



**Standardisering og optimalisering av  
protokoll for hybrid bildediagnostikk ved  
prostatakreft**

---

**Masterprogram i helsevitenskap**

**Else Marie Svinsås**

**Semester: Høst 2019**

**Masterprogram i helsevitenskap-  
Studieretning for Radiografer og Bioingeniører  
Institutt for global helse og samfunnsmedisin  
Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen**

## FORORD

Veien frem til levering av denne oppgaven har vært lang og til tider kronglete, fylt med uforutsette hendelser av uheldig art. Men nå er den ferdig. Da passer det fint å takke alle de som har bidratt og vært tålmodige støttespillere gjennom hele prosessen. Etter et langt avbrekk på grunn av uforutsette hendelser som gjorde skriving av oppgave umulig, endret fokuset seg fra dosebesparelse for pasienter diagnostisert med lymfom, til å se på en protokoll for pasienter med prostatakraft som var henvist til PET/CT og PET/MR. Dette er en undersøkelse som vi nettopp hadde startet med når jeg endelig var tilbake i jobb, og ønsket om å se nærmere på undersøkelsen gjorde at jeg spurte om det var mulig å endre litt på oppgaven. Som de sporty veilederne jeg har hatt, sa de at det var i orden, til tross for at jeg da kun hadde cirka 8 måneder på å gjennomføre prosjektet (det skal sies at i etterpåklokskapens lys burde jeg nok holdt meg til den opprinnelige planen, og veilederne var nok sterkt i tvil om jeg i det hele tatt kom i mål, og det var vel jeg også innerst inne ...). I tillegg til full jobb ser jeg i ettertid at jeg kanskje ikke skulle bytte tema, men det er lett å være etterpåklok. Det har holdt hardt og det har vært enormt mye frustrasjon og tårer men med stamina og god hjelp har jeg fått gjennomført byttet og skrevet en ny oppgave. Derfor er det på sin plass å takke følgende hjelpere:

Anna M. Karlberg, medisinsk fysiker nukleærmedisin og PET, PhD, St Olavs hospital- hovedveileder

Live Eikenes, Førsteamanuensis, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Fakultet for medisin og helsevitenskap, NTNU, - bi veileder

Una Ørvim Sølvik, Førsteamanuensis, Institutt for global helse og samfunnsmedisin, Universitetet i Bergen, -bi veileder

TAKK for tålmodighet, tilbakemeldinger, og støtte!!!

I tillegg fortjener disse en takk:

Avdelingsleder Marianne L. Stokkan, avdeling for nukleærmedisin

Ellen Sjaastad og Jeanett H. Antonsen (for tilrettelegging og tid til å jobbe med oppgaven når arbeidsoppgavene tillot det), avdeling for nukleærmedisin

Overlege Thomas M. Keil, avdeling for nukleærmedisin

Medisinsk fysiker Oddbjørn Sæther, avdeling for bildetekniske tjenester

Mine arbeidskolleger på nukleærmedisin St Olavs hospital- uten deres forståelse og hjelp i arbeidshverdagen hadde ikke dette vært gjennomførbart, beklager at jeg de siste månedene har vært en smule fjern. En takk til klinikk for bildediagnostikk for økonomisk støtte til samlinger og studiepermisjon, samt bruk av ressurser og utstyr for å kunne gjennomføre oppgaven. I tillegg en stor takk Norsk Radiograf Forbund for økonomisk støtte til PC.

Og sist men ikke minst min familie; min mann og mine to barn- TUSEN TAKK for at dere har holdt ut med en utslitt kone og mamma som svarer de merkeligste ting på enkle spørsmål, og som kjefter og smeller til tross for at det muligens ikke har vært berettiget hver gang ;- ) Uten dere hadde jeg ikke klart å gjennomføre dette! Jeg lover at NÅ er det snart over og livet vender tilbake til «normalen» ☺

Else Marie Svinsås  
Sjetnemarka 4.desmeber 2019

# Innholdsfortegnelse

<b>1. INTRODUKSJON.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 PROSTATAKREFT.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 BILDEDIAGNOSTIKK VED PROSTATAKREFT.....</b>	<b>4</b>
1.2.1 Radiofarmaka .....	5
1.2.2 PET, positron emisjons tomografi .....	5
1.2.2 Hybride skannere .....	14
1.2.3 Attenuasjonskorreksjon .....	15
1.2.5 PET og overvekt.....	17
<b>1.3. Retningslinjer for Bildediagnostikk ved prostatakreft, nasjonalt og internasjonalt .....</b>	<b>18</b>
<b>1.4. PET ved prostatakreft .....</b>	<b>19</b>
1.4.1 PSMA-PET i diagnostikk av prostatakreft .....	19
1.4.2 Protokoller for PSMA-PET .....	22
<b>1.5. OPTIMALISERING AV PROTOKOLLER .....</b>	<b>26</b>
<b>2. PROBLEMSTILLING.....</b>	<b>28</b>
<b>3. MATERIAL OG METODE .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Pasientutvalg.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 PSMA injeksjon.....</b>	<b>32</b>
<b>3.3 PET/CT .....</b>	<b>32</b>
<b>3.4 PET/MR.....</b>	<b>32</b>
<b>3.5 PET rekonstruksjoner.....</b>	<b>33</b>
<b>3.6 Bildeanalyse .....</b>	<b>34</b>
3.6.1 Rekonstruksjonsmatrise på PET/CT .....	36
3.6.2 Valg av system ved høy BMI.....	36
3.6.3 Tid fra injeksjon til billedtaking .....	37
<b>3.7 Statistisk analyse .....</b>	<b>39</b>
<b>3.8 Etikk og personvern .....</b>	<b>40</b>
<b>4. RESULTAT.....</b>	<b>42</b>

<b>4.1 Hvilken rekonstruksjonsmatrise gir antatt best bildekvalitet av 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise ved <sup>18</sup>F-PSMA PET/CT for prostatakraft?.....</b>	<b>42</b>
4.1.1 Kvantitativ bedømmelse .....	42
4.1.2 Kvalitativ bedømmelse .....	43
<b>4.2 Har BMI betydning for hvilken modalitet som bør velges for <sup>18</sup>F-PSMA PET for prostatakraft? .....</b>	<b>45</b>
<b>4.3 Hva antas å være optimal tid fra injeksjon av <sup>18</sup>F-PSMA ved prostatakraft til start bildetaking på PET? .....</b>	<b>46</b>
<b>5. DRØFTING .....</b>	<b>49</b>
<b>5.1 Hvilken rekonstruksjonsmatrise gir antatt best bildekvalitet av 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise ved <sup>18</sup>F-PSMA PET/CT for prostatakraft?.....</b>	<b>49</b>
<b>5.2 Har BMI betydning for hvilken modalitet som bør velges for <sup>18</sup>F-PSMA PET for prostatakraft? .....</b>	<b>52</b>
<b>5.3 Hva antas å være optimal tid fra injeksjon av <sup>18</sup>F-PSMA ved prostatakraft til start bildetaking på PET? .....</b>	<b>56</b>
<b>5.4 Styrker og svakheter .....</b>	<b>58</b>
<b>6. KONKLUSJON .....</b>	<b>60</b>
<b>KILDER .....</b>	<b>61</b>
<b>VEDLEGG 1.....</b>	<b>1</b>
<b>VEDLEGG 2.....</b>	<b>2</b>
<b>VEDLEGG 3.....</b>	<b>3</b>
<b>VEDLEGG 4.....</b>	<b>6</b>
<b>VEDLEGG 5.....</b>	<b>7</b>

## Sammendrag

Bakgrunnen for studien var oppstarten av en ny undersøkelse ved ST Olavs hospital for pasienter diagnostisert med prostatakrefte. Hensikten er å fremme et forslag til standardisert og optimalisert protokoll for Positron emisjon tomografi, PET, kombinert med computertomografi (CT) og/ eller magnetisk resonans (MR) for denne pasientgruppen.

Problemstilling: Vurdere valg av rekonstruksjonsmatrise, valg av PET/CT eller PET/MR ved ulik Body Mass Index, og optimal tid mellom injeksjon og PET-opptak.

Metode: 30 pasienter fikk injisert en dose med  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 før PET/CT og PET/MR ble utført samme dag.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  fra utvalgte lesjoner ble målt for vurdering av rekonstruksjonsmatrise, og for optimalisering av tid mellom injeksjon og PET-opptak. En subjektiv visuell vurdering av lesjonene i begge matrisene ble utført. Standardavvik og mean counts målt i lever før beregning av koeffisient av varians, COV til vurdering av modalitet ved ulik BMI. For optimalisering av tid mellom injeksjon og PET-opptak ble  $\text{SUV}_{\text{max}}$  interpolert til fire utvalgte tidspunkt.

Resultater: Det er signifikant forskjell i  $\text{SUV}_{\text{max}}$  på 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise. Subjektiv visuell bedømmelse av PET-bildene viste også forskjell mellom matrisene. Ved  $\text{BMI} < 30$  var det ingen signifikant forskjell på COV på PET/CT og PET/MR. I gruppen  $\text{BMI} > 30$  er signifikant forskjell. Basert på gjennomsnittlig  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ser det ut til at  $\text{SUV}_{\text{max}}$  viser en synkende trend mellom 120 og 240 minutter.

Konklusjon: Anbefalt rekonstruksjonsmatrise er 400 x 400. Ved  $\text{BMI} < 30$  kan både PET/CT og PET/MR benyttes, ved  $\text{BMI} > 30$  anbefales PET/CT. Optimal tid mellom injeksjon og start PET-opptak er mellom 120 og 200 minutter.

## ABSTRACT

The background for the thesis was the initiation of a new study at St Olavs hospital for patients diagnosed with prostate cancer. The aim of the thesis is a proposal standardized and optimized protocol for positron emission tomography, PET, combined with computer tomography (CT) and/or magnetic resonance (MRI) for this patient group.

Objectives: Assessment of change in reconstruction matrix. Choice of modality at different Body Mass Index, and optimal time between injection and PET-scan.

Method: 30 patients were injected with one dose of  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 before PET/CT and PET/MR were performed on the same day.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  from selected lesions was measured for assessment of reconstruction matrix and for optimizing time between injection and PET-scan. A subjective visual assessment of the lesions of both matrixes was also carried out. Standard deviation and mean counts was measured in the liver before calculating coefficient of variance (COV) to assess which modality is best for different BMI. For optimizing time between injection and PET-scan,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was interpolated to four selected timepoints.

Results: There is a significant difference between the matrixes. Subjective visual assessment of the attenuated PET scans also showed a difference between the matrixes. At BMI <30 there was no significant difference in COV between PET/CT and PET/MRI. At group BMI > 30 there was a significant difference between COV in PET/CT and PET/MRI. Based on average  $\text{SUV}_{\text{max}}$  it appears that  $\text{SUV}_{\text{max}}$  has a decreasing trend between 120 and 240 minutes.

Conclusion: based on our results, the following are recommended: reconstruction matrix is 400 x 400. At BMI < 30 both PET/CT and PET/MRI can be used at BMI > 30 is recommended PET/CT. Optimal time between injection and start scan is between 120 and 200 minutes.

KEYWORDS: matrix, PET/CT, PET/MRI, Prostate cancer, PSMA,  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007,  $^{18}\text{F}$ , BMI

## 1. INTRODUKSJON

Prostatakraft er den hyppigste kreftformen blant menn i Norge. I 2016 ble cirka 5100 nye tilfeller diagnostisert, og omtrent 1050 menn dør av prostatakraft pr år (1). Antallet ny- diagnostiseringer har vært stigende siden 1990, og det antas at dette skyldes bedre diagnostikk og innføring av en blodprøve som måler mengde av prostataspesifikt antigen (PSA) i blodet. I diagnostisering av prostatakraft er bildediagnostikk sammen med PSA- blodprøve viktig (1). Ved hjelp av European Association of Nuclear Medicine (EANM), Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft og European Association of Urology: Guideline for Prostate cancer sine retningslinjer for prostatakraft og PET vil denne oppgaven resultere i et forslag til en standardisert og kvalitetssikret protokoll for <sup>18</sup>F- PSMA-1007 PET kombinert med CT og/ eller MR.

Rask teknologisk utvikling innen medisin og bildediagnostikk fører hele tiden til nye muligheter innen diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. Positron emisjons tomografi (PET) kombinert med computer tomografi (CT) (PET/CT), og / eller PET kombinert med magnetisk resonans (MR) (PET/MR), fremstiller fusjonerte bilder av organenes fysiologi og anatomi ved hjelp av et radioaktivt merket legemiddel, kalt radiofarmaka, og CT eller MR(2). Bildediagnostikk der man avbilder fysiologien i kroppen istedenfor anatomi, kalles molekylær bildediagnostikk, og omfatter både konvensjonell nukleærmedisin og PET. Ved molekylær bildediagnostikk kan man få nøyaktig karakterisering av sykdom (2). Det utvikles hele tiden nye radiofarmaka for bruk innen molekylær bildediagnostikk. Disse designes for å benyttes på spesifikke sykdommer, som for eksempel demens, prostatakraft, lymfomer og infeksjoner. I den senere tiden har et nytt radiofarmaka, Prostata spesifikt membran antigen (PSMA) som synes å være meget godt egnet til bildediagnostikk ved prostatakraft, blitt utviklet (3). PSMA er et transmembranprotein som forekommer i alle typer prostatavev, og kan



gjøres radioaktivt. Ved bruk av radioaktivt merket PSMA vil økt retensjon av radiofarmaka i cellen selv i små sykdomslesjoner muliggjøre bildediagnostikk. PSMA koblet sammen med radioaktivt fluor har fått det kommersielle navnet <sup>18</sup>F-PSMA - 1007. Dersom PSMA kobles til et egnet radioaktivt bærestoff, som for eksempel lutetium 177 (<sup>177</sup>Lu) kan den også benyttes til terapi (3). Når nye radiofarmaka utvikles er det viktig at protokoller for undersøkelsene standardiseres, optimaliseres og kvalitetssikres med tanke på strålevern, pasientsikkerhet og berettigelse (4, 5). For bildediagnostikk ved prostatakraft og bruk av <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET finnes det ennå ingen standardiserte retningslinjer i Norge.

## 1.1 PROSTATAKREFT

I tidlig stadium har prostatakraft ingen symptomer, men de to hovedsymptomene som opptrer hyppigst, er vannlatingsplager (kan også oppstå som følge av prostatahyperplasi (benign prostata sykdom)) og skjelettsmerter. Ved skjelettsmerter har sykdommen spredd seg til skjelettet og da også andre organer. Skjelettsmertene oppstår vanligvis i bekkenet og i nedre del av ryggen. I langt fremskredne tilfeller får pasientene de samme symptomene som ved andre kreftformer; utmattethet, vekttap, anemi, nedsatt almenntilstand og symptomer på nyresvikt. Symptomer på nyresvikt kan oppstå dersom svulsten har vokst inn i blære bunnen eller at spredning til lymfeknuter klemmer av urinlederne. I omtrent 10 % av krefttilfellene skyldes sykdommen arv, ellers er høy alder den viktigste risikofaktoren. De fleste tilfellene oppstår etter fylte 65år og sjelden før fylte 50år (1, 6).

Diagnostisering av prostatakraft gjøres ved klinisk undersøkelse (rektaleksplorasjon), blodprøver, bildediagnostikk og vevsprøver (biopsi) fra prostata. Hvilken behandling pasientene får er avhengig av stadium på sykdommen, i tillegg til alder og generell almenntilstand. For å gradere sykdommen benyttes en blodprøve som måler PSA. PSA produseres i prostata og skiller hovedsakelig ut i sæd, den har måleenhet ng/ml. En liten mengde skiller ut i blodet og kan måles på blodprøver. Dersom lekkasjen av PSA til blod er større enn

normalt vil det være et tegn på prostatakraft (7). Ofte vil en rask stigning i PSA være den eneste indikasjonen på prostatakraft da den ofte oppdages før symptomer oppstår. PSA- blodprøve regnes for å være et av de viktigste hjelpemidlene for å diagnostisere prostatakraft da den i tillegg til å påvise sykdommen kan være et nyttig hjelpemiddel til å bestemme hvor langt sykdommen har kommet. Ved lave PSA-verdier er det lav risiko for avansert sykdom, denne risikoen øker med stigende PSA- verdier. Ved stigende PSA-verdier i blodet skal pasientene følges opp med blodprøver jevnlig for å følge utviklingen. Rask stigning i PSA-verdier kan være et tegn på malignitet. PSA- verdien kan også stige ved godartede prostataplager (1).

I tillegg til PSA-blodprøve benyttes Gleason-score og TNM-kategorisering (8) for å beskrive sykdommen. Gleason score er det mest anvendte systemet for stadieinndeling av prostatakraft og tar utgangspunkt i hvordan kreftvevet avviker histopatologisk fra normalt prostatavev. Lav Gleason- score viser lav vevsintensitet. Ved lav Gleason-score avgjøres videre behandling avhengig av alder. Hos eldre vil man ofte bare følge sykdomsutviklingen uten aktiv behandling mens hos yngre vil man til tross for lav score starte aktiv behandling med det samme (9). For å karakterisere tumorstørrelser og eventuell spredning benyttes TNM- kategorisering, der T står for tumorlokalisasjon og størrelse, N står for spredning til lymfeknuter og eventuelt antall lymfeknuter som er affisert og M står for om sykdommen har metastasert til andre organer (8). Ut fra biopsi og blodprøveresultater avgjøres det hva som er nødvendig av videre bildediagnostikk (9), og ved hjelp av bildediagnostikk sammen med biopsi og blodprøvesvar kan kliniker benytte TNM-systemet og Gleason score for å beskrive lokal utbredelse og stadieinndeling.

Behandlingsalternativer for prostatakraft er aktiv overvåkning, kirurgi, strålebehandling og hormonell behandling. Hvilken type behandling som gis er avhengig av lokalisasjon, differensieringsgrad, alder på pasient og almenntilstand (8, 10). Dersom det er påvist prostatakraft uten spredning, og det er aktuelt med helbredende behandling vil en risikovurdering være avgjørende for hvilken

behandling pasienten får. Primærbehandling er aktiv overvåkning av PSA-nivåer, og oppstart av behandling avventes da til eventuell progresjon er påvist. Pasientene følges i dette stadiet tett av urolog. Dersom det er nødvendig med kirurgi, fjernes prostata. Strålebehandling gis til pasienter med lokal sykdom, og kan gis som ekstern eller intern strålebehandling. Strålebehandling gis også som sekundærbehandling mot operasjonsområdet dersom fjerning av prostata ikke gir tilfredsstillende fall i PSA-verdier, eller det blir påvist restvev. Endokrin (hormon) behandling gjøres med hormonhemmende preparater som bremser veksten av kreftcellene og bedrer symptomene. Hormonbehandlingen benyttes i tillegg for å redusere størrelse på tumor slik at den er mer egnet for strålebehandling og til behandling av mikrometastaser (6, 8). Kjemoterapi benyttes for å forlenge overlevelse ved palliativ behandling av metastatisk prostatakraft (6, 8). Som et ledd i flere pågående studier benyttes også kjemoterapi for å vurdere effekt i kurativ behandling (6, 8).

De fleste prostatasvulster vokser langsomt, det vil si at langt flere pasienter dør med prostatakraft enn av prostatakraft. Dersom pasientene får behandling er det 85 % overlevelse etter 5 år ved kreft bare i prostata, for pasienter med lokalavansert sykdom er det 75 % sjanse for overlevelse etter 5 år og pasienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunkt har gjennomsnittlig overlevelse på 3 år (11).

## 1.2 BILDEDIAGNOSTIKK VED PROSTATAKRAFT

Billediagnostikk som benyttes under diagnostisering og oppfølging av prostatakraft er hovedsakelig MR (6, 8). MR benyttes når pasienten har fått påvist forhøyet PSA, men negativ biopsi, samt til overvåkning av pasienter med lavrisiko kreft som bør følges opp tett (8). MR benyttes også for stadieinndeling og dersom pasientene får tilbakefall av prostatakraft etter behandling. Ved tilbakefall er også PET/CT anbefalt (8). I tillegg til MR benyttes også CT, transrektal ultralyd (UL) og skjelettscintigrafi. Transrektal UL har som oppgave å påvise områder med mistanke om prostatakraft og å angi nøyaktig lokalisasjon for biopsi (8).

Skjelettscintigrafi er kun indisert ved PSA over 20 ng/ml og ved høy risiko for kreft (8).

### 1.2.1 Radiofarmaka

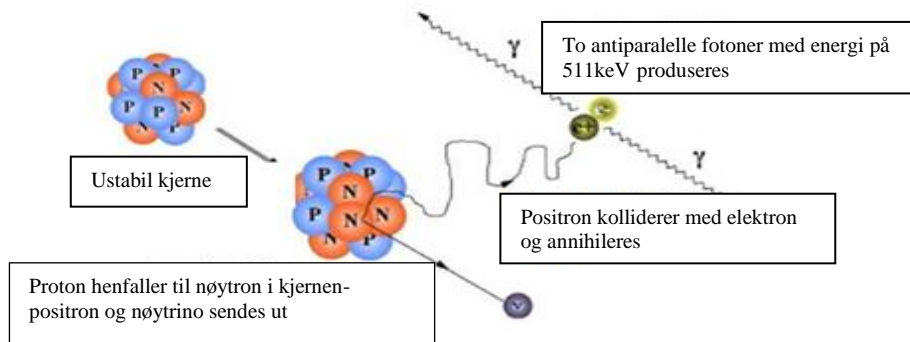
Radiofarmaka er et radioaktivt legemiddel som består av et sporstoff koblet sammen med en radionukleide. Radionukleiden sender ut den radioaktive strålingen som gir opphav til de nukleærmedisinske bildene som benyttes til diagnostikk (12). PET er bygd på samme prinsipp og benytter ofte Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ), koblet til et sporstoff for å fremstille organenes fysiologi og biologiske funksjon. Ut fra hvilken prosess man vil ha visualisert velger man ulike sporstoff. PET er ofte benyttet sammen med CT og MR for å synliggjøre fysiologi sammen med anatomi (2). I Norge er det pr i dag mest vanlig å benytte  $^{18}\text{F}$  – Fluorodeoxyglukose (FDG) til PET- undersøkelser, men det utvikles stadig nye radiofarmaka, og nye måter å utnytte cellenes metabolisme for å diagnostisere sykdommer (13). En av de nye lovende radiofarmakaene som er kommet for bruk ved diagnostisering og oppfølging av prostatakreft er  $^{18}\text{F}$ - PSMA-1007 (3). En review-studie fra 2019(14), som inkluderer 6 artikler og 645 pasienter i sin meta-analyse, konkludere med at  $^{18}\text{F}$ - PSMA-1007 kan påvise stigning i PSA allerede når PSA  $<0,5\text{ng/ml}$ , men at det fortsatt er behov for flere studier som kan versifisere resultatene (14). I tillegg kan PSMA benyttes til terapi dersom det kobles til  $^{177}\text{Lu}$  (3).

### 1.2.2 PET, positron emisjons tomografi

#### 1.2.2.1 PET teknologi

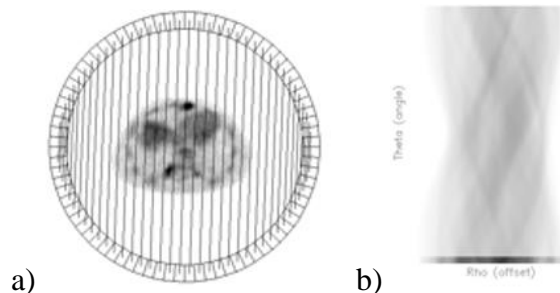
PET er basert på positron emisjon tomografi, og er en nukleærmedisinsk teknikk. Positron er en elementærpartikkel og elektronets motsetning. Positronet vil bare eksistere i et kort tidsrom selv om det i likhet med elektronet er en stabil partikkel. Positronet kan dannes på tre måter, enten ved par dannelse, radioaktiv desintegrasjon av atomkjerner ( $\beta^+$ aktivitet) eller ved desintegrasjon av andre elementærpartikler. Ved produksjon av radiofarmaka benyttes radioaktiv desintegrasjon (2). Radioaktiv desintegrasjon oppstår når et proton i atomkjernen spaltes til et nøytron og et positron. Positronet kolliderer deretter med et elektron. Begge partiklene blir tilintetgjort, så kalt annihilasjon. Som et resultat sendes det

ut to gammastråler. Disse gammastrålene sendes ut med en vinkel på 180 grader og en energi på 511keV (2)(Figur 1).



**Figur 1:** Prinsippet ved positron emisjon og interaksjon med vev. I en ustabil kjerne vil et proton henfalle til nøytron i kjernen og et positron og et nøytrino sendes ut. Positronet kolliderer med et elektron og annihileres. Dermed skytes to anti-parallel fotoner (gammastråler) med en energi på 511keV ut. Figur lånt og modifisert fra Maučec et al. (2013)(15).

PET-bildet produseres ved at gammastrålene fanges opp i en detektor- ring (Figur 2). Ved hjelp av linjen som oppstår mellom fotonene når de fanges opp av to detektorelementer, Line Of Response (LOR) (se Figur 2), kan det beregnes mellom hvilke to detektorelement annihilasjonen sannsynligvis oppstod. Virtuelle profiler per vinkel genereres ved å detektere og sortere treffene. LOR av de individuelle treffene utgjør et sinogram. Sinogrammet er deretter utgangspunktet for PET-bildet (16, 17).

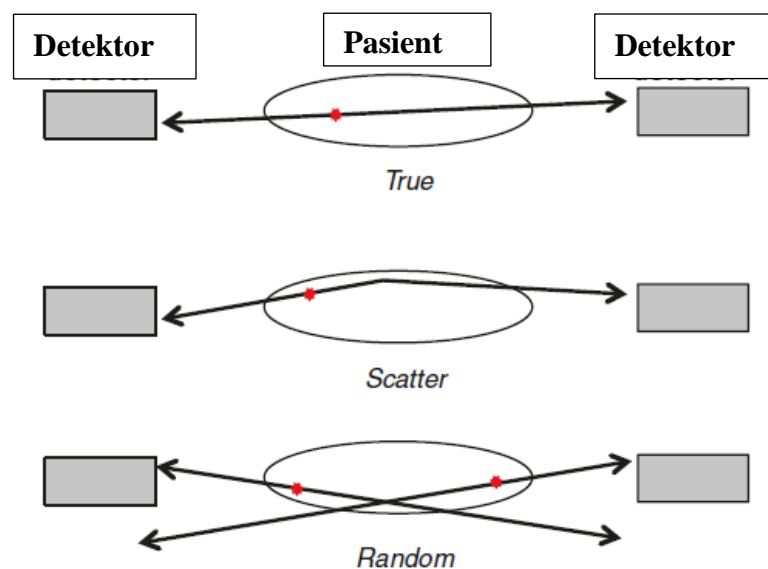


**Figur 2:** a) Viser detektorringen med pasient i isosenter, og Line Of Response, LOR, som oppstår mellom PET-detektorene i vinkel 0. Her vises bare en vinkel av LOR, men LOR vil oppstå for alle vinkler i detektorringen etter hvert som detektoren beveger seg rundt pasienten. b) Den mørke linjen nederst i

sinogrammet viser den korresponderende lokalisasjon av LOR i vinkel 0 overført til sinogrammet (figur lånt fra Kesner, A. (18)).

Med mange LOR mellom ett detektorpar skapes et høyt signal i sinogrammet. Dersom et treff skjer et annet sted enn midt på LOR vil den nærmeste krystallen i detektoren oppfatte treffet først. Forskjell i tid mellom de to treffene kan så benyttes til å bestemme hvor langs LOR treffet sannsynligvis skjedde. Dette kalles Time of Flight (TOF), og gir en bedre nøyaktighet for hvor på LOR annihilasjonen oppstod (16, 17). Det vil si at usikkerheten på hvor treffet oppstod kan kortes ned avhengig av tidsopløsningen på PET-detektoren, og man får som en følge av dette bedre bildekvalitet. Denne teknikken gir også bedre bildekvalitet hos større pasienter da det gir bedre nøyaktighet på hvor inne i pasienten treffet skjedde (17).

Det er tilfeldig hvor annihilasjonene oppstår og de deles inn i fire kategorier som benyttes til å produsere bildet. I Figur 3 vises tre av disse fire kategoriene. Den fjerde og siste kategorien multiple er utelatt.



**Figur 3:** Viser detektor og et snitt av et volum med de ulike Line Of Response som kan oppstå for detektortreff. Øverst vises sanne (True) treff, midten viser scattered (også kalt spredt stråling) treff og den nederste figuren tilfeldige (random) treff. Bare sanne (trues) treff gir en korrekt plassering av LOR. Figur lånt fra kapittel 8.1.3 side 175(19).

Avhengig av geometrien i systemet vil en del av scattered stråling fra de tre siste kategoriene også nå en detektor. Hendelsen blir dermed registrert som en feil i LOR og bidrar med støy i PET-bildet. For å filtrere bort støy som oppstår som følge av feilregistrering av LOR trengs spesifikke korreksjonsalgoritmer som benyttes etter selve PET-opptaket (16, 17). For å korrigere for scatter (spredt stråling) anvendes en metode som kalles «single scatter simulation». Metoden benyttes for å få en jevn fordeling av de spredte treffene (Kap 8.4.4 s 187 (19)). Korrigering av tilfeldige treff gjøres ved å sette et forsinket tidsvindu for treff på detektoren i tillegg til det normale (ønskede) treffvinduet (på PET 511keV). Tilfeldige treff antas å treffe detektorene litt senere enn de sanne treffene. Dermed vil de sanne treffene samles i det ønskede tidsvinduet, og tilfeldige treff vil samles i det forsinkede tidsvinduet og dermed være mulig å filtrer bort (Kap 8.4.5, s 187(19))

#### ***1.2.1.2 Rekonstruksjon av PET- opptak***

PET-skannere består av flere ringer med detektorelementer og PET-data kan tas opp i 2D og 3D. For 3D vil treff fra alle vinkler i det aksiale planet og oblique snitt av FOV benyttes for å danne et bilde og det kreves komplekse metoder for rekonstruksjon av data slik at man får et PET-bilde. PET-data samles i et sinogram som deretter rekonstrueres til et bilde som viser distribusjon av radiofarmaka (20). De vanligste rekonstruksjonsalgoritmene er filtrert tilbake projeksjon (FBP) og iterativ rekonstruksjon (IR) med ordered subset expectation maximization (OSEM) (20). Tidligere var FBP foretrukket metode da den har lavere krav til datakapasitet, og dermed er raskere enn iterativ rekonstruksjon. Med bedre teknologi og datakapasitet har iterativ rekonstruksjon blitt stadig mer vanlig (20). Denne har som mål å finne det beste estimatet av antall henfall i bildet. Dette gjentas til det estimerte bildet er likt det målte bildet. Ved hjelp av OSEM kan den iterative rekonstruksjonen gjøres raskere. OSEM deler det totale antallet projeksjoner i mindre deler kalt subsets. Hvert subset har samme antall projeksjoner. Når alle projeksjonene er delt inn i subsets brukes en maximum likelihood expectation maximization algoritme til å produsere et bilde (20).

Ved hjelp av muligheter point spread function (PSF) og time of flight (TOF) kan

bildekvaliteten forbedres (20). PSF er en Software-mulighet som reduserer utsmøring som følge av feilposisjonering av treff. Feilposisjonering av treff på detektoren skjer på grunn av variasjon i dybde på deteksjonen av treff inne i pasienten. Denne funksjon brukes ved rekonstruksjon som en del av rekonstruksjonsalgoritmen. PSF korrigerer også utsmøring av treff i kantene på det aksiale field of view (FOV). PSF forsterker kontrast slik at små lesjoner i ytterkantene av FOV blir tydeligere og mindre usmurte (19).

En bildematrix er bygd opp av pixler og/eller voxler, se Figur 4. En pixel er et todimensjonalt bildeelement med en tallverdi. Mange pixler med ulike tallverdier utgjør et 2D- bilde. Tallverdien sier noe om fargen/ gråtonen på pixelen (21). En voxel er et tredimensjonalt bildeelement som benyttes for å beregne volum, enten av et organ eller et område. Mange voxler med ulike verdier utgjør et 3D- bilde. Volumet av en voxel er avhengig av snitt-tykkelse, bildematrix og billedstørrelse. Voxelverdien sier noe om signalstyrken i bildet. Forholdet mellom signal og støy i et bilde påvirker bildekvalitet (21).



Figur 4: Figuren viser forskjellen på en pixel, som er et to dimensjonalt bilde-element, og en voxel, som er et tredimensjonalt bildeelement.

Bildekvaliteten påvirkes av matrisestørrelsen og Lodge et al. (2011) diskuterte i sin studie i 2011 betydningen av å øke matrisen fra 128 x 128 til 256 x 256. De konkluderte med at  $SUV_{max}$  økte med større matrise og at fordelene med  $SUV_{max}$  er best utnyttet i bilder med høy statistisk kvalitet (mange registrerte treff på detektorene) (22).

Valg av matrisestørrelse er viktig i denne pasientgruppen da det er vist at en  $PSA > 0,2 \text{ ng/ml}$  vil gi opptak i lesjoner (3, 14, 23-25). Med deteksjon ved så lave



PSA-nivåer kan det antas at det er meget små lesjoner som vil kunne vises på PET-bildene. Dermed vil en større matrise gi mindre voxler, og da også bedre deteksjon av små lesjoner. Til tross for mer støy vil voxelene ha en skarpere avgrensning.

### 1.2.1.3 Standardized Uptake Value (SUV)

En av de største fordelene med PET er muligheten for kvantifisering av mengde radiofarmaka gitt til pasienten. Disse kvantitative målingene har vist seg å være et godt og objektivt supplement i diagnostikk (19, 22). For å kvantifisere aktivitetsdistribusjon i pasienten benyttes standardized uptake value (SUV). SUV er et semikvantitativt mål som er nyttig for intrapasient sammenligning ved oppfølging av behandling (26). SUV er definert som forholdet mellom aktiviteten pr volum av et område av interesse (VOI) sammenlignet med aktiviteten i det totale kroppsvolumet (27, 28). SUV beregnes ved hjelp av ligning 1.

Ligning 1:

$$SUV = \frac{AC_{voi}}{Dose / vekt} \quad (1)$$

Der:  $AC_{voi}$  = aktivitetskonsentrasjonen i volum av interesse, VOI  
Dose = administrert dose henfallskorrigert for tid mellom injeksjon og start billedtaking  
Vekt = kroppsvekt i kilo

(29)

Som en referanse, hvis dosen er likt distribuert i hele kroppen ville SUV-verdien være tilnærmet lik 1.0 i VOI. SUV er en relativ verdi og påvirkes av flere faktorer som for eksempel:

- Pasientstørrelse og kroppssammensetning
- Tid fra injeksjon til måling
- Partiell volumeffekt (små lesjoner kan gi falskt SUV-verdi)
- Bakgrunnsaktivitet
- Ekstravasal injeksjon av dose
- Rekonstruksjon parameter;

- filtrert tilbakeprojeksjon (FBP) kan ha andre SUV-verdier enn ved bruk av iterativ rekonstruksjon
  - Antall iterasjoner påvirker SUV – verdien, på hotspots vil SUV øke med antall iterasjoner, og øker mest i de fem første iterasjonene.  $SUV_{max}$  øker stødige med flere iterasjoner.
- Attenuasjonskorreksjonsmetode

(2, 19, 28)

I en artikkel fra 1995 beskrives det at kvantifisering alltid har vært en utfordring innen nukleærmedisin, men at ved PET er det enda mer nødvendig å være klar over hvordan og hva som påvirker SUV-verdiene (28). Artikkelen konkluderte med at SUV var en ubrukelig verdi slik den da ble benyttet (28). Likevel får SUV mer og mer plass i PET- diagnostikk etter hvert som nye kvantifiseringsmetoder og bedre utstyr utvikles. SUV brukes ofte til å skille normalt og unormalt opptak av radiofarmaka (30). Ofte benyttes maksimum standardized uptake value,  $SUV_{max}$ , da denne verdien har flere fordelaktige attributter. Innen onkologi reflekterer  $SUV_{max}$  den mest metabolsk aktive, og sannsynligvis klinisk mest signifikante, delen av en masse. Den er også mindre følsom for partiell volumeffekt. En annen årsak til at den er mest brukt er at den er meget praktisk siden den kan benyttes uten spesifikke grenser for lesjonen. I tillegg har  $SUV_{max}$  høy reproduserbarhet uavhengig av hvem som måler i de samme bildene (22). I tillegg til  $SUV_{max}$  benyttes også  $SUV_{mean}$ , der  $SUV_{max}$  viser den høyeste voxelverdien i VOI, vil  $SUV_{mean}$  gjengi målinger fra flere voxler, og dermed være mindre følsom for støy i forhold til  $SUV_{max}$ . Målt  $SUV_{mean}$  vil variere ut fra hvilke voxler som er inkludert i gjennomsnittet og er dermed følsom for størrelse på VOI (31). Studier gjort på standardisering av PET-opptak og kvantitativ analyse av PET- opptak drøftet hvilke parametere som kunne standardiseres slik at man kunne få SUV-verdier som kunne sammenlignes ved bruk av ulike skannere (32, 33). Ved hjelp av NEMA NU2 som beskriver en metode for å standardisere protokoller/ skannere ble det drøftet at det til tross for forsøk på standardisering likevel ville oppstå forskjeller i SUV- verdier mellom de ulike skannerne. Forskjellene ville skyldes ulik pasientposisjonering, opptaksprotokoller, rekonstruksjonsalgoritmer og

innstillinger av skanner (32, 33). I 2009 kom Boellaard med en oppsummering av tidligere forskning gjort på disse faktorene og foreslo en standard for PET-opptak og kvantitative målinger. Det er i ettertid gjort mer forskning på området som bekrefter Boellards påstander. Disse inkluderer at posisjonering av pasienten vil kunne påvirke  $SUV_{max}$  som vist i en studie gjort i 2017 (34).  $SUV_{max}$  kan også variere med tid fra injeksjon til bildetaking, opptakstid pr bed-posisjon og statistisk kvalitet (22, 35). I tillegg til å måle SUV i VOI, kan også SUV måles i region of interest, ROI. En rekke studier har sett på effekt av hvordan ROI defineres, rekonstruksjonsmetode og støy i forhold til SUV (36-40). Til tross for at disse studiene er gjort med  $^{18}F$ -FDG, kan det antas at det også kan benyttes for andre radiofarmaka kombinert med  $^{18}F$ . Studiene viser at  $SUV_{max}$  øker med antall iterasjoner. Man får også økt støy.  $SUV_{max}$  øker også med tid mellom injeksjon og start PET-opptak opp til et visst punkt før den synker (36-40).

I denne studien vil  $SUV_{max}$  måles i lesjoner suspekter på prostatakreft. Demirci et al. (41) så i 2019 på om  $^{68}Ga$ -PSMA-11 hadde samme korrelasjon mellom økt  $SUV_{max}$  og malignitet ved prostatakreft og kortere overlevelse som tidligere studier har vist for FDG (35). Det ble konkludert med at  $SUV_{max}$  – verdier korrelerte signifikant etter hvilken gradering som var satt på primær tumor. Pasientene var delt inn i grupper etter PSA-verdier og median PSA-verdi var på 10,0ng/ml, og resultatet viser at PET/CT bidrar til å finne egnet biopsisted hos enkelte pasienter (41). Tyske forskere konkluderte i 2018 med at en  $SUV_{max}$ -verdi over 3,15 hos pasienter med primær prostatakreft betydde malignitet med en sensitivitet på 97 % og spesifisitet på 90 % (42).

#### **1.2.1.4 Støy i PET-bildet/ bildekvalitet**

Støy i bildene defineres som uønskede signaler som interfererer med prosessering eller måling av det ønskede signalet (17). Støy i PET-bildene avgjøres av antall registrerte treff, og er sterkt avhengig av hvilke korreksjoner og filter som benyttes (43)(s17). Støy reduseres på bekostning av romlig oppløsning. Generelt sett vil høyere injisert aktivitet gi bedre bildekvalitet, men kun opp til ett visst punkt på grunn av korreksjonen av tilfeldige treff (43). Hos større pasienter vil en kombinasjon av høyere dose og økt opptakstid pr bed-posisjon bidra til å redusere

støy og gi bedre bildekvalitet der kun en økning av dose gir samme effekt hos normalvektige pasienter (43). Støy i bildene kan påvirkes av faktorer som bruk av TOF, iterativ rekonstruksjon og endring i Full With Half Maximum, FWHM, ved en økning i FWHM vil SUV synke(43)(kap 2 s10-27). Sammen med Gaussfiltrering ved rekonstruksjon vil støy i bildene reduseres. Støy i bildene vil også være påvirket av matrisestørrelsen. Ved økning i matrisestørrelse vil pixelstørrelsen bli mindre, antall rekonstruerte treff pr pixel vil reduseres og bildekvalitet uttrykt ved SNR vil synke, og SUV-verdier vil øke. I tillegg til å påvirke støy i bildene vil disse faktorene også påvirke SUV-målingene(43).

#### *1.2.1.5 Coefficient of variance, COV*

Bildekvalitet har nær sammenheng med støy i bildene (44). Støy i bildene defineres som tilfeldige uønskede signaler som interfererer med prosessering eller målingen av det ønskede signalet(17). Støy i bildet kan påvirke detekterbarhet til lesjoner (45). En god måte å beskrive bildekvalitet på er å bruke coefficient of variance, COV, som er et mål for å beskrive støy i bildet (44). COV er uavhengig av enheter og viser forholdet mellom standardavvik, SD og mean counts i en måling. COV er relatert til signal-to noise-ratio (SNR) eller signal-støy-forhold på norsk. SNR (mean counts/ standardavvik) er et mål på hvor sterk støyen er i et bilde i forhold til signalstyrken. Støy kan motvirkes ved å øke antall counts, øke opptakstid pr bed-posisjon, gi pasienten høyere dose eller øke deteksjonseffektiviteten til skanneren (20) s127). Det kan også benyttes algoritmer som filtrerer bort uønsket støy. Lever benyttes ofte for evaluering av bildekvalitet da den antas å vise relativt høy akkumulasjon av radiofarmaka og er, dersom det ikke er påvist levermetastaser, et homogent organ (46, 47). Leveren antas å ha lik distribusjon av radiofarmaka uavhengig av gitt dose og type radiofarmaka(21, 48). Dersom man benytter et radiofarmaka med utskillelse via lever anbefales det å benytte milten til disse målingene (49, 50). Ved hjelp av standardavvik, SD, og mean counts fra VOI lagt i et homogent organ kan COV beregnes (44) ved hjelp av ligning 2.

Ligning 2:

$$COV (\%) = \frac{\text{standardavvik}}{\text{mean counts}} \times 100 \quad (2)$$

Der:

Standardavvik = standardavvik målt i organ

Mean counts = mean counts målt i organ

(44)

### 1.2.2 Hybride skannere

Ideen om å kombinere PET med CT eller MR så dagens lys tidlig på 1990-tallet (51). I starten bestod begge systemene av to separate systemer, en PET-del og en frittstående CT eller MR. Ved å kombinere modalitetene oppnådde man fordeler som ikke var mulige ved annen bildediagnostikk. PET benyttes i dag som oftest sammen med CT, men også sammen med MR i hybride skannere (51-54).

PET-opptaket på både PET/CT og PET/MR gjøres som "step and go" eller «flow». Ved «step and go» tas opptaket i det man kaller bed-posisjoner. For hver bed-posisjon akkumuleres counts i et fastsatt antall minutter slik at man har nok antall detekterte counts for å få gode bilder, før bordet flytter seg til neste bed-posisjon ((20) kap. 13 s244). Det er også overlapp mellom hver bed-posisjon. Overlapp er anbefalt da det øker sensitiviteten i kantene på hver bed-posisjon. I tillegg vil opptakstiden på skannet øke ((43)s 83). Dette vil påvirke både bildekvalitet og målinger som gjøres i bildene. Opptakstid pr bed-posisjon varierer fra skanner til skanner, leverandør til leverandør, og fra sykehus til sykehus etter hvilken bildekvalitet klinikere og fysikere ønsker. En PET - undersøkelse vil derfor variere i tid ((20), kap 13 s244).

Ved å kombinere PET med CT får man god detaljoppløsning fra CT kombinert med fysiologi fra PET (55). Som oftest kjøres PET/CT i to omganger. Først en lavdose CT fra skallebasis til midt på låret (helkroppsskann) i craniocaudal retning for presis anatomisk lokalisasjon og attenuasjonskorreksjon (se avsnitt om attenuasjonskorreksjon). Deretter tas PET-opptaket over samme område. Det er anbefalt å ta PET- opptaket i caudocranial retning. Dette gjøres da stråling fra urin

akkumulert i blæra kan overskygge funn i bekkenet siden PET- opptaket av bekkenområdet skannes en viss tid etter lavdose CT, det oppstår en uoverensstemmelse mellom blærefylling på lavdose- CT og på PET (43).

Dersom PET kombineres med MR fås høy bløtvevskontrast fra MR, sammen med den fysiologiske informasjonen fra PET. En annen fordel med PET/MR sammenlignet med PET/CT er at MR ikke gir ekstra stråledose til pasient siden den ikke benytter ioniserende stråling for å produsere bildene, men magnetisk resonans (56). Ved PET/MR tas opptaket på MR og PET samtidig, såkalt simultant, og ofte i craniocaudal retning. Når opptaket tas simultant vil man ikke få samme uoverensstemmelse på bildene som ved PET/CT. I lunge og lever kan man derimot få uoverensstemmelse når pasienten puster. Siden de to undersøkelsene kjøres samtidig vil dette være en større utfordring ved PET/MR enn ved PET/CT. PET/CT er derfor bedre egnet enn PET/MR i thorax (54).

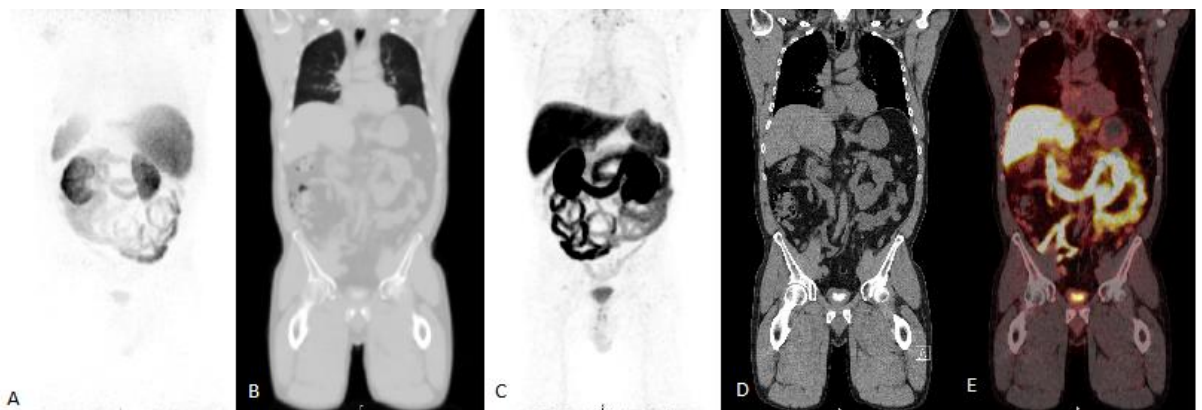
Tidligere forskning viser at hybrid bildedannelse som PET/CT, og nå også PET/MR, kan være til stor nytte innen staging og responseevaluering av en rekke sykdommer som for eksempel ved prostatakraft, lymfomer og melanomer (57). I tillegg viser flere studier som sammenligner PET/MR med PET/CT klinisk, at PET/MR kan gi lik diagnostisk verdi/ytelse som PET/CT (56-59). Flere studier gjort med NEMA-fantom konkluderer også med at PET/MR kan gi like god eller bedre diagnostisk bildekvalitet som PET/CT (58, 60-62) og Demir et al. (2018) (63) konkluderte i sin studie fra 2018 med at PET/MR er fire ganger så sensitiv som PET/CT ved deteksjon av lesjoner suspekter på prostatakraft.

### 1.2.3 Attenuasjonskorreksjon

Det er gjort flere studier (64-68) som tar for seg attenuasjonskorreksjonsalgoritmer for PET/MR og PET/CT, og det er derfor valgt og ikke inkludere attenuasjonskorreksjon som en del av denne studien. Det vil likevel bli gitt en kort innføring i attenuasjonskorreksjon på begge systemer, da det gjøres på ulike måter og har betydning for bildekvalitet.

Attenuering av stråling i ett materiale/vev innebærer at en viss mengde av strålingen absorberes i materialet/vevet. I pasienten skjer positronhenfall på ulike dybder, avhengig av hvor opptaket av aktivitet er. Attenuasjonskorreksjon er en algoritme som brukes på bildene for å korrigere for den strålingen som attenueres i pasienten. Jo lengre vei fotonene reiser i pasienten desto mindre stråling når frem til PET- detektoren. Uten denne korreksjonen synes derfor opptaket midt i pasienten lavere enn det egentlig er. Korreksjonen gjøres både på PET/CT og på PET/MR (2, 16, 17, 19, 20, 29, 51, 54).

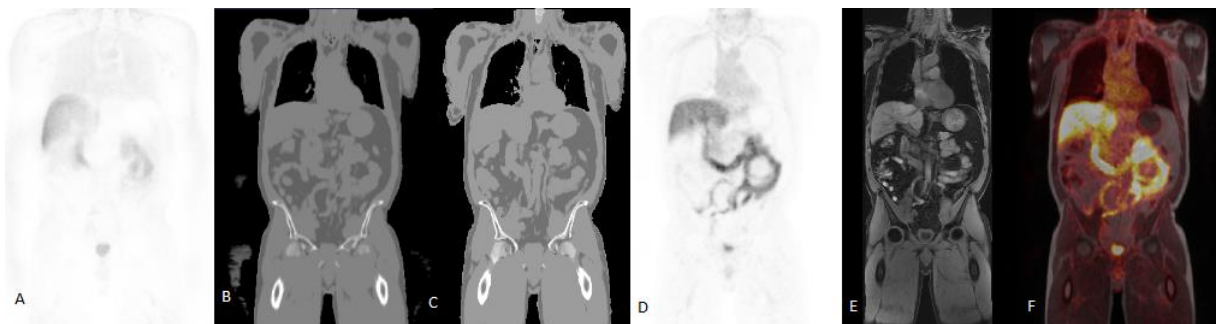
Ved PET/CT tas en CT med lav dose, over samme området som PET- opptaket er planlagt. Fra denne CT kan et attenuasjonskart (som kalles  $\mu$ -map) lages for korreksjon av PET-bildene. For å bruke CT- bildene for attenueringskorreksjon må disse transformere til attenuasjonsverdier for høyere energier (511 keV). En bilinear funksjon anvendes for å omforme CT- verdier til et estimat av attenuasjonskoeffisienter for de ulike vevstypene ved 511keV (16). Figur 5 viser de ulike rekonstruksjonene som gjøres med PET/CT ved St Olavs hospital.



**Figur 5:** Fra venstre mot høyre vises de ulike rekonstruksjonene som gjøres med PET/CT ved St Olavs hospital. a) Maximum Intensity Projection (MIP) av ikke-attenuert PET- opptak, b) attenuasjonskart, c) MIP av attenuasjonskorrigert PET-opptak, d) lavdose CT og e) fusjonert attenuasjonskorrigert PET med lavdose CT. (Bilder lånt fra St Olavs hospital)

En utfordring ved PET/MR har vært å finne riktig attenuasjonsalgoritme for å korrigere PET- bildene. MR avbilder ikke bein og attenuasjonskorreksjonen fra PET/MR inkluderer derfor ikke alle vevstypene. Dette kan bidra til kvantifiseringsproblemer i PET-bildene fra PET/MR (51). Det er til nå forsøkt flere

typer attenuasjonskorreksjon på PET/MR. På St Olavs hospital utføres attenuasjonskorreksjon på PET/MR på to måter. Den ene er atlas basert og den andre er basert på segmentasjon. Den segmentbaserte algoritmen baseres ofte på en dedikert MR-sekvens (Dixon) som etterfølges av segment-baserte algoritmer. Dixon-sekvensen produserer to faser; i-fase og motsatt-fase som ved postprosessering i tillegg gir et fett-fase-bilde og et vann-fase-bilde. Ut fra disse seriene kan et attenuasjonskart for attenuasjonskorreksjon beregnes. Tidligere har ikke denne metoden tatt hensyn til kortikalt bein, men nylig ble det utviklet en segmentbasert algoritme som også tar hensyn til dette. Den kalles hos Siemens for Caipi-HiRes og er den som er benyttet for attenuasjonskorreksjon på bildene brukt i denne oppgaven (69). En annen algoritme for attenuasjonskorreksjon som benyttes er et maximum likelihood of activity and attenuation, MLAA,-kart).MLAA-kartet kan brukes for å fylle inn områder som ligger utenfor MR-FOV, som for eksempel armene(51). Figur 6 viser de ulike rekonstruksjonene som gjøres på PET/MR ved St Olavs hospital. I figuren er både CaipiHires (for inkludering av bein) og MLAA (for inkludering av områder utenfor MR-FOV) attenuasjonskartene tatt med.



**Figur 6:** Fra venstre mot høyre vises de ulike rekonstruksjonene som gjøres med PET/MR ved St. Olavs hospital. a) PET-opptak som ikke er korrigerert for attenuasjon, b) MLAA- attenuasjonskart, c)  $\mu$ -map for attenuasjonskorreksjon d) attenueringskorrigerert PET opptak, e) standard T1-vektet MR serie og f) attenuasjonskorrigerert PET-opptak fusjonert med T1-vektet MR serie (bilder lånt fra St. Olavs hospital).

### 1.2.5 PET og overvekt

Det er gjort flere studier som tar for seg hvordan man kan optimalisere undersøkelsene for overvektige pasienter (44, 46, 70, 71). Majoriteten av disse



studiene er utført på  $^{18}\text{F}$ -FDG, og tar for seg både dosereduksjon ved å gi dose etter vekt (70), ulike rekonstruksjonsalgoritmer som bidrar til bedret bildekvalitet (71) og hvilke av faktorene økning i dose eller økning i opptakstid per bedposisjon som gir den beste bildekvaliteten (72). Til tross for at de fleste studiene er gjort med  $^{18}\text{F}$ -FDG kan man anta at resultatene av disse studiene kan brukes i studier med andre radiofarmaka som er koblet til  $^{18}\text{F}$ , til tross for ulike opptaksmekanismer og biodistribusjon. Overvekt påvirker bildekvalitet ved PET-opptak på grunn av høy attenuering i vev og mye scatter (47).

### 1.3. Retningslinjer for Bildediagnostikk ved prostatakraft, nasjonalt og internasjonalt

De internasjonale og norske retningslinjene sier i store trekk det samme, at bildediagnostikk er nyttig både til staging og oppfølging av pasienter med prostatakraft (6, 8, 55, 73).

De norske og internasjonale retningslinjene for bruk av bildediagnostikk ved prostatakraft sier begge at MR er nyttig til påvisning der PSA er forhøyet, men der biopsi er negativ. Det er også anbefalt ved lavrisiko kreft, samt ved pre operativ stadieinndeling med tanke lokalisering, størrelse og relasjon til omkringliggende strukturer. I tillegg er det anbefalt hos pasienter med mistanke om residiv etter radikal behandling (6, 8, 10). Som tidligere nevnt kan ultralyd, CT og skjelettscintigrafi kan også være nyttige hjelpe midler i diagnostisering, staging og oppfølging av prostatakraft. Pasienter med intermediaer eller høyrisiko sykdom bør ha lymfeknutevurdering ved hjelp av CT, MR, PET/CT eller disseksjon av lymfeknuter i bekkenområdet. Ved staging av metastatisk sykdom bør skjelettscintigrafi med technetium og en thorax/abdomen/bekken undersøkelse med CT, PET/CT eller helkropp MR undersøkelse benyttes (6, 10).

For PET/CT- PET/MR sier retningslinjene at kombinasjonen med PET og CT har vist seg å være et nyttig verktøy i utredning av ulike kreftformer (6, 8). De hevder videre at PET/MR så langt ikke er bedre enn MR i deteksjon og stadiebestemmelse av nyopptaget prostatakraft. For påvisning av lokalt residiv og/eller spredning etter radikal behandling ved biokjemisk residiv med rask PSA stigning ( $\text{PSA dt} < 6$

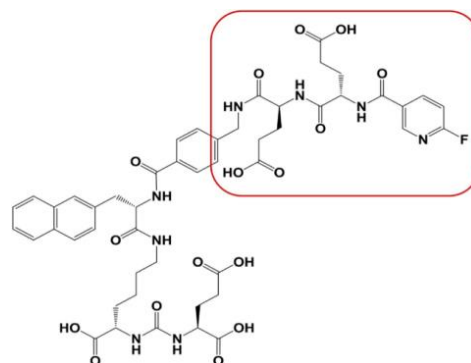
mnd) anbefales pr i dag  $^{18}\text{F}$ -choline PET/CT. Retningslinjene hevder også at svakheten med dagens PET/CT med  $^{18}\text{F}$ -cholin som radiofarmaka har vært for lav sensitivitet for oppdagelse av sykdom ved lave PSA verdier (<1-2 ng/ml) (6, 8).

PET-radiofarmaka som anbefales ved prostatakraft er  $^{11}\text{C}$ -cholin,  $^{18}\text{F}$ -cholin,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA og  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 (6, 8).

## 1.4. PET ved prostatakraft

### 1.4.1 PSMA-PET i diagnostikk av prostatakraft

Det er ennå et begrenset antall artikler som tar for seg  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 (Figur 7), som er den radiofarmaka som benyttes ved St Olavs hospital til diagnostisering og oppfølging av prostatakraft med PET. De fleste artiklene beskriver  $^{11}\text{C}$ -cholin PET og  $^{68}\text{Ga}$  PSMA-11 (PSMA-11 er det kommersielle navnet på PSMA koblet til  $^{68}\text{Ga}$ ), som så langt har vært de mest brukte radiofarmaka for avbildning av prostatakraft med PET. Forskning gjort på  $^{11}\text{C}$  utelukkes i denne studien, på grunn av at kort halveringstid gjør den uhensiktsmessig for bruk ved St Olavs hospital, til tross for at retningslinjene for prostatakraft og flere studier fremholder at  $^{11}\text{C}$ -cholin PET er godt egnet til PET diagnostikk ved prostatakraft (6, 74). Figur 7 viser kjemisk struktur av  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 med den radioaktive gruppen markert med rødt (75).



**Figur 7:** Kjemisk struktur av PSMA koblet til fluor18,  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007, med den radioaktive gruppen markert med rødt, Figur lånt fra (75).

PSMA er en type II membranprotein som opprinnelig ble karakterisert av murin monoklonalt antistoff (mAb) 7E11- C5.3. Proteinet (heretter bare PSMA) har en 3-parts struktur og PSMA-genet er lokalisert på den korte armen av kromosom 11 i en region som ikke slettes av prostatakraft. PSMA har kjent enzymatisk aktivitet og opptrer som en glutamat-preferert karboksypeptidase, det vil si at det kan spalte folat og glutamat (76, 77). PSMA egner seg godt for sammenkobling med radioaktivitet til både målrettet behandling og diagnostikk.

Radioaktivt merket PSMA binder seg med høy affinitet til det aktive ekstracellulære senteret og har derfor oppstått som en potensielt ny diagnostisk standard hevder en artikkel fra 2018 (24). Artikkelen beskriver videre at PSMA PET, her som  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA-11, har høy sensitivitet og spesifisitet for deteksjon av sykdom og at PSMA som sporstoff har vist lovende resultater både i forbindelse med staging og tilbakefall (24). PSMA har vist størst nytte hos pasienter med biokjemisk tilbakefall, altså pasienter som ikke viser tegn til tilbakefall ved annen bildediagnostikk, og da spesielt hos pasienter med lavt PSA-nivå (24). I en rekke artikler fra 2017 ble fordelene med  $^{18}\text{F}$ -PSMA -1007 over  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA-11 (her som generatorprodusert  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11) drøftet (24, 78-82). Artikkelen viser at det er mye å hente på videre studier av  $^{18}\text{F}$ -PSMA -1007 for å komme med en fullverdig anbefaling.

$^{68}\text{Ga}$ - PSMA-11 har noen ulemper sammenlignet med  $^{18}\text{F}$ -PSMA -1007, blant annet produseres den som oftest i generator, har kortere halveringstid og et ikke fullt så ideelt energispekter i forhold til  $^{18}\text{F}$ - PSMA-1007 (24).  $^{18}\text{F}$ - PSMA-1007 produseres i en syklotron og kan derfor produseres i større mengde enn  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA-11. I tillegg har  $^{18}\text{F}$ - PSMA-1007 lengre halveringstid (3).  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA kan også produseres i syklotron. De inkluderte studiene har kun sett på  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA produsert i generator kan det synes som da de all trekker frem mengde produsert radiofarmaka som en ulempe ved  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA.

I 2019 konkluderte Chen et al. (78) i sin preliminnære studie at  $^{18}\text{F}$ - PSMA-1007 er et godt alternativ til  $^{68}\text{Ga}$ - PSMA-11 spesielt ved bildeopptak etter 120 minutter

med tanke på lesjoner i bekkenet, men at økt akkumulasjon i lever vil kunne vanskeliggjøre deteksjon av eventuelle levermetastaser (78). En review (3) fra 2017 omhandler både fordeler og ulemper ved klinisk beskrivelse av PSMA PET. Artikkelen tar for seg PSMA koblet til både  $^{68}\text{Ga}$  og  $^{18}\text{F}$  og konkluderer med at PSMA PET i evaluering bør brukes med forsiktighet frem til flere studier er gjennomført til tross for at de fleste studier viser at PSMA som radiofarmaka, uavhengig av hvilken isotop den er koblet til, både er sensitiv og spesifikk for deteksjon av sykdom (3). Videre viser artikkelen at PSMA har vist mulighet for å kunne benyttes både til diagnostikk og til behandling. Siden PSMA i stor grad har identisk biodistribusjon og utskillelse uavhengig av hvilken radioaktiv isotop den er koblet (3) til velger vi derfor å inkludere forskningen som er gjort på både  $^{68}\text{Ga}$  og  $^{18}\text{F}$  for å ha et større sammenligningsgrunnlag (50).

Flere artikler tar for seg dosimetri og biodistribusjon (50, 74, 83). Normal biodistribusjon av  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 er opptak i lever, galleblære, milt, pankreas, spyttkjertler, nyrer, urinblære og tynntarmen.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 utskilles via lever og galleveier heller enn urinveier. I tillegg har  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 god clearance fra urin (50, 74, 84, 85). Dette regnes som en fordel da stoffet ikke vil bli værende i blære og kamuflere eventuelt malignt opptak i blæreområdet (50, 77) og har derfor gode evalueringsmuligheter av prostata (50, 74, 84, 85). En rekke andre artikler (50, 74, 83) viser også at PSMA har biodistribusjon som forventet i PSMA-utskillende organer, med rask utskillelse fra blodbakgrunn og høy akkumulasjonen i antatt primære og metastatiske lesjoner. Dette er en stor fordel for bildediagnostikk med PSMA (86). Det er utført dosimetri og  $\text{SUV}_{\text{max}}$  målinger i flere studier (50, 74, 84, 85) for å finne optimal tid fra injeksjon til start skann for  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. Artiklene synes å være enig om at forholdet mellom bakgrunn og opptak i lesjoner synes å være optimalt to til tre timer etter injeksjon. I 2015 (86) ble  $^{18}\text{F}$ -DCFPyl, (2-(3-(1-carboxy-5-[(6- $^{18}\text{F}$ -fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid) evaluert som radiofarmaka til bruk ved prostatakraft.  $^{18}\text{F}$ -DCFPyl binder seg til PSMA og kan benyttes til bildediagnostikk av prostatakraft (86). PET-skannet ble utført på GE Discovery PET/CT med ulike opptakstider per bedposisjon for dosimetri til biodistribusjon og akkumulasjon i organer og lesjoner. De konkluderer med at for dette radiofarmaka synes tumoropptaket å

være høyest mellom 90 og 150 minutter etter injeksjon (86). I 2019 gjorde Al-Daas et al. (2019) (83) en studie med 15 inkluderte pasienter som konkluderer med at det er liten forskjell på opptak av tracer mellom 60 minutter og 120 minutter i prostatakjertel og metastatiske lesjoner, men at opptak i blære er mindre ved 120 minutter. Dermed blir signalstøy-forholdet bedre sammenlignet med opptak etter 60 minutter og resultatet blir bedre tolknings-sikkerhet (83). Dette samsvarer med en studie gjort av Rahbar et al. (2018) (87) som så på biodistribusjon, tumoropptak og kinetisk aktivitet med start bildetaking med  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 ved 60 minutter og 120 minutter. De konkluderte med at opptak i blod, blære og glutealmuskelen var lav ved 60 minutter og sank signifikant opp mot 120 minutter (87). Opptak i lever, milt og nyrer steg signifikant i samme tidsrom, mens opptak i beinmarg forble stabilt. Kun en ekstra lesjon ble oppdaget visuelt ved 120 minutter sammenlignet med 60 minutter, mens  $\text{SUV}_{\text{max}}$  steg signifikant (87).

#### **1.4.2 Protokoller for PSMA-PET**

I 2017 publiserte EANM og Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI, en retningslinje for  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (79). I tillegg har EANM publisert en guide for teknologer som tar for seg bildetaking og terapi ved prostatakreft, guiden fokuserer mest på  $^{18}\text{F}$  sammen med FDG, men har også et kort avsnitt i kapittel 4, side 48, om PSMA til bildetaking og terapi (73). De viktigste parameterne i retningslinjen for  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT finnes i Tabell IV. Til tross for flere studier som viser at økt opptakstid pr bedposisjon gir bedre bildekvalitet ved overvekt enn en økning i dose, nevnes det ikke i retningslinjene fra EANM og SNMMI (79).

Retningslinjen fra EANM og SNMMI (79) ble benyttet som grunnlag for eksisterende protokoll ved St Olavs hospital for PET/CT. Retningslinjen tar ikke høyde for bruk av  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007, men St. Olavs hospital har tilpasset sin protokoll ut fra resultater fra andre studier gjort med  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007.

**Tabell IV:** Sammendrag av EANM og SNMMI's protokoll for <sup>68</sup>Ga- PSMA PET/CT versjon 1.0 (79)

<b>Parametere</b>	<b>Verdier</b>
<b>Dose MBq</b>	1.8-2.2MBq/ kg kroppsvekt
<b>Radiofarmaka</b>	<sup>68</sup> Ga- PSMA
<b>Tid fra injeksjon til billedtaking, minutter</b>	60 (0-100 kan gjøres)
<b>Seinbilder</b>	Ved behov
<b>Tid per bed, minutter</b>	2-4
<b>Område</b>	Skallebasis- lår
<b>Posisjonering</b>	Armene over hodet
<b>Faste</b>	Ja
<b>Hydrering</b>	Ja
<b>Blæretømming</b>	Ja
<b>Rekonstruksjon</b>	OSEM

De fleste artiklene fremhever at det er store forskjeller i protokoller for CT og MR mellom de ulike sentrene, men at en felles retningslinje fra EANM og SNMMI for <sup>68</sup>Ga PET/CT er publisert for å standardisere PET-opptaket ved prostatakraft (24). Tabell V viser systematiserte skannprotokoller fra utvalgte studier.

**Tabell V:** Et utvalg av studier som har undersøkt biodistribusjon, opptakstid og rekonstruksjonsmatriser benyttet for å finne en standardisert protokoll for PET med PSMA, inkludert de ulike isotopene som kan benyttes sammen med PSMA.

Studie	(86)	(75)	(50)	(24)	(88)	(25)	(80)	(87)	(77)
Årstall	2015	2017	2017	2017	2017	2018	2018	2018	2019
Antall inkluderte pasienter	8	10	10	IN	8	100	IN	40	IN
Dose i MBq	320MBq	IN	IN	1,8-2,2MBq/kg	IN	4MBq/kg	Gjennom snittlig 176MBq	4MBq/kg	4MBq/kg
Radiofarm aka	<sup>18</sup> F-DCFPyL	<sup>18</sup> F-PSMA-1007	<sup>18</sup> F-PSMA-1007	<sup>68</sup> Ga-PSMA	<sup>18</sup> F-PSMA-1007	<sup>18</sup> F-PSMA-1007	<sup>68</sup> Ga-PSMA	<sup>18</sup> F-PSMA-1007	<sup>18</sup> F-PSMA-1007
Tid fra injeksjon til billedopptak, i minutter	0-120	60-180	60 og 180	45-75	PET/CT 60 PET/MR 180	120	60	60 og 120	60 og 180
Tid pr bed, i minutter	Tre-delt: 1min 2min 4min	PET/CT-Flow-Motion	IN	IN	PET/CT - Flow-Motion PET/MR 4+ dedikert bekken-serie på 9 min.	3	IN	3	3
Hydrering	Ja	IN	IN	Ja	IN	IN	IN	IN	IN
Blæretømming	Ja	IN	IN	Ja	Ja	Ja	IN	Ja	Ja
Matrise	IN	200 x 200	200 x 200	IN	PET/CT 200 x 200 PET/MR IN	AL Siemens Healthineers	AL Siemens Healthineers	AL Siemens Healthineers	AL General Electric, GE
Rekonstruksjons-algoritme	IN	OSEM 2 IR, 21 subsets	OSEM 2 IR, 21 subset	IN	PET/CT: OSEM 2 IR 21subsets PET/MR : OSEM 3 IR, 21subsets			OSEM	
Filter/FWHM	IN	Gauss 5mm	Gauss 5mm	IN	PET/CT: Gauss/5mm PET/MR : Gauss/2mm				

PET= positron emisjons tomografi, PSMA= prostata spesifikt membran antigen, IN= ikke nevnt i artikkel, IR= iterasjoner, AL= matrise, rekonstruksjonsmetode, filter og FWHM er valgt ut fra anbefalinger gjort av leverandør for den aktuelle skanneren og protokoll, og er ikke videre utdypet i studien.

Tid fra injeksjon til billedtaking varierte fra 0 til 180 minutter. Hydrering av pasientene ble gjort for å minimere bakgrunnsopptak. Dersom pasientene ikke tømmer blære før skann vil den både gi større stråledose til omkringliggende vev samt at strålingen kan kamuflere malignt opptak i små lesjoner i nærhet til blæra (89). Tre av artiklene (50, 75, 88) tar for seg rekonstruksjons-parametere og benytter OSEM med 2 iterasjoner og 21 subsets. I tillegg til Gauss filtrering med 5mm FWHM og en matrise på 200 x 200. Den tredje artikkelen (88), en pilotstudie sammenligner PET/CT og PET/MR, og har inkludert en dedikert serie over bekkenet for å se om PET/MR på denne måten kan gi en god undersøkelse for prostatakreft (88).

En rekke studier (75, 80-82, 88, 90) sammenligner <sup>18</sup>F- PSMA-1007 PET/CT med <sup>18</sup>F- PSMA-1007 PET/MR eller multiparametrisk (mp) MR, ulike MR- serier benyttes, som for eksempel diffusjonsserier, perfusjonsserier og kontrastforsterkede serier i tillegg til mer generelle MR-serier (75, 80-82, 88, 90). I 2017 publiserte JNM en artikkel som sammenlignet mp MR med <sup>18</sup>F- PSMA-1007 PET/CT. Alle skann ble gjort på Siemens mCT Flow. Konklusjonen var at <sup>18</sup>F- PSMA-1007 PET/CT hadde litt bedre spesifisitet enn mpMR, mens mpMR hadde bedre sensitivitet på deteksjon av prostatakreft. Ved å kombinere PET og mpMR retrospektivt fikk de en bedre spesifisitet mens sensitiviteten ble marginalt mindre (75). I mai 2018 ble en artikkel (81) som så på dagens og fremtidens muligheter med PSMA PET på PET/CT og PET/MR publisert. Den sammenlignet PET/MR og PET/CT og hevder at PET/MR kan bidra med karakterisering av primær tumor da MR pr i dag er hoved valget av modalitet for detektering av prostatakreft (81). PSMA antas å ha litt høyere deteksjons sensitivitet over mpMR ved primær sykdom, og videre studier kan vise at PSMA PET/MR har bedre deteksjons sensitivitet enn modalitetene hver for seg. En annen signifikant fordel med PET/MR er at PET-opptaket vil være lengre enn ved PET/CT da MR-sekvensene som benyttes er tidkrevende. Dette antas også å gi bedre deteksjon av lesjoner, som er en fordel både ved primær staging og ved evaluering av biokjemisk tilbakefall. Hope et al. (66)drøftet i 2019 i sin workshop State of the art PET/MRI, at siden PET/CT pr nå tilbyr raske og sensitive undersøkelser for biokjemisk



tilbakefall er det usikkert hva PET/MR kan tilby bedre enn PET/CT for deteksjon av metastaser. Angående lokalt residiv har studier vist at PET/MR er litt bedre enn PET/CT og da spesielt ved bruk av dynamisk kontrast opptak. Det var også konklusjonen til Freitag et. al (2017) (88) og en annen studie gjort av Hope et al. i 2018, at lokalt residiv vil kunne oppdages ved bruk av kontrastforsterkede MR-serier (81, 88).

En studie (80) utført i Koblenz sammenlignet <sup>68</sup>Ga- PSMA PET/CT og PET/MR konkluderte med at til tross for at det er behov for flere og større studier på området, viste i deres tilfelle at PET/MR allerede synes lovende for å verifisere og tilføre sikkerhet til beskrivelser av PET/CT undersøkelser (80). I studien ble PET/MR helkropp utført cirka to timer etter injeksjon og rett etter PET/CT helkropp. MR-sekvensene ble kjørt simultant med PET-opptaket (80). En review-artikkel (90) fra 2018 hevder at kombinasjonen av strukturell multiparametrisk funksjonell og molekylær informasjon som man får ved å kombinere PSMA PET med MR kan være et gjennombrudd for evaluering av prostatakreft (90). Ulempen er utfordringen PET/MR har med attenuasjonskorreksjon. I tillegg peker artikkelen på at arbeidsflyt med tanke på protokoll må være optimalisert dersom PET/MR skal være likeverdig med PET/CT. De foreslår en standard PET-opptak på PET/MR på 60 minutter, uavhengig av når skannet starter, tidlig eller sent etter injeksjon. Og at MR-delen består av høyoppløselig T2-vektede serier kombinert med diffusjons-vektede serier og perfusjonsserier (90).

Felles for artiklene som sammenligner PET/CT og PET/MR ved prostatakreft er at de konkluderer med at videre studier er nødvendig for å se om <sup>18</sup>F- PSMA-1007 PET kombinert med MR kan være like optimal som <sup>18</sup>F- PSMA-1007 PET kombinert med CT.

## 1.5. OPTIMALISERING AV PROTOKOLLER

Alle prosedyrer som omfatter medisinsk bruk av stråling er lovpålagt å være berettiget og optimalisert (4, 5). I kapittel 3, § 13 i Lov om strålevern og bruk av stråling (Strålevernloven), LOV-2000-05-12-36; Berettigelse og optimalisering sier *“Medisinsk strålebruk skal utføres i samsvar med medisinsk anerkjente og forsvarlige*

*undersøkelses- og behandlingsmetoder, herunder ivaretagelse av strålevern.*" (5). Det betyr at det må vurderes om undersøkelsen er berettiget og derunder ta hensyn til at både pasientens og samfunnets nytteverdi, samt muligheten for å benytte andre teknikker, må vurderes (5). I Forskrift om Strålevern og bruk av stråling (Strålevernforskriften)(4). FOR-2016-12-16-1659, kapittel 6, utdypes berettigelse og optimalisering. § 39 (optimalisering) sier at virksomheten skal sørge for en tverrfaglig og kontinuerlig prosess for å optimalisere medisinsk bruk av stråling. Optimaliseringen skal gjøres opp mot nasjonale referanseverdier eller faglige anbefalinger, og på en slik måte at det er et balansert valg av metode, apparatur, utstyr og arbeidsteknikker (4). § 41 (prosedyrer) sier at det skal foreligge skriftlige prosedyrer for undersøkelser og behandling gjort med medisinsk bruk av stråling. Disse prosedyrene skal ivareta pasientsikkerheten og beskrive metoder og innstillinger av apparatur for gjennomføring av undersøkelse og behandling (4). Direktorat for strålevern og atomsikkerhet, DSA, har utarbeidet nasjonale retningslinjer i. Veileder 5; Medisinsk bruk av røntgen (revidert januar 2018) og MR apparatur (91) og Veileder 10; Nukleærmedisin (revidert september 2016) (92) som utdyper og forklarer lovteksten og forskriften. Også internasjonale interesseorganer for nukleærmedisin har kommet med forslag til hvordan protokoller kan bygges opp, optimaliseres og kvalitetssikres på best mulig måte. EANM har publisert Quality control of Nuclear Medicine Instrumentation and Protocol standardization som i kapittel 7 tar for seg optimalisering av PET/CT opptak og rekonstruksjoner (93). Ved hjelp av eksisterende lover, retningslinjer og tidligere studier vil oppgaven gi et forslag til en standardisert protokoll for <sup>18</sup>F-PSMA -1007.

## 2. PROBLEMSTILLING

Hensikten med oppgaven er å foreslå en standardisert og optimalisert protokoll for  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET på PET/CT og PET/MR ved St Olavs hospital. I tillegg er hensikten å komme med en anbefaling til hvilket system av PET/CT og PET/MR som er best egnet til overvektige pasienter. Oppgaven vil kun benytte på PET-delen av undersøkelsene for å foreslå en standardisert protokoll.

For å utvikle en standardisert og optimalisert protokoll ble følgende problemstillinger valgt:

1. Hvilken rekonstruksjonsmatrise gir best bildekvalitet av 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise ved  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 på PET/CT?
2. Har pasientens BMI betydning for bildekvalitet, og dermed valg av modalitet med  $^{18}\text{F}$ -PSMA PET-1007? Til å vurdere dette deles pasientene inn i tre grupper; BMI<25, BMI 25-30 og BMI> 30.
3. Hva er optimal tid fra injeksjon av  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 til start billedtaking på PET, uavhengig av om PET/CT eller PET/MR ble benyttet ved det aktuelle tidspunktet. Tidspunkt som er valgt er 120, 160, 200 og 240 minutter.

### 3. MATERIALE OG METODE

Design valgt for oppgaven er kvantitativ design. Det vil bli benyttet et ikke-eksperimentelt design. Ved ikke-eksperimentelt design samler forskeren data uten å introdusere behandling eller gjøre en forandring. Studien vil gjøre forskjellige sammenligninger, men med de samme deltakerne, og får da et "within-subject"-design (94) Studien vil være cross-sectional, da det vil gi den beste beskrivelsen av sammenhengene mellom variablene i fenomenet vi ønsker å studere på et gitt tidspunkt (94). Studien gjøres retrospektivt.

#### 3.1 Pasientutvalg

Totalt 61 pasienter med påvist prostatakraft eller mistanke om prostatakraft ble skannet med <sup>18</sup>F- PSMA- 1007 ved St. Olavs hospital fra 28. juni 2018 og frem til 30. april 2019. Det ble ikke innhentet signert samtykke fra de inkluderte pasientene da dette er en kvalitetssikringsstudie. Dette ble godkjent av NSD, se vedlegg 3. De inkluderte pasienten var henvist på grunnlag av mistanke om primær prostatakraft eller residiv av prostatakraft i form av forhøyet PSA- verdi påvist på blodprøver. Av disse ble totalt 30 pasienter inkludert i studien med følgende inklusjons – og eksklusjonskriterier:

Inklusjonskriterier:

- Undersøkt med PET/CT og PET/MR
- Henvist med mistanke om prostatakraft med kun stigende PSA som indikasjon, eller stigende PSA ( $PSA \geq 0,2$ ) etter behandling (kirurgi eller stråleterapi).
- Opptak av PSMA utover vanlig biologisk opptak ved granskning fra nukleærmedisiner og radiolog.

Eksklusjonskriterier:

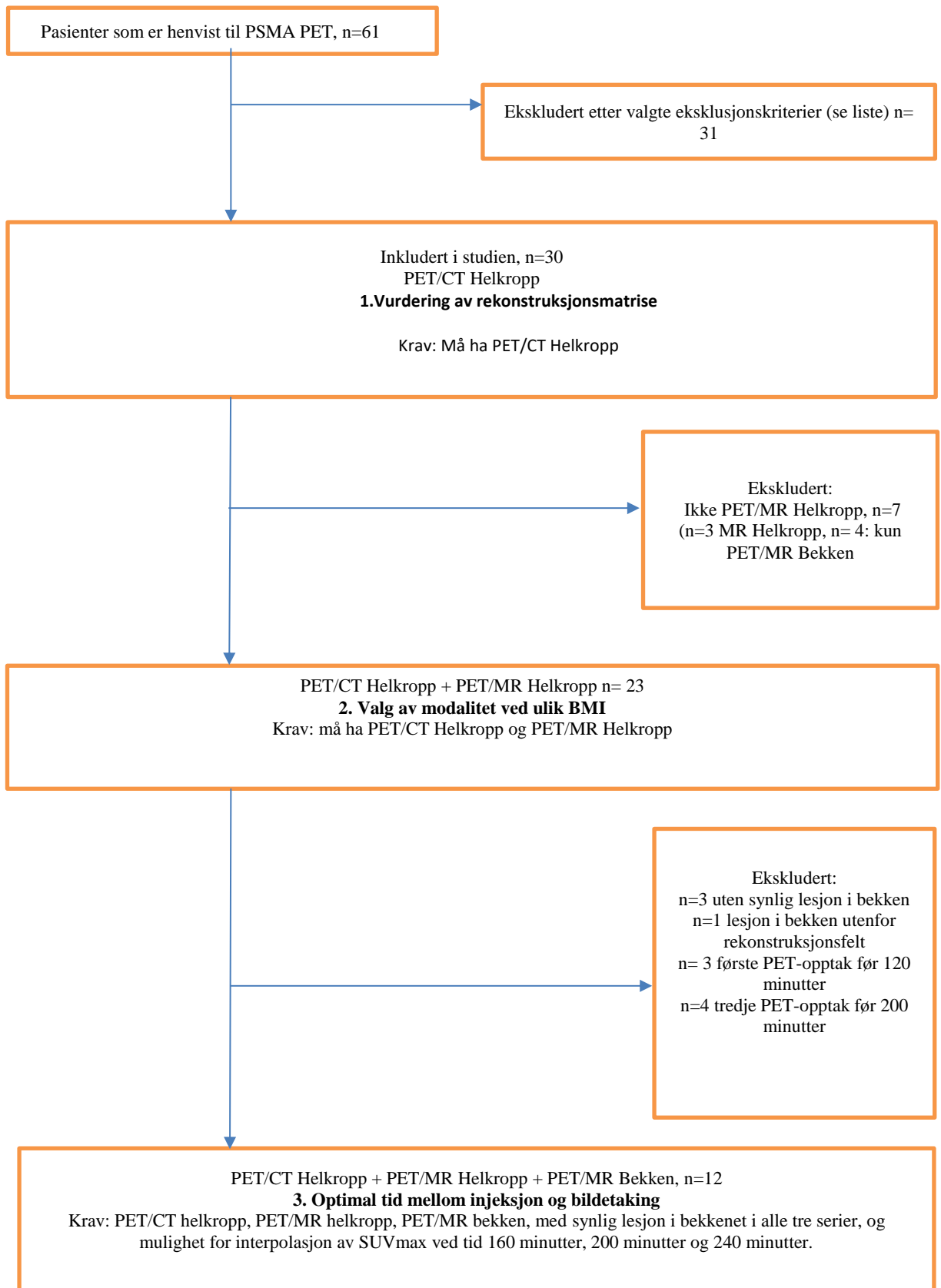
- Pasienter beskrevet av radiolog/nukleærmedisiner uten tegn til residiv
- Pasienter med kontraindikasjoner for MR
- Pasienter med <sup>18</sup>F-PSMA-1007-opptak som ikke er beskrevet som malignt.

<sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT og <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/MR ble utført samme dag. Da <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET er en ny undersøkelse ved sykehuset fikk pasientene i oppstartsfasen ulike skann-forløp grunnet utfordrende logistikk. PET/CT ble i de fleste tilfellene utført først, deretter PET/MR, mens i andre tilfeller ble MR eller PET/MR utført først med påfølgende PET/CT. En tredje kategori fikk først PET/MR, deretter PET/CT og til slutt enda en PET/MR. Se flytskjema i Figur 8.

En oversikt over gjennomsnitt, standardavvik og range for alder, høyde, vekt, BMI, PSA og injisert dose <sup>18</sup>F-PSMA-1007 og tid for start skann på PET/CT og PET/MR for alle 30 inkluderte pasienter vises i Tabell VII.

**Tabell VII:** Sammendrag som viser gjennomsnitt og område av alder, administrert aktivitet, høyde, vekt, BMI, PSA og tid fra injeksjon til bildetaking på PET/CT og PET/MR hos de 30 inkluderte pasientene.

Karakteristikk	Verdi
<b>Alder (år)</b>	
Gjennomsnitt +/- SD	67,1 ± 6,8
Område	53-79
<b>Administrert aktivitet (MBq)</b>	
Gjennomsnitt +/- SD	222,8 ± 33,5
Område	156-297,7
<b>Høyde</b>	
Gjennomsnitt +/- SD	179,4 ± 6,5
Område	167-192
<b>Vekt</b>	
Gjennomsnitt +/- SD	89,4 ± 13,3
Område	66-119,6
<b>BMI</b>	
Gjennomsnitt +/- SD	27,8 ± 4,3
Område	18,2-39,3
<b>PSA- nivå ved PET (ng/ml)</b>	
Gjennomsnitt +/- SD	3,2 ± 0,1
Område	0,1-16,9



Figur 8: Flytdiagram som viser logistikk og antall inkluderte pasienter i de ulike kategoriene.

### 3.2 PSMA injeksjon

Pasientene fulgte sykehusets vanlige forberedelsesprosedyre for PET med  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 (se Vedlegg 2) før PET undersøkelsene, med måling av høyde og vekt ved ankomst avdeling for nukleærmedisin. 24 av injeksjonene ble gjort med robot (Intego, Bayer). Seks pasienter fikk manuell injeksjon av  $^{18}\text{F}$  – PSMA da det oppstod tekniske problemer med injeksjonsroboten. Pasientene fikk injisert 2,5MB/kg kroppsvekt  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. Pasienten fikk kun injisert en dose med PET tracer før PET/CT og PET/MR undersøkelsene og pasienten ble bedt om å tømme blæren rett før hver PET-undersøkelse.

### 3.3 PET/CT

PET/CT-undersøkelsene ble utført på Siemens Biograph mCT (Siemens Healthineers, Erlangen, Tyskland). PET/CT er en helkroppsundersøkelse, og består av et lavdose CT-opptak i craniocaudal- retning, fra AC ledd og ned til midt på låret for bruk til attenuasjonskorreksjon, og et PET-opptak i caudocranial retning, fra midt på låret til AC-ledd. Hver bed-posisjon har en opptakstid på 3 minutter og en overlapp på 43 %. Dersom pasienten hadde BMI > 30 ble standard prosedyre ved St Olavs fulgt, som tilsier at opptakstiden per bed-posisjon økes til 3,5 minutter. Standard matrise som benyttes ved St. Olavs hospital for rekonstruksjon av PET-bilder på PET/CT er 256 x 256. I denne studien ble i tillegg 400 x 400 matrise benyttet. Krystallene i PET-detektoren måler 4.0 X 4.0 X 20 mm (95), og snittykkelse på lavdose CT for attenuasjonskorreksjon er 3,0mm. Skanneren har et aksialt FOV på 22,1cm og et transaksialt FOV på 70 cm (95, 96). Pasientene var posisjonert på ryggen med armene over hodet og ble bedt om å puste rolig under hele skannet. Tidsintervallet mellom injeksjon av  $^{18}\text{F}$ -PSMA og start skann på PET/CT var på gjennomsnittlig 123,4 minutter (108-171 minutter). I denne studien ble kun CT-bildene som ble benyttet til attenuasjonskorreksjon av PET bildene og de attenuasjonskorrigerte PET bildene benyttet.

### 3.4 PET/MR

PET/MR ble utført på Siemens Biograph mMR (Siemens Healthineers, Erlangen, Tyskland), der PET- opptaket og MR opptaket skjer simultant. PET/MR er en helkroppsundersøkelse, og inneholdt 4 bed-posisjoner med 6 minutter opptakstid

per bed-posisjon, fra isse og til midt på lårene. Overlapp per bed-posisjon var 23 %. Aksialt FOV er 25,8 cm og transaksialt FOV er 58,8 cm (69).

For hver bed-posisjon ble det utført en Caipi-HiRes- sekvens for attenuasjonskorreksjon av PET-bildene i tillegg til dedikerte MR sekvenser. Etter helkroppsundersøkelsen fikk 23 av pasientene i tillegg et dedikert PET-opptak over bekkenet med egnede MR- sekvenser. PET-opptaket i den dedikerte bekkenserien var på 10 minutter for alle pasientene. 4 av pasientene fikk kun en PET/MR av bekkenet, og tre pasienter fikk kun en MR-undersøkelse uten PET-opptak. Dette ble gjort av logistiske årsaker. Pasientene lå på ryggen med armene ned langs siden og pustet rolig i alle bed-posisjonene bortsett fra i thorax og abdomen, hvor korte "hold pusten"-serier gjennomført. For start av undersøkelse på PET/MR var oppstartstid gjennomsnittlig 153 minutter (10-254 minutter) etter injeksjon. I denne studien ble kun MR-bildene som ble benyttet til attenuasjonskorreksjon av PET-bildene og de attenuasjonskorrigerte PET- bildene benyttet.

### 3.5 PET rekonstruksjoner

PET-bildene fra PET/CT ble rekonstruert med 2 iterasjoner og 21 subsets for 256 x 256 matrise, og 3 iterasjoner og 21 subsets for 400 x 400 matrise. Pixelstørrelse for 256 x 256 matrisen og 400 x 400 matrisen var på henholdsvis 3,18mm og 2,04 mm. For begge matrisene ble TrueX, TOF (TrueX og TOF kalles hos Siemens for ultra high definition (HD)- PET), scatterkorreksjon, volumskalering og Gauss filtrering med 4 mm FWHM benyttet. Zoom i bildene var satt til 1. Bildene ble attenuasjonskorrigert med lavdose CT.

På PET/MR ble PET-bildene rekonstruert med 3 iterasjoner, 21 subsets for 344 x 344 matrise (matrisen benyttes som standard ved PET/MR på St. Olavs hospital). Pixelstørrelsen for 344 x 344 matrisen er 2,03mm. Det ble benyttet scatterkorreksjon og PSF, volumskalering og Gauss filtrering med 4mm FWHM. Bildene ble attenuasjonskorrigert med CaipiHiRes- attenuasjonskart fra MR.



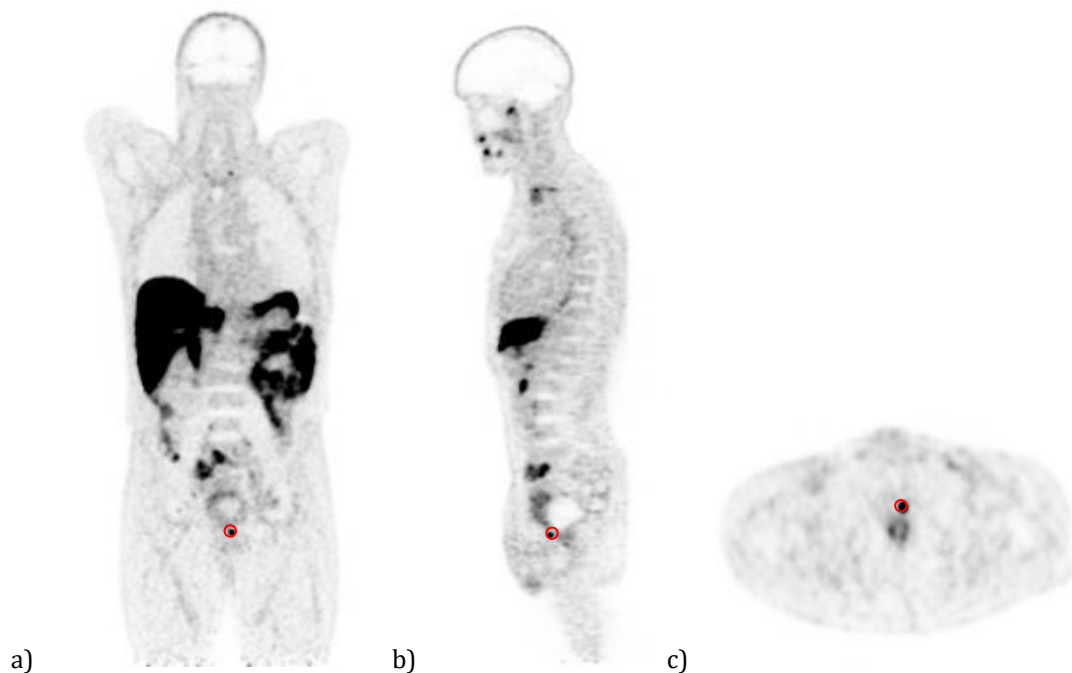
### 3.6 Bildeanalyse

Analyse av aidentifiserte attenuasjonskorrigerte PET-bilder ble utført i MM Oncology, SyngoVIA software (versjon VB30A\_HF91; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

For å velge ut lesjoner med antatt patologisk opptak av  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 til denne masteroppgaven ble de kliniske vurderingene utført av nukleærmedisiner og radiolog benyttet. Dette var lesjoner beskrevet som funn suspekter på primær kreft, tilbakefall eller maligne lymfeknuter. Nukleærmedisiner og radiolog vurderte i fellesskap PET-opptaket fra de attenuasjonskorrigerte bildene fra 256 x 256 matrisen på PET/CT og PET/MR bildene. Basert på den kliniske beskrivelsen, ble det av tekniker foretatt et utvalg av to relativt små antatt maligne lesjoner per pasient. Dette var lesjoner som var beskrevet av nukleærmedisiner og radiolog og som var mulig å se i alle datasett. Noen av pasientene hadde kun en beskrevet malign lesjon, disse ble likevel valgt inkludert. Totalt ble 30 pasienter med en eller flere maligne lesjoner inkludert. 7 pasienter hadde antatt maligne lesjoner utenfor bekkenet, men ble inkludert for å undersøke hvilken matrise som er best egnet for rekonstruksjon og til å vurdere hvilken skanner som er best egnet i de ulike BMI-gruppene 23 pasienter hadde antatt maligne lesjoner i bekkenet Kriteriet for utvalg var at lesjonene skulle være synlig i alle tre plan, coronalt, sagittalt og aksialt, og at de skulle være synlige både på de attenuasjonskorrigerte PET-bildene fra PET/CT og fra PET/MR uavhengig av matrisestørrelse og tid fra injeksjon. Videre ble følgende valg tatt for å besvare problemstillingene: For valg av matrise ble en lesjon valgt ut til måling av  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , kriteriet var at den skulle være beskrevet som malign og være synlig i begge matrisene, uavhengig av lokalisasjon. For valg av modalitet ved BMI ble PET-bildene fra Helkropp PET/CT og Helkropp PET/MR benyttet da målingene ble gjort i lever. For optimal tid mellom injeksjon og start bildetaking ble det valgt ut to små lesjoner i bekkenet fra Helkropp PET (uavhengig av modalitet, 400 x 400 matrise på PET/CT og 344 x 344 matrise på PET/MR) og to små lesjoner i bekkenet fra Bekken PET (PET/MR). For alle 30 inkluderte pasienter ble følgende målt ved å sette en manuell VOI i tumor/lesjon og lever (Figur 9):

- $\text{SUV}_{\text{max}}$  i alle de utvalgte lesjonene for:

- 256x256 matrise PET/CT (n=30)
- 400x400 matrise PET/CT (n=30)
- SUV<sub>max</sub> i to utvalgte lesjoner for:
  - 344x344 matrise PET/MR (n=23)
    - Av disse 23:
      - Målt på Helkropp PET (n=23)
      - Målt på Bekken PET (n=19)
- Subjektiv visuell bedømming i alle utvalgte lesjoner for:
  - 256x256 matrise PET/CT(n=30)
  - 400x400 matrise PET/CT(n=30)
- SD og mean counts til beregning av COV i PET-bildene målt i VOI lagt i lever
  - 400x400 matrise PET/CT (n=23)
  - 344x344 matrise PET/MR (n=23)



**Figur 9:** Fra venstre mot høyre viser hvordan VOI ble lagt rundt lesjoner av interesse a) coronal attenuasjonskorrigert rekonstruksjon av PET-bilde b) sagittal attenuasjonskorrigert rekonstruksjon av PET-bilde og c) aksial attenuasjonskorrigert rekonstruksjon av PET-bilde. Lesjonen skulle være synlig i alle tre plan (bilder hentet fra St Olavs 11/3-19)

### **3.6.1 Rekonstruksjonsmatrise på PET/CT**

For å vurdere den beste rekonstruksjonsmatrisen i PET/CT bildene ble det utført både en kvantitativ og en kvalitativ vurdering. Hos alle de inkluderte pasientene og i begge matrisene ble det valgt ut en lesjon beskrevet av nukleærmedisiner og radiolog som suspekter på prostatakraft. Alle de 30 inkluderte pasientene fikk PET/CT Helkropp, og alle ble inkludert for vurdering av hvilken bildematrix som gir best bildekvalitet av 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise. Det ble målt  $SUV_{max}$  i den utvalgte lesjonen sammen med en visuell bedømmelse av hvor godt den utvalgte lesjonen syntes på de to matrisene.

#### ***3.6.1.1 Kvantitativ bedømming rekonstruksjonsmatrise***

$SUV_{max}$  ble målt ved at VOI ble plassert manuelt over den utvalgte lesjonen i begge matrisene. VOI ble kopiert og lagt inn i alle rekonstruksjonene for at målingene skulle bli så nøyaktig som mulig. Størrelse på VOI ble bestemt ut fra størrelse på lesjonen.

#### ***3.6.1.2 Kvalitativ bedømming rekonstruksjonsmatrise***

Undertegnede utførte en subjektiv visuell bedømming av hvor godt den største av de utvalgte lesjonene var synlig i de to ulike rekonstruksjonsmatrisene, 256x256 og 400x400, benyttet på PET/CT bildene. Den visuelle bedømmelsen bestod av å se hvor tydelig man så lesjonen, og hvor klar avgrensingen var. Den visuelle bedømmelsen ble gradert fra 1 til 4, der 1 er vises ikke på noen av matrisene, 2 vises på begge matrisene, og 3 klarere avgrensing på lesjonen på 400 x 400 matrisen og 4 vises kun på 400x400 matrise.

### **3.6.2 Valg av system ved høy BMI**

Til å vurdere hvilken skanner som er best egnet i de ulike inndelingene av BMI ble 23 pasienter inkludert. I denne delen av oppgaven ble det målt SD og mean counts i lever på de 23 inkluderte pasientene for beregning av COV. Det ble gjort 46 målinger, 23 målinger fra lever på PET/CT Helkropp og 23 målinger fra lever på

PET/MR Helkropp. Lever ble valgt for disse målingene da det er anbefalt at de gjøres i et organ med antatt homogent opptak av radiofarmaka.

SD og mean counts ble hentet ved manuell plassering av VOI (volum tilnærmet  $50,0\text{cm}^3$ ) i lever hos alle de 23 inkluderte pasientene. Ved hjelp av SD og mean counts ble COV beregnet ved hjelp av ligning 3, og sammenlignet for de to modalitetene. For denne målingen ble PET- bildene rekonstruert med  $400 \times 400$  matrise på PET/CT og fra PET- bildene med  $344 \times 344$  matrise på PET/MR benyttet.  $400 \times 400$  rekonstruksjonen fra PET/CT ble valgt for denne sammenligningen da den er nærmest PET/MR matrisen. Se Figur 10 viser eksempel på hvordan VOI ble lagt i lever PET-opptaket fra begge modalitetene.



**Figur 10:** Eksempel på hvordan VOI ble lagt i lever på PET-opptakene på begge modalitetene for uthenting av SD og mean counts for beregning av COV.

### 3.6.3 Tid fra injeksjon til billedtaking

For å vurdere optimal tid mellom injeksjon og start PET-opptak ble først 19 pasienter inkludert. Dette var pasienter som hadde PET/CT Helkropp, PET/MR Helkropp og PET/MR Bekken, til tre ulike tidspunkt, og som hadde en synlig og målbar lesjon i bekkenet. 11 av 30 pasienter ble ekskludert. Av disse fikk tre pasienter en ren MR-undersøkelse før injeksjon, fire pasienter fikk kun PET/MR av bekkenet (hadde dermed bare to PET-opptak), tre pasienter ble ekskludert på grunn av at de ikke hadde funn av målbar lesjon i bekkenet og en pasient ble ekskludert da utvalgte lesjon var utenfor rekonstruksjonsfelt på PET-opptaket av bekkenet (se flytdiagram i Figur 8).

Til å bedømme dette ble  $SUV_{max}$  fra to beskrevne antatt maligne lesjoner i PET-opptaket i bekkenet fra 400 x 400 matrisen på PET/CT sammenlignet med samme lesjoner i bekkenet fra 344 x 344 matrisen på PET-opptaket både ved helkropp og bekken fra PET/MR, da disse opptakene er gjort til ulike tider. Det ble målt  $SUV_{max}$  i lesjonene til de tre ulike tidene, T1, PET/CT Helkropp (120 minutter), T2 PET/MR Helkropp (gjennomsnittlig 182 minutter) og T3 PET/MR Bekken (gjennomsnittlig 222 minutter). Deretter ble  $SUV_{max}$  ved tid, T2 og tid, T3 satt relativ til  $SUV_{max}$  ved tid, T1, 120 minutter, ved hjelp av ligning 3. Videre ble  $SUV_{max}$  interpolert for å finne  $SUV_{max}$  ved tid 160 minutter og tid 200 minutter ved hjelp av ligning 4 for å forsøke å besvare problemstillingen. Valget av disse tre tidspunktene ble gjort da de ligger mellom de reelle tidene det er gjort skann ved. Disse valgene medførte at sju pasienter til ble ekskludert for interpolasjon av  $SUV_{max}$ . Sju pasienter ble ekskludert. Tre hadde første opptak før 120 minutter og fire pasienter hadde opptak tre før det var gått 200 minutter. 12 pasienter ble inkludert til denne delen. Ligning 3:

$$\text{Relativ } SUV_{max} = \frac{SUV_{max} n}{SUV_{max} T1} \quad (3)$$

Der:

$n$  =  $SUV_{max}$ -verdi hentet fra PET-opptaket ved tid 2,  $T_2$ , eller  $SUV_{max}$ -verdi hentet fra PET-opptaket ved tid 3,  $T_3$ .

$SUV_{max} T1$  =  $SUV_{max}$ -verdier hentet fra PET-opptaket ved tid 1,  $T_1$ .

Deretter ble  $SUV_{\max}$ -verdiene interpolert til tid 160 minutter, 200 minutter og 240 minutter ved hjelp av ligning 4.

$$y = kx + m \quad (4)$$

Der:

$y$  = interpolert  $SUV_{\max}$

$k = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1}$

$m = y_1 - k \cdot x_1$

$x$  = tid, 160 minutter eller 200 minutter

$x_1$  = relativ  $SUV_{\max}$  ved 120 minutter eller  $T_2$

$x_2$  = relativ  $SUV_{\max}$  ved  $T_2$  eller  $T_3$

$y_1$  = tid 120 minutter eller tid ved  $T_2$

$y_2$  = tid ved  $T_2$  eller  $T_3$

### 3.7 Statistisk analyse

For å belyse problemstillingen benyttes beskrivende statistikk. Statistikk kan være beskrivende eller differensiell. Beskrivende statistikk benyttes for å beskrive og syntetisere data. Differensiell statistikk benyttes for å estimere populasjonsparametere fra datasett (94). Microsoft Excel ble benyttet for statistisk analyse av resultatene. Som statistikk ble Shapiro Wilks-test, student-t test og Wilcoxon Signed rank- test benyttet. Shapiro Wilks er en normalitetstest for å kontrollere om de to målingene er normalfordelt. Dersom målingene ikke er normalfordelt kan Wilcoxon Signed Rank test benyttes. Den er en ikke-parametrisk test som benyttes for å sammenligne to parede målinger dersom målingene ikke er normalfordelt (97). Student t-test, også kalt en paret to utvalgs t-test, kan benyttes når datasett er paret og avhengig, for eksempel samme gruppe pasienter men to ulike tidspunkt for undersøkelse (før eller etter) eller to ulike behandlinger (98). Ved student t-test har vi to målinger gjort på et individ som alle er uavhengige av hverandre, og som antas å komme fra hver sin normalfordeling. Denne metoden er valgt for å se om tallmaterialet studien inneholder kan generaliseres, og besvares ved hypotesetesting. For å gjøre denne typen test sier Aalen (98), 2006 s.192) at følgende forutsetninger må være oppfylt; det må være uavhengighet mellom de to gruppene, målingene må kunne antas å være normalfordelt og spredning, uttalt ved standardavvik, må ikke være veldig forskjellig i de to gruppene (98).

For å vurdere hvilken matrise som er best egnet rent statistisk, ble en Shapiro Wilks test utført for å se om datamaterialet var normalfordeling, det ble videre utført en student t-test og en Wilcoxon Signed Rank test. Til vurdering av hvilke skanner som er best egnet i de ulike BMI-gruppene ble det valgt å gjøre en Shapiro Wilks test for normalfordeling av datamaterialet og en student-t test.

Følgende hypoteser ble satt for problemstilling en og to:

1. Forskjell i de to matrisene:

- a.  $H_0$ = det er ingen forskjell mellom 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise.
- b.  $H_a$ = det er forskjell mellom 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise.

Signifikansnivå =.05 ( $\alpha=0.05$ ) for de tre testene.

2. Forskjell i beregnet COV mellom PET/CT og PET/MR i de ulike BMI-gruppene:

- a.  $H_0$ = det er ingen signifikant forskjell mellom beregnet COV PET/CT og COV PET/MR i de tre ulike BMI intervallene.
- b.  $H_a$ = det er signifikant forskjell mellom beregnet COV PET/CT og COV PET/MR i de tre ulike BMI intervallene.

Signifikansnivå =.05 ( $\alpha=0.05$ ) for begge testene.

Den subjektive visuelle bedømmelsen av forskjell mellom de to matrisene vil utgjøre en kvalitativ del i studien.

### 3.8 Etikk og personvern

Det ble i forkant søkt om tillatelse til å gjennomføre studien til klinikkledelsen på Klinikk for bildediagnostikk på St. Olavs hospital og lokalt personvernombud, og begge disse godkjenningene foreligger (ref. 11.04.19- godkjenning fra klinikksjef, se Vedlegg 3, og ref. 15.05.19 godkjenning fra NSD, se Vedlegg 4). Signert samtykke ble ikke innhentet fra pasientene, og pasientene ble heller ikke spurt om deltagelse, da ingen identifiserbare opplysninger skulle benyttes i studien for å optimalisere og standardisere protokollen. Alle data ble aidentifisert og

koblingsnøkkel var kun kjent for undertegnede. Kodensnøkkel ble slettet så snart bildene var ferdig behandlet.



## 4. RESULTAT

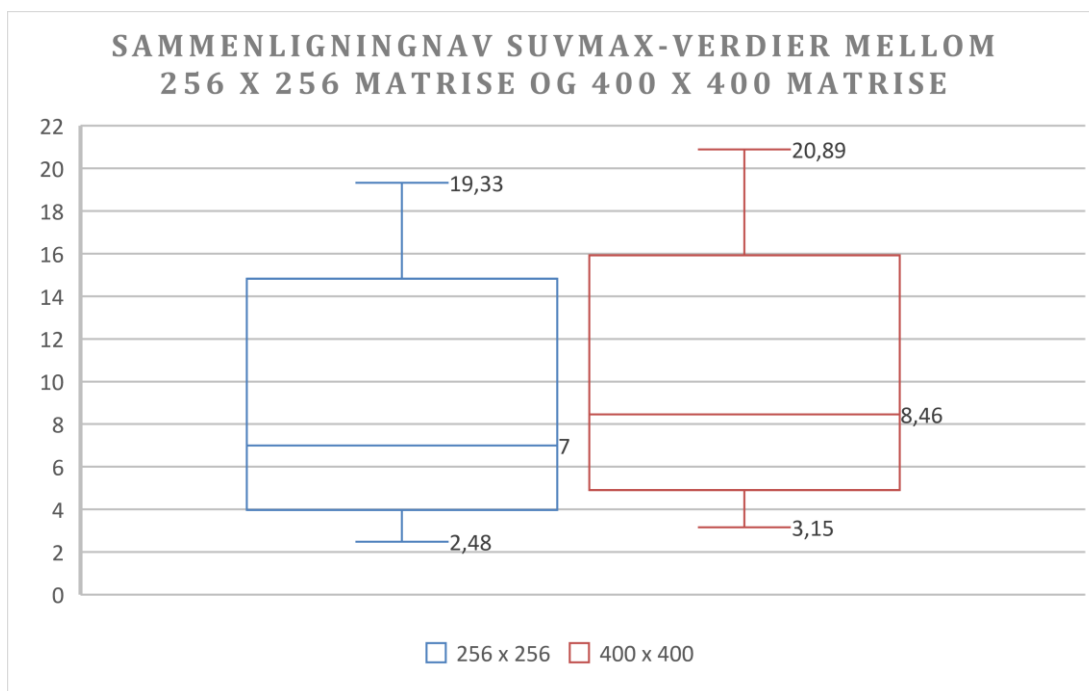
Vedlegg 1 viser Tabell VI med pasientkarakteristikker for alle 30 inkluderte pasienter.

### 4.1 Hvilken rekonstruksjonsmatrise gir antatt best bildekvalitet av 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise ved $^{18}\text{F}$ -PSMA PET/CT for prostatakrefst?

#### 4.1.1 Kvantitativ bedømmelse

Det er signifikant forskjell på 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise (Wilcoxon Signed Rank,  $p < 0.0001$ ).

Testene viser at 400 x 400 matrise statistisk sett er bedre enn 256 x 256 matrise. Figur 11 viser forskjellen mellom  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -verdiene i 256 x 256 matrisen og 400 x 400 matrisen. Maksimal  $\text{SUV}_{\text{max}}$  i de to matrisene var på henholdsvis 19,33 og 20,89, minimum på 2,48 og 4,90 og gjennomsnittlig  $\text{SUV}_{\text{max}}$  var på 7 og 8,46.



**Figur 11:** Sammenligning av  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -verdier på 256x256 matrise mot  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -verdier på 400x400 matrise, inkludert minimum, maksimum og gjennomsnitt.

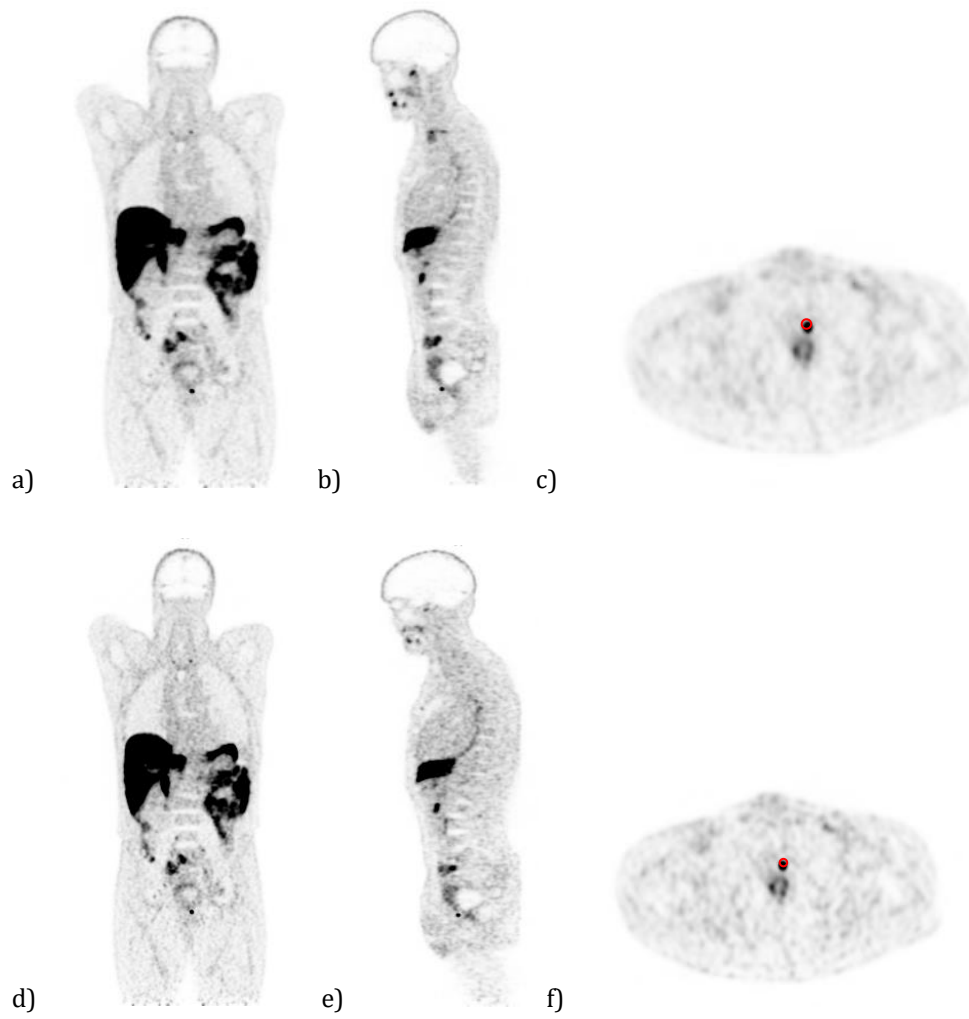
#### 4.1.2 Kvalitativ bedømmelse

Ved subjektiv visuell bedømmelse av de utvalgte lesjonene ses liten forskjell mellom matrisene, se Tabell VIII. Figur 12 viser coronal, sagital og aksial PET-rekonstruksjon i 256 x 256 matrise sammenlignet med 400 x 400 matrise. Rød ring indikerer VOI lagt rundt utvalgt lesjon for måling av SUV. Den subjektive visuelle bedømmelsen viser ingen visuell forskjell mellom de to matrisene, men lesjonenes avgrensning synes noe skarpere på 400 x 400 matrisen.

**Tabell VIII:** Viser hvor mange av de utvalgte lesjonene, og i hvilken grad de er visualisert i 256 x 256 og 400 x 400 matrisen.

<b>Gradering av synlighet av lesjoner</b>	<b>1, vises ikke på noen av matrisene</b>	<b>2, vises på begge matrisene</b>	<b>3, skarpere avgrensning på lesjonen på 400 x 400 matrisen</b>	<b>4, vises kun på 400 x 400 matrisen</b>
<b>Antall pasienter i de ulike kategoriene</b>	0	19	11	0

Ved visuell vurdering av det attenuasjonskorrigerte PET-opptaket der det ikke bare fokuseres på avgrensning og skarphet av lesjonene, viser bildene som er rekonstruert i 400 x 400 matrisen at de er noe mer kornete, men også noe mer detaljerte enn bildene rekonstruert i 256 x 256 matrisen (Figur 12).



**Figur 12:** Attenuasjonskorrigerte PET- bilder fra PET/CT som viser lesjon og plassering av VOI markert med rød ring i det aksiale bildet. a) coronalt snitt b) Sagi talt snitt c) aksialt snitt rekonstruert med 256 x 256 matrise og d) coronalt snitt e) sagittalt snitt f) aksialt snitt rekonstruert med 400 x 400 matrise.

## 4.2 Har BMI betydning for hvilken modalitet som bør velges for <sup>18</sup>F-PSMA PET for prostatakreft?

Målingene er gjort ved måling av SD og mean counts i lever på 23 inkluderte pasienter. COV er deretter beregnet ved hjelp av ligning 3.

### **BMI<25**

Det var ingen forskjell mellom beregnet COV på PET/CT og beregnet COV på PET/MR i gruppen BMI<25 (Student t-test, p=.5638).

### **BMI 25-30**

Det var ingen forskjell mellom beregnet COV på PET/CT og beregnet COV på PET/MR i gruppen BMI 25-30 (Student t-test, p=.0501).

### **BMI>30**

Det var forskjell mellom beregnet COV på PET/CT og beregnet COV på PET/MR ved BMI>30 (Student t-test, p=0,038).

Tabell X viser gjennomsnittlig COV beregnet fra VOI lagt i PET-bildene på PET/CT og PET/MR hos de inkluderte pasientene, samt signifikansnivå og p-verdier fra Shapiro Wilks test og student t-test.

**Tabell X:** Gjennomsnittlig COV beregnet fra 23 målinger av SD og mean counts i lever i hver av datasettene på PET-bildene fra PET/CT og PET/MR for alle 23 inkluderte pasienter.

		BMI <25 n=6	BMI 25-30 n=10	BMI >30 n=7
PET/CT (n=23)	COV (%) (gjennomsnitt ± SD)	13,47±2,85	14,68±1,57	13,65±1,73
PET/MR (n=23)	COV (%) (gjennomsnitt ± SD)	14,64±3,23	12,70±2,61	18,08±4,67
Shapiro- Wilks P-verdi	Signifikansnivå α= 0,05	P= 0,187	P= 0,455	P=0,921
Student T-test P-verdi	Signifikansnivå P= 0,05	P =.5638	P=.501	P= 0,038

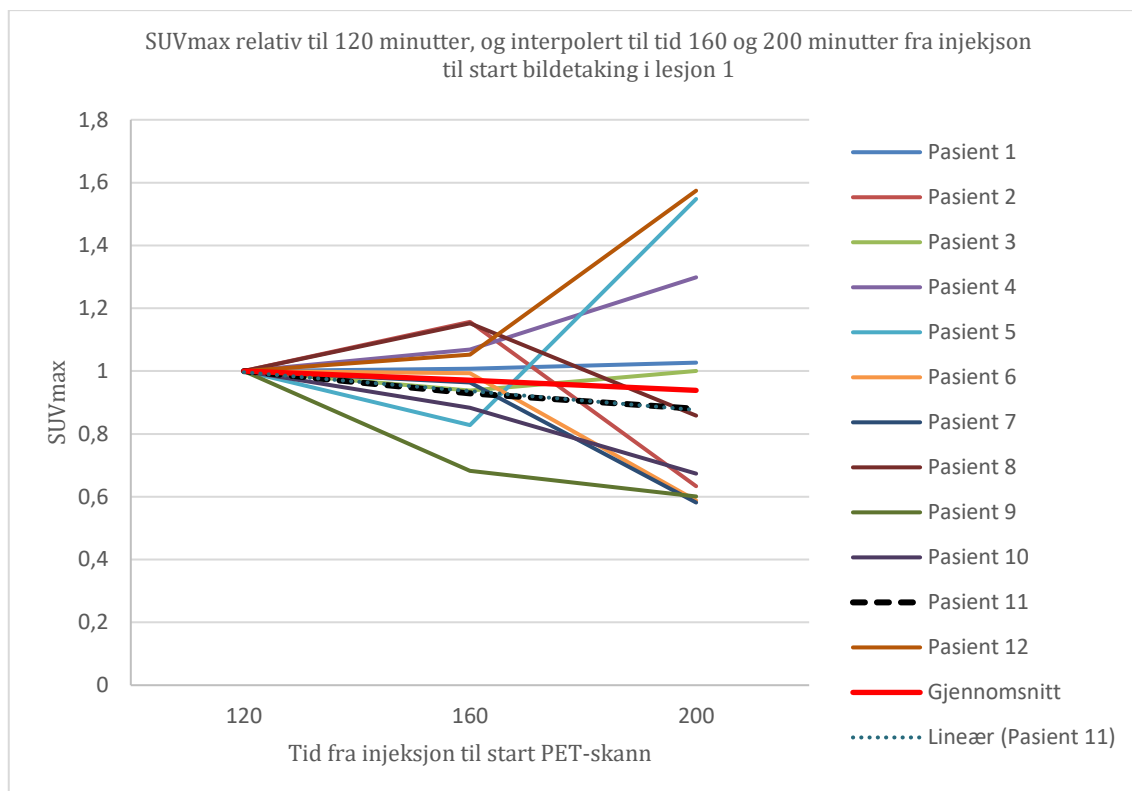
### 4.3 Hva antas å være optimal tid fra injeksjon av $^{18}\text{F}$ -PSMA ved prostatakreft til start bildetaking på PET?

19 pasienter ble i utgangspunktet inkludert i denne delen av studien. Ved interpolering til tid 160 og 200 minutter ble ytterligere seks pasienter ekskludert. Tre pasienter hadde første opptak før 120 minutter, fire pasienter hadde opptak tre før det var gått 200 minutter. Totalt ble 12 pasienter inkludert i denne delen. For begge lesjonene er gjennomsnittlig  $\text{SUV}_{\text{max}}$  er synkende fra 120 minutter til 200 minutter. Begge trendlinjen, basert på gjennomsnittlig  $\text{SUV}_{\text{max}}$  viser at  $\text{SUV}_{\text{max}}$  er synkende fra 120 minutter og til 200 minutter.

Resultatet vises i tabell IX a og b, og Figur 11a og b.

**Tabell IX a)** Viser relativ  $\text{SUV}_{\text{max}}$  i lesjon 1 og b) viser relativ  $\text{SUV}_{\text{max}}$  i lesjon 1, begge ved start skann 120 minutter etter injeksjon og interpolert  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ved start skann 160 og 200 minutter etter injeksjon. 12 pasientene ble inkludert. Det er ikke tatt hensyn til modalitet, bare tid fra injeksjon.

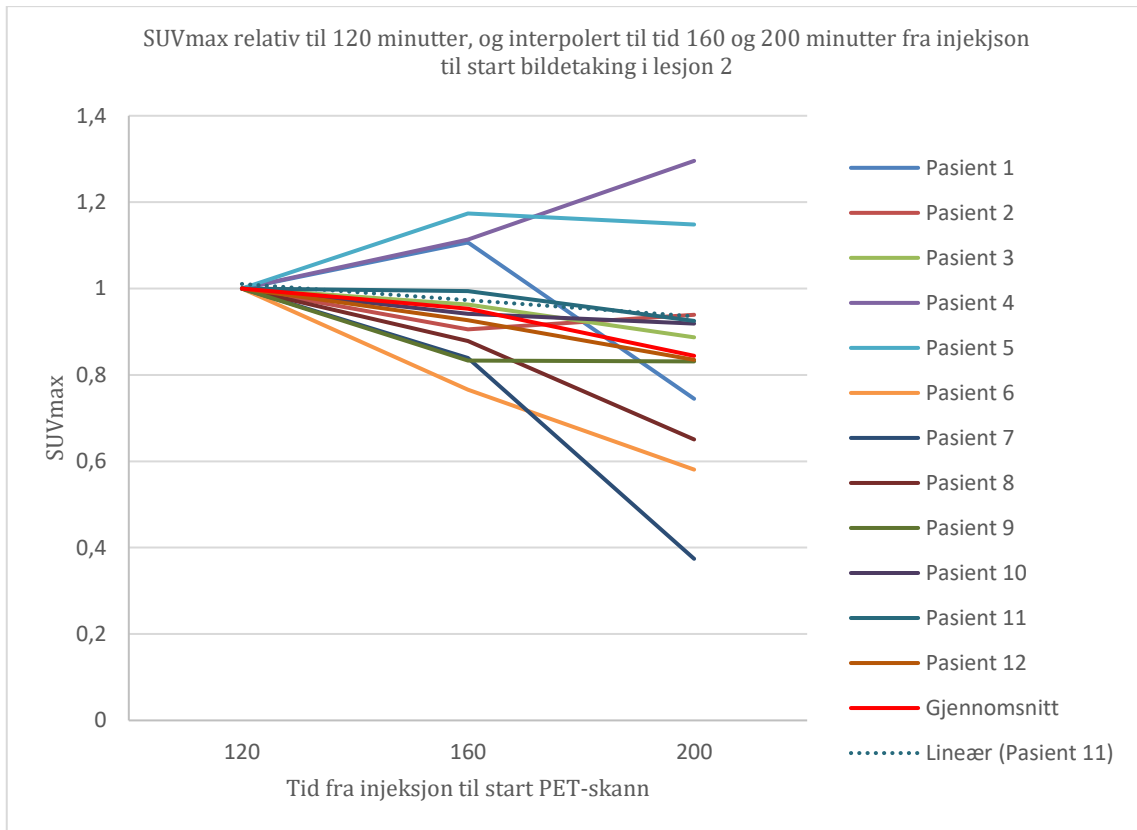
Pasient	120	160	200
1	1	1,01	1,03
2	1	1,16	0,63
3	1	0,94	1,00
4	1	1,07	1,30
5	1	0,83	1,55
6	1	0,99	0,59
7	1	0,96	0,58
8	1	1,15	0,86
9	1	0,68	0,60
10	1	0,88	0,67
11	1	0,93	0,88
12	1	1,05	1,57
Gj.snitt	1	0,97	0,94



**Figur 11a:** Viser relativ SUVmax ved 120 minutter sammen med interpolert SUVmax ved 160 og 200 minutter for lesjon 1 hos 13 pasienter. Grafen viser også gjennomsnittlig SUVmax ved 120, 160 og 200 minutter, samt den lineære trendlinjen basert på gjennomsnittet.

**Tabell IX b)** Viser relativ SUV<sub>max</sub> i lesjon 2, begge ved start skann 120 minutter etter injeksjon og interpolert SUV<sub>max</sub> ved start skann 160 og 200 minutter etter injeksjon. 12 pasientene ble inkludert. Det er ikke tatt hensyn til modalitet, bare tid fra injeksjon.

Pasient	120	Pasient	121
1	1	1,11	0,74
2	1	0,91	0,94
3	1	0,96	0,89
4	1	1,11	1,30
5	1	1,17	1,15
6	1	0,77	0,58
7	1	0,84	0,37
8	1	0,88	0,65
9	1	0,83	0,83
10	1	0,94	0,92
11	1	0,99	0,93
12	1	0,93	0,84
Gj.snitt	1	0,95	0,84



Figur 11b: Viser relativ SUVmax ved 120 minutter sammen med interpolert SUVmax ved 160 og 200 minutter for lesjon 2 hos 13 pasienter. Grafen viser også gjennomsnittlig SUVmax ved 120, 160 og 200 minutter, samt den lineære trendlinjen basert på gjennomsnittet.

## 5. DRØFTING

De nasjonale retningslinjene for bildediagnostikk ved prostatakraft beskriver kun  $^{18}\text{F}$ -choline PET/CT for påvisning av lokalt residiv ved rask PSA stigning (8) og at PET/CT er uegnet til påvisning av prostatakraft. PET/CT og PET/MR med  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 er så langt ikke tatt inn i de nasjonale retningslinjene til tross for at flere studier viser gode resultater til bruk av PET/CT og PET/MR for disse gruppene. Hensikten med vår studie er derfor å standardisere og optimalisere dagens protokoll for PET/CT eller PET/MR ved bruk av  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 for pasienter med prostatakraft. Ut ifra våre resultater vil vi anbefale en 400 x 400 rekonstruksjonsmatrise. Både PET/CT og PET/MR kan benyttes ved BMI <30, mens ved BMI>30 anbefales PET/CT. Optimal tid mellom av  $^{18}\text{F}$ -PSMA til start billedtaking på PET er mellom 120 og 200 minutter.

### 5.1 Hvilken rekonstruksjonsmatrise gir antatt best bildekvalitet av 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise ved $^{18}\text{F}$ -PSMA PET/CT for prostatakraft?

Statistisk sett er det signifikant forskjell mellom 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise. 400 x 400 matrisen gir ved måling av  $\text{SUV}_{\text{max}}$  i de utvalgte lesjonene en høyere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  verdier enn 256 x 256 matrisen. Dette er i samsvar med resultater fra det Lodge et al. (2012) fant i sin studie fra 2012, som omhandler hvilke hensyn som må tas ved kvantifisering i PET-bilder ved bruk av  $\text{SUV}_{\text{max}}$  og  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  (22). Som Boellaard drøftet i sin sammenfatning av flere studier i 2009 (Boellaard, 2009) viser litteraturen at til tross for at det er vanskelig å sammenligne resultater gjort på ulike skannere og med ulike parametere, viser resultatene fra de ulike studiene Boellaard sammenfattet høy korrelasjon (Boellaard, 2009). Da høy  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ved onkologiske undersøkelser kan antas å korrespondere med malignitet må man være bevisst på at bruk av en større matrise også gir høyere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  og kan bidra til falsk positiv tolkning. Dette er påpekt av Keyes (1995), med støtte fra Boellaard (2004)(32) som fremhever at  $\text{SUV}_{\text{max}}$  -verdier alene ikke bør benyttes for å avgjøre malignitet, men bør understøttes med biopsier og blodprøver(28). Boellaard (2003) viser i sin forskning gjort med fantom og simuleringstudier at SUV-målinger er godt egnet ved responsevurderinger, men bør brukes med forsiktighet



dersom faktorer som for eksempel rekonstruksjonsmetode og matrise ikke er standardisert (32). I tillegg bør man ved bruk av  $SUV_{max}$  som mål for malignitet være klar over at den gir sikrest måling i bilder med høy statistisk kvalitet (22).

Flere studier (34-40, 45, 63) som har sett på hvordan ulike rekonstruksjonsparametre påvirker  $SUV_{max}$ , presiserer alle at definisjon av ROI/VOI, rekonstruksjonsmetode (iterativ OSEM gir høyere  $SUV_{max}$  enn filtrert tilbakeprojeksjon) og bruk av PSF vil påvirke  $SUV_{max}$ . Ved bruk av PSF og større matrise vil man få høyere SUV-verdier (99). Beyer et al. (2014 s.22) viser i sin publikasjon PET/CT Atlas on Quality control and Image artifacts at man kan bedre bildekvaliteten ved en økning i FWHM mellom fra 3 og opp mot 12, og at en slik økning vil gi og lavere  $SUV_{max}$ -verdier og mindre støy i bildet. Beyer et al. (2014 s.22) har kun endret FWHM, de resterende rekonstruksjonsparameterne har vært identiske (43).

Den subjektive visuelle vurderingen viser ingen forskjell når man ser på de relativt små lesjonene som er valgt. Alle valgte lesjoner vises på begge eller det er ingen visuell relevant forskjell på 256 x 256 matrisen og 400 x 400 matrisen. Dersom det attenuasjonskorrigerte PET-opptaket vurderes, og man ikke bare fokuserer på avgrensing og skarphet av lesjonene, viser bildene som er rekonstruert i 400 x 400 matrisen at de er noe mer kornete, men også noe mer detaljerte enn bildene rekonstruert i 256 x 256 matrisen (Figur 11). Dette er i samsvar med at man ved å velge en større matrise størrelse får bedre bildekvalitet, i form av at mindre lesjoner kan detekteres, men i tillegg til å få flere detaljer som følge av mindre pixelstørrelse vil man også få mer støy fra de samme pixlene (43).

Ved fast størrelse på FOV og endring i matrisestørrelse fra 256 x 256 til 400 x 400 vil voxelstørrelsen bli mindre, og dermed vil også SNR synke,  $SUV_{max}$  vil øke med økende matrisestørrelse (43). En studie gjort av Morey et al. i 2016 (100) viser at en endring i voxelstørrelsen fra 4 mm til 2 mm ga økt deteksjon av fokale lesjoner til tross for bakgrunnsstøy i bildene, dette er i samsvar med det Onodera & Uchino (2008) fant i sin studie der de så på en endring i matrisestørrelse fra 128 x 128 til 256 x 256. De presiserer at for at dette kriteriet skal være oppfylt må injiseres en adekvat mengde radioaktivitet, uten at de videre beskriver hva de mener det er en adekvat mengde (101). Morey et al. (2016) konkluderte videre med at en endring i

voxelstørrelsen fra 4mm til 2mm ville gi tilnærmet samme bildekvalitet som ved å øke skanntid pr bedposisjon (100).

Studien i EJNMMI(102) fra 2017 på kvantifisering, forbedring og harmonisering av deteksjon av små lesjoner ved bruk av «state-of-the-art» PET oppsummerer funn gjort i en rekke studier som viser at ved å benytte større matrise i kombinasjon med TOF forbedrer deteksjonen av små lesjoner. Som Li et al.(103) demonstrerte i sin studie der de sammenlignet deteksjon av lymfeknuter i 400x 400 matrise med 200 x 200 matrise, var både deteksjonen av lymfeknuter og visuell bildekvalitet bedre ved 400 x 400 matrise. I tillegg til dette viste en studie gjort av Koopman et al. (104) at klinkere foretrakk mindre voxler når de så på skarphet i avgrensning av lesjoner, kontrast i lesjoner og diagnostisk nytteverdi. De viste i tillegg at mindre voxler korresponderte med en økning i  $SUV_{max}$  for små lesjoner i pasienter. Disse funnene er i samsvar med det vår studie viser. Ved å benytte større matrise fikk vi både høyere  $SUV_{max}$ -verdier (se tabell V) og en antatt bedre avgrensning av små lesjoner. Til tross for at de utvalgte lesjonene alle var synlige på begge matrisene så man ved visuell sammenligning av de to matrisene at den største matrisen gav bedre avgrensning av lesjoner, men også noe mer støy i bildene (Figur 11). De utvalgte lesjonene ble valgt ut fra at de var beskrevet som maligne av nukleærmedisiner på PET-bildene fra 256 x 256 matrisen.

En ulempe ved å benytte en større matrise kan være at det i tillegg til mindre voxler, og da bedre deteksjon, også vil gi en økning i støy som følge av en økning i støy som følge av mindre counts pr voxel (104). Høyere støynivå vil kunne resultere i flere falsk-positive funn (105) på samme måte som høyere SUV-verdier vil være en utfordring dersom undersøkelser fra ulike skannere sammenlignes (99).

Ved bruk av PET/MR benyttes en matrisestørrelse på 344 x 344, den matrisen er større enn dagens foretrukkede matrisestørrelse på PET/CT. Dette kan antas å bidra til at flere av de små lesjonene som kan være lite synlig på PET/CT vises bedre på PET- bildene fra PET/MR. De vil også kunne være skarpere avgrenset til tross for forskjeller i attenuasjonskorreksjon og andre rekonstruksjonsparametre som ikke er vurdert i denne studien.

Det bør gjøres flere studier som tar for seg valg av matrise. Med stadig bedre detektorer og nye detektormaterialer vil også matrisene øke. Det er da viktig å se på hvilke matriser som vil gi best bildekvalitet med minst mulig støy og også hvilke andre parametere som kan endres for å bidra til god bildekvalitet.

## 5.2 Har BMI betydning for hvilken modalitet som bør velges for $^{18}\text{F}$ -PSMA PET for prostatakreft?

Ingen av studiene som sammenligner PET/CT, PET/MR og multiparametrisk MR og som viser at PET/CT og PET/MR vil kunne bidra til bedre spesifisitet ved deteksjon av sykdom (75, 80, 81, 88, 90) har vurdert valg av skanner opp mot BMI. For vurdering av valg av skanner ble SD og mean counts målt i lever og COV beregnet. Resultatene i denne studien viser at det ikke er signifikant forskjell i beregnet COV mellom PET/CT og PET/MR for pasienter med BMI < 30. Ved BMI > 30 var det signifikant forskjell i beregnet COV mellom PET/CT og PET/MR, COV var betraktelig høyere for PET/MR enn PET/CT. Denne økningen kan skyldes økt attenuering i pasient på grunn av høy BMI og ved PET/MR vil dette gi en dårligere attenuasjonskorreksjon. Det antas at lav COV betyr bedre bildekvalitet(44). Ved sammenligning av SD for COV på PET/CT med SD for COV på PET/MR ser man at SD for COV på PET/MR er høyere enn SD for COV på PET/CT i alle de tre BMI-gruppene. Bruk av TOF kan være en faktor, i tillegg kan henfall og ulik opptakstid pr bed-posisjon for PET/CT og PET/MR være av betydning. Innad i gruppene er SD for COV hos pasienter med BMI < 25 høyere enn i gruppen BMI 25-30, og høyest i gruppen BMI > 30. At den er høyest i gruppen BMI > 30 er som forventet. Til tross for økning i opptakstid på PET/CT er bildekvaliteten dårligere hos pasienter med høy BMI. Hva det skyldes at SD for COV hos gruppen BMI > 25 er høyere enn i gruppen 25-30 er usikkert. Lite materiale å måle i med bare 23 inkluderte pasienter kan være av betydning, sammen med at det ikke er like mange inkluderte pasienter i de tre gruppene.

Ved sammenligning ble alle lesjonene sett på begge skannerne uavhengig av opptakstid og korrigeringsfor henfall. Det kan synes ut fra våre resultater som at det for pasienter med BMI opptil 30 ikke har noen klinisk betydning hvilken skanner man velger. Ut fra tidligere studier (75, 81, 90) kan det antas at man generelt sett bør benytte PET/MR hos disse pasientene da kombinasjonen av strukturell multiparametrisk funksjonell og molekylær informasjon som fås ved å kombinere <sup>18</sup>F-PSMA PET med MR (75, 81, 90) vil kunne være i tråd med dagens anbefaling som sier at MR er første valget ved diagnostikk ved prostatakraft (6, 8). Man vil da kunne få spesifisiteten fra optimaliserte MR-sekvenser og sensitiviteten fra PET-opptaket (75, 80, 81, 88, 90).

Taniguchi (2014) viste at COV i PET-bilder rekonstruert med TOF og PSF hadde liten forskjell ut fra hvilken BMI pasientene hadde, og at COV var et adekvat mål på bildekvalitet hos overvektige pasienter (71).

Det er en klar begrensning at vårt PET/MR-system ikke har TOF som en mulighet. Flere studier som sammenligner PET/CT med TOF mot PET/MR med TOF viser til resultater som hevder at TOF gjør bildekvalitetene ved PET/MR like god som ved bruk av PET/CT (106, 107). De fleste studiene har ikke sett på BMI i sammenheng med TOF for å se på bildekvalitet. En studie har sett på om man ved å redusere dose radiofarmaka får like god bildekvalitet på PET/MR som på PET/CT hos pasienter med ulik BMI (108). Studien konkluderer med at PET/MR-maskiner med TOF vil gi likegod bildekvalitet som PET/CT med TOF til tross for reduksjon av dose til pasient. Som artikkelen fra 2017 viser, vil man ved å benytte TOF-informasjon i det rekonstruerte bildet få høyere SNR i PET-bildet. Dette vil gi bedre deteksjon av små lesjoner som ellers kunne vært vanskelig å skille fra bakgrunnsstøy og som en følge av dette er effekten av TOF mest uttalt ved bruk hos overvektige pasienter (102). De hevder videre at man ved bruk av TOF kan oppnå lik bildekvalitet selv om man endrer på faktorer som for eksempel kortere skanntid (tid pr bed-posisjon) og reduksjon i dose gitt til pasient, eller man kan velge å beholde disse faktorene konstant og få en enda bedre bildekvalitet (102). Dette viser at TOF har en enorm fordel ved bruk av PET/MR. Dersom vår PET/MR også hadde hatt TOF ville det helt klart vært et stort pluss som ville kunne gjort at alle pasienter med prostatakraft kunne fått sin undersøkelse på PET/MR med dedikerte MR-sekvenser over bekkenet (109).

Det er ikke mulig å konkludere ut fra våre resultater at man ved å benytte PET/MR på pasienter med BMI>30 vil kunne overse lesjoner, men studier viser at deteksjonene av lesjoner ved bruk av TOF er bedre enn uten TOF (106, 107). For BMI over 30 bør PET/CT velges over PET/MR ut fra våre resultater. For å få en bedre bildekvalitet på PET/CT anbefales økt opptakstid pr bed-posisjon (72), sammen med PSF og TOF på PET/CT (71). I vår studie er PSF og TOF benyttet som standard ved attenuasjonskorreksjon av PET-bildene på PET/CT. I tillegg er det benyttet økt opptakstid pr bed-posisjon ved BMI over 30. Ved BMI> 30 økes på St Olavs hospital opptakstiden på PET/CT per bed-posisjon fra med et halvt minutt fra tre til 3,5 minutter som standard på alle PET-undersøkelser gjort på PET/CT, dette er i tråd med anbefalingen fra Masuda et al. (2009)(72) og Taniguchi et al. (2015)(71).

Ved bruk av PET/MR vil attenuasjonskorreksjon kunne bli dårligere ved større pasienter, i tillegg til at det også er større sjanse for at artefakter relatert til de diagnostiske MR-sekvensene, som ofte er inkludert i en PET/MR- undersøkelse, oppstår. I vår studie benyttes Siemens Biograph mMR (Siemens Healthineers, Erlangen, Tyskland), den mangler TOF som rekonstruksjonsmulighet. Det er derfor bare PSF av de to anbefalte faktorene som kan bidra til å bedre bildekvaliteten på overvektige pasienter i vår studie. Masuda et al. (2009)(72) konkluderte som tidligere nevnt i sin studie med at bedring i bildekvalitet kunne oppnås for overvektige pasienter ved å benytte lengre skann tid pr bed-posisjon, likevel er det en begrensning i hvor mye opptakstiden kan økes. Jo lengre opptakstid jo mer utsatt vil opptaket være for bevegelsesartefakter (72). PET/MR-undersøkelser på prostatakreft gjort ved St Olavs hospital har opptakstid pr bed-posisjon på 6 minutter uavhengig av hvilken BMI-pasienten har. Endring i opptakstid er kun gjort for å korrigere for henfall som følge av økt tid mellom injeksjon og start bildetaking. Opptaksprotokollen benyttet ved PET/MR i denne studien samsvarer med protokollen Freitag et al. foreslår i sin studie fra 2013, de har ikke tatt hensyn til BMI i sin studie (88).

Det er ikke sett på om en økning i opptakstid vil kunne gi lavere COV for pasienter med BMI> 30 i denne studien. En økning i opptakstid vil som tidligere nevnt kunne

gi flere artefakter som følge av at den totale undersøkelsestiden vil bli tidkrevende. Pasientene må da ligge helt i ro over lengre tid, dette kan være krevende og sjansen for bevegelsesartefakter øker med økende tid.

Det bør likevel gjøres flere og grundigere studier for å se nærmere på alle disse faktorene. Spesielt er det viktig at det gjøres flere studier som kan validere PET/MR som et likeverdig valg til PET/CT for overvektige pasienter.

Retningslinjene (6, 8) fastslår at MR er førstevalg innen bildediagnostikk ved prostatakreft, og ved å optimalisere attenuasjonskorreksjon for PET-opptaket på PET/MR vil det sammen med gode dedikerte MR-sekvenser synes det å være et optimalt valg for bildediagnostikk av prostatakreft i fremtiden. I tillegg må det tas høyde for at PET/MR er en kostbar og svært begrenset ressurs, og fra et samfunnsøkonomisk ståsted vil PET/CT ennå være første valg i tiden fremover (110, 111). Dette skyldes at PET/CT både er mer tilgjengelig, billigere og allerede validert som metode (8, 81). På den andre siden vil man dersom man kan benytte PET/MR kunne redusere stråledose til pasient, som også er et krav i Lov om strålevern (5).

Et av målene med oppgaven var å finne ut om PET/MR har mer støy i PET-bildene enn PET-bildene fra PET/CT. Ved bruk av 400 x 400 matrise for rekonstruksjon av bildene på PET/CT sammen med PSF og TOF er det minimal forskjell i beregnet COV mellom PET/CT og PET/MR for pasienter med BMI under 30. Det kan tyde på at det kan være hensiktsmessig for vår klinikk å sende denne pasientgruppen kun på PET/MR. På denne måten vil man få frigjort kapasitet på PET/CT til andre undersøkelser. Man kan få optimalisert tid mellom injeksjon og start PET-opptak, samt at man kan dra nytte av allerede verifiserte dedikerte MR-sekvenser i bekkenet. Til tross for at PET/MR ikke har optimalisert attenuasjonskorreksjon som tar hensyn til bein vil likevel lesjoner i bein eller andre deler av kroppen som tar opp PSMA vises.

### 5.3 Hva antas å være optimal tid fra injeksjon av $^{18}\text{F}$ -PSMA ved prostatakraft til start bildetaking på PET?

Det vurderes at økning i  $\text{SUV}_{\text{max}}$  målt i lesjon/ tumor er en god indikasjon på optimal tid mellom injeksjon og billedtaking (78, 83, 87). For å undersøke optimal tid mellom injeksjon og start skann kunne også tumor to background ratio, TBR, være et alternativ som mål. TBR måler differansen mellom opptak i tumor relatert til opptak i bakgrunn, bakgrunn kan måles i aorta for blodbakgrunn, eller i et annet homogent organ som lever eller milt (112). Ved bruk av TBR vil man kunne se at TBR øker med tid fra injeksjon til start bildetaking som ved  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . I flere artikler vurderes det at  $\text{SUV}_{\text{max}}$  er et godt mål på optimal tid mellom injeksjon og start skann (22, 35, 36) da  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 har lavt bakgrunnsopptak og rask utskillelse (50, 74, 83). Giesel viste i sin studie fra 2017 på blant annet biodistribusjon, og dosimetri, hos pasienter med prostatakraft at  $\text{SUV}_{\text{max}}$  var økende hos de ti inkluderte pasientene mellom bildetaking etter en time og tre timer. Dette ble videre bekreftet av Al- Daas et al. i deres studie fra 2019 som sammenlignet biodistribusjon av  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1008 PET/CT ved 60 og 120 minutter (50, 83). I utgangspunktet var 19 pasienter inkludert i denne delen av studien. Dette var 19 pasienter som hadde fått tre PET-opptak til tre ulike tidspunkter. Da tid fra injeksjon til start bildetaking var varierende for de tre skannene ble det valgt å først sette  $\text{SUV}_{\text{max}}$  relativ til start skann ved 120 minutter. Dette ble gjort da alle de inkluderte pasientene i denne delen av oppgaven hadde fått første skann, PET/CT Helkropp, etter 120 minutter. Start skann PET/MR Helkropp og PET/MR Bekken var veldig varierende og for å se om det kunne gjøres en vurdering av optimal tid mellom injeksjon og start skanntid ble det derfor valgt å interpolere relativ  $\text{SUV}_{\text{max}}$  til tidspunkt 160 minutter og 200 minutter. På den måten vil man å få alle  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -verdiene til de samme tidspunktene. Kun 12 av 19 pasienter ble da inkludert i denne delen av oppgaven. I vår studie tyder trendlinjen for lesjon 1 på at  $\text{SUV}_{\text{max}}$  er svakt synkende fra 120 til 200 minutter. Likevel kan det synes som at  $\text{SUV}_{\text{max}}$  i vår studie er relativt stabil for lesjon 1 mellom 120 og 240 minutter (gjennomsnittlig  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ved 120 minutter = 1, 160 minutter = 0,97 og 200 minutter = 0,94). Se Figur 11a. Dette er ikke helt i samsvar med det Szabo et al. (2015) og Giesel et al. (2019) på peker i sine artikler, at tumoropptak er høyest mellom 90 og 180 minutter (85, 86). Også for lesjon 2 er trendlinjen synkende. Se Figur 11b.

Gjennomsnittet viser at SUVmax synker mellom 120 og 200 minutter (gjennomsnitt 120=1, 160= 0,95, 200= 0,84).

Flere artikler (50, 74, 86) viser at forholdet mellom bakgrunn og opptak i lesjoner synes å være optimalt mellom 90 minutter og 180 minutter etter injeksjon. I vår studie er tid fra injeksjon til start bildetaking på PET/CT tilnærmet 120 minutter (gjennomsnittlig tid 123,4minutter), dette er i samsvar med hva tidligere forskning viser er innenfor tidsrommet hvor opptaket av PSMA er høyest. For å kompensere for økt tid mellom injeksjon og start bildetaking kan man øke tiden pr bedposisjon. Rahbar et al.(2018)(87) og Al-Daas et al. (2019)(83) har vist at det er opptak i lesjoner og tumor allerede etter 60 minutter (83, 87). Dette stemmer med det vår studie viste, der en av pasientene fikk PET/MR etter 24 minutter og ikke hadde synlige lesjoner, men lesjonen var synlig ved PET/CT etter 120 minutter. Fire pasienter som fikk PET/MR etter mellom 60 og 70 minutter og PET/CT etter 120 minutter, hadde alle synlige lesjoner etter 60-70 minutter, to av disse er ekskludert fra selve vurderingen av optimal tid mellom injeksjon og start bildetaking da de kun hadde PET-opptak til to tider.

Kun 12 pasienter ble inkludert i denne delen av studien, dette er et lite tallmateriale og derfor er resultatet noe usikkert. Med flere inkluderte pasienter kan det antas at resultatet hadde vært tydeligere. Resultatet hadde også kunnet blitt tydeligere om man hadde flere inkluderte pasienter å beregne SUVmax ut fra på til alle tre tidspunkt. For å kunne gjøre dette måtte det for eksempel ha vært tatt PET/MR Helkropp ved to tidspunkter, eller dersom flere av de inkluderte pasientene hadde hatt to eller flere beskrevet maligne lesjoner som var målbare i bekkenet. Eller om det hadde vært flere pasienter inkludert totalt. I tillegg til lite tallmateriale kan det være en faktor at de fleste pasientene fikk PET/CT etter 120 minutter, som tidligere forskning allerede har vist at gir god bildekvalitet.

Da det er i oppstartsfasen av denne typen undersøkelse ble fokuset på at det skulle være optimalt for pasientene i forhold til lengde på opphold i avdelingen. Det kan synes som at den optimale pasientlogistikken ville vært injeksjon av radiofarmaka, hviletid 120 minutter, opptak PET/CT og deretter opptak PET/MR, om alle



pasientene fortsatt skal ha bilder fra begge modalitetene. Med den arbeidsflyten ville det vært enklere å finne optimal starttid. Det ville imidlertid gitt en konsekvent tid for start PET/CT, mens start PET/MR ville blitt svært ulik fra første til siste pasient. De ulike intervallene ville skyldes at PET/MR- opptaket ville tatt 60 minutter fra start til slutt med optimale MR-sekvenser i tillegg til PET-opptaket (81). Til sammenligning tar PET/CT- opptaket maksimalt 30 minutter. Eventuelt kan det dersom flere studier viser det velges å kun benytte enten PET/CT eller PET/MR. Dersom sensitivitet og spesifisitet ved malignitet er identisk eller bedre med PET/CT Helkropp og det er ønsket en PET/MR eller bare MR kan det velges å ta PET- opptak av bare bekkenet simultant med optimaliserte MR-sekvenser for prostata/prostatakraft. Det vil da være mulig å legge inn en kontrastforsterket MR-serie over bekkenet som anbefalt. Dette vil gi en opptakstid på PET/MR på under 30 minutter.

Det bør gjøres flere studier for optimalisering av tid mellom injeksjon og start bildetaking.

#### 5.4 Styrker og svakheter

Ved slike studier er det en rekke usikkerheter. Målingene er gjennomført av en person, dette kan være både en svakhet og en styrke ved studien. Selv om  $SUV_{max}$  er en verdi som i stor grad er reproducerbar uavhengig av hvem som måler vil VOI kunne legges forskjellig fra gang til gang, person til person til tross for at lesjon/målvolum er tydelig avgrenset eller lokalisasjon godt beskrevet (22).

En annen usikkerhet om undersøkelsen har blitt gransket på nytt av radiolog eller nukleærmedisiner etter oppstart av studien, og at den nye granskningen av PET-bildene har kommet frem til at beskrevet lesjon likevel ikke viser seg å være malign. I tillegg er det på ingen av PET- bildene avmerket hvilke lesjoner som var maligne. Det er heller ikke beskrevet eksakt lokalisasjon av lesjonene, noe som gjør utvalg av lesjoner mer utfordrende enn om lesjonene hadde vært avmerket i bildene.

En begrensning i studien er at det ikke sett på en total protokoll som inkluderer forslag til hvilke MR-serier som vil gi best vurdering av diagnostikk. Det er heller ikke tatt høyde for at det kan inkluderes en CT med kontrast som kan øke diagnostisk verdi, det er kun sett på PET-bildene og den diagnostikken som kan gjøres ut fra lavdose CT for attenuasjonskorreksjon. Studier viser at ved bruk av diagnostisk CT med kontrast vil sensitiviteten og spesifisiteten for å oppdage prostatakraft øke (113, 114). Men at MR, og da dedikerte MR-sekvenser som diffusjons- vektete serier kombinert med T2-vektete serier (115), er standard for deteksjon og staging av prostatakraft, men at det også kan være nyttig med kontrastforsterket CT for å oppdage fokale lesjoner rundt prostata(116).

I denne studien ble lever valgt for referanse og måling av støy til tross for at det i flere studier er fremhevet at måling av  $SUV_{max}$  for radiofarmaka som har utskillelse via lever bør gjøres milten for sammenligning mot blodbakgrunn og opptak i spyttkjertler (49, 50), dette kan gi en usikkerhet i forhold til målingene. Lever ble valgt på bakgrunn av at teknikere har mest erfaring med målinger gjort i lever, samt at lever er et større organ enn milt og også antatt lettere å få målingene på tilnærmet samme sted for alle de inkluderte pasientene.

Utvalget av inkluderte pasienter kan beskrives som relativt homogent, alle er menn med diagnostisert prostatakraft og i aldersgruppen 53 til 77år. At de fleste resultatene er i samsvar med tidligere studier gir studien styrke. Ved å bruke den subjektive visuelle bedømmelsen av rekonstruksjonsmatrisene sammen med de kvantitative målingene kan problemstillingen forsterkes. Dette kan antas å være en styrke ved studien. I vår studie viser både det statistiske resultatet og det subjektive visuelle resultatet samsvar. Rekonstruksjon med større matrise viser signifikant forskjell mellom 256 x 256 matrise og 400 x 400 matrise. Den subjektive visuelle vurderingen viser også at lesjoner er tydeligere og skarpere avgrenset på den største matrisen.

## 6. KONKLUSJON

Hensikten med studien var å komme frem til en anbefaling som kan tas i bruk i avdelingen. Ut fra resultatene vil det bli anbefalt at klinikken tar i bruk en større matrise ved rekonstruksjon av disse bildene. Samtidig anbefales det å utføre undersøkelsen på en av skannerne slik at man kan optimalisere tid mellom injeksjon og bildetaking. På denne måten vil man kunne gi pasientene en best mulig undersøkelse. Ved bruk av PET/CT anbefales det å øke rekonstruksjonsmatrisen til 400 x 400 for denne pasientgruppen for å kunne oppdage små lesjoner ved lav PSA-verdi. Resultatene viser at det ved BMI under 30 godt kan benyttes PET/MR for denne undersøkelsen og at det kan antas at det vil gi en bedre undersøkelse samlet sett da det sammen med PET-opptaket kan gjøres optimaliserte MR-sekvenser som allerede er verifisert som meget gode for bruk ved prostatakreft. Denne konklusjonen baseres på at det pr i dag kun er MR som er tatt med som anbefalt modalitet for prostatakreft i alle stadier (8).

Det er mitt håp at vi med disse resultatene kan unngå å skanne pasientene på begge modalitetene, og heller ha fokus på en optimal tid mellom injeksjon og start bildetaking. Dette betyr at man til pasienter med BMI under 30 kan benytte PET/MR, og dermed frigir tid på PET/CT til andre PET-undersøkelser. Ved BMI>30 anbefales PET/CT siden den har både TOF og PSF som muligheter ved attenuasjonskorreksjon, og dermed vil gi en bedre bildekvalitet i PET-bildene., Eventuelt kan den kombineres med en PET/MR-undersøkelse av bekkenet sammen med dedikerte diagnostiske MR-sekvenser med intravenøs kontrast..

Ut fra våre resultater, sammen med tidligere studier og teori, vil man kunne anbefale at tid fra injeksjon til start PET-opptak, uavhengig av valgt modalitet, bør være mellom 120-180 minutter.

## KILDER

1. Tveter K, Wahlquist R. Prostatakraft. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/prostatakraft>: Store Norske Leksikon/ NTNU; 2019.
2. Lin EC, Alavi A. PET and PET/CT. 2 ed. New York, Stuttgart: Thieme Medical Publishers Inc.; 2009.
3. Sheikhabaei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Solnes LB, Javadi MS, Ross AE, et al. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(12):2117-36.
4. Forskrift om strålevern og bruk av stråling (strålevernforskriften), LOV-2000-05-12-36-§6, LOV-2000-05-12-36-§7, LOV-2000-05-12-36-§8, LOV-2000-05-12-36-§9, LOV-2000-05-12-36-§10, LOV-2000-05-12-36-§12, LOV-2000-05-12-36-§13, LOV-2000-05-12-36-§14, LOV-2000-05-12-36-§15, LOV-2000-05-12-36-§17, LOV-2000-05-12-36-§18, LOV-2000-05-12-36-§19a (2016).
5. Lov om strålevern og bruk av stråling [strålevernloven], (2000).
6. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer: Hearing before the N Mottet (Chair), RCN van den Bergh, E Briers (Patient Representative), L Bourke, P Cornford (Vice-chair), M De Santis, S Gillessen, A Govorov, J Grummet, AM Henry, TB Lam, MD Mason, HG van der Poel, TH van der Kwast, O Rouvière, T Wiegel Guidelines Associates: T Van den Broeck, M Cumberbatch, N Fossati, T Gross, M Lardas, M Liew, L Moris, IG Schoots, PM Willemsen(2018).
7. Tveter K. PSA. Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/PSA>: Store Norske Leksikon/ NTNU; 2018.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. In: Helsedirektoratet, editor. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/prostatakraft/5-diagnose-og-utredning/5.4-billeddiagnostikk>: Helsedirektoratet; 2015.
9. ASCO. Prostate Cancer: Stages and Grades <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/stages-and-grades>: American Society of Clinical Oncology, ASCO; 2018 [

10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. In: Helsedirektoratet, editor. <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/prostatakraft/5-diagnose-og-utredning/5.5-pet-og-ct>: Helsedirektoratet.
11. Brennhovd B, Heikkila R, Rogg L. Prostatakraft [web]. <http://www.oncolex.no>: oncolex- Onkologisk oppslagsverk; 2006 [updated 25.10.2016. Available from: <http://oncolex.no/Prostata/Bakgrunn/Prognose>.
12. Legemiddelhåndbok N. Nukleærmedisin, Radiofarmaka [WEB]. <https://www.legemiddelhandboka.no/T24.2/Nukle%C3%A6rmedisin>: Forening for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok; 2016 [updated 21.10.2016. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T24.2/Nukle%C3%A6rmedisin>.
13. Legemiddelhåndbok N. Positronemisjonstomografi med integrert CT (PET/CT) og MR (PET/MR) [WEB]. [https://www.legemiddelhandboka.no/T24.2.1.18/Positronemisjonstomografi\\_med\\_integrert\\_CT\(PET/CT\)\\_eller\\_integrert\\_MR\\_\(PET/MR\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T24.2.1.18/Positronemisjonstomografi_med_integrert_CT(PET/CT)_eller_integrert_MR_(PET/MR)): Forening for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok; 2016 [updated 16.11.2017. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T24.2.1.18/Positronemisjonstomografi\\_med\\_integrert\\_CT\(PET/CT\)\\_eller\\_integrert\\_MR\\_\(PET/MR\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T24.2.1.18/Positronemisjonstomografi_med_integrert_CT(PET/CT)_eller_integrert_MR_(PET/MR)).
14. Treglia G, Annunziata S, Pizzuto DA, Giovanella L, Prior JO, Ceriani L. Detection Rate of (18)F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5).
15. Maučec M, Dusterhoft R, Buffler A, Stankiewicz M, van Heerden MR. Dynamic Imaging of Fluid Mobility in Low-Permeability Matrices Using Positron Emission Tomography. Unconventional Resources Technology Conference; Unconventional Resources Technology Conference held in Denver, Colorado, USA, 12-14 August 2013.2013.
16. Powsner RA, Powsner ER. Essentials of nuclear medicine physics: Blackwell Publishing; 1998.
17. Wernick MN, Aarsvold JN. Emission Tomography, The Fundamentals of PET and SPECT. Wernick MN, Aarsvold, J.N., editor. Elsevier: Elsevier; 2004.
18. Kesner A. 3D Image reconstruction [Web-page]. <https://humanhealth.iaea.org/HHW/MedicalPhysics/NuclearMedicine/ImageAnalysis/3Dimage reconstruction/index.html>: IAEA Human health; [Available from:

<https://humanhealth.iaea.org/HHW/MedicalPhysics/NuclearMedicine/ImageAnalysis/3Dimagereconstruction/index.html>.

19. Kahlil MME. Basic Science of PET Imaging: Springer, Cham; 2017.
20. Saha SB. Basics of PET Imaging, Physics, Chemistry and regulations. In: Springer, editor. Springer: Springer International; 2016.
21. Carlsson S, Svensson SE. Fysik & teknik, Radiofarmaka, Nuclearmedicinska bilder, Datoranvändning, Spårarneskinetik, Strålrisk & strålskydd, Kvalitetssekring. 1.0 ed 2007 31-10-2007.
22. Lodge MA, Chaudhry MA, Wahl RL. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. J Nucl Med. 2012;53(7):1041-7.
23. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ, et al. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. Pract Radiat Oncol. 2018;8(1):28-39.
24. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. Radiographics. 2018;38(1):200-17.
25. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, Wagner S, Schafers M, Bogemann M, et al. Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(12):2055-61.
26. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. J Nucl Med. 2004;45(9):1431-4.
27. Ivanovic M. Nuclear Medicine systems: PET Instrumentation. In: <https://slideplayer.com/slide/6287062/>, editor. <https://slideplayer.com/slide/6287062/>. <https://slideplayer.com/slide/6287062/>.
28. Keyes JW, Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? J Nucl Med. 1995;36(10):1836-9.
29. Hogg P, Testanera G. Principles and Practice of PET/CT Part 1. EANM: European Association of Nuclear Medicine, EANM Technologists Committee; 2010. Available from: [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/gl Principles and Practice of PET-CT Part 1.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/gl%20Principles%20and%20Practice%20of%20PET-CT%20Part%201.pdf).

30. Mah K, Caldwell CB. PET-CT in Radiotherapy Treatment Planning. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416032243500074>: Elsevier; 2008. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416032243500074>.
31. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(2):310-20.
32. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med*. 2004;45(9):1519-27.
33. Westerterp M, Pruim J, Oyen W, Hoekstra O, Paans A, Visser E, et al. Quantification of FDG PET studies using standardised uptake values in multi-centre trials: effects of image reconstruction, resolution and ROI definition parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(3):392-404.
34. Mansor S, Pfaehler E, Heijtel D, Lodge MA, Boellaard R, Yaqub M. Impact of PET/CT system, reconstruction protocol, data analysis method, and repositioning on PET/CT precision: An experimental evaluation using an oncology and brain phantom. *Med Phys*. 2017;44(12):6413-24.
35. Bai B, Bading J, Conti PS. Tumor quantification in clinical positron emission tomography. *Theranostics*. 2013;3(10):787-801.
36. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11S-20S.
37. Doot RK, Scheuermann JS, Christian PE, Karp JS, Kinahan PE. Instrumentation factors affecting variance and bias of quantifying tracer uptake with PET/CT. *Med Phys*. 2010;37(11):6035-46.
38. Jaskowiak CJ, Bianco JA, Perlman SB, Fine JP. Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values. *J Nucl Med*. 2005;46(3):424-8.
39. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, Twisk JW, Hoekstra CJ, Lammertsma AA. Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(3):294-301.

40. Rahmim A, Qi J, Sossi V. Resolution modeling in PET imaging: theory, practice, benefits, and pitfalls. *Med Phys*. 2013;40(6):064301.
41. Demirci E, Kabasakal L, Sahin OE, Akgun E, Gultekin MH, Doganca T, et al. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun*. 2019;40(1):86-91.
42. Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C, Miller K, Janssen JC, Huang K, et al. Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2018;59(2):238-43.
43. Beyer T, Holm S, Mawlawi O, Robilotta CC. PET/CT atlas on quality control and image artefacts. IAEA, editor2014. 107 p.
44. Nagaki A, Onoguchi M, Matsutomo N. Patient weight-based acquisition protocols to optimize (18)F-FDG PET/CT image quality. *J Nucl Med Technol*. 2011;39(2):72-6.
45. Yan J, Schaefferkoette J, Conti M, Townsend D. A method to assess image quality for Low-dose PET: analysis of SNR, CNR, bias and image noise. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):26.
46. Tatsumi M, Clark PA, Nakamoto Y, Wahl RL. Impact of body habitus on quantitative and qualitative image quality in whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(1):40-5.
47. Everaert H, Vanhove C, Lahoutte T, Muylle K, Caveliers V, Bossuyt A, et al. Optimal dose of 18F-FDG required for whole-body PET using an LSO PET camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(12):1615-9.
48. Halpern BS, Dahlbom M, Auerbach MA, Schiepers C, Fueger BJ, Weber WA, et al. Optimizing imaging protocols for overweight and obese patients: a lutetium orthosilicate PET/CT study. *J Nucl Med*. 2005;46(4):603-7.
49. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med*. 2018;59(3):469-78.
50. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(4):678-88.



51. Carrio I, Ros PRE. PET/MRI, Methodology and Clinical Applications. 1 ed. Springer, editor 2014.
52. Ramalho M, AlObaidy M, Catalano OA, Guimaraes AR, Salvatore M, Semelka RC. MR-PET of the body: Early experience and insights. *Eur J Radiol Open*. 2014;1:28-39.
53. Tian J, Fu L, Yin D, Zhang J, Chen Y, An N, et al. Does the novel integrated PET/MRI offer the same diagnostic performance as PET/CT for oncological indications? *PLoS One*. 2014;9(6):e90844.
54. Torigian DA, Zaidi H, Kwee TC, Saboury B, Udupa JK, Cho ZH, et al. PET/MR imaging: technical aspects and potential clinical applications. *Radiology*. 2013;267(1):26-44.
55. Hustinx R, Muylle K. European Nuclear Medicine Guide, A joint publication by EANM and UEMS/EBNM [App/ web-page]. <https://www.eanm.org/publications/european-nuclear-medicine-guide/>: HGP Vukkers publisher; 2018.
56. Jadvar H, Colletti PM. Competitive advantage of PET/MRI. *Eur J Radiol*. 2014;83(1):84-94.
57. Al-Nabhani KZ, Syed R, Michopoulou S, Alkalbani J, Afaq A, Panagiotidis E, et al. Qualitative and quantitative comparison of PET/CT and PET/MR imaging in clinical practice. *J Nucl Med*. 2014;55(1):88-94.
58. Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, Beer AJ, Furst S, Martinez-Moller A, et al. First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses. *J Nucl Med*. 2012;53(6):845-55.
59. Yoo HJ, Lee JS, Lee JM. Integrated whole body MR/PET: where are we? *Korean J Radiol*. 2015;16(1):32-49.
60. Oehmigen M, Lindemann ME, Gratz M, Kirchner J, Ruhlmann V, Umutlu L, et al. Impact of improved attenuation correction featuring a bone atlas and truncation correction on PET quantification in whole-body PET/MR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(4):642-53.
61. Karlberg AM, Saether O, Eikenes L, Goa PE. Quantitative comparison of PET performance-Siemens Biograph mCT and mMR. *EJNMMI Phys*. 2016;3(1):5.

62. Oen SK, Aasheim LB, Eikenes L, Karlberg AM. Image quality and detectability in Siemens Biograph PET/MRI and PET/CT systems-a phantom study. *EJNMMI Phys.* 2019;6(1):16.
63. Demir M, Toklu T, Abuqbeitah M, Cetin H, Sezgin HS, Yeyin N, et al. Evaluation of PET Scanner Performance in PET/MR and PET/CT Systems: NEMA Tests. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2018;27(1):10-8.
64. Akbarzadeh A, Ay MR, Ahmadian A, Alam NR, Zaidi H. MRI-guided attenuation correction in whole-body PET/MR: assessment of the effect of bone attenuation. *Ann Nucl Med.* 2013;27(2):152-62.
65. Bezrukov I, Mantlik F, Schmidt H, Schölkopf B, Pichler BJ. MR-Based PET Attenuation Correction for PET/MR Imaging Seminars in Nuclear Medicine. 2013;43:45-59.
66. Hope TA, Fayad ZA, Fowler KJ, Holley D, Iagaru AH, McMillan A, et al. State of the Art PET/MRI: Applications and Limitations - Summary of the First ISMRM/SNMMI Co-Provided Workshop on PET/MRI. *J Nucl Med.* 2019.
67. Keller SH, Holm S, Hansen AE, Sattler B, Andersen F, Klausen TL, et al. Image artifacts from MR-based attenuation correction in clinical, whole-body PET/MRI. *MAGMA.* 2013;26(1):173-81.
68. Wagenknecht G, Kaiser HJ, Mottaghy FM, Herzog H. MRI for attenuation correction in PET: methods and challenges. *MAGMA.* 2013;26(1):99-113.
69. Siemens. Siemens Healthineers Biograph mMR [Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/no/magnetic-resonance-imaging/mr-pet-scanner/biograph-mmr>].
70. Sánchez-Jurado R, Devis M, R. S, J.E. A, del Puig Cózar M, Ferrer-Rebolleda J. Whole-Body PET/CT Studies with Lowered 18F-FDG Doses: The Influence of Body Mass Index in Dose Reduction. *Journal of Nuclear medicine Technology.* 2014;42(1):62- 7.
71. Taniguchi T, Akamatsu G, Kasahara Y, Mitsumoto K, Baba S, Tsutsui Y, et al. Improvement in PET/CT image quality in overweight patients with PSF and TOF. *Ann Nucl Med.* 2015;29(1):71-7.
72. Masuda Y, Kondo C, Matsuo Y, Uetani M, Kusakabe K. Comparison of imaging protocols for 18F-FDG PET/CT in overweight patients: optimizing scan duration versus administered dose. *J Nucl Med.* 2009;50(6):844.8.

73. Costa EPF, editor. EANM TECHNOLOGIST'S GUIDE: PROSTATE CANCER IMAGING AND THERAPY. eanm.org: EANM; 2018.
74. Giesel FL, Cardinale J, Schafer M, Neels O, Benesova M, Mier W, et al. (18)F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1929-30.
75. Kesch C, Vinsensia M, Radtke JP, Schlemmer HP, Heller M, Ellert E, et al. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study. *J Nucl Med*. 2017;58(11):1805-10.
76. Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 10:S13-8.
77. Pianou NK, Stavrou PZ, Vlontzou E, Rondogianni P, Exarhos DN, Datselis IE. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using (18)F-PSMA PET/CT. *Hell J Nucl Med*. 2019;22(1):6-9.
78. Chen S, Wong YH, Tsoi TT, Leung YL, Cheng KC, Wong KN, et al. Preliminary comparative study between 18F-PSMA-1007 and 68Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with prostate cancer: biodistribution and tumor detection. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60:590.
79. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):1014-24.
80. Hoffmann MA, Wieler HJ, Smolka K, Schmelz H-U, Waldek S. The Role of PSMA PET/CT and PET/MRI in Diagnosing Prostate Carcinoma. *WEHRMEDIZINISCHE MONATSSCHRIFT*. 2018;62(8):266-70.
81. Hope TA, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Emmett L, Fendler WP, Lawhn-Heath C, et al. Imaging Prostate Cancer With Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and PET/MRI: Current and Future Applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(2):286-94.
82. Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. *Radiographics*. 2017;37(5):1512-36.

83. Al-Daas M, Al-Enezi B, Sdeeg M, Esmail A, Marafi F. Comparative assessment of 18F-PSMA-1007 PET/CT biodistribution in prostate cancer at 60 and 120 minutes: Quantitative analysis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60:3051.
84. Giesel FL, Kesch C, Yun M, Cardinale J, Haberkorn U, Kopka K, et al. 18F-PSMA-1007 PET/CT Detects Micrometastases in a Patient With Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):e497-e9.
85. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2019;60(3):362-8.
86. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA, et al. Initial Evaluation of [(18)F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2015;17(4):565-74.
87. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Bogemann M, Wagner S, Schafers M, Stegger L, et al. (18)F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: biodistribution, tumour detection and activity kinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(8):1329-34.
88. Freitag M, Kesch C, Cardinale J, Flechsig P, Floca R, Eiber M, et al. Simultaneous whole-body 18F-PSMA-1007 PET/MRI with the integrated high-resolution multiparametric imaging of the prostatic fossa for comprehensive oncological staging of patients with prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017.
89. Townsend DW, Shreve P. *Clinical PET/CT in Radiology, integrated imaging in oncology*. Townsend DW, Shreve P, editors. Springer: Springer 2011.
90. Barbosa FG, Queiroz MA, Nunes RF, Marin JFG, Buchpiguel CA, Cerri GG. Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e586s.
91. Widmark A, Friberg EG, Olerud HM, Silkoset RD, Solberg M, Wikan K, et al. Veileder om medisinsk bruk av røntgen- og MR-apparatur. Veileder til forskrift om strålevern og bruk av stråling. Veileder nr. 5. In: Strålevern S, editor. Østerås: Statens strålevern: Statens Strålevern; 2005, revidert 09- 2014. p. 96.
92. Veileder om nukleærmedisin. Veileder til forskrift om strålevern og bruk av stråling. Veileder nr. 10 , 2008, (2008).

93. Quality Control of Nuclear Medicine Instrumentation and Protocol Standardisation, (2017).
94. Polit DF, Beck CT. Nursing Research, Generating and Assessing Evidence for Nursing Practice. Eighth Edition ed2008.
95. Siemens. Siemens Healthineers Biograph mCT technical information. 2013.
96. Siemens. Siemens Healthineers Biograph mCT [Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/molecular-imaging/pet-ct/biograph-mct>.
97. Rumsey D. Statistics II for Dummies. Publishing W, editor. Wiley Publishing: Wiley Publishing; 2009.
98. Aalen OO. Statistiske metoder i helsefag. 1.utgave 3.opplag ed. Gyldendal akademiske: Gyldendal akademiske; 2006.
99. Riegler G, Karanikas G, Rausch I, Hirtl A, El-Rabadi K, Marik W, et al. Influence of PET reconstruction technique and matrix size on qualitative and quantitative assessment of lung lesions on [18F]-FDG-PET: A prospective study in 37 cancer patients. Eur J Radiol. 2017;90:20-6.
100. Morey AM, Noo F, Kadrmas DJ. Effect of Using 2mm Voxels on Observer Performance for PET Lesion Detection. IEEE Trans Nucl Sci. 2016;63(3):1359-66.
101. Onodera S, Uchino Y. Reconsideration of matrix size of the PET image. The Journal of Nuclear Medicine. 2008;49:421.
102. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, Arends AJ, Boellaard R, van Dalen JA, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(Suppl 1):4-16.
103. Li CY, Klohr S, Sadick H, Weiss C, Hoermann K, Schoenberg SO, et al. Effect of time-of-flight technique on the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT for assessment of lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. J Nucl Med Technol. 2014;42(3):181-7.
104. Koopman D, van Dalen JA, Lagerweij MC, Arkies H, de Boer J, Oostdijk AH, et al. Improving the detection of small lesions using a state-of-the-art time-of-flight PET/CT system and small-voxel reconstructions. J Nucl Med Technol. 2015;43(1):21-7.
105. Sadick M, Molina F, Frey S, Piniol R, Sadick H, Brade J, et al. Effect of reconstruction parameters in high-definition PET/CT on assessment of lymph

- node metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med Technol.* 2013;41(1):19-25.
106. Muehlematter UJ, Nagel HW, Becker A, Mueller J, Vokinger KN, de Galiza Barbosa F, et al. Correction to: impact of time-of-flight PET on quantification accuracy and lesion detection in simultaneous (18)F-choline PET/MRI for prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):68.
107. Muehlematter UJ, Nagel HW, Becker A, Mueller J, Vokinger KN, de Galiza Barbosa F, et al. Impact of time-of-flight PET on quantification accuracy and lesion detection in simultaneous (18)F-choline PET/MRI for prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2018;8(1):41.
108. Sekine T, Delso G, Zeimpekis KG, de Galiza Barbosa F, Ter Voert E, Huellner M, et al. Reduction of (18)F-FDG Dose in Clinical PET/MR Imaging by Using Silicon Photomultiplier Detectors. *Radiology.* 2018;286(1):249-59.
109. Ter Voert E, Veit-Haibach P, Ahn S, Wiesinger F, Khalighi MM, Levin CS, et al. Clinical evaluation of TOF versus non-TOF on PET artifacts in simultaneous PET/MR: a dual centre experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(7):1223-33.
110. Ehman EC, Johnson GB, Villanueva-Meyer JE, Cha S, Leynes AP, Larson PEZ, et al. PET/MRI: Where might it replace PET/CT? *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(5):1247-62.
111. Mayerhoefer ME, Prosch H, Beer L, Tamandl D, Beyer T, Hoeller C, et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(1):51-60.
112. Rogasch JM, Steffen IG, Hofheinz F, Grosser OS, Furth C, Mohnike K, et al. The association of tumor-to-background ratios and SUVmax deviations related to point spread function and time-of-flight F18-FDG-PET/CT reconstruction in colorectal liver metastases. *EJNMMI Res.* 2015;5:31.
113. Huang G, Lebovic G, Vlachou PA. Diagnostic Value of CT in Detecting Peripheral Zone Prostate Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(4):831-5.
114. Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS, Prostate Cancer Imaging Working G. Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(6):1455-70.

115. Chen M, Dang HD, Wang JY, Zhou C, Li SY, Wang WC, et al. Prostate cancer detection: comparison of T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and the three techniques combined. *Acta Radiol.* 2008;49(5):602-10.
116. Jia JB, Houshyar R, Verma S, Uchio E, Lall C. Prostate cancer on computed tomography: A direct comparison with multi-parametric magnetic resonance imaging and tissue pathology. *Eur J Radiol.* 2016;85(1):261-7.

## VEDLEGG 1

**Tabell VI:** Pasientkarakteristikker over inkluderte pasienter, med alder, høyde, vekt, BMI og PSA-verdier. BMI over 30 er markert med røde tall.

Pasient	Alder (år)	Høyde (cm)	Vekt (kg)	BMI	PSA (ng/ml)	Dose <sup>18</sup> F-PSMA (MBq)
1	65	189	66	18,2	0,9	156
2	72	187	80	22,9	1,5	193,8
3	70	186	89	25	0,5	235
4	64	183	91	27,2	0,8	239
5	66	188	119,6	33,7	1,9	297,6
6	62	181	90,1	27,5	6,6	225
7	75	179	109,2	34	>3	255,4
8	68	186	76	22	0,3	191,2
9	73	186	91,3	26,3	1,28	228,5
10	56	167	80	28,7	0,3	198
11	55	180	102	31,5	0,25	257
12	74	174	119	39,3	10,5	297,7
13	64	192	97,6	26,3	0,1	244,8
14	55	176	104	33,6	2,6	257,7
15	64	180	100	30,9	1	250,2
16	71	169	76,5	26,6	3,7	191,9
17	75	177	80	25,5	3,7	198,6
18	76	180	81	25	3,6	202,1
19	66	170	72	24,9	1,06	179,2
20	67	185	95	27,8	11	236,3
21	53	176	91	29,4	0,38	227,1
22	62	178	84	26,5	2,2	208,5
23	74	178	101	31,9	0,33	252,1
24	69	183	85	25,4	13,39	212,4
25	66	167	70	25,1	0,62	175,5
26	73	179	82,4	25,6	Ikke oppgitt	204,1
27	79	177	88	28,1	16,9	218
28	66	178	85,2	26,8	4	212
29	61	172	98,4	33,1	0,17	245
30	73	178	77,6	24,3	Ikke oppgitt	195



## VEDLEGG 2

### Godkjenning fra klinikkledelse for kvalitetssikringsprosjekt



Trondheim, 11.04.19

#### **Godkjenning av masterprosjektet "Kvalitetssikring av protokoll for <sup>18</sup>F- PSMA PET/CT og PET/MRI"**

Cancer prostata er den vanligste kreftformen hos menn, og ved bruk av <sup>18</sup>F PSMA PET/CT og/ eller PET/MRI kan man oppdage residiv selv ved veldig lave psa-verdier. Det er derfor nyttig å ha optimale protokoller til bruk i staging og oppfølging. Pr i dag benyttes ikke standardiserte protokoller ved St Olavs hospital.

En masterstudent (Else Marie Svinsås) vil utføre kvalitetskontroll og optimalisering av protokoll for <sup>18</sup>F PSMA på PET/CT og PET/MRI. Studien er ett ledd i å forbedre og standardisere protokollen for bruk av <sup>18</sup>F PSMA PET/CT og PET/MRI ved cancer prostata ved St. Olavs hospital. Oppgaven vil ta for seg optimalt valg av modalitet ved høy BMI, optimal rekonstruksjonsmatrise for rekonstruksjon av PET-bildene på PET/CT og optimal tid mellom injeksjon av tracer og start billedtaking. Veiledere for prosjektet er Anna Karlberg (St. Olavs Hospital) og biveiledere Live Eikenes (NTNU) og Una Ørvim Sølvik (Universitet i Bergen).

Selv om dette er en kvalitetssikringsstudie skal den likevel meldes til det lokale personvernombudet og godkjennes av ansvarlig ledelse da det benyttes pasientrelaterede data under studien.

Ovenstående prosjekt godkjennes.

Med vennlig hilsen

Edmund Søvik  
Klinikksjef  
Klinikk for bildediagnostikk  
St. Olavs hospital

## VEDLEGG 3

### NSD sin vurdering av prosjektet

**Prosjekttittel**

Master i helsefag; kvalitetssikring av protokoll for 18F PSMA med PET/CT og PET/MR

**Referansenummer**

419728

**Registrert**

12.04.2019 av Else Marie Svinsås - emsvinsaas@gmail.com

**Behandlingsansvarlig institusjon**

St. Olavs Hospital

**Prosjektansvarlig (vitenskapelig ansatt/veileder eller stipendiat)**

Anna Marie Karlberg, anna.karlberg@stolav.no, tlf: 7282

**Type prosjekt**

Forskerprosjekt

**Prosjektperiode**

31.05.2018 - 15.11.2019

**Status**

15.05.2019 - Vurdert

**Vurdering (1)****15.05.2019 - Vurdert**

BAKGRUNN Denne vurderingen gjelder behandling av personopplysninger til intern kvalitetssikring i helse- og omsorgstjenesten ved behandlingsansvarlig institusjon/helseforetak. NSD vurderer at behandlingen vil være i samsvar med personvernlovgivningen, så fremt den gjennomføres i tråd med det som er dokumentert i meldeskjema 15.5.2019 samt oppdragsdokument datert 11.4.2019. Behandlingen kan starte.

TYPE OPPLYSNINGER OG VARIGHET Kvalitetssikringsprosjektet vil behandle særskilte kategorier om helseforhold frem til 15.11.2019.

MELD VESENTLIGE ENDRINGER Dersom det skjer vesentlige endringer i behandlingen av personopplysninger, kan det være nødvendig å melde dette til NSD ved å oppdatere meldeskjemaet. Før du melder inn en endring, oppfordrer vi deg til å lese om hvilke type endringer det er nødvendig å melde: [https://nsd.no/personvernombud/meld\\_prosjekt/meld\\_endringer.html](https://nsd.no/personvernombud/meld_prosjekt/meld_endringer.html) Du må vente på svar fra NSD før endringen gjennomføres.

LOVLIG GRUNNLAG NSD vurderer at den planlagte behandlingen av personopplysninger er lovlig fordi - den er nødvendig for å oppfylle en rettslig forpliktelse jf. personvernforordningen art. 6 nr. 1 bokstav c samt 9 nr. 2 bokstav h - den er nødvendig i forbindelse med kvalitetssikring av helsetjenesten, jf. pasientjournalloven § 6, jf. helsepersonelloven § 26 annet ledd. Vi viser her til oppdragsdokumentet, datert 11.4.2019, som viser at kvalitetssikringsprosjektet er forankret i helseforetakets ledelse.

PERSONVERNPRINSIPPER NSD finner at den planlagte behandlingen av personopplysninger vil følge prinsippene i personvernforordningen om: - lovlighet, rettferdighet og åpenhet (art. 5.1 a) - formålsbegrensning (art. 5.1 b), ved at personopplysninger samles inn for spesifikke, uttrykkelig angitte og berettigede formål, og ikke viderebehandles til nye uforenlige formål - dataminimering (art. 5.1 c), ved at det kun behandles opplysninger som er adekvate, relevante og nødvendige for formålet med prosjektet - lagringsbegrensning (art. 5.1 e), ved at personopplysningene ikke lagres lengre enn nødvendig for å oppfylle formålet

DE REGISTRERTES RETTIGHETER Så lenge de registrerte kan identifiseres i datamaterialet vil de ha følgende rettigheter: rett til innsyn (art. 15), retting (art. 16), sletting (art. 17), begrensning (art. 18), underretning (art. 19) og protest (art. 21). Ifølge forarbeider til helsepersonelloven § 26, skal pasienten informeres om behandlingen av personopplysninger til kvalitetssikringsformål dersom helsepersonellet, på bakgrunn av sin kjennskap til pasienten og opplysningenes karakter, har grunn å tro at pasienten vil motsette seg dette. Basert på en vurdering av opplysningenes omfang og grad av sensitivitet samt registerets varighet, har prosjektleder kommet til at det ikke skal gis informasjon. NSD vurderer dermed at det kan gjøres unntak fra retten til informasjon i dette prosjektet, jf. personvernforordningen art. 14 nr. 5 bokstav c. Opplysningene skal så langt det er mulig, gis uten individualiserende kjennetegn og NSD vurderer dette til å være et egnet tiltak for å verne om den registrertes berettigede interesser. NSD presiserer at de registrerte har rett til innsyn (art. 15), retting (art. 16), sletting (art. 17), begrensning (art. 18), underretning (art. 19) og protest (art. 21). Vi minner om at hvis en registrert tar kontakt om sine rettigheter, har behandlingsansvarlig institusjon plikt til å svare innen en måned. FØLG DIN

INSTITUSJONS RETNINGSLINJER NSD legger til grunn at behandlingen oppfylder kravene i personvernforordningen om riktighet (art. 5.1 d), integritet og konfidensialitet (art. 5.1. f) og sikkerhet (art. 32) For å forsikre dere om at kravene oppfylles, må dere følge interne retningslinjer og/eller rådføre dere med behandlingsansvarlig institusjon (St. Olavs hospital).

OPPFØLGING AV PROSJEKTET NSD vil følge opp ved planlagt avslutning for å avklare status for behandlingen av personopplysninger. Lykke til med prosjektet!

Kontaktperson hos NSD: Lasse Raa Tlf. personverntjenester: 55 58 21 17 (tast 1)

## VEDLEGG 4

### Pasient informasjon sendt til pasienter som skal til <sup>18</sup>F-PSMA PET

#### Til deg som skal til PET- undersøkelse med PSMA



**NB! Det er viktig å lese denne informasjonen før undersøkelsen.**

Time avtalt den \_\_\_\_ kl. \_\_\_\_

Oppmøtested: PET- senteret,  
(Ragnhilds gt. 15, se kart på baksiden)



#### Om undersøkelsen:

PET er en undersøkelse der kroppen skannes etter injeksjon av et radioaktivt legemiddel. Ved denne undersøkelsen benyttes et legemiddel som kan påvise tilbakefall av prostatakreft, <sup>18</sup>F PSMA. Ved fremmøte fyller vi ut et skjema med relevant informasjon i samråd med deg. Det legges en venekanyle i armen som det radioaktive stoffet settes i. Deretter skal du være i ro frem til det skal tas bilder i en PET- skanner. Mengden radioaktivitet er liten og gir svært sjelden bivirkninger. Samlet tidsforbruk inkludert ventetid kan være opp mot 7 timer.

#### Bekreftelse av timen:

Det radioaktive stoffet som brukes til PET- undersøkelsen er kostbart og bestilles spesielt til deg. Det har kort holdbarhet. Det er derfor viktig at du **snarest bekrefter om du kan møte til den oppsatte timen**, ved å ringe oss på telefonnummer **72 82 07 10** (evt. 72 82 53 70).

#### Forberedelse til undersøkelsen:

- Ingen spesielle forberedelser til undersøkelsen
- Medisiner tas som normalt, og liste over faste medisiner du tar SKAL medbringes til undersøkelsen.
- Det er viktig at du drikker minimum en halv liter vann før undersøkelsen, og at du resten av dagen etter undersøkelsen fortsetter å drikke rikelig med vann.

Gi også beskjed dersom du:

- har nylig fått cellegift/strålebehandling

I noen tilfeller benytter vi kontrastvæske ved undersøkelsen, i den forbindelse vil du få beskjed om ekstra forberedelser når du bekrefter oppmøte.

#### NB!

Det kan dessverre oppstå problemer ved produksjon/leveranse av <sup>18</sup>F-PSMA, eller med PET- kameraet. Vi vet ikke alltid dette før samme morgen og rekker kanskje ikke å informere deg før du kommer. Beregn ellers god tid til å finne parkeringsplass.

## VEDLEGG 5

### Injeksjons- og kameraprotokoll 18F- PSMA-1007 St Olavs hospital

	<b>PET CT</b>
	<b>Attenuasjonskorreksjonsserie</b>
<b>Indikasjon:</b>	Attenuasjonskorreksjon
<b>Leie:</b>	<i>Ryggleie, HF-supine, armer opp</i>
<b>Område:</b>	Fra toppen AC-ledd til og med midt på låret
<b>Retning:</b>	<b>Craniocaudal</b>
<b>Medikamenter:</b>	<b>F 18 PSMA: 2.5 MBq/kg</b>
<b>P.O. Kontrast:</b>	
<b>I.V. Kontrast:</b>	Ingen IV-kontrast
<b>CTDIvol:</b>	2.9 mGy
<b>(Eff.) mAs:</b>	40 Q ref. eff.mAs (Care Dose 4D)
<b>kV</b>	120
<b>Slice: (Width/Coll)</b>	3,0 mm / 64 x 0,6
<b>Rot.time:</b>	0,5
<b>Feed/Rot//Pitch:</b>	0,95
<b>Kernel:</b>	<i>B19f (HD FoV)</i>
<b>Window:</b>	Abdomen
<b>Rec.Incr.</b>	2,0 mm
<b>Recon Job 2:</b>	Kernel: B31f/ Window: Mediastinum

Kun det som er relevant for oppgaven er inkludert.

	<b>OPPTAKSKRITERIER PET</b>
<b>Område</b>	Fra AC-ledd til midt på låret
<b>Retning</b>	<b>Craniocaudal</b>
<b>Scan mode</b>	Normal
<b>Scan range</b>	Match CT range
<b>Number of beds</b>	6-9, avhengig av pasientens lengde
<b>Time per bed</b>	3 min per bed (opptakstid 3,5min per bed ved BMI>30)
<b>Gating</b>	Ikke respiratorisk gating
<b>Dose</b>	<b>F18 PSMA 2.5 MBq/kg</b>
<b>Starttid etter injeksjon</b>	<b>Minst 120 minutter</b>

PET REKONSTRUKSJONER 3 stk			
<b>Output image type</b>	Corrected (AC CT WB)	Uncorrected	Corrected (AC CT WB)
<b>Recon method</b>	TrueX+ TOF (ultra HD-PET)	Iterative	True X+ TOF (Ultra HD PET)
<b>Iterasjoner</b>	2	2	3
<b>Subsets</b>	21	24	21
<b>Image size</b>	256		400
<b>Zoom</b>	1.0		1.0
<b>Filter</b>	Gaussian		
<b>FWHM</b>	4 mm		
<b>Match CT-slice location</b>	JA		
<b>Metal artefact reduction</b>	NEI		
<b>Scatter correction</b>	JA		
<b>Volume scaling</b>	JA		

Tilleggs info ved F18 PSMA PET/CT:

- 0,5 liter vann de siste 2 timene før injeksjon av PSMA
- Tømme blære før skanning