fysiologinen aktivaatio. Väärä negatiivinen tulos voi olla seurausta syöpäkasvaimen alhaisesta FDG-kertymästä, joka on tyypillistä eturauhasen tai mahan kasvaimille sekä neuroendokriinisille kasvaimille. Havaitsematta voi jäädä hyvin pienet, PET-skannerin resoluution alittavat kasvaimet sekä kasvaimet, jotka sijaitsevat lähellä kuvauksen aikana liikkuvaa rakennetta, kuten palleaa. Lisäksi pienikin ero eri PET-skannausten välillä merkkiaineen antamisen ja kuvauksen aloittamisen välisessä ajanjaksossa voi aiheuttaa virhettä merkkiaineen kertymisen tulkintaan. (d'Amico, 2015)

Sama hoito voi aiheuttaa eri potilailla erilaisen vasteen, joten hoidon tehoamista on tärkeää seurata. Kasvaimen hoitovastetta voidaan arvioida esimerkiksi kasvaimen koon muutosta seuraamalla, mutta kaikki kasvaimet eivät pienene hoidon vaikutuksesta (Lu & Chen, 2016). Positroniemissiotomografiaa voidaan käyttää syöpähoidon tehoamisen arviointiin yhdistettynä esimerkiksi tietokonetomografiaan. Kuvantaminen tehdään ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen. PET-TT-kuvasta voidaan jo pian hoidon aloittamisen jälkeen arvioida hoidon tehoamista ja havaita mahdollinen kasvaimen reagoimattomuus hoitoon. PET-menetelmällä voidaan nähdä muutos kasvaimen glukoosimetaboliassa ennen kuin sen koko alkaa pienentyä eli hoidon tehoamista voidaan arvioida aikaisemmin kuin pelkästä rakennekuvasta (Lu & Chen, 2016). Jos hoitovastetta ei ilmene, voidaan kokeilla vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä. Kuvantamisella voidaan myös tarkastaa kasvaimen tila hoidon päätyttyä (d'Amico, 2015).

PET-tutkimuksessa löydösten metabolista aktiivisuutta mitataan semikvantitatiivisella SUV (standardized uptake value) -arvolla (Kemppainen ym., 2020). Se on kehonosassa mitatun radioaktiivisuuden ja hypoteettisen radioaktiivisuuden välinen suhde (Lu & Chen, 2016). Hypoteettinen radioaktiivisuus tarkoittaa radioaktiivisuuden määrää siinä tapauksessa, jos merkkiaine olisi jakautunut homogeenisesti koko kehoon. SUV-arvoa voidaan käyttää apuna arvioidessa kasvainten hoitovastetta (Lu & Chen, 2016). SUV:n mittauksen luotettavuuteen vaikuttaa esimerkiksi vaimennus- ja sirontakorjaukset sekä kuvarekonstruktio, ja jotta eri tutkimusten SUV:a voitaisiin verrata keskenään, pitäisi olla käytössä standardisoidut menetelmät datan hankintaan ja -käsittelyyn (d'Amico, 2015). PET-tutkimuksella voidaan arvioida myös aineenvaihdunnallisesti aktiivisen kasvaimen tilavuutta (metabolic tumor volume) (d'Amico, 2015; Kemppainen ym., 2020).

4.3 Tekoäly

Nykyään PET-kuvantamisessa käytetään apuna tekoälyä, ja sen avulla PET-teknologiaa kehitetään koko ajan entistä tarkemmaksi ja tehokkaammaksi. Erityisesti tekoälyn syväoppimistekniikoihin kuuluvista hermoverkoista on hyötyä PET-menetelmässä. Tekoäly tarkoittaa tehokkaiden algoritmien joukkoa, jolla pyritään mukailemaan ihmisen älykästä toimintaa, kuten kykyä tunnistaa asioita ja ratkaista ongelmia (Huhtanen ym., 2020; Matsubara ym., 2022). Tekoälyn yksi osa-alue on koneoppiminen, jonka algoritmit tunnistavat automaattisesti raakadatasta kuvioita ja luovat datasta halutunlaisen esityksen, minkä pohjalta järjestelmä yrittää oppia tiettyjä malleja (Arabi ym., 2021). Syväoppiminen on koneoppimisen alatyyppejä, jossa dataa käsitellään syvillä hermoverkkomalleilla, jotka kykenevät monimutkaisen datan käsittelyyn ja itsenäiseen ominaisuuksien tunnistamiseen. Tavanomaisessa koneoppimisessa ihmisen on etukäteen määritettävä käsiteltävää dataa edustavat piirteet, mutta syväoppimisen hermoverkot löytävät piirteet itse datasta (Huhtanen ym., 2020). Hermoverkot koostuvat biologisia hermosoluja vastaavien solmujen verkostosta, jossa kukin solmu vastaanottaa painotettuja signaaleja muilta solmuilta, käsittelee signaaleja ei-lineaarilla funktiolla

ja välittää niitä eteenpäin seuraaville solmuille tai estää signaalien kulun (Huhtanen ym., 2020; Seah ym., 2021; Matsubara ym., 2022). Hermoverkoille voidaan antaa lähtödataksi esimerkiksi kuva, ja ne voivat käsitellä ja muokata kuvaa parempilaatuseksi.

Tekoälyllä on monia hyödyntämiskohteita PET-menetelmässä. Syväoppimisen algoritmeja hyödynnetään jo eri tavoin menetelmän parantamiseksi, ja tulevaisuudessa vielä enemmän. Syväoppimisalgoritmeja voidaan hyödyntää laitteistossa fotonien mittaamisen aikaresoluution ja paikantamistarkkuuden parantamiseksi, mikä puolestaan parantaisi PET-kuvien avaruudellista resoluutiota (Arabi ym., 2021). Syväoppimiselle on käyttöä myös kuvien rekonstruktiossa sekä erilaisissa datan korjauksissa, kuten kohinan ja liikkeen vaikutuksen vähentämisessä sekä sironta- ja vaimennuskorjauksissa (Arabi ym., 2021). Tulosten tulkintaan liittyen tekoälystä voisi olla apua kasvainten havaitsemisessa, ennusteen määrittämisessä sekä kasvaimen kehittymisen ja spesifisten geenimutaatioiden korrelaation analysoinnissa (Dai ym., 2023). Merkkiaineen määrän vähentäminen aiheuttaa enemmän kohinaa PET-kuvantamisella kerättyyn dataan sekä huonontaa kuvanlaatua, mutta syväoppimista voitaisiin hyödyntää laadukkaamman kuvan luomiseen kohinaisesta datasta (Arabi ym., 2021; Seah ym., 2021; Matsubara ym., 2022). Potilaan ja hoitohenkilökunnan saaman säteilyannoksen minimoimiseksi potilaalle annettava merkkiaineannos on mahdollisimman pieni, ja annosta pyritään yhä pienentämään, sillä ionisoivalla gammasäteilyllä on omat haittavaikutuksensa. Säteilyaltistuksen pienentäminen olisi tärkeää etenkin lapsipotilaille sekä potilaille, joita kuvataan menetelmällä useaan otteeseen esimerkiksi taudin etenemisen tai hoidon seuraamiseksi (Arabi ym., 2021).

Syväoppimisen kouluttamiseen tarvittaisiin valtava määrä dataa, eikä yhden PET-kuvantamisyksikön data riitä. Menetelmän kehittämiseksi tarvittaisiin tietokanta PET-datalle, jonka avulla voitaisiin kouluttaa syväoppimista (Matsubara ym., 2022). Datan kerääminen ei ole kuitenkaan aivan mutkatonta potilastietojen yksityisyyden sekä haastavien eettisten kysymysten vuoksi (Arabi ym., 2021). Eräs syväoppimisen algoritmien hyödyntämiseen liittyvä haaste on myös vaatimus järjestelmien suurelle laskentateholle. Lääketieteellisessä kuvantamisessa tuotetaan valtavasti kuvia johtuen potilasmäärästä sekä yhtä potilasta kohden tuotettujen kuvien määrästä, mikä voi aiheuttaa ongelmia muistiin ja tiedonhallintaan liittyen (Arabi ym., 2021). Kasvavan datamäärän tulkitseminen lisää radiologin työtä, ja syväoppimisalgoritmit olisivatkin hyödyllinen apuväline radiologille päätöksenteon tukemiseksi ja toiminnan tehostamiseksi (Huhtanen ym., 2020; Arabi ym., 2021).

5. YHTEENVETO

Syöpäkasvaimen kehittymiseen kuluu yleensä vuosia, minkä aikana kasvainsoluihin kertyy vähitellen solun normaaleja toimintoja häiriköiviä mutaatioita. Kasvainten kuvantaminen positroniemissiotomografialla perustuu syöpäsolujen normaalista poikkeaviin ominaisuuksiin tai toimintaan. PET:lla voidaan tutkia esimerkiksi kasvaimen lisääntyneitä metaboliaa tai tiettyjen reseptorien lisääntyneitä ilmentymistä. Usein kasvaimia kuvantaessa tutkitaan glukoosimetaboliaa, sillä se on kasvanut monissa syöpätyypeissä, ja sen avulla kasvain voidaan yleensä erottaa ympäristöstä. Tutkittavan kasvaimen mukaan voidaan valita jokin muukin merkkiaine, jos arvellaan, että toinen merkkiaine voisi tuoda kasvaimen paremmin näkyviin. PET-kuvantamista voidaan hyödyntää eri tarkoituksiin syövän hoidossa ja tutkimisessa, kuten kasvaimien ja etäpesäkkeiden löytämiseen ja paikallistamiseen, hoidon tehoamisen arviointiin ja hoidon suunnitteluun.

PET- ja TT-kuvantamisesta aiheutuu potilaalle ionisoivaa säteilyä, ja keskimääräinen yhdestä tutkimuksesta aiheutuva säteilyn efektiivinen annos vastaa normaalissa ympäristössä alle kahden vuoden aikana ihmiseen kohdistuvaa ionisoivaa säteilyä (Kuurne, 2023). Kertasäteilyannos ei siis tässä mielessä ole kovin suuri, mutta se on otettava huomioon ja kuvantamisen tarve tulee harkita tarkkaan. Etenkin toistuvissa PET-tutkimuksissa potilaan saama efektiivinen annos kasvaa enemmän. Menetelmää pyritään koko ajan kehittämään yhtenä tavoitteena säteilyannoksen pienentäminen.

Tekoälyn algoritmeilla PET-menetelmää ja sen tarkkuutta voidaan tehostaa. Etenkin syväoppimisalgoritmit mahdollistavat detektorien, kuvien rekonstruktion, datan korjaamisen, ja tulosten analysoinnin kehittämisen yhä tarkempien ja laadukkaampien PET-kuvien mahdollistamiseksi. Tulevaisuudessa syväoppimisen algoritmeja voidaan hyödyntää vielä nykyistä laajemmin, mutta ennen sitä on tehtävä paljon tutkimusta ja koulutettava tekoälyä suurilla datamäärillä. Myös uusien merkkiaineiden kehitys avaa mahdollisuuksia tarkempaan syövän määrittelyyn ja entistä pienempien kasvainten kuvantamiseen (Kempainen ym., 2020).

LÄHTEET

Aide N, Lasnon C, Desmots C, ym. (2022). Advances in PET/CT Technology: An Update. *Seminars in Nuclear Medicine*, 52(3), 286–301.

Alberts B, Heald R, Johnson A, ym. (2022). Cancer. Teoksessa *Molecular biology of the cell* Seventh edition., International student edition., (ss. 1163–1216). W. W. Norton & Company.

- Arabi H, AkhavanAllaf A, Sanaat A, ym. (2021). The promise of artificial intelligence and deep learning in PET and SPECT imaging. *Physica Medica*, 83, 122–137.
- Bose S & Le A (2018). Glucose Metabolism in Cancer. Teoksessa *The Heterogeneity of Cancer Metabolism*. Le A (Toim.). (ss. 3–12). Springer International Publishing.
- d’Amico A (2015). Review of clinical practice utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in assessing tumour response to therapy. *La Radiologia Medica*, 120(4), 345–351.
- Dai J, Wang H, Xu Y, ym. (2023). Clinical application of AI-based PET images in oncological patients. *Seminars in Cancer Biology*, 91, 124–142.
- Danhier P, Bański P, Payen VL, ym. (2017). Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1858(8), 556–572.
- Gong K, Berg E, Cherry SR, ym. (2020). Machine Learning in PET: From Photon Detection to Quantitative Image Reconstruction. *Proceedings of the IEEE*, 108(1), 51–68.
- Harrington KJ, & Nenclares P (2023). The biology of cancer. *Medicine*, 51(1), 1–6.
- Huhtanen H, Nyman M, Karlsson A, ym. (2020). Tekoäly radiologiassa. *Duodecim*, 136(17), 1957–1964.
- Isola J, & Kallioniemi A (2013). Syövän synty, kasvu ja leviäminen. Teoksessa *Syöpätaudit*. (ss. 10–27). Kustannus Oy Duodecim.
- Janatuinen T & Kempainen J (2020). PET-kuvantamisen menetelmät yleistajuisesti. *Duodecim*, 136(9), 1062–1067.
- Jiang W, Chalich Y & Deen MJ (2019). Sensors for Positron Emission Tomography Applications. *Sensors*, 19(22), Article 22.
- Kempainen J, Timonen KL & Mussalo H (2020). PET-tutkimus syövän diagnostiikassa ja levinneisysselvittelyssä. *Duodecim*, 136(9), 1068–1075.
- Kuurne I (2023). *Isotooppitutkimukset ja -hoidot Suomessa vuonna 2021: Terveystieteiden valvontaraportti [D4]*. Säteilyturvakeskus.
- Lu W & Chen W (2016). Positron emission tomography/computerized tomography for tumor response assessment—A review of clinical practices and radiomics studies. *Translational cancer research*, 5(4), 364–370.
- Matsubara K, Ibaraki M, Nemoto M, ym. (2022). A review on AI in PET imaging. *Annals of Nuclear Medicine*, 36(2), 133–143.
- Seah J, Brady Z, Ewert K, ym. (2021). Artificial intelligence in medical imaging: Implications for patient radiation safety. *The British Journal of Radiology*, 94(1126), 20210406.
- Shukla AK, & Kumar U (2006). Positron emission tomography: An overview. *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India*, 31(1), 13–21.
- Townsend DW (2006). Basic Science of PET and PET/CT. Teoksessa *Positron Emission Tomography: Clinical Practice*. Valk PE, Delbeke D, Bailey DL, Townsend DW, & Maisey MN (Toim.), (ss. 1–16). Springer.
- Zimmermann R (2020a). PET Imaging: Positron Emission Tomography. Teoksessa *Nuclear Medicine: Radioactivity for Diagnosis and Therapy* (ss. 95–108). EDP Sciences.
- Zimmermann R (2020b). Some Basic Notions of Radiation. Teoksessa *Nuclear Medicine: Radioactivity for Diagnosis and Therapy* (ss. 43–72). EDP Sciences.