ΚΕΦΑΛΑΙΟ

1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Γενικότητες

1.2 Ιστορία της Ποζιτρονικής Τομογραφίας

1.3 Το Μέλλον της Ποζιτρονικής Τομογραφίας

1 ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η Ποζιτρονική Τομογραφία (PET, Positron Emission Tomography) είναι μία τομογραφική τεχνική, γνωστή εδώ και πολλά χρόνια, η οποία όμως εισέβαλε σχετικά πρόσφατα, τη δεκαετία του 1990, πολύ δυναμικά, στην κλινική πράξη. Είναι μία τεχνική που εξ ορισμού είναι αντικείμενο της ειδικότητας της Πυρηνικής Ιατρικής, αφού για την εφαρμογή της είναι αναγκαία η χρήση ραδιοϊσοτόπων και συγκεκριμένα ραδιοφαρμάκων που εκπέμπουν ποζιτρόνια. Είναι πιο χρήσιμη και πολύ πιο ακριβή από την απλούστερη τομογραφική τεχνική της Πυρηνικής Ιατρικής την SPECT και γι' αυτό η τελευταία δικαίως χαρακτηρίζεται ως poor man's PET, δηλαδή ως η Ποζιτρονική Τομογραφία του "πτωχού" ανθρώπου, όπως ήδη αναφέρθηκε.

Το ποζιτρόνιο ανακαλύφθηκε από τον C. Anderson, το 1932, ο οποίος διαπίστωσε, στην πορεία των κοσμικών ακτίνων, σε θάλαμο νεφώσεως (Wilson) που βρισκόταν σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο, την ύπαρξη σωματιδίων μικρής μάζας (όπως αυτή του ηλεκτρονίου), με θετικό ηλεκτρικό φορτίο. Την ύπαρξη των ποζιτρονίων είχε προηγουμένως περιγράψει θεωρητικά ο Paul Dirac.

Τι παρέχει η Ποζιτρονική Τομογραφία; Μία μεταβολική απεικόνιση των οργάνων (η οποία συμπληρώνει την ανατομική απεικόνιση), σε μοριακό επίπεδο (Phelps 2000). Γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως μοριακή απεικόνιση (molecular imaging).

Η ιστορία και η εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων της Πυρηνικής Ιατρικής είναι συνοπτικά η εξής: Αρχικά, στη δεκαετία του 1950, χρησιμοποιήθηκε ο γραμμικός σπινθηρογράφος. Την επόμενη δεκαετία εισήχθη στην κλινική πράξη η γ-camera στην οποία, αργότερα, προστέθηκαν τομογραφικές ικανότητες (SPECT). Οι τομογραφικές αυτές ικανότητες της Πυρηνικής Ιατρικής εξελίχθησαν και κατέληξαν στην Ποζιτρονική Τομογραφία (PET) κατά τρόπο αντίστοιχο με αυτόν με τον οποίον οι παλαιές τομογραφικές τεχνικές της ακτινολογίας εξελίχθηκαν στην Αξονική Τομογραφία.

Οι κυριότερες κλινικές εφαρμογές της Ποζιτρονικής Τομογραφίας αναφέρονται στην Ογκολογία (Delbecke 1999). Άλλες εφαρμογές αφορούν στην Καρδιολογία, στη Νευρολογία και στις λοιμώξεις ενώ τελευταία διαφαίνεται η προοπτική χρήσης της Ποζιτρονικής Τομογραφίας για τη μελέτη και την αντιμετώπιση του κρίσιμου προβλήματος της εξάρτησης από φαρμακευτικές ουσίες (Fowler και Volkow 1998). Ίσως με την Ποζιτρονική Τομογραφία γίνεται μία πολύ σημαντική προσέγγιση του προβλήματος αυτού, από την καθαρά ιατρική πλευρά του, σε επίπεδο βασικών ιατρικών επιστημών, από την ειδικότητα της Πυρηνικής Ιατρικής.

Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες εφαρμογές της Ποζιτρονιακής Τομογραφίας είναι η in vivo απεικόνιση της έκφρασης των θεραπευτικών γονιδίων, η οποία παρέχει μιαν αντικειμενική, ακριβή και παραστατική τεχνική ελέγχου και παρακολούθησης της επιτυχίας ή μη της γονιδιακής θεραπείας και μελετάται, προς το παρόν, σε ζώντα πειραματόζωα, αλλά αναμένεται ότι σε διάστημα λίγων ετών θα αποτελεί αντικείμενο κλινικής μελέτης και έρευνας και στον άνθρωπο, αφού ήδη έγιναν προκαταρκτικές μελέτες, όπως περιγράφεται στο Κεφάλαιο 20 του βιβλίου αυτού.

Η κλινική χρήση της Ποζιτρονικής Τομογραφίας κυρίως στην Ογκολογία (περίπου κατά 80%) οφείλεται κυρίως σε δύο λόγους:

α) Τη μεγάλη επίδραση της Ποζιτρονικής Τομογραφίας στη διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου καθώς και στην περαιτέρω θεραπευτική αγωγή του αρρώστου, όπως εξηγείται λεπτομερέστερα παρακάτω και

β) Τις αποφάσεις των αρμόδιων κρατικών αρχών των ΗΠΑ (CMS), της Ελβετίας, Γερμανίας,

Ισπανίας και άλλων κρατών και των ιδιωτικών ασφαλιστικών εταιρειών να καλύπτουν τις σημαντικές δαπάνες της Ποζιτρονικής Τομογραφίας σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως αναγράφεται παρακάτω (Κεφάλαιο 8).

Η Ποζιτρονική Τομογραφία προσεγγίζει, κατά επιστημονικό τρόπο, την προσωπικότητα και τη συμπεριφορά του ανθρώπου σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις, περισσότερο από κάθε άλλη απεικονιστική τεχνική της Ιατρικής ή ίσως ακόμα και από κάθε άλλη παρακλινική εξέταση. Ψυχικές παθήσεις, όπως η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια, καταστάσεις εξάρτησης από φαρμακευτικές ουσίες (κοκαΐνη, οπιοειδή, έκσταση κ.ά.), το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, αλλά ακόμα και χαρακτηριστικές στάσεις (attitudes) φυσιολογικών ή μη ατόμων, όπως διαταραχές της προσωπικότητας (Simeon, Guralnick, Hazlett et al 2000), σεξουαλικές λειτουργίες (Bocher, Chisin, Parag et al 2001, Whipple – Beverly, Komisaruk – Barry et al 2002), το γέλιο (Iwase, Ouchi, Okada et al 2002), η αντίληψη της μουσικής (Platel, Price, Baron et al 1997) και άλλα μελετώνται με Ποζιτρονική Τομογραφία. Όπως είναι φυσικό, ένα γενικό βιβλίο αναφοράς στην κλινικά εφαρμοσμένη Ποζιτρονική Τομογραφία θα εστιαστεί κυρίως στη χρησιμότερη εφαρμογή της, την Ογκολογία, η οποία θα αναπτυχθεί περισσότερο στο βιβλίο αυτό. Επίσης θα αναπτυχθούν εν συντομία οι φυσικές αρχές στις οποίες στηρίζεται η Ποζιτρονική Τομογραφία, τα όργανα και τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται σ' αυτήν και οι εφαρμογές της στις λοιμώξεις και φλεγμονές, στην Καρδιολογία και τη Νευρολογία και επίσης θα μνημονευθεί η συμβολή της στην ιατρική μελέτη του σημαντικού προβλήματος της χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών ("νόμιμων" όπως το οινόπνευμα και η νικοτίνη και "μη νόμιμων" όπως η μαριχουάνα και τα οπιοειδή) καθώς και στην παρακολούθηση της γονιδιακής θεραπείας.

Στην Ποζιτρονική Τομογραφία χρησιμοποιούνται συνήθως ως ραδιονουκλίδια στοιχεία τα οποία υπάρχουν φυσιολογικά στον ανθρώπινο οργανισμό (και μάλιστα σε υψηλές συγκεντρώσεις) όπως ο άνθρακας, το οξυγόνο, το άζωτο και κυρίως το φθόριο, ως υποκατάστατο του υδρογόνου σε ορισμένα ραδιοφάρμακα και ως ραδιοφάρμακο κυρίως το ανάλογο της γλυκόζης, η FDG.

Στην Ποζιτρονική Τομογραφία υπερτερούν, σε σύγκριση με τις άλλες προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές, τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα, στη διάγνωση και παρακολούθηση νεοπλασμάτων. Επίσης, τεχνικά, υπερτερεί η διακριτική ικανότητά της.

Στην Ποζιτρονική Τομογραφία ποσοτικοποιούνται εύκολα οι μεταβολικές επεξεργασίες. Το κύριο ραδιοφάρμακο, η ^{18}F-FDG, μιμείται τη συμπεριφορά της γλυκόζης αλλά μέσα στο κύτταρο "παγιδεύεται" και δεν διασπάται σε CO_2 και H_2O, όπως η γλυκόζη και γι' αυτό αυξάνει η συγκέντρωσή της.

Όπως συμβαίνει και με τις ανιχνευτικές συσκευές της γ-camera, στα PET scanners, οι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της εικόνας είναι κυρίως η διακριτική ικανότητα και η ομοιομορφία της στο μελετώμενο πεδίο, η ευαισθησία, η εξασθένιση και η διόρθωσή της, ο θόρυβος υποστρώματος (από σκεδαζόμενα και τυχαία φωτόνια), οι δυνατότητες λήψης δεδομένων χωρίς κορεσμό του ρυθμού δόσης και οι περιορισμοί που επιβάλλει η ανάγκη ακτινοπροστασίας του αρρώστου (Budinger 1998). Όλα αυτά θα συζητηθούν λεπτομερέστερα στη συνέχεια.

Η ανίχνευση φωτονίων 511 KeV με γ-cameras κατέστη δυνατή χάρη στην κατασκευή νέων κατευθυντών, παχύτερων κρυστάλλων NaI(Tl) και αναβαθμισμένων ηλεκτρονικών συστημάτων. Έτσι αναπτύχθηκε η τεχνολογία Ποζιτρονικής Τομογραφίας για απεικόνιση με γ-camera. Με την τεχνολογία αυτή μελετάται ό,τι ακριβώς και με την Ποζιτρονική Τομογραφία (με τους περιορισμούς που οφείλονται στη λιγότερο ευαίσθητη τεχνολογία), δηλαδή παράγονται εικόνες μεταβολισμού της γλυκόζης, αιματικής ροής, περιοχικής αιμάτωσης διαφόρων οργάνων κ.ά.

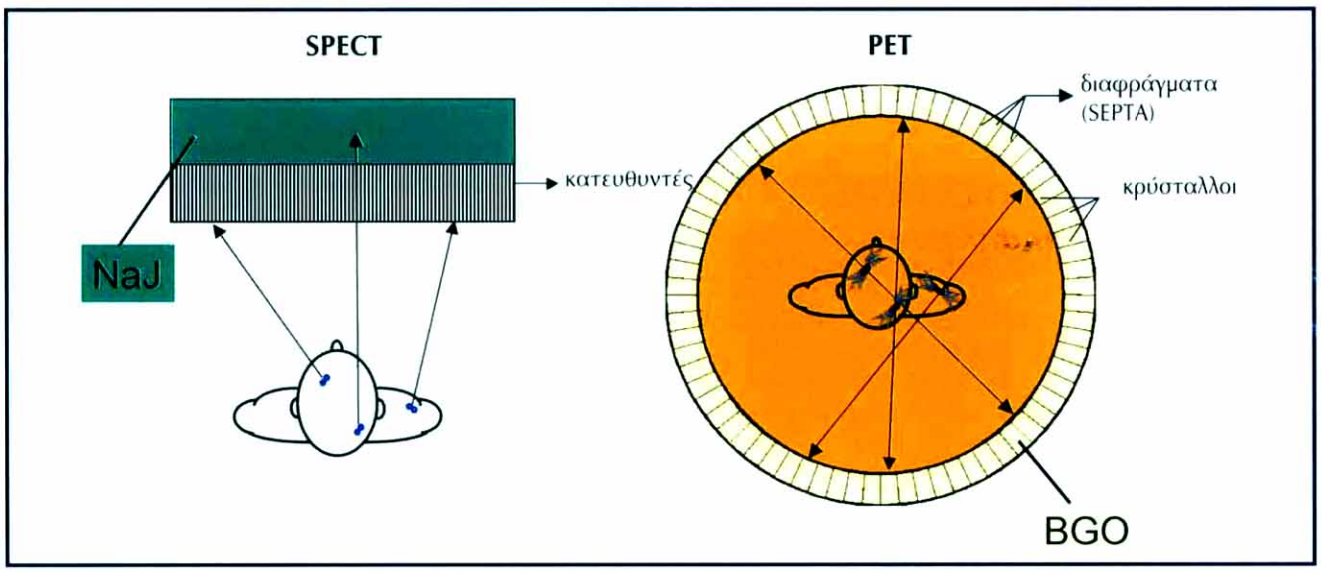
Η τεχνολογία SPECT, ως καθιερωμένη και γνωστή, δεν θα αναλυθεί. Απλά, στο **Σχήμα 1.1** παρουσιάζονται σχηματικά οι συνθήκες καταγραφής φωτονίων στην SPECT και την PET.

Η Ποζιτρονική Τομογραφία, ως απεικονιστική τεχνική της Πυρηνικής Ιατρικής, έχει τα εξής χαρακτηριστικά:

- Ο τρόπος για τη λήψη των δεδομένων και την ανακατασκευή της εικόνας γίνεται, όπως περιγράφεται παρακάτω, με ειδικό για την καταγραφή των ποζιτρονίων τρόπο
- Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται εκπέμπουν ποζιτρόνια και είναι συνήθως πολύ βραχύβια.

Κατά τα λοιπά, αποτελεί απλά και μόνο μία εξέλιξη της εδώ και πολλά χρόνια καθιερωμένης τομογραφικής τεχνικής της Πυρηνικής Ιατρικής, της SPECT.

Ευτυχή συγκυρία για τη συγγραφή του βιβλίου αυτού αποτελεί η πρόσφατη λεπτομερής και τεκμηριωμένη δημοσίευση των Gambhir, Czenin, Scwimmer et al (2001), η οποία περιλαμβάνει και αναλύει τη βιβλιογραφία των εφαρμογών της Ποζιτρονικής Τομογραφίας στην Ογκολογία, τη



ΣΧΗΜΑ 1.1

Η καταγραφή των φωτονίων στην SPECT και την PET. *(Τροποποιημένο από: Siemens Medical Systems, David Yeung, Hong Kong Sanatorium Hospital).*

Νευρολογία και την Καρδιολογία με FDG, βασιζόμενη σε 474 αξιόλογες και σωστά επιλεγμένες πρωτότυπες εργασίες, οι οποίες δημοσιεύθηκαν μέχρι το Δεκέμβριο του 2000. Η δημοσίευση αυτή αναγράφεται με τα πλήρη στοιχεία της μόνο στη Γενική Βιβλιογραφία και όχι στην Ειδική Βιβλιογραφία κάθε κεφαλαίου όπου αναφέρεται.

Οι συγγραφείς του βιβλίου αυτού στηρίχτηκαν πολύ στην παραπάνω δημοσίευση, την οποία χρησιμοποίησαν εκτεταμένα και η οποία τους έδωσε τη δυνατότητα να αναφερθούν συγκεντρωτικά στα μέχρι του τέλους του 2000 αποτελέσματα, σε πολλές χιλιάδες αρρώστους, κυρίως όσον αφορά στην ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια της FDG–PET (σε πολλές περιπτώσεις συγκριτικά προς την αξονική τομογραφία). Γι' αυτό επικέντρωσαν περισσότερο την προσοχή τους σε πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις (μέχρι το Δεκέμβριο του 2003) καθώς και σε άλλα, πλην της FDG, ραδιοφάρμακα.

Οι ενδείξεις εφαρμογής της PET, αλλά και γενικά η τεκμηρίωση των απόψεων που αναγράφονται στο βιβλίο αυτό, αποτελούν ένα σωστό και σταθμισμένο (κατά την κρίση των συγγραφέων) συγκερασμό των απόψεων της διεθνούς βιβλιογραφίας και πιο συγκεκριμένα:

- Των εκλεκτών δημοσιεύσεων οι οποίες αναγράφονται στη Γενική Βιβλιογραφία που απετέλεσαν τον κορμό του βιβλίου αυτού (και που δεν γίνεται επιμέρους αναφορά τους στην ειδική βιβλιογραφία που ακολουθεί κάθε κεφάλαιο)
- Διαφόρων άρθρων κυρίως ανασκόπησης και προσφάτων δημοσιεύσεων (τα οποία αναφέρονται στην ειδική βιβλιογραφία που ακολουθεί τα επί μέρους κεφάλαια του βιβλίου αυτού), καθώς και απόψεων οι οποίες παρουσιάζονται σε διάφορα συνέδρια.

Η Ποζιτρονική Τομογραφία είναι χρήσιμη και πραγματικά αναντικατάστατη μόνο όταν εφαρμόζεται σύμφωνα με τις σωστές ενδείξεις, οι οποίες άλλωστε έχουν καθορισιεί λεπτομερώς από τις κρατικές αρχές υγείας διαφόρων κρατών, από ιδιωτικά ασφαλιστικά ταμεία και από αποφάσεις ομοφωνίας (consensus) ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων καθώς και από διακεκριμένους ιατρούς που ασχολούνται επί πολλά χρόνια με την Ποζιτρονική Τομογραφία. Η σωστή εφαρμογή της Ποζιτρονικής Τομογραφίας είναι απαραίτητη για την επιτυχία και την οικονομική επιβίωσή της, λαμβανομένου υπόψη του υψηλού κόστους της. Ωστόσο, παρά το υψηλό κόστος, η σωστή εφαρμογή της επιφέρει μείωση των δαπανών που θα απαιτούσαν οι λοιπές προηγμένες, μη επεμβατικές και επεμβατικές τεχνικές, για την εξίσου επιτυχή αντιμετώπιση των αρρώστων (Κεφάλαια 18 και 19).

Με τις παραπάνω σκέψεις αποφασίστηκε να αναγραφούν πρώτα σε κάθε υποκεφάλαιο κλινικών εφαρμογών της Ποζιτρονικής Τομογραφίας οι ενδείξεις της, εφόσον αυτές έχουν καθοριστεί σαφώς. Άλλωστε, οι ενδείξεις αυτές είναι αρκετά ευρείες και με την εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης, της κλινικής παρατήρησης, της τεχνολο-

γίας και κυρίως της παραγωγής νέων ραδιοφαρμάκων, συνεχώς επεκτείνονται.

2 Ιστορια της Ποζιτρονικης Τομογραφιας

Η ιστορία της Ποζιτρονικής Τομογραφίας περιλαμβάνει μία σειρά τεχνολογικών επιτυχιών και προόδων (Nutt 2002) εδώ και περισσότερο από μισό αιώνα. Η αρχική ιδέα (1950) ήταν ότι η χρήση της ακτινοβολίας εξουδετέρωσης, μετά από εκπομπή ποζιτρονίων, θα βελτίωνε την εικόνα των όγκων και άλλων παθολογικών καταστάσεων του εγκεφάλου. Το αρχικό scanner ποζιτρονίων χρησιμοποιούσε δύο ανιχνευτές NaI(Tl) τον ένα απέναντι από τον άλλο, δηλαδή σε γωνία 180° μεταξύ τους. Στη συνέχεια (δεκαετία 1960) για να αυξηθεί η ευαισθησία, χρησιμοποιήθηκαν περισσότεροι ανιχνευτές. Την επόμενη δεκαετία (1970) κατασκευάστηκαν συσκευές με τομογραφικές ικανότητες. Θεωρείται ότι η ιστορία της απεικόνισης με τη χρήση ποζιτρονίων άρχισε πριν από περίπου 30 χρόνια από τον Brownell και τους συνεργάτες του με την κατασκευή μίας γ-camera με πολλούς κρυστάλλους NaI (Tl), με διπλή κεφαλή και καταγραφικά συστήματα για μετρήσεις σύμπτωσης (Brownell και Burnham 1973, Bruncham και Brownell 1972). Οι σημαντικότατες αυτές πρόοδοι έγιναν κυρίως στο Massachusetts General Hospital στις ΗΠΑ. Με το κατάλληλο λογισμικό (filtered back projection) κατασκευάστηκαν τριών ειδών τομογραφικές εικόνες: Εικόνα εκπομπής, εικόνα διέλευσης και διορθωμένη (για εξασθένιση – απορρόφηση) εικόνα εκπομπής. Τότε καθιερώθηκε ο όρος PET. Συγχρόνως αναπτύχθηκαν και οι άλλες αντίστοιχες μορφολογικές τεχνικές, αρχικά η αξονική τομογραφία (CT) και στη συνέχεια η μαγνητική τομογραφία (MRI), οι οποίες τέθηκαν συντομότερα από την PET σε κλινική χρήση. Αντίθετα η Ποζιτρονική Τομογραφία χρησιμοποιήθηκε μέχρι τη δεκαετία του 1990 περισσότερο στην κλινική έρευνα και μόλις πριν από δέκα χρόνια περίπου καθιερώθηκε στην κλινική πράξη.

Η ιστορία της Ποζιτρονικής Τομογραφίας περιλαμβάνει και την ιστορία της ανάπτυξης των ραδιοφαρμάκων της. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε ^{15}O (ως οξυγόνο, μονοξείδιο και διοξείδιο του άνθρακα). Από τα μέσα της δεκαετίας του 1970 διατέθηκαν και άλλα ραδιονουκλίδια (^{11}C, ^{13}N και ^{18}F). Μεγάλη ώθηση στην PET έδωσε η παρασκευή της ^{18}F-FDG (^{18}F-2-fluorodeoxy-D-glucose), με την οποία μελετάται ο μεταβολισμός διαφόρων οργάνων. Έκτοτε, συνεχώς παρασκευάζονται νέα ραδιοφάρμακα.

Στη συνέχεια κατασκευάσθηκαν οι ανιχνευτές τύπου δακτυλίου (ring). Από το 1950 μέχρι σήμερα, η διακριτική ικανότητα της Ποζιτρονικής Τομογραφίας βελτιώθηκε σημαντικά (σε 4 mm περίπου από 40 mm αρχικά) και η ευαισθησία αυξήθηκε σημαντικά (περίπου 100.000 φορές).

Ο Otto Warburg (Βραβείο Nobel Ιατρικής, 1931) είχε τεκμηριώσει τη σημερινή βιολογική βάση της FDG στην Ογκολογία.

3 Το Μελλον της Ποζιτρονικης Τομογραφιας

Εκτιμάται ότι το μέλλον της Ποζιτρονικής Τομογραφίας θα είναι λαμπρό. Η εκτίμηση αυτή στηρίζεται αφενός μεν στην αναντικατάστατη προσφορά της κυρίως στην Ογκολογία και αφετέρου στην εξελιγμένη και ακόμα εξελισσόμενη τεχνολογία της (όπως αναλύονται παρακάτω).

Ογκολογία

Η συμβολή της Ποζιτρονικής Τομογραφίας στην πρώιμη διάγνωση και σταδιοποίηση νεοπλασμάτων και στον καθορισμό του βαθμού της κακοηθείας τους (grading) υπερτερεί των αντίστοιχων μορφολογικών μεθόδων (CT, MRI, US) αλλά πέραν τούτου η Ποζιτρονική Τομογραφία παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία) αρκετά νωρίς ώστε να είναι δυνατή η μεταβολή του θεραπευτικού σχήματος. Η κάλυψη της υψηλής δαπάνης της Ποζιτρονικής Τομογραφίας από τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας διαφόρων κρατών και από τα ιδιωτικά ασφαλιστικά ταμεία, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί σημαντικό στοιχείο για την οικονομική επιβίωσή της.

Τεχνολογία

Οι αναμενόμενες τεχνολογικές εξελίξεις περιλαμβάνουν κυρίως την εισαγωγή νέων κρυστάλλων και ψηφιακών τεχνικών καταγραφής των φωτονίων, τη διόρθωση της εξασθένισης με άλλες – πλην των εξωτερικών πηγών – τεχνικές, με την εφαρμογή πιο κατάλληλων αλγορίθμων, καθώς και τη μείωση της καταγραφής σκεδαζομένων ή