



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

« ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΤΟΥ PET/CT ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ »

« RECENT DEVELOPMENTS OF PET/CT IN ONCOLOGY »

Υπό

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΣ ΖΙΑΚΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Βαλοτάσιου Βαρβάρα, Επ. Καθηγήτρια ΠΘ

Γεωργούλιας Παναγιώτης, Καθηγητής ΠΘ

Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής ΠΘ

Λάρισα, 2023

Νεότερες εξελίξεις του PET/CT στην Ογκολογία

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΖΙΑΚΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:

Βαλοτάσιου Βαρβάρα Επ. Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1. Βαλοτάσιου Βαρβάρα Επ. Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2. Γεωργούλιας Παναγιώτης Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3. Τσούγκος Ιωάννης Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Με την ολοκλήρωσή της θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσοι συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Πρώτα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου Δρ. Βαρβάρα Βαλοτάσιου για την πολύτιμη καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια συγγραφής της διπλωματικής και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Παναγιώτη Γεωργούλια για τις γνώσεις που μου προσέφερε στο χρονικό διάστημα της εργασίας μου στο εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, καθώς αποτέλεσαν ένα σημαντικό στήριγμα για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Ιωάννη Τσούγκο για τις πολύτιμες συμβουλές του και την άμεση ανταπόκριση και συνεισφορά του. Ευχαριστώ και όλους τους καθηγητές του Π.Μ.Σ. που συνέβαλαν κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου στην απόκτηση των απαραίτητων γνώσεων.

Τέλος θερμά ευχαριστώ τον σύζυγό μου Νικόλαο και τα παιδιά μου Βασιλεία, Δέσποινα-Ελπίδα, Στεφανία και Αλέξανδρο για τη συμπαράσταση, ενθάρρυνση και υπομονή που επέδειξαν σε όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου στο Π.Μ.Σ. και κατά τη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας. Ευχαριστώ τον Θεό που είστε στη ζωή μου και με βοηθάτε να προχωρώ, ο καθένας με τον δικό του μοναδικό τρόπο.

Αναστασία Ζιάκα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες	4
Περίληψη	7
Abstract	8
Πίνακας Συντομεύσεων	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ	14
2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ PET/CT	17
2.1 Αρχή λειτουργίας PET απεικόνισης	17
2.2 Απεικονιστικό Σύστημα PET/CT	19
2.3 Ο ρόλος της PET/CT στην Ογκολογία	22
3. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ	23
3.1 ¹⁸ F-FDG	27
3.2 ¹⁸ F-FDG PET/CT πρωτόκολλο απεικόνισης	29
4. ΝΕΟΤΕΡΑ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ	32
4.1 Βιοσύνθεση κυτταρικών μεμβρανών	33
4.2 Επισημασμένα αμινοξέα	34
4.3 PSMA	35
4.4 Απεικόνιση νευροενδοκρινών όγκων	36
4.5 ¹⁸ F-FLT	38
4.6 ¹⁸ F-NAF	38
4.7 Μικροπεριβάλλον όγκου	39
4.8 Υποξία	41
5. Η PET/CT στην ανοσοθεραπεία	42
6. THERANOSTICS	46
7. ΝΕΟΤΕΡΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	48
7.1 TOF	49
7.2 Ανιχνευτές PET	52

7.3	Σύστημα ολόσωμης απεικόνισης PET	56
8.	ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ	59
9.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	62
10.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	65

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η PET/CT απεικόνιση αποτελεί μία ισχυρή διαγνωστική τεχνική της σύγχρονης βιοϊατρικής απεικόνισης στη διαχείριση της νόσου του καρκίνου. Εμφανίζει μεγάλη ευαισθησία και ακρίβεια στην ανίχνευση των καρκινικών όγκων και παρέχει με μη επεμβατικό τρόπο, πληροφορίες σχετικές με την ανατομία και τη μεταβολική δραστηριότητα αυτών. Εφαρμόζεται ευρύτατα για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της νόσου καθώς και για την επιλογή του κατάλληλου πρωτοκόλλου θεραπείας και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε αυτή. Το κυρίαρχο γενικευμένο ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιεί η απεικονιστική τεχνική, είναι η ^{18}F -FDG, ωστόσο ορισμένοι περιορισμοί που εμφανίζει έχουν οδηγήσει στο σχεδιασμό και την εφαρμογή άλλων νεότερων ραδιοφαρμάκων. Τα συγκεκριμένα ραδιοφάρμακα εμφανίζονται πιο ειδικά για την απεικόνιση των διαφορετικών τύπων καρκίνου αυξάνοντας την ευαισθησία και ακρίβεια της μεθόδου και οδηγώντας σταδιακά σε μία εξατομικευμένη ιατρική αντιμετώπιση της νόσου. Έχουν αναπτυχθεί ραδιοφάρμακα κατάλληλα για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη, των νευροενδοκρινών όγκων, των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και άλλων τύπων καρκίνου. Παράλληλα έχουν αναπτυχθεί ραδιοφάρμακα κατάλληλα για τη θεραπεία ορισμένων καρκινικών όγκων, τα οποία σε συνδυασμό με τα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα έχουν οδηγήσει στη δημιουργία του τομέα της «Θεραγνωστικής». Τα τελευταία έτη εντοπίζονται συνεχείς εξελίξεις που αφορούν βελτιώσεις και στην τεχνολογία του απεικονιστικού συστήματος. Αυτές εντοπίζονται κυρίως στο σχεδιασμό και τη γεωμετρία των ανιχνευτών του συστήματος, στην ανακατασκευή των εικόνων με ταχύτερους αλγορίθμους και τη χρήση της μεθόδου Time-of-Flight, καθώς και στην αύξηση του εγκάρσιου Field of View της PET σάρωσης. Στόχος τους είναι αφενός η αύξηση της ακρίβειας και της ειδικότητας της απεικονιστικής τεχνικής, αφετέρου η μείωση της ακτινικής επιβάρυνσης του ασθενούς και η μείωση του χρόνου απεικόνισης. Σε συνδυασμό με τις εξελίξεις στον τομέα των ραδιοφαρμάκων, πολύ πρόσφατα, εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης εισάγονται στα συστήματα PET/CT προκειμένου να οδηγήσουν στην τεχνολογική βελτίωση του συστήματος και στην ακριβέστερη μη επεμβατική προσέγγιση του φαινοτύπου του καρκίνου. Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται επί τη βάσει βιβλιογραφικής ανασκόπησης, τις εξελίξεις που εντοπίζονται την τελευταία δεκαετία στην PET/CT απεικόνιση και την επίδραση τους στη διαχείριση του ογκολογικού ασθενούς.

ABSTRACT

PET/CT imaging is a powerful diagnostic technique in modern biomedical imaging for managing cancer. It shows high sensitivity and accuracy in detecting cancerous tumors and provides non-invasive information about their anatomy and metabolic activity. It is widely used for the diagnosis and staging of the disease, as well as for selecting the appropriate treatment protocol and monitoring the response to it. The dominant radiopharmaceutical used in the imaging technique is ^{18}F -FDG, but certain limitations have led to the design and application of newer radiopharmaceuticals. These specific radiopharmaceuticals appear more specific for imaging of different types of cancer, increasing the sensitivity and accuracy of the method and gradually leading to personalized medical management of the disease. Radiopharmaceuticals have been developed for the diagnosis of prostate cancer, neuroendocrine tumors, central nervous system tumors as well as other types of cancer. At the same time radiopharmaceuticals suitable for the treatment of certain cancerous tumors have been developed, which, in combination with diagnostic radiopharmaceuticals, have led to the creation of the field of “Theranostics”. In recent years, there have been continuous developments in the technology of imaging systems, mainly in the design and geometry of the system’s detectors, the reconstruction of images with faster algorithms, and the use of the Time-of-Flight method, as well as the increase of the PET scan’s cross-sectional Field of View FOV. Their goal is to increase the accuracy and specificity of the imaging technique, reduce the radiation burden on the patient and shorten the imaging time. In conjunction with advancements in radiopharmaceuticals, very recently, artificial intelligence applications are being introduced in PET/CT imaging systems aimed at improving the system’s technology and more precise non-invasive characterization of cancer phenotypes. This thesis deals with a literature review of the developments in PET/CT imaging in the last decade and their impact on the management of oncological patients.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΩΝ

²²⁵ Ac	actinium-225
aFOV	axial field of view
BGO	bismuth germanate
Ca	Cancer
CCC	cholangiocellular carcinoma
CNN	convolutional neural network
CT	computed tomography
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
CUP	carcinoma of unknown primary
CXCR4	C-X-C motif chemokine receptor 4
EANM	European association of nuclear medicine
FAP	fibroblast activation protein
FAPI	fibroblast activation protein inhibitor
¹⁸ F-FACBC	¹⁸ F-1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid
¹⁸ F-FAZA	¹⁸ F- fluoroazomycin-arabioside
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F- fluorodeoxyglucose
¹⁸ F-FDHT	¹⁸ F-fluorodihydrotestosterone
¹⁸ F-FES	¹⁸ F- fluoroestradiol
¹⁸ F-FET	¹⁸ F- fluoroethyl tyrosine
¹⁸ F-FLT	¹⁸ F-3-deoxy-3-fluorothymidine
¹⁸ F-FMT	¹⁸ F- fluoromethyl tyrosine
¹⁸ F -FMIZO	¹⁸ F- fluoroimidazole
¹⁸ F-MFBG	¹⁸ F- meta-fluorobenzylguanidine
GLUT	glucose transporter
GLP-1	glucagone-like peptide 1
ICIs	immune checkpoint inhibitors
irAEs	immune-related adverse events
LGSO	lutetium gadolinium oxyorthosilicate
LOR	line of response
LSO	lutetium oxyorthosilicate
¹⁷⁷ Lu	lutetium-177
LYSO	lutetium yttrium oxyorthosilicate

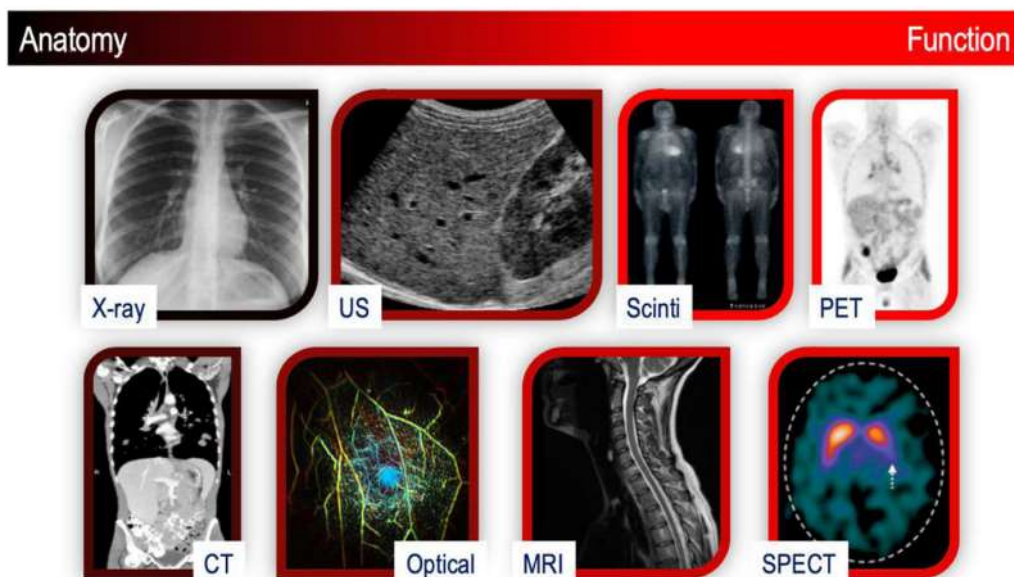
MLEM	maximum likelihood expectation maximization
MTC	medullary thyroid cancer
MTV	metabolic tumor volume
NET	neuroendocrine tumor
NCI	national cancer institute
OSEM	ordered subset expectation maximization
PD-1	programmed cell death-associated protein 1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PERCIMT	PET response evaluation criteria for immunotherapy
PET	positron emission tomography
PET/CT	positron emission tomography / computed tomography
PMT	photomultiplier tube
PSA	prostatic specific antigen
PSMA	prostatic specific membrane antigen
SiPM	silicon photomultipliers
SPECT	single photon emission computed tomography
SUV	standard uptake value
TIME	tumor immune microenvironment
TLG	total lesion glycolysis
TOF	time of flight
WHO	world health organization
⁹⁰ Y	Yttrium-90

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κύτταρα αποτελούν τις δομικές μονάδες του ανθρωπίνου οργανισμού. Κατά την πορεία της ζωής τους αναπτύσσονται και διαιρούνται, δημιουργώντας νέα κύτταρα ανάλογα με τις απαιτούμενες ανάγκες του οργανισμού και πεθαίνουν όταν καταστραφούν ή γεράσουν. Αν διαταραχθεί η φυσιολογική πορεία της ζωής τους, λόγω γενετικών μεταβολών, αναπτύσσονται και διαιρούνται με ανεξέλεγκτο ρυθμό, δημιουργώντας συμπαγείς όγκους. Αυτοί διακρίνονται στους κακοήθεις (καρκινικοί), οι οποίοι εισχωρούν καθώς αναπτύσσονται στους γύρω ιστούς και μεθίστανται σε άλλα όργανα δημιουργώντας νέους όγκους (μεταστάσεις) και στους καλοήθεις, οι οποίοι δεν μεθίστανται παρά μόνο παρεκτοπίζουν τους γύρω ιστούς. (NCI, 2021)

Οι κακοήθεις όγκοι δημιουργούν τη νόσο του καρκίνου, που αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περίπου 10 εκατομμύρια θάνατοι προήλθαν από τη νόσο το 2020. Οι πιο συνηθισμένες μορφές καρκίνου αφορούν στον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του ορθού και του προστάτη. Η έγκαιρη διάγνωση, η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία αποτελούν ορισμένους παράγοντες που μειώνουν σημαντικά τη θνησιμότητα. Η ανίχνευση ενός καρκίνου σε αρχικό στάδιο αυξάνει τις πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία και κατ' επέκταση το χρόνο επιβίωσης, ενώ σε ορισμένες μορφές καρκίνου μπορεί να οδηγήσει στην πλήρη ίαση. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα περιλαμβάνουν συνήθως χειρουργική εξαίρεση, ακτινοθεραπεία ή/και μία μορφή συστημικής θεραπείας όπως χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία. Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού πρωτοκόλλου βασίζεται στη σωστή διάγνωση και λαμβάνει υπόψη τον τύπο του καρκίνου αλλά και τη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς. (WHO, 2022)

Η βιοϊατρική απεικόνιση εμφανίζει πολύ μεγάλη πρόοδο και οι σύγχρονες τεχνικές απεικόνισης έχουν τη δυνατότητα ανίχνευσης του καρκίνου, όχι μόνο σε πρώιμο στάδιο αλλά ακόμη και σε μοριακό επίπεδο. Ωστόσο γίνονται συνεχείς προσπάθειες για τη βελτίωση και την εξέλιξή τους προκειμένου να επιτευχθεί μη επεμβατικά, η διάγνωση του φαινοτύπου του καρκίνου, ώστε να επιλέγεται μία εξατομικευμένη και αποτελεσματική θεραπεία. (Beyer, 2020)



Εικόνα 1: Διάφορες τεχνικές βιοϊατρικής απεικόνισης, χρωματικά κωδικοποιημένες, σύμφωνα με την ικανότητά τους να παρέχουν ανατομικές και/ή λειτουργικές πληροφορίες. (Beyer, 2020)

Η PET/CT αποτελεί μία μη επεμβατική απεικονιστική τεχνική, η οποία δύναται να παρέχει πληροφορίες για τη σύσταση και τη σταδιοποίηση του όγκου, να εκτιμήσει την ανταπόκριση στη θεραπεία, να διαγνώσει τυχόν υποτροπή, να συνεισφέρει στο σχεδιασμό του πλάνου ακτινοβολήσης στην περίπτωση της ακτινοθεραπείας και να βοηθήσει στην επιλογή του κατάλληλου πρωτοκόλλου θεραπείας. Συνδυάζει την PET και τη CT απεικόνιση σε μία εξέταση, με ένα υβριδικό απεικονιστικό σύστημα. Η συνεκτίμηση των λειτουργικών πληροφοριών που προσφέρει η PET με τις αντίστοιχες ανατομικές που προκύπτουν από τη CT παρέχει δεδομένα για την κατανομή του όγκου, το μέγεθος και τη μεταβολική του δραστηριότητα. (EANM 2012) Παράλληλα ο συνδυασμός των δύο απεικονιστικών τεχνικών οδηγεί σε μία πιο ευαίσθητη μέθοδο για την ανίχνευση του καρκίνου συγκριτικά με την κάθε απεικονιστική τεχνική ξεχωριστά, αφού η CT μπορεί να μην ανιχνεύσει την παρουσία καρκινικού ιστού αν αυτή δεν εκδηλώνεται ως μορφολογική αλλοίωση και η PET ενδέχεται να χάσει ακόμη και υπερμεταβολικές βλάβες αν είναι πολύ μικρές ή βρίσκονται σε περιοχές όπου υπάρχει φυσιολογική κίνηση των οργάνων. Η κύρια εφαρμογή των συστημάτων PET/CT αφορά ογκολογικές ενδείξεις και τα τελευταία χρόνια εντοπίζεται ιδιαίτερη αύξηση στη

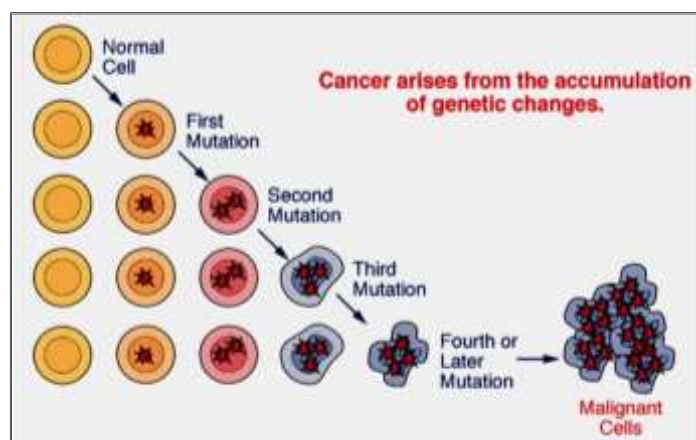
χρήση τους, με αποτέλεσμα να λειτουργούν περισσότερα από 6000 τέτοια συστήματα παγκοσμίως. (Beyer, 2020)

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως σκοπό την παρουσίαση των νεότερων εξελίξεων που εντοπίζονται στην PET/CT απεικόνιση, όσον αφορά στον τομέα της ογκολογίας και την ανάδειξη της συνεισφοράς τους, στη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών. Για την εκπλήρωση του σκοπού, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της υπάρχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας της τελευταίας δεκαετίας, με κύρια ηλεκτρονική μηχανή αναζήτησης το Pubmed και επιλέχθηκαν άρθρα έγκριτων επιστημονικών περιοδικών στην αγγλική γλώσσα, χρησιμοποιώντας τις παρακάτω λέξεις κλειδιά: PET, PET/CT, oncology, technological developments, novel radiotracers, image reconstruction, artificial intelligence. Κριτήρια αξιολόγησης των πηγών αποτέλεσαν η αξιοπιστία των συγγραφέων, η σχετικότητα, η αντικειμενικότητα, η ισχύς και ο σκοπός των μελετών, ενώ παράλληλα χρησιμοποιήθηκαν και άλλα αναγνωρισμένα επιστημονικά συγγράμματα.

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, οι κυριότερες εξελίξεις της απεικονιστικής μεθόδου εντοπίζονται σε δύο κατηγορίες. Σε αυτές που αφορούν στον σχεδιασμό και στην εισαγωγή νέων ραδιοφαρμάκων στην κλινική πράξη και σε εκείνες που αφορούν στην βελτίωση της τεχνολογίας του απεικονιστικού συστήματος. Στην πρώτη περίπτωση, η πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας των καρκινικών κυττάρων σε μοριακό επίπεδο οδήγησε στον σχεδιασμό νέων PET ραδιοφαρμάκων, ειδικών για το “σήμα” των κυττάρων των διαφορετικών τύπων καρκίνου και συνεισέφερε στην ανάπτυξη μιας εξατομικευμένης διαχείρισης και θεραπείας του ασθενή με καρκίνο. Στην δεύτερη κατηγορία, η αυξημένη ευαισθησία του σήματος με τη βελτιστοποίηση των PET ανιχνευτών, η χρήση ταχύτερων ηλεκτρονικών συστημάτων και καλύτερων αλγορίθμων ανακατασκευής εικόνας, η χρήση της μεθόδου TOF και η αύξηση των διαστάσεων του εγκάρσιου FOV της PET σάρωσης (aFOV), οδηγεί σε εικόνες καλύτερης ποιότητας και παράλληλα μειώνει τον χρόνο της απεικόνισης και την ακτινική επιβάρυνση του ασθενούς. Επιπλέον, η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στη βιοϊατρική απεικόνιση γενικότερα και στην PET/CT ειδικότερα, εικάζεται ότι μελλοντικά θα συνεισφέρει σημαντικά στη βέλτιστη διαχείριση του ογκολογικού ασθενούς.

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Καρκίνος ονομάζεται μία ανώμαλα αναπτυσσόμενη μάζα κυττάρων μιας περιοχής του οργανισμού, όπου τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται αυτόνομα και άναρχα, οδηγώντας αυτή να υπερβεί την ανάπτυξη των φυσιολογικών ιστών, συνεχίζοντας την ανώμαλη αύξησή της και χωρίς να ανταποκρίνεται στην καταστολή του γενεσιουργού ερεθίσματος. (Γκοβίνα και Κωνσταντινίδης, 2019) Πρόκειται για μία γενετική ασθένεια που οφείλεται σε αλλαγές στα γονίδια ελέγχου του τρόπου λειτουργίας του κυττάρου. Οι γενετικές αλλαγές (μεταλλάξεις) συμβαίνουν με την εισαγωγή σφαλμάτων κατά την κυτταρική διαίρεση, με την πρόκληση βλάβης στο DNA του κυττάρου από επιβλαβείς παράγοντες του περιβάλλοντος, ή κληρονομούνται. (NCI, 2021) Ο καρκίνος εμφανίζεται όταν διαταραχθεί η ισορροπία των μηχανισμών που αφορούν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στον προγραμματισμένο θάνατό τους (απόπτωση), με αποτέλεσμα τα υγιή κύτταρα να μετατρέπονται σε καρκινικά. Η φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων ρυθμίζεται από τα πρωτοογκογονίδια, τα οποία προάγουν την κυτταρική διαίρεση, ενώ για την απόπτωσή τους υπεύθυνα, είναι τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία καταστέλλουν την παραπάνω λειτουργία. Μεταλλάξεις στα ρυθμιστικά γονίδια του κυτταρικού κύκλου, οδηγούν σε επιτάχυνση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ή σε μείωση της απόπτωσης ή και στα δύο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία καρκίνου. (Γκοβίνα και Κωνσταντινίδης, 2019) Επιπροσθέτως, αιτία γένεσης του καρκίνου μπορεί να αποτελέσουν οι μεταλλάξεις στα γονίδια γενωμικής σταθερότητας, τα οποία επιδιορθώνουν τα λάθη κατά τη φάση αντιγραφής του DNA. (Ivor, 2018)



Εικόνα 1.1: Η μοριακή βάση της δημιουργίας του καρκίνου (Τσιλιώνη, 2013)

Τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν από τα φυσιολογικά κύτταρα, τα οποία αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν υπακούοντας σε αυστηρούς ελεγκτικούς μηχανισμούς, στα εξής σημεία:

- Πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα με συνεχείς κυτταρικές διαιρέσεις, λόγω μετάλλαξης των πρωτοογκονιδίων, δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο πολλά αντίγραφα του αρχικού κυττάρου και σχηματίζοντας όγκο.
- Αντιστέκονται στην απόπτωση, λόγω μετάλλαξης του ογκοκατασταλτικού γονιδίου, το οποίο παράγει την πρωτεΐνη που είναι υπεύθυνη για τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και το θάνατο του κυττάρου εάν εμφανιστεί βλάβη στο DNA και υποξία ή υπερέκφραση ογκογονιδίων.
- Εμφανίζουν αυτάρκεια σε αυξητικούς παράγοντες, διότι διαθέτουν ικανότητα να τους παράγουν μόνοι τους, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες παράγουν μιτογόνα σήματα που αφορούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και δίνουν στα καρκινικά κύτταρα επάρκεια σημάτων κυτταρικής αύξησης και ανεξάρτηση από το περιβάλλον τους.
- Εμφανίζουν νέο-αγγειογένεση, ώστε να αναπτυχθούν και να εξασφαλίσουν την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών · διαδικασία απαραίτητη προκειμένου να αναπτυχθούν περισσότερο από 1 mm διάμετρο. Ισχυρό αγγειογενετικό ερέθισμα αποτελεί η υποξία.
- Διεισδύουν στους γειτονικούς ιστούς και μέσω της αιματικής και λεμφικής κυκλοφορίας μετακινούνται σε απομακρυσμένα σημεία, από την πρωτοπαθή εστία, όπου εγκαθίστανται και αναπτύσσουν νέους δευτερογενείς όγκους (μεταστάσεις). (Γκοβίνα και Κωνσταντινίδης, 2019)
- Κρύβονται από το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο είναι υπεύθυνο να εξαλείφει τα κατεστραμμένα ή μη φυσιολογικά κύτταρα και σε ορισμένες περιπτώσεις καταφέρνουν ώστε τα ανοσοκύτταρα να προστατεύουν τον όγκο αντί να του επιτίθενται.
- Συσσωρεύουν πολλαπλές αλλαγές στα χρωμοσώματά τους, όπως διπλασιασμούς και διαγραφές τμημάτων χρωμοσωμάτων. Ορισμένα μάλιστα έχουν διπλάσιο αριθμό, από τον κανονικό αριθμό χρωμοσωμάτων.
- Βασίζονται σε διαφορετικά είδη θρεπτικών ουσιών από τα φυσιολογικά κύτταρα και ορισμένα παράγουν ενέργεια από τα θρεπτικά συστατικά με διαφορετικό τρόπο, γεγονός που τους επιτρέπει να αναπτυχθούν πιο γρήγορα. (NCI, 2021)

Πολλές φορές, τα καρκινικά κύτταρα βασίζονται τόσο πολύ σε αυτές τις ανώμαλες συμπεριφορές, ώστε δεν μπορούν να επιβιώσουν χωρίς αυτές και οι ερευνητές εκμεταλλευόμενοι αυτή την ιδιαιτερότητα τους ανέπτυξαν θεραπείες, οι οποίες στοχεύουν στα μη φυσιολογικά χαρακτηριστικά τους. (NCI, 2021) Βέβαια προκειμένου να επιλεγεί η σωστή θεραπεία, είναι απαραίτητες ορισμένες πληροφορίες που αφορούν στη μορφολογία του όγκου, στην επιθετικότητά του και στην έκφραση διαφόρων μοριακών δεικτών. Αυτές λαμβάνονται μέσω της επεμβατικής βιοψίας, αλλά και μέσω διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων, όπως ο υπέρηχος, η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η ολοσωματική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων ή και συνδυασμός αυτών των μεθόδων. Επιπλέον, τα ογκογονίδια που έχουν υποστεί μετάλλαξη ενεργοποιούν σημαντικά μονοπάτια για τον καρκίνο, τα οποία συντελούν στην ανάπτυξή του. Για αυτόν τον λόγο έχουν σχεδιαστεί φάρμακα που στοχεύουν τα προϊόντα αυτών, καθώς και τις οδούς που αυτά ελέγχουν. Πιο συγκεκριμένα η στοχευμένη θεραπεία, ως αποτέλεσμα της καλύτερης γνώσης της βιολογίας του καρκίνου, διαθέτει φάρμακα που στοχεύουν μόρια, ειδικά των καρκινικών κυττάρων, όπως οι αυξητικοί παράγοντες, μόρια σηματοδότησης του πολλαπλασιασμού, μεσολαβητικά μόρια στην αλληλεπίδραση όγκου - ξενιστή (αγγειογένεση, ανοσία εναντίον όγκου), ρυθμιστές απόπτωσης, πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου. (Inor, 2018)

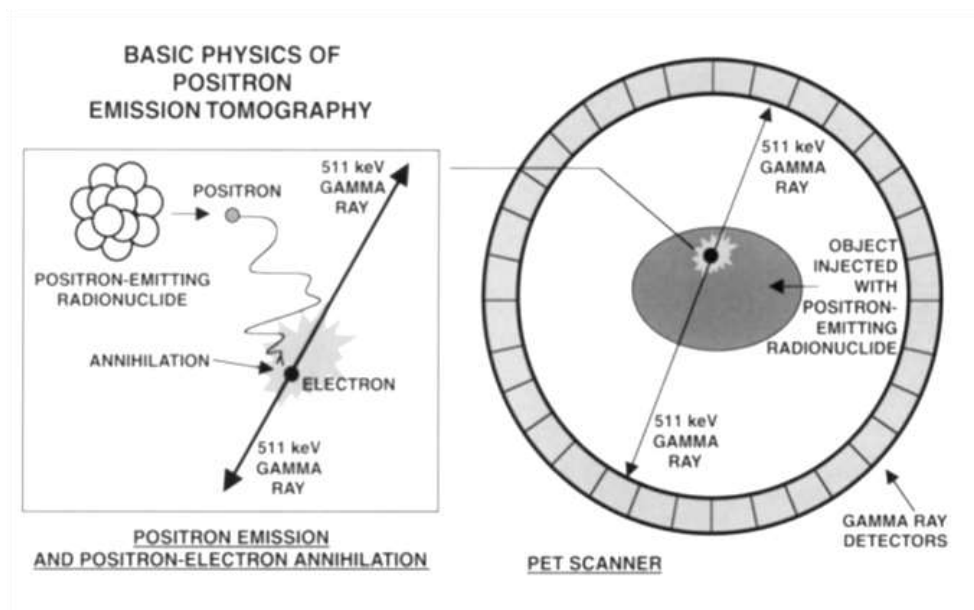
Αναλόγως η μοριακή απεικόνιση έχει εκμεταλλευθεί τη γνώση της βιολογίας των καρκινικών κυττάρων και έχει αναπτύξει μηχανισμούς απεικόνισης αυτών των μορίων ή των οδών που συντελούν στην ανάπτυξη του καρκίνου. Η PET/CT απεικόνιση χρησιμοποιεί διάφορα ραδιοφάρμακα για αυτόν τον σκοπό, συνεισφέροντας στη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, αλλά και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Όλα τα παραπάνω έχουν σαν στόχο να οδηγήσουν στην εξατομικευμένη διαχείριση και θεραπεία του ασθενούς με καρκίνο. (IAEA, 2013)

2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ PET/CT

2.1 Αρχή λειτουργίας PET απεικόνισης

Η PET αποτελεί μία απεικονιστική τεχνική της Πυρηνικής Ιατρικής, η οποία χρησιμοποιεί ραδιοϊσότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια. Η εκπομπή ποζιτρονίου (θετικά φορτισμένο ηλεκτρόνιο) λαμβάνει χώρα κατά την λεγόμενη «β⁺ διάσπαση», όπου ο ασταθής πυρήνας ενός ραδιοϊσοτόπου μετασχηματίζει ένα πρωτόνιο του, σε νετρόνιο προκειμένου να μεταπέσει σε μία πιο σταθερή κατάσταση. Το ποζιτρόνιο προκαλεί ιονισμούς και διεγέρσεις στην ύλη και στο τέλος της διαδρομής του αλληλεπιδρά με ένα ηλεκτρόνιο και εξαυλώνονται. Ταυτόχρονα η μάζα τους μετατρέπεται σε ενέργεια με τη μορφή δύο φωτονίων ενέργειας 511 KeV, τα οποία κινούνται αντιδιαμετρικά. Τα εν λόγω φωτόνια εκπέμπονται από το σώμα του εξεταζόμενου, έπειτα από χορήγηση σε αυτόν κατάλληλου ραδιοφαρμάκου (χημική ουσία επισημασμένη με ραδιοϊσότοπο) και ανιχνεύονται στη συνέχεια από ένα σύστημα PET απεικόνισης. (Νικολόπουλος, 2015).

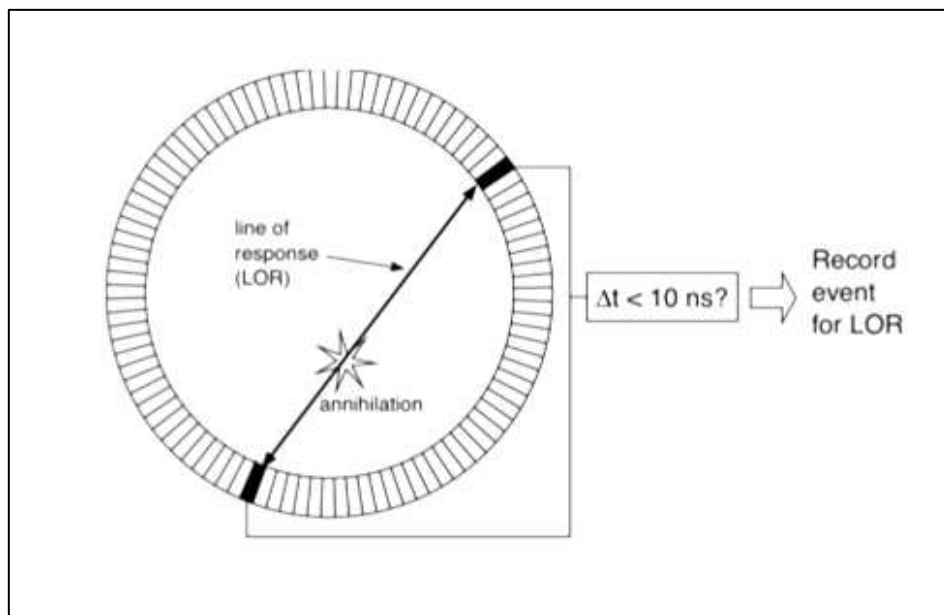
Το σύστημα διαθέτει έναν μεγάλο αριθμό ανιχνευτών, τοποθετημένους με συγκεκριμένη διάταξη και κατά ομάδες (block), σε πολλαπλούς δακτυλίους που περιβάλλουν τον εξεταζόμενο. (Θεοδωράκης, 2019)



Εικόνα 2.1.1: Φαινόμενο εξαύλωσης
(Cherry and Gambh, 2001)

Εικόνα 2.1.2: Δακτύλιος ανιχνευτών PET
(Cherry and Gambh, 2001)

Δύο φωτόνια που προσπίπτουν σε ένα ζεύγος ανιχνευτών, οι οποίοι βρίσκονται σε αντιπαράθεση 180° στον δακτύλιο, λαμβάνονται υπόψη στην ανακατασκευή της εικόνας, μόνο εάν προσπέσουν και ανιχνευθούν ταυτόχρονα, ώστε να θεωρηθεί ότι προέρχονται από φαινόμενο εξαϋλώσης που συνέβη σε κάποιο σημείο της γραμμής που ενώνει τα δύο σημεία πρόσπτωσης (LOR). (Εικ. 2.1.3) Με αυτόν τον περιορισμό αυξάνεται η ευαισθησία της μεθόδου, όσον αφορά στην ακρίβεια της θέσης, από την οποία προέρχεται η πληροφορία για τη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο σώμα του εξεταζομένου. (Schmitz, 2013) Έτσι οι ηλεκτρικοί παλμοί που θα προκύψουν στην έξοδο των ανιχνευτών από την πρόσπτωση των δύο φωτονίων, πρέπει να βρίσκονται εντός ορισμένου ενεργειακού παραθύρου, ώστε να κριθούν ως παλμοί σύμπτωσης. Ωστόσο, εφαρμόζονται και άλλες μέθοδοι διόρθωσης στις καταγραφές των φωτονίων που φτάνουν στους ανιχνευτές (π.χ. διόρθωση τυχαίων συμπτώσεων ή συμπτώσεων σκέδασης), προκειμένου μία σύμπτωση να κριθεί ως αληθινή και αποδεκτή. Μία πολύ σημαντική διόρθωση αφορά στην εξασθένηση των φωτονίων από τους βιολογικούς ιστούς, η οποία επηρεάζει την ποιότητα της εικόνας και την ακρίβεια των αποτελεσμάτων.



Εικόνα 2.1.3: Η ταυτόχρονη ανίχνευση των φωτονίων από το ζεύγος ανιχνευτών (Schmitz, 2013)

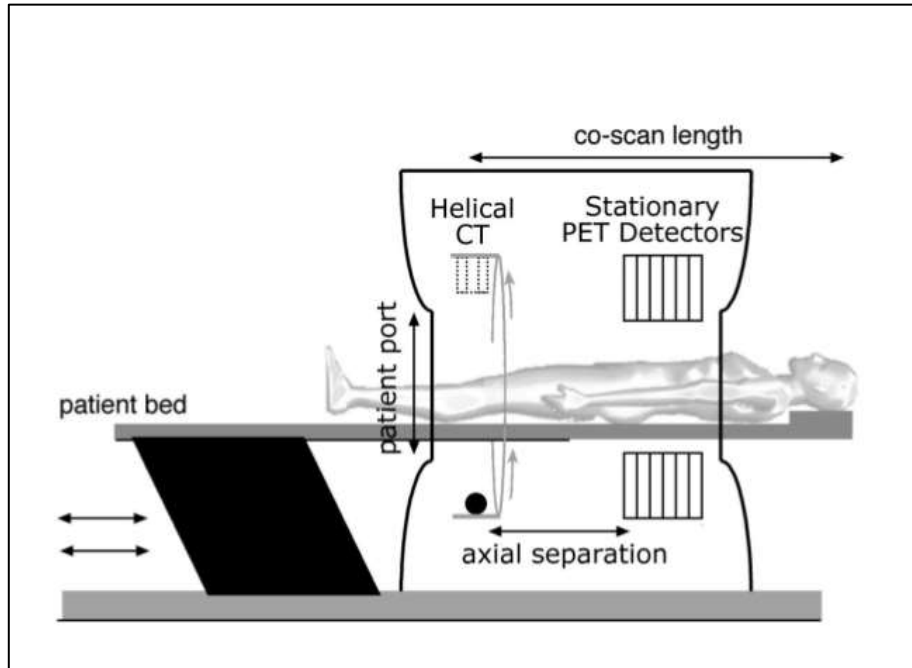
Η καταγραφή των συμβαμάτων διακρίνεται σε δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) οδηγώντας στην αντίστοιχη ανακατασκευή εικόνων. Στην 2D καταγραφή, μονωτικά υλικά (septa) ανάμεσα στα μπλοκ ανιχνευτών των διαφορετικών δακτυλίων, εμποδίζουν τις συμπτώσεις μεταξύ ανιχνευτών που βρίσκονται σε διαφορετικό δακτύλιο. Αντίθετα, στην 3D καταγραφή είναι δυνατή η καταγραφή συμπτώσεων ανάμεσα σε ανιχνευτές, οι οποίοι βρίσκονται σε διαφορετικούς δακτυλίους κατά την εγκάρσια κατεύθυνση. Η ανακατασκευή των εικόνων πραγματοποιείται με τη χρήση ειδικών αλγορίθμων ανακατασκευής, εκ των οποίων οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι είναι ο MLEM και ο OSEM. Επιπροσθέτως έχει εισαχθεί τα τελευταία χρόνια και η μέθοδος TOF, η οποία παρέχει περισσότερες πληροφορίες για την ακριβή θέση του φαινομένου της εξαΰλωσης και για την ίδια χορηγούμενη ενεργότητα ραδιοφαρμάκου οδηγεί σε εικόνες χαμηλότερου θορύβου, βελτιώνοντας την ποιότητά τους. (Θεοδωράκης, 2019)

Οι λαμβανόμενες τομογραφικές εικόνες δεν διαθέτουν υψηλή διακριτική ικανότητα, αλλά παρέχουν πολύ σημαντικές πληροφορίες για τη λειτουργία του υπό εξέταση ιστού ή οργάνου. (Σπυρόπουλος, 2015) Χαρακτηριστικά, οι εικόνες PET δεν αποτελούν εικόνες ανατομίας, αλλά εικόνες λειτουργικές που μπορούν με μη επεμβατικό τρόπο να απεικονίσουν *in vivo*, σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο διάφορες παθολογικές διεργασίες. Έτσι η PET απεικόνιση χρησιμοποιείται στην ογκολογία για την ανάδειξη της παθοφυσιολογίας του καρκίνου και την εκτίμηση των θεραπειών που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση της νόσου. (Κρατημένου, 2016)

2.2 Απεικονιστικό Σύστημα PET/CT

Το 1998 εμφανίστηκε το υβριδικό απεικονιστικό σύστημα PET/CT το οποίο αποτελείται από τη συνέργεια δύο απεικονιστικών συστημάτων, του PET και του CT. (Beyer, 2004) Αυτή η ένωση οδήγησε στη λήψη λειτουργικών εικόνων PET και ανατομικών εικόνων CT σε μία απεικονιστική συνεδρία, συνδυάζοντας τα παθοφυσιολογικά ευρήματα με την ανατομική τους θέση. Επίσης οδήγησε σε τομογραφικές εικόνες υψηλότερης διαγνωστικής αξίας, συγκριτικά με εκείνες που

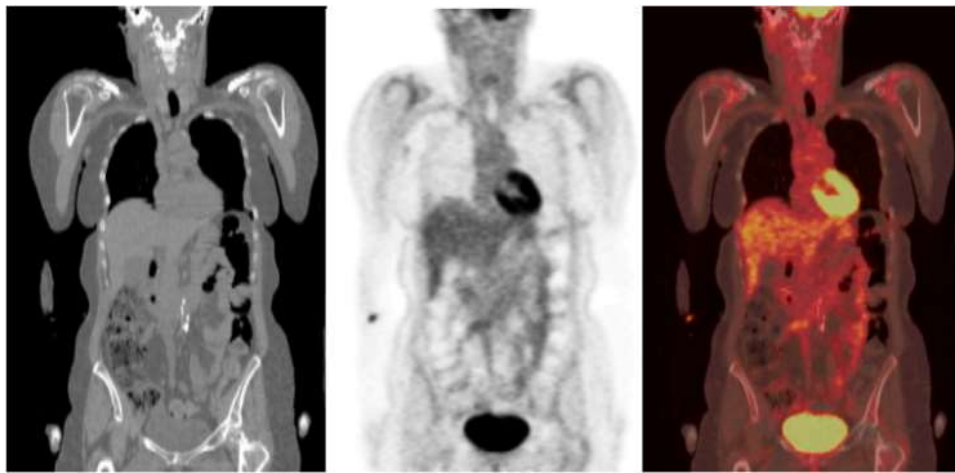
λαμβάνονταν από την καθεμία μέθοδο ξεχωριστά και καθιέρωσε την PET/CT απεικόνιση ως μία απαραίτητη διαδικασία για τη διαχείριση πολλών τύπων καρκίνου. (ΙΑΕΑ, 2013) Τα εξαρτήματα των συστημάτων PET και CT συγκρατούνται στον ίδιο ατσάλινο σκελετό και το υβριδικό σύστημα διαθέτει κοινή εξεταστική κλίνη όπως φαίνεται στην εικόνα 2.2.1.



Εικόνα 2.2.1: Οι δομές του απεικονιστικού συστήματος PET/CT (Schmitz, 2013)

Κατά τη διενέργεια της εξέτασης πραγματοποιείται αρχικά μια CT ελικοειδής σάρωση, και ακολουθεί η PET σάρωση. Τα λαμβανόμενα δεδομένα του CT παρέχουν ανατομικές πληροφορίες, ενώ παράλληλα χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση της εξασθένησης των φωτονίων από τους βιολογικούς ιστούς, στις λειτουργικές εικόνες του PET. (Schmitz, 2013) Επομένως η CT απεικόνιση συνεισφέρει στον προσδιορισμό της ανατομικής θέσης και στην εκτίμηση της έκτασης των βλαβών που εντοπίζονται στις εικόνες PET, (Boellaard, 2015) και παράλληλα στην βελτίωση της ποιότητας αυτών των εικόνων και στην αύξηση της ακρίβειας των διενεργούμενων ποσοτικών μετρήσεων. (Θεοδωράκης, 2019) Η CT σάρωση, στην πλειοψηφία των πρωτοκόλλων της PET/CT απεικόνισης είναι χαμηλής δόσεως και πραγματοποιείται για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, χωρίς να παρέχει διαγνωστικές πληροφορίες. Ωστόσο ενδέχεται να είναι και διαγνωστική, αν χρησιμοποιηθούν υψηλότερες δόσεις ακτίνων X ή και

σκιαγραφικά σκευάσματα. Το σύνηθες πρωτόκολλο απεικόνισης περιλαμβάνει σάρωση από τη βάση της κεφαλής έως και το μέσο των μηρών και εφαρμόζεται στις περισσότερες περιπτώσεις των ογκολογικών ασθενών. Πάραυτα, εάν πρόκειται για όγκους του εγκεφάλου ή υπάρχει υποψία κακοήθων αλλοιώσεων στα κάτω άκρα, εφαρμόζονται πρωτόκολλα πιο εκτεταμένης σάρωσης που συμπεριλαμβάνουν την κεφαλή και τα κάτω άκρα. (Boellaard, 2015) Το λογισμικό του απεικονιστικού συστήματος δύναται να εμφανίσει τις δύο σειρές εικόνων (ανατομικές και λειτουργικές) είτε ξεχωριστά (δίπλα - δίπλα), είτε ενωμένες (σύντηξη), ώστε στην κάθε τομή να επιπροβάλλεται η εικόνα PET με την αντίστοιχη εικόνα CT. (Schmitz, 2013)



Εικόνα 2.2.2: Ανατομική εικόνα CT αριστερά, λειτουργική εικόνα PET κεντρικά, εικόνα σύντηξης δεξιά (Schmitz, 2013)

Πλεονέκτημα της απεικονιστικής μεθόδου αποτελεί η λήψη των δύο σειρών εικόνων, PET και CT σε μία συνεδρία, έχοντας τον ασθενή στην ίδια θέση, χωρίς να μεσολαβεί επανατοποθέτησή του. Αυτό περιορίζει τον κίνδυνο της μη ακριβούς αντιστοίχισης των εικόνων PET και CT κατά τη σύντηξη και αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια. (Beyer, 2004) Βέβαια, απαραίτητη προϋπόθεση αποτελεί η απόλυτη ακινησία του ασθενούς μέχρι την ολοκλήρωση των δύο σαρώσεων, για αυτό είναι μεγίστης σημασίας η άνετη θέση κατά την τοποθέτησή του καθώς και η χρήση κατάλληλων τεχνικών ακινητοποίησης. (IAEA, 2013) Ένα άλλο πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η πραγματοποίηση των δύο εξετάσεων σε μία, γεγονός που μειώνει σημαντικά τον χρόνο της εξέτασης για τον ασθενή και ενδεχομένως και το κόστος. (Beyer, 2004)

2.3 Ο ρόλος της PET/CT στην Ογκολογία

Η PET/CT απεικόνιση βρίσκει εφαρμογή στην ογκολογία, στην καρδιολογία, στην νευρολογία και στην ψυχιατρική. Ωστόσο το 80% έως 90% των εφαρμογών της φαίνεται να αφορά στη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών. Μάλιστα, έχει διαπιστωθεί, ότι η διενέργεια της PET/CT απεικόνισης στους εν λόγω ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα τη μετατροπή της θεραπευτικής τους αγωγής σε ποσοστό 30% έως 40%. (Γεωργούλιας, 2017)

Στον τομέα της ογκολογίας εφαρμόζεται σε πολλούς τύπους κακοήθειας:

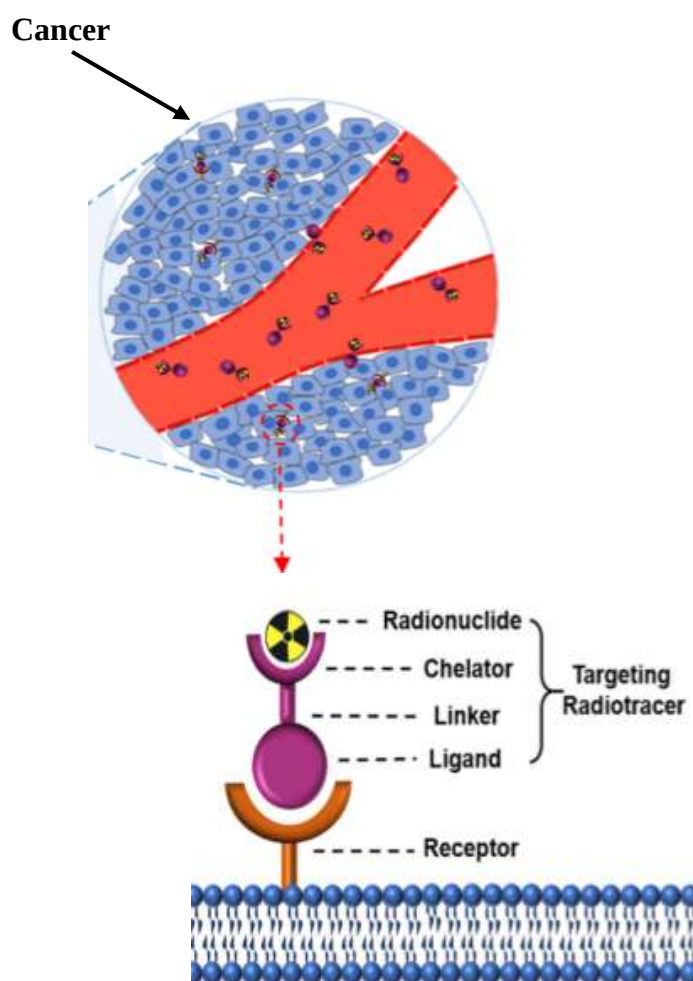
- Καρκίνος κεφαλής – τραχήλου
- Καρκίνος πνεύμονα
- Καρκίνος μαστού
- Καρκίνος προστάτη
- Λεμφώματα
- Όγκοι του πεπτικού συστήματος
- Νευροενδοκρινείς όγκοι (EANM, 2011)
- Κακοήθεις όγκοι εγκεφάλου
- Μελάνωμα (Θεοδωράκης, 2019)

Ο ρόλος της συνίσταται:

- Στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους αλλοίωσης
- Στην ανίχνευση του πρωτοπαθούς όγκου, σε ασθενείς με μεταστάσεις και άγνωστη πρωτοπαθή εστία
- Στη σταδιοποίηση
- Στην εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας
- Στην ανίχνευση υποτροπής
- Στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή
- Στον σχεδιασμό των πεδίων ακτινοθεραπείας
- Στον εντοπισμό κατάλληλων περιοχών του όγκου για τη λήψη βιοψίας ή τον σχεδιασμό χειρουργικής επέμβασης (Schober et Riemann, 2013)
- Στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υπολειπόμενης νόσου και ίνωσης ή νέκρωσης, μεταθεραπευτικά (IAEA, 2013)

3. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ

Η PET/CT προκειμένου να ανιχνεύσει *in vivo*, σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, τις λειτουργικές διαταραχές βιολογικών δομών, χρησιμοποιεί ραδιοφάρμακα ή αλλιώς ραδιοϊχνηθέτες. (Schober et Riemann, 2013) Αυτοί χορηγούνται συνήθως ενδοφλεβίως και ανιχνεύονται από το απεικονιστικό σύστημα PET αποκαλύπτοντας διάφορες βιολογικές οδούς του περιβάλλοντος με το οποίο αλληλεπιδρούν. Προκύπτουν από την ένωση ραδιοϊσοτόπων εκπομπής ποζιτρονίων με μόρια ή ανάλογα μορίων, τα οποία συμμετέχουν στη φυσιολογική λειτουργία του οργάνου που συγκεντρώνονται, χωρίς να την επηρεάζουν και μετέχουν στα μεταβολικά μονοπάτια του ή χρησιμεύουν στη σύνδεση του ραδιοϊσοτόπου με ένζυμα, υποδοχείς, αντιγόνα ή μεταφορείς. (Rowe et Pomper, 2022)



Εικόνα 3.1: Σχηματική απεικόνιση των ραδιοφαρμάκων που στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα (Li, 2021)

Κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης αρκετές μοριακές διεργασίες απορρυθμίζονται και οι ραδιοϊχνηθέτες δύνανται να απεικονίσουν πολλές από αυτές, όπως ο μεταβολισμός της γλυκόζης, η μεταφορά αμινοξέων, η σύνθεση πρωτεϊνών, η σύνθεση λιπιδίων κυτταρικής μεμβράνης, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η ιστική υποξία. (Schober et Riemann, 2013)

Ο ιδανικός ραδιοϊχνηθέτης πρέπει να διαθέτει τα εξής χαρακτηριστικά:

- γρήγορη πρόσβαση στην περιοχή του όγκου,
- εύκολη διείσδυση στον καρκινικό ιστό,
- υψηλή συγγένεια και ειδικότητα για τον όγκο. (Li, 2021)

Το ^{18}F είναι ένα ραδιοϊσότοπο εκπομπής ποζιτρονίων που διαθέτει κατάλληλα χαρακτηριστικά για την επισημάνση μεγάλου αριθμού χημικών μορίων και για τη σύνθεση ραδιοφαρμάκων ευαίσθητων στην ανίχνευση καρκινικών δομών. Αποτελεί προϊόν κυκλοτρονίου, με χρόνο ημιζωής (109,7 λεπτά) γεγονός που επιτρέπει την απεικόνιση έως και 3 ώρες μετά τη χορήγησή του στον εξεταζόμενο. (Boellaard, 2015) Άλλα ραδιοϊσότοπα τα οποία χρησιμοποιούνται στη σύνθεση ραδιοφαρμάκων για την PET απεικόνιση είναι τα παρακάτω:



Τα ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{89}Zr , ^{124}I , ^{64}Cu αποτελούν επίσης προϊόντα κυκλοτρονίου με χρόνους ημίσειας ζωής 20 λεπτά, 10 λεπτά, 2 λεπτά, 3,3 ημέρες, 4,2 ημέρες και 12,8 ώρες αντίστοιχα. Από τα παραπάνω, το ^{13}N και το ^{15}O παρουσιάζουν ιδιαιτέρως μικρούς χρόνους ημίσειας ζωής και η χρήση τους απαιτεί την ύπαρξη κυκλοτρονίου στον ίδιο χώρο με το απεικονιστικό σύστημα. Αντίστοιχα, το ^{68}Ga αποτελεί προϊόν γεννήτριας και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 68 λεπτά (Schober et Riemann, 2013), (Crisan, 2022)

Πίνακας 3.1: Ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται στη σύνθεση ραδιοφαρμάκων της PET απεικόνισης

<u>ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΟ</u>	<u>ΣΥΜΒΟΛΟ</u>	<u>ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΣΕΛΙΑΣ ΖΩΗΣ</u>
Fluorine-18	^{18}F	109,7 min
Oxygen-15	^{15}O	2 min
Carbon-11	^{11}C	20 min
Nitrogen-13	^{13}N	10 min
Gallium-68	^{68}Ga	68 min
Zirconium-89	^{89}Zr	3,3 days
Iodine-124	^{124}I	4,2 days
Copper-64	^{64}Cu	12,8 hours

Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος ραδιοϊχνηθέτης στην PET απεικόνιση είναι η ^{18}F -**FDG**. Ωστόσο ορισμένοι περιορισμοί που εμφανίζει έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη και άλλων νεότερων ραδιοϊχνηθετών, πολλοί από τους οποίους προκύπτουν από την επισήμανση χημικών ουσιών με το ^{18}F , όπως είναι οι παρακάτω:

- ^{18}F -**FMT**, ^{18}F -**FET**, ^{18}F -**FACBC**, ^{18}F -**FMISO**, ^{18}F -**FAZA** (Schober et Riemann, 2013)
- ^{18}F -**FES**, ^{18}F -**sodium fluoride**, ^{18}F -**choline**, ^{18}F -**DOPA**, ^{18}F -**FLT**, ^{18}F -**FDHT**, (IAEA, 2013) ^{18}F -**PSMA** (Pichler, 2018)

Άλλοι ραδιοϊχνηθέτες παρασκευάζονται από την επισήμανση χημικών μορίων με τα υπόλοιπα προαναφερθέντα ραδιοϊσότοπα και ορισμένοι είναι οι εξής:

- ^{11}C -**MET**, ^{68}Ga -**PSMA**, ^{13}N -**NH₃**, (Pichler, 2018)

- ⁶⁸Ga-DOTATE, ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTANOC, ⁶⁴Cu-ATSM, (Crisan, 2022)
- ¹⁵O-H₂O, (Deng, 2019) ⁸⁹Zr-atezolizumab, ⁸⁹Zr-nivolumab. (Krarup, 2022)

Ο ραδιοϊχνηθέτης, έπειτα από τη χορήγησή του στον ασθενή συγκεντρώνεται στις διάφορες βιολογικές δομές και καταγράφεται από τους ανιχνευτές του PET συστήματος, ενώ η ποσοτική έκφρασή του στις δομές υπολογίζεται με ημιποσοτικές παραμέτρους. Μία τέτοια παράμετρο αποτελεί ο δείκτης SUV που αφορά στη συγκέντρωση του ραδιοϊχνηθέτη σε μία περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) σε σχέση με τη χορηγούμενη ενεργότητα κανονικοποιημένη με το βάρος του σώματος.

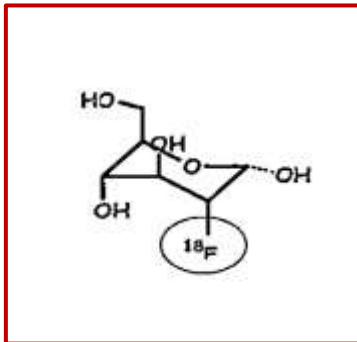
$$SUV = \frac{\text{Mean ROI activity (mCi/mL)}}{\text{Injected activity (mCi)/body weight (g)}}$$

Στην παραπάνω σχέση το βάρος του σώματος μπορεί να αντικατασταθεί από την άλιπη μάζα σώματος ή την επιφάνεια σώματος, ώστε σε επαναλαμβανόμενους ποσοτικούς προσδιορισμούς του δείκτη, να μειωθεί δυνητικά η επίδραση της απώλειας βάρους του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ιδιαίτερως, εάν χρησιμοποιηθεί η άλιπη μάζα σώματος, υπάρχει η δυνατότητα διορθώσεων που αφορούν και στο φύλο του ασθενούς. (IAEA, 2013) Οι μετρήσεις του δείκτη SUV παίρνουν διάφορες μορφές, ανάλογα με τον τρόπο επιλογής της περιοχής ενδιαφέροντος. Οι πιο συνήθεις περιπτώσεις είναι οι εξής:

- επιλογή μιας περιοχής ενδιαφέροντος συγκεκριμένων διαστάσεων, στο τμήμα του όγκου που εμφανίζει την υψηλότερη συγκέντρωση οδηγώντας στη μέτρηση SUV_{peak}
- επιλογή του μοναδικού voxel στην περιοχή του όγκου, το οποίο εμφανίζει την υψηλότερη συγκέντρωση, SUV_{max}. (Blautzik, 2019)

Επιπλέον, όσον αφορά στο ραδιοϊχνηθέτη ¹⁸F-FDG ιδιαίτερως σημαντικοί είναι και οι δείκτες MTV και TLG, για την πρόγνωση και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία. (Boellaard, 2015)

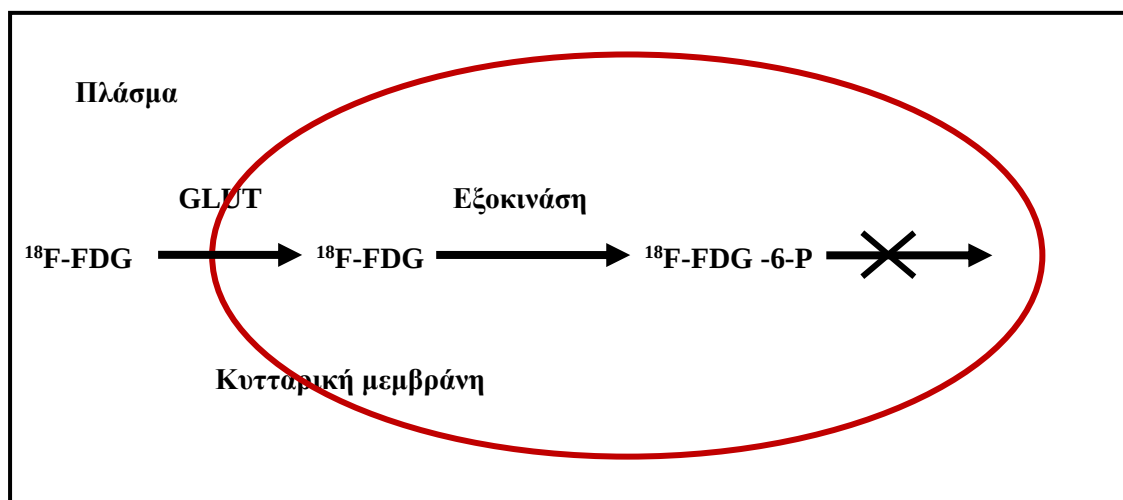
3.1 ^{18}F -FDG



Εικ. 3.1.1: Μόριο ^{18}F -FDG
(EANM 2011)

Η ^{18}F -FDG αποτελεί έναν ραδιοϊχνηθέτη μεταβολισμού της γλυκόζης ο οποίος αξιολογήθηκε για πρώτη φορά το 1978 και κατέχει τη θέση του πιο σημαντικού και ευρέως χρησιμοποιούμενου ραδιοϊχνηθέτη στην PET απεικόνιση. Η χρήση του στην ογκολογία έγκειται στην εκτίμηση της αυξημένης κατανάλωσης γλυκόζης των καρκινικών κυττάρων, εξαιτίας των αυξημένων ενεργειακών τους αναγκών. (Schober et Riemann, 2013)

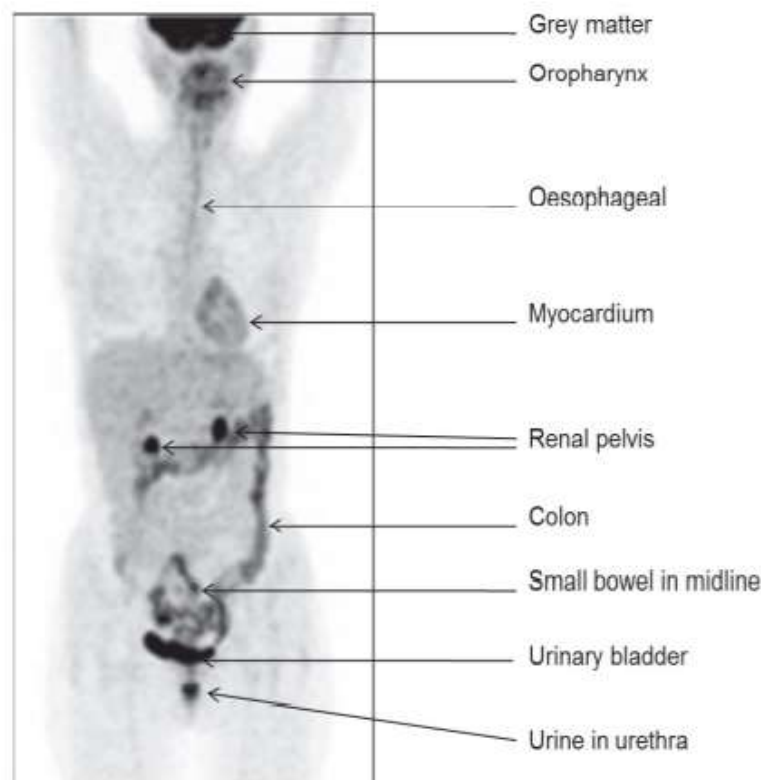
Τα καρκινικά κύτταρα προκειμένου να εξασφαλίσουν την ενέργεια που χρειάζονται για τις κυτταρικές διεργασίες τους, μεταβολίζουν με αερόβιες συνθήκες τη γλυκόζη (φαινόμενο Warburg), σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα, τα οποία εξοικονομούν την ενέργεια που χρειάζονται κυρίως μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια. Ο μηχανισμός ενδοκυτταρικής πρόσληψης της ^{18}F -FDG είναι παρόμοιος με αυτόν της γλυκόζης του πλάσματος, διότι η FDG αποτελεί ανάλογο της γλυκόζης και χρησιμοποιεί γλυκολυτικές οδούς.



Εικόνα 3.1.2: Η ^{18}F -FDG εισέρχεται στο κύτταρο, φωσφορυλιώνεται και παγιδεύεται ενδοκυτταρικά

Ο ραδιοϊχνηθέτης μεταφέρεται μέσω της κυτταρικής μεμβράνης με τους μεταφορείς γλυκόζης GLUT στα κύτταρα και εκεί φωσφορυλιώνεται από την εξοκινάση. Έπειτα, αντίθετα με τη γλυκόζη, δε μεταβολίζεται περαιτέρω και εγκλωβίζεται ενδοκυτταρικά. (EANM 2011) Επιπλέον η αποφωσφορυλίωσή του πραγματοποιείται με πάρα πολύ αργό ρυθμό ιδιαιτέρως στα καρκινικά κύτταρα. (IAEA, 2013)

Η ^{18}F -FDG προσλαμβάνεται και από τα φυσιολογικά κύτταρα, ωστόσο η συγκέντρωσή της στα καρκινικά είναι μεγαλύτερη, επειδή αυτά εμφανίζουν υψηλότερη έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης. (IAEA, 2013) Υπό φυσιολογικές συνθήκες, παρουσιάζει αυξημένη συγκέντρωση σε ορισμένες ανατομικές δομές του ανθρωπίνου σώματος (εγκέφαλος, καρδιά, ουροδόχος κύστη), και σε ορισμένες μη νεοπλασματικές διεργασίες (φλεγμονές, λοιμώξεις), γεγονός που δυσχεραίνει την εκτίμηση της νόσου ή τη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους αλλοίωσης. (Schober et Riemann, 2013) Επιπροσθέτως, συγκεντρώνεται φυσιολογικά και σε άλλες ανατομικές δομές του σώματος με μετριότερη όμως ένταση, όπως φαίνεται στην εικόνα 3.1.3.



Εικόνα 3.1.3: Φυσιολογική βιοκατανομή της ^{18}F -FDG (IAEA, 2013)

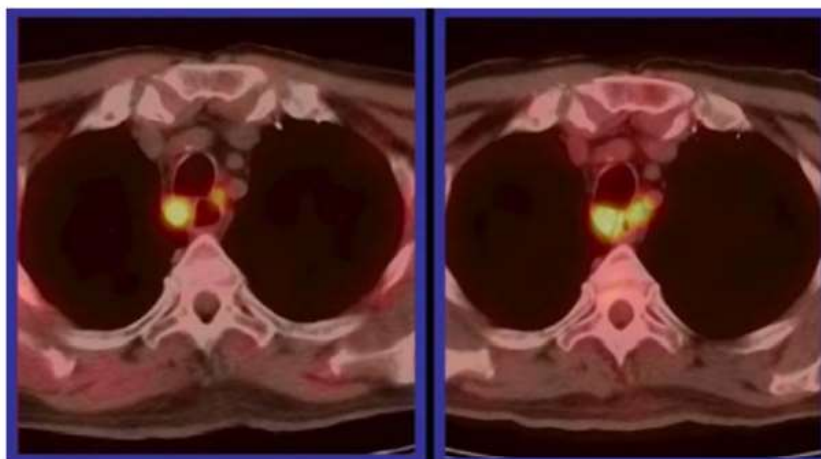
Μέσω του συγκεκριμένου μηχανισμού πρόσληψης από τα κύτταρα, εντοπίζεται στους περισσότερους τύπους κακοήθειας και καθίσταται ένας πολύ ευαίσθητος ραδιοϊχνηθέτης για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου. Συνεισφέρει στη σταδιοποίηση και επανασταδιοποίηση της νόσου, στο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, (Boellaard, 2015) στην αξιολόγηση υποτροπής της νόσου, αλλά και στην πρόγνωση σε ορισμένους τύπους καρκίνου. (IAEA, 2013). Για παράδειγμα, στους όγκους του εγκεφάλου έχει διαπιστωθεί ότι η πρόσληψη σχετίζεται με τον βαθμό κακοήθειας (Τσιτσία, 2019) και μάλιστα αυξάνει όσο μεγαλώνει ο βαθμός κακοήθειας. (Νικάκη, 2020)

Εμφανίζει βέβαια και ορισμένους ακόμη περιορισμούς εκτός από αυτούς που προαναφέρθηκαν, όπως η περιορισμένη ευαισθησία σε χαμηλού βαθμού κακοήθειες ή όγκους υψηλής διαφοροποίησης, ενώ η συγκέντρωση στον όγκο ενδέχεται να επηρεαστεί από την υποξία, τον πολλαπλασιασμό, την αιμάτωση και τη φυσιολογία των κυττάρων. (Schober et Riemann, 2013) Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της θεραπείας η πρόσληψη επηρεάζεται από τον κυτταρικό θάνατο και τον μειωμένο κυτταρικό μεταβολισμό. (IAEA, 2013)

3.2 ¹⁸F-FDG PET/CT πρωτόκολλο απεικόνισης

Η FDG αποτελεί όπως αναφέρθηκε, ανάλογο της γλυκόζης του πλάσματος και η βιοκατανομή της επηρεάζεται από τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Επομένως πριν την PET/CT απεικόνιση με ¹⁸F-FDG, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε συγκεκριμένη προετοιμασία. Θα προσέλθει στο εργαστήριο νηστικός (4 - 6 ώρες ενήλικες, 3 ώρες παιδιά < 6ετών), ώστε να αποφευχθεί η αυξημένη πρόσληψη του ραδιοϊχνηθέτη στους μυς και το λίπος και θα αποφύγει κάθε έντονη σωματική άσκηση έως 24 ώρες πριν την εξέταση (αύξηση πρόσληψης στους μυς). Επιπλέον πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένος, ώστε να εξασφαλιστεί ικανοποιητική διούρηση και τα επίπεδα σακχάρου δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 130-150 mg/dl για τους φυσιολογικούς ασθενείς και

τα 180-200 mg/dl για τους διαβητικούς. Τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου οδηγούν σε αυξημένη πρόσληψη του ραδιοϊχνηθέτη στους μύες και το λίπος και ταυτόχρονα μειώνουν την πρόσληψη στις καρκινικές δομές. (εικόνα 3.2.1)



Εικόνα 3.2.1: Ασθενής με λέμφωμα. Αριστερά απεικόνιση με αυξημένα επίπεδα σακχάρου. Δεξιά απεικόνιση δύο ημέρες αργότερα, με φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου (οι ίδιοι λεμφαδένες απεικονίζονται με αυξημένη πρόσληψη μετά από τη ρύθμιση του σακχάρου). (ΙΑΕΑ, 2013)

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, ο ασθενής πρέπει να είναι ήρεμος, ακίνητος και σχετικά θερμός, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η συγκέντρωση στο φαιό λίπος, ενώ μετά τη χορήγηση πρέπει να παραμείνει χωρίς ιδιαίτερη σωματική δραστηριότητα τουλάχιστον για τριάντα λεπτά. Εάν η απεικόνιση αφορά τον εγκέφαλο, θα προηγηθεί παραμονή του σε σκοτεινό θάλαμο με συνθήκες ηρεμίας για δεκαπέντε λεπτά, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πρόσληψη σε εγκεφαλικές δομές που διεγείρονται (οπτικός φλοιός) (ΙΑΕΑ, 2013) και θα παραμείνει στο χώρο μετά τη χορήγηση για τα επόμενα είκοσι λεπτά, χωρίς να μιλά ή να διαβάζει και εάν είναι εφικτό έχοντας τα μάτια του κλειστά.

Ο υπολογισμός της ελάχιστης χορηγούμενης ενεργότητας του ραδιοφαρμάκου για τους ενήλικες, δύναται να προκύψει από δύο διαφορετικές σχέσεις ανάμεσα στο χρόνο απεικόνισης ανά μετατόπιση της εξεταστικής κλίνης, το σωματικό βάρος του ασθενούς και

μία προτεινόμενη ενεργότητα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του EANM κατά το έτος 2015.

Για συστήματα PET που εφαρμόζουν επικάλυψη εξεταστικής κλίνης $\leq 30\%$ υπολογίζεται από τις σχέσεις:

- $\text{FDG}_{(\text{MBq})} = 14 \times \text{Βάρος ασθενούς} / \text{Χρόνος απεικόνισης ανά μετατόπιση της εξεταστικής κλίνης}$
- $\text{FDG}_{(\text{MBq})} = 1050 \times (\text{Βάρος ασθενούς} / 75)^2 / \text{Χρόνος απεικόνισης ανά μετατόπιση της εξεταστικής κλίνης}$

Για συστήματα PET που εφαρμόζουν επικάλυψη εξεταστικής κλίνης $>30\%$ υπολογίζεται από τις σχέσεις:

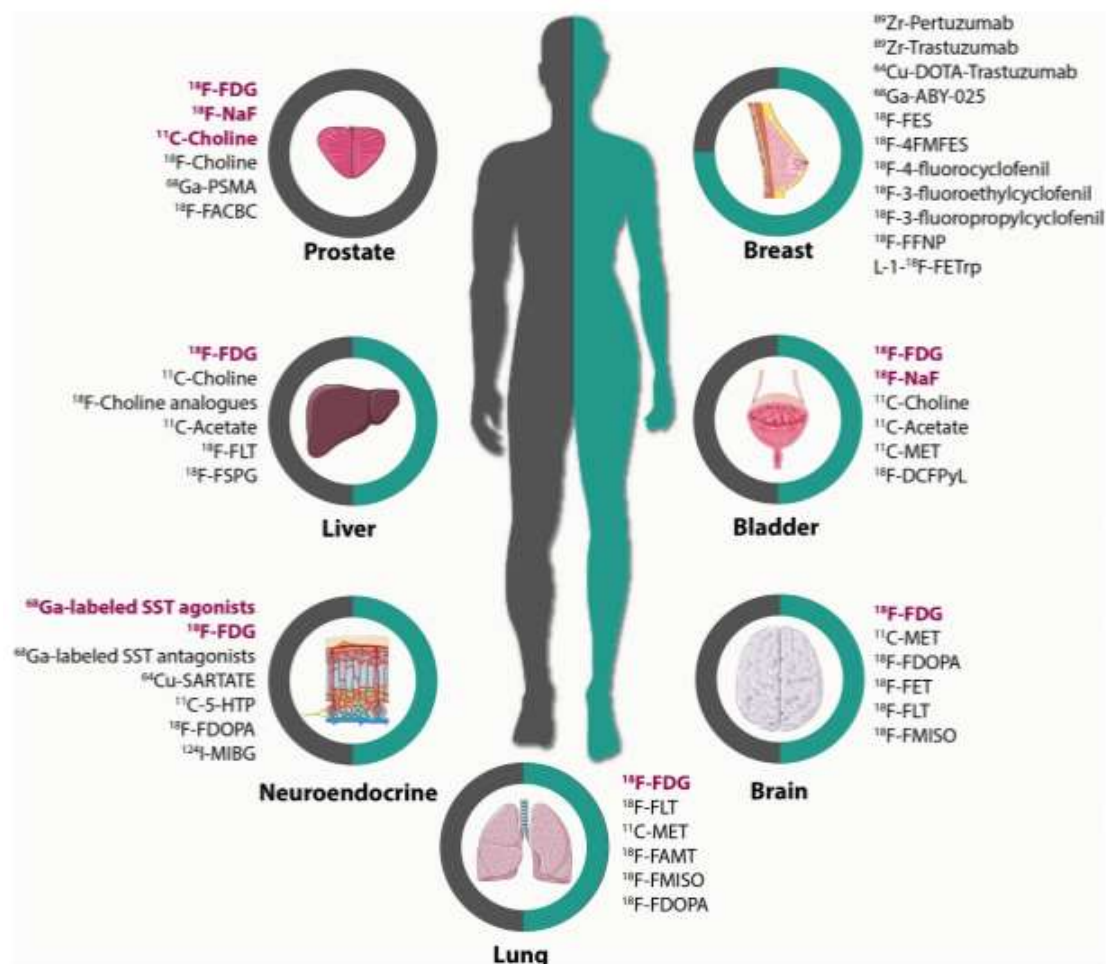
- $\text{FDG}_{(\text{MBq})} = 7 \times \text{Βάρος ασθενούς} / \text{Χρόνος απεικόνισης ανά μετατόπιση της εξεταστικής κλίνης}$
- $\text{FDG}_{(\text{MBq})} = 525 \times (\text{Βάρος ασθενούς} / 75)^2 / \text{Χρόνος απεικόνισης ανά μετατόπιση της εξεταστικής κλίνης}$

χρόνος (min), βάρος (Kg)

Η απεικόνιση συνίσταται να πραγματοποιείται εξήντα λεπτά μετά από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, αλλά δύναται να διαφοροποιηθεί στην περίπτωση κλινικών μελετών. Το σύνηθες πρωτόκολλο απεικόνισης περιλαμβάνει ένα τοπόγραμμα CT, μία σάρωση CT χαμηλής δόσης για τη διόρθωση της εξασθένησης και μία σάρωση PET. Εάν απαιτείται διαγνωστική σάρωση CT, τότε αυτή πραγματοποιείται είτε στην αρχή, είτε στο τέλος του παραπάνω πρωτοκόλλου, είτε αντί του CT χαμηλής δόσης. Βέβαια, εάν το διαγνωστικό CT χρησιμοποιηθεί για τη διόρθωση της εξασθένησης, η ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών κατά τη διενέργειά του ενδέχεται να επηρεάσει την ακρίβεια των ποσοτικών μετρήσεων SUV στις εικόνες PET. (Boellaard, 2015)

4. ΝΕΟΤΕΡΑ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ

Η ^{18}F -FDG αποτελεί το κυρίαρχο ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιεί το PET/CT για την απεικόνιση των κακοήθων όγκων, διότι προσλαμβάνεται σχεδόν από όλους τους τύπους καρκίνου. Πάραυτα, παρουσιάζει χαμηλή ειδικότητα και ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι όπως αναφέρθηκε μειώνουν τη διαγνωστική του ακρίβεια. Αυτό οδήγησε τους επιστήμονες στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων πιο ειδικών στους διάφορους τύπους καρκίνου ή σε άλλα βιολογικά μονοπάτια που αυτός χρησιμοποιεί για την ανάπτυξή του. (Giammarile, 2019) Ορισμένα από αυτά τα ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, άλλα βρίσκονται στο στάδιο του κλινικού ελέγχου και άλλα σε ερευνητικό ακόμη στάδιο. (Fortunati, 2022)

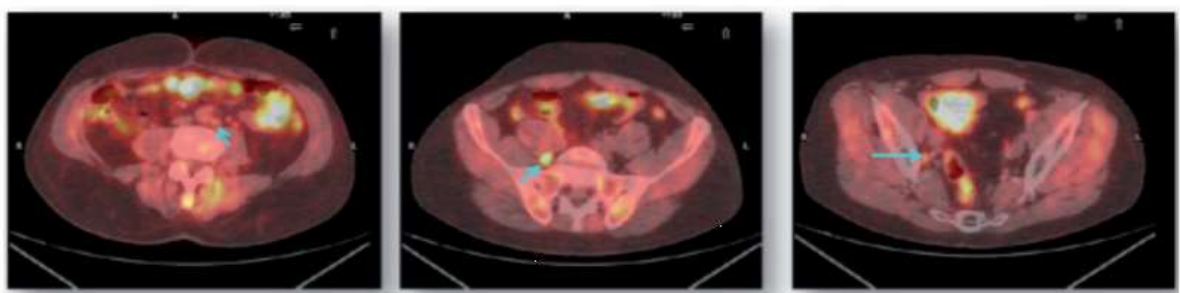


Εικόνα 4.1: Καρκίνος και ραδιοφάρμακα PET (Abrantes, 2020)

4.1 Βιοσύνθεση κυτταρικών μεμβρανών

Τα καρκινικά κύτταρα λόγω του αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού, εμφανίζουν υψηλές ανάγκες σε μόρια που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών. Εκμεταλλευόμενοι οι επιστήμονες αυτή την ανωμαλία των κυττάρων, επισήμαναν ανάλογα μόρια με ραδιοϊσότοπα PET, όπως η **χολίνη** και το **acetate** και δημιούργησαν ραδιοφάρμακα που απεικονίζουν την αυξημένη δραστηριότητα ανάπτυξης του όγκου ή την ύπαρξη μεταστάσεων ή υποτροπής. Η χολίνη χρησιμοποιείται για τη βιοσύνθεση των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης και φωσφορυλιώνεται μέσα στο κύτταρο από την κινάση της χολίνης, η οποία εμφανίζει ιδιαίτερα αυξημένη δραστηριότητα στα καρκινικά κύτταρα. Παράλληλα, το acetate μετατρέπεται μέσα στα κύτταρα σε ακετυλοσυνένζυμο Α και αυτό χρησιμοποιείται για τη σύνθεση χοληστερόλης ή λιπαρών οξέων που θα ενσωματωθούν στην κυτταρική μεμβράνη. Υπερέκφραση του ενζυμικού συμπλέγματος συνθάση των λιπαρών οξέων εμφανίζεται στα καρκινικά κύτταρα και έτσι το μεγαλύτερο μέρος του acetate μετατρέπεται σε λιπαρά οξέα.

Τα δύο μόρια επισημαίνονται με ^{11}C ή ^{18}F δημιουργώντας τα ραδιοφάρμακα: ^{11}C -Choline, ^{18}F -fluorocholine, ^{18}F -fluoroethylcholine, deshydroxy- ^{18}F -fluorocholine και ^{11}C -acetate, ^{18}F -fluoroacetate. (Abrantes, 2020)



Εικόνα 4.1.1: Βιοχημική υποτροπή σε ασθενή με καρκίνο του προστάτη (PSA 3.15 ng/ml). Ανάδειξη μεταστατικών λεμφαδένων με ^{18}F -χολίνη, ενός παραορτικού αριστερά και δύο λαγονίων δεξιά. (IAEA, 2013)

4.2 Επισημασμένα Αμινοξέα

Ο αυξημένος ρυθμός πρωτεϊνوسύνθεσης των καρκινικών κυττάρων και κατ' επέκταση οι αυξημένες απαιτήσεις μεταφοράς αμινοξέων, αξιοποιήθηκαν στην PET/CT απεικόνιση με τη χρήση ραδιενεργά επισημασμένων, οργανικών ή τεχνητών αμινοξέων, τα οποία εμφανίζουν περισσότερη ειδικότητα στην απεικόνιση του καρκίνου και επηρεάζονται λιγότερο από την παρουσία φλεγμονών συγκριτικά με την ^{18}F -FDG. (Schober et Riemann, 2013) Επιπλέον, χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην απεικόνιση των νεοπλασιών του εγκεφάλου, αφού η πρόσληψή τους είναι πολύ χαμηλή από τον φυσιολογικό εγκέφαλο.

Τα οργανικά αμινοξέα επισημαίνονται με το ραδιοϊσότοπο ^{11}C και συμμετέχουν στη σύνθεση πρωτεϊνών, απεικονίζοντας τη συγκεκριμένη λειτουργία, ενώ τα τεχνητά επισημαίνονται με το ραδιοϊσότοπο ^{18}F και εκφράζουν τη μεταφορά αμινοξέων στα κύτταρα, χωρίς να συμμετέχουν στην πρωτεϊνوسύνθεση. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα είναι η ^{11}C -methionine (**^{11}C -MET**), ^{18}F -fluoroethyltyrosine (**^{18}F -FET**), ^{18}F -fluoromethyl-tyrosine (**^{18}F -FDOPA**).

Η ^{11}C -MET εφαρμόζεται κυρίως για την απεικόνιση όγκων του εγκεφάλου και εμφανίζει υψηλή ειδικότητα στη διαφορική διάγνωση μεταξύ υποτροπής και μετακτινικής νέκρωσης. (Abrantes, 2020) Ανάλογα χρησιμοποιείται και η ^{18}F -FET, η οποία μεταφέρεται μέσω ειδικών μεταφορέων στα καρκινικά κύτταρα όπου και συγκεντρώνεται. Η συγκέντρωσή της εξαρτάται από το βαθμό κακοήθειας και τον τύπο του όγκου.

Η ^{18}F -FDOPA, επισημασμένο ανάλογο αμινοξέος, πρόδρομος της ντοπαμίνης, εφαρμόζεται στην απεικόνιση όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος και εμφανίζει παρόμοια αποτελέσματα με τα δύο προηγούμενα ραδιοφάρμακα σε όγκους υψηλής κακοήθειας. Ωστόσο φαίνεται να έχει πιο αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα στους όγκους εγκεφάλου χαμηλής κακοήθειας, καθώς και σε υποτροπή μετά από θεραπεία. (Νικάκη, 2019)

Άλλα ραδιοεπισημασμένα αμινοξέα αποτελούν τα **^{11}C -LEU**, **^{11}C -TYR**, **^{18}F -FMT**, **^{18}F -FACBC**, **^{18}F -FMeAMP**, **^{18}F -FASu** και **^{18}F -FSPG**. (Abrantes, 2020)

4.3 PSMA

Το PSMA είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη στα επιθηλιακά κύτταρα του προστάτη, η οποία εμφανίζει αυξημένη δραστηριότητα στον καρκίνο του προστάτη και αποτελεί ιδανικό στόχο για τη μοριακή απεικόνισή της. Παρά την ονομασία της, εκφράζεται και σε νεοπλασματικούς ιστούς άλλων οργάνων (παχύ έντερο, πνεύμονας, κ.α.), ωστόσο σε αυτόν τον τύπο καρκίνου εμφανίζει τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης. Διάφορα χημικά μόρια έχουν επισημανθεί με ραδιοϊσότοπα, δημιουργώντας ραδιοφάρμακα που στοχεύουν ειδικά στην απεικόνιση του PSMA.

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο είναι το ⁶⁸Ga-PSMA-11, ενώ προσφάτως διατίθενται ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούν και το ραδιοϊσότοπο ¹⁸F. (Rizzo, 2022) Το πιο γνωστό από αυτά, το ¹⁸F-PSMA-1007, είναι ανάλογης διαγνωστικής ακρίβειας με το ⁶⁸Ga-PSMA-11, προσφέροντας επιπλέον τα οφέλη του ¹⁸F, όπως χαμηλότερο κόστος, υψηλότερη διαθεσιμότητα, δυνατότητα μεγαλύτερου αριθμού εξετάσεων ανά απεικονιστικό σύστημα, χαμηλότερη ενέργεια ποζιτρονίων, καλύτερη χωρική ανάλυση. (Maisto, 2022), (Mingels, 2022) Ωστόσο ορισμένες μελέτες αναφέρουν μη ειδική οστική πρόσληψη του ¹⁸F-PSMA-1007, η οποία δε φαίνεται να συνδέεται με καλοήθεις ή κακοήθεις οστικές βλάβες. (Zhang, 2021)

Σύμφωνα με μελέτες, η PET/CT απεικόνιση έχει υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα στην ανάδειξη της νόσου συγκριτικά με άλλες απεικονιστικές τεχνικές (CT, MRI, SPECT), ακόμη και σε χαμηλές τιμές του PSA και εμφανίζει υψηλότερο λόγο όγκου-υποβάθρου. (Uijen, 2021) (Zhang, 2021) Κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανίχνευση και διάγνωση του πρωτοπαθούς όγκου, στην απεικόνιση ασθενών με υποτροπή ή μεταστατική νόσο και προσφάτως έχει συμπεριληφθεί στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την απεικόνιση της λεγόμενης βιοχημικής υποτροπής. (Maisto, 2022) (Βιοχημική υποτροπή: PSA $\geq$ 0,2 ng/ml μετά από χειρουργική εξαίρεση ή PSA $\geq$ 2 ng/ml μετά από ακτινοθεραπεία) (Rowe, 2022)

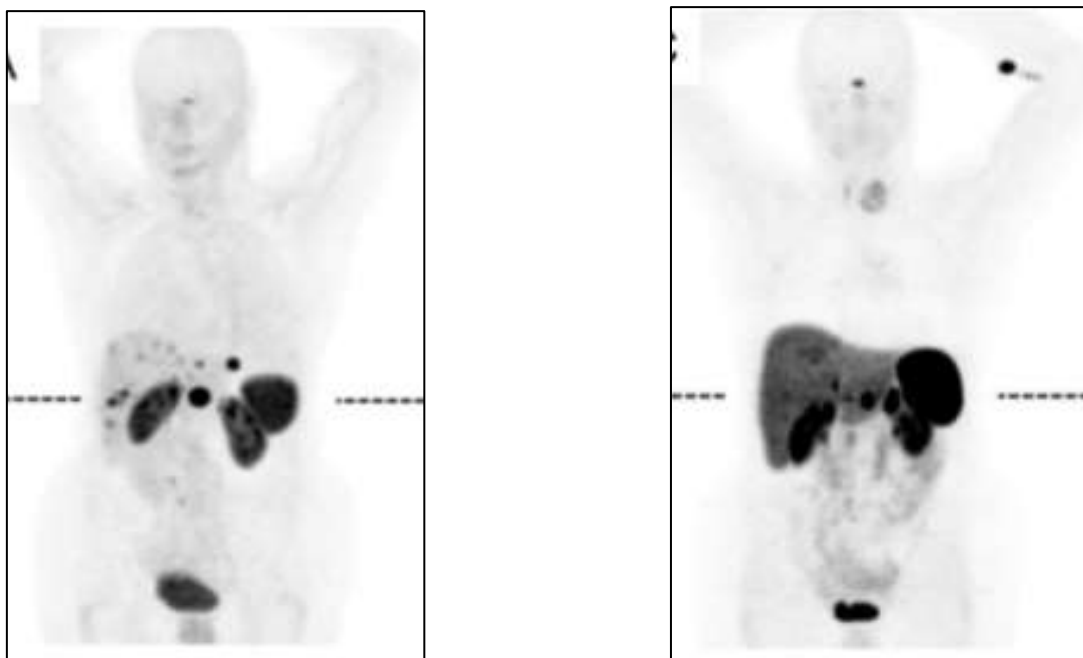
4.4 Απεικόνιση νευροενδοκρινών όγκων

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι προέρχονται από κύτταρα νευροενδοκρινικής προέλευσης και εμφανίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος.

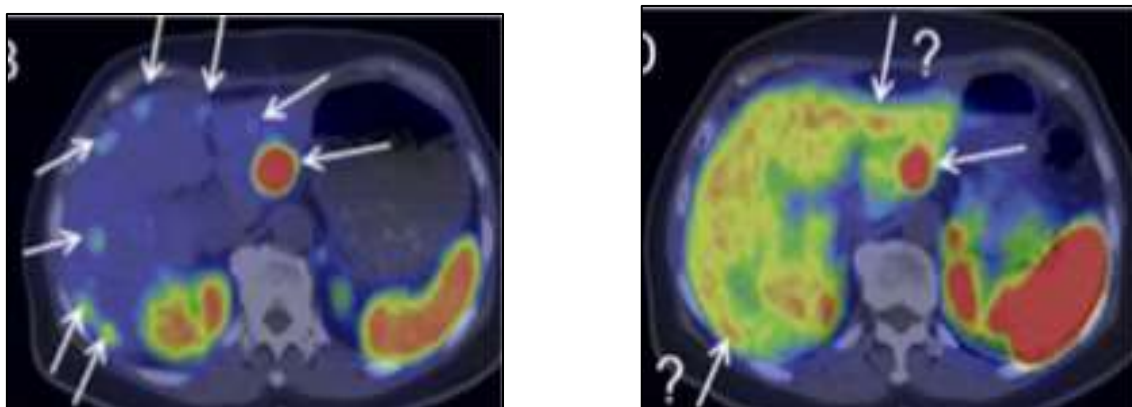
Για τη μοριακή τους απεικόνιση έχουν αναπτυχθεί πολλά ραδιοφάρμακα, εκ των οποίων τα κυριότερα είναι τα ⁶⁸Ga-DOTA peptides (⁶⁸Ga-DOTATE, ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTANOC), τα οποία είναι ανάλογα σωματοστατίνης και εφαρμόζονται στα καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα, εκμεταλλευόμενα την υπερέκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης. Οι κατευθυντήριες οδηγίες τα συμπεριλαμβάνουν στην απεικόνιση για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία, την επιλογή των ασθενών για ραδιοϊσοτοπική θεραπεία και τον επανέλεγχο. Παράλληλα σε νεοπλάσματα με χαμηλή έκφραση των υποδοχέων ή απουσία αυτών, επιλέγεται η ¹⁸F-FDOPA, ενώ στα χαμηλής διαφοροποίησης και υψηλού βαθμού φαίνεται ως καταλληλότερη η ¹⁸F-FDG.

Παράλληλα έχουν αναπτυχθεί ραδιοφάρμακα που βρίσκονται ακόμη στο στάδιο της κλινικής μελέτης, αλλά εμφανίζονται πολλά υποσχόμενα. Ορισμένα χρησιμοποιούν ανάλογα σωματοστατίνης και εμφανίζουν υψηλότερη αναλογία συγκέντρωσης όγκου-ήπατος, ή όγκου-σπληνός, συγκριτικά με τα ⁶⁸Ga-DOTA peptides. (Fortunati, 2022) Τέτοια είναι τα ¹⁸F-AIF-NOTA-octreotide, ¹⁸F-SiFALin-TATE και ⁶⁴Cu-SARTATE. Άλλα, χρησιμοποιούν ανταγωνιστές των υποδοχέων σωματοστατίνης (⁶⁸Ga-OPS202) και σύμφωνα με κάποιες μελέτες εμφανίζουν υψηλότερη συγκέντρωση στους όγκους, συγκριτικά με τα ραδιοεπισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης. (Abrantes, 2020)

Τέλος κάποια στοχεύουν άλλους υποδοχείς που υπερεκφράζονται σε ορισμένα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα. Τέτοια είναι το ⁶⁸Ga-NOTA-Cys39-exendin-4 που στοχεύει τον GLP-1 υποδοχέα στο ινσουλίνωμα και το ¹⁸F-MFBG που εφαρμόζεται στο νευροβλάστωμα και στο φαιοχρωμοκύτωμα. (Fortunati, 2022)



Εικόνα 4.4.1: Ασθενής με νευροενδοκρινή όγκο του λεπτού εντέρου. Αριστερά απεικόνιση PET με ^{68}Ga -OPS202 και δεξιά με ^{68}Ga -DOTATOC. (Nicolas, 2018)



Εικόνα 4.4.2: PET/CT εικόνες του ίδιου ασθενούς. Αριστερά με ^{68}Ga -OPS202 και δεξιά με ^{68}Ga -DOTATOC. (Nicolas, 2018)

4.5 ^{18}F -FLT

Η ^{18}F -FLT είναι ένα ανάλογο της θυμιδίνης επισημασμένο με ^{18}F και αποτελεί τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ραδιοϊχνηθέτη που στοχεύει στην ανάδειξη του αυξημένου κυτταρικού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων. Εισέρχεται από την κυκλοφορία του αίματος στα κύτταρα με ειδικούς μεταφορείς νουκλεοσιδίων, φωσφορυλιώνεται από την κινάση της θυμιδίνης και στη συνέχεια εγκλωβίζεται μέσα στα κύτταρα. Τα συνεχώς πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα της κινάσης της θυμιδίνης, κατά τη φάση σύνθεσης DNA γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη φωσφορυλίωση και συγκέντρωση του ραδιοϊχνηθέτη σε αυτά. (Kragup, 2022)

Η ^{18}F -FLT χρησιμοποιείται ευρύτατα για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ή στην ακτινοθεραπεία, σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού και του προστάτη, (Crisan, 2022) ενώ παράλληλα μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια της ^{18}F -FDG στα πρώιμα στάδια ανίχνευσης του καρκίνου. (Giammarile, 2019) Άλλα μόρια που επισημαίνονται με ^{18}F και φωσφορυλιώνονται ανάλογα με τη θυμιδίνη μέσα στα κύτταρα και έπειτα ενσωματώνονται στο DNA είναι τα ^{18}F -FMAU και ^{18}F -FBAU. (Abrantes, 2020)

4.6 ^{18}F -NAF

Το ^{18}F -NAF αποτελεί το παλαιότερο χρονικά στη λίστα των ραδιοφαρμάκων PET, πλην της ^{18}F -FDG. Η χρήση του αντικαταστάθηκε πλήρως το 1970 από τα διφωσφονικά παράγωγα που επισημαίνονται με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και χρησιμοποιούνται στη SPECT απεικόνιση των οστών, (IAEA, 2013) ωστόσο την τελευταία δεκαετία, το National Oncologic PET Registry έδειξε ότι το αρχικό πλάνο θεραπείας μεταβλήθηκε στο 77% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, όταν αυτοί απεικονίστηκαν με ^{18}F -NAF κατά την αρχική σταδιοποίηση.

Οι κύριες ενδείξεις της χρήσης του στην PET/CT απεικόνιση ογκολογικών ασθενών είναι:

- Πρωτοπαθείς κακοήθειες των οστών
- Αξιολόγηση μεταστάσεων στα οστά
- Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

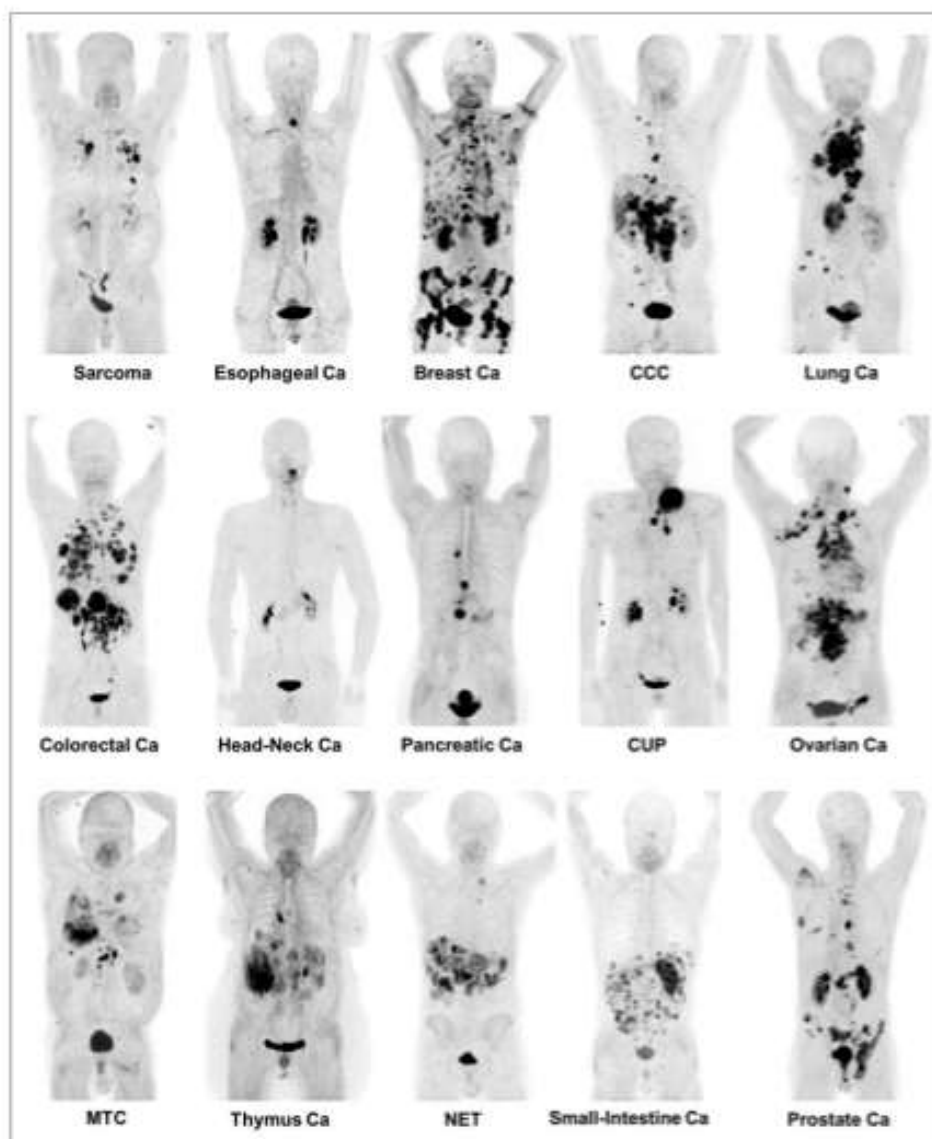
Μελέτες επίσης έχουν δείξει ότι η PET/CT απεικόνιση χρησιμοποιώντας τον συγκεκριμένο ραδιοϊχνηθέτη για την εκτίμηση των κακοήθων οστικών αλλοιώσεων, εμφανίζει καλύτερη χωρική ανάλυση και είναι πιο ακριβής έναντι του στατικού και τομογραφικού σπινθηρογραφήματος οστών. (Beheshti, 2015) Επιπλέον το ^{18}F -NAF εμφανίζει περισσότερη ευαισθησία από τα επισημασμένα με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ διφωσφονικά σύμπλοκα στην ανάδειξη των οστεβλαστικών αλλά και των οστεολυτικών αλλοιώσεων, καθώς και μεγαλύτερο κλάσμα πρόσδεσης στα οστά (80% αντί 60% αντίστοιχα), γεγονός που επιτρέπει την αμεσότερη απεικόνιση, μία ώρα μετά τη χορήγηση, αντί για δύο τουλάχιστον που απαιτείται στη SPECT απεικόνιση. (IAEA, 2013)

4.7 Μικροπεριβάλλον όγκου

Ραδιοφάρμακα που στοχεύουν το καρκινικό μικροπεριβάλλον έχουν επίσης αναπτυχθεί καθώς διαπιστώθηκε ότι τα στοιχεία του παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου και στην εμφάνιση μεταστάσεων. (Kragup, 2022) Το καρκινικό μικροπεριβάλλον συντίθεται από καρκινικά κύτταρα, ανοσοκύτταρα, στρωματικά κύτταρα, εξωκυττάρια μήτρα και εξωσώματα και εμφανίζει χαρακτηριστικά φλεγμονής, υποξίας, και ανοσοκαταστολής. (Gao, 2022) Το ^{68}Ga -FAPI είναι ένα ραδιοφάρμακο που στοχεύει την πρωτεΐνη ενεργοποίησης των ινοβλαστών, η οποία εμφανίζει υπερέκφραση στο 90% των επιθηλιακών καρκινωμάτων. Χαρακτηρίζεται από γρήγορη πρόσληψη, υψηλή αναλογία συγκέντρωσης όγκου-υποβάθρου, σημαντικά χαμηλότερη συγκέντρωση στους φυσιολογικούς ιστούς συγκριτικά με την ^{18}F -FDG και ικανότητα απεικόνισης πρωτοπαθών όγκων και μεταστάσεων. Μία μετα-ανάλυση η οποία

περιλάμβανε μελέτες σε ασθενείς που εμφάνιζαν διάφορους τύπους καρκίνου και απεικονίστηκαν με ^{68}Ga -FAPi από το 2018 έως το 2021, συμπεράνε ότι ο ραδιοϊχνηθέτης έχει ευαισθησία και ειδικότητα 99% και 87% αντίστοιχα.

Άλλο ραδιοφάρμακο που απεικονίζει το καρκινικό μικροπεριβάλλον είναι το ^{68}Ga -Pentixafor, το οποίο στοχεύει στον υποδοχέα CXCR4. Η υπερέκφραση του συγκεκριμένου υποδοχέα συνδέεται με την ανάπτυξη του όγκου, την αγγειογένεση, την εμφάνιση μεταστάσεων αλλά και την κακή πρόγνωση. (Krarup, 2022)



Εικόνα 4.7.1: Απεικόνιση 15 διαφορετικών τύπων καρκίνου με ^{68}Ga -FAPi. (Kratochwil, 2019)

4.8 ΥΠΟΞΙΑ

Η υποξία είναι χαρακτηριστικό πολλών νεοπλασματικών ιστών, διότι εμφανίζουν αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου, ενώ παράλληλα η παρεχόμενη ποσότητα οξυγόνου είναι ανεπαρκής καθώς τα αγγεία τους αδυνατούν να συμβαδίσουν με το γρήγορο ρυθμό ανάπτυξής τους. (IAEA, 2013) Η υποξία σχετίζεται με επιθετικούς φαινοτύπους, αντίσταση στη χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία και τάση για μετάσταση. (Schober and Riemann, 2013)

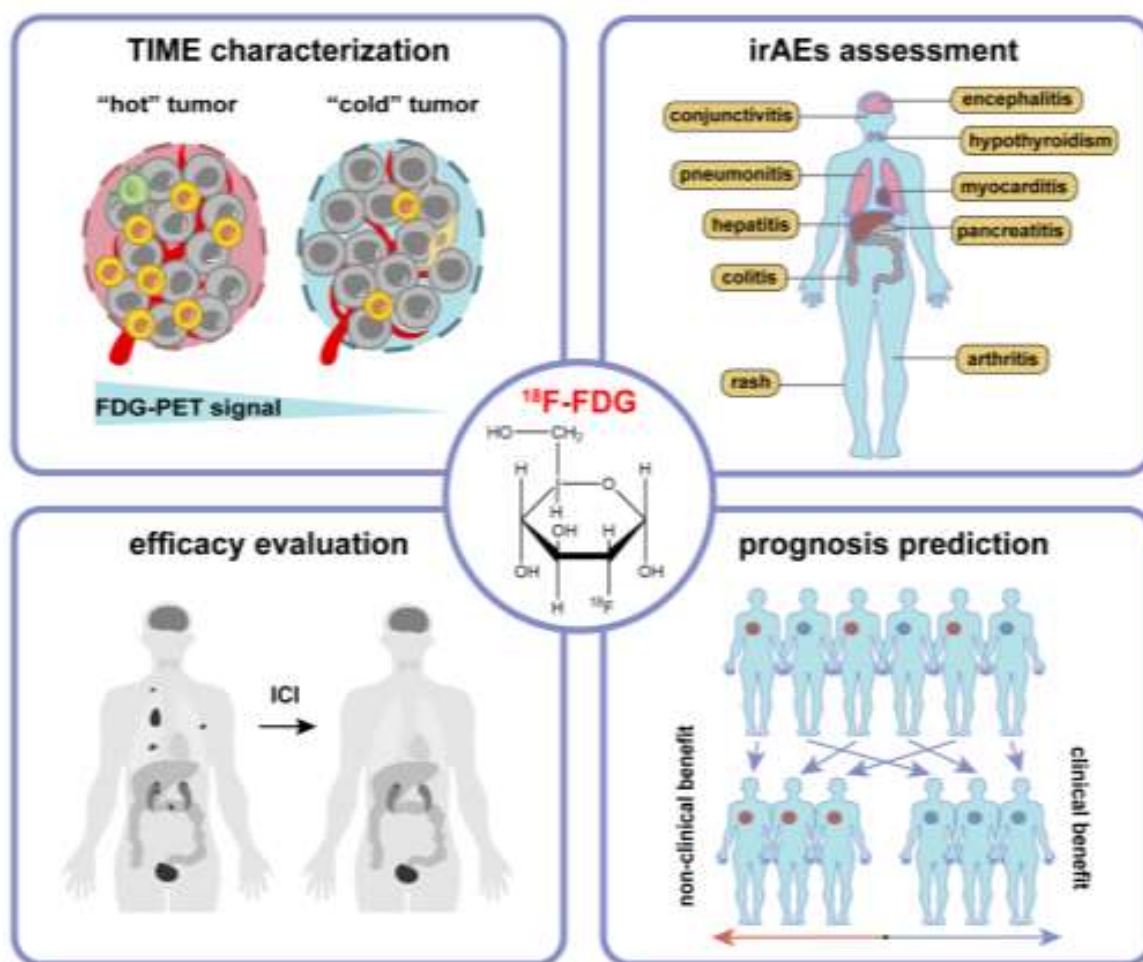
Η εκτίμηση της υποξίας με την PET/CT απεικόνιση είναι σημαντική για το σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου, αλλά και την πρόγνωση. Αυτό επιτυγχάνεται με μία σειρά ραδιοφαρμάκων που προκύπτουν από την επισήμανση νιτροϊμεδαζολών με ^{18}F και θειοημικαρβοζονών με ραδιοϊσότοπα του Cu, (Kragup, 2022) όπως τα ^{18}F -FMISO, ^{18}F -FAZA, ^{18}F -FETNIM, ^{18}F -EF5, ^{18}F -HX4, και ^{64}Cu -ATSM, ^{64}Cu -ATSM αντίστοιχα. Τα ραδιοφάρμακα μετά την είσοδό τους στα κύτταρα, ανάγονται εάν υπάρχουν συνθήκες υποξίας και στη συνέχεια δεσμεύονται στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον των υποξικών κυττάρων. Χαρακτηριστικά εγκλωβίζονται στα βιώσιμα κύτταρα, σε αντίθεση με τα νεκρά. (Lopes, 2021)

Διαθέσιμα στην κλινική πράξη είναι τα ^{18}F -FMISO και ^{64}Cu -ATSM. (Theodoropoulos, 2020) Το ^{18}F -FMISO, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο, παρουσιάζει ωστόσο ορισμένους περιορισμούς, όπως μικρό βιολογικό χρόνο ημίσειας ζωής, χαμηλή αναλογία συγκέντρωσης όγκου-υποβάθρου και αργή κάθαρση από τους φυσιολογικούς ιστούς. Αντιθέτως ο ^{64}Cu -ATSM και τα υπόλοιπα ραδιοφάρμακα παρουσιάζουν υψηλή πρόσληψη από τα υποξικά κύτταρα και γρήγορη κάθαρση από τους φυσιολογικούς ιστούς που οδηγεί σε υψηλότερη αναλογία συγκέντρωσης όγκου - υποβάθρου. (Lopes, 2021)

5. Η PET/CT στην ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί νέο είδος θεραπείας του καρκίνου και στοχεύει στην επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ώστε να αναγνωρίζει και να σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. (Aide, 2019) Εφαρμόζεται την τελευταία δεκαετία και οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICIs) εμφανίζουν σημαντικά επιτεύγματα στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Αυτοί περιλαμβάνουν αντισώματα που έχουν στόχο το μόριο CTLA-4 των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων, την πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1(PD-1) και τον προσδέτη αυτής (PD-L1). (Lorci, 2022) Ωστόσο, παρά τα κλινικά οφέλη, ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν σοβαρές παρενέργειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα (irAEs), αλλά και επιζήμια υπερπροοδευτική νόσο, για αυτό κρίνεται απαραίτητη η κατάλληλη επιλογή των ασθενών.

Η PET/CT με ^{18}F -FDG απεικονίζει μη επεμβατικά, συγκριτικά με τη βιοψία, τον συνολικό μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων, των ανοσοκυττάρων και των στρωματικών κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, το οποίο φαίνεται να αλληλεπιδρά δυναμικά με την ανοσοθεραπεία, επηρεάζοντας την ανταπόκριση των ασθενών. Έτσι το PET/CT συνεισφέρει στον χαρακτηρισμό του ανοσολογικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου (TIME), αξιολογεί την εμφάνιση παρενεργειών (irAEs) και εκτιμά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Παράλληλα οι όγκοι, με βάση τον βαθμό και τη θέση που βρίσκονται τα λεμφοκύτταρα στο μικροπεριβάλλον τους και διεισδύουν σε αυτούς, διαχωρίζονται σε “θερμούς” ή “ψυχρούς”, με τους θερμούς να εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη της ^{18}F -FDG και τους ψυχρούς χαμηλή αντίστοιχα πρόσληψη. (Gao, 2022) Όσον αφορά στην πρόβλεψη της πρόγνωσης, διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μεταβολικές παραμέτρους (SUVmax, SUVmean, MTV, total MTV, TLG) για αυτόν τον σκοπό, ωστόσο απαιτείται μεγαλύτερο σύνολο δεδομένων προκειμένου να επικυρωθεί η μέθοδος. (Lorci, 2022)



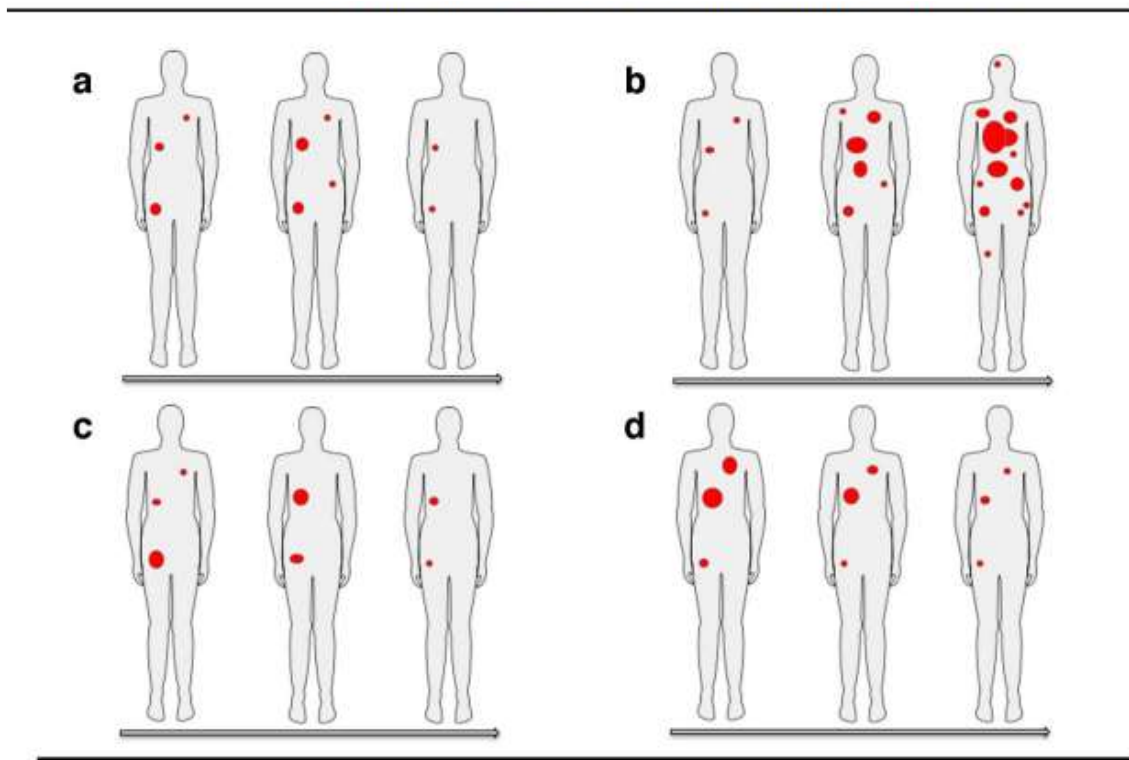
Εικόνα 5.1: Ο ρόλος της ^{18}F -FDG PET/CT απεικόνισης στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία. (Gao, 2022)

Η ^{18}F -FDG PET/CT απεικόνιση συστήνεται στην ανοσοθεραπεία:

- πριν την έναρξη, ως επίπεδο αναφοράς για την εκτίμηση της μετέπειτα πορείας της νόσου
- κατά τη διάρκεια, για παρακολούθηση και αποκλεισμού επιδείνωσης
- πριν τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο σύμφωνα με την CT απεικόνιση.

Ωστόσο κατά την εκτίμηση της ανταπόκρισης, εκτός από την εικόνα της πλήρους ή μερικής απάντησης ή της σταθερούς νόσου, ενδέχεται να διαπιστωθεί εικόνα ψευδοπροόδου, ή υπερπροόδου της νόσου. Ιδιαίτερως πρέπει να δίδεται προσοχή

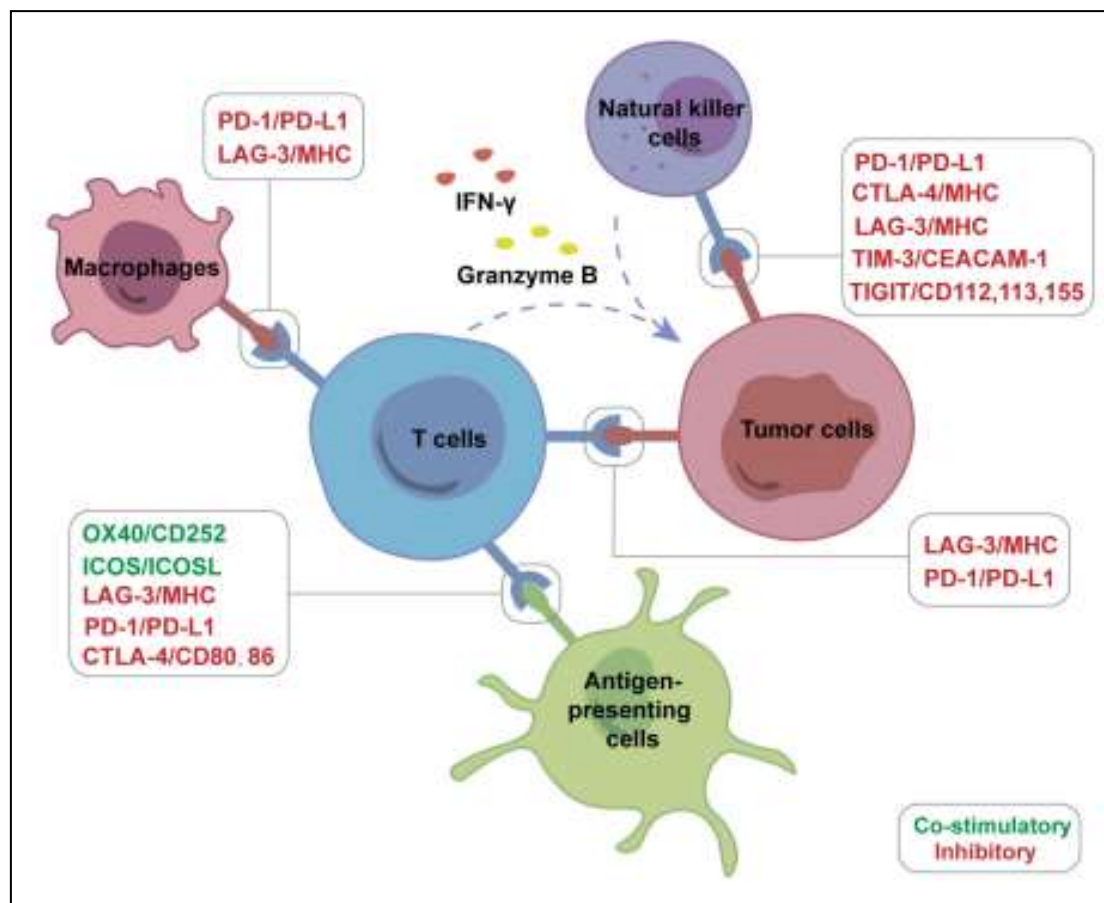
στην εικόνα της ψευδοπροόδου, προκειμένου να μη διακόπτεται πρόωρα η θεραπεία, αφού σύμφωνα με τα PERCIMP κριτήρια, κατά την απεικόνιση με ^{18}F -FDG PET/CT, πρόοδος της νόσου θεωρείται η εμφάνιση τεσσάρων και περισσότερων νέων αλλοιώσεων διαμέτρου <1 εκατοστό, ή τριών και περισσότερων, διαμέτρου >1 εκατοστό, ή δύο και περισσότερων, διαμέτρου $>1,5$ εκατοστά αντίστοιχα. (Lorci, 2022)



Εικόνα 5.2: Μοτίβα ανταπόκρισης του καρκίνου στην ανοσοθεραπεία:

- a) ψευδοπρόοδος, b) υπερπρόοδος, c) ανάμεικτη
μεταβολή αλλοιώσεων, d) σταθερή ανταπόκριση (Lorci, 2022)

Η ^{18}F -FDG αποτελεί, στην παρούσα χρονική στιγμή, το κυρίαρχο ραδιοφάρμακο της PET/CT απεικόνισης για τη διαχείριση των ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία. Παράλληλα, οι ερευνητές έχουν σχεδιάσει ένα πλήθος μοριακών ιχνηθετών που στοχεύουν τα στοιχεία του ανοσολογικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου και τα οποία επισημαίνονται με τα ισότοπα ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{18}F και ^{68}Ga . Ορισμένα από αυτά τα ραδιοφάρμακα βρίσκονται σε προκλινικό ή κλινικό στάδιο, ενώ άλλα σε πειραματικό ακόμη στάδιο. (εικόνα 5.3) (Gao, 2022)



PD-1: ⁶⁴Cu-pembrolizumab, ⁸⁹Zr-pembrolizumab, ⁸⁹Zr-nivolumab	LAG-3: ⁸⁹Zr-REGN3767 TIM-3: ⁶⁴Cu-NOTA-RMT3-23 TIGIT: ⁶⁸Ga-GP12, ⁶⁴Cu-TIGITmAb, ⁸⁹Zr-TIGITmAb
PD-L1: ⁸⁹Zr-atezolizumab, ⁸⁹Zr-durvalumab, ¹⁸F-BMS-986192	OX40: ⁶⁴Cu-DOTA-AbOX40, ⁸⁹Zr-DFO-OX40 mAb ICOS: ⁸⁹Zr-DFO-ICOS mAb
CTLA-4: ⁶⁴Cu-NOTA-ipilimumab, ⁶⁴Cu-NOTA-ipilimumab-F(ab')₂, ⁶⁴Cu-DOTA-ipilimumab	T cell: ⁸⁹Zr-Df-IAB22M2C, ⁸⁹Zr-PEGylated VHH-X118
	Granzyme B: ⁶⁸Ga-NOTA-GZP IFN-γ: ⁸⁹Zr-DFO-AN-18

Εικόνα 5.3: Νεότερα ραδιοφάρμακα PET/CT απεικόνισης για την ανοσοθεραπεία. (Gao, 2022)

6. THERANOSTICS

Ορισμένα μόρια που εμφανίζουν υπερέκφραση στους καρκινικούς όγκους, αποτελώντας στόχους στην PET/CT απεικόνιση, δύνανται να αποτελέσουν ταυτόχρονα στόχους για θεραπεία του καρκίνου. Ως αποτέλεσμα αυτού, σχεδιάστηκαν ραδιοφάρμακα θεραπευτικής δράσης, επισημαίνοντας ουσίες που στοχεύουν τα συγκεκριμένα μόρια, με ραδιοϊσότοπα που διαθέτουν ακτινοθεραπευτικές ιδιότητες λόγω των χαρακτηριστικών τους. Ο συνδυασμός διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου με τη χρήση κατάλληλων ραδιοφαρμάκων που στοχεύουν τα ίδια μόρια, δημιούργησε ένα νέο πεδίο γνωστό ως «Θεραγνωστική» ή “Theranostics”. (Krarup, 2022) Ακολουθώς αναφέρονται ορισμένες τέτοιες περιπτώσεις.

Η PET/CT απεικόνιση με ^{68}Ga -PSMA-11 ή ^{18}F -PSMA-1007 αντικατοπτρίζει την υπερέκφραση του PSMA στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη και παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα συγκέντρωσης ραδιοφαρμάκου όσο πιο αποδιαφοροποιημένος και ορμονοάντοχος είναι ο καρκίνος. (Zhang, 2021) Η επισήμανση με ^{177}Lu αντισωμάτων ή χημικών συμπλόκων που στοχεύουν το PSMA, αποτελεί μία νέα θεραπευτική προσέγγιση του συγκεκριμένου μεταστατικού καρκίνου, η οποία παρατείνει την ελεύθερη νόσου συνολική επιβίωση των ασθενών. Παράλληλα η PET/CT PSMA απεικόνιση πριν τη θεραπεία κρίνεται απαραίτητη, προκειμένου να γίνει η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από τη θεραπεία. Τα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα είναι το ^{177}Lu -PSMA-I&T (imaging and therapy) και το ^{177}Lu -PSMA-617, η χρήση του οποίου εγκρίθηκε από τον FDA τον Μάρτιο του 2022. (Rizzo, 2022) Το ^{177}Lu εκπέμπει ποζιτρόνια μέσης ενέργειας 133,6 KeV με μέγιστο βάθος διείσδυσης < 2 χιλιοστών και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 6,7 ημέρες. Ωστόσο η επισήμανση μπορεί να γίνει και με άλλα ραδιοϊσότοπα, όπως το ^{90}Y που εκπέμπει επίσης ποζιτρόνια (ενέργεια 926,7 KeV, μέγιστο βάθος διείσδυσης 11mm, χρόνος ημίσειας ζωής 2,67 ημέρες) ή το ^{225}Ac που εκπέμπει σωματίδια α. (Zhang, 2021)

Η απεικόνιση των νευροενδοκρινών όγκων με PET/CT χρησιμοποιώντας επισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης (SSA) και η θεραπεία τους με ραδιοεπισημασμένους υποδοχείς πεπτιδίων (PRRT) αποτελεί έναν ακόμη συνδυασμό διάγνωσης και θεραπείας. Η PRRT ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε νευροενδοκρινείς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος, G1, G2 και σε υποσύνολο των G3,

οι οποίοι εμφάνιζαν αυξημένη πρόσληψη του ^{68}Ga -DOTA-SSA, οδήγησε σε παράταση της μέσης ελεύθερης νόσου επιβίωσης των ασθενών. Παράλληλα, το 2017 εγκρίθηκε από την EMA και τον FDA το ^{177}Lu -DOTATE για τη θεραπεία των συγκεκριμένων όγκων και τη θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος. Ωστόσο μελέτες υποστηρίζουν τον συνδυασμό του DOTATE ή του DOTATOC με ^{177}Lu και ^{90}Y , ώστε να επιτευχθεί στοχευμένη θεραπεία τόσο στις μικρές όσο και στις μεγαλύτερες βλάβες, βασιζόμενοι στο διαφορετικό βάθος διείσδυσης των δύο ραδιοϊσοτόπων. (Ambrosini, 2022) Επιπροσθέτως ερευνάται η χρήση του θεραγνωστικού ζευγαριού ^{64}Cu / ^{67}Cu -SARTATE, χάριν στις ιδιότητες του ραδιοϊσοτόπου ^{67}Cu , που το κάνουν κατάλληλο για θεραπευτική χρήση. (Fortunati, 2022)

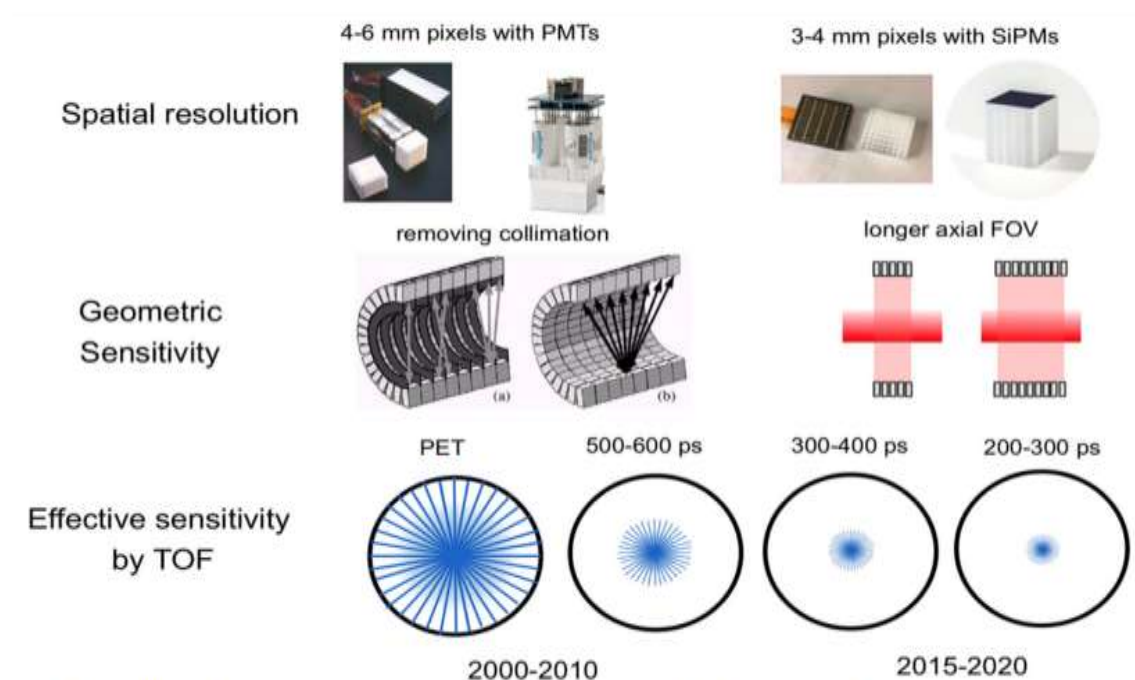
Ο υποδοχέας CXCR4 αποτελεί επίσης έναν στόχο θεραγνωστικής. Η επισήμανση με ^{68}Ga χημικών συμπλόκων (^{68}Ga -Pentixafor) που στοχεύουν τον υποδοχέα, απεικονίζει την υπερέκφρασή του σε ορισμένους κακοήθεις όγκους, ενώ η επισήμανση των αντίστοιχων συμπλόκων με ^{177}Lu ή ^{90}Y (Pentixather) αποτελεί μία ενδοραδιοθεραπευτική προσέγγιση για αυτούς τους όγκους, η οποία έχει εφαρμοστεί στο πολλαπλούν μυέλωμα και σε άλλα αιματολογικά νοσήματα, με ποικίλα θετικά αποτελέσματα. (Fortunati, 2022)

Ακόμη, ένας νέος στόχος θεραγνωστικής που εκτιμάται ότι θα προσφέρει στην αντιμετώπιση πολλών τύπων καρκίνου, είναι η πρωτεΐνη FAP με τον υποδοχέα αυτής (FAPi) να αποτελεί κατάλληλο ιχνηθέτη για διάγνωση όταν επισημαίνεται με ^{68}Ga όπως αναφέρθηκε, αλλά και για θεραπεία όταν επισημαίνεται με ^{90}Y (^{90}Y -FAPi-04) ή ^{177}Lu (^{177}Lu -DO-TA.SA.FAPi). (Lindner, 2018) (Li, 2022).

7. ΝΕΟΤΕΡΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Οι τεχνολογικές εξελίξεις που αφορούν στο υβριδικό σύστημα PET/CT είναι εξίσου σημαντικές με τον σχεδιασμό νέων ραδιοφαρμάκων για τη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών. Σκοπός τους είναι η αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μεθόδου και ταυτόχρονα η μείωση του χρόνου απεικόνισης και της ακτινικής επιβάρυνσης του ασθενούς.

Την τελευταία δεκαετία εντοπίζονται τεχνολογικές εξελίξεις τόσο στην PET απεικόνιση όσο και στην αντίστοιχη CT. Ωστόσο, αυτές που αφορούν στην PET είναι ουσιαστικά εκείνες που βελτιώνουν τις δυνατότητες του υβριδικού συστήματος, καθώς η CT στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι χαμηλής ενέργειας χωρίς να είναι διαγνωστική. Διενεργείται επικουρικά, ώστε να παρέχει ανατομικό προσδιορισμό στις λειτουργικές PET εικόνες και διόρθωση στην εξασθένηση των φωτονίων από τους ιστούς. Έτσι κρίνεται σκόπιμο να γίνει αναφορά στις τεχνολογικές εξελίξεις που αφορούν το σύστημα PET του υβριδικού συστήματος, όπως παριστάνονται στην εικόνα 7.1.



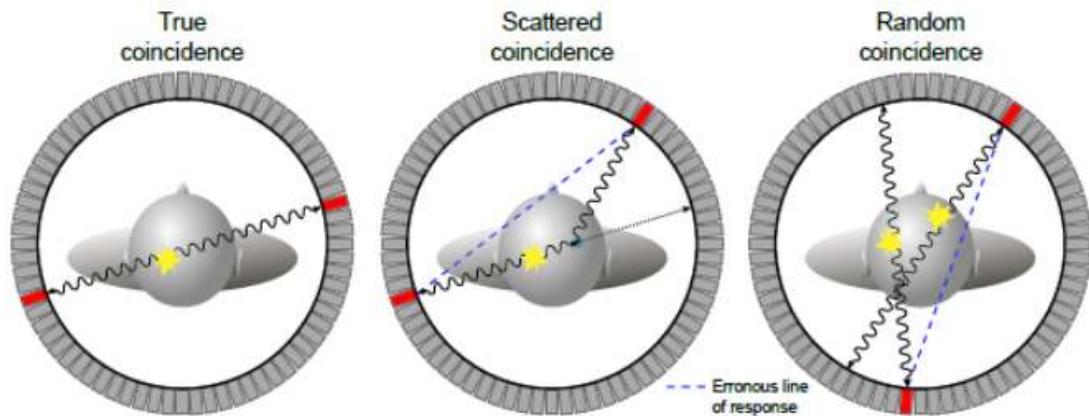
Εικόνα 7.1: Τεχνολογικές βελτιώσεις του συστήματος PET κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. (Vandenberghe, 2020)

Αυτές διακρίνονται στη βελτιστοποίηση της γεωμετρίας των ανιχνευτών, στην αύξηση του εγκάρσιου FOV σάρωσης (aFOV), στη χρήση ταχύτερων και αποτελεσματικότερων αλγορίθμων ανακατασκευής εικόνων, καθώς και στη χρήση της μεθόδου TOF.

Επιπροσθέτως μεγάλη πρόοδος διέπει τα πρωτόκολλα απόκτησης και επεξεργασίας των διαγνωστικών εικόνων και την ανάλυση των δεδομένων που με μία ευρύτερη έννοια συνθέτουν τις διαγνωστικές εικόνες στη βιοϊατρική απεικόνιση. Η προηγμένη ανάλυση των δεδομένων της PET/CT θα οδηγήσει μελλοντικά, μέσω της χρήσης μιας μεγάλης βάσης δεδομένων και της μηχανικής εκμάθησης, σε μία νέα μη επεμβατική προσέγγιση του φαινοτύπου του καρκίνου. (Beyer, 2020)

7.1 TOF

Η μέθοδος TOF εισήχθη στα συστήματα PET με στόχο να βελτιώσει την ποιότητα των εικόνων, οι οποίες πάσχουν κατά κύριο λόγο από χαμηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο. Ο αυξημένος θόρυβος επηρεάζει την ικανότητα του συστήματος να ανιχνεύσει μικρές αλλοιώσεις και να ποσοτικοποιήσει την ενεργότητα του ραδιοϊχνηθέτη στις ανατομικές δομές. Οφείλεται στην αδυναμία των συμβατικών PET συστημάτων να υπολογίσουν με ακρίβεια τη διαφορά στον χρόνο άφιξης στους ανιχνευτές, των δύο αντιδιαμετρικά κινούμενων φωτονίων. Κατά συνέπεια, το φαινόμενο της εξαϋλωσης τοποθετείται γενικά επάνω στη γραμμή σύμπτωσης (LOR) και όχι συγκεκριμένα, με ακρίβεια στο σημείο από όπου προήλθε. Επιπλέον, τα σκεδαζόμενα μέσα στο σώμα του ασθενούς φωτόνια και εκείνα που προέρχονται από διαφορετικά φαινόμενα εξαϋλωσης, συμπεριλαμβάνονται στην ανακατασκευή της εικόνας επηρεάζοντας την ποιότητά της. (Berg and Cherry 2018) Με την τεχνική TOF μετρείται ο απόλυτος χρόνος πτήσης των δύο φωτονίων, από το σημείο εξαϋλωσης έως τον ανιχνευτή και εντοπίζεται με μεγάλη ακρίβεια η θέση του συμβάματος, ενώ παράλληλα αποκλείονται φωτόνια προερχόμενα από σκέδαση ή τυχαία φαινόμενα.



Εικόνα 7.1.1: Πιθανές καταγραφές συμπτώσεων στους ανιχνευτές ενός συστήματος PET.

Αριστερά πραγματική σύμπτωση, κεντρικά σύμπτωση μετά από σκέδαση, δεξιά τυχαία σύμπτωση. (Παπαϊωάννου, 2017)

Η θέση του συμβάματος υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση:

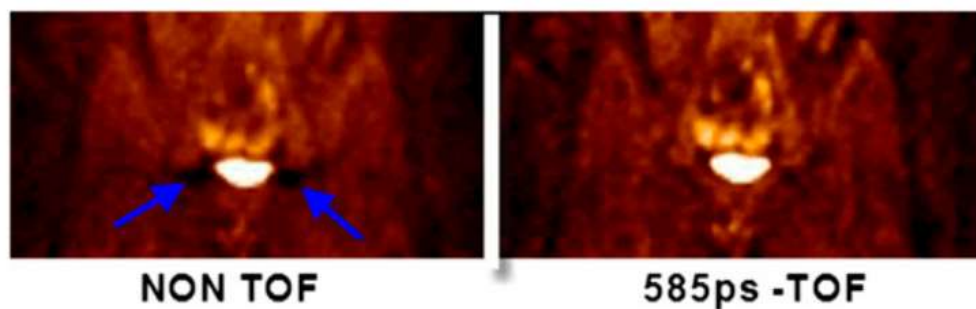
$$\Delta x = c \times \Delta t / 2$$

Όπου c η ταχύτητα του φωτός, Δx ο χωρικός εντοπισμός από το κέντρο της LOR και Δt η ανάλυση χρονισμού σύμπτωσης του συστήματος.

Εάν το Δx είναι μικρότερο ή ίσο με τη χωρική ανάλυση του ανιχνευτή, η οποία είναι περίπου 4 mm για τους σύγχρονους κλινικούς σαρωτές, δεν απαιτείται ανακατασκευή στα δεδομένα που συνθέτουν την αρχική εικόνα. Ωστόσο αυτό δεν έχει ακόμη επιτευχθεί, διότι οι ανιχνευτές δε διαθέτουν την χαμηλή ανάλυση χρονισμού που απαιτείται, με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η χρήση κάποιων επαναληπτικών αλγορίθμων ανακατασκευής για όλα τα υπάρχοντα συστήματα. (Surti, 2015)

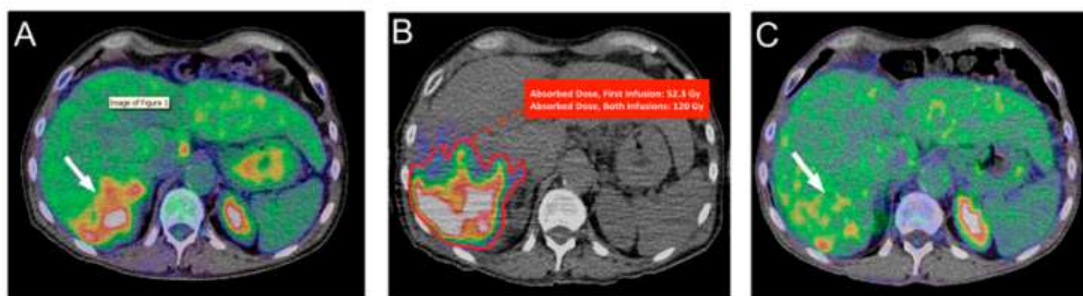
Θεμέλιο για την επιτυχή εφαρμογή της μεθόδου στους κλινικούς σαρωτές αποτέλεσε η τεχνολογική πρόοδος που σημειώθηκε στους ανιχνευτές των συστημάτων, στα ηλεκτρονικά συστήματα, στην υπολογιστική ισχύ και στους αλγορίθμους τρισδιάστατης ανακατασκευής. Η πρόοδος αυτή βελτίωσε την ανάλυση χρονισμού

των συστημάτων από την τάξη των 600 - 500 ps που βρισκόταν στα παλαιότερα συστήματα, στα 400 ps στα νεότερης γενιάς και εκτιμάται ότι με συνεχείς βελτιώσεις μπορεί να προσεγγίσει τα 200 - 250 ps. (Berg and Cherry 2018) Η μέθοδος έχοντας ευαισθησία που μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με την ανάλυση χρονισμού και ανάλογα με το μέγεθος του υπό εξέταση αντικειμένου, οδήγησε σε εικόνες υψηλής ανάλυσης, ιδιαιτέρως στους παχύσαρκους ασθενείς. Το κέρδος βέβαια δεν είναι ουσιαστικό για τους κανονικούς ή αδύνατους ασθενείς, παρά μόνο ίσως το όφελος από την μείωση του χρόνου σάρωσης. (Surti, 2015)



Εικόνα 7.1.2: Τεχνικά σφάλματα (βέλη) στην εικόνα που ανακατασκευάστηκε χωρίς χρήση του TOF, τα οποία εξαλείφονται στην εικόνα όπου έγινε χρήση της μεθόδου. (Walrand, 2018)

Άλλα οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση της μεθόδου είναι η δυνατότητα μείωσης της χορηγούμενης δόσεως ραδιοφαρμάκου, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες σαρώσεις, ώστε να εκτιμηθεί η θεραπευτική απάντηση ή για ασθενείς στους οποίους εφαρμόζονται απεικονίσεις με μακρόβια ραδιοϊσότοπα. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η απεικόνιση του ^{89}Zr που εφαρμόζεται στην ανοσοθεραπεία (Surti, 2015), ή του ^{90}Y που τελευταία εφαρμόζεται στον ραδιοεμβολισμό του ήπατος. (Walrand, 2018)



Εικόνα 7.1.3: Α) Απεικόνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος με ^{18}F -FDG PET/CT πριν τη θεραπεία με ^{90}Y μικρόσφαιρες. Β) Χάρτης της απορροφούμενης δόσης του ^{90}Y μικρόσφαιρες που δημιουργήθηκε από την απεικόνιση ^{90}Y PET/CT. Γ) ^{18}F -FDG PET/CT απεικόνιση δώδεκα εβδομάδες μετά τον ραδιοεμβολισμό που φανερώνει μερική ανταπόκριση στη θεραπεία. (Walrand, 2018)

7.2 ANIXNEYTES PET

Οι ανιχνευτές του απεικονιστικού συστήματος PET αποτελούνται από τους κρυστάλλους ή σπινθηριστές και τους φωτοπολλαπλασιαστές. Οι κρύσταλλοι ανιχνεύουν τα προσπίπτοντα φωτόνια γ και τα μετατρέπουν σε ορατά φωτόνια, ενώ οι φωτοπολλαπλασιαστές (PMTs) ενισχύουν τον ανιχνευόμενο σπινθηρισμό και τον μετατρέπουν σε ηλεκτρικό σήμα. Ένας ιδανικός κρύσταλλος πρέπει να είναι κατασκευασμένος από συμπαγές μη εύθραυστο υλικό και να εμφανίζει τις ακόλουθες ιδιότητες:

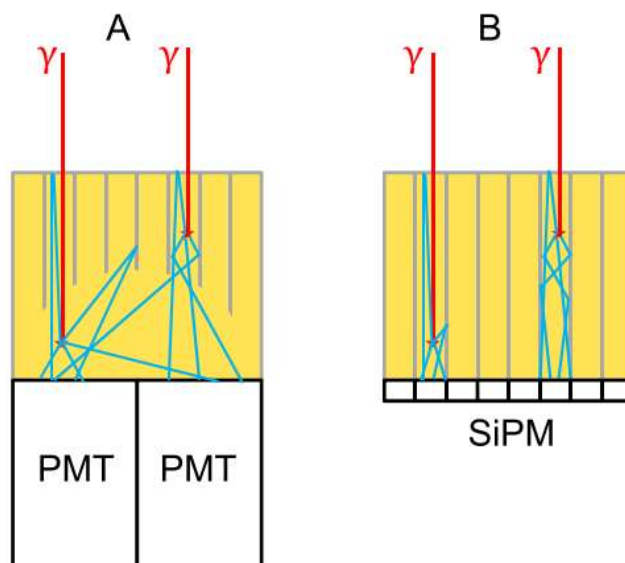
- ❖ υψηλή ικανότητα ανίχνευσης των φωτονίων γ ,
- ❖ υψηλή παροχή φωτός,
- ❖ υψηλή ταχύτητα σπινθηρισμού, ώστε να ελαχιστοποιείται ο νεκρός χρόνος,
- ❖ υψηλή ενεργειακή διακριτική ικανότητα, προκειμένου να διακρίνονται τα σκεδαζόμενα φωτόνια,
- ❖ χαμηλό κόστος. (Beyer, 2020)

Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι κρύσταλλοι είναι οι BGO, LSO και LYSO. Οι LSO και LYSO έχουν υψηλότερη ταχύτητα απόκρισης από τους BGO, διακρίνοντας καλύτερα τις χρονικές συμπτώσεις των πραγματικών συμβαμάτων και μειώνοντας την καταγραφή των τυχαίων συμπτώσεων, (IAEA, 2013) ενώ υπό μελέτη βρίσκεται και ένας νέας γενιάς κρύσταλλος, ο LGSO, ο οποίος φαίνεται να είναι ακόμη πιο ευαίσθητος και πιο γρήγορος. (Walrand, 2018) Ωστόσο οι ανιχνευτές με κρυστάλλους Lu, αυξάνουν το συνολικό κόστος των απεικονιστικών συστημάτων και μία εναλλακτική λύση αποτελεί η ανάπτυξη κρυστάλλων σπανίων γαιών (GAGG, GGAG, GluGAGG), οι οποίοι παρουσιάζουν παρόμοιες ιδιότητες με τους LYSO. (Berg and Cherry, 2018)

Η χρήση των LSO και LYSO επέτρεψε την εισαγωγή του TOF το 2005, όμως έχει διαπιστωθεί ότι όσο αυξάνει το πάχος του κρυστάλλου, αυξάνει και η αβεβαιότητα για την ακριβή θέση του φαινομένου εξάυλωσης. Ορισμένες εταιρίες έχουν μειώσει το πάχος του κρυστάλλου από 25 mm σε 19 mm, βελτιώνοντας την χρονική ανάλυση από 400 ps σε 320 ps αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, στα συμβατικά συστήματα PET παρατηρείται το φαινόμενο διασποράς των ορατών φωτονίων μέσα στο υλικό του κρυστάλλου, ακολουθώντας μία περίπλοκη διαδρομή, έως ότου καταλήξουν στον φωτοπολλαπλασιαστή. Το φαινόμενο που μειώνει την ακρίβεια του TOF αντιμετωπίζεται στα σύγχρονα ψηφιακά συστήματα με τη χρήση ανακλαστικών υλικών που διαχωρίζουν τα στοιχεία του κρυστάλλου και δημιουργούν μικροκυψελίδες (pixels), οι οποίες αντιστοιχίζονται μία προς μία με τις αντίστοιχες των φωτοπολλαπλασιαστών. (Walrand, 2018) (εικόνα 7.2.1)

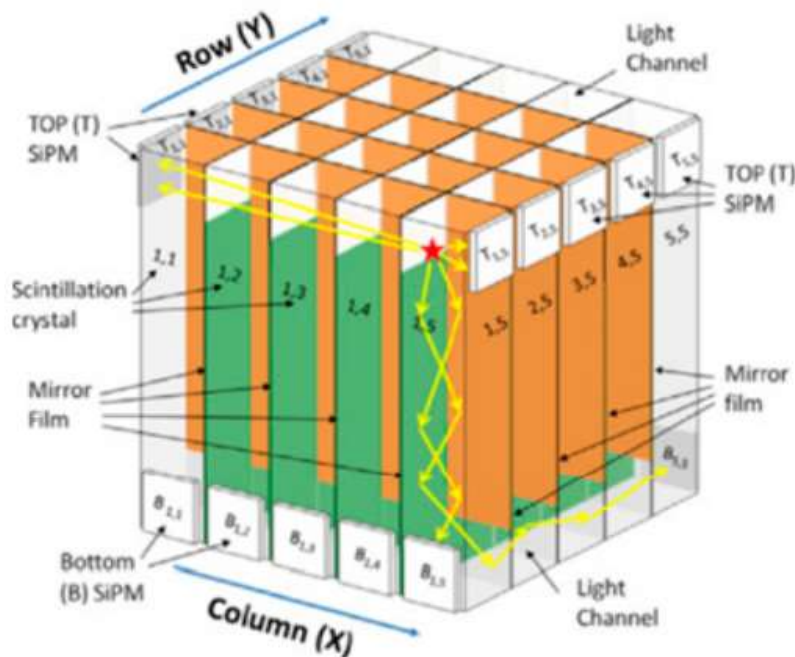
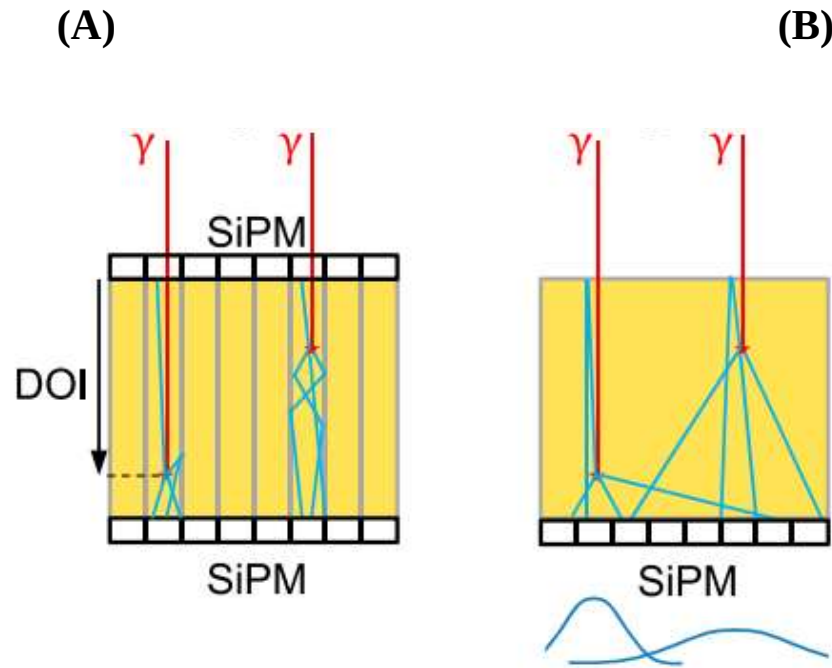
Ταυτόχρονα οι συμβατικοί φωτοπολλαπλασιαστές (PMT), επειδή έχουν υψηλό κόστος λειτουργίας και είναι ευαίσθητες διατάξεις στα εξωτερικά μαγνητικά πεδία, αντικαθίστανται σταδιακά από τους φωτοπολλαπλασιαστές πυριτίου (SiPM) που αποτελούν φωτοδιόδους χιονοστιβάδας νέας γενιάς. Αποτελούνται από ένα σύνολο μικροκυψελίδων, τοποθετημένων πάνω σε κοινό υπόστρωμα πυριτίου, οι οποίες συνδέονται παράλληλα και κάθε μία περιέχει μία φωτοδίοδο χιονοστοιβάδας και μία αντίσταση. Η φωτοδίοδος λειτουργεί σε Geiger mode, ενώ η αντίσταση ρυθμίζει την τάση της φωτοδίοδου και συνδέει τις γειτονικές μικροκυψελίδες. (Αργυρόπουλος, 2010) Οι SiPM λειτουργούν ως διακόπτης “on/off” και όταν φτάσει σε αυτούς ένας σπινθηρισμός, παράγουν έναν ηλεκτρικό παλμό ικανοποιητικού πλάτους βοηθώντας

να ξεπεραστούν οι περιορισμοί στην απορρόφηση και στην μετατροπή του παραγόμενου φωτός που εμφάνιζαν οι PMTs, αλλά και να βελτιωθεί η χωρική ανάλυση των εικόνων. (Beyer, 2020) Παράλληλα η τεχνητή νοημοσύνη υπολογίζοντας το TOF απευθείας από το ζεύγος των ψηφιοποιημένων κυματομορφών των SiPM, με τη χρήση νευρωνικών δικτύων, φαίνεται να βελτιώνει την ανάλυση χρονισμού έως και >20% συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους. (Berg and Cherry, 2018)



Εικόνα 7.2.1: **A)** Σύστημα κρυστάλλου – φωτοπολλαπλασιαστή (PMT) συμβατικού ανιχνευτή PET. **B)** Σύστημα κρυστάλλου – φωτοπολλαπλασιαστή (SiPM) με αντιστοίχιση των pixel του κρυστάλλου και των φωτοπολλαπλασιαστών. (Walrand, 2018)

Έχουν προταθεί διάφοροι συνδυασμοί διατάξεων κρυστάλλων και SiPM, ώστε να βελτιωθεί η ανάλυση του TOF, ειδικά για κρυστάλλους μεγάλου πάχους. (εικόνα 7.2.2) Ο σκοπός αυτών των συνδυασμών είναι η αντιμετώπιση της διασποράς των ορατών φωτονίων και ο υπολογισμός της θέσης που λαμβάνει χώρα το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο μέσα στον κρύσταλλο (DOI), προκειμένου να εντοπιστεί ακριβέστερα το σημείο εξαϋλώσης. (Walrand, 2018) Ο συνδυασμός μονολιθικών κρυστάλλων και SiPM εικάζεται ότι θα παρέχει υψηλότερη απόδοση στα μελλοντικά συστήματα, διότι οι μονολιθικοί κρύσταλλοι παρέχουν υψηλή ευαισθησία και χωρική ανάλυση, καθώς και εξαιρετική ενεργειακή ανάλυση και απόδοση του TOF. (Berg and Cherry, 2018)



Εικόνα 7.2.2: **A)** Κρύσταλλος με μικροκυψελίδες και SiPM στην επιφάνεια πρόσπτωσης των ακτίνων γ και στην οπίσθια επιφάνεια. **B)** Μονολιθικός κρύσταλλος και μία σειρά SiPM. **C)** Κρύσταλλος με μικροκυψελίδες και SiPM τοποθετημένοι στο επάνω μέρος κατά μήκος της Y διεύθυνσης και στο κάτω μέρος κατά μήκος της X διεύθυνσης. Τα pixel των SiPM συνδέονται μεταξύ τους στις δύο επάνω Y διευθύνσεις και αντίστοιχα στις δύο κάτω X διευθύνσεις.

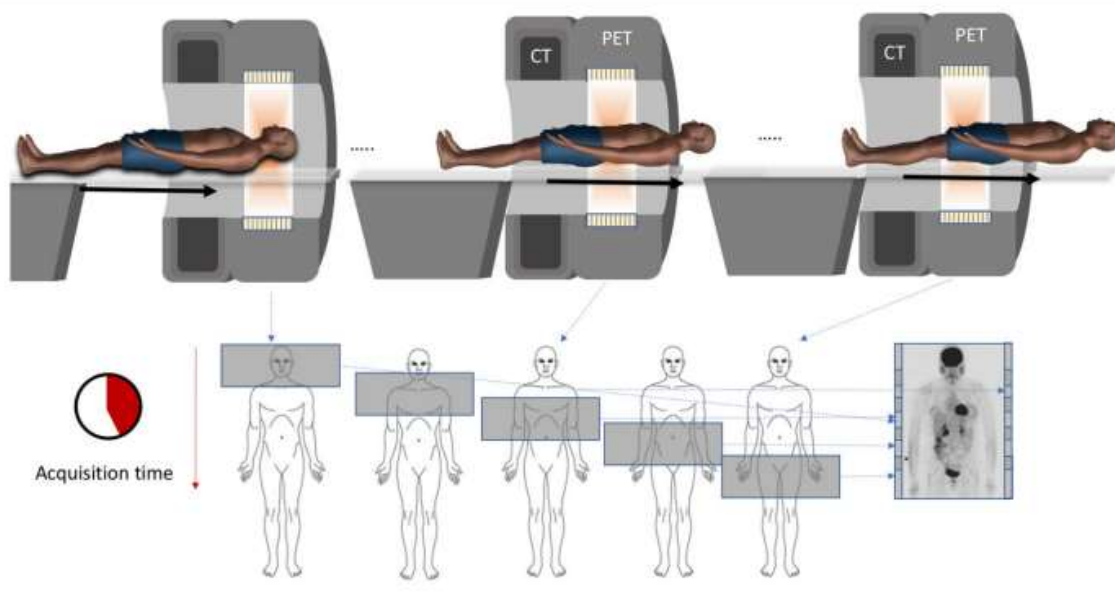
7.3 ΣΥΣΤΗΜΑ ΟΛΟΣΩΜΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Τα συμβατικά PET συστήματα παρουσιάζουν περιορισμένο εύρος σάρωσης στο αξονικό επίπεδο, καλύπτοντας 15 - 30 cm, με αποτέλεσμα να συγκεντρώνουν χαμηλή στατιστική φωτονίων στους ανιχνευτές και οι εικόνες να χαρακτηρίζονται από αυξημένο θόρυβο. Επιπλέον, η περιορισμένη χρονική ανάλυση των συστημάτων δυσκολεύει τη λήψη δυναμικών μελετών. Προκειμένου να ξεπεραστούν οι περιορισμοί αυτοί, αυξήθηκε ο αριθμός των ανιχνευτών που περιβάλλουν τον ασθενή και αναπτύχθηκαν PET σαρωτές ολόσωμης απεικόνισης που διαθέτουν διευρυμένο FOV.

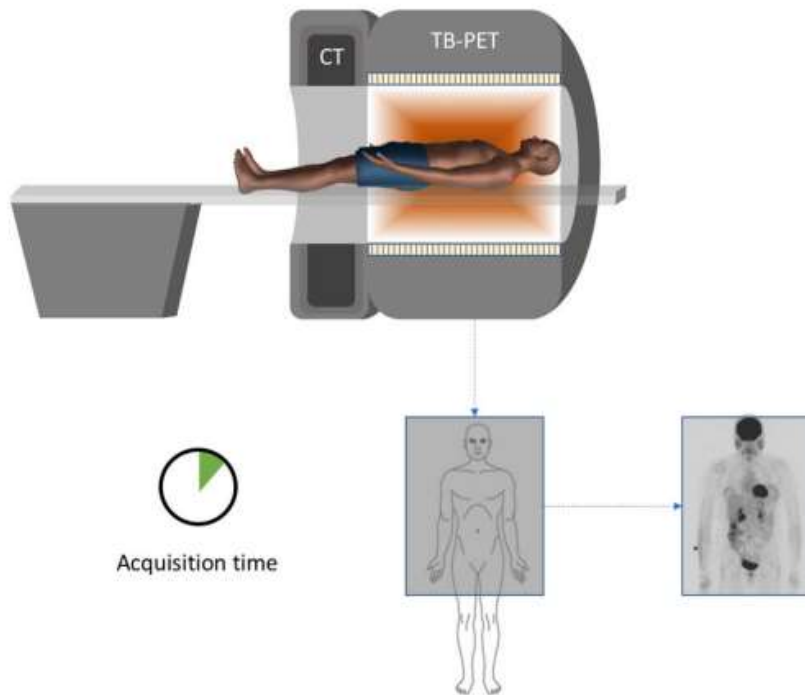
Ο νέος σχεδιασμός εμφανίζει τα εξής πλεονεκτήματα:

α) Αυξάνει η ανιχνευτική ικανότητα φωτονίων που προέρχονται από ένα συγκεκριμένο σημείο εντός του FOV, διότι αυξάνει η γωνιακή απόκλιση

β) Μεγαλύτερο μέρος του σώματος απεικονίζεται για μία θέση κρεβατιού, στον ίδιο χρόνο που απαιτείται για μία αντίστοιχη απεικόνιση συμβατικού συστήματος. (Vandenberghe, 2020)



Εικόνα 7.3.1: Ο χρόνος που απαιτείται για PET σάρωση από το κεφάλι έως το μέσο των μηρών με ένα συμβατικό σύστημα. (Vandenberghe, 2020)



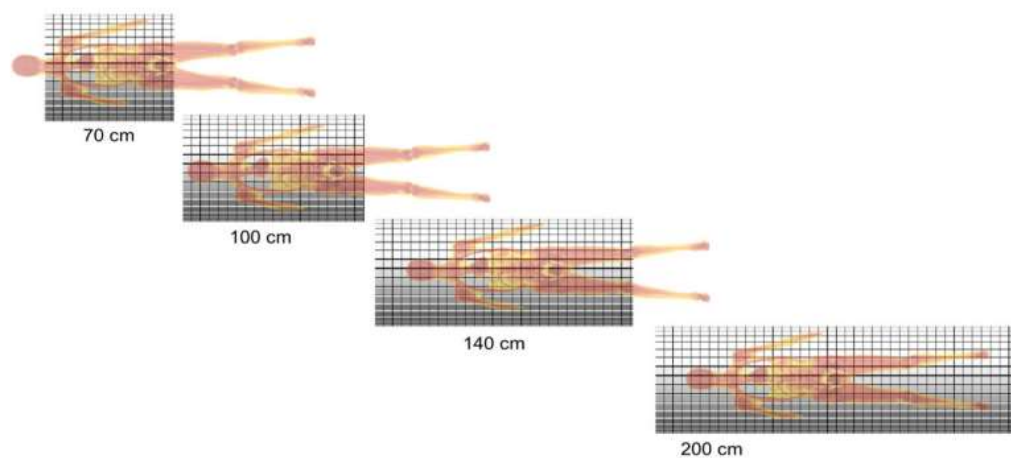
Εικόνα 7.3.2: Ο χρόνος που απαιτείται για PET σάρωση από το κεφάλι έως το μέσο των μηρών με ένα σύστημα ολόσωμης απεικόνισης. (Vandenberghe, 2020)

Τα νέα συστήματα παρουσιάζουν υψηλότερη αναλογία σήματος προς θόρυβο, παράγοντας εικόνες καλύτερης ποιότητας, ενώ παράλληλα δίνεται η δυνατότητα διενέργειας δυναμικών μελετών, μείωσης του χρόνου σάρωσης και της χορηγούμενης δόσεως ραδιοφαρμάκου. (Katal, 2022) Στην κατασκευή και στην εφαρμογή στην κλινική πράξη του ολόσωμου PET, συνετέλεσε η τεχνολογική πρόοδος των επαναληπτικών αλγορίθμων 3D ανακατασκευής και η αύξηση της υπολογιστικής ισχύος. Το όφελος από την ταυτόχρονη απεικόνιση πολλών οργάνων είναι πολύ μεγάλο για τους ογκολογικούς ασθενείς, διότι προβλέπεται αύξηση της ευαισθησίας κατά 10 - 40 φορές περισσότερο, ενώ αντίστοιχα το κέρδος για την απεικόνιση μεμονωμένων οργάνων δεν είναι ανάλογα σημαντικό. (Vandenberghe, 2020)

Η αυξημένη ευαισθησία επιτρέπει μείωση της χορηγούμενης ραδιενεργούς δόσεως έως και 40 φορές και αποτελεί πολύ σημαντική παράμετρο για τις ευάλωτες ομάδες, όπως τα παιδιά, οι εγκυμονούσες και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε τακτικούς επανελέγχους. Επίσης επιτρέπει τη λήψη καθυστερημένων εικόνων έως και 6 χρόνους ημίσειας ζωής μετά από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, δίνοντας τη δυνατότητα καθυστερημένων λήψεων, δεδομένου ότι η αντίθεση μεταξύ όγκου και φυσιολογικών ιστών αυξάνει με την

πάροδο του χρόνου. Παράλληλα η καλύτερη χωρική ανάλυση του συστήματος, επιτρέπει την ανίχνευση αλλοιώσεων $< 5 \text{ mm}$, ακόμη και στην περιοχή του διαφράγματος, αφού ο μειωμένος χρόνος σάρωσης μειώνει τα τεχνικά σφάλματα από τη φυσιολογική κίνηση των οργάνων. Τέλος η λήψη δυναμικών μελετών παρέχει πληροφορίες για την κινητική του ραδιοφαρμάκου αναδεικνύοντας μεταβολές σε επίπεδο voxel, ιδιαίτερα χρήσιμες για την εντόπιση πολύ μικρών διηθήσεων. (Katal, 2022)

Έχουν προταθεί διάφοροι σχεδιασμοί συστημάτων, τα οποία διαθέτουν διάμετρο 70 - 80 cm και εγκάρσιο FOV 70cm, 1m, 1m και 40cm, ή 2m. Εικόνα 7.3.3



Εικόνα 7.3.3: PET συστήματα, ολόσωμης απεικόνισης, με FOV 70cm, 100cm, 140cm και 200cm αντίστοιχα. (Vandenberghe, 2020)

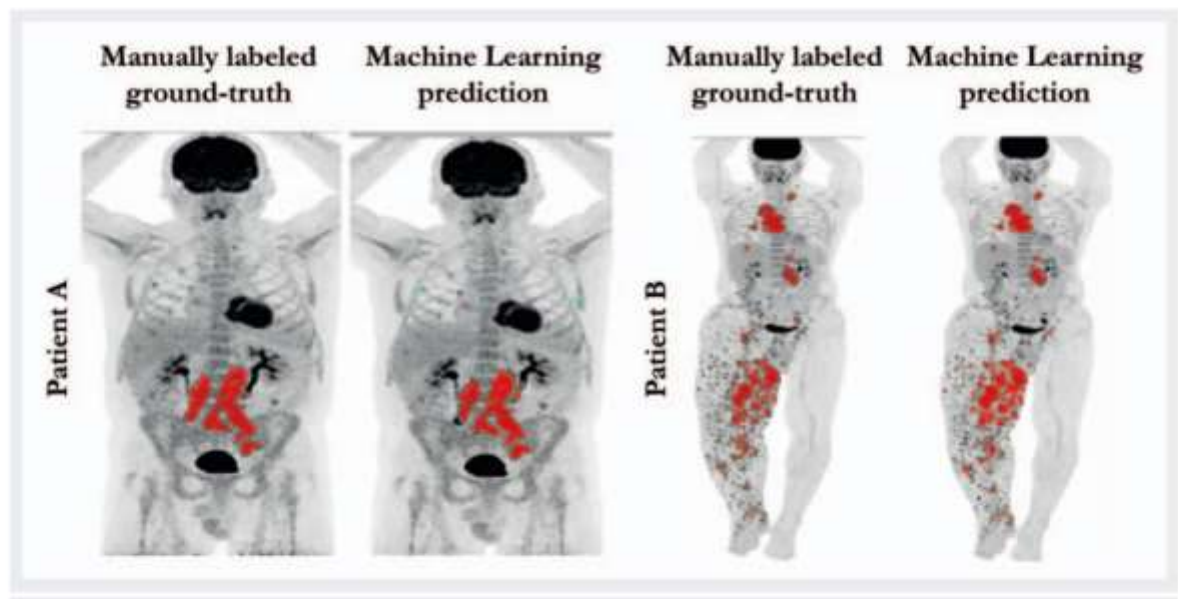
Τα πρώτα PET συστήματα ολόσωμης απεικόνισης τέθηκαν σε λειτουργία περίπου στα μέσα του 2018 και ήταν το uExplorer και το PennPET Explorer. Το πρώτο διαθέτει μήκος 195 cm, με ανιχνευτές που συντίθεται από $2.76 \times 2.76 \times 19.1 \text{ mm}^3$ LYSO pixels. Έχει 564.480 κρυστάλλους διατεταγμένους σε 13.340 blocks και 53.760 SiPMs. Το TOF είναι 400 ps. Το δεύτερο διαθέτει μήκος 140 cm και ανιχνευτές με $3.86 \times 3.86 \times 19 \text{ mm}^3$ LYSO pixels. Οι κρύσταλλοί του αντιστοιχίζονται pixel προς pixel με τους SiPMs, ενώ με επιπρόσθετη ψύξη στους SiPMs κατάφερε να διαθέτει TOF 250 ps. (Vandenberghe, 2020) Ωστόσο το υψηλό κόστος κατασκευής τέτοιων σαρωτών συγκριτικά με τους αντίστοιχους συμβατικούς αποτελεί το σημαντικότερο εμπόδιο για την εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας στα κλινικά κέντρα. Πάραυτα, εικάζεται ότι η μελέτη των δύο παραπάνω συστημάτων θα παρέχει δεδομένα, τα οποία θα επιτρέψουν μελλοντικά την αντιστάθμιση μεταξύ της γεωμετρικής κάλυψης, της ανάλυσης χρονισμού και του κόστους.

8. ΤΕΧΝΗΤΗ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗ

Η τεχνητή νοημοσύνη είναι ένα αναπτυσσόμενο πεδίο, πολλά υποσχόμενο και στη διαχείριση των ασθενών με καρκίνο. Χρησιμοποιεί “ευφυή λογισμικά”, τα οποία αντιλαμβάνονται το περιβάλλον και προβαίνουν σε ενέργειες που θα εξασφαλίσουν την επιτυχή επίτευξη προκαθορισμένων στόχων. Υποσύνολό της αποτελεί η μηχανική μάθηση (machine learning), η οποία περιλαμβάνει αλγορίθμους υπολογιστών που βασίζονται σε εκπαιδευτικά δεδομένα για να δημιουργήσουν ένα μοντέλο, ικανό να κάνει προβλέψεις ή να παίρνει αποφάσεις. Μία τέτοια μεθοδολογία αποτελεί η βαθιά εκμάθηση (deep learning), η οποία χρησιμοποιεί τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, όπως το συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο (CNN) που είναι εμπνευσμένο από τη λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου. Τα νευρωνικά δίκτυα επιτρέπουν σε ένα μηχάνημα να τροφοδοτείται με ακατέργαστα δεδομένα και να συγκροτεί αυτόματα την απαιτούμενη αναπαράσταση. (Sadaghiani, 2021)

Στην PET/CT απεικόνιση οι προσεγγίσεις της τεχνητής νοημοσύνης αφορούν στην ανίχνευση και τμηματοποίηση των βλαβών, στη διάγνωση κακοήθων έναντι καλοήθων βλαβών, στη σταδιοποίηση και στην πρόγνωση της νόσου. (Sollini, 2020) Τα νευρωνικά δίκτυα μπορούν να βοηθήσουν στην ανακατασκευή των εικόνων, ή να δημιουργήσουν εικόνες συγκεκριμένης δόσεως, προερχόμενες από αντίστοιχες εικόνες χαμηλής δόσεως και ταυτόχρονα να βελτιώσουν τις διορθώσεις εξασθένησης ή σκέδασης των φωτονίων. Μελέτες έδειξαν ότι τα CNN ήταν ικανά να ανακατασκευάσουν εικόνες PET υψηλότερης ποιότητας και σε μικρότερο χρόνο, από εκείνες των επαναληπτικών αλγορίθμων OSEM και MLEM, ωστόσο δεν έχει διαπιστωθεί αν κατά τη διενέργεια των εργασιών χάνονται σημαντικές πληροφορίες από τα δεδομένα εισόδου ή αν προστίθενται ψευδείς πληροφορίες στις εικόνες. (Zukotynski, 2021) (Küstner, 2022) Άλλες μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, έδειξαν ότι οι αλγόριθμοι μηχανικής εκμάθησης εμφανίζουν πολύ καλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση των αλλοιώσεων, ακόμη και σε PET σάρωση που πραγματοποιείται με πολύ χαμηλή δόση ραδιοφαρμάκου. (ευαισθησία 91% και 96%, ειδικότητα 94% και 98% για δόσεις 3,3% και 100% αντίστοιχα) (Sollini, 2020) Επιπλέον, ορισμένα μοντέλα μηχανικής εκμάθησης έχουν εκπαιδευτεί να αναπαράγουν χάρτες διόρθωσης της εξασθένησης από τα δεδομένα της PET, άλλα να διορθώνουν τα τεχνικά σφάλματα που

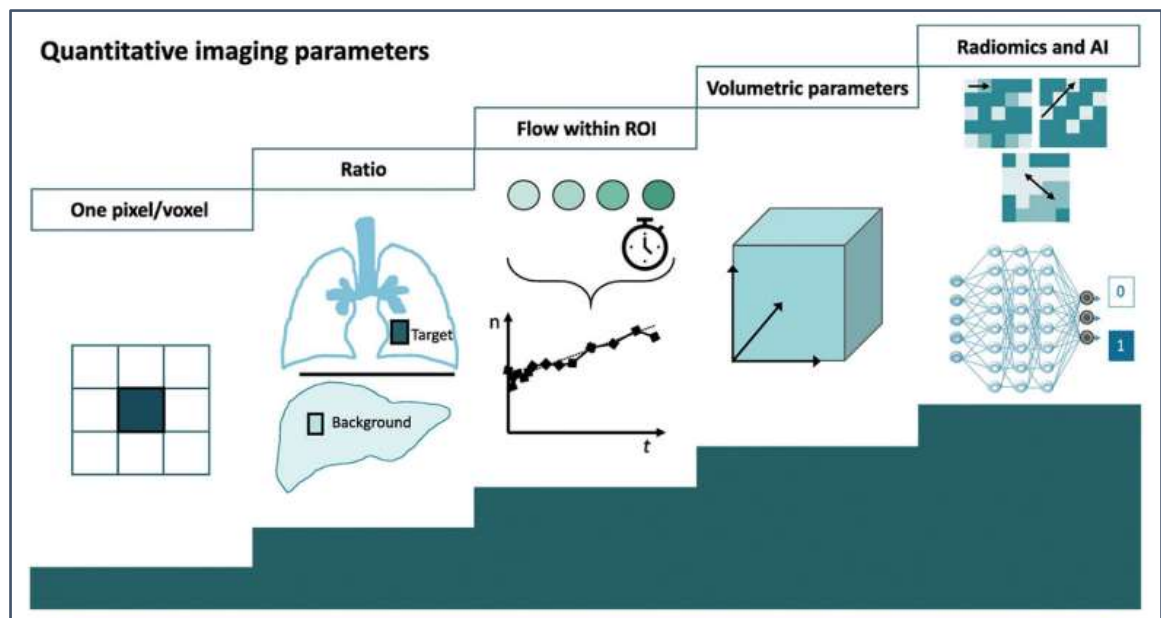
προέρχονται από τις φυσιολογικές κινήσεις των οργάνων και άλλα να επιτελούν αυτόματη τμηματοποίηση στις περιοχές των βλαβών και των ιστών ενδιαφέροντος. Ένα παράδειγμα τμηματοποίησης με τη χρήση τεχνητής νοημοσύνης φαίνεται στην εικόνα 8.1. (Küstner, 2022)



Εικόνα 8.1: Αυτόματη τμηματοποίηση, μηχανικής εκμάθησης, των αλλοιώσεων μελανώματος δύο ασθενών, συγκριτικά με τη μη αυτόματη τμηματοποίηση. (Küstner, 2022)

Παράλληλα η εκθετική πρόοδος στην ανάλυση της ιατρικής εικόνας έχει μετατρέψει τις εικόνες που προοριζόταν αποκλειστικά για οπτική ερμηνεία, σε εξορύξιμα δεδομένα, με μία πρακτική που ονομάζεται “ραδιομική” (radiomics). (Gillies, 2015) Η τεχνητή νοημοσύνη έχει προωθήσει περαιτέρω την εφαρμογή των PET/CT radiomics, τα οποία εξάγουν ένα μεγάλο αριθμό ποσοτικών χαρακτηριστικών από τις εικόνες, χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένες μεθόδους υψηλής απόδοσης. (Gao, 2022) Τα ποσοτικά χαρακτηριστικά των εικόνων προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με τον φαινότυπο και το μικροπεριβάλλον του όγκου με βάση την ένταση, το σχήμα, το μέγεθος, τον όγκο και την υφή της περιοχής ενδιαφέροντος. Αυτές είναι διαφορετικές από εκείνες των κλινικών εκθέσεων και των εργαστηριακών δοκιμών. (Gillies, 2015) Οι πληροφορίες που παρέχονται από τα radiomics αφορούν

τον χώρο και την υφή στα μοτίβα της κλίμακας του γκρι και περιγράφουν τη σχέση μεταξύ των pixel ή των voxel σε μία εικόνα. Προσφέρουν χωρικά και χρονικά in vivo βιοδείκτες της βιολογίας του όγκου και έχει διαπιστωθεί ότι παρουσιάζουν υψηλότερη σταθερότητα και επαναληψιμότητα συγκριτικά με τη μεταβλητότητα των παρατηρητών και επομένως διαθέτουν υψηλότερη προγνωστική αξία. Η χρήση τους θα μπορούσε να διευρύνει τα όρια της οπτικής αξιολόγησης και των δεδομένων λήψης των συμβατικών ημιποσοτικών παραμέτρων, συνεισφέροντας στην ανίχνευση του καρκίνου, τη διάγνωση, την πρόγνωση, την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την παρακολούθηση της νόσου. (Sollini, 2020)



Εικόνα 8.2: Η εξέλιξη στον υπολογισμό ποσοτικών παραμέτρων στις βιοϊατρικές εικόνες. (Sollini, 2020)

Ωστόσο, παρόλα τα οφέλη της τεχνητής νοημοσύνης, η χρήση των μοντέλων μηχανικής εκμάθησης είναι ακόμη πολύ περιορισμένη στην κλινική πράξη, διότι απαιτείται εκπαίδευση και βελτιστοποίησή τους με τη χρήση μεγαλύτερης βάσης δεδομένων, αλλά και περαιτέρω αξιολόγησή τους από διαφορετικά ιατρικά κέντρα απεικόνισης, προκειμένου να εκτιμηθεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία τους. (Sadaghiani, 2021)

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η PET/CT απεικόνιση κατέχει πολύ σημαντική θέση στη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών και ο ρόλος της συνίσταται τόσο στη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου του καρκίνου όσο και στην επιλογή του κατάλληλου πρωτοκόλλου θεραπείας, καθώς και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς σε αυτή. Πρόκειται για μία υβριδική απεικόνιση που συνδυάζει τη λήψη λειτουργικών και ανατομικών εικόνων σε μία απεικονιστική συνεδρία, παρέχοντας εικόνες υψηλής διαγνωστικής αξίας, όπου τα παθοφυσιολογικά ευρήματα προσδιορίζονται και ως προς την ανατομική τους θέση. Την τελευταία δεκαετία εντοπίζονται ποικίλες εξελίξεις που αφορούν τόσο στο σχεδιασμό νεότερων PET ραδιοφαρμάκων, πλην της ^{18}F -FDG, όσο και στη βελτίωση της τεχνολογίας του υβριδικού απεικονιστικού συστήματος.

Η ^{18}F -FDG εμφανίζεται ως το κυρίαρχο ραδιοφάρμακο στην PET/CT απεικόνιση, ωστόσο εμφανίζει ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι οδήγησαν στο σχεδιασμό και στην εισαγωγή στην κλινική πράξη και άλλων PET ραδιοφαρμάκων. Ο σχεδιασμός τους βασίστηκε στη βαθύτερη γνώση της βιολογίας των καρκινικών κυττάρων και δημιούργησε μία δεξαμενή ραδιοφαρμάκων τα οποία αφενός ξεπερνούν τους περιορισμούς της ^{18}F -FDG, αφετέρου εμφανίζονται ως πιο ειδικά για τη διάγνωση διαφόρων τύπων καρκίνου. Η εφαρμογή τους στην PET/CT απεικόνιση είτε αυτόνομα για ορισμένους τύπους καρκίνου, είτε σε συνδυασμό με την ^{18}F -FDG, αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου και αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προς την εξατομικευμένη διάγνωση και θεραπεία της νόσου. Τα περισσότερα νέα ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, ωστόσο έχουν αναπτυχθεί και ορισμένα που είναι κατάλληλα για θεραπεία.

Όσον αφορά στη διάγνωση, ορισμένα ραδιοφάρμακα έχουν ως στόχο μόρια που εμφανίζουν υπερέκφραση σε κάποιους καρκινικούς ιστούς. Για παράδειγμα τα ^{68}Ga -PSMA-11 και ^{18}F -PSMA-1007 στοχεύουν τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη PSMA των επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη. Ενώ τα ^{68}Ga -DOTA peptides στοχεύουν τους υποδοχείς σωματοστατίνης στους νευροενδοκρινείς όγκους. Άλλα βασίζονται σε ανώμαλες διεργασίες και μεταβολικά μονοπάτια που οι καρκινικοί όγκοι ακολουθούν επωφελούμενα την αυξημένη βιοσύνθεση κυτταρικών μεμβρανών (χολίνη και acetate), την αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση (επισημασμένα οργανικά ή τεχνητά αμινοξέα ^{11}C -MET, ^{18}F -FET, ^{18}F -FDOPA στην απεικόνιση κακοήθων όγκων του κεντρικού

νευρικού συστήματος), τον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, όπως η ^{18}F -FLT. Επιπλέον άλλα απεικονίζουν την υποξία ή στοχεύουν τα στοιχεία του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος, διότι οι συνθήκες υποξίας επηρεάζουν τον σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου, ενώ τα στοιχεία του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου και στη δημιουργία μεταστάσεων. Παράλληλα η απεικόνιση του ανοσολογικού μικροπεριβάλλοντος με την ^{18}F -FDG συνεισφέρει στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από την εφαρμογή της ανοσοθεραπείας χωρίς την εμφάνιση σοβαρών παρενεργειών. Επιπροσθέτως μεγάλος αριθμός ραδιοφαρμάκων, ειδικών για αυτόν τον σκοπό, βρίσκεται σε κλινικό ή προκλινικό στάδιο.

Τα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα εκμεταλλεύονται την υπερέκφραση των ίδιων μορίων που αποτελούν στόχο στην PET/CT απεικόνιση, για τη διάγνωση ορισμένων τύπων καρκίνου. Ωστόσο, οι ουσίες που στοχεύουν τα συγκεκριμένα μόρια επισημαίνονται με ραδιοϊσότοπα που διαθέτουν ακτινοθεραπευτικές ιδιότητες, όπως είναι κυρίως το ^{90}Y και το ^{177}Lu . Αυτός ο σχεδιασμός δημιούργησε ραδιοφάρμακα που συνδέονται με τους υποδοχείς σωματοστατίνης για τη θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων ή που στοχεύουν το PSMA για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν, βασίζεται στη διαγνωστική PET/CT απεικόνιση και ο συνδυασμός διάγνωσης και θεραπείας οδήγησε στο νέο πεδίο της «Θεραγνωστικής».

Οι τεχνολογικές εξελίξεις που βελτιώνουν το υβριδικό σύστημα PET/CT, αφορούν κυρίως τα εξαρτήματα του PET συστήματος, διότι η CT απεικόνιση διενεργείται επικουρικά και δεν είναι διαγνωστική. Εντοπίζονται μεταβολές στους ανιχνευτές, τόσο στο υλικό κατασκευής των κρυστάλλων, όσο και στην τεχνολογία των φωτοπολλαπλασιαστών, εισαγωγή της μεθόδου TOF στην πλειοψηφία των συγχρόνων συστημάτων και αύξηση του εγκάρσιου FOV. Αποτέλεσμα αυτών είναι η λήψη εικόνων καλύτερης ποιότητας και υψηλότερης διαγνωστικής αξίας και ταυτόχρονα σημαντική μείωση του χρόνου σάρωσης και της χορηγούμενης ενεργότητας ραδιοφαρμάκου στον ασθενή. Ακόμη διερευνάται η εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης και στην PET/CT απεικόνιση με σκοπό τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης του ογκολογικού ασθενούς.

Οι κρύσταλλοι BGO έχουν αντικατασταθεί από τους LSO και LYSO, οι οποίοι έχουν υψηλότερη ταχύτητα απόκρισης και συνετέλεσαν στην εισαγωγή της μεθόδου TOF. Το πάχος του κρυστάλλου μειώθηκε βελτιώνοντας τη χρονική ανάλυση του συστήματος ενώ τα στοιχεία του διαχωρίστηκαν με ανακλαστικά υλικά δημιουργώντας pixels που αντιστοιχίζονται ένα προς ένα με τα pixels των φωτοπολλαπλασιαστών, ώστε να αυξηθεί η ακρίβεια του TOF. Επίσης οι συμβατικοί φωτοπολλαπλασιαστές (PMT) αντικαθίστανται σταδιακά από τους φωτοπολλαπλασιαστές πυριτίου (SiPM), οι οποίοι βελτιώνουν τη χωρική ανάλυση του συστήματος, ενώ στα μελλοντικά συστήματα ο συνδυασμός μονολιθικών κρυστάλλων και SiPM θα είναι ίσως ο επικρατέστερος, διότι βελτιώνει ακόμη περισσότερο την ενεργειακή, χρονική και χωρική ανάλυση του συστήματος.

Επιπλέον η εισαγωγή της μεθόδου TOF αύξησε σημαντικά την αναλογία σήματος προς θόρυβο και οδήγησε σε εικόνες υψηλής ανάλυσης, ενώ ταυτόχρονα οδήγησε σε μείωση του χρόνου σάρωσης και της χορηγούμενης ενεργότητας του ραδιοφαρμάκου. Ωστόσο στη βελτίωση αυτών των παραγόντων συνετέλεσε και η αύξηση του εγκάρσιου FOV, από το αρχικό μήκος των 15 – 30 cm, στο μήκος των 70 – 200 cm, αυξάνοντας σημαντικά την ανιχνευτική ικανότητα φωτονίων από το σύστημα. Η εξέλιξη αυτή επέτρεψε την ανίχνευση αλλοιώσεων < 5 mm, ακόμη και σε περιοχές όπου υπάρχει φυσιολογική κίνηση των οργάνων και έδωσε τη δυνατότητα ολόσωμης απεικόνισης σε πολύ μικρό χρόνο, καθώς και τη δυνατότητα δυναμικών και καθυστερημένων λήψεων.

Τέλος, συνίσταται η χρήση εφαρμογών τεχνητής νοημοσύνης που στηρίζονται στα νευρωνικά δίκτυα, ώστε να βελτιωθούν ορισμένες τεχνικές παράμετροι της PET/CT απεικόνισης. Τέτοιες για παράδειγμα είναι η ανακατασκευή εικόνων υψηλότερης ποιότητας, σε μικρότερο χρόνο από εκείνον που απαιτούν οι επαναληπτικοί αλγόριθμοι, η δημιουργία εικόνων συγκεκριμένης δόσεως προερχόμενων από αντίστοιχες χαμηλής δόσεως, η βελτίωση της εξασθένησης και σκέδασης των φωτονίων, η διόρθωση τεχνικών σφαλμάτων και η αυτόματη τμηματοποίηση των περιοχών ενδιαφέροντος. Επιπλέον, η εφαρμογή των PET/CT radiomics προσφέρει χωρικά και χρονικά in vivo βιοδείκτες της βιολογίας του όγκου και θα μπορούσε να αποτελέσει ένα σημαντικό συμπληρωματικό εργαλείο για τη βέλτιστη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών. Ωστόσο ο τομέας της τεχνητής νοημοσύνης αποτελεί προς το παρόν ένα πεδίο διαρκούς μελέτης και ελέγχων, ώστε να εξακριβωθεί η αξιοπιστία και η ακρίβεια των εφαρμογών.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Abrantes, A. M., Pires, A. S., Monteiro, L. et al (2020) “Tumour functional imaging by PET” *BBA - Molecular Basis of Disease*. 1866, 165717, pp. 1-16.

Aide, N., Hicks, R. J., Tourneau, C. et al (2019) “FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 46, pp. 238-250.

Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4171-4>

Ambrosini, V., Kunikowska, J., Baudind, E., et al (2021) “Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Neuroendocrine Neoplasms”, *Eur J Cancer*. 146, pp. 56–73.

Διαθέσιμο στο: doi:10.1016/j.ejca.2021.01.008.

Berg, E. and Cherry, S. (2018) “Innovations in Instrumentation for Positron Emission Tomography”, *Seminars in Nuclear Medicine, Elsevier*.

Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2018.02.006>

Beheshti, M., Mottaghy, F., M., Payche, F. et al (2015) “¹⁸F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging”, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 42, pp. 1767–1777.

Διαθέσιμο στο: DOI 10.1007/s00259-015-3138-y

Beyer, T., Antoch, G., Muller, S. et al (2004) “Acquisition Protocol Considerations for Combined PET/CT Imaging” *J Nucl Med*. 45(1), pp. 25-35.

Beyer, T., Bidaut, L., Dickson, J. et al (2020) “What scans we will read: imaging instrumentation trends in clinical oncology”, *Cancer Imaging*. 20, 38.

Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00312-3>

Blautzik, J., Grelich, L., Schramm, N. et al (2019) “What and how should we measure in paediatric oncology FDG-PET/CT? Comparison of commonly used SUV metrics for differentiation between paediatric tumours” *EJNMMI Research*. 9, 115.

Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0577-7>

- Boellaard, R., Delgado-Bolton, R., Oyen, W. et al (2015) “FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0”, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 42, pp. 328-354.
Διαθέσιμο στο: DOI 10.1007/s00259-014-2961-x
- Cherry, S. and Gambh, S. (2001) “Use of Positron Emission Tomography in Animal Research”, *Ilar Journal*. 42 (3), pp. 219-232.
- Crisan, G., Moldovean-Cioroianu, N., Timaru, D. et al (2022) “Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade”, *Int. J. Mol. Sci*. 23(9), 5023.
Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.3390/ijms23095023>
- Deng, X., Rong, J., Wang, L. et al (2019) “Chemistry for Positron Emission Tomography: Recent Advances in ¹¹C-, ¹⁸F-, ¹³N- and ¹⁵O-labeling Reactions”, *Angew Chem Int Ed Engl*. 58(9), pp. 2580–2605.
Διαθέσιμο στο: doi:10.1002/anie.201805501
- EANM (2011). ***Principles and Practice of PET/CT, Part 2 A Technologist’s Guide***.
Διαθέσιμο στο: DOI : <https://doi.org/10.52717/NBXJ4555>
- EANM (2012). ***Pet/Ct Radiotherapy Planning, Part 3 A Technologist Guide***.
Διαθέσιμο στο: DOI : <https://doi.org/10.52717/IZMD6733>
- Fortunati, E., Argalia, G., Zanoni, L. et al (2022) “New PET Radiotracers for the Imaging of Neuroendocrine Neoplasms”, *Curr. Treat. Options in Oncol*. 23, pp.703–720.
Διαθέσιμο στο: DOI 10.1007/s11864-022-00967-z
- Gao, Y., Wu, C., Chen, X. et al (2022) “PET/CT molecular imaging in the era of immune-checkpoint inhibitors therapy”, *Frontiers in Immunology*. 13, 1049043.
Διαθέσιμο στο: DOI: 10.3389/fimmu.2022.1049043
- Gillies, R., Kinahan, P. and Hricak, H. (2015) “Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data”, *Radiology*. 278, 563 – 77.
Διαθέσιμο στο: doi: 10.1148/radiol.2015151169

- Giammarile, F., Castellucci, P., Dierckx, R. et al (2019) “Non-FDG PET/CT in Diagnostic Oncology, a pictorial review”, *European Journal of Hybrid Imaging*. 3, 20.
Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1186/s41824-019-0066-2>
- IAEA (2013). ***Standard Operating Procedures for PET/CT: A Practical Approach for Use in Adult Oncology***, IAEA Human Health Series No. 26.
Διαθέσιμο στο: <http://www.iaea.org/Publications/index.html>
- Ivor, B., Griggs, R., and Wing, E. (2018) *Andreoli & Carpenter's Cecil βασική Παθολογία*. 9^η Αγγλική – 6^η Ελληνική έκδοση. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD
- Katal, S., Eibschutz, L., Saboury, B. et al (2022) “Advantages and Applications of Total-Body PET Scanning”, *Diagnostics*. 12, 426.
Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020426>
- Krarp, M., Fischer, B., Christensen, T. (2022) “New PET Tracers: Current Knowledge and Perspectives in Lung Cancer”, *Semin Nucl Med*. 52, pp. 781-796.
Διαθέσιμο στο: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- Kratochwil, C., Flechsig, P., Lindner, T. et al (2019) “⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer”, *J Nucl Med*. 60, pp. 801–805.
Διαθέσιμο στο: DOI: 10.2967/jnumed.119.227967
- Küstner, T., Hepp, T. and Seith F (2022) “Multiparametric Oncologic Hybrid Imaging: Machine Learning Challenges and Opportunities” *Fortschr Röntgenstr.* 194, pp. 605–612.
Διαθέσιμο στο: DOI 10.1055/a-1718-4128, ISSN 1438-9029
- Li, H., Liu, Z., Yuan, L. et al (2021) “Radionuclide-Based Imaging of Breast Cancer: State of the Art”, *Cancer*. 13, 5459.
Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.3390/cancers13215459>
- Li, Z., Aboian, M., Zhu, X. et al (2022) “Clinical Evaluation of Nuclear Imaging Agents in Breast Cancer”, *Cancers*. 14, 2103.
Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.3390/cancers14092103>

- Lindner, T., Loktev, A., Altmann, A. et al (2018) “Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein”, *J Nucl Med.* 59, pp. 1415–1422
 Διαθέσιμο στο: DOI: 10.2967/jnumed.118.210443
- Lopes, S., Ferreira, S., and Caetano, M. (2021) “PET/CT in the Evaluation of Hypoxia for Radiotherapy Planning in Head and Neck Tumors: Systematic Literature Review”, *J Nucl Med Technol.* 49, pp.10 –11.
 Διαθέσιμο στο: DOI: 10.2967/jnmt.120.249540
- Lopci, E., Hicks, R. J., Dimitrakopoulou-Strauss, A. et al (2022) “Joint EANM / SNMMI / ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [¹⁸F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 49, pp. 2323–2341.
 Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05780-2>
- Maisto, C., Aurilio, M., Morisco, A. et al (2022) “Analysis of Pros and Cons in Using [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11 and [¹⁸F] PSMA-1007: Production, Costs, and PET/CT Applications in Patients with Prostate Cancer”, *Molecules.* 27, 3862.
 Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.3390/molecules27123862>
- Mingels, C., Bohn, K., P., Rominger, A. et al (2022) “Diagnostic accuracy of [¹⁸F] PSMA-1007 PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 49, pp. 2436–244.
 Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05693-0>
- National Cancer Institute (2021). **What is cancer.** Διαθέσιμο στο: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
 (accessed Nov. 11, 2022)
- Nicolas, G., P., Schreiter, N., Kaul, F. et al (2018) “Sensitivity comparison of ⁶⁸GaOPS202 and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase II imaging study”, *J Nucl Med.* 59, pp. 915-921.

- Pichler, V., Berroter, N., Philippe, C. et al (2018) “An Overview of PET Radiochemistry, Part 1: The Covalent Labels 18F, 11C, and 13N”, *J Nucl Med.* 59, pp. 1350–1354.
Διαθέσιμο στο: DOI: 10.2967/jnumed.117.190793
- Rizzo, A., Armellina, S., D., Pizzuto, D., A. et al (2022) “PSMA Radioligand Uptake as a Biomarker of Neoangiogenesis in Solid Tumours: Diagnostic or Theragnostic Factor?”, *Cancers.* 14, 4039.
Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.3390/cancers14164039>
- Rowe, S., and Pomper, M. (2022) “Molecular Imaging in Oncology: Current Impact and Future Directions”, *CA Cancer J Clin.* 72(4), pp. 333–352.
Διαθέσιμο στο: doi: 10.3322/caac.21713
- Sadaghiani, M., Rowe, S. and Sheikhabaei, S. (2021) “Applications of artificial intelligence in oncologic 18F-FDG PET/CT imaging: a systematic review”, *Ann Transl Med.* 9(9), 823.
Διαθέσιμο στο: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-6162>
- Schmitz, R., Alessio, A. and Kinahan, P. (2013) *The physics of PET/CT scanners - University of Washington.* Διαθέσιμο στο:
<https://depts.washington.edu/imreslab/education/Physics%20of%20PET.pdf>
(accessed Nov.13, 2022)
- Schober, O. and Riemann, B. (2013) *Molecular Imaging in Oncology: recent results in cancer research.* 187. Berlin, Heidelberg. Springer-Verlag. ISBN 978-3-642-10852-5, ISBN 978-3-64210853-2, (eBook)
Διαθέσιμο στο: DOI 10.1007/978-3-642-10853-2
- Sollini, M., Bartoli F., Marciano, A. et al (2020) “Artificial intelligence and hybrid imaging: the best match for personalized medicine in oncology”, *European Journal of Hybrid Imaging.* 4, 24, pp. 2-22.
Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1186/s41824-020-00094-8>
- Surti, S. (2015) “Update on Time-of-Flight PET Imaging”, *J Nucl Med.* 56, pp. 98–105.
Διαθέσιμο στο: DOI: 10.2967/jnumed.114.145029

Theodoropoulos, A., Gkiozos, I., Kontopyrgias, G. et al (2020) “Modern radiopharmaceuticals for lung cancer imaging with positron emission tomography/computed tomography scan: A systematic review”, *SAGE Open Medicine*. 8, pp. 1–16.

Διαθέσιμο στο : <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>

Uijen, M., J., M., Derks, Y., H., W., Merks, R., I., J. et al (2021) “PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 48, pp. 4350–4368.

Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05433-w>

Vandenberghe, S., Moskal, P. and Karp D. (2020) “State of the art in total body PET”, *EJNMMI Physics*. 7, 35.

Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1186/s40658-020-00290-2>

Walrand, S., Hesse, M. and Jamar, F. (2018) “Update on novel trends in PET/CT technology and its clinical applications”, *Br Radiol*. 89, 20160534.

Διαθέσιμο στο: <https://doi.org/10.1259/bjr.20160534>

WHO (2022). **Cancer**.

Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed Nov. 11, 2022)

Zhang, H., Koumna, S., Pouliot, F, et al (2021) “PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook”, *Cancers*. 13, 4023.

Διαθέσιμο στο : <https://doi.org/10.3390/cancers13164023>

Zukotynski, K., Gaudet, V., Uribe, C. et al (2021) “Machine Learning in Nuclear Medicine: Part 2—Neural Networks and Clinical Aspects”, *J Nucl Med*. 62, pp.22–29.

Διαθέσιμο στο: DOI: 10.2967/jnumed.119.231837

Αργυρόπουλος, Ι. (2010) *Αξιολόγηση Φωτοπολλαπλασιαστών Πυριτίου (SiPMs) ως ανιχνευτές υβριδικών απεικονιστικών συστημάτων Πυρηνικής Ιατρικής*.

Μη εκδοθείσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία. Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολές Επιστημών Υγείας – Θετικών Επιστημών, Τμήματα Ιατρικής – Φυσικής.

Γεωργούλιας, Π. (2017) *Βασικές αρχές και κλινικές εφαρμογές της PET απεικόνισης*. Παραδόσεις Πυρηνικής Ιατρικής 2017, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής.

Γκοβίνα, Ο., και Κωνσταντινίδης, Θ. (2019) *Βασικές Αρχές Ογκολογικής Νοσηλευτικής και Ανακουφιστικής Φροντίδα: από τη θεωρητική προσέγγιση στην κλινική φροντίδα*. Κύπρος: Broken Hill Publishers LTD

Θεοδωράκης, Λ. (2019) *Βελτιστοποίηση της λειτουργίας συστημάτων τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET)*. Μη εκδοθείσα διδακτορική διατριβή. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής.

Κρατημένου, Μ. (2016) *Μελέτη και Αξιολόγηση 4-Διαστάσεων (4-D) Τεχνικών Ανακατασκευής Εικόνων Ποζιτρονικής Τομογραφίας (PET)*. Μη εκδοθείσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία. Πανεπιστήμιο Πατρών, Τμήμα Ιατρικής. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών.

Νικάκη, Α. (2020) *Διερεύνηση χωροκατακτητικών εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) - Χρήση νεότερων ραδιοφαρμάκων*. Μη εκδοθείσα διδακτορική διατριβή. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής.

Νικολόπουλος, Δ., Κόττου, Σ., και Γιαννακόπουλος, Π. (2015) *Ακτινοβολίες περιβάλλοντος και άνθρωπος*. Σ.Ε.Α.Β. ISBN: 978-960-603-187-8.
Διαθέσιμο στο: www.kallipos.gr

Παπαϊωάννου, Ε. (2017) *Κλινικές προσομοιώσεις PET εγκεφάλου βασισμένες στο ομοίωμα SHEPP-LOGAN με το πρόγραμμα GEANT4/GATE*. Μη εκδοθείσα πτυχιακή εργασία Εθνικό και Καποδιστριακό πανεπιστήμιο Αθηνών, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Φυσικής, Τομέας Πυρηνικής Φυσικής και Στοιχειωδών Σωματιδίων.

Σπυρόπουλος, Β. (2015) *Το Σύγχρονο Νοσοκομείο: βιοϊατρική τεχνολογία, πληροφοριακά συστήματα και λήψη ιατρικής απόφασης*. Ελληνικά Ακαδημαϊκά Ηλεκτρονικά Συγγράμματα και Βοηθήματα, 146. ISBN: 978-960-603-137-3
Διαθέσιμο στο: www.kalippos.gr

Τσιλιώνη, Ρ. (2013) Παρουσίαση. «Ανοσολογία του καρκίνου – Ανοσοθεραπεία»
Διαθέσιμο στο: <https://slideplayer.gr/slide/6236954/> (accessed Dec. 11, 2022)

Τσιτσία, Β. (2019) *Συνδυασμός και Αξιολόγηση Εξελεγμένων Τεχνικών Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού και Τεχνικών Απεικόνισης Πυρηνικής Ιατρικής στην Διαφορική Διάγνωση Εξεργασιών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος*.
Μη εκδοθείσα διδακτορική διατριβή. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής.