



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PET/CT ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΠΛΑΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ»**

«THE ROLE OF PET/CT IMAGING IN TREATMENT PLANNING IN RADIOTHERAPY»

υπό

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟ ΤΣΑΝΑΛΗ
ΕΠΙΜΕΝΗΤΗ Α
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Φυσικές Αρχές Βιοϊατρικής Απεικόνισης και Ακτινοπροστασία»

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή
Θεοδώρα Κυριακή, Καθηγήτρια ΤΙ ΠΘ
Τσούγκος Ιωάννης, Καθηγητής ΤΙ ΠΘ
Κύργιας Γεώργιος, Καθηγητής ΤΙ ΠΘ

Λάρισα, 2025

Περίληψη:

Η PET/CT απεικόνιση αποτελεί πολύτιμο εργαλείο στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, βελτιώνοντας την ακρίβεια στη στόχευση των όγκων και την προστασία των υγιών ιστών. Ο συνδυασμός της λειτουργικής πληροφορίας της PET, που απεικονίζει τον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων, με την ανατομική λεπτομέρεια της CT, επιτρέπει τον ακριβή καθορισμό του όγκου-στόχου και των περιοχών υψηλού κινδύνου. Η PET/CT, παρέχοντας συνδυασμένη λειτουργική και ανατομική πληροφορία, συμβάλλει στον ακριβή καθορισμό των ορίων του όγκου-στόχου, στην προσαρμογή των ακτινοθεραπευτικών πεδίων και στην αποφυγή τόσο της υποθεραπείας όσο και της υπερθεραπείας. Παράλληλα, επιτρέπει την καλύτερη παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς, ενισχύοντας τη δυνατότητα εξατομικευμένων τροποποιήσεων στη θεραπεία. Η παρούσα εργασία στοχεύει να αναδείξει την PET/CT ως ένα κρίσιμο εργαλείο στη σύγχρονη ακτινοθεραπεία, που συμβάλλει στη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Λέξεις Κλειδιά:

Απεικόνιση PET/CT, Σχεδιασμός ακτινοθεραπείας, Προστασία υγιών ιστών, Λειτουργική απεικόνιση, Παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία, Εξατομικευμένη θεραπεία

Abstract:

PET/CT imaging is a valuable tool in radiotherapy planning, enhancing tumor targeting accuracy and protecting healthy tissues. The combination of PET's functional information, which visualizes cancer cell metabolism, with CT's anatomical detail allows for precise delineation of the target tumor and high-risk areas. By integrating both functional and anatomical data, PET/CT aids in accurately defining tumor margins, optimizing radiotherapy fields, and minimizing both undertreatment and overtreatment. Additionally, it enables better monitoring of patient response, supporting personalized treatment modifications. This review aims to highlight PET/CT as a crucial tool in modern radiotherapy, contributing to improved prognosis and quality of life for patients.

Key Words:

PET/CT Imaging, Radiotherapy Planning, Protection of Healthy Tissue, Functional Imaging, Treatment Response Monitoring, Personalized Treatment

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	5
2. Θεωρητικό υπόβαθρο	7
2.1 Βασικές Αρχές PET/CT και πλεονεκτήματα	7
2.2 Ιστορική Εξέλιξη: Ανάπτυξη και εξέλιξη της τεχνολογίας PET/CT και η υιοθέτησή της στην κλινική πρακτική.	9
2.3 Βιολογικοί δείκτες και ραδιοϊσότοπα στην PET/CT	11
2.4 Βασικές Αρχές Ακτινοθεραπείας	13
3. Ο ρόλος της PET/CT στη διάγνωση και τη θεραπεία	14
3.1 Η σημασία της PET/CT στη διάγνωση του καρκίνου	14
3.2 Εφαρμογές PET/CT στον καθορισμό του σταδίου της νόσου	14
3.3 Πλεονεκτήματα της PET/CT έναντι άλλων απεικονιστικών τεχνικών	15
4.2 Η συμβολή της PET/CT στον καθορισμό του όγκου-στόχου (target volume), στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας και στην μείωση της τοξικότητας	18
4.3 Προσαρμοσμένη Ακτινοθεραπεία (Adaptive Radiotherapy) και PET/CT	19
5. Μελλοντικές Προοπτικές και Τεχνολογικές Εξελίξεις	23
5.1 Ανάπτυξη Νέων Ραδιοφαρμάκων: Εξελίξεις στην ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων που αυξάνουν την ευαισθησία και την ειδικότητα της PET/CT απεικόνισης.	23
5.2 Ενσωμάτωση με Άλλες Τεχνολογίες: Προοπτικές για την ενσωμάτωση της PET/CT με άλλες απεικονιστικές και θεραπευτικές τεχνολογίες για πιο ολοκληρωμένη και αποτελεσματική θεραπεία.	26
6. Πειραματικό Μέρος	29
6.1 Πληθυσμός και μέθοδος μελέτης	29
6.2 Σχεδιασμός Ακτινοθεραπείας	29
6.3 Στατιστική Ανάλυση	29
6.4 Αποτελέσματα	30
6.5 Συζήτηση	33
6.6 Συμπεράσματα	34
Βιβλιογραφία	36

1. Εισαγωγή

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της συμβολής της απεικονιστικής τεχνικής PET/CT στον σχεδιασμό θεραπευτικού πλάνου στην ακτινοθεραπεία. Με την ανάπτυξη της ιατρικής τεχνολογίας, οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως η PET/CT έχουν καταστεί θεμελιώδεις στην ακριβή διάγνωση, σταδιοποίηση και τον σαφή καθορισμό των ορίων τόσο του όγκου, όσο και των υγιών ιστών. Στόχος είναι η ανάδειξη του τρόπου που η PET/CT προσφέρει απαραίτητες ιατρικές πληροφορίες για τον εντοπισμό του όγκου-στόχου, τον διαχωρισμό υγιών ιστών και τη βελτιστοποίηση της δόσης ακτινοβολίας, μειώνοντας τις παρενέργειες. Παράλληλα, εξετάζεται η δυνατότητα της PET/CT να αξιολογεί την απόκριση του όγκου στη θεραπεία. Συνολικά, η εργασία θα αναλύσει τη σημασία αυτής της τεχνολογίας στην ακρίβεια και την εξατομίκευση της ακτινοθεραπείας, ενώ θα επισημάνει προκλήσεις, περιορισμούς και μελλοντικές προοπτικές για περαιτέρω βελτίωση της κλινικής πρακτικής.

Η PET/CT αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές απεικονιστικές τεχνικές στη σύγχρονη ογκολογία, λόγω της ικανότητάς της να παρέχει τόσο ανατομικές όσο και μεταβολικές πληροφορίες σε μια ενιαία εξέταση. Αυτή η συνδυαστική δυνατότητα καθιστά την PET/CT αναντικατάστατη για την πρόωπη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση των ασθενών με ογκολογικές παθήσεις. Η PET, μέσω της χρήσης ραδιοϊσοτόπων όπως το ^{18}F -FDG, αποκαλύπτει περιοχές αυξημένου μεταβολισμού που συνδέονται συχνά με κακοήθειες, ενώ η CT παρέχει υψηλής ακρίβειας ανατομική απεικόνιση. Η χρήση της PET/CT βελτιώνει την ακρίβεια της διάγνωσης και μειώνει τον αριθμό ψευδώς αρνητικών ή ψευδώς θετικών ευρημάτων. Επιπλέον, συμβάλλει στον σχεδιασμό της θεραπείας, προσδιορίζοντας τις μεταστάσεις ή την πρωτοπαθή εστία με μεγαλύτερη ακρίβεια. Οι δυνατότητες της PET/CT δεν περιορίζονται μόνο στη διάγνωση, αλλά επεκτείνονται και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης του όγκου στις θεραπείες, επιτρέποντας την έγκαιρη προσαρμογή των πλάνων θεραπείας για καλύτερη αποτελεσματικότητα. Τέλος, ενισχύει τη συνολική πρόγνωση, μειώνοντας τα λάθη που σχετίζονται με τον μη ακριβή εντοπισμό ή την εκτίμηση της νόσου.

Η ακτινοθεραπεία είναι μία από τις βασικές μεθόδους θεραπείας του καρκίνου, χρησιμοποιώντας ιοντίζουσα ακτινοβολία για την καταστροφή καρκινικών κυττάρων. Η χρήση της ακτινοθεραπείας συμβάλλει καθοριστικά στην θεραπεία του καρκίνου είτε λειτουργώντας μεμονωμένα είτε συνδυαστικά με άλλες μεθόδους όπως η χημειοθεραπεία και η χειρουργική. Η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας βασίζεται στην ικανότητα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας να προκαλεί μη αναστρέψιμη βλάβη στο DNA των καρκινικών κυττάρων, ενώ παράλληλα δεν προκαλεί σημαντική βλάβη στους υγιείς ιστούς. Στα σύγχρονα πρωτόκολλα, η ακρίβεια στον καθορισμό της περιοχής στόχου είναι κρίσιμη για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών. Σε αυτό το πλαίσιο, η ενσωμάτωση απεικονιστικών τεχνικών, όπως η PET/CT, έχει φέρει επανάσταση στον τρόπο που σχεδιάζονται και υλοποιούνται τα πλάνα θεραπείας. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας συνεχίζει να εξελίσσεται με την εισαγωγή νέων τεχνολογιών όπως η προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία (Adaptive Radiotherapy), καθιστώντας την μία από τις πιο ευέλικτες και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για πολλούς τύπους καρκίνου.

Η σύνδεση της PET/CT με την ακτινοθεραπεία αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου. Η PET/CT παρέχει ακριβή δεδομένα για τη μορφολογία και τη βιολογία του όγκου, διευκολύνοντας τον καθορισμό των όγκων-στόχων (target volumes). Με αυτόν τον τρόπο, οι Ακτινοθεραπευτές-Ογκολόγοι μπορούν να προσαρμόσουν το πλάνο ακτινοθεραπείας με τρόπο που να επιτυγχάνεται η μέγιστη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, προστατεύοντας παράλληλα τους παρακείμενους υγιείς ιστούς. Επιπλέον, η PET/CT συμβάλλει στην αποσαφήνιση της κατανομής της νόσου, εντοπίζοντας περιοχές μικρομεταστάσεων που μπορεί να μην ήταν ορατές με άλλες τεχνικές. Ο συνδυασμός αυτών των πληροφοριών με τις εξελιγμένες τεχνικές ακτινοβολίας, όπως η IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) και η IGRT (Image-Guided Radiation Therapy), οδηγεί σε εξατομικευμένες και πιο αποτελεσματικές θεραπείες.

Ωστόσο, η χρήση της PET/CT συνοδεύεται από ορισμένους περιορισμούς και μειονεκτήματα που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά της. Ένα από τα βασικά προβλήματα είναι ο κίνδυνος ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Τέτοιο παράδειγμα αποτελούν οι όγκοι του προστάτη, οι οποίοι έχουν χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα. Επίσης, η χρήση της PET/CT απαιτεί σημαντικούς πόρους, υποδομές καθώς και εξειδικευμένο προσωπικό, αυξάνοντας το κόστος της διαδικασίας.

Συμπερασματικά, μελλοντικές εξελίξεις στην PET/CT και την Ακτινοθεραπεία αναμένεται να ενισχύσουν περαιτέρω τη σύνδεση αυτή, προωθώντας την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του καρκίνου.

2. Θεωρητικό υπόβαθρο

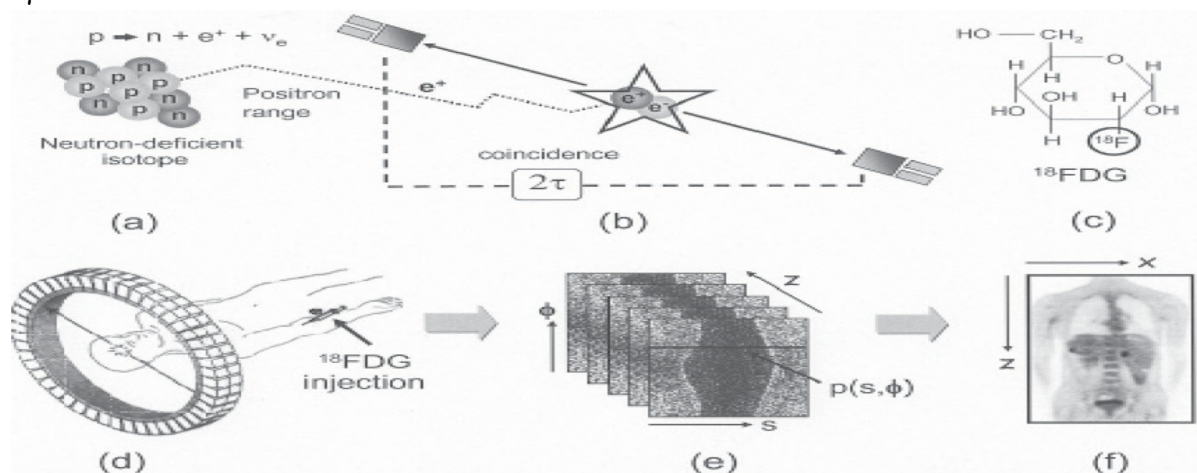
2.1 Βασικές Αρχές PET/CT και πλεονεκτήματα

Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων σε συνδυασμό με την Υπολογιστική Τομογραφία (PET/CT) αποτελεί μία από τις πλέον σύγχρονες και προηγμένες τεχνολογίες απεικόνισης που χρησιμοποιούνται στην ιατρική διάγνωση. Ο συνδυασμός αυτών των δύο τεχνολογιών παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες τόσο για τη λειτουργία όσο και για την ανατομία των ιστών και οργάνων, καθιστώντας την ένα πολύτιμο εργαλείο στην ανίχνευση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση ασθενειών, όπως ο καρκίνος, οι νευρολογικές διαταραχές και οι καρδιακές παθήσεις.

Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) βασίζεται στη χρήση ραδιοϊσοτόπων που εκπέμπουν ποζιτρόνια (β^+ σωματίδια), ως μοριακούς ανιχνευτές, για την απεικόνιση και μέτρηση βιοχημικών διεργασιών *in vivo*. Αυτά τα ραδιοϊσότοπα ενσωματώνονται σε βιολογικά μόρια, όπως η γλυκόζη, και εγχέονται στον οργανισμό του ασθενούς.

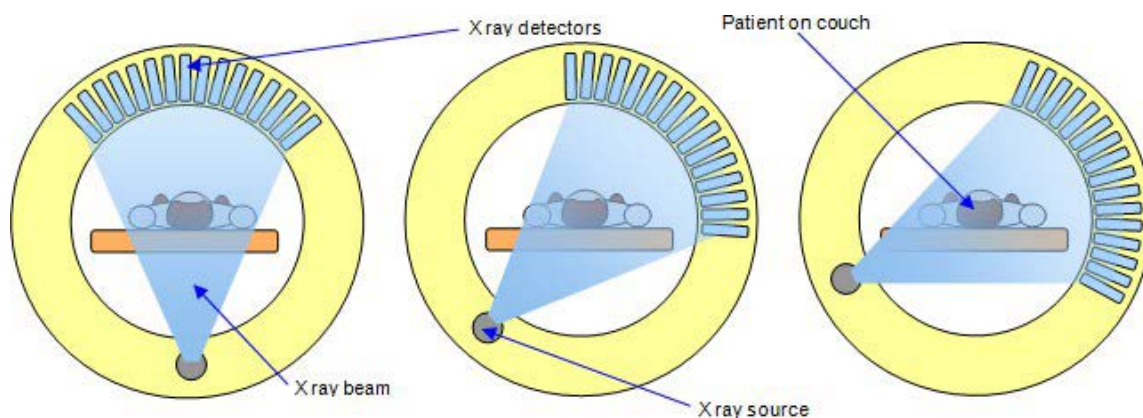
Τα ποζιτρόνια που εκπέμπονται από τα ραδιοϊσότοπα συγκρούονται με ηλεκτρόνια του σώματος, παράγοντας δύο φωτόνια γ , τα οποία εκπέμπονται σε αντίθετες κατευθύνσεις (180°). Οι ανιχνευτές του PET καταγράφουν τα φωτόνια και υπολογίζουν την προέλευσή τους, επιτρέποντας τη δημιουργία τρισδιάστατων εικόνων που αναπαριστούν τη μεταβολική δραστηριότητα των ιστών.

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ραδιοϊσότοπο είναι το φθοριο-18 (^{18}F), το οποίο δεσμεύεται σε μόρια όπως η φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG). Οι βασικές ιδιότητές του που το καθιστούν ιδανικό για χρήση στην PET περιλαμβάνουν το σχετικά μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής του (~ 110 λεπτά), που επιτρέπει την παραγωγή και μεταφορά του σε απομακρυσμένα κέντρα, καθώς και την ικανότητά του να συνδέεται εύκολα με βιολογικά μόρια, διευκολύνοντας τη δημιουργία ραδιοφαρμάκων κατάλληλων για τη μελέτη διαφόρων βιοχημικών διεργασιών. Η FDG συγκεντρώνεται σε περιοχές με αυξημένο μεταβολισμό, όπως είναι και οι καρκινικοί όγκοι.



Εικόνα 1 Τα στάδια μιας PET/CT απεικόνισης. (1)

Όσον αφορά στη διαδικασία δημιουργίας εικόνων από αξονικό τομογράφο (CT), μία λυχνία παραγωγής ακτίνων X βρίσκεται μέσα στο ικρίωμα (gantry) μαζί με μία συστάδα ανιχνευτών. Το σύστημα αυτό περιστρέφεται αντιδιαμετρικά γύρω από το σώμα του εξεταζόμενου και οι ανιχνευτές καταγράφουν την εξασθένιση της ενέργειας των φωτονίων που παράγονται από τη λυχνία και αλληλεπιδρούν με τις ανατομικές περιοχές του εξεταζόμενου. Αυτά τα δεδομένα υποβάλλονται σε υπολογιστική επεξεργασία, και μέσω διαδικασιών ανασύνθεσης (reconstruction) παράγονται τρισδιάστατες εικόνες υψηλής ευκρίνειας που αποτυπώνουν τη δομή των ιστών.(2,3)



Εικόνα 2 Η διάταξη του αξονικού τομογράφου με τη λυχνία ακτίνων X και τους ανιχνευτές.(4)

Ο συνδυασμός PET και CT σε μία συσκευή επιτρέπει την ταυτόχρονη λήψη λειτουργικών (PET) και ανατομικών (CT) εικόνων. Οι εικόνες συγχωνεύονται για να παρέχουν ολοκληρωμένη πληροφορία για τον ασθενή, συνδυάζοντας τη βιολογική δραστηριότητα με τη χωρική ακρίβεια.

Η PET/CT παρέχει πολλαπλά πλεονεκτήματα που την καθιστούν αναπόσπαστο εργαλείο στη σύγχρονη ιατρική πρακτική. Τα πλεονεκτήματα αυτά αφορούν τόσο τη διαγνωστική ακρίβεια όσο και την κλινική διαχείριση των ασθενών, βελτιώνοντας την ποιότητα φροντίδας και τη λήψη αποφάσεων. (1)

Πλεονέκτημα	Περιγραφή
Υψηλή Ευαισθησία και Ειδικότητα	Η PET/CT είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην ανίχνευση μεταβολικών αλλαγών που προηγούνται ανατομικών αλλοιώσεων.
Ακριβής Σταδιοποίηση Κακοήθειας	Επιτρέπει την ακριβή εκτίμηση της έκτασης μιας νεοπλασίας, εντοπίζοντας πρωτοπαθείς όγκους και μεταστάσεις.
Παρακολούθηση Θεραπείας	Αξιολογεί την απόκριση στη θεραπεία, όπως στη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία, προσδιορίζοντας εάν ο όγκος παραμένει ενεργός.

Προσδιορισμός Βιοψίας	Βοηθά στον καθορισμό της περιοχής από την οποία θα ληφθεί δείγμα ιστού, αυξάνοντας την πιθανότητα ακριβούς διάγνωσης.
Διάγνωση Πολύπλοκων Καταστάσεων	Εντοπίζει την αιτία συμπτωμάτων σε ασθενείς με μη ειδικά συμπτώματα ή πολύπλοκες διαταραχές.
Χαμηλότερη Ακτινοβολία	Μειώνει την ανάγκη για πολλαπλές απεικονίσεις, μειώνοντας τη συνολική έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία.

Πίνακας 1 Τα κύρια πλεονεκτήματα της PET/CT(3)

2.2 Ιστορική Εξέλιξη: Ανάπτυξη και εξέλιξη της τεχνολογίας PET/CT και η υιοθέτησή της στην κλινική πρακτική.

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας PET/CT είναι μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης και διάγνωσης, καθώς συνδυάζει τη δύναμη της μοριακής απεικόνισης με τις δυνατότητες της τομογραφίας για τη δημιουργία πολύ λεπτομερών εικόνων του ανθρώπινου σώματος. Η ιστορία της τεχνολογίας αυτής ξεκινά από τα τέλη του 20ού αιώνα και συνεχίζεται μέχρι σήμερα, με συνεχείς προόδους που έχουν επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο διαγιγνώσκονται και παρακολουθούνται διάφορες ιατρικές καταστάσεις, κυρίως ογκολογικές, καρδιολογικές και νευρολογικές.(1)

Οι πρώτες ιατρικές εφαρμογές για το ποζιτρόνιο πραγματοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν από τον Sweet στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης (MGH) το 1951. Πρόκειται για μια απλή συσκευή για τον εγκέφαλο που χρησιμοποίησε την ταυτόχρονη ανίχνευση (coincidence) για τον εντοπισμό όγκων στον εγκέφαλο. Ο Gordon L. Brownell, μαζί με τον William Sweet και την ομάδα φυσικής του MGH, ανέπτυξαν και κατασκεύασαν αυτήν την πρώτη συσκευή για τον εγκέφαλο χρησιμοποιώντας δύο αντίθετους ανιχνευτές ιωδιούχου νατρίου με ενεργοποιητή Θάλιο (NaI(Tl)). Την ίδια χρονιά, οι Wrenn και συνεργάτες περιέγραψαν και δημοσίευσαν μελέτες που χρησιμοποίησαν την εξαϋλωση (annihilation) για τον εντοπισμό όγκων του εγκεφάλου στο περιοδικό *Science*. Αυτά τα δύο ανεξάρτητα άρθρα αποτελούν τις πρώτες προσπάθειες καταγραφής δεδομένων της χρήσης ποζιτρονίων για ιατρική εφαρμογή.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, οι Kuhl και Edwards ήταν ανάμεσα στους πρωτοπόρους που ανέπτυξαν τεχνικές ανασύνθεσης εικόνας για την μονοφωτονική τομογραφία (single photon tomography). Αν και ο αλγόριθμος αυτός δεν ήταν μια αληθινή προσέγγιση CT, χρησιμοποιούσε την αρχή της επικάλυψης των οπισθοπροβολών. Περίπου μια δεκαετία αργότερα, δημοσιεύθηκε η πρώτη κλινική δοκιμή για την CT από τον Ambrose που ανέπτυξε ο Hounsfield. Ωστόσο, λίγα χρόνια νωρίτερα ο Cormack είχε δημοσιεύσει άρθρα στα μέσα της δεκαετίας του 1960, όπου παρουσίασε μια τομογραφική συσκευή ακτίνων X με σωστή ανασύνθεση εικόνας βασισμένη στις εξισώσεις Radon. Το 1979, οι Hounsfield και Cormack βραβεύτηκαν με το Βραβείο Νόμπελ για την ανάπτυξη της CT.

Ο Terry Jones, ενώ βρισκόταν σε άδεια από το Νοσοκομείο Hammersmith, συνεργάστηκε με την ομάδα του MGH από το 1972 έως το 1974 σε μια τεχνική για την απεικόνιση του μεταβολισμού και της ροής του αίματος με το Οξυγόνο-15 (O-15). Πριν από τη δουλειά του

στο MGH, ο Terry Jones συνεργάστηκε με τους Michael E. Phelps, Edward Hoffman και Michel Ter Pogossian στο Πανεπιστήμιο της Ουάσινγκτον.

Το 1973, ο Robertson κατασκεύασε τον πρώτο τομογράφο δακτυλίου στο Εργαστήριο Brookhaven, αλλά δεν ήταν δυνατό να αποκτηθούν σωστές ανασυντεθειμένες εικόνες λόγω περιορισμένων δεδομένων και έλλειψης διόρθωσης απορρόφησης. Παράλληλα, ο Michael E. Phelps κατασκεύασε τον πρώτο τομογράφο PET, τον PETT I, στο Πανεπιστήμιο της Ουάσινγκτον, ο οποίος επίσης απέτυχε να παράξει σωστές εικόνες λόγω των ίδιων περιορισμών. Στη συνέχεια, οι Phelps και Hoffman συναντήθηκαν με την ομάδα της EG&G ORTEC στο Oak Ridge, όπου παρουσίασαν το σχέδιο για τον PETT II, με βελτιώσεις όπως η ανίχνευση ταυτόχρονης εκπομπής, η διόρθωση απορρόφησης και η σωστή ανασύνθεση εικόνας. Η κατασκευή του PETT II ξεκίνησε το 1973 και οι πρώτες σαρώσεις έγιναν το 1974, αποτελώντας ένα σημαντικό βήμα στην ανάπτυξη της σύγχρονης τεχνολογίας PET.



Εικόνα 3 PET τομογράφοι που αναπτύχθηκαν από τον Phelps και την ομάδα του. Αριστερά, PETT I, στη μέση, PETT II, δεξιά, PET III.(5)

Ο Mike Phelps, ο Ed Hoffman και οι συνεργάτες τους στο Πανεπιστήμιο της Ουάσινγκτον κατασκεύασαν τον PET III για ανθρώπινες μελέτες στα τέλη του 1974. Ο PET III αποτελούνταν από 48 ανιχνευτές NaI(Tl), δηλαδή δύο φορές περισσότερους από τον PETT II. Οι πρώτες εικόνες ροής αίματος, οξυγόνου και μεταβολισμού γλυκόζης, καθώς και η απεικόνιση των οστών με Φθόριο 18 (F-18) από αυτόν τον τομογράφο, αντιπροσωπεύουν τις πρώτες δημοσιευμένες ανθρώπινες εικόνες PET.

Το 1990, δημιουργήθηκε το Ινστιτούτο Κλινικής PET (ICP) για την ενημέρωση του κοινού και των επαγγελματιών για την αξία της κλινικής PET. Κατά την ίδια περίοδο, οι ερευνητές άρχισαν να μελετούν την απορρόφηση FDG από όγκους, αναγνωρίζοντας ότι οι κακοήθεις όγκοι είχαν αυξημένη πρόληψη γλυκόζης. Το 1991, ο Phelps παρουσίασε τις πρώτες εικόνες PET για τον καρκίνο, επιτρέποντας την ανίχνευση πρωτοπαθών και μεταστατικών όγκων και την αξιολόγηση της θεραπείας. Αυτή η ανάπτυξη υπήρξε θεμελιώδης για την έγκριση του FDG από τον FDA.

Το 1999, παραδόθηκε ο πρώτος τομογράφος ανθρώπινου σώματος LSO (Lutetium Oxyorthosilicate) στο Ινστιτούτο Max Planck, ο οποίος είχε περίπου 120.000 κρυστάλλους LSO και παρουσίαζε εξαιρετική ανάλυση 2,5 χιλιοστών στον εγκέφαλο. Το 2000, παραδόθηκε ένας συνδυασμένος τομογράφος LSO και NaI(Tl) για PET και SPECT στο Πανεπιστήμιο του Άμστερνταμ. Το 2001, παραδόθηκε ο πρώτος ολοσωματικός τομογράφος LSO, ο Accel, στο Northern California PET Center. Οι τομογράφοι LSO έφεραν σημαντικές βελτιώσεις στην απόδοση, επιτρέποντας γρήγορες εξετάσεις με υψηλή ανάλυση και χωρίς αύξηση κόστους, σηματοδοτώντας μια σημαντική πρόοδο στην τεχνολογία PET.(6)

Ακολουθεί συγκεντρωτικός πίνακας με τα ορόσημα που σηματοδότησαν την ανάπτυξη των τεχνολογιών PET και PET/CT.(5,7)

- 1934:Σκέψη και κατασκευή του πρώτου κύκλωτρου από τον Ernest Lawrence
- 1962: Ανάπτυξη της πρώτης μορφής PET με πολλαπλούς ανιχνευτές για κλινική απεικόνιση στο MGH (Γενικό Νοσοκομείο Μασαχουσέτης) από τον Brownell
- 1974–1976: Η πρώτη παρασκευή του ραδιοφαρμάκου FDG (φθοριο-2-δεοξυγλυκόζη) από τους Ido et al.
- 1975:Ο Ter-Pogissian δημοσιεύει ένα σημαντικό άρθρο, "Ένας τομογράφος εκπομπής ποζιτρονίων για πυρηνική απεικόνιση (PETT)"
- 1976:Χορήγηση του FDG για πρώτη φορά σε δύο υγιείς εθελοντές από τον Abass Alavi και την ομάδα του στο Πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνια
- 1977: Η αρχή της τρέχουσας μεθόδου απεικόνισης FDG PET προέρχεται από τη μέθοδο autoradiographic για τη μέτρηση του τοπικού μεταβολισμού της γλυκόζης στον εγκέφαλο χρησιμοποιώντας [¹⁴C]2-δεοξυγλυκόζη από τους Sokoloff και συνεργάτες
- 1979: Το μοντέλο κινητικής των ιχνών FDG παρουσιάζεται για πρώτη φορά από τους Phelps et al.
- 1998: Ο πρώτος πρωτότυπος συνδυασμένος τομογράφος PET/CT παράγεται από τον David Townsend και την ομάδα του στο Πανεπιστήμιο του Pittsburgh

Πίνακας 2 Ορόσημα στην ανάπτυξη των τεχνολογιών PET και PET/CT(5)

2.3 *Βιολογικοί δείκτες και ραδιοϊσότοπα στην PET/CT*

Οι συμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η απλή ακτινογραφία, οι υπέρηχοι, η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI), χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια για την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό όγκων βάσει ανατομικών διαφορών στην πυκνότητα, την περιεκτικότητα σε νερό, το σχήμα και το μέγεθος. Πιο πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί λειτουργικές απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με ¹⁸F-φθοριοδεοξυγλυκόζη (FDG-PET), οι οποίες είναι ικανές να χαρακτηρίζουν όγκους βάσει βιοχημικών αλλαγών σε μοριακό επίπεδο. Από το 2000, ο αριθμός των εξετάσεων FDG-PET που πραγματοποιούνται στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει αυξηθεί περίπου εννέα φορές. Εκτιμάται ότι, το 2011, πραγματοποιήθηκαν περίπου 1,8 εκατομμύρια εξετάσεις, εκ των οποίων το 94% αφορούσε καρκίνο. Αυτή η δραματική αύξηση στη χρήση πιθανώς οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, με έναν από τους σημαντικότερους να είναι η υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα της FDG-PET για την ανίχνευση και σταδιοποίηση πολλών όγκων σε σύγκριση με τις ανατομικές απεικονιστικές μεθόδους. Επιπλέον, η PET χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο για την αξιολόγηση της θεραπευτικής απόκρισης και τον χαρακτηρισμό της βιολογίας των όγκων. Παρόλο που η

FDG παραμένει ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος ραδιοανιχνευτής για PET απεικόνιση (96% των PET μελετών το 2011 χρησιμοποίησαν FDG), θα εξεταστούν επίσης μερικοί από τους νεότερους ραδιοανιχνευτές PET που έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. (8–10)

Κατηγορία/Ραδιοανιχνευτής	Στόχος	Κλινική Κατάσταση
Μεταβολισμός		
¹⁸ F-FDG	Εξοκινάση	Εγκεκριμένο από FDA
¹⁸ F-FLT	Θυμιδινική κινάση	Φάση 3
¹⁸ F-FMAU	Θυμιδινική κινάση	Φάση 1
¹⁸ F-ISO-1	Sigma-2	Φάση 0
Υποξία		
¹⁸ F-FMISO	Χαμηλό οξυγόνο	Φάση 2
⁶⁴ Cu-ATSM	Χαμηλό οξυγόνο	Φάση 2
¹⁸ F-EF5	Χαμηλό οξυγόνο	Φάση 2
¹⁸ F-FAZA	Χαμηλό οξυγόνο	Φάση 2
¹⁸ F-FETA	Χαμηλό οξυγόνο	Προκλινικό
Απόπτωση		
¹⁸ F/ ^{99m} Tc-annexinV	Φωσφατιδυλοσερίνη	Φάση 2
¹⁸ F-ML-10	Αποπτωτικές αλλαγές	Φάση 2
¹⁸ F-ICMT-11	Κασπάσες	Φάση 0
¹⁸ F-CP18	Κασπάσες	Φάση 0
Σύνθεση Πρωτεϊνών		
¹¹ C-MET	Μεταφορείς αμινοξέων	Φάση 2
¹⁸ F-FET	Μεταφορείς αμινοξέων	Φάση 2
¹⁸ F-FMT	Μεταφορείς αμινοξέων	Φάση 1
¹⁸ F-FACBC	Μεταφορείς αμινοξέων	Φάση 2
ΜεταβολισμόςΜεμβράνης		
¹¹ C-choline	Χολινική κινάση	Εγκεκριμένο από FDA
¹⁸ F-choline	Χολινική κινάση	Φάση 2
Όγκοι-Ειδικοί Παράγοντες		
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	Σωματοστατίνη	Φάση 2
¹⁸ F-FES	Υποδοχέας οιστρογόνων	Φάση 2
⁶⁸ Ga-PSMA	PSMA	Φάση 1

Πίνακας 3 Ραδιοανιχνευτές και Στόχοι(11)

2.4 *Βασικές Αρχές Ακτινοθεραπείας*

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί μία από τις κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση του καρκίνου, βασισμένη στη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Για την αποτελεσματική εφαρμογή της είναι απαραίτητη η κατανόηση των βασικών αρχών της φυσικής της ακτινοβολίας καθώς και της βιολογικής απόκρισης των ιστών στην ακτινοβολία.

Ο όρος "ακτινοβολία" αναφέρεται στην εκπομπή και διάδοση ενέργειας μέσω του κενού ή ενός υλικού μέσου. Ευρύτερα μπορεί να ταξινομηθεί σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και σωματιδιακή ακτινοβολία. Οι αλληλεπιδράσεις της ακτινοβολίας με την ύλη είναι κρίσιμες για την ακτινοθεραπεία. Το φαινόμενο Compton είναι το επικρατές κατά τη θεραπεία με megavoltage ενώ το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο επικρατεί στη διαγνωστική ακτινολογία. Η δίδυμη γένεση εμφανίζεται σε υψηλές ενέργειες και έχει σημασία σε ειδικές περιπτώσεις θεραπειάς.

Ο ακριβής μηχανισμός θανάτου των κυττάρων λόγω ακτινοβολίας είναι ακόμη ένα πεδίο ενεργής έρευνας. Η ακτινοθεραπεία στηρίζεται στη διαχείριση της ακτινοευαισθησίας των όγκων και της ανθεκτικότητας των φυσιολογικών ιστών. Η επίδραση της ακτινοβολία προκαλεί κυρίως διπλές θραύσεις του πυρηνικού DNA και ενδέχεται να είναι άμεση ή έμμεση μέσω ελευθέρων ριζών. Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται από τη σωστή δόση και τη σωστή κατανομή της, με την επιδιόρθωση της βλάβης και την αναπαραγωγή των κυττάρων να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες. Τα υποξικά κύτταρα στο κέντρο των όγκων είναι ανθεκτικά στην ακτινοβολία, αλλά η διαδικασία επαναοξυγόνωσης τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να αυξήσει τη ακτινοευαισθησία τους. (12).

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία ή τηλεθεραπεία είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος, με τις μονάδες κοβαλτίου να χρησιμοποιούνταν παραδοσιακά για τη θεραπεία των όγκων, αν και οι σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές παρέχουν πιο ισχυρές ακτίνες X και ηλεκτρόνια. Η βραχυθεραπεία, από την άλλη πλευρά, περιλαμβάνει την τοποθέτηση ραδιοϊσοτοπικών υλικών άμεσα στον όγκο ή γύρω από αυτόν, και μπορεί να προσφέρει υψηλότερη δόση σε μικρότερη περιοχή σε λιγότερο χρόνο. Η θεραπεία μπορεί να προγραμματιστεί για να χορηγηθεί με διαφορετικούς ρυθμούς δόσης και μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με προσωρινά είτε με μόνιμα εμφυτεύματα.(13)

3. Ο ρόλος της PET/CT στη διάγνωση και τη θεραπεία

3.1 Η σημασία της PET/CT στη διάγνωση του καρκίνου

Η PET/CT έχει αναδειχθεί ως απαραίτητο εργαλείο στη σύγχρονη ογκολογία, συνδυάζοντας ακρίβεια, λειτουργικότητα και προσαρμοστικότητα στις ανάγκες κάθε ασθενούς. Η μέθοδος αποτελείται από δύο σκέλη. Η PET ανιχνεύει τη μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων, χρησιμοποιώντας ραδιοφάρμακα όπως η 18-φθοριοδεοξυγλυκόζη (^{18}F -FDG), που συγκεντρώνεται σε περιοχές με αυξημένο μεταβολισμό, όπως είναι τα καρκινικά κύτταρα. Από την άλλη, η CT παρέχει υψηλή ανάλυση των ανατομικών δομών, βοηθώντας στον ακριβή εντοπισμό και χαρακτηρισμό των βλαβών. Η PET/CT διακρίνεται για την ευαισθησία της στην πρόωπη διάγνωση σε κακοήγη νεοπλάσματα. Ανιχνεύει μικρές μεταβολικές αλλαγές, συχνά πριν εμφανισθούν ανατομικές αλλοιώσεις. Αυτό την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση πρώιμου καρκίνου και μικρομεταστάσεων. (3)

Το American College of Chest Physicians (ACCP) συνιστά τη χρήση αξονικού τομογράφου ως την κύρια μέθοδο ελέγχου του καρκίνου του πνεύμονα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου και τη διενέργεια PET/CT σε συγκεκριμένες περιπτώσεις.

Σε μονήρεις πνευμονικούς όζους (SPNs) με διάμετρο μικρότερη από 8 mm σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του ACCP ή μικρότερη από 10 mm σύμφωνα με τις γαλλικές κατευθυντήριες γραμμές η PET δεν ενδείκνυται. Αυτό το όριο των 8–10 mm ορίστηκε λαμβάνοντας υπόψη την χωρική διακριτική ικανότητα των συστημάτων PET, λόγω του σημαντικού κινδύνου ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων για μικρά ευρήματα. Επομένως, η PET χρησιμοποιείται κυρίως ως συμπληρωματική μέθοδος για τη διερεύνηση συμπαγών οζιδίων με διάμετρο ≥ 8 mm. Παρ' όλα αυτά, η PET θα πρέπει να περιλαμβάνεται σε μια συνολική στρατηγική για τον χαρακτηρισμό των μονήρων πνευμονικών οζιδίων (SPNs), η οποία λαμβάνει υπόψη όχι μόνο το μέγεθός τους, αλλά και το χρόνο διπλασιασμού, τη μορφολογία, την πυκνότητά τους και την κλινική πιθανότητα κακοήθειας. (14,15)

3.2 Εφαρμογές PET/CT στον καθορισμό του σταδίου της νόσου

Η σταδιοποίηση του καρκίνου είναι κρίσιμη, καθώς παρέχει πληροφορίες για την εξάπλωση της νόσου και επηρεάζει άμεσα την επιλογή του θεραπευτικού πλάνου το οποίο θα ακολουθήσει ο ασθενής. Η PET/CT προσφέρει μοναδική ακρίβεια, εντοπίζοντας μικρές βλάβες ή μεταστάσεις που μπορεί να μην είναι εμφανείς με άλλες μεθόδους. Παρέχει πληροφορίες τόσο για την πρωτοπαθή εστία όσο και για την συνύπαρξη λεμφαδένων ή άλλων εστιών σε άλλες ανατομικές δομές, επιτρέποντας μια ολοκληρωμένη εκτίμηση της νόσου. Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα της PET/CT είναι η δυνατότητα να ανιχνεύει βιολογικές αλλαγές στον όγκο πριν από τη μορφολογική τους εμφάνιση, γεγονός που την

καθιστά πολύτιμη για τη διάγνωση του καρκίνου σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμα στάδια. Έτσι γίνεται μια πιο σωστή και ολοκληρωμένη εκτίμηση της εξάπλωσης της νόσου, επιτρέποντας στους γιατρούς να διαπιστώσουν εάν η νόσος περιορίζεται σε μία περιοχή ή αν έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα ή ιστούς, πράγμα που επηρεάζει την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού πλάνου. Σε περίπτωση που η νόσος έχει επεκταθεί σημαντικά, οι θεραπείες μπορεί να διαφοροποιηθούν, εστιάζοντας σε συστηματικές θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία ή η ανοσοθεραπεία, αντί για τοπικές θεραπείες όπως η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία. Παράλληλα, η PET/CT μειώνει την ανάγκη για επεμβατικές διαδικασίες, όπως οι βιοψίες, σε πολλές περιπτώσεις, καθώς παρέχει ακριβείς πληροφορίες για την πιθανότητα κακοήθειας μιας βλάβης. Η PET/CT χρησιμεύει επίσης ως εργαλείο παρακολούθησης της θεραπευτικής ανταπόκρισης, αφού καταγράφει αλλαγές στη μεταβολική δραστηριότητα των όγκων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά το πέρας αυτής. Αυτό επιτρέπει στους ιατρούς να προσαρμόσουν τις θεραπείες έγκαιρα, ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου, βελτιώνοντας την πρόγνωση των ασθενών.(7,15)

Στα λεμφώματα, η PET/CT με χρήση 18F-FDG αποτελεί την πρότυπη απεικονιστική τεχνική για τη σωστή σταδιοποίηση, καθώς είναι πιο ευαίσθητη από την CT και παρέχει μια βασική εξέταση αναφοράς για τη σύγκριση με τον απεικονιστικό έλεγχο που έπεται της θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις της συνήθους κλινικής ρουτίνας, δεν είναι απαραίτητη η διενέργεια αξονικής τομογραφίας με σκιαγραφικό σε ασθενείς με λέμφωμα. Η χρήση της PET/CT σε περιπτώσεις Hodgkin λεμφώματος (HL) και διάχυτου μεγαλοκυτταρικού B λεμφώματος (DLBCL) σχεδόν πάντα καθιστά περιττή ακόμη και τη βιοψία μυελού των οστών.(14,16)

3.3 Πλεονεκτήματα της PET/CT έναντι άλλων απεικονιστικών τεχνικών

Με βάση τα πρώιμα δεδομένα που υπάρχουν μέχρι στιγμής, η PET/MR φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με την PET/CT και σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις να είναι ανώτερη. Η PET/MR διαπρέπει στην τοπική απεικόνιση του όγκου και είναι συγκρίσιμη στην αξιολόγηση των λεμφαδένων και των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ωστόσο, λόγω του μικρού όγκου δεδομένων, καθώς και της ετερογένειας των πρωτοκόλλων απεικόνισης και μεθοδολογιών μελέτης, ο ρόλος της PET/MR στην κλινική πρακτική παραμένει ασαφής.

Οι τεχνικές Conventional Imaging (Αξονική Τομογραφία και Μαγνητική Τομογραφία) χρησιμοποιούνται συνήθως για την αξιολόγηση του πρωτοπαθούς όγκου και της κατάστασης των τραχηλικών λεμφαδένων σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου. Αυτές οι τεχνικές αξιολογούν τους λεμφαδένες του τραχήλου με βάση μορφολογικά κριτήρια, όπως το μέγεθος, η παρουσία κεντρικής νέκρωσης και η ασαφιστοποίηση των ορίων των λεμφαδένων. Στη βιβλιογραφία, η αναφερόμενη ευαισθησία και ειδικότητα των CT και MRI για την ανίχνευση μεταστάσεων στους λεμφαδένες του τραχήλου σε καρκίνο κεφαλής-τραχήλου κυμαίνονται από 36% έως 79% και από 47% έως 99%, αντίστοιχα. Η υπερηχογραφία του τραχήλου ακολουθούμενη από βιοψία με λεπτή βελόνα, εάν είναι δυνατό, μπορεί να υπερκεράσει κάποιους από αυτούς τους περιορισμούς, αλλά αυτό εξαρτάται αυστηρά από την εμπειρία του ακτινοδιαγνώστη που εφαρμόζει την τεχνική.

Το σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc -phosphonates χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση του μεταβολισμού των οστών σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Είναι ένα χαμηλού κόστους, ευρέως διαθέσιμο ραδιοφάρμακο που έχει το πλεονέκτημα της αξιολόγησης ολόκληρου του σώματος. Η εφαρμογή της τομογραφίας εκπομπής μονοχρωματικών φωτονίων (SPECT) είναι επίσης δυνατή. Η ευαισθησία της σάρωσης ολόκληρου του σώματος (WBS) κυμαίνεται από 75%-95%, ενώ η ειδικότητα είναι χαμηλότερη, κυμαίνεται από 60%-75% λόγω ψευδώς θετικών ευρημάτων σε καλοήθεις καταστάσεις (αρθρίτιδα, φλεγμονή κ.λπ.) που επίσης έχουν αυξημένο οστικό μεταβολισμό. Η ευαισθησία και η ειδικότητα όμως είναι καλύτερες (96% και 94%, αντίστοιχα) όταν εφαρμόζονται τεχνικές SPECT και SPECT/CT.

Η απεικόνιση με F-NaF PET/CT χαρακτηρίζεται από υψηλή και γρήγορη απορρόφηση από τα οστά, ελάχιστη σύνδεση με πρωτεΐνες του αίματος και γρήγορη απομάκρυνση από το αίμα, γεγονός που οδηγεί σε γρήγορη και υψηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο με σύντομο χρόνο ανάκτησης (30 λεπτά). Η ευαισθησία και η ειδικότητα για την ανίχνευση οστικών μεταστάσεων (BM) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με Ca προστάτη πλησιάζουν το 100%. Τα κύρια πλεονεκτήματα της F-NaF PET/CT είναι η καλύτερη ποιότητα απεικόνισης, η δυνατότητα ολοσωματικής απεικόνισης και η τεχνική συγχώνευσης εικόνας.

Αναμφίβολα, η απεικόνιση έχει παίξει κεντρικό ρόλο σε αυτήν την πρόοδο με τη χρήση της Αξονικής Τομογραφίας (CT) και της PET/CT με ^{18}F -FDG ως μέθοδος ρουτίνας για τη σταδιοποίηση και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης, τη χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) και της Μαγνητικής Τομογραφίας Διάχυσης (DWI) για την επίλυση προβλημάτων, την αυτοματοποιημένη και ημι-αυτοματοποιημένη αξιολόγηση των μονήρων πνευμονικών οζιδίων και την στοχευμένη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

Η PET/CT υπερέχει έναντι της κλασσικής αξονικής σχεδιασμού στην ακτινοθεραπεία. Η Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT) είναι χρήσιμη για όγκους κοντά σε ζωτικά όργανα και περιλαμβάνει την κατάλληλη διαμόρφωση της δέσμης ακτινοβολίας για την ακριβή θεραπεία αυτών των περιοχών. Η Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (IMRT), μια εξελιγμένη μορφή της 3-DCRT, προσαρμόζει τη δέσμη και την ενέργεια της ακτινοβολίας ανάλογα με τις ανάγκες του όγκου και των γύρω ιστών, επιτυγχάνοντας τη μέγιστη κατανομή της δόσης στον όγκο ενώ προστατεύει τους φυσιολογικούς ιστούς. Η τεχνική της Ακτινοθεραπείας Καθοδηγούμενης από Εικόνα (IGRT) ενισχύει την ακριβή στόχευση του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μειώνοντας την έκθεση υγιών ιστών.(16,17)

4. Η PET/CT στο σχεδιασμό πλάνου θεραπείας στην Ακτινοθεραπεία

4.1 Ο ρόλος της PET/CT στον εντοπισμό των όγκων

Η ανίχνευση σταδιοποίηση, επανασταδιοποίηση και παρακολούθηση της θεραπείας του καρκίνου παραδοσιακά βασίζονταν στη χρήση ανατομικής απεικόνισης. Με την εμφάνιση στην κατανόηση της βιολογίας των όγκων, οι περιορισμοί αυτής της ανατομικής προσέγγισης έχουν γίνει εμφανείς. Για παράδειγμα, οι μάζες μαλακών ιστών αποτελούνται από ενεργό όγκο, νέκρωση, ίνωση και φλεγμονή, διακρίσεις που δεν μπορούν να γίνουν με βάση την ανατομική αξιολόγηση. Ούτε η φύση του ενεργού όγκου ούτε ο βαθμός ή η βιολογική του συμπεριφορά μπορούν να προβλεφθούν με αξιοπιστία από την εμφάνιση, το σχήμα ή το μέγεθος των ανατομικών μαζών. Οι αλλαγές στο μέγεθος του όγκου δεν προβλέπουν αξιόπιστα την ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία. Ιστολογικά πανομοιότυποι όγκοι μπορεί να έχουν πολύ διαφορετικούς γονότυπους και φαινότυπους, μια σημαντική παρατήρηση με ουσιώδεις θεραπευτικές επιπτώσεις και συνέπειες.

Η ανατομική απεικόνιση προσφέρει ένα απαραίτητο πλαίσιο για τη μελέτη της βιολογίας των όγκων μέσω PET, καθιστώντας PET και CT εξίσου σημαντικές για τη συνολική αξία της PET/CT. Για παράδειγμα, χειρουργικές επεμβάσεις, ακτινοθεραπεία ή ο σχεδιασμός βιοψίας βασίζονται σε προεγχειρητικές ανατομικές απεικονιστικές μελέτες. Παράλληλα, η PET διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ακριβέστερη σταδιοποίηση του καρκίνου, βοηθώντας στη διάκριση των ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από τη χειρουργική επέμβαση και αυτών που δεν μπορούν. Επιπλέον, η PET βελτιώνει τον καθορισμό των στόχων και τον υπολογισμό της δόσης στην ακτινοθεραπεία και καθοδηγεί τους επεμβατικούς ακτινολόγους στην επιλογή του βέλτιστου σημείου για λήψη βιοψίας.

Το κύριο πλεονέκτημα της 18F-FDG PET έγκειται στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία. Παρόλα αυτά, η ενσωμάτωση μεταβολικών δεδομένων με ανατομικές πληροφορίες, όπως η μέτρηση της συνολικής γλυκόλυσης του όγκου ή του συνολικού μεταβολικού όγκου, μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω την ακρίβεια των προβλέψεων για την ανταπόκριση στη θεραπεία.(18)

Ο Otto Warburg παρατήρησε ότι τα καρκινικά κύτταρα επιλέγουν να μεταβολίζουν τη γλυκόζη σε γαλακτικό ακόμα και όταν υπάρχει επάρκεια οξυγόνου. Αυτή η διαδικασία, γνωστή ως αναερόβια γλυκόλυση, ενισχύει την ταχεία ανάπτυξη του όγκου. Μεταλλαγμένες οδοί, όπως PI3K–Akt–mTOR, αυξάνουν την πρόσληψη γλυκόζης και ενεργοποιούν βασικά ένζυμα της γλυκόλυσης. Ταυτόχρονα, η PET με 18F-FDG παρέχει πληροφορίες για την επιθετικότητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά η ακρίβεια της επηρεάζεται από τη φυσιολογική κατανάλωση γλυκόζης από μη καρκινικούς ιστούς.

Εναλλακτικά, χρησιμοποιούνται ανιχνευτές για άλλους μεταβολικούς δρόμους. Η 18F-DOPA, για παράδειγμα, είναι χρήσιμη για τη διάγνωση όγκων του εγκεφάλου, ενώ ραδιοσημασμένες ουσίες όπως η 11C-χολίνη απεικονίζουν τον μεταβολισμό λιπιδίων. Αντίστοιχα, οι υποδοχείς ορμονών μπορούν να στοχευθούν με ειδικούς ανιχνευτές, επιτρέποντας εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές.

Η CT ενισχύει την PET παρέχοντας ανατομικές λεπτομέρειες, ενώ νέες τεχνικές όπως τα theranostics, που συνδυάζουν διάγνωση και θεραπεία, ανοίγουν νέους δρόμους στην ογκολογία.

Το 2007 αποδείχθηκε ότι η 18F-FDG PET/CT υπερέχει της παραδοσιακής απεικόνισης για τη σταδιοποίηση και την επανασταδιοποίηση σε πολλούς καρκίνους. Η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της PET/CT έχει επιβεβαιωθεί σε καρκίνο του πνεύμονα, μαστού, οισοφάγου, τραχήλου και σε λεμφώματα. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η PET/CT ανιχνεύει απομακρυσμένες μεταστάσεις με ευαισθησία 93% και ειδικότητα 96%, πολύ υψηλότερη από τη συμβατική απεικόνιση.

Η PET/CT έχει επίσης ερευνηθεί για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Για παράδειγμα, σε λέμφωμα Hodgkin, τα θετικά αποτελέσματα μετά από δύο κύκλους χημειοθεραπείας υποδεικνύουν χαμηλή πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπή, ενώ τα αρνητικά αποτελέσματα σχετίζονται με υψηλή επιβίωση. Παρόμοια δεδομένα ισχύουν και για άλλους τύπους καρκίνου. (19)

Οι στοχευμένες θεραπείες όπως η ιματινίμη και η γεφτινίμη, αξιολογούνται επίσης με PET. Αυτές μειώνουν την πρόσληψη γλυκόζης από τον όγκο μέσω αδρανοποίησης των μεταφορέων γλυκόζης. Παράλληλα, η PET βοηθά στον εντοπισμό θεραπευτικών στόχων, όπως οι υποδοχείς ορμονών, ανοίγοντας τον δρόμο για εξατομικευμένες θεραπείες. (20,21)

4.2 Η συμβολή της PET/CT στον καθορισμό του όγκου-στόχου (target volume), στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας και στην μείωση της τοξικότητας

Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για τη βελτίωση της απόκτησης εικόνων, της ακρίβειας των όγκων στόχων και της απεικόνισης κρίσιμων οργάνων για τον σκοπό της ακτινοθεραπείας (RT). Για τον ακριβή προσδιορισμό του πρωτοπαθούς όγκου και τη μείωση των δόσεων ακτινοβολίας που χορηγούνται σε φυσιολογικούς ιστούς, είναι απαραίτητο οι ασθενείς να υποβληθούν σε απεικονιστική μελέτη, συνήθως με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας (CT). Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχει αναδείξει τη χρησιμότητα της CT και της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στην παροχή λεπτομερών ανατομικών πληροφοριών, βελτιώνοντας έτσι την εξομοίωση και τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Ως αποτέλεσμα, η σάρωση CT έχει γίνει η μέθοδος αναφορά για την εξέλιξη από τη δισδιάστατη (2D) στην τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση της ανατομίας, με ακριβή απεικόνιση εξωτερικών και διαφόρων εσωτερικών περιγραμμάτων. Σήμερα, η συμβατική μέθοδος απεικόνισης για τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας είναι η CT, η οποία

είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αποτύπωση των κρίσιμων δομών όγκου και την παροχή πληροφοριών για την ηλεκτρονική πυκνότητα, σε μονάδες Hounsfield. Το κύριο πρόβλημα με τη χρήση της CT είναι η χαμηλή ευαισθησία της στην αξιολόγηση της έκτασης της νόσου στους λεμφαδένες και της βιωσιμότητας του όγκου, οι οποίες μπορούν να αποτελέσουν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Η ανάγκη για μεγαλύτερη ακρίβεια στον ορισμό του όγκου στόχου και των φυσιολογικών ιστών οδήγησε στη χρήση άλλων μεθόδων απεικόνισης για τη λήψη λειτουργικών πληροφοριών, με την ενσωμάτωση δεδομένων CT. Η λειτουργική απεικόνιση μέσω ποζιτρονικής τομογραφίας εκπομπής (PET) διευκόλυνε την αξιολόγηση της φυσιολογίας, του μεταβολισμού και του πολλαπλασιασμού του όγκου, παραμέτρων που είναι σημαντικές για το αποτέλεσμα μετά από ακτινοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί ότι, σε σύγκριση με την CT, η PET έχει μεγαλύτερη ευαισθησία (87% έναντι 62%) και ειδικότητα (89% έναντι 73%) για τη σταδιοποίηση του καρκίνου, μεγαλύτερη ευαισθησία (93% έναντι 54%) και ειδικότητα (83% έναντι 74%) για την απεικόνιση υποτροπών, καθώς και μεγαλύτερη ευαισθησία (84% έναντι 60%) και ειδικότητα (95% έναντι 39%) για την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας.

Η χρήση της 18F-φθοριο-2-δεοξυ-D-γλυκόζης (FDG) βασίζεται στον αυξημένο μεταβολισμό της γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς. Ωστόσο, η FDG-PET δεν παρέχει ακριβείς πληροφορίες για τα εξωτερικά και εσωτερικά περιγράμματα ή για τις κρίσιμες φυσιολογικές δομές, αποκλείοντας τη χρήση της ως μοναδική μέθοδο απεικόνισης για τον σκοπό του σχεδιασμού ακτινοθεραπείας. Μελέτες για τη συνδυαστική χρήση της CT και της FDG-PET στον σχεδιασμό θεραπείας έχουν πραγματοποιηθεί με τη χρήση μεθόδων συγχώνευσης εικόνων, ώστε κάθε voxel της μιας μεθόδου (CT) να έχει το αντίστοιχό του στην άλλη μέθοδο (FDG-PET). Η PET/CT, με τον μεταβολικό χάρτη του όγκου και την ενσωμάτωση ανατομικών εικόνων, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το μέγεθος και το σχήμα του όγκου στόχου (GTV) και του κλινικού όγκου στόχου (CTV). Η ταυτοποίηση της παθολογικής πρόσληψης FDG στην PET έχει αποδειχθεί ότι έχει προγνωστική αξία για τον πολλαπλασιασμό του όγκου σε πολλές νεοπλασματικές καταστάσεις (π.χ. καρκίνος πνεύμονα, κεφαλής και τραχήλου, λεμφώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας, καρκίνος τραχήλου μήτρας) και επιτρέπει σημαντική βελτίωση του καθορισμού του όγκου στόχου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συμμετοχής λεμφαδένων.(22–24)

4.3 Προσαρμοσμένη Ακτινοθεραπεία (Adaptive Radiotherapy) και PET/CT

Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνολογικές εξελίξεις έχουν βελτιώσει την ακρίβεια και την αξιοπιστία στον σχεδιασμό και την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας. Ωστόσο, το συμβατικό μοντέλο υποθέτει λανθασμένα ότι η ανατομία του ασθενούς παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ότι οι αποκλίσεις μπορούν να καλυφθούν από τα περιθώρια σχεδιασμού. Στην πραγματικότητα, σημαντικές ανατομικές αλλαγές, όπως οι καθημερινές διαφοροποιήσεις στη πληρότητα των οργάνων της κοιλιακής και πυελικής χώρας, οι αλλαγές

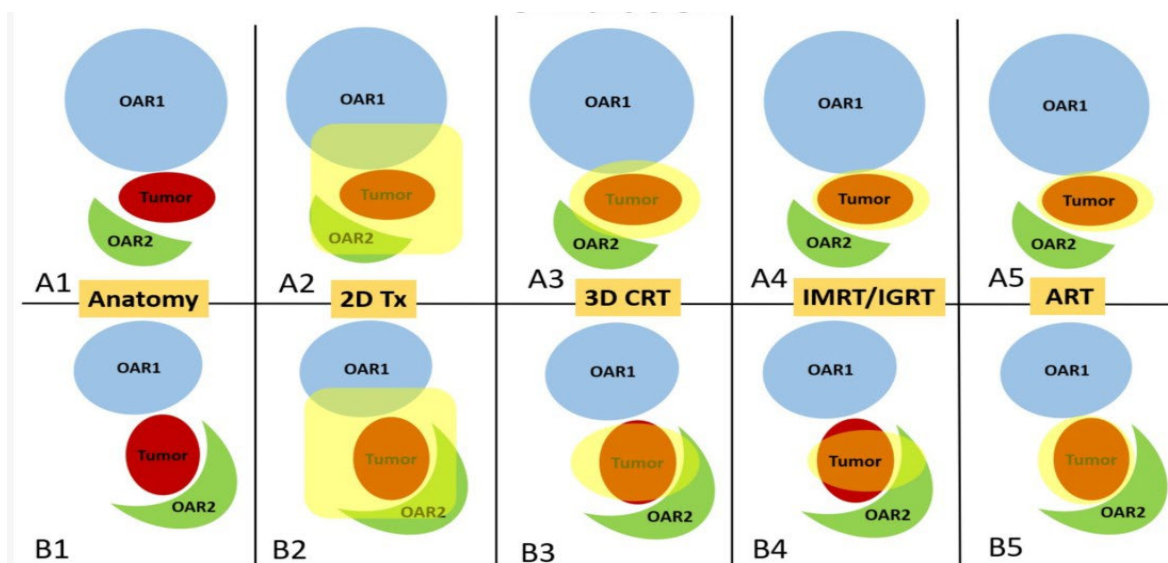
στο σωματικό βάρος του ασθενούς, αλλά και οι μεταβολές στο μέγεθος και το σχήμα του καρκινικού όγκου, συχνά παραβλέπονται.

Η προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία (Adaptive Radiotherapy-ART) έχει προταθεί ως λύση που προσαρμόζει τα πλάνα θεραπείας στις ανατομικές αλλαγές, διασφαλίζοντας την καλύτερη δυνατή αναλογία θεραπευτικού οφέλους. Παρότι η ιδέα δεν είναι νέα, η ανάπτυξη συστημάτων που μπορούν να εκτελέσουν online ART με ενσωματωμένες διαδικασίες και η χρήση τεχνητής νοημοσύνης (AI) έχουν καταστήσει την προσέγγιση αυτή πιο δημοφιλή και πολλά υποσχόμενη.

Η ακτινοθεραπεία έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, επιτυγχάνοντας ολοένα και μεγαλύτερη ακρίβεια. Ωστόσο, οι καθημερινές ανατομικές αλλαγές του ασθενούς αποτελούν πρόκληση, ιδιαίτερα στις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπου οι δόσεις προσαρμόζονται ακριβώς στον όγκο, ελαχιστοποιώντας την έκθεση των γειτονικών οργάνων σε κίνδυνο (OARs). Αυτές οι αλλαγές μπορεί να δυσκολέψουν την ακρίβεια της θεραπείας, ειδικά όταν τα περιθώρια ακτινοβόλησης γίνονται μικρότερα.

Σύμφωνα με την ανάλυση, οι παραδοσιακές 2D τεχνικές χρησιμοποιούν μεγάλα πεδία ακτινοβόλησης (κίτρινη περιοχή) για να αντιμετωπίσουν ανατομικές αλλαγές, αλλά αυτό οδηγεί σε αυξημένη έκθεση των υγιών ιστών. Οι πιο εξελιγμένες μέθοδοι, όπως η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3DCRT), μειώνουν την έκθεση των υγιών ιστών διαμορφώνοντας το σχήμα της ακτινοβόλησης ώστε να ταιριάζει καλύτερα στον όγκο. Παράλληλα, οι προηγμένες τεχνικές όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης δέσμης (IMRT) και η θεραπεία με καθοδήγηση εικόνας (IGRT) επιτρέπουν ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια, μειώνοντας περαιτέρω τη δόση στα OARs και αυξάνοντας την ακρίβεια στον όγκο.

Ωστόσο, καθώς οι τεχνικές γίνονται πιο σύνθετες και προσαρμόζονται αυστηρά στον αρχικό όγκο, οι καθημερινές ανατομικές διαφορές μπορεί να οδηγήσουν σε αποκλίσεις, μειώνοντας την κάλυψη του όγκου και αυξάνοντας την έκθεση των OARs. Η προσαρμοστική ακτινοθεραπεία (ART) αντιμετωπίζει αυτό το πρόβλημα, καθώς αναπροσαρμόζει το θεραπευτικό σχέδιο ανάλογα με την ανατομία του ασθενούς την ημέρα της θεραπείας. Έτσι, διασφαλίζεται η ακριβής στόχευση του όγκου και η ελαχιστοποίηση της ακτινοβολίας στους υγιείς ιστούς, βελτιστοποιώντας τη θεραπευτική αναλογία και αξιοποιώντας πλήρως τις δυνατότητες της σύγχρονης ακτινοθεραπείας.(25)



Εικόνα 4 Το διάγραμμα συγκρίνει τις ανατομικές αλλαγές και τις επιπτώσεις διαφορετικών τεχνικών ακτινοθεραπείας μεταξύ της ημέρας προσομοίωσης (επάνω σειρά) και της ημέρας θεραπείας (κάτω σειρά). Σε περιπτώσεις όπως ο καρκίνος του προστάτη ή του τραχήλου της μήτρας, οι αλλαγές στη θέση του όγκου και των οργάνων σε κίνδυνο (OARs) επηρεάζουν την ακρίβεια της θεραπείας.(25)

- Οι παραδοσιακές 2D τεχνικές ακτινοβολούν μεγάλες περιοχές, εκθέτοντας υγιείς ιστούς.
- Η 3DCRT μειώνει την ακτινοβολία στα OARs αλλά επηρεάζεται από τις καθημερινές ανατομικές αλλαγές.
- Οι προηγμένες τεχνικές, όπως IMRT και IGRT, προσφέρουν μεγαλύτερη ακρίβεια αλλά εξακολουθούν να έχουν περιορισμούς λόγω ανατομικών διαφορών.
- Η ART προσαρμόζει δυναμικά το θεραπευτικό σχέδιο με βάση την ανατομία της ημέρας, διασφαλίζοντας ακριβή ακτινοβολήση του όγκου και ελαχιστοποιώντας την έκθεση των υγιών ιστών.

Η ART ξεχωρίζει ως η πιο ακριβής και προσαρμοστική τεχνική, βελτιστοποιώντας τη θεραπεία ακόμα και σε περιπτώσεις σημαντικών ανατομικών αλλαγών.

Περίπτωση Εφαρμογής	Ανατομικές Περιοχές	Λόγοι Εφαρμογής
Όγκοι με υψηλή πιθανότητα ανατομικών αλλαγών	- Κεφαλή και τράχηλος - Πνεύμονας	- Μείωση όγκου κατά τη θεραπεία - Καθημερινές ανατομικές διακυμάνσεις
Ασθενείς με διακυμάνσεις στο σωματικό βάρος	- Κεφαλή και τράχηλος - Θώρακας - Κοιλιακή και πνευλική χώρα	- Αλλαγές στη γεωμετρία του πεδίου ακτινοβολήσης
Όγκοι κοντά σε κινούμενα όργανα	- Πνεύμονας - Θώρακας - Κοιλιακή και πνευλική χώρα - Ήπαρ	-Κινήσεις λόγω αναπνοής ή πλήρωσης οργάνων

Περιοχή Κεφαλής και Τραχήλου	- Φάρυγγας - Λάρυγγας - Βάση κρανίου	- Μείωση όγκου - Απώλεια βάρους
Θώρακας	- Καρκίνος πνεύμονα - Όγκοι στο μεσοθωράκιο	- Αναπνευστικές κινήσεις - Αλλαγές στο μέγεθος του όγκου
Κοιλιακή και Πυελική χώρα	- Καρκίνος τραχήλου μήτρας - Καρκίνος προστάτη - Καρκίνος παγκρέατος	- Καθημερινές αλλαγές πλήρωσης ουροδόχου κύστης και ορθού - Κοντινή θέση με κρίσιμα όργανα
Ήπαρ	-Καρκίνος ήπατος	- Κινήσεις λόγω αναπνοής - Εγγύτητα με ζωτικά όργανα
Σπονδυλική στήλη και παρασπονδυλικές περιοχές	-Όγκοι στη σπονδυλική στήλη	- Ευθυγράμμιση της σπονδυλικής στήλης - Αλλαγές στους γύρω μαλακούς ιστούς
Μαστός	-Καρκίνος μαστού	-Διαφορές στο μέγεθος ή τη θέση λόγω οιδήματος ή αλλαγών στη στάση του ασθενούς

Στο πεδίο της ακτινοθεραπείας, η PET έχει διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο, υποστηρίζοντας τη χάραξη στόχων, τον σχεδιασμό θεραπείας, την καθοδηγούμενη από εικόνα ακτινοθεραπεία (IGRT) και την προσαρμογή της θεραπείας βάσει λειτουργικών δεδομένων σε συγκεκριμένες περιοχές.

Η προσαρμοστική ακτινοθεραπεία διακρίνεται σε δύο κύριες προσεγγίσεις. Η ανατομικά προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία (ART) εστιάζει στην τροποποίηση των δόσεων ακτινοβολίας βάσει των αλλαγών στη δομή των στόχων και/ή των οργάνων σε κίνδυνο (OARs). Αντίθετα, η βιολογικά προσαρμοσμένη ακτινοθεραπεία (Biologically Adaptive RT) ενσωματώνει γνώσεις για τη βιολογία του όγκου ή λειτουργικές πτυχές των OARs στα θεραπευτικά και προσαρμοστικά σχέδια. Η PET χρησιμοποιείται παραδοσιακά για τη βιολογικά καθοδηγούμενη προσαρμοστική ακτινοθεραπεία, συνήθως σε offline περιβάλλοντα. Στις λειτουργικές στρατηγικές προσαρμογής, η στόχευση του όγκου βασίζεται στον εντοπισμό χαρακτηριστικών, όπως ο μεταβολισμός ή η υποξία, προσαρμόζοντας συγκεκριμένες περιοχές. Παράλληλα, η προστασία των υγιών ιστών επιτυγχάνεται μέσω του εντοπισμού λειτουργικών αλλοιώσεων ή βλαβών στα OARs.(8)

5. Μελλοντικές Προοπτικές και Τεχνολογικές Εξελίξεις

5.1 Ανάπτυξη Νέων Ραδιοφαρμάκων: Εξελίξεις στην ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων που αυξάνουν την ευαισθησία και την ειδικότητα της PET/CT απεικόνισης.

Η PET/CT απεικόνιση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χρήση ραδιοφαρμάκων, τα οποία αποτελούν ραδιενεργά μόρια που ενσωματώνονται σε βιολογικές διαδικασίες, επιτρέποντας την ανίχνευση και παρακολούθηση ασθενειών. Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων επικεντρώνεται στη βελτίωση της ευαισθησίας (ικανότητας ανίχνευσης μικρών αλλαγών) και της ειδικότητας (ικανότητας διάκρισης μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών), καθιστώντας την PET/CT ακόμα πιο αποτελεσματική.(3)

Ραδιοφάρμακα για ογκολογικές εφαρμογές:

Η ^{18}F -FDG παραμένει το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο για την απεικόνιση καρκίνου. Ωστόσο, νέα ραδιοφάρμακα, όπως το ^{18}F -PSMA για καρκίνο του προστάτη και το ^{68}Ga -DOTATATE για νευροενδοκρινικούς όγκους, παρέχουν πιο εξειδικευμένες πληροφορίες για συγκεκριμένους τύπους όγκων.

Τα ραδιοφάρμακα που βασίζονται στην ανίχνευση υποδοχέων αποτελούν μια από τις πιο σύγχρονες και εξειδικευμένες προσεγγίσεις στην εξατομικευμένη ιατρική. Αυτά τα ραδιοφάρμακα στοχεύουν συγκεκριμένους υποδοχείς που εκφράζονται σε κύτταρα, επιτρέποντας τη διάγνωση, την παρακολούθηση και, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη θεραπεία παθήσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια. Οι υποδοχείς οιστρογόνων (ER) παίζουν σημαντικό ρόλο σε ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους του μαστού. Ορισμένοι τύποι καρκίνου του μαστού εξαρτώνται από την παρουσία οιστρογόνων για την ανάπτυξη και επιβίωσή τους.

Ραδιοφάρμακα όπως το ^{18}F -FES (Fluoroestradiol) έχουν αναπτυχθεί για τη στοχοποίηση των ER, επιτρέποντας τη χαρτογράφηση της έκφρασης των υποδοχέων οιστρογόνων σε όλο το σώμα. Αυτό είναι κρίσιμο για:

- Αξιολόγηση θεραπευτικής απόκρισης: Η PET απεικόνιση με ^{18}F -FES μπορεί να δείξει αν ο καρκίνος του μαστού παραμένει εξαρτώμενος από τα οιστρογόνα, βοηθώντας τους ιατρούς να αποφασίσουν αν η ορμονοθεραπεία είναι κατάλληλη.
- Πρόγνωση και σταδιοποίηση: Η παρουσία ή απουσία ER μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση και να κατευθύνει τη θεραπευτική στρατηγική.

Εκτός από τους υποδοχείς οιστρογόνων, έχουν αναπτυχθεί και άλλα ραδιοφάρμακα που στοχεύουν:

- ο Υποδοχείς ανδρογόνων (AR) για τον καρκίνο του προστάτη.
- ο Υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR) για νευροενδοκρινικούς όγκους, π.χ., με το ^{68}Ga -DOTATATE.
- ο HER2 υποδοχείς για υποομάδες καρκίνου του μαστού που είναι HER2-θετικοί.

Κλινικές εφαρμογές

Η ενσωμάτωση αυτών των τεχνολογιών στη ρουτίνα της κλινικής πρακτικής έχει ήδη αλλάξει τη διαχείριση ασθενών. Για παράδειγμα:

- Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού μπορούν να εξεταστούν με ^{18}F -FES για να διαπιστωθεί αν εξακολουθούν να εκφράζουν ER στις μεταστάσεις, αποφεύγοντας περιττές βιοψίες.
- Ραδιοφάρμακα που στοχεύουν συγκεκριμένους υποδοχείς χρησιμοποιούνται ήδη στις Theranostics, συνδυάζοντας διάγνωση και θεραπεία (π.χ., ^{68}Ga -DOTATATE για διάγνωση και ^{177}Lu -DOTATATE για θεραπεία).

Ραδιοφάρμακα για Νευρολογικές Εφαρμογές:

- Νέα ραδιοφάρμακα που στοχεύουν τη β-αμυλοειδή πλάκα και τις πρωτεΐνες tau έχουν βελτιώσει τη διάγνωση και παρακολούθηση της νόσου Alzheimer.
- Το ^{11}C -PE2I χρησιμοποιείται για την απεικόνιση του μεταβολισμού της ντοπαμίνης σε ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Ραδιοφαρμακαγια ΚαρδιολογικέςΕφαρμογές:

- Η χρήση του ^{18}F -FDG για την αξιολόγηση της βιοσιμότητας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί σημαντική εξέλιξη.
- Νέα ραδιοφάρμακα που στοχεύουν τη φλεγμονή των αρτηριών συμβάλλουν στη μελέτη της αθηροσκλήρωσης.

Καινοτομίες στην Παραγωγή και Εφοδιαστική Αλυσίδα Ραδιοφαρμάκων

Η παραγωγή και η διάθεση ραδιοφαρμάκων έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο τα τελευταία χρόνια, χάρη στις τεχνολογικές εξελίξεις σε διάφορους τομείς. Αυτές οι καινοτομίες συμβάλλουν στην αποτελεσματικότερη, ασφαλέστερη και ευρύτερη διάθεση ραδιοφαρμάκων για κλινικές εφαρμογές. Ακολουθούν αναλυτικά οι κύριες εξελίξεις:

1. Βελτιστοποίηση τεχνικών ραδιοσύνθεσης

Οι τεχνικές ραδιοσύνθεσης έχουν εξελιχθεί σημαντικά, επιτρέποντας την παραγωγή σύνθετων ραδιοφαρμάκων ακόμα και σε κλινικά περιβάλλοντα.

a. Αυτοματοποιημένα Συστήματα Ραδιοσύνθεσης:

- Τα σύγχρονα συστήματα είναι πλήρως αυτοματοποιημένα, μειώνοντας τα λάθη και αυξάνοντας την ακρίβεια στη σύνθεση.
- Αυτά τα συστήματα επιτρέπουν τη γρήγορη παρασκευή ραδιοφαρμάκων, ακόμα και με σύντομους χρόνους ημιζωής (π.χ. ^{18}F , ^{11}C), καθιστώντας τα διαθέσιμα για άμεση χρήση.

b. Μικρορευστονική (Microfluidics):

- Οι τεχνικές μικρορευστονικής έχουν μειώσει τον όγκο των αντιδραστηρίων που απαιτείται και την ποσότητα ραδιενέργειας, κάνοντας την παραγωγή πιο ασφαλή και οικονομική.

- ii. Αυτές οι τεχνολογίες επιτρέπουν την παραγωγή μικρών ποσοτήτων ραδιοφαρμάκων κατά παραγγελία, μειώνοντας τη σπατάλη.
- c. **Σύνθεση Νέων Ραδιοϊχνηθετών:**
 - i. Η πρόοδος στην οργανική χημεία έχει επιτρέψει την ανάπτυξη νέων μορίων που μπορούν να "σημαίνουνται" με ραδιοϊσότοπα, προσφέροντας βελτιωμένη ειδικότητα και ευαισθησία στην απεικόνιση.
 - ii. Παραδείγματα περιλαμβάνουν ραδιοφάρμακα για στόχευση ειδικών υποδοχέων (όπως **PSMA για τον καρκίνο του προστάτη**).

2. Εξελίξεις στη Χρήση Κυκλοτρονίων

Τα κυκλοτρόνια, τα οποία παράγουν τα περισσότερα ραδιοϊσότοπα που χρησιμοποιούνται σε PET/CT και άλλες εφαρμογές, έχουν γίνει πιο αποδοτικά και εύελικτα.

- a. **Συμπαγή Κυκλοτρόνια:**
 - i. Τα νέα, μικρότερα κυκλοτρόνια μπορούν να εγκατασταθούν σε νοσοκομεία ή ερευνητικά κέντρα, επιτρέποντας την τοπική παραγωγή ραδιοϊσοτόπων.
 - ii. Αυτό μειώνει την εξάρτηση από κεντρικούς προμηθευτές και ελαχιστοποιεί τις καθυστερήσεις στην παράδοση.
- b. **Παραγωγή Νέων Ραδιοϊσοτόπων:**
 - i. Οι βελτιώσεις στην τεχνολογία των κυκλοτρονίων επιτρέπουν την παραγωγή δύσκολων στη σύνθεση ραδιοϊσοτόπων, όπως το ^{89}Zr για ανοσο-PET ή το ^{68}Ga για απεικόνιση υποδοχέων.
 - ii. Η αυξημένη παραγωγική ικανότητα βοηθά στην κάλυψη της αυξανόμενης ζήτησης για εξειδικευμένα ραδιοφάρμακα.

3. Χρήση Γεννητριών Ραδιοϊσοτόπων

Οι γεννήτριες ραδιοϊσοτόπων είναι φορητές συσκευές που επιτρέπουν την τοπική παραγωγή ραδιοϊσοτόπων, εξασφαλίζοντας την ευκολία και την αμεσότητα στη χρήση.

- a. **Γεννήτριες $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$:**
 - i. Χρησιμοποιούνται ευρέως για την παραγωγή του ^{68}Ga , που έχει εφαρμογές σε νευροενδοκρινικούς όγκους και άλλες εξειδικευμένες παθήσεις.
 - ii. Οι γεννήτριες αυτές εξαλείφουν την ανάγκη για κυκλοτρόνιο σε πολλές εγκαταστάσεις.
- b. **Γεννήτριες $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$:**
 - i. Χρησιμοποιούνται για την παραγωγή του $^{99\text{m}}\text{Tc}$, που αποτελεί τη βάση πολλών ραδιοφαρμάκων για SPECT απεικόνιση.
 - ii. Οι εξελίξεις στη σταθερότητα και στη διάρκεια ζωής αυτών των γεννητριών διευκολύνουν τη χρήση τους σε απομακρυσμένα ή μικρότερα κέντρα.

4. Βελτιστοποίηση Εφοδιαστικής Αλυσίδας

Η διάθεση ραδιοφαρμάκων εξαρτάται από την ταχύτητα και την ακρίβεια, λόγω των σύντομων χρόνων ημιζωής των περισσότερων ραδιοϊσοτόπων. Οι εξελίξεις περιλαμβάνουν:

- a. **Βελτιωμένες Υποδομές Διανομής:**
 - i. Εξειδικευμένα δίκτυα logistics για την ασφαλή και γρήγορη μεταφορά ραδιοϊσοτόπων από τα κυκλοτρόνια ή τις γεννήτριες στα διαγνωστικά κέντρα.
 - ii. Εφαρμογή συστημάτων **ιχνηλασιμότητας** για τον έλεγχο της ποιότητας και την ακρίβεια στην παράδοση.
- b. **Ρυθμιστική Εναρμόνιση:**

- i. Η διεθνής εναρμόνιση των κανονισμών διευκολύνει την εμπορική διάθεση ραδιοφαρμάκων σε περισσότερες αγορές.
- ii. Οι σύγχρονες διαδικασίες πιστοποίησης επιταχύνουν την έγκριση νέων ραδιοφαρμάκων από οργανισμούς όπως ο **FDA** και ο **EMA**.

5. Παρά τις εξελίξεις, η ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων αντιμετωπίζει προκλήσεις, όπως οι αυστηρές ρυθμιστικές απαιτήσεις και τα υψηλά κόστη παραγωγής. Παρόλα αυτά, η ενσωμάτωση της μοριακής βιολογίας και της νανοτεχνολογίας υπόσχεται την ανάπτυξη ακόμα πιο εξειδικευμένων και αποδοτικών ραδιοφαρμάκων. (26–28)

5.2 *Ενσωμάτωση με Άλλες Τεχνολογίες: Προοπτικές για την ενσωμάτωση της PET/CT με άλλες απεικονιστικές και θεραπευτικές τεχνολογίες για πιο ολοκληρωμένη και αποτελεσματική θεραπεία.*

Συνδυαστική Απεικόνιση και Συνδυασμός απεικονιστικών τεχνικών

PET/MRI

Το PET/MRI συνδυάζει τη λειτουργική απεικόνιση της PET με την ανατομική απεικόνιση και απεικόνιση μαλακών ιστών υψηλής ανάλυσης της MRI. Η τεχνολογία αυτή προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, ειδικά σε εξειδικευμένες εφαρμογές.

5.2.1 *Νευρολογία:*

Η PET/MRI είναι πολύτιμη στη μελέτη νευροεκφυλιστικών παθήσεων, όπως το Alzheimer και η νόσος του Parkinson, επιτρέποντας την ανίχνευση παθολογικών μοριακών αλλαγών σε συνδυασμό με λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου.

Χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό όγκων εγκεφάλου, παρέχοντας δεδομένα τόσο για τη μεταβολική δραστηριότητα (PET) όσο και για την ακριβή τοπογραφία (MRI).

5.2.2 *Ογκολογία:*

Εξαιρετικά χρήσιμο για τη μελέτη όγκων σε μαλακούς ιστούς, όπως στο ήπαρ, τον προστάτη και το μαστό, όπου η MRI προσφέρει ανώτερη ανατομική λεπτομέρεια.

Συνδυαστικά, το PET/MRI μειώνει την ακτινοβολία που λαμβάνει ο ασθενής συγκριτικά με το PET/CT, καθιστώντας το πιο ασφαλές για παιδιατρικούς και ογκολογικούς ασθενείς. (29,30)

	Primary tumour detection		Regional lymph node metastasis		Abdominal metastasis	
	PET/CT	PET/MRI	PET/CT	PET/MRI	PET/CT	PET/MRI
Sensitivity	100.0 %	100.0 %	72.7 %	72.7 %	100 %	100 %
Specificity	66.7 %	66.7 %	100.0 %	91.7 %	100 %	100 %
PPV	95.8 %	95.8 %	100.0 %	88.9 %	100 %	100 %
NPV	100.0 %	100.0 %	80.0 %	78.6 %	100 %	100 %
Accuracy	96.2 %	96.2 %	87.0 %	82.6 %	100 %	100 %
p-value	P>0.05		p>0.05		p>0.05	

Πίνακας 4 Ευαισθησία, ειδικότητα, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) και ακρίβεια της PET/CT και της PET/MRI(29)

PET/Ultrasound

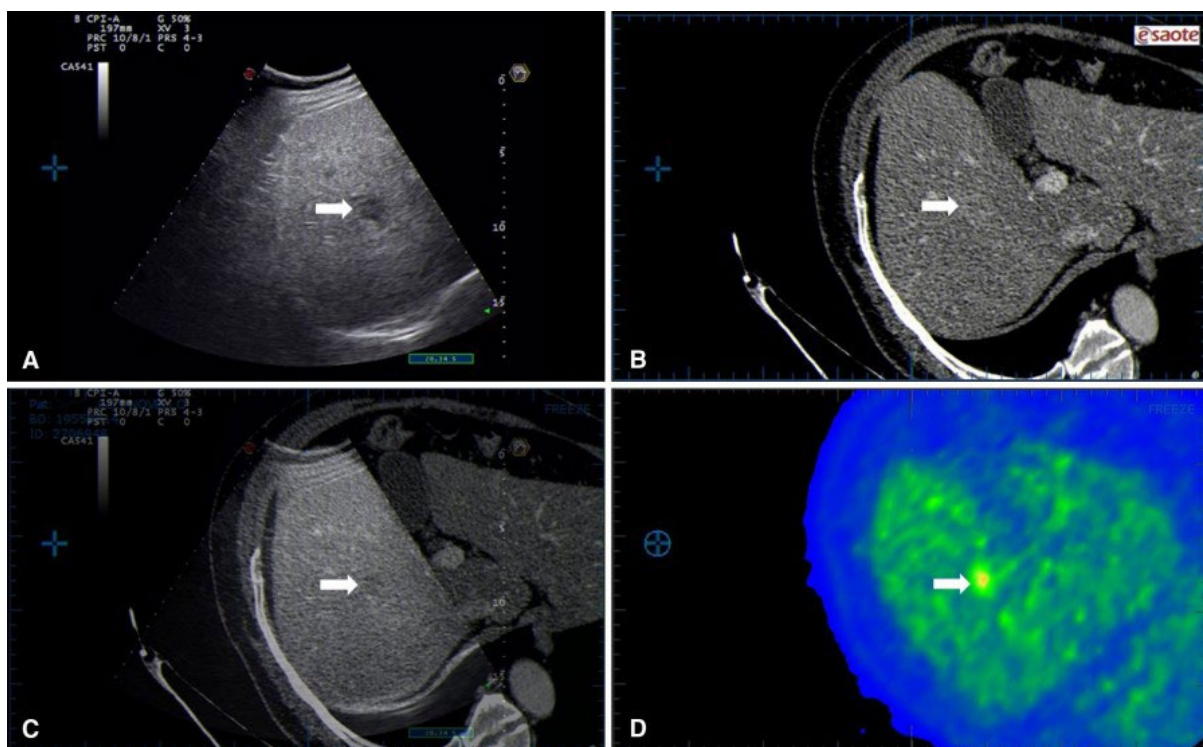
Η συνδυαστική χρήση υπερήχων και PET είναι μια πιο πρόσφατη προσέγγιση που προσφέρει μοναδικά πλεονεκτήματα, κυρίως σε περιοχές όπου οι υπέρηχοι υπερέχουν.

5.2.3 Καρδιολογία:

Οι υπέρηχοι επιτρέπουν την ανατομική και λειτουργική απεικόνιση της καρδιάς σε πραγματικό χρόνο, ενώ η PET παρέχει πληροφορίες για την αιμάτωση και το μεταβολισμό του μυοκαρδίου. Η χρήση PET/ultrasound επιτρέπει την ακριβέστερη διάγνωση ισχαιμικών καρδιοπαθειών ή την αξιολόγηση της βιωσιμότητας του μυοκαρδίου.

5.2.4 Ηπατολογία:

Οι υπέρηχοι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην απεικόνιση του ήπατος και σε συνδυασμό με την PET μπορούν να διακρίνουν καλοήθειες από κακοήθειες βλάβες, παρέχοντας δεδομένα για τον μεταβολισμό και την αιμάτωση των ιστών. (31)



Εικόνα 5 PET-CT/US Συνδυαστική ανάλυση μιας εστιακής βλάβης στο ήπαρ σε 52χρονο άντρα με ιστορικό μελανώματος χοριοειδούς(31)

PET/CT με Επικουρικές Τεχνολογίες AI (Τεχνητή Νοημοσύνη)

Η ενσωμάτωση αλγορίθμων τεχνητής νοημοσύνης (AI) στις PET/CT εξετάσεις αποτελεί μια αναδυόμενη τάση που έχει τη δυνατότητα να επαναπροσδιορίσει τον ρόλο της διαγνωστικής απεικόνισης.

5.2.5 *Αυτόματη Ανάλυση Δεδομένων:*

Οι αλγόριθμοι AI μπορούν να εντοπίζουν βλάβες αυτόματα, να προσδιορίζουν τη θέση και το μέγεθός τους, και να διαχωρίζουν καλοήθειες από κακοήθειες όγκους με υψηλή ακρίβεια.

Με τη χρήση μηχανικής μάθησης, τα συστήματα AI είναι σε θέση να προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία με βάση τις μεταβολικές αλλαγές που ανιχνεύει η PET.

5.2.6 *Βελτιστοποίηση Διάγνωσης:*

Η AI μπορεί να μειώσει τα λάθη από την ανθρώπινη εκτίμηση, επισημαίνοντας ύποπτες περιοχές και ενσωματώνοντας δεδομένα από διαφορετικές απεικονιστικές μεθόδους για μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα.

5.2.7 *Αύξηση Ταχύτητας:*

Με την αυτόματη επεξεργασία μεγάλων δεδομένων (bigdata), οι αλγόριθμοι επιτρέπουν τη γρήγορη ανάλυση των εικόνων, μειώνοντας τον χρόνο διάγνωσης.(14,21)

6. Πειραματικό Μέρος

6.1 Πληθυσμός και μέθοδος μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συνολικό δείγμα 31 ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα (τύποι: αδenoκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα και μικροκυτταρικός καρκίνος), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ριζική ακτινοθεραπεία. Η συλλογή των δεδομένων έγινε αναδρομικά μέσω των αρχείων σχεδιασμού ακτινοθεραπείας, τα οποία περιελάμβαναν απεικονίσεις και σχέδια θεραπείας τόσο με όσο και χωρίς χρήση PET/CT.

6.2 Σχεδιασμός Ακτινοθεραπείας

Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε διαδικασία σχεδιασμού ακτινοθεραπείας με βάση:

- Συμβατική αξονική τομογραφία (CT)
- Και συνδυαστική απεικόνιση PET/CT με 18F-FDG

Οι περιοχές-στόχοι (PTV) προσδιορίστηκαν είτε μόνο με βάση CT (χωρίς PET/CT), είτε με ενσωμάτωση της λειτουργικής πληροφορίας από PET (με PET/CT). Επίσης, διαχωρίστηκε ο προσδιορισμός του PTV του κύριου όγκου από τον PTV των λεμφαδενικών περιοχών, ώστε να εξεταστεί ο ρόλος του PET/CT και στις δύο διαστάσεις του σχεδιασμού.

Τα πρωτόκολλα ακτινοθεραπείας περιελάμβαναν συνολικές δόσεις 60–66 Gy, διανεμόμενες σε 2 Gy ανά συνεδρία, 5 ημέρες την εβδομάδα. Οι σχεδιασμοί πραγματοποιήθηκαν με χρήση λογισμικών ακτινοθεραπείας Eclipse, σε συνεργασία με ακτινοφυσικούς και ακτινοθεραπευτές ογκολόγους.

6.3 Στατιστική Ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση του δείγματος των 31 ασθενών. Συγκρίθηκαν οι μέσες τιμές των γεωμετρικών όγκων των PTV και λεμφαδένων με και χωρίς την χρήση PET/CT. Για την σύγκριση των δύο αυτών εξαρτημένων μεταβλητών (PTV με και χωρίς την χρήση PET/CT καθώς και λεμφαδένων με και χωρίς την χρήση PET/CT), το καταλληλότερο στατιστικό τεστ είναι το t-test (Student's t-test). Επομένως, εφόσον έχουμε την ίδια μεταβλητή σε όλους τους ασθενείς θα είναι Paired (dependent) t-test και η διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι η εξής:

A. PTV

Μηδενική Υπόθεση (H_0):

Δεν υπάρχει διαφορά στους μέσους όγκους PTV με και χωρίς PET/CT.

Εναλλακτική Υπόθεση (H_1):

Υπάρχει διαφορά στους μέσους όγκους PTV με και χωρίς PET/CT.

Β. Λεμφαδένες

Μηδενική Υπόθεση (H_0):

Δεν υπάρχει διαφορά στους μέσους όγκους PTV με και χωρίς PET/CT.

Εναλλακτική Υπόθεση (H_1):

Υπάρχει διαφορά στους μέσους όγκους PTV με και χωρίς PET/CT.

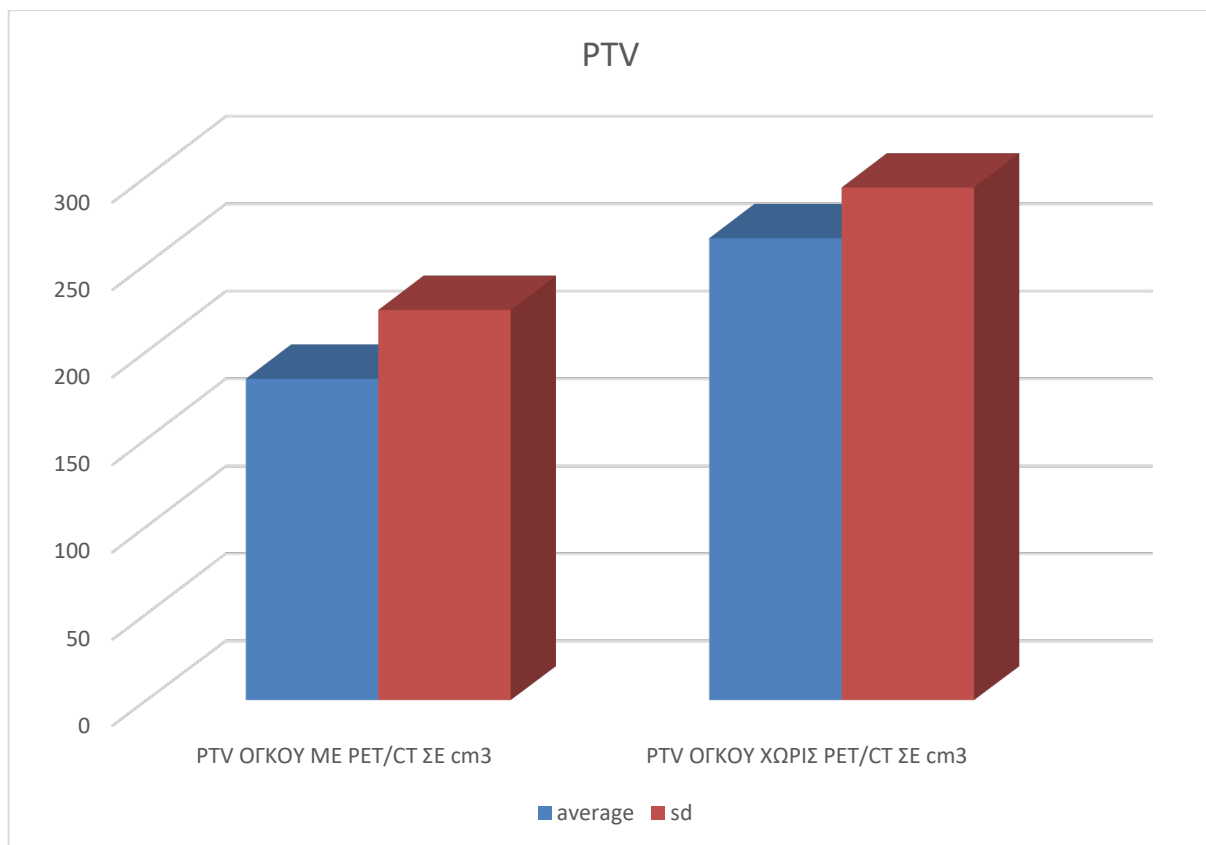
	PTV ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΜΕ PET/CT ΣΕ cm ³	PTV ΛΕΜΦΑΔΕΝΩΝ ΧΩΡΙΣ PET/CT ΣΕ cm ³
Μέση τιμή	138,6	201,4
Διακύμανση	99,3	86,4
T.TEST (p value)	0,27	

Και στις δύο περιπτώσεις το $p > 0,05$, δεν απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση και η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

	PTV ΟΓΚΟΥ PET/CT ΣΕ cm ³	PTV ΟΓΚΟΥ ΧΩΡΙΣ PET/CT ΣΕ cm ³
Μέση τιμή	139,5	220,0
Διακύμανση	107,6	148,9
T.TEST (p value)	0,22	

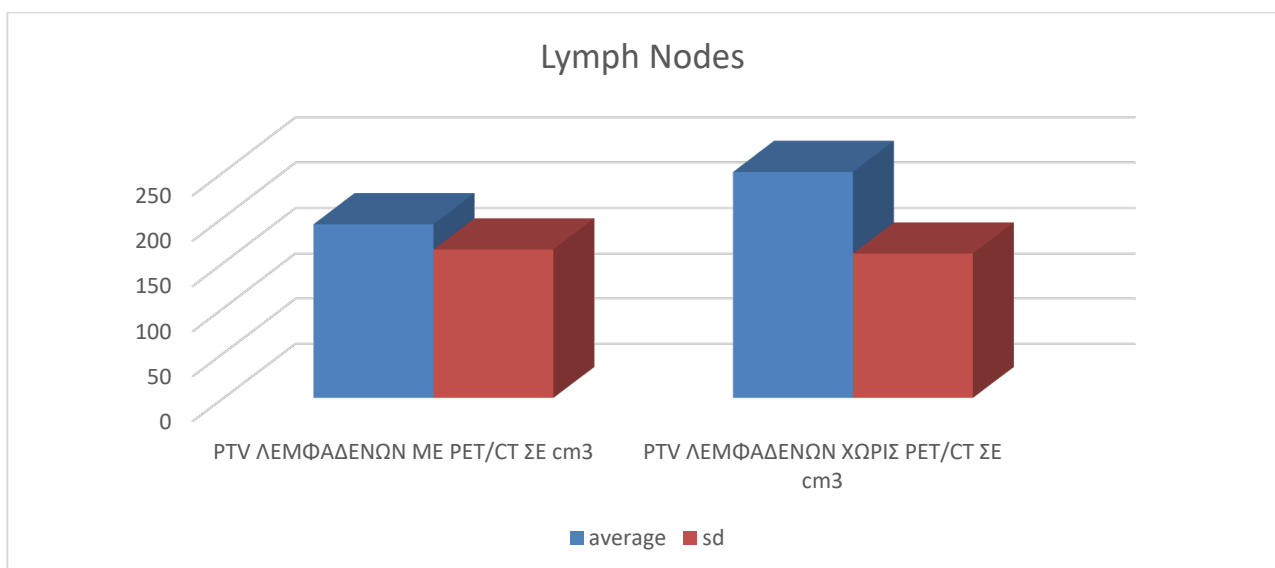
6.4 Αποτελέσματα

Η χρήση PET/CT οδήγησε σε συστηματική μείωση των όγκων-στόχων PTV, τόσο στον κύριο όγκο όσο και στους λεμφαδένες. Αν και η στατιστική σημαντικότητα δεν επετεύχθη ($p > 0,05$), η μείωση των PTV υπερβαίνει το 30% κατά μέσο όρο, υποδεικνύοντας κλινικά σημαντική διαφοροποίηση. Ακολουθεί η απεικόνιση όλων των δεδομένων καθώς και των αποτελεσμάτων με την χρήση scatterplot, barchart και boxplot.



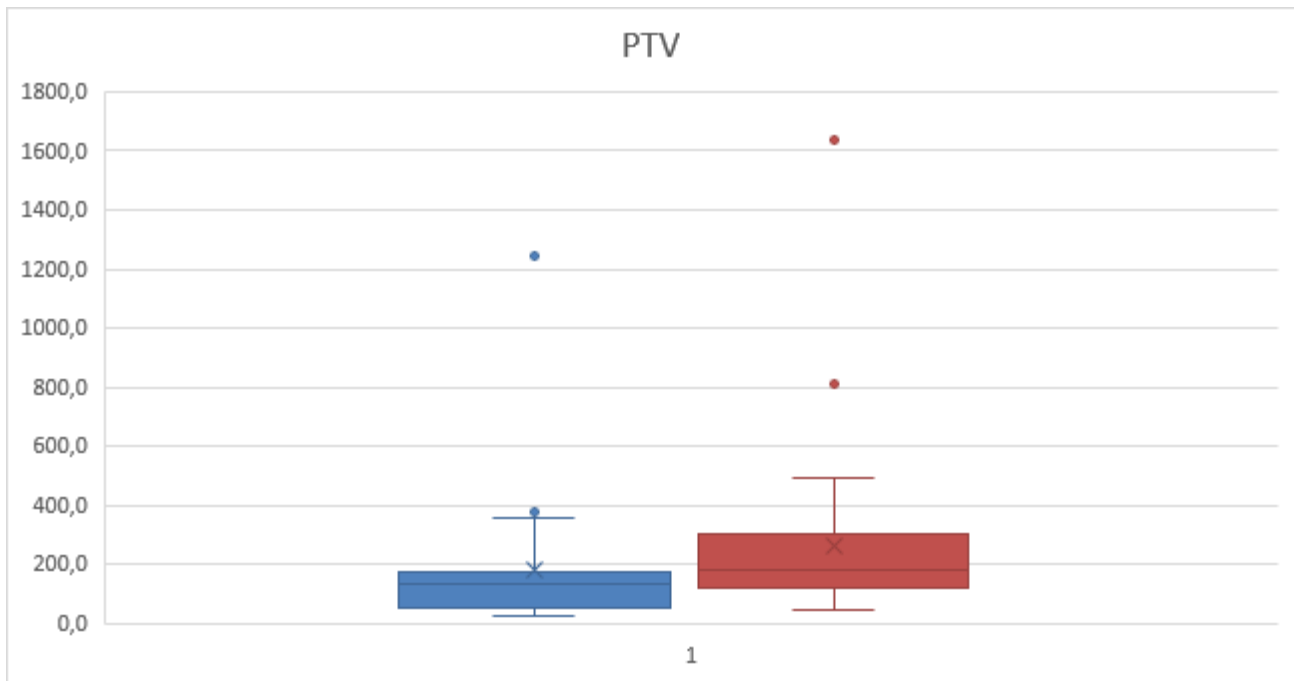
Εικόνα 6: Σύγκριση σχεδιασμού όγκου στόχου με και χωρίς την χρήση PET/CT για 31 ασθενείς.

Η Εικόνα 6 απεικονίζει την επίδραση του PET/CT σε ατομικό επίπεδο, δείχνοντας για κάθε ασθενή πώς αλλάζει ο σχεδιασμένος όγκος. Από την Εικόνα 6 αυτό που παρατηρείται εύκολα είναι πως σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών ο σχεδιασμένος όγκος τόσο του PTV όσο και των λεμφαδένων με την χρήση του PET/CT είναι μικρότερος.

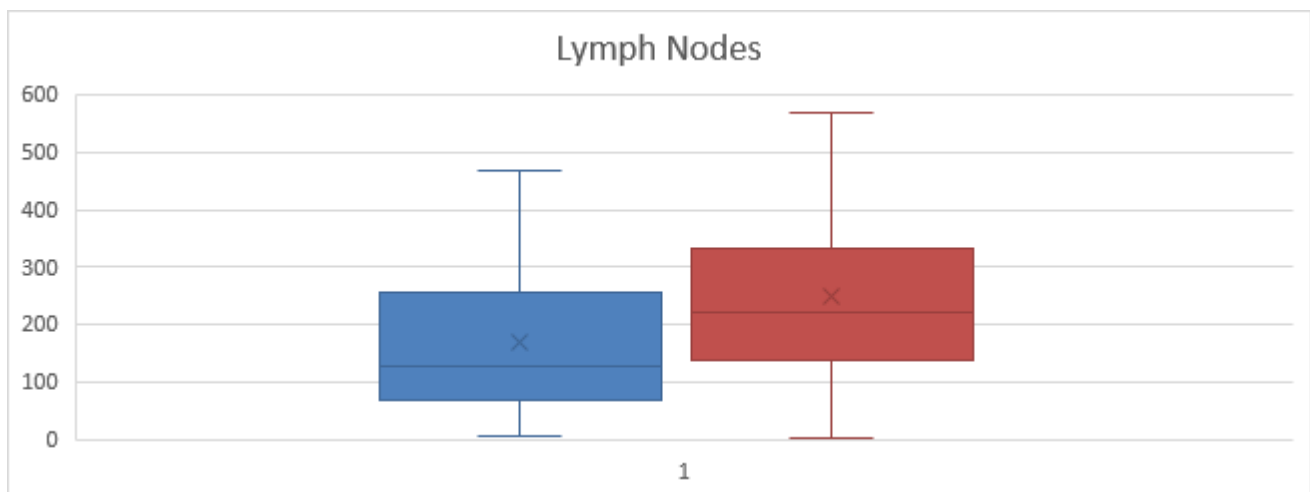


Εικόνα 7: Σύγκριση των μέσων τιμών και των διακυμάνσεων των σχεδιασμένων όγκων για το PTV.

Το ραβδόγραμμα της Εικόνας 7 συγκρίνει τις μέσες τιμές των όγκων-στόχων με και χωρίς PET/CT. Παρατηρείται σαφής μείωση άνω του 30% στις μέσες τιμές των PTV, τόσο στον κύριο όγκο όσο και στους λεμφαδένες, όταν χρησιμοποιείται PET/CT. Οι μπάρες τυπικής απόκλισης καταδεικνύουν μικρότερη διακύμανση στον υπολογισμό των όγκων με PET/CT, ενισχύοντας την υπόθεση περί μεγαλύτερης ακρίβειας και σταθερότητας στη σχεδίαση.



Εικόνα 8: Απεικόνιση της διασποράς και της κατανομής των τιμών PTV με και χωρίς PET/CT.



Εικόνα 9: Απεικόνιση της διασποράς και της κατανομής των τιμών των λεμφαδένων με και χωρίς PET/CT.

Όπως απεικονίζεται στο BoxPlot της Εικόνας 8, οι τιμές των όγκων PTV με PET/CT εμφανίζουν χαμηλότερη διάμεσο και στενότερο εύρος σε σύγκριση με αυτές χωρίς PET/CT. Η παρουσία

λιγότερων εξαιρετικά αποκλινουσών τιμών (outliers) στο PET/CT υποδεικνύει μικρότερη διακύμανση και πιθανώς μεγαλύτερη συνέπεια στον καθορισμό του όγκου-στόχου.

6.5 Συζήτηση

Η ακρίβεια στον καθορισμό του όγκου-στόχου (PTV) αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στην επιτυχημένη εφαρμογή της ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε ότι η χρήση PET/CT οδήγησε σε μείωση των μέσων όγκων PTV κατά 30–36%, τόσο στον κύριο όγκο όσο και στους λεμφαδένες, σε σύγκριση με το σχεδιασμό βασισμένο μόνο σε CT. Αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0,05$), η σταθερή κατεύθυνση της μεταβολής ενισχύει τη δυνητική κλινική σημασία της μεθόδου.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με εκείνα που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία τις τελευταίες δύο δεκαετίες, υποστηρίζοντας τη συμβολή της απεικόνισης PET/CT στον ακριβέστερο προσδιορισμό του όγκου στόχου στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα.

Ο **De Ruyscher et al. (2005)** κατέδειξε ότι η χρήση FDG-PET επηρέασε σημαντικά τον ακτινοθεραπευτικό σχεδιασμό, με αποτέλεσμα **αλλαγή στη λεμφαδενική στόχευση σε ποσοστό έως και 38%** των ασθενών. Παρόμοια, στη δική μας μελέτη, ο μέσος λεμφαδενικός PTV μειώθηκε κατά **31%**, γεγονός που υποδηλώνει ότι το PET/CT μπορεί να συμβάλλει στην **αποφυγή υπερεκτίμησης των λεμφαδενικών περιοχών**.

Την ίδια χρονιά, ο **Nestle et al. (2005)** σύγκρινε διάφορες τεχνικές delineation με βάση PET/CT και διαπίστωσε ότι η χρήση συγκεκριμένων SUV thresholds (π.χ. 2.5 ή 40% του SUVmax) οδηγεί σε **πιο συνεπή και μικρότερα PTV**, σε σχέση με το συμβατικό CT-based planning. Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με τα δικά μας αποτελέσματα, όπου η χρήση PET/CT συνοδεύτηκε από **μειωμένη διακύμανση των όγκων στόχων**.

Ο **van Baardwijk et al. (2007)**, σε μια μελέτη με αντιπαραβολή PET auto-contours και ιστοπαθολογικών δεδομένων, ανέδειξε ότι η **χρήση PET/CT οδηγεί σε πιο ρεαλιστική αποτύπωση του όγκου σε σύγκριση με τη CT**, γεγονός που επιβεβαιώνει τη **βιολογική εγκυρότητα** της τεχνικής.

Η ανασκόπηση των **Ung et al. (2011)**, η οποία ανέλυσε 18 κλινικές μελέτες, κατέληξε ότι η ενσωμάτωση FDG-PET/CT στον ακτινοθεραπευτικό σχεδιασμό οδηγεί σε **μείωση του GTV κατά 20–40%**, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος υποθεραπείας (under-treatment). Η **μείωση 36% που παρατηρήθηκε στη δική μας μελέτη** τοποθετείται εντός αυτού του εύρους, επιβεβαιώνοντας τη γενικευμένη τάση.

Ο **Callahan et al. (2013)** εισήγαγε τη χρήση **4DPET/CT**, η οποία λαμβάνει υπόψη την αναπνευστική κίνηση του ασθενούς, προκειμένου να αποτυπωθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η πραγματική χωροταξική θέση του όγκου. Αν και η δική μας μελέτη δεν περιλάμβανε 4D τεχνικές, η εργασία αυτή τονίζει τη σημασία της τεχνολογικής εξέλιξης για την αποφυγή “γεωγραφικών αστοχιών”.

Η **μετα-ανάλυση των Hallqvist et al. (2017)** επαλήθευσε ότι η PET/CT βελτιώνει την **ακρίβεια του delineation** και μειώνει την **ενδο- και διαπαρατηρητική μεταβλητότητα**. Η παρούσα εργασία παρατηρεί χαμηλότερη διασπορά όγκων με χρήση PET/CT, στοιχείο που υποστηρίζει αυτό το εύρημα.

Τέλος, η σύγχρονη μελέτη των **Zhang et al. (2024)** συνέκρινε PET/MRI με PET/CT και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η **PET/MRI οδήγησε σε ακόμη μικρότερους GTV**, γεγονός που ενισχύει την ιδέα ότι η πρόοδος στην πολυτροπική απεικόνιση μπορεί να προσφέρει ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια στον καθορισμό του PTV στο μέλλον.

A/A	Μελέτη	Έτος	Πληθυσμός / Είδος	Τεχνική	Κύρια Ευρήματα	Συμπέρασμα
1	De Ruyscher et al. (32)	2005	102 ασθενείς	FDG-PET για λεμφαδενική στόχευση	Αλλαγή στόχευσης 38% σε περιπτώσεων PET οδηγεί σε μικρότερους GTV	PET/CT μεταβάλλει σημαντικά το RT πεδίο
2	Nestle et al. (33)	2005	Σύγκριση τεχνικών	SUV-based delineation (π.χ. 2.5, 40% SUVmax)	PET οδηγεί σε μικρότερους GTV	Απαιτείται standardization
3	van Baardwijk et al. (34)	2007	15 ασθενείς	PET auto-contouring vs ιστολογία	PET/CT πιο κοντά στην παθολογική “αλήθεια”	Βελτιώνει ακρίβεια GTV
4	Nehmeh& Erdi(35)	2008	Ανασκόπηση	Respiratory motion στο PET/CT	Αναπνευστική κίνηση μετακινεί τον όγκο έως 2–3 cm	Motion correction είναι κρίσιμο
5	Ung et al.(36)	2011	18 μελέτες	Systematic review PET/CT vs CT	20–40% μείωση GTV	PET/CT αυξάνει την ακρίβεια
6	Callahan et al. (37)	2013	16 ασθενείς	4D PET/CT (MIP)	Μείωση σφαλμάτων λόγω αναπνοής	4DPET προσφέρει πιο ασφαλή GTV
7	Hallqvist et al. (38)	2017	9 μελέτες	PET-GTV στον RT σχεδιασμό	Μικρότερο GTV, μείωση interobserver variability	Υποστηρίζει PET/CT ως ρουτίνα
8	Leung et al. (39)	2020	AI μελέτη	DL-based segmentation σε PET	Dice score > 0.85 (υψηλή ακρίβεια)	Το AI μπορεί να υποστηρίζει το contouring
9	Zhang et al. (40)	2024	PET/MRI vs PET/CT	Πολυτροπική απεικόνιση	Μικρότεροι GTV με PET/MRI	PET/MRI = τεχνολογία αιχμής
10	Παρούσα Μελέτη	2025	31 ασθενείς	PET/CT vs CT	-36% PTV όγκου, -31% λεμφαδένες, $p > 0.05$	Τάση μείωσης, όχι στατιστικά σημαντική

6.6 Συμπεράσματα

Η ενσωμάτωση της τεχνολογίας PET/CT στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του πνεύμονα συμβάλλει ουσιαστικά στη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής ακρίβειας. Στην παρούσα μελέτη, καταγράφηκε συστηματική μείωση των όγκων-στόχων (PTV) κατά μέσο όρο άνω του 30%,

τόσο για τον κύριο όγκο όσο και για τις λεμφαδενικές περιοχές, όταν ενσωματώθηκε η PET/CT στο planning σε σύγκριση με τον σχεδιασμό μόνο με CT.

Αν και οι διαφορές δεν κρίθηκαν στατιστικά σημαντικές, πιθανότατα λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος, η σταθερή κατεύθυνση της μεταβολής, σε συνδυασμό με τη συμφωνία με ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας, υποδεικνύει ισχυρή κλινική σημασία.

Συγκεκριμένα, τα βασικά πλεονεκτήματα της PET/CT που αναδείχθηκαν είναι:

Μείωση του όγκου-στόχου (PTV) κατά μέσο όρο $>30\%$, γεγονός που μπορεί να συμβάλει στη συγκράτηση της ακτινοβολούμενης περιοχής, επιτρέποντας ακριβέστερη στόχευση του κακοήθους ιστού.

Πιθανή ελάττωση της ακτινοβολήσης υγιούς ιστού, όπως φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος, καρδιάς ή οισοφάγου, με άμεση προοπτική μείωσης τοξικότητας.

Ακριβέστερος καθορισμός των λεμφαδενικών περιοχών, με ενδεχόμενη αποφυγή άσκοπης επέκτασης των πεδίων θεραπείας σε μη ενεργούς ιστοπαθολογικά λεμφαδένες.

Εν κατακλείδι, τα ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ευρύτερης ενσωμάτωσης της PET/CT στο θεραπευτικό πρωτόκολλο, ειδικά στις περιπτώσεις όπου η συμβατική CT δεν παρέχει σαφή όρια της νόσου.

Για την πληρέστερη τεκμηρίωση και εφαρμογή της μεθόδου, προτείνονται τα εξής:

Μελέτες με μεγαλύτερο πληθυσμό και πολυκεντρικό σχεδιασμό

- Η αύξηση του δείγματος θα επιτρέψει τη στατιστική ισχύ που απαιτείται για τη διαπίστωση σημαντικών διαφορών.
- Συμμετοχή πολλαπλών κέντρων μπορεί να ενισχύσει την εξωτερική εγκυρότητα και γενίκευση των αποτελεσμάτων.

Ενσωμάτωση προηγμένων τεχνικών PET όπως:

- 4D-PET/CT, που λαμβάνει υπόψη την αναπνευστική κίνηση και μειώνει τα σφάλματα λόγω motionblur, βελτιώνοντας τη χωρική ακρίβεια του όγκου-στόχου.
- Radiomics και τεχνητή νοημοσύνη (AI-based segmentation), που μπορούν να προσφέρουν αυτόματες, επαναλήψιμες και προσαρμοσμένες λύσεις στη delineation με βάση μεγάλο όγκο απεικονιστικών δεδομένων.

Συσχέτιση PET/CT-based σχεδιασμού με τοξικότητα και κλινικά αποτελέσματα

- Μελλοντικές προοπτικές μελέτες πρέπει να εστιάσουν στο αν η μείωση του PTV μεταφράζεται σε:
 - ο Κλινικά καλύτερη ανεκτικότητα της θεραπείας (μικρότερα ποσοστά πνευμονίτιδας, οισοφαγίτιδας, καρδιοπάθειας)
 - ο Υψηλότερα ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου
 - ο Αύξηση της επιβίωσης
- Η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε PET-guided ακτινοθεραπεία θα μπορούσε να προσφέρει σαφείς απαντήσεις στο αν η ακρίβεια οδηγεί σε θεραπευτική βελτίωση, και όχι μόνο σε καλύτερη γεωμετρική απεικόνιση.

Βιβλιογραφία

1. Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(2):133–45.
2. Basic Principles of Computed Tomography Physics and Technical Considerations | Radiology Key [Internet]. [cited 2025 Jan 26]. Available from: https://radiologykey.com/basic-principles-of-computed-tomography-physics-and-technical-considerations/?fbclid=IwY2xjawIDYx1leHRuA2FlbQIxMAABHaYXP7LVRXicvVt iWBT48T76fkK6OSha_DTVXM2QlkkC4kiNJAqX3cxV7g_aem_BkmOM7Emj-Ec65WWyT0DCg
3. Czernin J, Allen-Auerbach M, Nathanson D, Herrmann K. PET/CT in Oncology: Current Status and Perspectives. *Curr Radiol Rep* [Internet]. 2013 Sep 14 [cited 2025 Jan 26];1(3):177–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40134-013-0016-x>
4. schoolphysics::Welcome::[Internet]. [cited 2025 Feb 1]. Available from: https://www.schoolphysics.co.uk/age16-19/Atomic_physics/Xrays/text/CAT_scanning/index.html
5. Townsend DW. Combined PET/CT: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR* [Internet]. 2008 Aug [cited 2025 Feb 1];29(4):232. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2777694/>
6. Basu S, Kwee TC, Surti S, Akin EA, Yoo D, Alavi A. Fundamentals of PET and PET/CT imaging. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2025 Jan 26];1228(1):1–18. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2011.06077.x>
7. El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for Staging; Past, Present and Future. *Semin Nucl Med*. 2018 Jan 1;48(1):4–16.
8. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *IntJMedSci* [Internet]. 2012 Feb 27 [cited 2025 Jan 14];9(3):193. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3298009/>
9. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, Alkadhi H, Baessler B. Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020 Dec 1;11(1).
10. Hatt M, Cheze Le Rest C, Antonorski N, Tixier F, Tankyevych O, Jaouen V, et al. Radiomics in PET/CT: Current Status and Future AI-Based Evolutions. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jan 14];51(2):126–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33509369/>
11. Farwell MD, Pryma DA, Mankoff DA. PET/CT imaging in cancer: Current applications and future directions. *Cancer* [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2025 Jan 26];120(22):3433–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.28860>
12. Bastin KT, Ziaja EL, Kauffmann G, Goer DA, Harness JK, Reiland J. Radiation Therapy. *Breast Cancer Multidiscip Pathways Cancer Care Community* [Internet]. 2022 Oct 24 [cited 2025 Jan 14];87–100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537036/>
13. Kirthi Koushik AS, Harish K, Avinash HU. Principles of Radiation Oncology: A Beams Eye View for a Surgeon. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2025 Jan 26];4(3):255. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3771048/>
14. Gjølsteen AC, Ching BH, Meyermann MW, Prager DA, Murphy TF, Berkey BD, et al. CT, MRI, PET, PET/CT, and Ultrasound in the Evaluation of Obstetric and

- Gynecologic Patients. *SurgClin NorthAm*. 2008Apr 1;88(2):361–90.
15. Paydary K, Seraj SM, Zadeh MZ, Emamzadehfard S, Shamchi SP, Gholami S, et al. The Evolving Role of FDG-PET/CT in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Breast Cancer. *Mol Imaging Biol* [Internet]. 2019 Feb 15 [cited 2025 Jan 11];21(1):1–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11307-018-1181-3>
 16. Owens C, Hindocha S, Lee R, Millard T, Sharma B. The lung cancers: staging and response, CT, 18F-FDG PET/CT, MRI, DWI: review and new perspectives. *Br J Radiol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Jan 11];96(1148). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37097296/>
 17. Albano D, Dondi F, Paderno A, Nocivelli G, Maddalo M, Magrini SM, et al. 18F-FDG-PET/CT in laryngeal cancer: comparison with conventional imaging and prognostic role. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol (English Ed)*. 2021 Jul 1;40(4):229–38.
 18. Fonti R, Conson M, DelVecchio S. PET/CT in radiation oncology. *Semin Oncol*. 2019 Jun 1;46(3):202–9.
 19. Yan D, Chen S, Krauss DJ, Deraniyagala R, Chen P, Ye H, et al. Inter/intra-tumoral dose response variations assessed using FDG-PET/CT feedback images: Impact on tumor control and treatment dose prescription. *Radiother Oncol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jan 11];154:235–42. Available from: <http://www.thegreenjournal.com/article/S0167814020308276/fulltext>
 20. Mahajan A, Cook G. Clinical Applications of PET/CT in Oncology. *Basic Sci PET Imaging* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Jan 26];429–50. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-40070-9_18
 21. Fahey FH. Instrumentation in positron emission tomography. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003 Nov 1;13(4):659–69.
 22. Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemarignier C, Vercellino L, De Margerie-Mellon C, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Oct 1;97(10):1003–17.
 23. Covington MF, Koppula BR, Fine GC, Salem AE, Wiggins RH, Hoffman JM, et al. PET-CT in Clinical Adult Oncology: II. Primary Thoracic and Breast Malignancies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Jan 14];14(11):2689. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9179296/>
 24. Salem AE, Shah HR, Covington MF, Koppula BR, Fine GC, Wiggins RH, et al. PET-CT in Clinical Adult Oncology: I. Hematologic Malignancies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jan 14];14(23). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36497423/>
 25. Dona Lemus OM, Cao M, Cai B, Cummings M, Zheng D. Adaptive Radiotherapy: Next-Generation Radiotherapy. *Cancers* 2024, Vol 16, Page 1206 [Internet]. 2024 Mar 19 [cited 2025 Jan 26];16(6):1206. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/6/1206/htm>
 26. Giammarile F, Castellucci P, Dierckx R, Estrada Lobato E, Farsad M, Hustinx R, et al. Non-FDG PET/CT in Diagnostic Oncology: a pictorial review. *Eur J Hybrid Imaging* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jan 26];3(1):1–46. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s41824-019-0066-2>
 27. Freesmeyer M, Gühne F, Drescher R, Winkens T, Gassler N, Seifert P. Multimodal Characterization of a PSMA-Positive Thyroid Nodule Using 68Ga-PSMA and 124Iodine PET/USF use on Imaging. *Diagnostics* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Jan 14];12(2):472. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8870750/>
 28. Pianou NK, Stavrou PZ, Vlontzou E, Rondogianni P, Exarhos DN, Datseris E. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using

- 18F-PSMA PET/CT. Hell J Nucl Med [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 11];22(1):6–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843003/>
29. Queiroz MA, Kubik-Huch RA, Hauser N, Freiwald-Chilla B, von Schulthess G, Froehlich JM, et al. PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison. Eur Radiol [Internet]. 2015 Aug 22 [cited 2025 Jan 14];25(8):2222–30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-015-3657-8>
30. Singnurkar A, Poon R, Metser U. Comparison of 18F-FDG-PET/CT and 18F-FDG- PET/MR imaging in oncology: a systematic review. Ann Nucl Med [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jan 11];31(5):366–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353197/>
31. Paparo F, Piccazzo R, Cevasco L, Piccardo A, Pinna F, Belli F, et al. Advantages of percutaneous abdominal biopsy under PET-CT/ultrasound fusion imaging guidance: a pictorial essay. Abdom Imaging [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 Jan 14];39(5):1102–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24777592/>
32. De Ruyscher D, Wanders S, Minken A, Lumens A, Schiffelers J, Stultiens C, et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: A planning study. Radiother Oncol [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2025 Aug 5];77(1):5–10. Available from: <https://www.thegreenjournal.com/action/showFullText?pii=S016781400500215X>
33. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig ; Dirk, Rübe C, et al. Comparison of Different Methods for Delineation of 18 F-FDG PET-Positive Tissue for Target Volume Definition in Radiotherapy of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer.
34. van Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, Buijsen J, Wanders S, Hochstenbag M, et al. PET-CT-Based Auto-Contouring in Non-Small-Cell Lung Cancer Correlates With Pathology and Reduces Interobserver Variability in the Delineation of the Primary Tumor and Involved Nodal Volumes. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2025 Aug 5];68(3):771–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17398018/>
35. Nehmeh SA, Erdi YE. Respiratory Motion in Positron Emission Tomography/Computed Tomography: A Review. Semin Nucl Med [Internet]. 2008 May [cited 2025 Aug 5];38(3):167–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18396177/>
36. Ung YC, Bezjak A, Coakley N, Evans WK. Positron Emission Tomography with 18 Fluorodeoxyglucose in Radiation Treatment Planning for Non-small Cell Lung Cancer A Systematic Review. 2010 [cited 2025 Aug 5]; Available from: http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.
37. Callahan J, Kron T, Schneider-Kolsky M, Dunn L, Thompson M, Siva S, et al. Validation of a 4D-PET Maximum Intensity Projection for Delineation of an Internal Target Volume. Int J Radiat Oncol [Internet].

2013 Jul 15 [cited 2025 Aug 5];86(4):749–54. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S036030161300254X>

38. Hallqvist A, Alverbratt C, Strandell A, Samuelsson O, Björkander E, Liljegren A, et al. Systematic review Positron emission tomography and computed tomographic imaging (PET/CT) for dose planning purposes of thoracic radiation with curative intent in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 5];123:71–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2017.02.011>
39. Leung KH, Marashdeh W, Wray R, Ashrafinia S, Pomper MG, Rahmim A, et al. A physics-guided modular deep-learning based automated framework for tumor segmentation in PET. *Phys Med Biol* [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2025 Aug 5];65(24):245032. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab8535>
40. Zhang M, Liu Z, Yuan Y, Yang W, Cao X, Ma M, Han B. Head-to-head comparison of 18F-FDG PET/CT and 18F-FDG PET/MRI for lymph node metastasis staging in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Diagn Interv Radiol*. 2024 Mar 6;30(2):99-106. doi: 10.4274/dir.2023.232280. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38291975; PMCID: PMC10916527.