

Αθήνα, 27/9/2018

ΠΡΟΤΑΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΘΕΜΑ: «Ο ρόλος του υβριδικού συστήματος (PET/CT) στη διαχείριση παιδιατρικών ασθενών: διαγνωστική και προγνωστική αξία της μεθόδου συγκριτικά με άλλες απεικονιστικές τεχνικές»

Υποψήφιος διδάκτωρ: Καλλιβωκάς Σταύρος

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής & Τμήμα Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας – Πυρηνική ιατρική Γ.Ν. Παίδων «Αγία Σοφία»

Λέξεις κλειδιά: Υβριδική Απεικόνιση, ^{18}F -FDGPET/CT, Παιδιατρική, Ογκολογία, Εμπύρετο, Λέμφωμα, Σάρκωμα, Βιοψία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το υβριδικό σύστημα Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET/CT) με χρήση φθοριωμένης ραδιενεργού γλυκόζης (^{18}F -FDG), αποτελεί πλέον μια καταξιωμένη απεικονιστική μέθοδο, η οποία στα μέσα της δεκαετίας του 90' προκάλεσε «επανάσταση» στη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών. Με την ταυτόχρονη εισαγωγή νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων κατά τη δεκαετία του 90', η ποζιτρονική τομογραφία έγινε αμέσως η «goldstandard» μέθοδος για τη σταδιοποίηση και την ανταπόκριση στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin και μη-Hodgkin. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν, η ποζιτρονική τομογραφία ανέδειξε επιπλέον τη μεγάλη προγνωστική της αξία, όσον αφορά στην επιβίωση «overallsurvival» και την περίοδο ελεύθερης νόσου «diseasefreesurvival», στους ασθενείς με λέμφωμα ενώ οι ενδείξεις της επεκτάθηκαν και σε άλλες μη αιματολογικές, νεοπλασματικές νόσους ενηλίκων, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, του ρινοφάρυγγα, του γαστρεντερικού σωλήνα και του ενδομητρίου -εξαρτημάτων, στις γυναίκες.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, μετά από διάφορες τροποποιήσεις (με τελευταία αυτής της μελέτης EuroNet-PHL 2015), υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της ^{18}F -FDGPET/CT, στο λέμφωμα Hodgkin. Στους υπόλοιπους τύπους λεμφωμάτων και στα συχνά και λιγότερο συχνά σαρκώματα της παιδικής και εφηβικής ηλικίας (Ewing/PNET, οστεοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, συνοβιοσάρκωμα, λεκιθικού ασκού, εξαλλαγή νευροϊνώματος), η χρησιμότητά της στη διαχείριση του παιδιατρικού ασθενούς, αν και χωρίς συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες, έχει σαφώς αναδειχθεί από διάφορες μελέτες. Η χρησιμότητά της επίσης στη διερεύνηση και ταυτοποίηση της νόσου μη ογκολογικών παιδιατρικών ασθενών είναι αναμφισβήτητη, αν και ακόμη τεκμηριωμένη μόνο με

μονοκεντρικές-μικρού αριθμού ασθενών μελέτες. Η μεγάλη διαγνωστική και διαφοροδιαγνωστική ισχύς της ποζιτρονικής τομογραφίας με χρήση ^{18}F -FDGPET/CT οφείλεται στο γεγονός ότι αποτελεί μια «λειτουργική» απεικονιστική τεχνική με υψηλή διακριτική ικανότητα και ταυτόχρονη ανατομική πληροφορία, λόγω της ενσωμάτωσής της στα υβριδικά συστήματα, κυρίως με αξονικό τομογράφο.

ΣΚΟΠΟΣ - ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ

- A) Να κατηγοριοποιηθούν οι ενδείξεις της ποζιτρονικής τομογραφίας με βάση την επίπτωσή της στην κλινική εξέλιξη του παιδιατρικού ασθενούς, ανεξαρτήτως νόσου.
- B) Να συσχετισθούν τα ευρήματα της ποζιτρονικής τομογραφίας στον παιδιατρικό ασθενή, με αυτά του υπόλοιπου απεικονιστικού ελέγχου.
- Γ) Να διερευνηθούν τα ευρήματα της ποζιτρονικής τομογραφίας στον παιδιατρικό ασθενή, ως προς την προγνωστική τους αξία.

Η πρωτοτυπία της μελέτης συνίσταται στην υπερθεματική και ολιστική προσέγγιση του ρόλου της ποζιτρονικής τομογραφίας στην παιδιατρική. Η αξιολόγηση του ρόλου της ^{18}F -FDGPET/CT θα γίνει τόσο όσον αφορά τη διαγνωστική όσο και την προγνωστική της αξία ανεξαρτήτως νόσου σε έναν ειδικό πληθυσμό, όπως αυτόν των ογκολογικών ασθενών στο μεγαλύτερο παιδιατρικό Νοσοκομείο της χώρας.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Α) Ο πληθυσμός της μελέτης θα αποτελείται από παιδιατρικούς ασθενείς, από βρέφη έως 17 ετών, οι οποίοι θα έχουν αξιολογηθεί από κλινικούς ιατρούς σε μονάδες τριτοβάθμιας υγείας και θα έχουν παραπεμφθεί για εξέταση ^{18}F -FDGPET/CT, στο Γ.Ν. Παίδων «Αγία Σοφία». Το Γ.Ν. Παίδων «Αγία Σοφία» διαθέτει το υβριδικό σύστημα PET/CT «Discovery 710» της εταιρείας GE, με αξονικό τομογράφο 16 τομών και δύο ειδικούς χώρους, εξοπλισμένους με κρεβάτι, ανάκλινη πολυθρόνα και τηλεόραση, για την καλύτερη ανάπαυση των παιδιών κατά την διάρκεια καθήλωσης του ρ/φ. Η απεικόνιση στα μικρότερα παιδιά εξασφαλίζεται κυρίως με χορήγηση ήπιων κατασταλτικών και ειδικά παιδιατρικά βοηθήματα, «box», για την τοποθέτηση.

Β) Όλοι οι γονείς που προσέρχονται για να υποβάλλουν το παιδί τους σε εξέταση PET/CT στη μονάδα Πυρηνικής Ιατρικής του Γ.Ν. «Παίδων» υπογράφουν έντυπο συγκατάθεσης ανώνυμης χρήσης των δεδομένων για ιατρικούς-ερευνητικούς σκοπούς, αντίγραφο του οποίου θα χρησιμοποιηθεί στην συγκεκριμένη μελέτη.

Γ) Για να επιτευχθούν οι δύο πρώτοι στόχοι της μελέτης, οι εξετάσεις PET/CT θα αξιολογηθούν συγκριτικά με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους και θα ταξινομηθούν ανεξαρτήτως νόσου, σε μεγάλες επιλεγμένες κατηγορίες, σύμφωνα με την σημαντικότερη επίπτωση της εξέτασης στην κλινική εξέλιξη του παιδιατρικού ασθενούς, όπως:

- Διαφοροδιάγνωση

- Σταδιοποίηση και ανάδειξη υποτροπής
- Παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία
- Ανάδειξη καταλληλότερου σημείου βιοψίας

Δ) Για τον τελευταίο προαναφερθέντα στόχο της μελέτης μας, η προγνωστική αξία της εξέτασης PET/CT θα διερευνηθεί με «follow-up» των παιδιατρικών ασθενών, το οποίο θα κυμαίνεται από δύο το λιγότερο παιδιά (που πρόκειται να υποβληθούν σε εξέταση – προοπτική καταγραφή) έως τουλάχιστον πέντε έτη (παιδιά που έχουν ήδη υποβληθεί σε εξέταση με την έναρξη λειτουργίας της Μονάδας Πυρηνικής Ιατρικής του Γ.Ν. «Παιδών»-αναδρομική καταγραφή). Τα δεδομένα «followup» τόσο της προοπτικής όσο και της αναδρομικής καταγραφής θα πρέπει να είναι σαφή και ολοκληρωμένα και γι' αυτό τον λόγο θα αποκλείονται οι ασθενείς που δεν παρακολουθούνται πλέον από τις κλινικές του νοσοκομείου.

Ε) Για την πραγματοποίηση όλων των στόχων, εκτιμάται ότι είναι απαραίτητος ένας πληθυσμός μελέτης τουλάχιστον 300 παιδιατρικών ασθενών. Τα ποσοτικά δεδομένα (δημογραφικά στοιχεία, αριθμός εξετάσεων, έτη επιβίωσης) θα προσδιορισθούν με μέσους όρους ενώ τα ποιοτικά δεδομένα (π.χ. τύπος νοσήματος), με ποσοστά. Για ενδεχόμενη συγκριτική αξιολόγηση των δεδομένων θα χρησιμοποιηθεί βασική στατιστική ανάλυση με «Fischer's exact test» και «Studentt-test».

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Colleran G, Kwatra N, Oberg L, Grant F, et al. How we read pediatric PET/CT: indications and strategies for image acquisition, interpretation and reporting. *Cancer Imaging* 2017; 17:28.
2. Stauss J, Franzius T, Pfluger K, Juergens U, et al. Guidelines for 18-F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. DOI: 10.1007/s00259-008-0826-x.
3. McQuattie S. Pediatric PET/CT imaging: tips and techniques. *J Nucl Med* 2008; 36: 171-178.
4. Shamma A, Lim R, Charron M. Pediatric FDG PET/CT: physiologic uptake, normal variants and benign conditions. *Radiographics* 2009; 29:1467-1486.
5. Kluge R, Kurch L, Georgi T, Metzger M. Current role of FDG-PET in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Semin Nucl Med* 2017; 47: 242-257.
6. Adams HJ, Nievelstein RA, Kwee TC. Role of F-18 FDG in assessing bone marrow involvement in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med* 2013; 27: 146-151.
7. Blokhuis G, Bleeker-Rovers C, Diender M, Oven W, et al. Diagnostic value of FDG-PET/CT in children with fever of unknown origin and unexplained fever during immune suppression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1916-23.
8. Harrison DJ, Parisi MT, Shulkin BL. The role of 18F-FDG PET/CT in pediatric sarcoma. *Semin Nucl Med* 2017; 47: 229-241.
9. Quartaccio N, Fox J, Kuk D, Leonard H, et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow up. *AJR* 2015; 204: 153-160.