



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
του**

**ΣΤΥΛΙΑΝΟΥ ΤΡΟΥΛΑΚΗ**

**«Η απεικόνιση Cherenkov ως πιθανή μέθοδος δοσιμετρίας in situ: Θεωρητική μελέτη/ανασκόπηση της τεχνολογίας απεικόνισης, των προκλινικών μελετών, καθώς και των τρεχουσών κλινικών εφαρμογών της μεθόδου»**

**(Cherenkov imaging as a possible method of in situ dosimetry: A theoretical study/review of imaging technology, preclinical studies and current clinical applications of the method)**

Επιβλέπουσα: Μακροπούλου Μυρσίνη, Ομότιμη Καθηγήτρια ΣΕΜΦΕ - ΕΜΠ,

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μακροπούλου Μυρσίνη, Ομότ. Καθηγ. ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ.

Τσιπολίτης Γεώργιος, Καθηγ. ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ.

Διακάκη Μαρία, Επίκ. Καθηγ. ΣΕΜΦΕ, ΕΜΠ.

**ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2023**

## Ευχαριστίες

Αρχικά , θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια της διπλωματικής μου εργασίας , την κ. Μακροπούλου- Λουκογιαννάκη Μυρσίνη , Ομότιμη καθηγήτρια του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου. Οι πολύτιμες συμβουλές της , οι γνώσεις που μου προσέφερε και οι εποικοδομητικές συζητήσεις που είχαμε , συνέβαλλαν τελικά στην εκπόνηση αυτής της εργασίας. Σέβομαι πραγματικά το χρόνο που διέθεσε για μένα παρά το φόρτο εργασίας και τις οικογενειακές υποχρεώσεις που είχε.

Ακόμα , θα ήθελα να ευχαριστήσω συμφοιτητές και φίλους που όλα αυτά τα χρόνια με στήριζαν και ήταν δίπλα μου σε αυτό το δύσκολο ταξίδι που διένυσα.

Τέλος, η οικογένεια μου δεν έχει σταματήσει ούτε λεπτό να είναι δίπλα μου , σε ότι και αν κάνω στη ζωή μου , τους ευχαριστώ πάρα πολύ και εύχομαι οι κόποι τους και τα χρήματα τους τόσα χρόνια να πιάσουν τόπο.

## Πίνακας Περιεχομένων

Κατάλογος Εικόνων .....	4
Κατάλογος Πινάκων .....	6
Summary .....	7
Περίληψη .....	8
1 Εισαγωγή .....	9
1.1 Εισαγωγή στην έννοια του καρκίνου .....	12
1.2 Είδη θεραπειών του καρκίνου. ....	14
2 Ακτινοβολία Cherenkov .....	15
2.1 Εφαρμογές .....	18
2.2 Οι φυσικές αρχές της ακτινοβολίας Cherenkov .....	20
2.3 Η φυσική της ακτινοβολίας Cherenkov .....	24
2.4 Εμφάνιση του φωτός Cherenkov .....	26
2.5 Χαρακτηριστικά της ακτινοβολίας Cherenkov .....	28
3 Απεικόνιση Cherenkov .....	32
3.1 Η έννοια της απεικόνισης Cherenkov .....	32
3.2 Εφαρμογές της φωτάυγειας Cherenkov .....	33
3.3 Εφαρμογές της φωτάυγειας Cherenkov σε Ζώα & Ασθενείς .....	34
3.4 Ραδιοϊχνηλάτες .....	41
3.5 Κλινικές και προκλινικές μελέτες .....	53

3.6 Κάμερες ανίχνευσης .....	56
4 Ανασκόπηση άλλων ιατρικών εφαρμογών ανίχνευσης Cherenkov .....	61
4.2 Προκλινική Απεικόνιση.....	64
4.3 Κλινικός Έλεγχος.....	71
4.4 Κλινικός Προσδιορισμός Ορίων.....	74
4.5 Παρακολούθηση Κλινικής Δοσιμετρίας.....	78
5 Περιορισμοί και προοπτικές .....	80
6 Συζήτηση, Συμπεράσματα & Προτάσεις.....	82
7 Βιβλιογραφία .....	85

## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 : <i>Γράφημα από τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας που δείχνει τον εκτιμώμενο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου από το 2020 έως το 2040, ανά ήπειρο.</i> [3].....	10
Εικόνα 2 : <i>Εικόνα στην οποία απεικονίζεται ένας κάβουρας με δαγκάνες που θυμίζουν τις φλεβικές απολήξεις ενός όγκου.</i> [4].....	13
Εικόνα 3: <i>Η χωρική κατανομή της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας Cherenkov σε ένα μέσο είναι κωνικού σχήματος γύρω από την τροχιά του σωματιδίου και εκπέμπεται σε γωνία <math>\theta</math>.</i> .....	16
Εικόνα 4: <i>Cherenkov και Vanilov στο Ινστιτούτο Φυσικής Lebedev.</i> [4] .....	17
Εικόνα 5: <i>Τα όρια ενέργειας για τα σωματίδια <math>\beta</math> για την παραγωγή CL και το αντίστοιχο φάσμα CL.</i> [14].....	22

Εικόνα 6: <i>I Διάγραμμα κινητικής ενέργειας συναρτήσει του δείκτη διάθλασης. II Τα χρώματα που αντιστοιχούν σε διαφορετικά μήκη κύματος.</i> [11].....	23
Εικόνα 7 : <i>Ενέργεια Cherenkov συνάρτηση του δείκτη διάθλασης του μέσου.</i> [26].....	28
Εικόνα 8: <i>Ενεργειακά φάσματα των <math>^{18}F</math> και <math>^{90}Y</math>.</i> [26]. ....	31
Εικόνα 9: <i>Διαφορετικές μετρήσεις στο μήκος κύματος της φωταύγειας Cherenkov. Σε όλα τα γραφήματα βλέπουμε ελαφρώς την σχέση με το αντίστροφο τετράγωνο του μήκους κύματος.</i> [29]-[31].....	32
Εικόνα 10 : <i>Το σύστημα απεικόνισης in vivo που έχει σχεδιαστεί ειδικά για οπτική απεικόνιση με χαμηλά επίπεδα φωτισμού σε μικρά ζώα. Αποτελείται από ένα ελαφρύ σφιχτό ντουλάπι με κάμερα CCD υψηλής ευαισθησίας με διαφορετικούς φακούς, φίλτρα και ειδικά φώτα για να διεγείρουν τους φουοροφόρους. Στην περίπτωση μας δεν χρησιμοποιούμε τα φώτα.</i> [18].....	35
Εικόνα 11 : <i>Χειρουργική επέμβαση σε ποντίκια με χρήση Cherenkov.</i> [12] .....	36
Εικόνα 12: <i>Απεικόνιση Cherenkov που εκτελείται σε ανθρώπους. Στην επάνω αριστερή γωνία βλέπουμε έναν ασθενή με τον οποίο θεραπεύεται με <math>^{131}I</math> για υπερθυρεοειδισμό. Χορηγήθηκαν 550 MBq και μετά από 24 ώρες έγινε λήψη 2 λεπτών με κάμερα EMCCD. Στη θέση του θυρεοειδούς αδένου φαίνεται καθαρά αυξημένη ένταση.</i> [41]. ....	39
Εικόνα 13 : <i>α) Σχηματική πειραματική διάταξη για την τρισδιάστατη δοσιμετρία EPID-Cherenkov- β) απεικόνιση της γεωμετρίας της πύλης και της απεικόνισης Cherenkov- γ) μετρούμενος χάρτης αθροιστικής τρισδιάστατης δόσης.</i> [77] .....	58
Εικόνα 14 : <i>Προκλινικές εφαρμογές CLI. (I) Το CLI χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ειδικότητας της στόχευσης που βασίζεται σε αντισώματα με την πάροδο του χρόνου του <math>^{64}Cu</math>-NODAGA-PSMA-IgG (TOP) ή του <math>^{64}Cu</math>-NODAGA-PSMA-Mb (KATΩ). Οι PSMA θετικοί όγκοι</i>	

<i>βρίσκονται στο RHS με τους PSMA αρνητικούς όγκους στο LHS. [23], (II) Το CLI μπορεί εύκολα να λειτουργήσει ως συμπληρωματική μέθοδος στην απεικόνιση PET, NIRF και β. [42].....</i>	69
Εικόνα 15: Εφαρμογές κλινικού προσυμπτωματικού ελέγχου του CLI[43],[10].....	73
Εικόνα 16: Διεγχειρητική εκτίμηση των ορίων εκτομής όγκου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και ριζική προστατεκτομή [45],[48]. .....	76
Εικόνα 17: Παρακολούθηση κλινικής δοσιμετρίας με CLI [55],[56],[58].....	79

## **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1: Κατάλογος ισοτόπων που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές εφαρμογές και έχουν χαρακτηριστικά που ενδιαφέρουν για την απεικόνιση φωταύγειας Cherenkov. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τον χρόνο ημιζωής, τον τύπο και την απόδοση διάσπασης και την ενέργεια τελικού σημείου των παραγόμενων σωματιδίων β. Μερικά ισότοπα παράγουν θυγατρικούς πυρήνες που καταλήγουν σε σωματίδια β και έτσι είναι επίσης ικανά να παράγουν ακτινοβολία Cherenkov. ....	44
Πίνακας 2: Μια λίστα με διαφορετικούς ιγνηθέτες με τους οποίους μπορούν να συνδυαστούν τα ισότοπα.....	46
Πίνακας 3 : Αυτός ο πίνακας παρέχει μια επισκόπηση τεσσάρων μελετών που διεξάγονται για τον προσδιορισμό της ποσότητας ακτινοβολίας Cherenkov που παράγεται ανά διάσπαση. Αυτό βασίζεται σε προσομοιώσεις Monte Carlo που πραγματοποιήθηκαν. ....	51
Πίνακας 4: Αναφορές μελετών της απεικόνισης ακτινοβολίας Cherenkov. ....	54
Πίνακας 5: Προκλινικές και κλινικές μελέτες CLI [87]. .....	56

## Summary

In this paper, we delve into the world of Cherenkov imaging, a promising technique with the potential to provide opportunities for in situ dosimetry in the field of radiotherapy. The following study includes a comprehensive review, combining theoretical insights with an examination of the latest imaging technology, preclinical studies and current clinical applications of this innovative method. Cherenkov imaging utilizes the emission of Cherenkov radiation—a phenomenon that occurs when charged particles travel through a dielectric medium faster than the speed of light in that medium—to visualize and quantify radiation dose delivery in real time. An investigation of the underlying physics, imaging systems, and the intricate interplay between Cherenkov light emission and tissue properties has been performed. Finally, information is offered on existing clinical applications of Cherenkov imaging and tables of suitable radiosensors used in this technique are provided detailing their properties.

## Περίληψη

Σε αυτή την εργασία, εμβαθύνουμε στον κόσμο της απεικόνισης Cherenkov, μια πολλά υποσχόμενη τεχνική με τη δυνατότητα να δώσει ευκαιρίες στην in situ δοσιμετρία στον τομέα της ακτινοθεραπείας. Η παρακάτω μελέτη περιλαμβάνει μια ανασκόπηση της πιο πρόσφατης τεχνολογίας απεικόνισης, προκλινικών μελετών και σημερινών κλινικών εφαρμογών αυτής της καινοτόμου μεθόδου. Η απεικόνιση Cherenkov αξιοποιεί την εκπομπή της ακτινοβολίας Cherenkov -ένα φαινόμενο που συμβαίνει όταν φορτισμένα σωματίδια ταξιδεύουν μέσα σε ένα διηλεκτρικό μέσο ταχύτερα από την ταχύτητα του φωτός στο εν λόγω μέσο- για την οπτικοποίηση και την ποσοτικοποίηση της παροχής δόσης ακτινοβολίας σε πραγματικό χρόνο. Διερευνάται η υποκείμενη φυσική, τα συστήματα απεικόνισης και η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της εκπομπής φωτός Cherenkov και των ιδιοτήτων των ιστών. Τέλος, προσφέρονται πληροφορίες για τις υπάρχουσες κλινικές εφαρμογές της απεικόνισης Cherenkov, καθώς και πίνακες με τους κατάλληλους ραδιοανιχνευτές που χρησιμοποιούνται στην τεχνική αυτήν, παρουσιάζοντας αναλυτικά τις ιδιότητές τους .



# 1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους το 2020, ή σχεδόν έναν στους έξι θανάτους. Οι συχνότεροι καρκίνοι είναι ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του ορθού και του προστάτη. Περίπου το ένα τρίτο των θανάτων από καρκίνο οφείλεται στη χρήση καπνού, στον υψηλό δείκτη μάζας σώματος, στην κατανάλωση αλκοόλ, στη χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και στην έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Οι λοιμώξεις που προκαλούν καρκίνο, όπως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και η ηπατίτιδα, ευθύνονται για το 30% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου σε χώρες με χαμηλό βιοτικό επίπεδο και χαμηλό μεσαίο εισόδημα. Πολλοί καρκίνοι μπορούν να θεραπευτούν, εάν ανιχνευθούν νωρίς και αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά.[1]

Η σωστή διάγνωση του καρκίνου είναι απαραίτητη για την κατάλληλη και αποτελεσματική θεραπεία, διότι κάθε τύπος καρκίνου απαιτεί ένα συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή/και συστηματική θεραπεία (χημειοθεραπεία, ορμονικές θεραπείες, στοχευμένες βιολογικές θεραπείες). Η σωστή επιλογή ενός θεραπευτικού σχήματος λαμβάνει υπόψη τόσο τον καρκίνο όσο και το άτομο που θεραπεύεται. Η ολοκλήρωση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου σε καθορισμένο χρονικό διάστημα είναι σημαντική για την επίτευξη του προβλεπόμενου θεραπευτικού αποτελέσματος.[2]

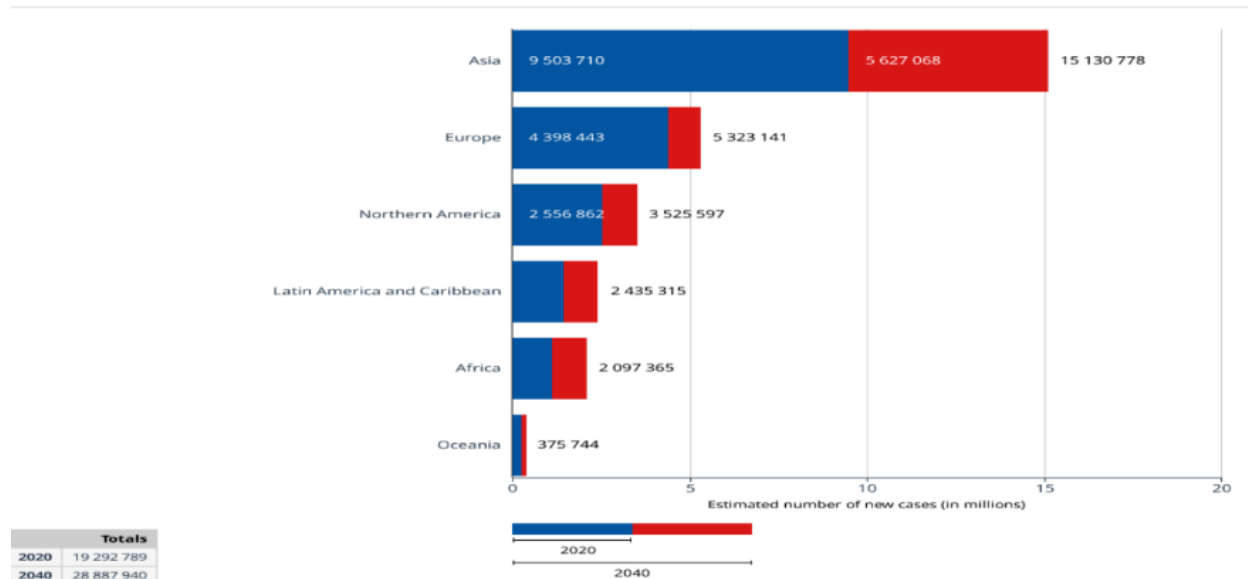
Ο καθορισμός των στόχων της θεραπείας είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα. Ο πρωταρχικός στόχος είναι γενικά η θεραπεία του καρκίνου ή η σημαντική παράταση της ζωής. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς αποτελεί επίσης σημαντικό στόχο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με

την υποστήριξη της σωματικής, ψυχοκοινωνικής και πνευματικής ευημερίας του ασθενούς και την παρηγορητική φροντίδα στα τελικά στάδια του καρκίνου.

Ορισμένοι από τους πιο συνηθισμένους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο καρκίνος του στόματος και ο καρκίνος του παχέος εντέρου, έχουν υψηλές πιθανότητες ίασης όταν ανιχνεύονται έγκαιρα και αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις βέλτιστες πρακτικές.[2]

Ορισμένοι τύποι καρκίνου, όπως το σεμίνωμα των όρχεων και οι διάφοροι τύποι λευχαιμίας και λεμφώματος στα παιδιά, έχουν επίσης υψηλές πιθανότητες ίασης εάν παρέχεται η κατάλληλη θεραπεία, ακόμη και όταν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε άλλες περιοχές του σώματος.

**Estimated number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+]**  
All cancers



Εικόνα 1 : Γράφημα από τον Διεθνή Οργανισμό Υγείας που δείχνει τον εκτιμώμενο αριθμό νέων περιπτώσεων καρκίνου από το 2020 έως το 2040, ανά ήπειρο.[3]

Η ογκολογική χειρουργική ήταν μια από τις πρώτες αποτελεσματικές θεραπείες του καρκίνου και γινόταν ήδη πριν από αιώνες. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση εξακολουθεί να είναι η προφανής

επιλογή θεραπείας για συμπαγείς κακοήθεις όγκους. Παρά το γεγονός ότι η χειρουργική επέμβαση είναι μια δύσκολη διαδικασία προσφέρει στους ασθενείς καλές προοπτικές για μακροπρόθεσμη επιβίωση. Ακόμα και σήμερα η πλειονότητα των θεραπειών του καρκίνου επιτυγχάνονται με χειρουργική αφαίρεση του όγκου.

Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την εκτίμηση του όγκου είναι για παράδειγμα η CT (Computerized Tomography – CT, Υπολογιστική Τομογραφία), η MRI (Magnetic Resonance Imaging – MRI, Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού), οι Υπέρηχοι και το PET (Positron Emission Tomography – PET, Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων). Η ιδανική τεχνική θα είναι αυτή που μπορεί να απεικονίσει τον όγκο σε πραγματικό χρόνο με υψηλή ειδικότητα και υψηλή ανάλυση. Έχει προταθεί και η οπτική απεικόνιση, η οποία φαίνεται ως πλέον ασφαλή και κατάλληλη για πολλά είδη όγκων.

Ωστόσο, η δυσκολία έγκειται στην ειδική διάκριση του κακοήθους ιστού. Για πολλά χρόνια γίνεται προσπάθεια να αναπτυχθούν παράγοντες φθορισμού και βιοφωταύγειας που να είναι σε θέση να αναδείξουν τον κακοήθη ιστό. Μέχρι τώρα, σχεδόν κανένα από αυτά τα συστήματα δεν έχει βρει το δρόμο του στην κλινική πράξη. Πρόσφατα οι Robertson et al. ανακάλυψαν ότι είναι δυνατό να απεικονιστεί το φως Cherenkov που προέρχεται από ραδιενεργό διάσπαση σε βιολογικούς ιστούς [6]. Αυτό το φως Cherenkov προκύπτει όταν τα φορτισμένα σωματίδια υπερβαίνουν την ταχύτητα του φωτός σε έναν βιολογικό ιστό. Οι κλινικά χρησιμοποιούμενοι ραδιοϊχνηλάτες PET, όπως το ισότοπο Fluorine-18 ( $^{18}\text{F}$ ), παράγουν αυτά τα φορτισμένα σωματίδια. Αυτό οδήγησε σε μια νέα τεχνική απεικόνισης που ονομάζεται Cherenkov luminescence imaging (CLI), η οποία μπορεί ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί για πολλές βιοϊατρικές εφαρμογές. Το πλεονέκτημα έναντι των συμβατικών παραγόντων φθορισμού και

βιοφωταύγειας είναι ότι αυτή η νέα τεχνική παρέχει κλινικά χρησιμοποιούμενους και ευρέως διαδεδομένους ειδικούς ιχνηθέτες όγκου.

Σε αυτήν τη διατριβή προσπαθούμε να απαντήσουμε στο ερώτημα για το πώς λειτουργεί η CLI ως πιθανή μέθοδος δοσιμετρίας *in situ*, καθώς και τις εφαρμογές της σε διάφορους τομείς, ο πιο σημαντικός από τους οποίους είναι η διάγνωση ή/και η θεραπεία στην ογκολογία.

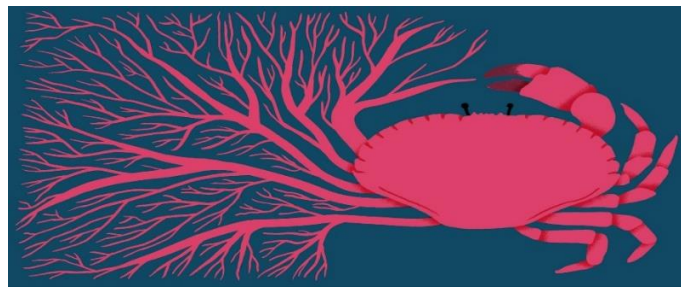
## 1.1 Εισαγωγή στην έννοια του καρκίνου

Με τον όρο «καρκίνος» ή «(κακοήθεις) νεοπλασίες» περιγράφεται μία ομάδα νοσημάτων, που η αιτία τους βρίσκεται σε κυτταρικό επίπεδο. Ο όρος αναφέρεται στην υπερβολική, ανεξέλεγκτη ανάπτυξη κυττάρων του οργανισμού, τα οποία ήταν φυσιολογικά, μέχρι τη στιγμή της έναρξης της διαδικασίας καρκινογένεσης. Φυσιολογικά, τα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται, ώστε να προκύψουν θυγατρικά κύτταρα και έπειτα πεθαίνουν για να διατηρηθεί η υγεία του οργανισμού. Μερικές φορές, η διαδικασία αυτή εκτρέπεται από το φυσιολογικό, οπότε προκύπτουν όλο και περισσότερα νέα κύτταρα (χωρίς να τα χρειάζεται ο οργανισμός) ενώ – παράλληλα – δεν πεθαίνουν τα παλιά κύτταρα.[4] Τα πλεονάζοντα κύτταρα σχηματίζουν μάζες, που καλούνται όγκοι. Σε μερικές περιπτώσεις αυτά τα παθολογικά κύτταρα κάνουν μετάσταση, δηλαδή εξαπλώνονται και σε άλλα μέρη του σώματος, δημιουργώντας δευτερεύοντες όγκους (μεταστατικούς όγκους) παρόμοιους με αυτούς του αρχικού καρκίνου. Οι περισσότερες μορφές καρκίνου είναι στην ουσία όγκοι εκτός από ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως η λευχαιμία, των οποίων τα κύτταρα κυκλοφορούν μέσα στο αίμα και κατ' επέκταση στα διάφορα όργανα και ιστούς. Υπάρχουν πάνω από 200 διαφορετικά είδη καρκίνου και κάθε είδος αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με διαφορετικό τρόπο. Οι Douglas Hanahan και Robert Weinberg σε άρθρο τους το

2011 [5] με τίτλο “Τα χαρακτηριστικά του καρκίνου” προτείνουν 4 κοινά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με όλους του καρκίνους :

- Μη φυσιολογικά μεταβολικά μονοπάτια
- Παράκαμψη του ανοσοποιητικού συστήματος
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες και ασταθές δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
- Φλεγμονή

Ο καρκίνος είναι μία χρόνια και συχνά ιάσιμη νόσος, ιδιαίτερα εάν διαγνωσθεί έγκαιρα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας[3], εκτιμάται ότι ένα ποσοστό άνω του 30% των καρκίνων μπορεί να προληφθεί, ενώ εάν διαγνωστούν έγκαιρα θεραπεύονται σε ποσοστό άνω του 40%. Συνήθως προσβάλλει ανθρώπους μεγάλης ηλικίας, υπάρχουν όμως και μορφές καρκίνου που εμφανίζονται σε νεαρής ηλικίας άτομα, ακόμη και σε παιδιά. Ο όρος “καρκίνος” δημιουργήθηκε από τον Έλληνα ιατρό Ιπποκράτη (460-370 π.Χ.) , ο οποίος χρησιμοποίησε τους όρους καρκίνος και καρκινώματα αναφέροντας τους όγκους με πρησμένες φλεβικές απολήξεις . Αυτές οι αναφορές παραπέμπουν στην λέξη καβούρι, πιθανώς λόγω της καβουροειδούς εμφάνισης των όγκων.(βλ. Εικ.2)



Εικόνα 2 : Εικόνα στην οποία απεικονίζεται ένας κάβουρας με δαγκάνες που θυμίζουν τις φλεβικές απολήξεις ενός όγκου.[4]

## 1.2 Είδη θεραπειών του καρκίνου.

Χειρουργική επέμβαση: Περιλαμβάνει την αφαίρεση του καρκινικού όγκου ή ιστού από το σώμα.

Ανάλογα με τη θέση και το μέγεθος του όγκου, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι η μόνη θεραπεία που απαιτείται ή μπορεί να συνδυαστεί με άλλες θεραπείες, όπως χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

Ακτινοθεραπεία: Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί ακτινοβολία υψηλής ενέργειας για να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη συρρίκνωση των όγκων πριν από τη χειρουργική επέμβαση, για την καταστροφή τυχόν εναπομεινάντων καρκινικών κυττάρων μετά τη χειρουργική επέμβαση ή ως κύρια θεραπεία για ορισμένους τύπους καρκίνου.

Χημειοθεραπεία: Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιεί φάρμακα για να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα. Αυτά τα φάρμακα χορηγούνται συχνά ενδοφλεβίως, αλλά μπορεί επίσης να χορηγηθούν από το στόμα ή τοπικά. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία καρκίνων που έχουν εξαπλωθεί σε όλο το σώμα, καθώς τα φάρμακα μπορούν να στοχεύσουν τα καρκινικά κύτταρα σε πολλαπλές θέσεις.

Ανοσοθεραπεία: Η ανοσοθεραπεία είναι ένας τύπος θεραπείας που λειτουργεί αξιοποιώντας τη δύναμη του ανοσοποιητικού συστήματος για την καταπολέμηση του καρκίνου. Αυτή η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση φαρμάκων που βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίσει και να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα.

Στοχευμένη θεραπεία: Η στοχευμένη θεραπεία είναι ένας τύπος θεραπείας που χρησιμοποιεί φάρμακα για να στοχεύσει συγκεκριμένα μόρια ή πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων. Αυτά τα φάρμακα μπορεί συχνά να είναι πιο

αποτελεσματικά από την παραδοσιακή χημειοθεραπεία, επειδή μπορούν να στοχεύουν τα καρκινικά κύτταρα ενώ αφήνουν τα υγιή κύτταρα σχετικά ανέγγιχτα.

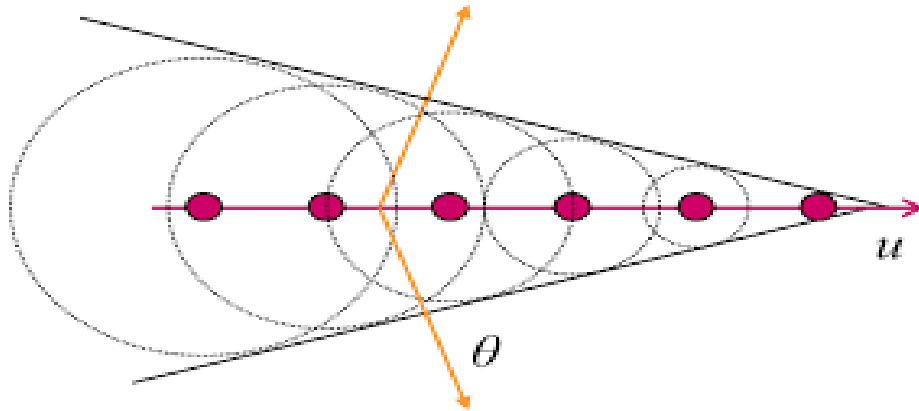
Ορμονοθεραπεία: Η ορμονοθεραπεία είναι ένας τύπος θεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρκίνων που είναι ευαίσθητοι στις ορμόνες, όπως ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη. Αυτή η θεραπεία λειτουργεί με τον αποκλεισμό της παραγωγής ή των επιδράσεων ορμονών που μπορούν να διεγείρουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

## 2 Ακτινοβολία Cherenkov

Η φωταύγεια ή ακτινοβολία Cherenkov είναι φως που παράγεται όταν φορτισμένα σωματίδια ταξιδεύουν μέσα από ένα διηλεκτρικό μέσο με ταχύτητα που υπερβαίνει την ταχύτητα φάσης του φωτός στο συγκεκριμένο μέσο. Αυτά τα φορτισμένα σωματίδια μπορεί να είναι ποζιτρόνια, ηλεκτρόνια ή σωματίδια  $\alpha$  και συχνά προέρχονται από ραδιενεργό διάσπαση. Τα φορτισμένα αυτά σωματίδια πολώνουν το μέσο, με αποτέλεσμα τα άτομα και τα μόρια να μετατρέπονται σε ηλεκτρικά δίπολα. Καθώς τα σωματίδια ταξιδεύουν μέσα στο μέσο, τα δίπολα ταλαντώνονται και εκπέμπονται ηλεκτρομαγνητικά κύματα σε κωνικό κρουστικό κύμα. Όταν αυτό συμβαίνει σε ένα διηλεκτρικό μέσο, όπως το νερό ή οι βιολογικοί ιστοί, εμφανίζεται ένα αχνό μπλε φως κατά μήκος της διαδρομής του φορτισμένου σωματιδίου. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να παρατηρηθεί ως μπλε λάμψη στους ψύκτες νερού των πυρηνικών αντιδραστήρων. Λόγω λοιπόν του κωνικού σχήματος δημιουργείται μια γωνία  $\theta$  που εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την ταχύτητα του σωματιδίου στο μέσο αυτό. Συγκεκριμένα έχουμε :

$$\cos\theta = \frac{1}{\beta n}$$

όπου  $\beta$  : η ταχύτητα του σωματιδίου, και  $n$ : ο δείκτης διάθλασης του μέσου



Εικόνα 3: Η χωρική κατανομή της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας Cherenkov σε ένα μέσο είναι κωνικού σχήματος γύρω από την τροχιά του σωματιδίου και εκπέμπεται σε γωνία  $\theta$ .

Το φαινόμενο του μπλε φωτός που προκαλείται από τη φωταύγεια Cherenkov παρατηρήθηκε για πρώτη φορά από τους Pierre και Marie Curie λίγο μετά την ανακάλυψή τους για τη ραδιενέργεια [7]. Στη βιογραφία της Marie Curie αναφέρεται μια γαλαζωπή λάμψη από γυάλινα δοχεία που περιέχουν ράδιο, που μπορούσε να φανεί στο σκοτάδι [8]. Αυτή ήταν αναμφίβολα η ακτινοβολία Cherenkov.

Μετά την Curie, άλλοι επιστήμονες συνάντησαν επίσης τη φωταύγεια Cherenkov. Ο Mallet, το 1926, έβγαλε ακόμη και φωτογραφίες του φάσματος και ανακάλυψε ότι υπήρχε διαφορά με τον φθορισμό, αλλά δεν μπορούσε να βρει εξήγηση [9]. Το φαινόμενο της φωταύγειας Cherenkov περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Vavilov και Cherenkov [8]. Οι δύο Ρώσοι επιστήμονες εργάστηκαν το 1932 στο Ινστιτούτο Φυσικής Lebedev στο πρώην Λένινγκραντ (Εικ. 4). Ο Cherenkov εργάστηκε υπό τον επόπτη του Vavilov και μελέτησε τη φωτεινή λάμψη των διαλυμάτων άλατος ουρανιλίου υπό την επίδραση των ακτίνων γάμμα από το ράδιο. Μια μέρα του 1933 η έρευνά του περιείχε έναν καθαρό διαλύτη αντί για ένα διάλυμα αλατιού. Αποδείχθηκε



ότι αυτό προκάλεσε την ίδια λάμψη και επομένως δεν προήλθε από τη φωταύγεια αλλά από το άλας ουρανυλίου. Το 1934 δημοσίευσαν τα χαρακτηριστικά για το νέο φαινόμενο [10]. Τελικά ανακάλυψαν ότι τα ηλεκτρόνια ήταν η πηγή της ακτινοβολίας Cherenkov. Αποδείχθηκε ότι η ακτινοβολία Cherenkov ήταν ανισότροπη και μπορούσε να μεταβληθεί αλλάζοντας το μαγνητικό πεδίο. Αυτή η ανακάλυψη ήταν το κλειδί για τους ερευνητές Franck και Tamm να βρουν τη θεωρία για το φαινόμενο Cherenkov [11]. Εξήγησαν τα χαρακτηριστικά της ακτινοβολίας Cherenkov και διατύπωσαν έναν τύπο για τον υπολογισμό της ποσότητας της ακτινοβολίας Cherenkov που εκπέμπεται σε μία δεδομένη συχνότητα, καθώς ένα φορτισμένο σωματίδιο κινείται μέσα σε ένα διηλεκτρικό. Αυτή είναι η λεγόμενη φόρμουλα Frank Tamm (Εικόνα 6). Το 1958 οι Cherenkov, Frank και Tamm έλαβαν το Νόμπελ Φυσικής για την ανακάλυψή τους.



*Εικόνα 4: Cherenkov και Vavilov στο Ινστιτούτο Φυσικής Lebedev.[9]*

## 2.1 Εφαρμογές

Η πιο σημαντική εξέλιξη μετά την ανακάλυψη της ακτινοβολίας Cherenkov ήταν ο μετρητής Cherenkov [12]. Αυτό είναι βασικά μια μεγάλη δεξαμενή νερού με ανιχνευτές τύπου φωτοπολλαπλασιαστή για την ανίχνευση των φωτονίων. Η συσκευή είναι σε θέση να ανιχνεύει φορτισμένα σωματίδια υψηλής ταχύτητας, όπως ένας μετρητής Geiger Muller. Το πλεονέκτημα, ωστόσο, είναι ότι είναι πολύ πιο γρήγορο και επιπλέον είναι σε θέση να καθορίσει την κατεύθυνση που ταξιδεύει το σωματίδιο και την πρωτογενή του ενέργεια. Τα επόμενα χρόνια η ακτινοβολία Cherenkov χρησιμοποιήθηκε κυρίως στη σωματιδιακή φυσική. Το φως που προέρχεται από σωματίδια υψηλής ενέργειας σχημάτισε μια ιδανική μέθοδο ανίχνευσης πυρηνικών αλληλεπιδράσεων υψηλής ενέργειας. Αυτό οδήγησε να έχουμε πολλές γνώσεις για τα νετρίνα. Χρησιμοποιείται επίσης στην αστρονομία, όπως η ανίχνευση κοσμικών νετρίνων [12]. Αυτό μπορεί να γίνει με μεγάλου μεγέθους μετρητές Cherenkov όπως το SuperKamioKande, μια λεκάνη νερού 40 επί 50 μέτρων που καλύπτεται από φωτοπολλαπλασιαστές σε μια υπόγεια σπηλιά στην Ιαπωνία.



*Εικόνα 5: Εικόνα από τον ερευνητικό πυρηνικό αντιδραστήρα του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος». Η λειτουργία του αντιδραστήρα ήταν σε ισχύ 5 MW και στην εικόνα διακρίνεται η ακτινοβολία Cherenkov.[84]*

Η πρώτη εμφάνιση της ακτινοβολίας Cherenkov στη βιοϊατρική το 1971 ήταν η μελέτη για τη διάγνωση όγκων των ματιών μετά τη χορήγηση του ισotόπου Phosphorus 32 ( $^{32}\text{P}$ ). Αυτό το  $^{32}\text{P}$  ενσωματώνεται κατά προτίμηση σε διαιρούμενο και επομένως κακοήθη ιστό. Η ιδέα ήταν ότι το φως Cherenkov που προέρχεται από το υαλοειδές υγρό θα ανιχνευόταν από τον ασθενή [13]. Αυτή η ιδέα βασίστηκε στην ανακάλυψη κοσμικών ακτίνων που προκαλούσαν λάμψεις στα μάτια των αστροναυτών κατά τις πρώτες διαστημικές αποστολές.

Αν και ο Cherenkov στην ομιλία του για το βραβείο Νόμπελ ανέφερε ότι η χρησιμότητα της ακτινοβολίας Cherenkov θα επεκταθεί γρήγορα στο μέλλον, ήταν μέχρι το 2009 όπου ο Robertson περιέγραψε μια πλήρως γνωστή βιοϊατρική εφαρμογή για το φαινόμενο του φωτός [6], [14]. Ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε οπτική απεικόνιση με βάση τη φωταύγεια Cherenkov που προέρχεται από ιχνηθέτες PET σε ποντίκια. Βοηθήθηκε από τα συστήματα κάμερας υψηλής ευαισθησίας που αναπτύχθηκαν για απεικόνιση χαμηλού φωτισμού όπως στον φθορισμό και τη βιοφωταύγεια. Έκτοτε, η απεικόνιση φωταύγειας Cherenkov αναδείχθηκε γρήγορα ως προκλινική μέθοδος μοριακής απεικόνισης και αναπτύχθηκαν πολλές νέες εφαρμογές στην κλινική έρευνα με βάση το CLI, όπως η απεικόνιση καρκίνου [15]–[18], η παρακολούθηση θεραπείας [19]–[21], ανίχνευση ραδιονουκλεϊδίων [22], βαθμονόμηση δόσης για ακτινοθεραπεία [23], [24] και διέγερση φθοροφόρου [25]–[27]. Τα τελευταία 6 χρόνια αποκτήθηκαν πολλές γνώσεις σχετικά με τη χρήση διαφορετικών ραδιοϊχνηλάτων και για το πώς να γίνει η τεχνική πιο ευαίσθητη. Αυτό οδήγησε στην κατανόηση ότι έχουμε στην κατοχή μας μια συσκευή υψηλής ανάλυσης που θα μπορούσε να έχει πολλές δυνατότητες στην ιατρική κλινική πράξη. Επί του παρόντος γίνονται πολλές προσπάθειες για τη εξέλιξη των εφαρμογών από προ-κλινικό περιβάλλον σε εφαρμογές

που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ογκολογία. Η χειρουργική με καθοδήγηση εικόνας με βάση την απεικόνιση Cherenkov είναι μία από αυτές τις ενδιαφέρουσες ιδέες.

## 2.2 Οι φυσικές αρχές της ακτινοβολίας Cherenkov

Όπως προαναφέρθηκε, η ακτινοβολία Cherenkov ή η φωταύγεια Cherenkov είναι φως που προκύπτει όταν ένα φορτισμένο σωματίδιο κινείται μέσα από ένα διηλεκτρικό μέσο με ταχύτητα που υπερβαίνει την ταχύτητα του φωτός, στο συγκεκριμένο μέσο. Το πρώτο πράγμα που πρέπει να προσέξουμε είναι ότι τα σωματίδια υπερβαίνουν την ταχύτητα του φωτός. Η έννοια των σωματιδίων που υπερβαίνουν την ταχύτητα του φωτός έχει ήδη περιγραφεί ανεξάρτητα από τους Oliver Heaviside (1888) [23a], Lord Kelvin (1901) [24a] και Arnold Sommerfeld (1905) [25a]. Όλοι περιέγραψαν πώς σχηματίζεται ένας ηλεκτρομαγνητικός κώνος γύρω από το κινούμενο σωματίδιο λόγω της διαταραχής του μαγνητικού πεδίου (Εικόνα 3), κάτι ανάλογο με το πώς περιέγραψε ο Mach την ηχητική έκρηξη, όπου τα σωματίδια υπερβαίνουν την ταχύτητα του ήχου. Ωστόσο, λόγω της θεωρίας της σχετικότητας του Αϊνστάιν (1905) αυτή η έρευνα παραμελήθηκε για αρκετά χρόνια, μέχρι που υιοθετήθηκε από τους Franck και Tamm για να εξηγήσουν το φως που βρήκαν οι Vavilov και Cherenkov.

Αποδείχθηκε ότι τα σωματίδια μπορούν πράγματι να ταξιδέψουν με ταχύτητα μεγαλύτερη από την ταχύτητα του φωτός. Ωστόσο, αυτό μπορεί να γίνει μόνο σε κατάλληλο διηλεκτρικό μέσο. Ένα διηλεκτρικό μέσο είναι ένα μέσο με υψηλή πολικότητα, οπτική διαφάνεια και μονωτικές ιδιότητες. Πολλά μέσα είναι διηλεκτρικά, όπως το νερό αλλά και οργανικοί/βιολογικοί ιστοί.

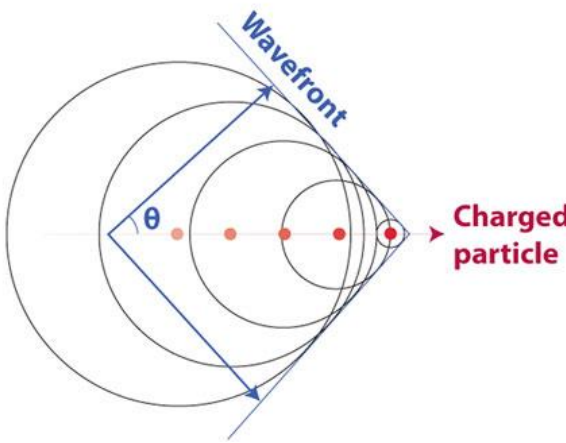
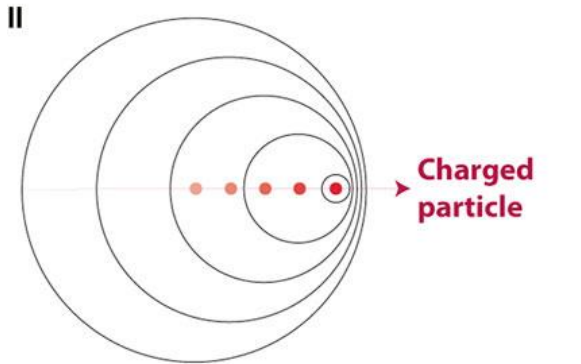
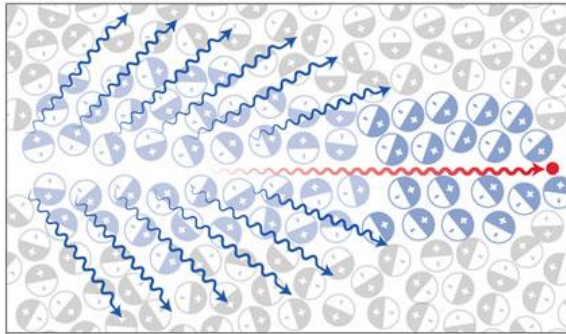
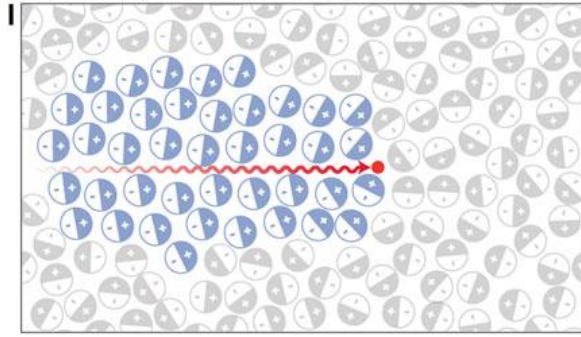
Η ταχύτητα του φωτός στο κενό καθορίζεται από τις παραμέτρους διαπερατότητας. Αυτή είναι η γνωστή σταθερά  $c$  (299 792 458 m/s). Η ταχύτητα κύματος σε ένα μέσο εξαρτάται από την πόλωση του φωτός στο μέσο αυτό. Αυτό ονομάζεται επίσης ταχύτητα φάσης, όσο μεγαλύτερη είναι η

πολικότητα τόσο πιο αργή είναι η ταχύτητα του φωτός στο υλικό. Την αναλογία μεταξύ της ταχύτητας του φωτός στο κενό και της ταχύτητας φάσης του φωτός ονομάζουμε δείκτη διάθλασης. Ο δείκτης διάθλασης καθορίζει έτσι την ταχύτητα του φωτός στο συγκεκριμένο υλικό. Σε νερό, όπου ο δείκτης διάθλασης είναι 1,33 ( $n = 1,33$ ), η ταχύτητα του φωτός είναι μόνο  $c/1,33 = 0,75 c$ . Αυτό σημαίνει ότι ένα σωματίδιο μπορεί να ταξιδέψει ταχύτερα από το φως σε αυτό το μέσο χωρίς να διακυβεύεται η ειδική θεωρία της σχετικότητας.

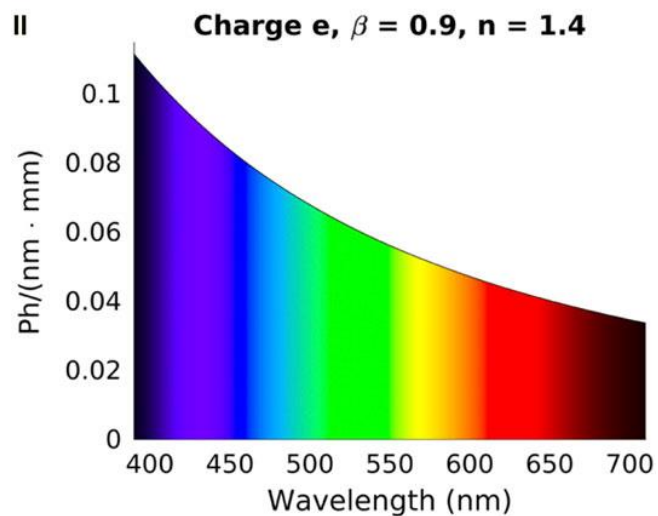
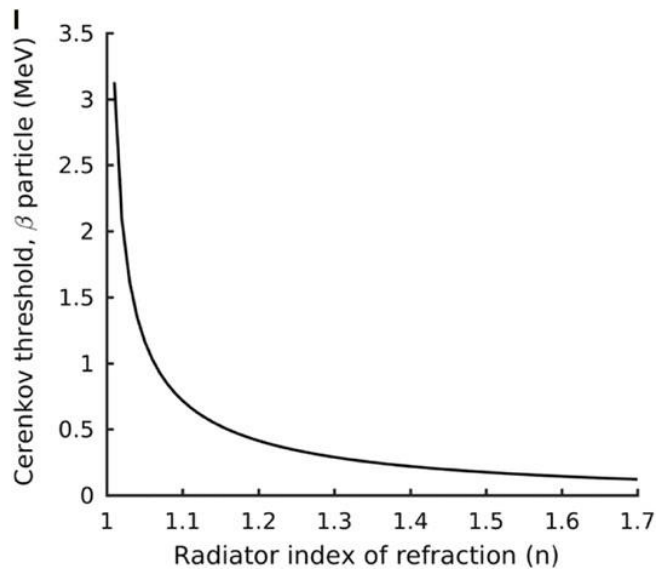
Όταν διάφορα σωματίδια ταξιδεύουν σε ένα πολώσιμο μέσο, τα μόρια αυτού του μέσου κατά μήκος της διαδρομής του φορτισμένου σωματιδίου διεγείρονται σε υψηλότερες καταστάσεις. Όταν αυτά τα μόρια χαλαρώνουν πίσω στη βασική τους κατάσταση, εκπέμπουν μερικά φωτόνια με τη μορφή ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων. Εάν το φορτισμένο σωματίδιο κινείται πιο αργά από την ταχύτητα φάσης  $n/c$  αυτά τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα δεν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σβήνουν αργά. Ωστόσο, εάν το σωματίδιο κινείται γρηγορότερα από τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα, τα κύματα διασχίζουν το ένα το άλλο και αθροίζονται σε ορισμένα σημεία που οδηγούν εποικοδομητικά σε μια σύμφωνη ακτινοβολία. Αυτή η ακτινοβολία κατευθύνεται σε μια ορισμένη γωνία σε σχέση με τη διαδρομή του σωματιδίου. Η συγκεκριμένη ακτινοβολία ονομάζεται ακτινοβολία Cherenkov.

$$\frac{\partial^2 E}{\partial x \partial \omega} = \frac{q^2}{4\pi} \mu(\omega) \omega \left( 1 - \frac{c^2}{v^2 n^2(\omega)} \right)$$

*Εικόνα 6: Η ενέργεια ( $dE$ ) που εκπέμπεται ανά μονάδα μήκους που διανύει το σωματίδιο και ανά μονάδα συχνότητας ( $d\omega$ ). Εδώ  $\mu(\omega)$  και  $n(\omega)$  είναι η εξαρτώμενη από τη συχνότητα διαπερατότητα και ο δείκτης διάθλασης του μέσου αντίστοιχα,  $q$  είναι το ηλεκτρικό φορτίο του σωματιδίου,  $v$  είναι η ταχύτητα του σωματιδίου, και  $c$  είναι η ταχύτητα του φωτός στο κενό.*



Εικόνα 7: (I) ΠΑΝΩ: το σωματίδιο που ταξιδεύει με ταχύτητα μεγαλύτερη από το φως στο διηλεκτρικό μέσο, π.χ., το νερό ή ο ιστός, πολώνει τα γύρω μόρια στο μέσο. ΚΑΤΩ: μόλις περάσει το σωματίδιο, τα μόρια επιστρέφουν στη βασική τους κατάσταση και απελευθερώνουν μπλε σταθμισμένο φως (CL, μπλε κυματιστές γραμμές). (II) Τα παραγόμενα κύματα είναι συνεκτικά στη φύση και ταξιδεύουν ως μέτωπο κύματος φωτός στην ίδια κατεύθυνση με τα σωματίδια που ταξιδεύουν με πρόσθια γωνία θήτα..[21]



Εικόνα 8: I Διάγραμμα κινητικής ενέργειας συναρτήσει του δείκτη διάθλασης. II Τα χρώματα που αντιστοιχούν σε διαφορετικά μήκη κύματος.[16].

(I) Ο δείκτης διάθλασης έχει άμεση επίδραση στην κινητική ενέργεια που απαιτείται ώστε ένα σωματίδιο  $\beta$  να παράγει CL. Αυτό το παράδειγμα υποθέτει ένα σωματίδιο  $\beta$  με κινητική ενέργεια 0,511 MeV. (II) Το φάσμα CL είναι μπλε σταθμισμένο με την ποσότητα φωτός που παράγεται να αντιστοιχεί στο μήκος κύματος και το μήκος διαδρομής. Αντιπροσωπευτικό σωματιδίου με φορτίο  $e$  και  $\beta = 0,9$  σε διηλεκτρικό μέσο με δείκτη διάθλασης 1,4.

Συγκεκριμένα, ο δείκτης διάθλασης του μέσου έχει άμεση επίδραση στο κατώφλι κινητικής ενέργειας που απαιτείται για το σωματίδιο για την παραγωγή CL όπως φαίνεται στην εικόνα 8. Στους περισσότερους ιστούς η ελάχιστη ενέργεια που απαιτείται για την παραγωγή CL είναι 219 keV υποθέτοντας μέσο δείκτη διάθλασης 1,4 (αλλά μπορεί να κυμαίνεται από 1,35 έως 1,7), αυτό

το όριο μειώνεται καθώς αυξάνεται ο δείκτης διάθλασης του μέσου [16]. Αξίζει να σημειωθεί ότι, πολλοί κλινικά εγκεκριμένοι ραδιοϊχνηλάτες όπως οι  $^{18}\text{F-FDG}$ ,  $^{131}\text{I}$  και  $^{68}\text{Ga}$  παράγουν εύκολα σωματίδια  $\beta$  που φτάνουν ή ξεπερνούν τα απαιτούμενα επίπεδα ενέργειας για τη δημιουργία CL, π.χ., το  $^{18}\text{F}$  υφίσταται μια διαδικασία αποσύνθεσης με αποτέλεσμα τα σωματίδια  $\beta$  το 96,9% του χρόνου με μια μέση κινητική ενέργεια 219 keV. Ωστόσο, το φως CL που εκπέμπεται από τα ραδιοϊσότοπα είναι χαμηλότερο από το φως του περιβάλλοντος χώρου και απαιτεί σκοτεινές, συνθήκες χωρίς φωτόνια, με εξαιρετικά ευαίσθητο οπτικό εξοπλισμό προκειμένου να ανιχνευθεί [10]. Ως αποτέλεσμα, η απεικόνιση CL των ραδιοϊσοτόπων πρέπει να πραγματοποιείται σε εντελώς σκοτεινά περιβάλλοντα. Σε σύγκριση με αυτό, η ακτινοθεραπεία που χρησιμοποιεί LINAC (με βάση τις ακτίνες X) είναι ικανή να παράγει φωτάγεια CL που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της δοσιμετρίας και της θεραπευτικής θέσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το φως του περιβάλλοντος χώρου δεν δημιουργεί τόσο μεγάλο πρόβλημα όσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί πύλη για τη λήψη μόνο του CL [17].

### 2.3 Η φυσική της ακτινοβολίας Cherenkov

Καθώς ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να τονίσει τις τρέχουσες και τις αναδυόμενες προ- και κλινικές προσεγγίσεις του CL, η φυσική πίσω από τη δημιουργία CL θα περιγραφεί εν συντομία και θα καλύψει τις κύριες πτυχές του φαινομένου. Τα ραδιενεργά ισότοπα υφίστανται διάσπαση για να επιτύχουν σταθερότητα. Κατά τη διάρκεια αυτής της διάσπασης υπάρχει μια απελευθέρωση ακτινοβολίας με τη μορφή ενέργειας ενός σωματιδίου: άλφα ( $\alpha$ ), βήτα ( $\beta$ ) ή γάμμα ( $\gamma$ ). Συνήθως το CL παράγεται είτε από θετικά ( $\beta^+$ ) είτε αρνητικά ( $\beta^-$ ) φορτισμένα σωματίδια  $\beta$  [5-10]. Μέχρι σήμερα, πολυάριθμες μελέτες έχουν περιγράψει τη χρήση εκπομπών σωματίων  $\beta$  για CLI [11]. Δεδομένου ότι αυτά τα υποατομικά σωματίδια είναι φορτισμένα, είναι ικανά να



πολώνουν το μέσο από το οποίο περνούν. Για τους γραμμικούς επιταχυντές (LINAC), αυτή η διαδικασία είναι η ίδια, αν και σε αυτήν την περίπτωση τα ηλεκτρόνια διέρχονται από τον ιστό με δύο έως τρεις τάξεις μεγέθους υψηλότερη κινητική ενέργεια [17]. Καθώς το φορτισμένο σωματίδιο ταξιδεύει μέσα από ένα διηλεκτρικό μέσο, πολώνει γρήγορα τα γύρω μόρια, ευθυγραμμίζοντάς τα σε ένα πολωμένο πεδίο που περιβάλλει το σωματίδιο. Σε μέσα όπως το νερό ή ο ιστός, η ταχύτητα αυτών των σωματιδίων είναι μεγαλύτερη από την ταχύτητα του φωτός σε αυτό το μέσο, μια βασική προϋπόθεση για τη δημιουργία CL. Η υψηλή ταχύτητα του σωματιδίου έχει ως αποτέλεσμα τα μόρια να διεγείρονται γρήγορα (πολώνονται) ακολουθούμενη από ταχεία επιστροφή στην ενεργειακή τους κατάσταση καθώς το υποατομικό σωματίδιο έχει περάσει. Η ταχεία χαλάρωση αναγκάζει τα πολωμένα μόρια να απελευθερώσουν την κερτημένη ενέργεια ως μπλε σταθμισμένο φως (CL). Το εκπεμπόμενο φως θα ταξιδεύει ως μέτωπο κύματος προς την κατεύθυνση των σωματιδίων που ταξιδεύουν υπό γωνία. Με αυτή την έννοια, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το CL είναι στην πραγματικότητα μια ένδειξη της απόκρισης ενός περιβάλλοντος μέσου στη ραδιενεργή διάσπαση ή στην ακτινοβολία που δημιουργείται από το LINAC σε αντίθεση με την ανίχνευση του ίδιου του σωματιδίου. Κατά μέσο όρο, ένα σωματίδιο β από ραδιοϊσότοπα, είναι ικανό να ταξιδέψει από 1 έως 4 mm με τυχαίο τρόπο από το σημείο διάσπασης με αυξημένη απόσταση διαδρομής, ανάλογα με την κινητική ενέργεια των σωματιδίων [18]. Το CL που απελευθερώνεται έχει μεγάλη στάθμιση στο μπλε άκρο του φάσματος, με το μεγαλύτερο μέρος του φωτός να εκπέμπεται στην υπεριώδη ακτινοβολία. και μειώνοντας με ρυθμό  $\frac{1}{\lambda^2}$  προς το κόκκινο άκρο του φάσματος.

## 2.4 Εμφάνιση του φωτός Cherenkov

Από τον ορισμό της ακτινοβολίας Cherenkov γνωρίζουμε ότι υπάρχουν τρεις προϋποθέσεις που πρέπει να πληρούνται. Θα πρέπει να υπάρχουν φορτισμένα σωματίδια. Πρέπει να ταξιδέψουν σε διηλεκτρικό μέσο. Επιπλέον πρέπει να υπερβούν την ταχύτητα φάσης του φωτός. Τα φορτισμένα σωματίδια μπορεί να προκύψουν από ραδιενεργό διάσπαση όπως τα ποζιτρόνια, τα σωματίδια β και α ή ως αποτέλεσμα εσωτερικών μετατροπών λόγω ακτίνων γάμμα ή ακτίνων Χ. Ένα διηλεκτρικό μέσο είναι ένα μονωτικό και οπτικά διαφανές μέσο, αλλά πάνω από όλα σημαίνει ότι τα μόρια που αποτελούν το υλικό είναι πολωτικά. Το νερό και πολλά άλλα υγρά είναι διηλεκτρικά και έτσι είναι και οι οργανικοί ιστοί.

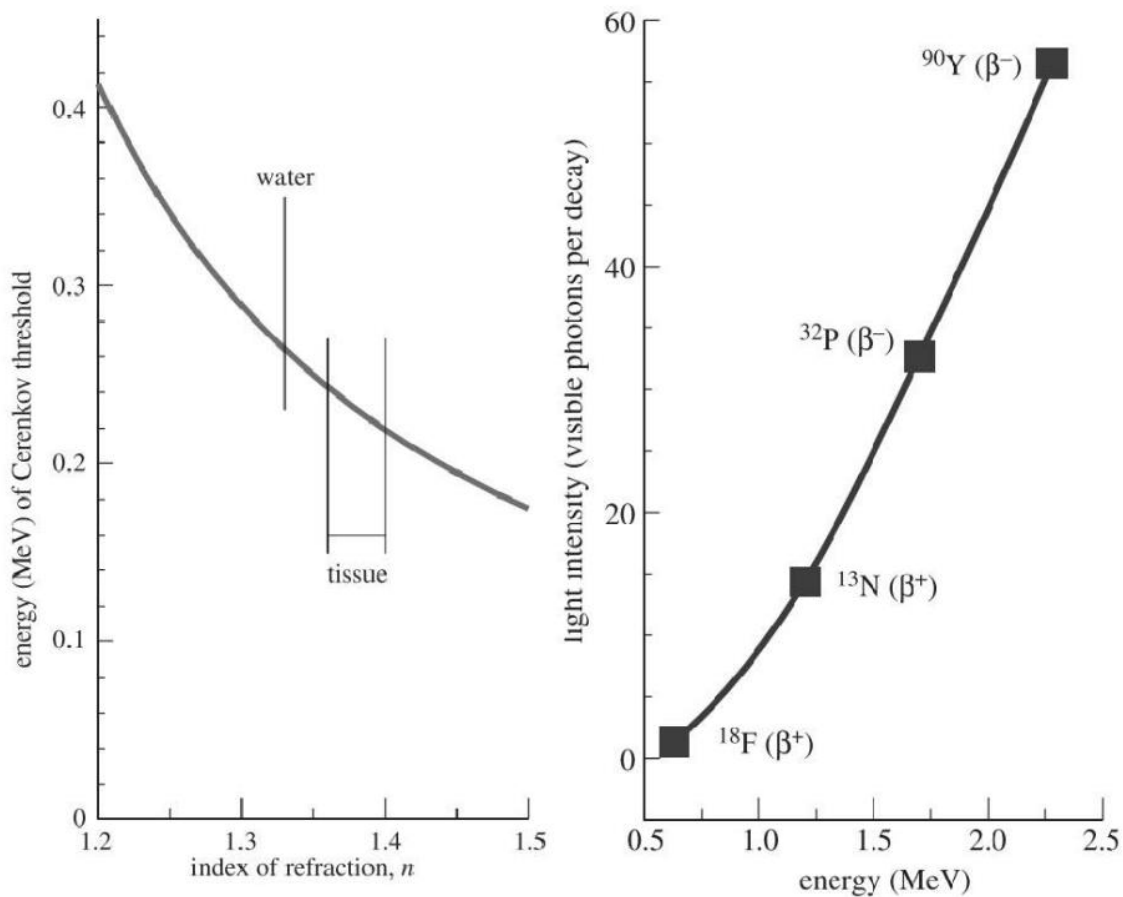
Η τελευταία προϋπόθεση είναι η πιο δύσκολη. Η ταχύτητα του σωματιδίου πρέπει να υπερβαίνει την ταχύτητα φάσης του μέσου. Αυτό επομένως εξαρτάται από την κινητική ενέργεια του σωματιδίου και τον δείκτη διάθλασης των μέσων. Για τα κινούμενα αντικείμενα σε σχετικιστικές ταχύτητες γνωρίζουμε τον περίφημο τύπο της θεωρίας της σχετικότητας του Αϊνστάιν,  $E = mc^2$ . Αναπτύσσοντας την ειδική του σχετικότητα, ο Αϊνστάιν βρήκε για την κινητική ενέργεια ενός κινούμενου σώματος τον ακόλουθο τύπο:

$$E_k = MC^2 \left( \frac{1}{\frac{v^2}{c^2}} - 1 \right)$$

Με αυτόν τον τύπο η ταχύτητα του σωματιδίου μπορεί να υπολογιστεί με βάση το  $c$ , την ταχύτητα του φωτός όταν είναι γνωστή η κινητική ενέργεια του σωματιδίου. Επιπλέον, η ταχύτητα φάσης μπορεί να υπολογιστεί σε συνάρτηση του  $c$  με τον ακόλουθο τύπο:

$$v = \frac{c}{n}$$

Αυτό σημαίνει ότι, για έναν ορισμένο δείκτη διάθλασης  $n$ , υπάρχει ένα όριο για την κινητική ενέργεια όπου το σωματίδιο θα υπερβεί την ταχύτητα του φωτός, και έτσι προκύπτει το φως Cherenkov. Για ένα ποζιτρόνιο στο νερό, το οποίο έχει δείκτη διάθλασης 1,33, αυτό το όριο είναι 263 KeV. Ωστόσο, εάν ο δείκτης διάθλασης αυξηθεί, το κατώφλι μειώνεται. Στην εικόνα 9, η οριακή ενέργεια για την εκπομπή ακτινοβολίας Cherenkov απεικονίζεται σε γραφική παράσταση, σε συνάρτηση του δείκτη διάθλασης. Για σωματίδια  $\beta$ , όπως τα ποζιτρόνια και τα ηλεκτρόνια, που έχουν πολύ χαμηλή μάζα, αυτά τα κατώφλια μπορούν εύκολα να ξεπεραστούν. Τα σωματίδια  $\alpha$ , ωστόσο, έχουν υπερβολική μάζα και ως εκ τούτου το ενεργειακό τους κατώφλι είναι πολλές φορές υψηλότερο για να αποκτήσουν ταχύτητα μεγαλύτερη από την ταχύτητα φάσης. Στην πράξη τα σωματίδια  $\alpha$  δεν θα είναι άμεσα η πηγή της ακτινοβολίας Cherenkov.



Εικόνα 9 : Ενέργεια Cherenkov ως συνάρτηση του δείκτη διάθλασης του μέσου. Στα αριστερά της εικόνας 9, η καμπύλη περιγράφει το κατώφλι της ενέργειας στο οποίο εμφανίζεται η ακτινοβολία Cherenkov, έναντι του δείκτη διάθλασης. Το όριο στον ανθρώπινο ιστό βρίσκεται γύρω στα 230 keV. Στα δεξιά βλέπουμε την παραγωγή φωτός σε σχέση με την ενέργεια των σωματιδίων. [26]

## 2.5 Χαρακτηριστικά της ακτινοβολίας Cherenkov

Το πόσο φως θα παραχθεί εξαρτάται πρώτα από όλα από την ποσότητα των φορτισμένων σωματιδίων που ταξιδεύουν ταχύτερα από την ταχύτητα φάσης. Δίπλα σε αυτό εξαρτάται από το πόσο φως θα παραχθεί από κάθε σωματίδιο. Η ποσότητα φωτός που παράγεται από ένα φορτισμένο σωματίδιο καθορίζεται από την απόσταση που διανύει αυτό. Η οποία με τη σειρά της εξαρτάται από την αρχική ενέργεια του συγκεκριμένου σωματιδίου. Καθώς ένα σωματίδιο

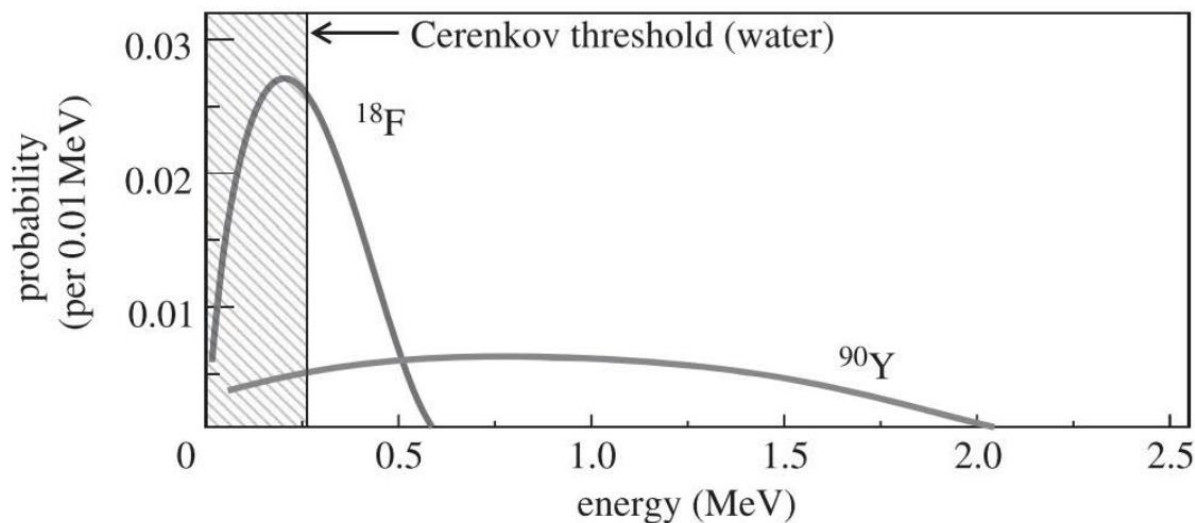
κινείται μέσα από ένα μέσο χάνει σταδιακά την ενέργειά του. Όσο αυτή η ενέργεια παραμένει πάνω από το κατώφλι του Cherenkov, το φως Cherenkov θα εκπέμπεται. Όσο μεγαλύτερη ήταν η αρχική ενέργεια τόσο περισσότερο θα παραμείνει η ενέργεια των σωματιδίων πάνω από το κατώφλι και θα εκπέμπεται περισσότερο φως. Η παραγωγή φωτός μπορεί να περιγραφεί από τον τύπο που παρέχεται από τους Frank και Tamm όπως αναφέρθηκε παραπάνω. (Εικόνα 6)

Η ενέργεια ενός σωματιδίου εξαρτάται από το που προέρχεται αυτό το σωματίδιο. Αυτό μπορεί να γίνει μέσω της διέγερσης ορισμένων ακτίνων γάμμα ή ακτίνων X. Με αυτόν τον τρόπο η ενέργεια και η κατεύθυνση του φορτισμένου σωματιδίου καθορίζεται από τη δέσμη διέγερσης. Η κατεύθυνση των σωματιδίων και επομένως το εκπεμπόμενο φως εξαρτώνται επίσης από την κατεύθυνση της διέγερσης.

Μια άλλη πιθανότητα για να έχουμε φορτισμένα σωματίδια είναι η ραδιενεργή διάσπαση. Σε αυτή την περίπτωση τα σωματίδια μεταδίδονται ισότροπα από μια ραδιενεργή πηγή. Η ενέργεια των φορτισμένων σωματιδίων εξαρτάται από αυτή την πηγή. Παίρνουμε το Fluorine 18 ( $^{18}\text{F}$ ), μία ευρέως χρησιμοποιούμενη εκπέμπουσα πηγή ποζιτρονίων στην πυρηνική ιατρική, ως παράδειγμα. Το  $^{18}\text{F}$  στέλνει ποζιτρόνια με απόδοση 97%. Η ενέργεια αυτών των ποζιτρονίων σχηματίζει ένα παραβολικό φάσμα γύρω στα 250 KeV με μέγιστο 633 keV. Το κατώφλι Cherenkov στο νερό ( $n = 1,33$ ) είναι 263 keV. Ως εκ τούτου, το 47% των εκπεμπόμενων ποζιτρονίων θα ταξιδέψει με σχετικιστικές ταχύτητες και έτσι θα σχηματίσει το φως Cherenkov. Χρησιμοποιώντας τον τύπο Frank and Tamm μπορούμε να υπολογίσουμε την ποσότητα φωτός που παράγεται ανά διανυόμενη απόσταση για μια ορισμένη αρχική ενέργεια και ένα εύρος μήκους κύματος. Ο Mitchell et al υπολόγισε ότι ένα ποζιτρόνιο τελικού σημείου 633 keV θα εκπέμπει 16 φωτόνια ανά mm στο ορατό φάσμα 400-800 nm [26]. Η απόσταση που θα διανύσει αυτό το ποζιτρόνιο με σχετικιστική ταχύτητα στο νερό είναι 2,1 mm [28]. Αυτό σημαίνει ότι ένα ποζιτρόνιο τελικού σημείου που

προέρχεται από  $^{18}\text{F}$  στο νερό παράγει 34 φωτόνια. Ωστόσο, όπως μπορούμε να δούμε από το ενεργειακό φάσμα αναμένουμε ποζιτρόνια με λιγότερη ενέργεια από 633 keV και επομένως συνολικά λιγότερα φωτόνια από 34 θα παραχθούν ανά ποζιτρόνιο.

Για τον προσδιορισμό της μέσης παραγωγής φωτονίων ανά διάσπαση, οι Mitchell et al πραγματοποίησαν μια προσομοίωση Monte Carlo[26]. Μια σημειακή πηγή με ενεργειακό φάσμα ποζιτρονίων που εκπέμπεται από το  $^{18}\text{F}$  μοντελοποιήθηκε σε όγκο νερού. Με βάση τον τύπο Frank και Tamm μοντελοποιήθηκε η τροχιά των ποζιτρονίων που ταξιδεύουν με σχετικιστικές ταχύτητες. Η απόσταση από την αρχή είχε μέση τετραγωνική ρίζα (RMS) 0,3 mm. Δεδομένου ότι ο αριθμός των φωτονίων μπορεί να υπολογιστεί από την απόσταση που διανύθηκε με σχετικιστική ταχύτητα, προσδιόρισαν ότι για  $^{18}\text{F}$  δημιουργούνται κατά μέσο όρο 1,4 φωτόνια ανά διάσπαση, στο ορατό φάσμα. Εάν ο δείκτης διάθλασης είναι υψηλότερος, το κατώφλι Cherenkov είναι χαμηλότερο και θα παραχθούν περισσότερα φωτόνια. Σε βιολογικό ιστό με δείκτη διάθλασης 1,4 η παραγωγή φωτονίων θα είναι 2,4 ανά διάσπαση. Αν πάρουμε μια άλλη ραδιενεργή πηγή με διαφορετικό και συνολικά υψηλότερο ενεργειακό φάσμα θα σχηματιστούν επίσης περισσότερα φωτόνια ανά διάσπαση. Το  $^{90}\text{Y}$  θα παράγει 57 φωτόνια ανά διάσπαση και έτσι παράγει 40 φορές περισσότερο φως από  $^{18}\text{F}$ . Προφανώς η διανυθείσα διαδρομή με σχετικιστική ταχύτητα θα είναι επίσης μεγαλύτερη. Το RMS της διανυθείσας απόστασης σε σχετικιστική ταχύτητα για το  $^{90}\text{Y}$  είναι 2 mm.

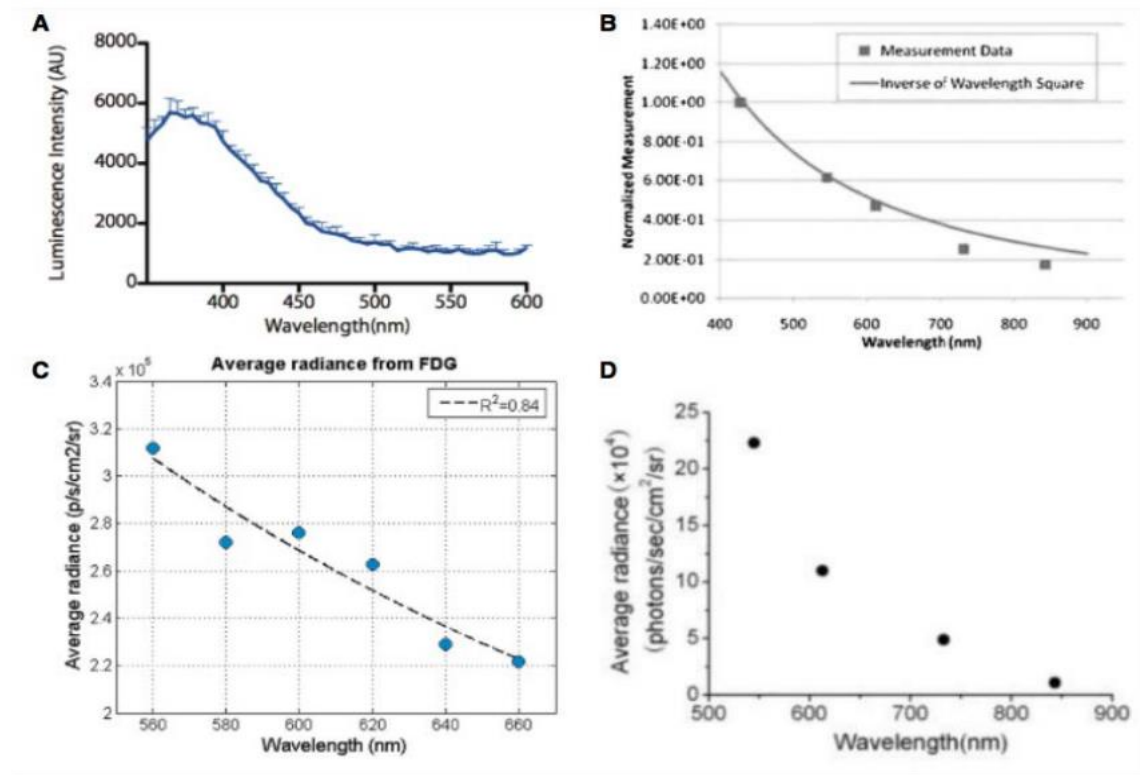


Εικόνα 10: Ενεργειακά φάσματα των  $^{18}\text{F}$  και  $^{90}\text{Y}$ . [26].

Το  $^{18}\text{F}$  έχει ένα σχετικά μικρό εύρος ενέργειας με μέσο όρο περίπου 250 keV. Λιγότερα από τα μισά ποζιτρόνια έχουν την ενέργεια να παράγουν ακτινοβολία Cherenkov. Το  $^{90}\text{Y}$  έχει ευρύτερο φάσμα με υψηλότερες ενέργειες. Κατά συνέπεια, περισσότερα ποζιτρόνια θα είναι πάνω από το κατώφλι του Cherenkov και περισσότερο φως θα παράγεται ανά ποζιτρόνιο.

Από τον τύπο Frank και Tamm μπορεί επίσης να προσδιοριστεί το φάσμα συχνοτήτων. Σε αντίθεση με τα περισσότερα φάσματα φθορισμού ή εκπομπής που έχουν συγκεκριμένες κορυφές, το φάσμα της ακτινοβολίας Cherenkov είναι συνεχές.

Αυτό σημαίνει ότι οι υψηλότερες συχνότητες ή τα χαμηλότερα μήκη κύματος έχουν μεγαλύτερη ένταση φωτός από τις χαμηλότερες συχνότητες. Το μεγαλύτερο μέρος του φωτός εμφανίζεται έτσι στην υπεριώδη περιοχή. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η ορατή ακτινοβολία Cherenkov εμφανίζεται ως μια μπλε λάμψη. Το φάσμα μήκους κύματος που μετρήθηκε από διαφορετικούς



Εικόνα 11: Διαφορετικές μετρήσεις στο μήκος κύματος της φωταύγειας Cherenkov. Σε όλα τα γραφήματα βλέπουμε την σχέση με το αντίστροφο του μήκους κύματος. [29]-[31].

### 3 Απεικόνιση Cherenkov

#### 3.1 Η έννοια της απεικόνισης Cherenkov

Το 2009 οι Robertson et al. βρήκαν ένα νέο πεδίο για το φαινόμενο Cherenkov[26]. Ανακάλυψαν ότι η ακτινοβολία Cherenkov, η οποία εμφανίζεται επίσης με ραδιοϊχνηλάτες που εκπέμπουν ποζιτρόνια σε βιολογικούς ιστούς, θα μπορούσε να απεικονιστεί οπτικά. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια νέα μέθοδο μοριακής οπτικής απεικόνισης που βασίζεται σε εγκεκριμένους από τον FDA (Food and Drug Administration) και τον EMA (Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) ραδιοϊχνηλάτες που εκπέμπουν ποζιτρόνια με εκτεταμένες δυνατότητες. Αυτή η τεχνική είναι



τώρα γνωστή ως απεικόνιση φωταύγειας Cherenkov (CLI). Από την πρώτη αυτή δημοσίευση του 2009 έχει γίνει πολλή έρευνα από διάφορες ομάδες διάσπαρτες σε όλο τον κόσμο. Ξεκίνησε με *in vitro* και προ-κλινικές μελέτες σε μικρά ζώα, αλλά σε λίγα μόνο χρόνια αυτό οδήγησε σε πολυάριθμες πιθανές κλινικές και προ-κλινικές εφαρμογές. Το γενικό συμπέρασμα των περισσότερων δημοσιεύσεων είναι ότι η τεχνική είναι τουλάχιστον «εφικτή» και θα έλεγε κανείς «πολλά υποσχόμενη».

Η ιδέα του CLI είναι η έγχυση ραδιοϊχνηλατών PET σε ανθρώπινο σώμα ή ζώο. Αυτοί οι ραδιοϊχνηλάτες τείνουν να εξαπλώνονται σε συγκεκριμένους ιστούς ενός σώματος. Οι ιχνηθέτες PET εκπέμπουν ποζιτρόνια υψηλής ενέργειας που θα παράγουν φωταύγεια Cherenkov στον βιολογικό ιστό. Όταν αυτό συμβαίνει σε ένα εντελώς σκοτεινό περιβάλλον, τα εκπεμπόμενα φωτόνια μπορούν να ανιχνευθούν μέσω του ιστού μέσω μιας υψηλής ευαισθησίας ψυχόμενης κάμερας.

### **3.2 Εφαρμογές της φωταύγειας Cherenkov**

Τα τελευταία δέκα χρόνια έχουν προταθεί πολλές βιοϊατρικές εφαρμογές της φωταύγειας Cherenkov, σε διαφορετικό πεδίο εφαρμογής, διαφορετικό σκοπό και διαφορετικές μεθόδους. Όσον αφορά το πεδίο εφαρμογής, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την φωταύγεια Cherenkov σε πειραματόζωα, ασθενείς ή σε δείγματα ιστών. Όσον αφορά αυτό, ο σκοπός της χρήσης της ακτινοβολίας Cherenkov κάνει μεγάλη διαφορά. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για διαγνωστικό σκοπό, για παρακολούθηση/επιτήρηση θεραπείας, ανταπόκριση στη θεραπεία, καθοδήγηση εικόνας ή ως διέγερση για φωτοθεραπεία. Τέλος, υπάρχουν διαφορετικές μέθοδοι για το πώς μπορεί να πραγματοποιηθεί η απεικόνιση Cherenkov, για παράδειγμα *in vitro* ή *ex vivo*, επίπεδη ή τομογραφική. Είναι σημαντικό οι επιλογές που γίνονται να ταιριάζουν μεταξύ τους προκειμένου να καταλήξουμε σε μια επιτυχημένη κλινική εφαρμογή. Η τομογραφική οπτική απεικόνιση στους

ανθρώπους είναι, για παράδειγμα, απίθανη λόγω των ιδιοτήτων διείσδυσης των οπτικών σημάτων. Στην εργασία αυτή εστίασαμε στην απεικόνιση Cherenkov σε ανθρώπους που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ογκολογική χειρουργική.

### **3.3 Εφαρμογές της φωταύγειας Cherenkov σε Ζώα & Ασθενείς**

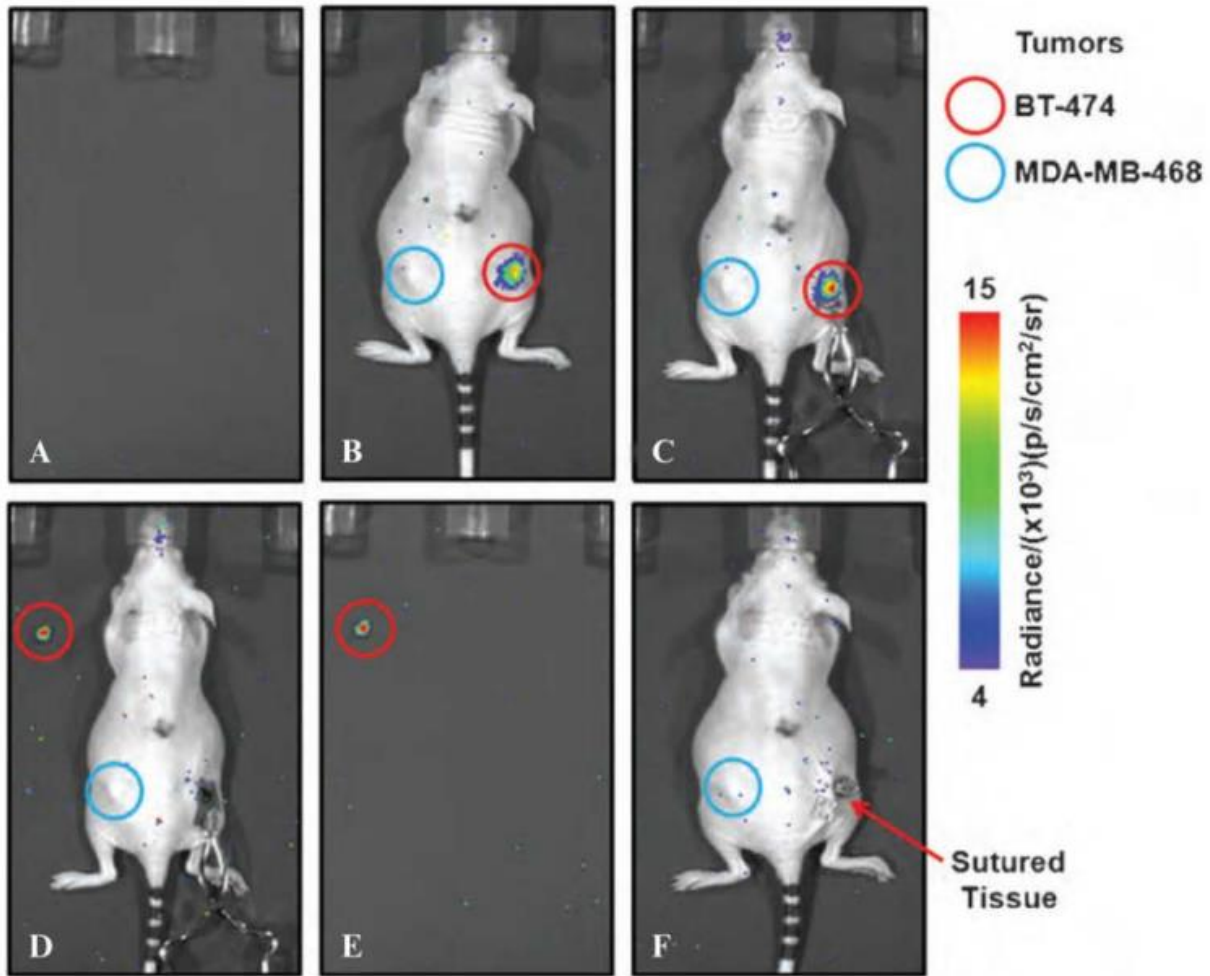
Υπάρχει μεγάλη διαφορά στη χρήση της απεικόνισης Cherenkov για απεικόνιση σε ζώα ή για ασθενείς. Ο πιο προφανής λόγος είναι ότι για την απεικόνιση σε ασθενείς υπάρχουν πολλοί κανονισμοί που δεν ισχύουν για μικρά ζώα, επειδή υποβάλλονται σε ευθανασία μετά. Αυτό αντανακλάται κυρίως στην ποσότητα ραδιενέργειας που μπορεί να χορηγηθεί. Οι δόσεις χορήγησης για τους ασθενείς έχουν αυστηρούς κανονισμούς που μπορούν να αγνοηθούν σε μικρά ζώα. Ειδικά στα ποντίκια η αναλογία βάρους - δόσης μπορεί να γίνει πολύ υψηλή, γεγονός που θα οδηγήσει σε δόση ανά κιλό σωματικού βάρους που είναι πάνω από 100 φορές μεγαλύτερη από αυτή που χρησιμοποιείται στον άνθρωπο. Το φως δεν έχει την ικανότητα να διεισδύει βαθιά μέσω του βιολογικού ιστού. Αυτό θα κάνει την τεχνική εφικτή για την απεικόνιση μικρών ζώων που δεν έχουν παχιά στρώματα ιστού. Για την απεικόνιση σε μεγαλύτερα είδη όπως οι άνθρωποι, η αντίχρευση φωτός είναι πιο δύσκολη και η απεικόνιση βαθύτερων δομών μπορεί να γίνει μόνο επεμβατικά. Φαίνεται ότι πλέον υπάρχει το διαθέσιμο σύστημα απεικόνισης. Για την απεικόνιση ποντικών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το εμπορικά διαθέσιμο το IVIS (In Vitro Imaging System). Αυτό είναι ένα πολύ ευαίσθητο σύστημα με ακρίβεια συντονισμένο και προσαρμοσμένο για την εκτέλεση απεικόνισης χαμηλού φωτισμού σε ποντίκια.[23] Τα ποντίκια μπορούν να ναρκωθούν και να απεικονιστούν πέντε τη φορά σε ένα "κουτί" Για τους ασθενείς, μια τέτοια συσκευή δεν είναι διαθέσιμη και πρέπει να βρεθούν άλλες λύσεις. Τα προβλήματα που προκύπτουν εδώ είναι να βρεθεί ένα τέτοιο "κουτί" που να είναι τόσο ευαίσθητο όσο το σύστημα IVIS, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος και την άνεση του ασθενούς.



Εικόνα 12 : Το σύστημα απεικόνισης in vivo που έχει σχεδιαστεί ειδικά για οπτική απεικόνιση με χαμηλά επίπεδα φωτισμού σε μικρά ζώα. Αποτελείται από ένα μικρό χώρο με κάμερα CCD υψηλής ευαισθησίας με διαφορετικούς φακούς, φίλτρα και ειδικά φώτα. Στην περίπτωση μας δεν χρησιμοποιούμε τα φώτα.[18]

Το 2010 οι Ruggiero et al. ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν ότι οι μέθοδοι οπτικής απεικόνισης πρέπει να μεταφραστούν στην κλινική, ώστε η ενδοσκόπηση και η χειρουργική να μπορούν να επωφεληθούν από αυτήν [39]. Λίγο μετά από αυτό, από την ίδια ομάδα του νοσοκομείου Memorial Sloan Kettering, οι Holland et al, δημοσίευσαν μια εργασία σχετικά με την διεγχειρητική απεικόνιση φωταύγειας Cherenkov [17]. Πραγματοποίησε διεγχειρητικό CLI σε ποντίκια με Zirconium 89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) DFO-trastuzumab (Εικόνα 13). Βέβαια, η εφαρμογή αυτή πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια και όχι σε κλινική κλίμακα. Ωστόσο, υποστήριξε την ανάπτυξη

του CLI ως πιθανού κλινικού εργαλείου στις χειρουργικές επεμβάσεις για τον καθορισμό των ορίων του όγκου.



Εικόνα 13 : Διεγχειρητική οπτική απεικόνιση κατά την χειρουργική επέμβαση σε ποντίκια με χρήση Cherenkov. Διεγχειρητική οπτική απεικόνιση Cherenkov κατά τη διάρκεια χειρουργικής εκτομής του όγκου BT-474 (HER2/neu θετικό), που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκι από τους Holland et al. 144 ώρες μετά τη χορήγηση του  $^{89}\text{Zr-DFO-trastuzumab}$ : A) Μια εικόνα CLI φόντου. B) Εικόνα CLI πριν από τη χειρουργική τομή. C) Εικόνα CLI μετά από έκθεση του όγκου λίγο πριν την εκτομή. D) Εκτομή όγκου στην κάτω αριστερή γωνία. Το σημείο της τομής δεν διαθέτει σήμα CLI. E) CLI του εκτομημένου όγκου μόνο. F) Μετεγχειρητική CLI μετά το κλείσιμο της εκτομής. [17]

Το 2012, οι Liu et al. ήταν οι πρώτοι που διερεύνησαν τις δυνατότητες της μεθόδου CLI μέσω της ενδοσκόπησης [11]. Η ενδοσκόπηση φαινόταν μια από τις πιο πιθανές εφαρμογές για κλινική

μετάφραση, επειδή η μέθοδος χρησιμοποιεί ήδη οπτική απεικόνιση και μπορεί να μελετήσει ένα φυσικό σκοτεινό περιβάλλον. Έδειξαν ότι ήταν δυνατός ο εντοπισμός ιστού- όγκου in vivo με ένα ενδοσκόπιο βασισμένο σε οπτικές ίνες συνδεδεμένο σε μια κάμερα EMCCD (Συσκευή Πολλαπλασιασμού Φορτίου Συζευγμένου Ηλεκτρονίου). Μια τεχνική που ονόμασαν ενδοσκοπική CLI (ECLI). Και πάλι αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια.

Ένα χρόνο αργότερα, οι Chin et al., οι οποίοι μελέτησαν υβριδικούς παράγοντες απεικόνισης, δημοσίευσαν ένα άρθρο ανασκόπησης όπου συνέκριναν το CLI με τον φθορισμό [40]. Σε αυτήν την ανασκόπηση επισημάνανε ποιες είναι οι τρέχουσες αδυναμίες για το CLI, δηλαδή: χαμηλός φωτισμός, παραμόρφωση φωτός περιβάλλοντος, χαμηλή ισχύς διείσδυσης και η απαραίτητη ραδιενέργεια. Ωστόσο, δήλωσαν ότι είναι μια πολύ συναρπαστική ερευνητική γραμμή και ότι αυτοί οι περιορισμοί θα μπορούσαν να ξεπεραστούν από τις τεχνικές εξελίξεις.

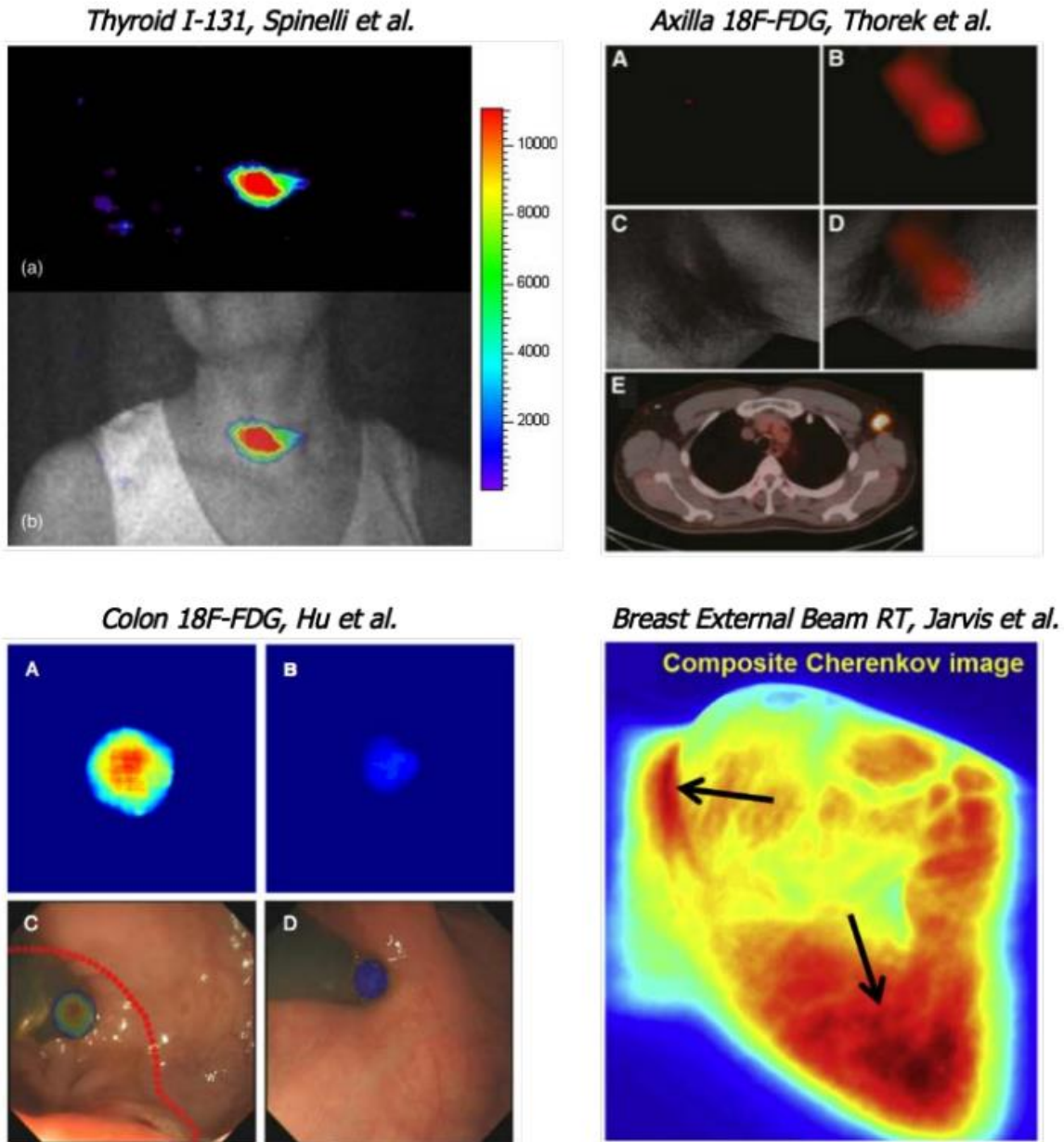
Το 2013 πραγματοποιήθηκε η πρώτη CLI σε ανθρώπους. Ο Spinelli et al. ανίχνευσαν φως που εκπέμπεται από τον θυρεοειδή ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Iodine-131 ( $^{131}\text{I}$ ) [41]. Αυτή ήταν η πρώτη απόδειξη ότι η CLI ήταν πραγματικά δυνατή σε ασθενείς. (Εικόνα 14) Αυτό το αποτέλεσμα πρότεινε την εφαρμογή παρακολούθησης της δόσης της ακτινοβολίας θεραπείας με εκπομπή β-σωματιδίων σε επιφανειακά όργανα. Αυτό θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό για αυτά, καθώς δεν υπάρχει επί του παρόντος αποτελεσματικός τρόπος απεικόνισης τους.

Την ίδια χρονιά οι Thorek et al. πραγματοποίησαν επίσης CLI σε ανθρώπους [42]. Είχανε πραγματοποιήσει μία μελέτη να απεικονίσουν έναν θετικό μασχαλιαίο όγκο σε έναν ασθενή με λέμφωμα, μετά από ένεση  $^{18}\text{F}$ -FDG. Με αυτό το αποτέλεσμα απέδειξαν ότι ήταν εφικτός ο εντοπισμός όγκων με CLI χρησιμοποιώντας διαγνωστικές δόσεις  $^{18}\text{F}$ -FDG. Δήλωσαν επίσης ότι για τον καθορισμό της αξιοπιστίας του CLI για κλινική χρήση, απαιτούνται περισσότερες μελέτες με πιθανό πιο ευαίσθητο εξοπλισμό και ποζιτρόνια υψηλότερης ενέργειας. Από το άρθρο αυτό δεν

είναι πραγματικά σαφές πώς ακριβώς έλαβαν τα αποτελέσματά τους. Αυτό αμφισβητείται επίσης σε μια απάντηση σε αυτό το άρθρο που έγινε από τους Spinelli και Boschi [43]. Παρά το γεγονός ότι πολλές από τις επικρίσεις θα μπορούσαν να διαψευστούν, τα αποτελέσματα του Thorek είναι δύσκολο να εξηγηθούν δίπλα στα άλλα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με το CLI. Ακόμη και σήμερα δεν έχει δημοσιευτεί μια αναπαραγωγή της εργασίας του Thorek.

Το 2014, οι Jarvis et al. δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους σχετικά με την απεικόνιση της επιφανειακής δόσης λόγω ακτινοθεραπείας [19]. Με τη χρήση του CLI ήταν σε θέση να απεικονίσουν την επιφανειακή δόση σε ανθρώπους σε πραγματικό χρόνο. Πρότειναν ότι η βιντεοσκόπηση Cherenkov θα μπορούσε να ανιχνεύσει σφάλματα στην καθημερινή κλινική και ως εκ τούτου να βελτιώσει την ασφάλεια και την ποιότητα της ακτινοθεραπείας.

Η πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπους είναι μια μελέτη σκοπιμότητας για το σύστημα CLI για την ανίχνευση γαστρεντερικών παθήσεων. Οι Hu et al. πραγματοποίησαν ενδοσκοπική CLI σε τέσσερις ασθενείς μετά τη χορήγηση 18F FDG [44]. Βρήκαν αυξημένα σήματα στον καρκινικό ιστό σε σύγκριση με τον φυσιολογικό ιστό. Αυτό το αποτέλεσμα θα κάνει την εφαρμογή του CLI για ενδοσκοπικές διαγνωστικές διαδικασίες πολύ εφικτή.



Εικόνα 14: Απεικόνιση Cherenkov που εκτελείται σε ανθρώπους. Στην επάνω αριστερή γωνία βλέπουμε έναν ασθενή ο οποίος θεραπεύεται με  $^{131}\text{I}$  για υπερθυρεοειδισμό. Χορηγήθηκαν 550 MBq και μετά από 24 ώρες έγινε λήψη 2 λεπτών με κάμερα EMCCD. Στη θέση του θυρεοειδούς αδένου φαίνεται καθαρά αυξημένη ένταση. [41]. Πάνω δεξιά βλέπουμε έναν κακοήγη λεμφαδένα στη μασχάλη που απεικονίζεται με κάμερα ICCD. Χορηγήθηκαν 470 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG και μετά από 68 λεπτά έγινε λήψη 5 λεπτών. Οι εικόνες B και D δείχνουν την αριστερή μασχάλη, η οποία δείχνει αυξημένη ένταση που αντιστοιχεί στην εξέταση PET (E). [42].

Στην κάτω αριστερή γωνία βλέπουμε τα αποτελέσματα μιας ενδοσκοπικής προσέγγισης του CLI. Με ένα ινοσκόπιο συνδεδεμένο με κάμερα EMCCD, ο κακοήθης ιστός (A και C) συγκρίνεται με τον καλοήγη ιστό (B και D). Για αυτή τη μελέτη, σε αυτόν τον ασθενή χορηγήθηκε δόση 9,25 MBq/kg. Χορηγήθηκε το ισότοπο  $^{18}\text{F}$ -FDG. [44]. Στην κάτω δεξιά γωνία βλέπουμε μια εικόνα από μια μελέτη των Jarvis et al. Απεικονίζει τη δόση στην επιφάνεια ενός μαστού που ακτινοβολείται με εξωτερική δέσμη. Αυτή η ακτινοβολία υψηλής ενέργειας προκαλεί ακτινοβολία Cherenkov στον ανθρώπινο ιστό που μπορεί να παρακολουθηθεί σε πραγματικό χρόνο με κάμερα EMCCD κατά τη διάρκεια της θεραπείας. [24]

Οι Ran et al. ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν την έννοια της ακτινοβολίας Cherenkov ως ειδική πηγή φωτός για ιστούς [21]. Χρησιμοποίησαν την ακτινοβολία Cherenkov που προέρχεται από το χορηγούμενο  $^{18}\text{F}$ -FDG για την φωτοενεργοποίηση της λουσιφερίνης για να έχει ενεργοποίηση σε συγκεκριμένες κακοήθεις θέσεις βαθιά in vivo όπου δεν ήταν δυνατή η εξωτερική φώτοενεργοποίηση.

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε από τον Grimm, συζητήθηκαν τα αποτελέσματα της ομάδας από τον Achelifu [22]. Μελέτησαν την ενεργοποίηση νανοφωτοευαισθητοποιητών διοξειδίου του τιτανίου (Nanophotosensitizers, NPS) από το  $^{64}\text{Cu}$ . Όταν έκαναν ένεση και στους δύο όγκους (ινοσάρκωμα) σε ποντίκια, η νόσος έδειξε πλήρη υποχώρηση σε 30 ημέρες. Το επανέλαβαν με μια ελαφρώς διαφορετική προσέγγιση με την ένεση του NPS και του  $^{18}\text{F}$ -FDG ενδοφλεβίως. Επίσης αυτή η μελέτη έδειξε καλά αποτελέσματα. Και πάλι υπάρχει μια παρατήρηση ότι αυτή η εργασία πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια και ότι τα NPS όπως χρησιμοποιήθηκαν εδώ έχουν πολύ δρόμο να διανύσουν μέχρι να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη.

Από τη βιβλιογραφία μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η μέθοδος CLI έχει μεγάλες δυνατότητες. Πολλοί ερευνητές περιγράφουν τις πιθανές χρήσεις στην κλινική πράξη. Τα τρέχοντα αποτελέσματα, ωστόσο, είναι πολύ φτωχά και, όπως συμβαίνει με όλες τις οπτικές απεικονίσεις, η υλοποίηση από μικρά ζώα σε ανθρώπους σε φυσικό μέγεθος είναι δύσκολη λόγω της εξασθένησης του φωτός από τον ιστό. Για να γίνει ένα επιτυχημένο ξεκίνημα στην κλινική μετάφραση, θα πρέπει πρώτα να αναπτυχθούν πιο εύκολα προσαρμόσιμες εφαρμογές. Τέτοια μικρά βήματα γίνονται για παράδειγμα με το ECLI. Μπορεί να μην έχει μεγάλο αντίκτυπο στην κλινική πράξη, αλλά πάνω απ' όλα είναι πιθανό να πετύχει, καθώς η διαδικασία και το σύστημα



οπτικής καθοδήγησης έχουν ήδη εφαρμοστεί σε ενδοσκοπικές εξετάσεις και χρησιμοποιεί το φυσικά σκοτεινό περιβάλλον.

### **3.4 Ραδιοϊχνηλάτες**

Όπως φαίνεται, υπάρχουν πολλές ιδιότητες που κάνουν τη μέθοδο CLI πολύ δύσκολη. Η μεγαλύτερη πρόκληση ίσως είναι ότι το φως Cherenkov παράγεται σε πολύ μικρές ποσότητες, με αποτέλεσμα να έχουμε αδύναμο σήμα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι επί του παρόντος γίνεται πολλή έρευνα για την ενίσχυση του σήματος CLI. Δίπλα σε αυτό, αυτό το αδύναμο σήμα πρέπει να ξεχωρίζει στο φόντο. Ένα πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε επίσης με άλλες πυρηνικές μεθόδους και με την οπτική απεικόνιση φθορισμού. Η ποσότητα φωτός και επίσης η αναλογία σήματος προς το φόντο καθορίζεται από τον τύπο του ραδιοϊχνηλάτη που θα χρησιμοποιηθεί. Σήμερα υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί ραδιοϊχνηλάτες διαθέσιμοι για διαφορετικούς σκοπούς. Για να έχουμε μια επισκόπηση του ποιοι ραδιοϊχνηλάτες είναι κατάλληλοι για τη μέθοδο CLI και ποιος είναι η καλύτερη επιλογή για συγκεκριμένο σκοπό, αυτή η παράγραφος παρέχει μια επισκόπηση των κλινικά χρησιμοποιούμενων ραδιοϊχνηλατών και των πιο σημαντικών ιδιοτήτων τους για το CLI. Έχει γίνει σαφές ότι η ακτινοβολία Cherenkov προκύπτει όταν εμφανίζεται ραδιενεργή αποσύνθεση στο νερό ή στον βιολογικό ιστό. Υπάρχουν πολλά ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στην πυρηνική ιατρική, πάνω από 40 διαφορετικά ισότοπα. Αλλά υπάρχουν μερικές ιδιότητες που κάνουν αυτά τα ισότοπα κατάλληλα για απεικόνιση Cherenkov.

Ο πρώτος και πιο σημαντικός παράγοντας είναι ότι το ραδιοϊσότοπο πρέπει να εκπέμπει φορτισμένα σωματίδια υψηλής ταχύτητας. Με υψηλή ταχύτητα εννοούμε ότι πρέπει να διαθέτουν μια συγκεκριμένη ενέργεια που επιτρέπει στο σωματίδιο να κινείται ταχύτερα από την ταχύτητα φάσης ή τη μέση ειδική ταχύτητα του φωτός. Γενικά, αυτά περιλαμβάνουν όλα τα ισότοπα που εκπέμπουν ποζιτρόνια ή ηλεκτρόνια επαρκούς ενέργειας. Τα σωματίδια  $\alpha$  είναι συνήθως πολύ βαριά για να μπορούν να φτάσουν τέτοιες ταχύτητες όπως προαναφέρθηκε. Ωστόσο, ορισμένα ισότοπα που αρχικά διασπώνται σε σωματίδια  $\alpha$  ή ακτίνες  $\gamma$  μπορεί να παράγουν θυγατρικούς πυρήνες που εκπέμπουν σωματίδια  $\beta$  υψηλής ενέργειας. Βέβαια, ο σχηματισμός των θυγατρικών πυρήνων μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση στη λήψη ενός σήματος. Αυτό σημαίνει ότι τα ραδιενεργά ισότοπα που παράγουν ακτινοβολία Cherenkov είναι αυτά που διασπώνται στα σωματίδια  $\beta$  ή παράγουν θυγατρικούς πυρήνες που θα διασπαστούν με την εκπομπή  $\beta$ . [46]

Ο δεύτερος σημαντικός παράγοντας είναι ότι πρέπει να έχει επαρκή ποσότητα ενέργειας. Η ποσότητα φωτός που παράγεται από την ακτινοβολία Cherenkov είναι σχετικά χαμηλή και για να γίνει ορατή μια πηγή φωτός, ειδικά μέσα σε έναν ιστό, απαιτείται ένας προβλεπόμενος αριθμός φωτονίων. Η ποσότητα των φωτονίων που παράγονται εξαρτάται κυρίως από τον αριθμό των φορτισμένων σωματιδίων που εκπέμπονται. Αυτό μπορεί να καθοριστεί από τη δραστηριότητα και την απόδοση. Επιπλέον, η ενέργεια των φορτισμένων σωματιδίων είναι σημαντική. Όσο υψηλότερη είναι η ενέργεια τόσο περισσότερα φωτόνια θα παράγει πριν πέσει κάτω από το κατώφλι του Cherenkov. Για ποζιτρόνια σε βιολογικό ιστό με δείκτη διάθλασης 1,4 αυτό το όριο είναι 230 keV. Ως εκ τούτου, τα ισότοπα με υψηλή απόδοση εκπομπών  $\beta$  και υψηλή αρχική ενέργεια αυτών των σωματιδίων  $\beta$  είναι ιδιαίτερα κατάλληλα για απεικόνιση Cherenkov.

Ο χρόνος ημιζωής ενός ισότοπου είναι επίσης σημαντικός για σκοπούς απεικόνισης. Εφόσον θέλουμε να απεικονίσουμε το φως που εκπέμπεται από ραδιενεργό διάσπαση, το σήμα συνδέεται

άμεσα με τη δραστηριότητα της ραδιενεργού πηγής. Πρέπει να βεβαιωθούμε ότι υπάρχει αρκετή δραστηριότητα στη σωστή θέση σε ένα σώμα ανθρώπου ή ζώου ή ακόμα και σε ένα δείγμα τη στιγμή της απεικόνισης. Ο χρόνος ημιζωής του ισότοπου δεν θα πρέπει να είναι πολύ χαμηλός για να διατηρείται η δραστηριότητα στο προβλεπόμενο επίπεδο για απεικόνιση και να δοθεί στη φαρμακοκινητική ο χρόνος να φτάσουν στα στοχευόμενα μέρη. Δίπλα σε αυτό, χρειάζεται επίσης έναν χρόνο ημιζωής που δεν είναι πολύ μεγάλος για να βεβαιωθούμε ότι η ραδιενέργεια θα απομακρυνθεί από ένα άτομο σε εύλογο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις όπου ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής θα μπορούσε να είναι ευεργετικός. Εάν οι ανιχνευτές ραδιοϊσοτόπων μπορούν να παραμείνουν στο στόχο τους για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, η πλειονότητα της δραστηριότητας, που δεν είναι ειδικά δεσμευμένη, θα φύγει από το σώμα. Αυτό θα μπορούσε να μειώσει τη συνολική δραστηριότητα σε ολόκληρο το σώμα, διατηρώντας παράλληλα υψηλή δραστηριότητα στους στόχους. Για παράδειγμα, στην διεγχειρητική απεικόνιση Cherenkov αυτό θα μπορούσε να μειώσει τη δόση ακτινοβολίας στους χειρουργούς. Λόγω αυτής της ποικιλομορφίας στις εφαρμογές δεχόμαστε ένα ευρύ φάσμα ημιζωών.

Το ραδιοϊσότοπο που θέλουμε να απεικονίσουμε θα πρέπει να έχει κλινική αξία. Αυτό σημαίνει ότι οι πληροφορίες της κατανομής του ισότοπου μέσω του σώματος ή του δείγματος μας δίνουν σχετικές πληροφορίες. Το ισότοπο επομένως πρέπει να έχει κάποιες ιδιότητες για να συνδέεται με ορισμένα στοιχεία ή δομές που είναι ενδιαφέρον να απεικονιστούν. Αυτές οι ιδιότητες μπορεί είτε να αποτελούν μέρος του ίδιου του ισότοπου είτε να προέρχονται από μια δομή μοριακής σήμανσης στην οποία μπορεί να συνδεθεί.[47]

Μετά από σχετική έρευνα στην βιβλιογραφία συνθέσαμε τον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1), στον οποίο ανασυγκροτούνται τα περισσότερα ραδιοϊσότοπα που θα ήταν χρήσιμα όχι μόνο σε μια απεικόνιση Cherenkov αλλά γενικά σε ιατρικές εφαρμογές (βλέπε 3<sup>η</sup> στήλη).

*Πίνακας 1: Κατάλογος ισοτόπων που χρησιμοποιούνται σε ιατρικές εφαρμογές και έχουν χαρακτηριστικά που ενδιαφέρουν για την απεικόνιση φωταύγειας Cherenkov. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τον χρόνο ημιζωής, τον τύπο και την απόδοση διάσπασης και την ενέργεια τελικού σημείου των παραγόμενων σωματιδίων β. Μερικά ισότοπα παράγουν θυγατρικούς πυρήνες που καταλήγουν σε σωματίδια β και έτσι είναι επίσης ικανά να παράγουν ακτινοβολία Cherenkov.*

Radioisotope	Half life	Medical use	B decay yield (%)	Other decay (%)	Max energy β(KeV)	FDA/EMEA Approved	Reference
Actinium 125	10 d	Targeted alpha therapy	0	100(a)		No	[46] [79]
Bismuth 213	46 min	Targeted alpha therapy	0,979	2,1(a)	1422,75	No	[46] [79]
Bismuth 212	60,55 min	None	0,64	36(a)	2254	No	[46] [79]
Cesium 137	30 yrs.	Blood sterilizations	1		1175	No	[46] [79]
Carbon 11	20,39 min	Tumor imaging	0,9976	0,24(EC)	960,5	Yes	[79] [80]
Chromium 51	27,7 d	Red blood cell labeling	0	100(EC)		investigational	[46] [79]
Cobalt 57	272 d	Estimate organ size	0	100(EC)		No	[79] 80]
Copper 64	12,7yrs	Sterilization, external beam RT	0,563	43,6(EC)	653	No	[46] [79]
Copper 67	2,6d	Cancer therapy	1		575	No	[46] [79]
Dysprosium 165	120min	Synovectomy treatment	1		1286	No	[46] [79]
Erbium 169	9,4d	Relieving arthritis pain	1		351	No	[46] [79]
Fluorine 18	109min	Tumor imaging	0,973	3,7(EC)	633,5	Yes	[46] [79]
Gallium 67	78h	Tumor imaging	0	100(EC)		Yes	[46] [79]
Gallium 68	68min	Tumor imaging	0,891	10,9(EC)	1899,1	Yes	[46] [79]
Holmium 166	26h	Diagnosis and treatment	1		1854,9	No	[46]

							[79]
Indium 111	2,8d	Specialist diagnostic studies	0	100(EC)		Yes	[46] [79]
Iodine 123	13h	Thyroid function diagnostics	0	100(EC)		No	[46] [79]
Iodine 124	4,18d	Tracer	0,228	77,2(EC)	2137,6	No	[46] [79]
Iodine 125	60d	Cancer brachytherapy	0	100(EC)		Yes	[46] [79]
Iodine 131	8d	Thyroid cancer treatment	1		606,3	Yes	[79] [80]
Iridium 192	74d	Internal radiotherapy source	0,9624	4,74(EC)	675,12	No	[46] [79]
Iron 59	46d	Spleen metabolism	1		465	investigational	[79] [80]
Lead 212	10,6h	Targeted alpha therapy	1		573	No	[46] [79]
Lutetium 177	6,7d	Gamma imaging	1		498,3	Yes	[46] [79]
Nitrogen 13	9,97min	Positron emitter	1		1200,3	Yes	[46] [79]
Oxygen 15	122,24sec	Positron emitter	0,999	0,1(EC)	1731,9	No	[46] [79]
Palladium 108	17d	Implants seeds	0	100(EC)		No	[46] [79]
Phosphorus 32	14d	Cancer imaging	1		1710,99	investigational	[46] [79]
Potassium 42	12h	Potassium exchange coronary blood	1		3525,4	investigational	[79] [80]
Radium 223	11,43d	Cancer therapy	0	100(a)	1372	Yes	[46] [79]
Rhenium 186	3,8d	Bone cancer pain relief	0,9253	7,47(EC)	1069,5	No	[79] [80]
Rhenium 188	17h		1		2120,4	No	[46] [79]
Rubidium 82	86sec	Myocardial perfusion imaging	1		3150	Yes	[46] [79]
Samarium 153	47h	Cancer pain relief	1		808,2	Yes	[46] [79]
Selenium 75	120d	Digestive enzyme production studies	0	100(EC)		Investigational	[46] [79]
Sodium 24	15h	Electrolyte studies	1		1392,9	No	[79] [80]
Strontium 89	50d	Pain relief cancer	1		1495,1	Yes	[46] [79]

Technetium 99	6h	Imaging	0,0003	99,99 (IC)	436	Yes	[46] [79]
Thallium 201	73h	Heart condition imaging	0	100(EC)		Yes	[46] [79]
Xenon 133	5d	Pulmonary ventilation studies	1		346,1	Yes	[46] [79]
Ytterbium 169	32d	Cerebrospinal fluid studies	0	100(EC)		No	[46] [79]
Yttrium 90	64h	Cancer brachytherapy	1		2280,1	Yes	[46] [79]
Zirconium 89	78,4h	Immune PET	0,223	77,7(EC)	902	no	[46] [79]

Στα CLI υπάρχουν διάφορες εφαρμογές. Δεν είναι κάθε ισότοπο κατάλληλο για κάθε εφαρμογή. Η ποσότητα της φωταύγειας που μπορεί να παραχθεί είναι ενδιαφέρουσα για όλες τις λειτουργίες CLI. Παράγοντες, όπως ο χρόνος ημιζωής και οι πιθανοί ιχνηθέτες που μπορεί να δεσμεύσει, μπορούν να καθορίσουν εάν ένα ισότοπο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μια συγκεκριμένη εφαρμογή. Επί του παρόντος, με το CLI ως νέα μέθοδο στην πυρηνική ιατρική, οι εφαρμογές εξαρτώνται από τα ραδιοφάρμακα που είναι διαθέσιμα.

Πίνακας 2: Μια λίστα με διαφορετικούς ιχνηθέτες με τους οποίους μπορούν να συνδυαστούν τα ισότοπα.

Ραδιοϊσότοπο	Επίγραμμα	Ιατρική χρήση	Περιοχές στόχευσης
<b>Actinium 225</b>	Trastuzumab	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	Her2/neu εκφρασμένα καρκινικά κύτταρα μαστού
	DOTMP	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	Οστό
	None	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	Οστά και συκώτι
	EDTA	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	
	Citrate	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	
	DTPA	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	

	HEHA	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	
	DOTA	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	
<b>Bismuth 213</b>	DTPA	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	
	DOTA	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	
	PSMA	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	
<b>Carbon 11</b>	Choline	Απεικόνιση όγκου	Μαστός & Προστάτης
	Methionine	Απεικόνιση όγκου	Εγκέφαλος
	Acetate	Καρδιολογικές μελέτες, απεικόνιση όγκου	Καρδιά, προστάτης, συκώτι, νεφρά, ουροδόχος κύστη και εγκέφαλος
	Thymidine	Μοριακή Απεικόνιση	Ενδογενείς ενώσεις
<b>Copper 64</b>	Somatostatine	Απεικόνιση όγκου	SSR, νευροενδοκρινικοί όγκοι
	Bombesin	Απεικόνιση όγκου	Υποδοχείς BB2, Προστάτης, ΓΕ, Μαστός
	ATSM	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	υποξικά καρκινικά κύτταρα
<b>Dysprosium 165</b>	Ferric hydroxide	Θεραπεία αρθρίτιδας	Αρθρικές αρθρώσεις
<b>Fluorine 18</b>	FDG	Απεικόνιση όγκου	Μεταβολικός ενεργός ιστός
	Thymidine	Απεικόνιση όγκου	Πολλαπλασιαζόμενος ιστός, σύνθεση DNA
	Misonidazole	Απεικόνιση όγκου	υποξικά καρκινικά κύτταρα
	Choline	Απεικόνιση όγκου	Φωσφολιπίδια κυτταρικής μεμβράνης

	Dopa	Νευρολογική απεικόνιση, Απεικόνιση όγκου	Υποδοχείς ντοπαμίνης, Υποδοχείς αμινοξέων, NETs
<b>Gallium 68</b>	Dotatate	Απεικόνιση όγκου	Υποδοχέας σωματοστατίνης
	Dotatoc	Απεικόνιση όγκου	Υποδοχέας σωματοστατίνης
	Bombesin	Απεικόνιση όγκου	Υποδοχείς BB2, Προστάτης, ΓΕ, Μαστός
<b>Holmium 166</b>	DOTMP	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Μυελός των οστών
	PLLA-ms	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Συκώτι
	ACAC-ms	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Νεφρά
<b>Iodine 124</b>	MIBG	Καρδιολογικές μελέτες, Απεικόνιση όγκων	Ισχαιμικός ιστός, νευρολογικοί όγκοι
	Na	Διάγνωση και δοσιμετρία	Θυροειδής
	IAZG	Μελέτες υποξίας	Υποξικός ιστός
	FIAU	Απεικόνιση όγκου	Γονίδια
<b>Lutetium 177</b>	EDTMP	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	Όγκοι των οστών
	Dotatate	Στοχευμένη θεραπεία Άλφα	Νευροενδοκρινικοί όγκοι
<b>Nitrogen 13</b>	Ammonia	Απεικόνιση αιμάτωσης του μυοκαρδίου	Καρδιά
<b>Phosphorus 32</b>	Sodium	Απεικόνιση όγκου και θεραπεία όγκου	Πολλαπλασιαστικός ιστός
	Chromic	Απεικόνιση όγκου και θεραπεία όγκου	Πολλαπλασιαστικός ιστός



<b>Potassium 42</b>	None	Απεικόνιση όγκου και θεραπεία όγκου	Κάλιο
<b>Rhenium 186</b>	HEDP	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Όγκοι των οστών
	Sulphide	Ραδιοαρθρίτιδα	Ασθένεια των αρθρώσεων
<b>Rhenium 188</b>	HEDP	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Όγκοι των οστών
	DMSA	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Οστό και νεφρό
	HDD (lipiodol)	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
<b>Samarium 153</b>	Lexidronam	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Όγκοι των οστών
	EDTMP	Ακτινοθεραπεία με εκπομπή βήτα	Όγκοι των οστών
<b>Sodium 24</b>	Κανένα	Μελέτες ηλεκτρολυτών	Electrolytes
<b>Yttrium 90</b>	Κανένα	Ραδιοαρθρίτιδα	Ασθένεια των αρθρώσεων
		Ραδιοεμβολισμός	Συκώτι
<b>Zirconium 89</b>	Trastuzumab	Απεικόνιση όγκου	HER2
	Cetuximab	Απεικόνιση όγκου	EGFR
	PSMA	Απεικόνιση όγκου	Προστάτης
	Bevacizumab	Απεικόνιση όγκου	VEGF
	cU36	Απεικόνιση όγκου	CD44

Για να προσδιορίσουμε ποια από αυτά τα ραδιοϊσότοπα είναι κατάλληλα για απεικόνιση Cherenkov, μπορούμε να τα χωρίσουμε σε δύο διαφορετικές ομάδες. Ραδιοφάρμακα για θεραπευτικούς σκοπούς και ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά. Αυτές οι δύο ομάδες έχουν πολλές διαφορετικές ιδιότητες και επίσης τον δικό τους λόγο για τον οποίο η οπτική απεικόνιση θα ήταν σχετική. Ο πιο σημαντικός παράγοντας για να καθοριστεί εάν ένα

ραδιοϊσότοπο είναι κατάλληλο για απεικόνιση Cherenkov είναι ο σκοπός της απεικόνισης. Στην περίπτωση μας θέλουμε να το χρησιμοποιήσουμε για την απεικόνιση κακοήθους ιστού κατά τη διάρκεια της επέμβασης/θεραπείας. Σημαντικοί παράγοντες λοιπόν: Υψηλή παραγωγή ακτινοβολίας Cherenkov, ειδική κατανομή στον όγκο και σχετικά σύντομος χρόνος ημιζωής. Για να προσδιορίσουν πόσο φως θα παράγει ακριβώς ένα ισότοπο ανά ποσότητα δραστηριότητας, αρκετοί ερευνητές έχουν πραγματοποιήσει προσομοιώσεις Monte Carlo [26], [36], [46], [47]. (Πίνακας 3). Σε αυτόν τον πίνακα μπορούμε να δούμε πόσα φωτόνια παράγονται ανά διάσπαση για μια συλλογή ισοτόπων. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφορετικές μελέτες θέτουν διαφορετικές συνθήκες στις οποίες περιλαμβάνονται τα φωτόνια. Δεν λαμβάνουν υπόψη όλα τα μήκη κύματος. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους Gill και Mitchell [46],[47] προσδιόρισαν την ποσότητα των φωτονίων που παράγονται στο νερό ( $n = 1,33$ ) στην περιοχή των 400-800 nm. Επίσης συμπεριέλαβαν όλα τα φωτόνια που θα παραχθούν σε 1 μήνα μετά τη διάσπαση άρα λαμβάνεται υπόψη και η ακτινοβολία Cherenkov που παράγεται από τους θυγατρικούς πυρήνες. Οι Ackerman & Graves [36] είχαν κάπως μικρότερο φασματικό εύρος, στα 400-700 nm. Η μελέτη που έγινε από τους Beattie et al δείχνει πολύ χαμηλότερες ποσότητες [46]. Παρά το γεγονός ότι προσομοίωσε την παραγωγή φωτονίων στον ιστό ( $n = 1,4$ ), το στενό εύρος ζώνης των φωτονίων που συμπεριέλαβε (550-570 nm) καθόρισε τις χαμηλές τιμές.

Για τον σκοπό της οπτικοποίησης όγκων κατά τη διάρκεια της επέμβασης, το Carbon-11 ( $^{11}\text{C}$ ), το Gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) και το Ύτριο-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) θα είναι οι καλύτερες επιλογές, καθώς παράγουν μεγάλη φωταύγεια, έχουν κατάλληλους χρόνους ημιζωής και είναι εγκεκριμένα από τον FDA και τον EMA. Επιπλέον, τα  $^{11}\text{C}$  και  $^{68}\text{Ga}$  μπορούν να συνδυαστούν με ειδικούς ιχνηθέτες όγκου.

Πίνακας 3 : Αυτός ο πίνακας παρέχει μια επισκόπηση τεσσάρων μελετών που διεξάγονται για τον προσδιορισμό της ποσότητας ακτινοβολίας Cherenkov που παράγεται ανά διάσπαση. Αυτό βασίζεται σε προσομοιώσεις Monte Carlo που πραγματοποιήθηκαν.

<b>Radioisotope</b>	<b>Mitchell et al. [26] (αριθμός φωτονίων ανά διάσπαση)</b>	<b>Ackerman &amp; Graves [36] (αριθμός φωτονίων ανά διάσπαση)</b>	<b>Beattie et al. [46] (αριθμός φωτονίων ανά διάσπαση)</b>	<b>Gill et al. [47] (αριθμός φωτονίων ανά διάσπαση)</b>
Actinium 225		0.0(40,2)	1.01	13
Astatine 211				0.01
Bismuth 212		22,5(44,8)		13.1
Bismuth 213		11,4(40,2)		31.4
Carbon 11			0.55	6.87
Cesium 137				2.27
Cobalt 60				1.92
Copper 62				72.9
Copper 64			0.05	0.56
Copper 67				0.17
Fluorine 18	1.4		0.13	1.32
Gallium 68			2.56	33.9
Holmium 166				27.5
Indium 111				0.001
Indium 114				34.6
Iodine 124			1.01	8.97
Iodine 131			2.33	0.67
Iridium 192				0.8
Lutetium 177				0.14
Molybdenum 99				9.27
Nitrogen 13	14			13.2
Oxygen 15				30.9

Phosphorus 32	32			28.1
Radium 223				28
Rhenium 186				5.83
Rhenium 188				34.9
Rubidium 82				80.8
Samarium 153				1.45
Sodium 22				1.54
Strontium 89				21
Thorium 227				23.5
Uranium 230		0,0(8,5)		0.01
Yttrium 90	57		3.7	47.3
Zirconium 89			0.12	2.29

Οι διάφορες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικό εύρος για το μήκος κύματος και επομένως δεν είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές καθαυτές δίνουν μια καλή εκτίμηση για τη σχετική διαφορά στην παραγωγή φωτός μεταξύ διαφορετικών ισοτόπων. Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Ackerman et al. έγινε για να προσδιοριστεί η ποσότητα του φωτός που παράγεται από το εγγενές ισότοπο και το σύνολο σε όλους τους θυγατρικούς πυρήνες. Αυτός ο αριθμός δίνεται σε παρενθέσεις.[26], [36], [46], [47]

### **3.5 Κλινικές και προκλινικές μελέτες**

Αφού περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 2009, η CLI απέκτησε σημαντικό επιστημονικό ενδιαφέρον. Οι Grootendorst et al δημοσίευσαν το 2016 μια επισκόπηση των βασικών αρχών της ακτινοβολίας Cerenkov, στο οποίο περιγράφουν τις προκλήσεις της καθοδηγούμενης από CLI χειρουργικής για κλινική χρήση. Από την αναζήτηση τους στο Embase και στο Medline που πραγματοποιήθηκε στις 28 Δεκεμβρίου 2015 με τις λέξεις-κλειδιά "Cherenkov Luminescence Imaging" προέκυψαν συνολικά 103 και 59 άρθρα, αντίστοιχα και παραθέτουν σε πίνακες αυτά τα δεδομένα[87]. Παρά τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν επιτύχει να χρησιμοποιήσουν την CLI για χειρουργικές επεμβάσεις καθοδηγούμενες με εικόνα. Στον παρακάτω πίνακα λοιπόν συγκεντρώθηκαν κάποια άρθρα από διάφορες μελέτες/έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορα πανεπιστήμια/νοσοκομεία στον κόσμο.

Πίνακας 4: Αναφορές μελετών της απεικόνισης ακτινοβολίας Cherenkov.

Όνομα άρθρου	Τοποθεσία έρευνας	Περιοχή σώματος	Έναρξη έρευνας	Τελευταία δημοσίευση	Διαδικασία	ClinicalTrial.gov ID
Μελέτη σκοπιμότητας της μη επεμβατικής απεικόνισης φωταύγειας Cerenkov σε ασθενείς με καρκίνο.	Memorial Sloan Kettering (New York)	Θυρεοειδή Τράχηλος Υπερκλειδία χώρα	02/03/2018	23/12/2022	Διαγνωστικό τεστ CLI	NCT03484884
Μη επεμβατική απεικόνιση φωταύγειας Cerenkov του λεμφώματος, της λευχαιμίας και των μεταστατικών λεμφαδένων.	Memorial Sloan Kettering (New York)	Λεμφαδένες	8/8/2012	06/04/2018	Εκπομπές Cerenkov από τον ανιχνευτή PET 18F-FDG	NCT01664936
Μελέτη σκοπιμότητας για την αξιολόγηση της CLI 18F – χολίνης για την μέτρηση της κατάστασης περιθωρίου σε δείγματα ριζικής προστατεκτομής.	University College Hospital (London)	Διάφορες	11/2014	23/06/2016	Προστατεκτομή όγκων	NCT02151097
Διεγχειρητική αξιολόγηση των περιθωρίων εκτομής του όγκου με την χρήση του συστήματος απεικόνισης LightPath για την CLI σε συνδυασμό με την ευέλικτη αυτοραδιογραφία(FAR) σε γυναίκες που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση του μαστού.	Kings College London (London)	Μαστός	30/10/2022	8/11/2022	LightPath-FAR	NCT05496101

Πιλοτική μελέτη για την αξιολόγηση της απεικόνισης φωτάυγειας Cerenkov για την μέτρηση του περιθωρίου και της κατάστασης των λεμφαδένες σε χειρουργικά δείγματα καρκίνου του μαστού.	Guy's Hospital, Lightpoint Medical Limited (London)	Μαστός	06/2014	10/082016	LightPathT M Imaging System	NCT02037269
--	---	--------	---------	-----------	-----------------------------	-------------

Άλλη μία μελέτη παρουσιάζεται παρακάτω που δημοσίευσε το εθνικό ινστιτούτο υγείας [83] με προ κλινικές αλλά και μία κλινική μελέτη. Εκτός από τους τύπους όγκων που παρουσιάζονται στον Πίνακα 5, η καθοδηγούμενη με CLI χειρουργική θα μπορούσε επίσης να εφαρμοστεί σε άλλες επιφανειακές κακοήθειες, όπου η χειρουργική ακρίβεια είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της λειτουργίας των οργάνων, όπως οι νεοπλασίες στη στοματική κοιλότητα και στο γεννητικό σύστημα. Ωστόσο, δεν έχουν ακόμη προκύψει δημοσιεύσεις για το CLI σε αυτές τις κακοήθειες.

Οι δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν τη δυνατότητα εκτέλεσης χειρουργικής εκτομής όγκων υπό την καθοδήγηση του CLI με τη χρήση ποικίλων ραδιοφαρμάκων και διαφορετικών υλοποιήσεων του CLI όπως αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, συμπεριλαμβανομένων τυπικών συστημάτων οπτικής απεικόνισης IVIS, συστημάτων εύκαμπτου ενδοσκοπίου ιών προσαρμοσμένης κατασκευής και κλινικά εγκεκριμένων συστημάτων άκαμπτου λαπαροσκοπίου και εύκαμπτου ενδοσκοπίου σε συνδυασμό με κάμερες EMCCD. Στην επόμενη παράγραφο παρουσιάζονται αναλυτικά διάφοροι τύποι καμερών.

Πίνακας 5: Προκλινικές και κλινικές μελέτες CLI [87].

Κλινικά ή προκλινικά	Σκοπός	Τύπους όγκου	Ραδιοανιχνευτής	Δόση	Συσκευή CLI	Χρόνος λήψης
Προκλινικά	Εκτομή όγκου υπό την καθοδήγηση CLI	HER2+ καρκίνος του μαστού	89Zr-DFO-trastuzumab	4 MBq	Οπτικός απεικονιστής Ivis	4 min
Προκλινικά	Εκτομή όγκου υπό την καθοδήγηση CLI	Γλοιοβλάστωμα	68Ga-3PRGD2	3,7 MBq	Οπτικός απεικονιστής Ivis	1-5 min
Προκλινικά	Ενδοσκόπηση φωταύγειας Cerenkov	Γλοίωμα εγκεφάλου	18F-FDG	37 MBq	Προσαρμοσμένο κουτί φωτοστεγανής κατασκευής εύκαμπτου ενδοσκοπίου ινών	5 min
Προκλινικά	Ενδοσκόπηση φωταύγειας Cerenkov	Γλοιοβλάστωμα	90Y-PRGD2, 18F-FP-PRGD2	8,1 MBq	Προσαρμοσμένο κουτί φωτοστεγανής κατασκευής εύκαμπτου ενδοσκοπίου ινών	6 min
Προκλινικά	Ενδοσκόπηση φωταύγειας Cerenkov	Καρκίνος του παχέος εντέρου	18F-FDG	33 MBq	Κλινικά εγκεκριμένο άκαμπτο λαπαροσκόπιο συνδεδεμένο με κάμερα EMCCD σε φωτοστεγές κουτί	5 min
Κλινικά	Ενδοσκόπηση φωταύγειας Cerenkov	Ορθοκολικός καρκίνος	18F-FDG	24 MBq	Κλινικά εγκεκριμένο εύκαμπτο ενδοσκόπιο ινών σε συνδυασμό με κάμερα EMCCD	5 min
Προκλινικά	Χαρτογράφηση λεμφαδένων με CLI	N/A	68Ga-SPIONsa	9,25 MBq/kg	Κάμερα CCD τοποθετημένη σε φωτοστεγές κουτί	2-10 min
Προκλινικά	Χαρτογράφηση λεμφαδένων με CLI	N/A	18F-FDG	1,2 MBq	Οπτικός απεικονιστής Ivis	2 min.

### 3.6 Κάμερες ανίχνευσης

Οι πέντε κάμερες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα, προέκυψαν μετά από έρευνα του Thayer School of Engineering [Dartmouth college] για να προσδιοριστούν οι μετρικές αποδόσεις



για την απεικόνιση Cherenkov υπό κλινικά σχετικές συνθήκες. Κάθε μία από τους τέσσερις τύπους φωτογραφικών μηχανών που υπάρχουν στον πίνακα, η διάταξη σύζευξης φορτίου (CCD), η συμπληρωματική διάταξη μεταλλοξειδίου-ημιαγωγού (CMOS), η ενισχυμένη διάταξη σύζευξης φορτίου (ICCD) και η ηλεκτρονική (EM-ICCD) έχουν τα δικά τους εγγενή χαρακτηριστικά. πλεονεκτήματα και αδυναμίες. Οι βασικοί παράγοντες στην αξιολόγηση εδώ σχετίζονται με: i) χαμηλή ευαισθησία στο φως ή κβαντική απόδοση ανίχνευσης (DQE), ii) απόρριψη του φωτός του περιβάλλοντος, και iii) ικανότητα ρυθμού καρτέ. Στον πίνακα παρατίθενται και άλλοι παράγοντες αξιολόγησης που κρίθηκαν εξίσου σημαντικές για την επίδοση της απεικόνισης Cherenkov.

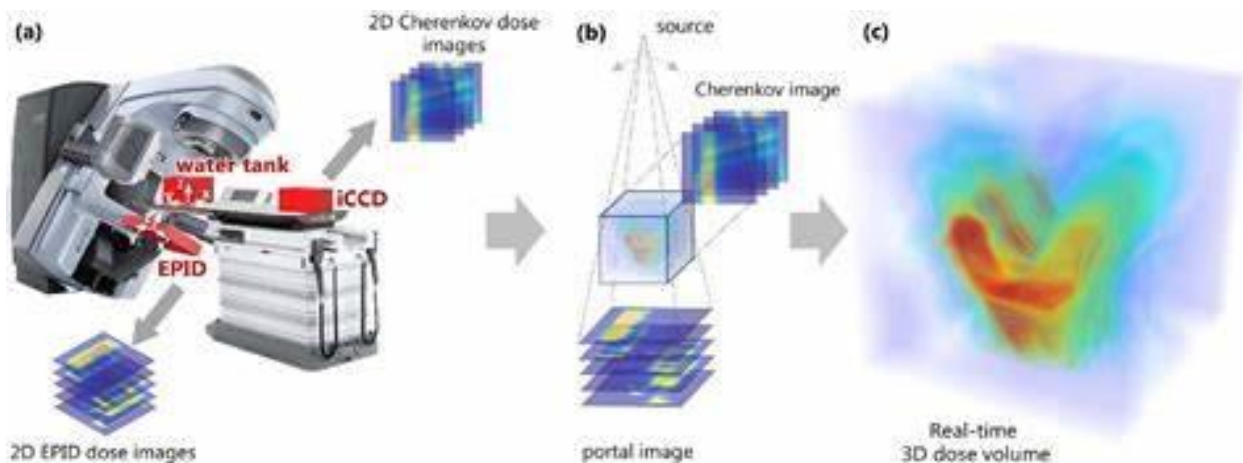
Πίνακας 6:: Βασικές προδιαγραφές επιδόσεων των πέντε φωτογραφικών μηχανών που εξετάστηκαν ως ανιχνευτές για κλινική απεικόνιση Cherenkov.[77]

Τύπος Αισθητήρα	Μοντέλο κάμερας	Κόστος	Μέγεθος Τσιπ (mm)	Μέγεθος Pixel (μm)	Μέγεθος Αισθητήρα (pixels)	Συντελεστής Κέρδους	Χρόνος Εισόδου (ns)	Κβαντική Απόδοση ανιχνευτή	Κ.Α ενισχυτή	Μέγιστος Ρυθμός Καρέ
CMOS	CANON EOS REBEL T3i	600\$	22,3 *14,9	4,3	5184*3456	1	N/A	25-40%	N/A	3.7
CCD	APOGEE ALTA F8300	3k\$	18*13,5	5,4	3326*2504	1	N/A	42%	N/A	0.1
ICCD (Unigen2)	PIMAX3 1024i	55k\$	13,1*13,1	12,8	1024*1024	100	2	27%	19%	27
ICCD (HRF)	PIXAM4 1024i	60k\$	13,1*13,1	12,8	1024*1024	100	2	27%	30%	27
EM-ICCD (HRF)	PIMAX4 512EM	85k\$	8,0*8	16,0	512*512	10000	2	46%	30%	30

Το κόστος κάθε κάμερας μπορεί να αποτελέσει απαγορευτικό παράγοντα για την πραγματοποίηση οποιασδήποτε νέας μεθόδου απεικόνισης και, ως εκ τούτου, κρίθηκε απαραίτητο να ληφθεί υπόψη κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης. Το χαμηλό κόστος ήταν ένα από τα κίνητρα για τη συμπερίληψη των επιλογών κάμερας CMOS και CCD, μαζί με τις συγκριτικά υψηλές τιμές κβαντικής απόδοσης (QE). [77]

Η δυνατότητα απόκτησης εικόνας με πύλη χρόνου σε διαστήματα 3-5 μs αποτελεί σημαντική ικανότητα των ενισχυμένων καμερών, δεδομένου ότι η εκπομπή Cherenkov φωτονίων περιορίζεται στο μικρό χρονικό διάστημα αμέσως μετά την είσοδο του παλμού ακτινοβολίας στον ιστό. Ο ίδιος ο ενισχυτής είναι σε θέση να ενεργεί ως γρήγορος οπτικός διακόπτης που ενεργοποιείται όταν αναμένεται εκπομπή Cherenkov .

Η εκπομπή Cherenkov έχει ένα συνεχές φάσμα μήκους κύματος με μεγάλη βαρύτητα στο μπλε χρώμα, αλλά, επειδή ο ιστός απορροφά το φως σε αυτές τις φασματικές περιοχές, η ανιχνευόμενη εκπομπή Cherenkov από την επιφάνεια του ασθενούς είναι κατά κύριο λόγο στην ερυθρή και την εγγύς υπέρυθη περιοχή . Η κβαντική απόδοση των ανιχνευτών και των ενισχυτών σε 700nm είναι πολύτιμα στοιχεία του πίνακα ως μέτρο σύγκρισης της ευαισθησίας της εκπομπής Cherenkov από τον ιστό. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η αντιστοιχία μεταξύ του φάσματος εκπομπής Cherenkov και της φασματικής απόκρισης (καμπύλη κβαντικής απόδοσης) του υλικού ανίχνευσης θα επηρεάσει την αντιληπτή ένταση της απεικονιζόμενης ακτινοβολίας . Η επιτυχία στην απεικόνιση Cherenkov απαιτεί προσεκτική επιλογή υλικού από αυτήν την άποψη.



Εικόνα 15 : a) Σχηματική πειραματική διάταξη για την τρισδιάστατη δοσιμετρία EPID-Cherenkov- b) απεικόνιση της γεωμετρίας της πύλης και της απεικόνισης Cherenkov- c) μετρούμενος χάρτης αθροιστικής τρισδιάστατης δόσης.[77]

Δύο ICCD συγκρίθηκαν για να αξιολογηθεί η επίδραση του διαφορετικού ενισχυτή. Οι ενισχυτές είναι ο μοναδικός τρόπος σύγκρισης αυτών των δύο καμερών. Τα εισερχόμενα οπτικά φωτόνια προσπίπτουν στη φωτοκάθοδο και μετατρέπονται σε ηλεκτρόνια. Αυτά τα ηλεκτρόνια στη συνέχεια επιταχύνονται και πολλαπλασιάζονται στο κενό και στη συνέχεια το ενισχυμένο σήμα ηλεκτρονίων μετατρέπεται πάλι σε οπτικά φωτόνια με τη χρήση μιας οθόνης εξόδου από φώσφορο στο πίσω μέρος του ενισχυτή. Το φωτόνια που παράγονται στην οθόνη φωσφόρου απεικονίζονται στη συνέχεια από τον ανιχνευτή CCD ως καταγεγραμμένη εικόνα.

Το κέρδος που προσφέρει ο ενισχυτής χρησιμεύει στη μείωση της επίδρασης του θορύβου ανάγνωσης και του θορύβου της βολής στις τελικές εικόνες, δεδομένου ότι οι τελευταίες πηγές θορύβου γίνονται σχετικά μικρές σε σύγκριση με το ενισχυμένο μέσο σήμα. Ένα μειονέκτημά της προτεινόμενης εφαρμογής είναι η ενίσχυση του θορύβου από τυχαία φωτόνια(π.χ περιβάλλοντος) ακτινοβολίας που μπορεί να εμφανιστούν, οδηγώντας μερικές φορές σε υψηλές μετρήσεις στο σήμα φωτονίων Cherenkov. Ωστόσο, οι μέθοδοι επεξεργασίας εικόνας κυρίως με διαχρονικό διάμεσο φιλτράρισμα, απομακρύνουν επαρκώς τόσο τον φυσικό (CCD, CMOS) όσο και τον ενισχυμένο (ICCD, EM-ICCD) θόρυβο.

Κάθε μοντέλο ενισχυτή έχει φασματική απόκριση που εξαρτάται από το μήκος κύματος (χαρακτηρισμός από τον κατασκευαστή ως καμπύλη κβαντικής απόδοσης) με βάση τις ευαισθησίες των φωτοκαθόδων. Η απόδοση της οθόνης φωσφόρου δεν διαφέρει μόνο μεταξύ των λυχνιών, αλλά υπάρχει επίσης μια απόδοση που σχετίζεται με την οπτική σύζευξη των εξαρτημάτων, σε όλα εκτός από κάθε CCD που έχει επίσης τη δική της εγγενή φασματική απόκριση κβαντικής απόδοσης. Έτσι, όλοι αυτοί οι παράγοντες πολλαπλασιάζονται μαζί για την παραγωγή του τελικού σήματος και πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της απόδοσης του ICCD.

Ένα από τα ICCD ήταν εξοπλισμένο με ένα Unigen 2 με επικάλυψη φιλμ χωρίς ταινία Generation 3 ενισχυτή με φώσφορο εξόδου P43 (Unigen 2) που έχει μέγιστη φασματική απόκριση που κυμαίνεται μεταξύ 17-19% της κβαντικής απόδοσης στην περιοχή 500-800 nm. Η επίστρωση Unigen 2 επεκτείνει τη φασματική απόκριση του ενισχυτή στην περιοχή UV, ενώ είναι διαφανής και δεν έχει καμία επίδραση στις κόκκινες/υπέρυθρες περιοχές. Το όφελος αυτής της επίστρωσης περιορίζεται για απεικόνιση Cherenkov σε ιστό, για το λόγο που περιγράφεται ανωτέρω. Ο σχεδιασμός της κάμερας με το Unigen 2 περιλαμβάνει επίσης μια πλάκα οπτικών ινών, η οποία έχει ορισμένο συντελεστή απωλειών στη μεταφορά της εικόνας φωσφόρου στο CCD.

Το Unigen 2 ICCD ήταν το κύριο σύστημα απεικόνισης που χρησιμοποιήθηκε στην πρόσφατα ολοκληρωθείσα πρώτη κλινική δοκιμή απεικόνισης Cherenkov κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Έντεκα από τις δώδεκα ολικές ακτινοθεραπείες του μαστού σε αυτή τη δοκιμή απεικονίστηκαν με αυτό το ICCD, και τα περισσότερα από τα δεδομένα αποκτήθηκαν με ρυθμό καρέ 4,7 καρέ ανά δευτερόλεπτο.

Το δεύτερο ICCD παρουσιάζει ένα εκτεταμένο κόκκινο φιλμ χωρίς HRf, Generation 3 P43 ενισχυτή φωσφόρου (HRf), ο οποίος είναι βελτιστοποιημένος για εύρος μηκών κύματος 500-800 nm, με κβαντική απόδοση άνω του 25% στην περιοχή αυτή. Η υψηλότερη μέγιστη κβαντική απόδοση, σε συνδυασμό με την έλλειψη του παραθύρου οπτικών ινών μεταξύ του ενισχυτή και της φωτοκαθόδου, υποσχέθηκε καλύτερο σήμα από το ICCD HRf σε σύγκριση με το Unigen 2 ICCD. Και οι δύο κάμερες έχουν το ίδιο τσιπ CCD (Kodak KAI-1003), οπότε η συνολική απόδοση της κάμερας HRf αναμενόταν να υπερβεί εκείνη της Unigen 2 ICCD.

Τέλος, το EM-ICCD παρουσιάζει μια ελκυστική προοπτική για ένα σύστημα εξαιρετικά υψηλού κέρδους, σε συνδυασμό με τη δυνατότητα πύλης του ενισχυτή (επίσης ένας ενισχυτής φωσφόρου HRf Generation 3 P43 χωρίς κόκκινο φιλμ). Το EM-ICCD προσφέρει δύο ξεχωριστούς

μηχανισμούς ενίσχυσης για την ενίσχυση του εισερχόμενου σήματος. Πρώτον, όπως και το ICCD, ο EM-ICCD χρησιμοποιεί εξωτερικό ενισχυτή. Δεύτερον, διαθέτει έναν πολλαπλασιαστή ηλεκτρονίων μηχανισμό που σχετίζεται με το συγκεκριμένο CCD, με τον οποίο το ήδη ενισχυμένο σήμα ενισχύεται περαιτέρω μετά την οπτική ανίχνευση CCD, μέσω ενός καταχωρητή κέρδους στα ηλεκτρονικά του ανιχνευτή. Όπως και το ICCD, το EM-ICCD είναι σε μεγάλο βαθμό ανεπηρέαστο στο θόρυβο ανάγνωσης, δεδομένου ότι οι δύο μηχανισμοί ενίσχυσης επιτρέπουν στο εισερχόμενο σήμα να κυριαρχεί κατά τάξεις μεγέθους.

## **4 Ανασκόπηση άλλων ιατρικών εφαρμογών ανίχνευσης Cherenkov**

### *4.1.1 Πυρηνική ιατρική*

Μελέτες ανίχνευσης φωτονίων Cherenkov έχουν πραγματοποιηθεί σε βιοϊατρικές δοκιμές για δεκαετίες και, ξεκινώντας το 2009, αρκετές αναφορές έδειξαν ότι η *in vivo* ανίχνευση αυτών των σημάτων ήταν δυνατή, μέθοδος που ονομάστηκε Cherenkov Luminescence Imaging (CLI). Η σχετική έρευνα απέδειξε ότι η πειραματική έρευνα/εφαρμογή πυρηνικής ιατρικής θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί με οπτικούς ανιχνευτές, αντί με υπολογιστική τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT) ή με συστήματα τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), τα οποία είναι πολύ μεγαλύτερα και περισσότερο ακριβά. Αυτά τα τελευταία συστήματα πυρηνικής ιατρικής χρησιμοποιούνται ευρέως στη μοριακή απεικόνιση, αλλά οι μέθοδοι έχουν υψηλό κόστος, περιορισμένη διαθεσιμότητα και απόδοση, μέτρια χωρική ανάλυση και μπορεί να είναι χρονοβόρες.

Ως εκ τούτου, η οπτική απεικόνιση για την ανίχνευση ραδιονουκλιδίων λύνει σε μεγάλο βαθμό τα αναφερόμενα προβλήματα του PET και του SPECT. Επιπλέον, το CLI έχει σχετικά υψηλή ευαισθησία όταν το φως δεν εξασθενεί από μεγάλους όγκους ιστού.

Όλες οι προκλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω χρησιμοποίησαν είτε κάποια έκδοση ενός εμπορικά διαθέσιμου συστήματος απεικόνισης In Vivo (IVIS), που κατασκευάζεται τώρα από την Perkin Elmer όπως είχε αναφερθεί παραπάνω, είτε μια απλή οπτική διάταξη με μια ευαίσθητη συσκευή σύζευξης φορτίου (CCD). Μπορεί να εξοπλιστεί με πηγές οπτικής διέγερσης για να ταιριάζει με την απορρόφηση ενός συγκεκριμένου στόχου. Ωστόσο, στην περίπτωση του CLI, αυτά δεν είναι απαραίτητα, επειδή οι εκπομπές σωματιδίων από ενεργούς ραδιοϊχνηλάτες χρησιμεύουν ως πηγή διέγερσης για την εκπομπή Cherenkov.

Η απεικόνιση μικρών ζώων είναι απλή με τη μέθοδο CLI, επειδή το φως Cherenkov δεν χρειάζεται να ταξιδέψει σε μεγάλα μήκη ιστού πριν ανιχνευθεί στην επιφάνεια του δέρματος. Ωστόσο, η μετάφραση της τεχνικής σε ανθρώπινες μελέτες είναι δύσκολη καθώς τα εντοπισμένα σήματα εντός των οργάνων εξασθενούν γρήγορα από τους πιο εκτεταμένους όγκους ιστού. Επομένως, για να μπορεί η μέθοδο CLI να εφαρμοστεί σε εφαρμογές σε ανθρώπους, απαιτούνται πιο επεμβατικές διαδικασίες. Μελέτες πρώιμης φάσης σε ανθρώπους έχουν αποδειχθεί κατάλληλες στο πλαίσιο της καθοδηγούμενης χειρουργικής επέμβασης με CLI, όπου το σήμα πρέπει να ανιχνεύεται μόνο εντός μιας διεγχειρητικής κοιλότητας. Υπάρχει επίσης υπόσχεση ενδοσκοπικής CLI, η οποία είναι ελάχιστα επεμβατική, όπως φαίνεται από τους Hu et al. στη μελέτη τους για τη γαστρεντερική νόσο.[68]

Ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα του CLI είναι ότι περιορίζεται σε 2-D απεικόνιση. Αρκετές ομάδες προσπάθησαν να εφαρμόσουν αλγόριθμους τομογραφικής ανακατασκευής της εικόνας στο CLI για να ξεπεράσουν αυτό το πρόβλημα και να παρέχουν τρισδιάστατο εντοπισμό της πηγής φωτός Cherenkov μέσω της τομογραφίας φωταύγειας Cherenkov (CLT). Αυτό αποδείχθηκε για πρώτη φορά το 2010 αλλά σε πολύ χαμηλότερη χωρική ανάλυση από το PET

λόγω της ποσότητας σκέδασης φωτός. Αρκετές ομάδες εργάζονται για την ανάπτυξη τεχνικών ανακατασκευής υψηλότερης ανάλυσης.

#### *4.1.2 Μοριακή Απεικόνιση και Δοκιμασίες*

Οι δοκιμασίες μοριακής απεικόνισης και μοριακής ανίχνευσης καθιερώνονται τώρα με διέγερση Cherenkov. Αυτές οι αναδυόμενες περιοχές είναι νέες και ουσιαστικά λιγότερο ανεπτυγμένες από τις προσεγγίσεις δοσιμετρίας, αλλά θα μπορούσαν να έχουν ουσιαστικό αντίκτυπο. Ο μοριακός φθορισμός που διεγείρεται από το φως Cherenkov έχει αποδειχθεί σε πολλές εφαρμογές πυρηνικής ιατρικής, επιτρέποντας την ανίχνευση θεραπευτικών δόσεων και ακόμη και β-εκπομπών που διαφορετικά δεν θα ανιχνεύονταν εξωτερικά στο σώμα.

Τα οπτικά σήματα διεγερμένα από τον Cherenkov μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ανιχνεύσουν βιοχημικά το περιβάλλον του μέσου στο οποίο βρίσκονται οι ανιχνευτές. Έτσι, για παράδειγμα στον ιστό, οι αισθητήρες για οξυγόνωση ή pH χρησιμοποιούνται συνήθως σε πειραματικές μελέτες,[25], [29] και μπορούν τώρα να χρησιμοποιηθούν *in vivo*, είτε σε συνδυασμό με πυρηνική εκπομπή δόσης έγχυσης ακτινοβολίας είτε μέσω εξωτερικής ακτινοβολίας δέσμης. Και τα δύο έχουν αποδειχθεί τα τελευταία χρόνια.

## 4.2 Προκλινική Απεικόνιση

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι μια καθιερωμένη τεχνολογία τόσο προκλινικά όσο και κλινικά. Το PET παρέχει πυρηνική απεικόνιση με υψηλή ευαισθησία και απεικόνιση ολόκληρου του σώματος, αλλά υποφέρει από κακή χωροχρονική ανάλυση μαζί με υψηλό κόστος εγκατάστασης και απόκτησης. Η οπτική απεικόνιση μπορεί να επιτύχει υψηλότερη ανάλυση από αυτή που παρατηρείται με το PET, ωστόσο, σε αντίθεση με το PET, αυτή η ανάλυση εξαρτάται από το μήκος κύματος και μειώνεται δραματικά με το αυξημένο βάθος απεικόνισης στους ιστούς [21]. Σημειωτέον, η μπλε-σταθμισμένη εκπομπή CL είναι η πιο ευαίσθητη στη σκέδαση και την απορρόφηση των ιστών μειώνοντας την αποτελεσματική ανάλυση και τα επιτεύξιμα βάθη διείσδυσης. Σε αντίθεση με τη μέθοδο CLI, η ανάλυση για την απεικόνιση PET είναι κυρίως ομοιόμορφη σε όλη την περιοχή που απεικονίζεται [21]. Ενώ το CLI περιορίζεται από τα βάθη σκέδασης και διείσδυσης του φωτός, μπορεί να παρέχει υψηλότερη ανάλυση από το PET σε μικρά βάθη, μπορεί να χρησιμοποιήσει πολλές ενώσεις και είναι τάξεις μεγέθους φθηνότερο από το PET για εγκατάσταση και απόκτηση [15]. Επιπλέον, οι οπτικές κάμερες έχουν πολύ μικρότερο αποτύπωμα από τα περισσότερα συστήματα PET, ωστόσο έχουν υπάρξει πρόσφατες εξελίξεις που μειώνουν το αποτύπωμα των σαρωτών PET/CT (PET/υπολογιστική τομογραφία) στο ίδιο εύρος με τους οπτικούς σαρωτές [22]. Οι κάμερες υψηλής ευαισθησίας συζευγμένων συσκευών (CCD) έχουν αναπτυχθεί και έχουν γίνει κοινός εξοπλισμός σε προκλινικά περιβάλλοντα. Η ικανότητα πολλαπλασιασμού ηλεκτρονίων (EMCCD) των αισθητήρων έχει αυξήσει περαιτέρω την ευαισθησία τους σε επίπεδα μεμονωμένων φωτονίων όπου έχουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών από μικροσκοπία έως απεικόνιση ολόκληρων ζώων. Οι τεχνολογικές εξελίξεις των CCD έχουν αναπτύξει αισθητήρες με εξαιρετικά χαμηλό θόρυβο ανάγνωσης, ένα απαραίτητο συστατικό για



την ανίχνευση CL όπου οι χρόνοι απόκτησης κυμαίνονται συχνά από δευτερόλεπτα έως λεπτά [18].

Η ανίχνευση ραδιοιχνηθέτη σε μικρά ζώα μπορεί να επιτευχθεί σε χρόνο της τάξης των δεκάδων δευτερολέπτων με το CLI σε σύγκριση με δεκάδες λεπτά για το PET [19]. Στην περίπτωση απεικόνισης μικρών ζώων, οι περιορισμοί του PET επιδεινώνονται περαιτέρω όταν η χαμηλή ανάλυση είναι ανεπιθύμητη σε οργανισμούς-μοντέλα όπως τα ποντίκια [20]. Επομένως, η οπτική απεικόνιση είναι πολύ κατάλληλη για την απεικόνιση μικρών ζώων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για το CLI όπου το μικρότερο μέγεθος του οργανισμού επιτρέπει στο παραγόμενο φως CL να διαφύγει από τον ιστό και να ανιχνευθεί [11]. Από την πρώτη επίδειξη του CLI, έχει υιοθετηθεί γρήγορα στην προκλινική απεικόνιση, όπου πολλά από τα συστήματα που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση φθορισμού ήταν ήδη ικανά να ανιχνεύσουν το CL [21],[ 22]. Αυτό τοποθετεί το CLI ως μια φθηνότερη, ταχύτερη και υψηλότερη εναλλακτική λύση του PET για μικρά βάθη απεικόνισης με δυνατότητα ταυτόχρονης εξέτασης πολλών ζώων. Το αποτέλεσμα αυτού είναι ότι τα στοχευμένα ραδιοϊσότοπα ή οι νέες θεραπείες που βασίζονται σε ραδιοϊσότοπα μπορούν να αξιολογηθούν γρήγορα χρησιμοποιώντας προκλινικό CLI μειώνοντας τον χρόνο και το κόστος που απαιτείται για τη δημιουργία προκλινικών δεδομένων που μπορεί να μεταφραστούν στην κλινική [8],[23],[24].

Η έρευνα για τον καρκίνο έχει καθιερώσει πολυάριθμες μεθόδους για τη δημιουργία ξενομοσχευμάτων, συμπεριλαμβανομένων των όγκων που προέρχονται από ασθενείς [25], [26]. Ενώ η κλινική έρευνα περιορίζεται σε εγκεκριμένες από τον FDA θεραπείες, οι οποίες είναι συχνά μια μακρά και δαπανηρή διαδικασία, η προκλινική έρευνα μέχρι στιγμής ήταν αναμφίβολα ο οδηγός για την περαιτέρω εφαρμογή της CLI και συχνά έχει επιτρέψει την κλινική μετάφραση της CLI. Το πιο συχνά χορηγούμενο ραδιοϊσότοπο που εκπέμπει  $\beta$  είναι το  $^{18}\text{F}$ -FDG, το οποίο

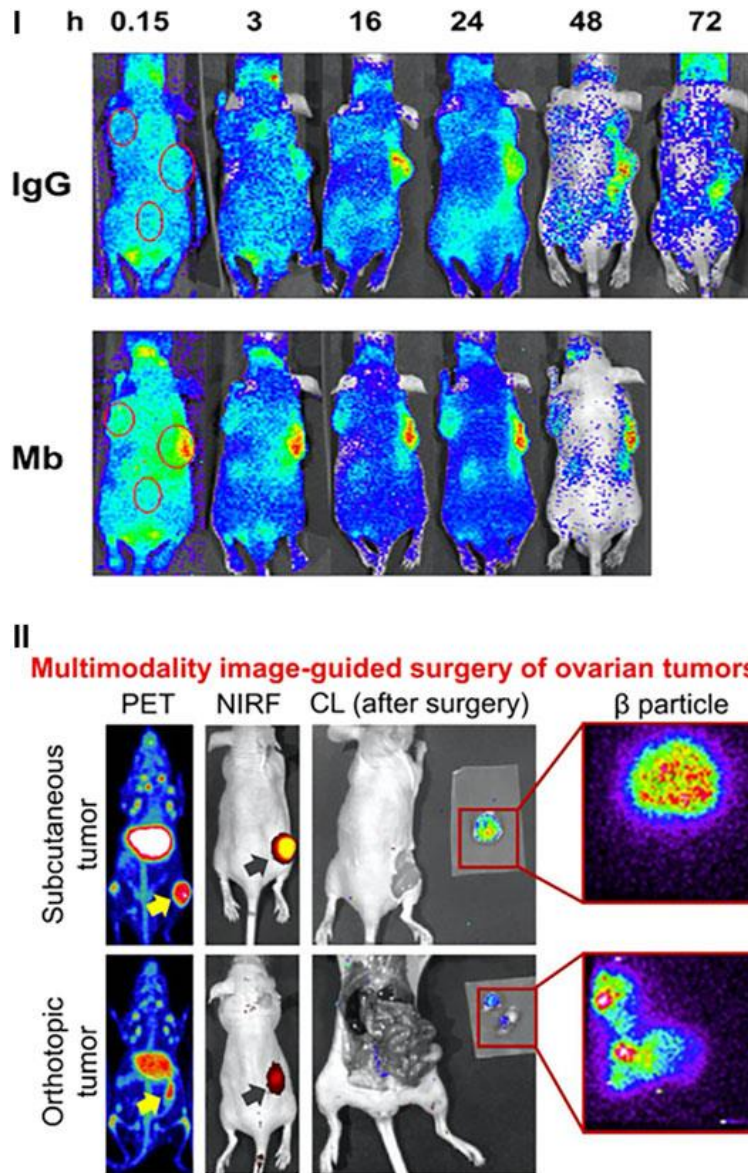
εκμεταλλεύεται το φαινόμενο Warburg (αυξημένη πρόσληψη σε υψηλά μεταβολικά κύτταρα όπως αυτά που βρίσκονται σε όγκους) [27, 28]. Λόγω της αυξημένης πρόσληψής του σε όγκους, το  $^{18}\text{F}$ -FDG χρησιμοποιείται στην κλινική απεικόνιση εδώ και δεκαετίες και παράγεται ευρέως με χρήση κυκλοτρονίων διευκολύνοντας την πρόσβαση τόσο σε ερευνητές, όσο και σε νοσοκομεία [29]. Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα ραδιοϊσοτόπων και η οικονομική προσιτότητα των τεχνολογιών οπτικής απεικόνισης έχει προκαλέσει μια πληθώρα προσαρμοσμένων προκλινικών συστημάτων CLI. Όλα αυτά τα συστήματα ενώνονται με ένα κοινό θέμα: μια κάμερα υψηλής ευαισθησίας (συνήθως EMCCD) χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν "γρήγορο" φακό, δηλαδή έναν με χαμηλό αριθμό  $f$  (π.χ. 0,95) για να εξασφαλίσει την πιο αποτελεσματική συλλογή φωτός. Τέλος, το σύστημα και η απεικόνιση πραγματοποιούνται σε ένα κλειστό σκοτεινό δωμάτιο ή κουτί όπου τα φωτόνια φωτός από πηγές μη Cherenkov, π.χ., τα φώτα δωματίου δεν μπορούν να παρεμβαίνουν στα σήματα που προέρχονται από ιχνηθέτη. Το binning pixel (συνήθως binning τεσσάρων ή οκτώ) εκτελείται συχνά για να αυξηθεί η ευαισθησία μαζί με μεγαλύτερους χρόνους απόκτησης, της τάξης των λεπτών ( $\sim 300\text{s}$ ). Η προκύπτουσα εικόνα (μοριακή) στη συνέχεια διορθώνεται για χτυπήματα γάμμα χρησιμοποιώντας διάμεσο φίλτράρισμα και επικαλύπτεται σε μια εικόνα λευκού φωτός (ανατομική) που λαμβάνεται είτε με την ίδια οπτική ρύθμιση είτε με δευτερεύουσα έγχρωμη κάμερα [30]. Έχοντας καθορίσει τις βέλτιστες ρυθμίσεις για την απόκτηση εικόνας, η μέθοδος έχει πλέον εφαρμοστεί σε μια ποικιλία προκλινικών ρυθμίσεων. Με κατάλληλους προσομοιωτές ιστών και προκαταρκτικές δοκιμές, η ανιχνευόμενη ένταση φωτός μπορεί περαιτέρω να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του επιπέδου ραδιενέργειας στον ιστό [5], [31].

Η μέθοδος CLI χρησιμοποιείται κυρίως για την παρακολούθηση της πρόσληψης ραδιοϊσοτόπων από ένα πλήθος εκπομπών  $\beta^+$ ,  $\beta^-$  και  $\gamma$ , αν και η ακριβής διαδικασία δημιουργίας CL από τους

πομπούς γ είναι άγνωστη, είναι πιθανό να οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις ηλεκτρονίων Compton [11]. Το προκλινικό CLI πραγματοποιείται συχνά χρησιμοποιώντας ένα σύστημα που αρχικά σχεδιάστηκε για απεικόνιση βιοφωταύγειας και φθορισμού, γνωστό ως σύστημα IVIS [5],[32-34]. Σε σύγκριση με το PET, το CLI έχει δείξει έως και 8 φορές μείωση του χρόνου ροής εργασίας με τρεις τάξεις μεγέθους υψηλότερη ευαισθησία στα ραδιοϊσότοπα υπό κατάλληλες συνθήκες [35, 36]. Λόγω της λειτουργικής πρόσληψης ενώσεων όπως το 18F-FDG σε όγκους, λόγω του φαινομένου Warburg, το CL χρησιμοποιείται τακτικά προκλινικά για τη διενέργεια χειρουργικής εκτομής και βιοκατανομής των ιχνηθετών καθώς και για την παρακολούθηση της ανάπτυξης όγκου in vivo [32, 37]. Το CLI έχει περαιτέρω χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των επιπέδων συνεχιζόμενης απόπτωσης λόγω χημειοθεραπείας στα φάρμακα γαστρικού καρκίνου [38]. Σε αυτό το παράδειγμα, η αποτελεσματικότητα της βινκριστίνης και της σισπλατίνης δοκιμάστηκε έναντι των SGC7901/VCR και SGC7901/WT. Το 68Ga-DOTA-Annexin V χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των επιπέδων απόπτωσης στους όγκους με υψηλότερα επίπεδα CL που αντιστοιχούν σε υψηλότερα επίπεδα απόπτωσης. Αυτό μπορεί να έχει άμεσες επιπτώσεις στην επιλογή θεραπείας με βάση ξενομοσχέματα που προέρχονται από ασθενείς που χρησιμοποιούν CLI για την παρακολούθηση της επίδρασης της θεραπείας [38].

Ενώ το φαινόμενο Warburg έχει αποδειχθεί ισχυρό και αξιόπιστο για όλα τα επίπεδα απεικόνισης όγκου, είναι στην πραγματικότητα ένας μη ειδικός τρόπος παροχής ραδιοϊσοτόπων σε στόχους όγκου. Ως αποτέλεσμα, η στόχευση αντισωμάτων σε συνδυασμό με ραδιοϊχνηλάτες τόσο για προσυμπτωματικό έλεγχο όσο και για θεραπεία έχει δει μια γρήγορη υιοθέτηση στην έρευνα για τον καρκίνο [39]. Αυτή η ταχεία εξέλιξη έχει δει την κλινική έγκριση του FDA για 31 ειδικά αντισώματα για τον καρκίνο, με στόχους που κυμαίνονται από τον καρκίνο του στομάχου έως το λέμφωμα και τη λευχαιμία. Η χρήση ραδιοϊσοτόπων συζευγμένων με αντισώματα έχει σημαντικά

πλεονεκτήματα έναντι των μη στοχευμένων ραδιοϊσοτόπων με μειωμένα αποτελέσματα εκτός στόχου και πρόσληψη. Φυσικά αυτό έχει χρησιμοποιηθεί στο CLI, με τη μέθοδο να χρησιμεύει ως μέθοδος για τον έλεγχο και τη δοκιμή νέων ραδιοϊχνηλατητών PET. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το CLI του  $^{64}\text{Cu}$ -NODAGA-PSMA-IgG και του  $^{64}\text{Cu}$ -NODAGA-PSMA-Mb, ένα άθικτο και μικρού μοριακού βάρους παραγώγου μικροσώματος [23]. Σε αυτήν την περίπτωση τόσο το αντίσωμα αντι-PSMA (huJ591, IgG, 150 kDa), όσο και το μικρόσωμα (Mb, 80 kDa) ενεργοποιήθηκαν με τον χηλικοποιητή 1,4,7-τριαζακυκλονοναν-1-γλουταρικό οξύ-4,7-διοξεικό οξύ ( NODAGA) ακολουθούμενη από ραδιοσήμανση με  $^{64}\text{Cu}$ . Εδώ, το CLI ήταν ικανό να διαφοροποιήσει την κινητική πρόσληψης μεταξύ των δύο ενώσεων με τα αποτελέσματα να επικυρώνονται με PET. Οι όγκοι θα μπορούσαν εύκολα να αναγνωριστούν και στις δύο μεθόδους, υπογραμμίζοντας τη δυνατότητα εφαρμογής της CLI.



Εικόνα 16 : Προκλινικές εφαρμογές CLI. (I) Το CLI χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της ειδικότητας της στόχευσης που βασίζεται σε αντισώματα με την πάροδο του χρόνου του  $^{64}\text{Cu}$ -NODAGA-PSMA-IgG (TOP) ή του  $^{64}\text{Cu}$ -NODAGA-PSMA-Mb (KATΩ). Οι PSMA θετικοί όγκοι βρίσκονται στο RHS με τους PSMA αρνητικούς όγκους στο LHS. [23], (II) Το CLI μπορεί εύκολα να λειτουργήσει ως συμπληρωματική μέθοδος στην απεικόνιση PET, NIRF και  $\beta$ . [42]

Η ευρεία διαθεσιμότητα μεθόδων ιατρικής απεικόνισης επιτρέπει περαιτέρω στη CLI να ενσωματώνεται εύκολα σε μελέτες πολλαπλών τρόπων. Ένα πρόσφατο παράδειγμα είναι η έρευνα για το διπλής επισήμανσης ICAM-1 (μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης, δηλαδή CD54, το οποίο είναι γνωστό ότι παράγεται σε πολλούς τύπους καρκίνου) για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου

του παγκρέατος [40]. Σε αυτή την εργασία το ICAM-1 συζεύχθηκε με  $^{89}\text{Zr}$  και  $^{800}\text{CW}$  για την *in vivo* ανίχνευση εστιών καρκίνου του παγκρέατος σε ιστό όγκου. Σε ποντίκια που έφεραν υποδόριους όγκους BXPC-3 και ASPC-1 (κυτταρικές σειρές ανθρώπινου αδενοκαρκινώματος παγκρέατος), όγκους που εκφράζουν ICAM-1, αντίστοιχα, χορηγήθηκαν  $^{800}\text{CW}/^{89}\text{Zr}$ -ICAM-1. Η κατανομή του μορίου ανιχνεύτηκε εύκολα με PET, φθορισμό εγγύς υπέρυθρου (NIRF), απεικόνιση σωματιδίων  $\beta$  και Cherenkov με όλες τις μεθόδους που δείχνουν υψηλή πρόσληψη της ένωσης σε όγκους BXCP-3, όπως φαίνεται στην Εικόνα 16 [40]. Μια ξεχωριστή μελέτη αξιοποίησε επίσης την πολυτροπική απεικόνιση με CLI. Σε αυτήν την περίπτωση, η εκτομή του καρκίνου των ωοθηκών επιτεύχθηκε με τη χρήση pertuzumab (στοχεύει τον υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2, HER2) επισημασμένο με  $^{89}\text{Zr}$  και ξανά  $^{800}\text{CW}$  [41]. Πραγματοποιήθηκε απεικόνιση PET και NIRF σε ποντίκια που εκφράζουν υποδόριους και ορθοτοπικούς όγκους SKOV3 (κυτταρική σειρά ανθρώπινου αδενοκαρκινώματος ωοθηκών) στις 2, 6, 24, 48 και 72 ώρες. Στο τελικό χρονικό σημείο το CLI χρησιμοποιήθηκε και μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με απεικόνιση σωματιδίων  $\beta$  για να διασφαλιστεί η πλήρης εκτομή των όγκων [41]. Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν τη δυνατότητα εφαρμογής του CLI για την ανάπτυξη προκλινικού ιχνηθέτη και παρέχουν ένα παράδειγμα της οδού για άμεση κλινική μετάφραση της CLI.

Μια τρέχουσα απαίτηση για τη μέθοδο CLI είναι η ανάγκη για συνθήκες απεικόνισης όσο το δυνατόν πιο σκοτεινές, όπου οι πηγές φωτονίων περιβάλλοντος πρέπει να εξαλειφθούν και να μην επιτρέπεται κανένα παρασιτικό φωτόνιο από το φως του περιβάλλοντος. Αυτό δημιουργεί δυσκολίες για τον έλεγχο των ραδιοϊσοτόπων, αλλά τοποθετεί την ενδοσκόπηση CL (CLE) σε ισχυρή θέση που μπορεί εύκολα και γρήγορα να προσαρμοστεί για CLI. Φυσικά, τα φωτόνια του περιβάλλοντος μειώνονται δραματικά (αν δεν εξαλείφονται εντελώς) κατά την απεικόνιση

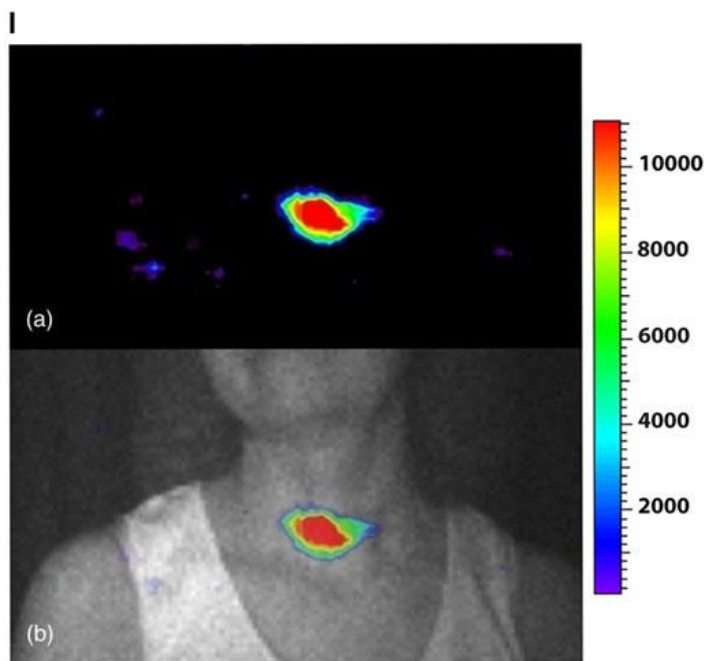
εσωτερικών δομών. Η ενδοσκόπηση χρησιμοποιείται συνήθως στην προκλινική απεικόνιση και ως εκ τούτου, χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό κατάλληλων προσαρμογέων και συστημάτων ενδοσκόπησης ρεύματος τοποθέτησης σε ευαίσθητα EMCCD, οι ερευνητές μπορούν να αποδώσουν ένα σύστημα CLE τελευταίας τεχνολογίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτά τα συστήματα μπορούν εύκολα να διπλασιάσουν τις πολύ ευαίσθητες ρυθμίσεις ενδοσκόπησης φθορισμού ενσωματώνοντας περαιτέρω κατάλληλες πηγές φωτισμού και τα κατάλληλα σετ οπτικών φίλτρων. Πολλά συστήματα CLE έχουν παραχθεί με ένα τέτοιο σύστημα που βασίζεται σε λαπαροσκόπιο που επιτυγχάνει χωρική ανάλυση 62,5  $\mu\text{m}$ , διάμετρο οπτικού πεδίου 10 mm και ευαισθησία  $1,7 \times 10^{-3}$   $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$  για το 18F-FDG [30]. Το σύστημα ήταν ικανό να ανιχνεύει και να εκτομεί τόσο ορθοτοπικά όσο και υποδόρια ηπατοκυτταρικά καρκινώματα *in vivo* με δυνατότητα άμεσης κλινικής μετάφρασης.

### 4.3 Κλινικός Έλεγχος

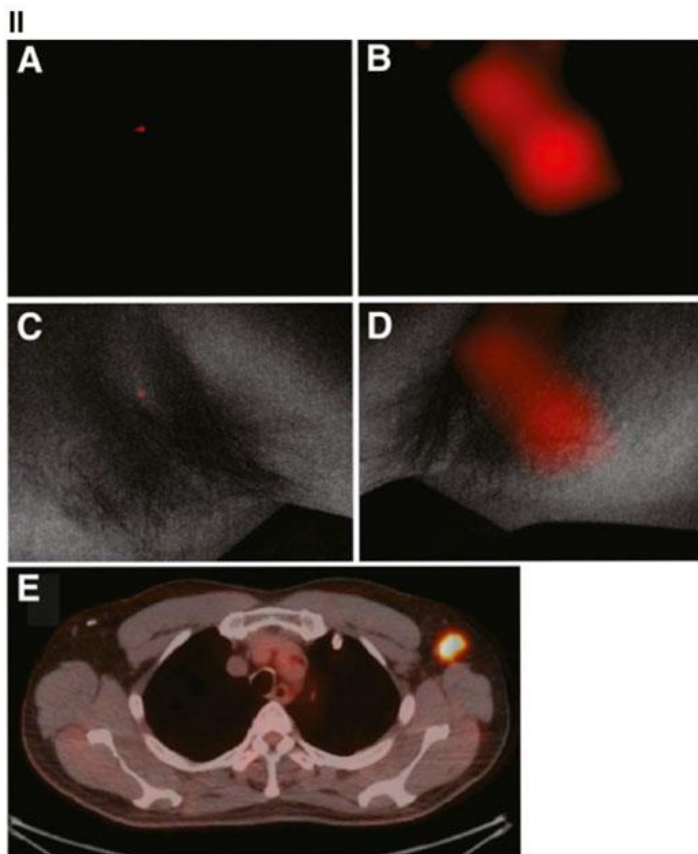
Η αξιολόγηση της κατανομής του ραδιοϊχνηλάτη σε προκλινικά περιβάλλοντα έχει τοποθετήσει το CLI ως ένα πολλά υποσχόμενο κλινικό εργαλείο για τον προσυμπτωματικό έλεγχο ασθενών. Ο κλινικός έλεγχος εισάγει περαιτέρω πολυπλοκότητες και ζητήματα κλιμάκωσης για το CLI σε σύγκριση με το προκλινικό CLI. Αυτές οι πολυπλοκότητες είναι δηλαδή η πλήρης αφαίρεση φωτονίων περιβάλλοντος με περίβλημα ανθρώπινου μεγέθους και τα αυξημένα βάθη στα οποία μπορούν να εντοπιστούν οι όγκοι, μειώνοντας την ποσότητα CL που μπορεί να διαφύγει από τον ιστό. Η αφαίρεση φωτονίων περιβάλλοντος έχει επιτευχθεί μέσω της ανάπτυξης προσαρμοσμένων περιβλημάτων CL. Η συλλογή CL που μπορεί να διαφύγει από τον ιστό επιτυγχάνεται μέσω καμερών υψηλής ευαισθησίας (που αναφέρθηκαν παραπάνω) που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με φακό υψηλής ταχύτητας (χαμηλός αριθμός  $f$ , π.χ., 0,95) για μέγιστη απόδοση

συλλογής φωτός. Το πρώτο παράδειγμα ανθρώπινης CLI αναφέρθηκε το 2013 [43]. Ομοίως με πολλές προκλινικές επιδείξεις, η ευαισθησία του συστήματος δοκιμάστηκε για πρώτη φορά με  $^{18}\text{F}$ -FDG, με και χωρίς ιστό στήθους κοτόπουλου [5, 43]. Στη συνέχεια, η ρύθμιση χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση της, χορηγώντας από το στόμα  $^{131}\text{I}$  σε έναν ασθενή 24 ώρες πριν από την απεικόνιση [43]. Το CLI θα μπορούσε εύκολα να ανιχνεύσει εντοπισμένη πρόσληψη στον θυρεοειδή όπως φαίνεται στην εικόνα 17 [43]. Η σημασία του CLI σε αυτή την περίπτωση τονίζεται από το γεγονός ότι το  $^{131}\text{I}$  είναι  $\beta$ -εκπομπός και επομένως δεν μπορεί να ανιχνευθεί με συμβατικές μεθόδους πυρηνικής απεικόνισης, ενώ ταυτόχρονα η απόδειξη CLI θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους. Κατόπιν αυτού, δημοσιεύτηκε μια δεύτερη επίδειξη της CLI που αποτελείται από μια ομάδα έξι ασθενών που υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET για την ανίχνευση της κομβικής νόσου [10]. Στους ασθενείς χορηγήθηκε ενδοφλέβια  $^{18}\text{F}$ -FDG και απεικονίστηκε περίπου 70 λεπτά μετά την ένεση. Ελήφθησαν εικόνες Ipsί και ετερόπλευρων CL ύποπτων καλοήθων και άρρωστων κόμβων στο κεφάλι και το λαιμό των ασθενών, όπως φαίνεται στην εικόνα 17. Σε αυτήν την περίπτωση, η ρύθμιση έδειξε ευαισθησίες ανίχνευσης, μπορούσε να διαφοροποιήσει μεταξύ καλοήθων και νοσούντων κόμβων και οι εικόνες CLI θα μπορούσαν εύκολα να συσχετιστούν με τις εικόνες PET [10]. Και στα δύο παραδείγματα κλινικής διαλογής, η απεικόνιση θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μόνο με την πλήρη απομάκρυνση των φωτονίων του περιβάλλοντος. Αυτό επιτεύχθηκε τοποθετώντας τον ασθενή σε ένα σκοτεινό δωμάτιο με μια ελαφρώς σφραγισμένη πόρτα ακολουθούμενη από μια οπτική κουρτίνα για να διασφαλιστεί η απομάκρυνση των φωτονίων του περιβάλλοντος. Μέχρι σήμερα δεν έχουν υπάρξει περαιτέρω δημοσιεύσεις που να δείχνουν την πρόοδο στη δυναμική του κλινικού προσυμπτωματικού ελέγχου του CLI.





(I) (A) CLI του θυρεοειδούς αδένος σε ασθενή 24 ώρες μετά τη χορήγηση 131I. (B) Η επικάλυψη της εικόνας CL και της ανατομικής εικόνας λευκού φωτός αποκαλύπτει ότι η εικόνα CL συσχετίζεται καλά με την ανατομία και την αναμενόμενη θέση πρόσληψης ραδιενέργειας. Η χρωματική κλίμακα είναι σε αυθαίρετες μονάδες.[43].



(II) Εικόνες CL μαζί με αντίστοιχες εικόνες PET/CT από τον ίδιο ασθενή. (A, B) CL εικόνες ιδιο- και ετερόπλευρων μασχαλιαίων. (C, D) Το χαμηλό σήμα CL από τον αρνητικό λεμφαδένα 18F-FDG και το σήμα υψηλού CL από τον θετικό λεμφαδένα 18F-FDG. Και οι δύο εικόνες CL επικαλύπτονται στην ανατομική εικόνα λευκού φωτός. Οι εικόνες E, CL επιβεβαιώνονται με τη σάρωση PET/CT. Για τον κλινικό έλεγχο οι εικόνες

Εικόνα 17: Εφαρμογές κλινικού προσυμπτωματικού ελέγχου του CLI[43],[10].

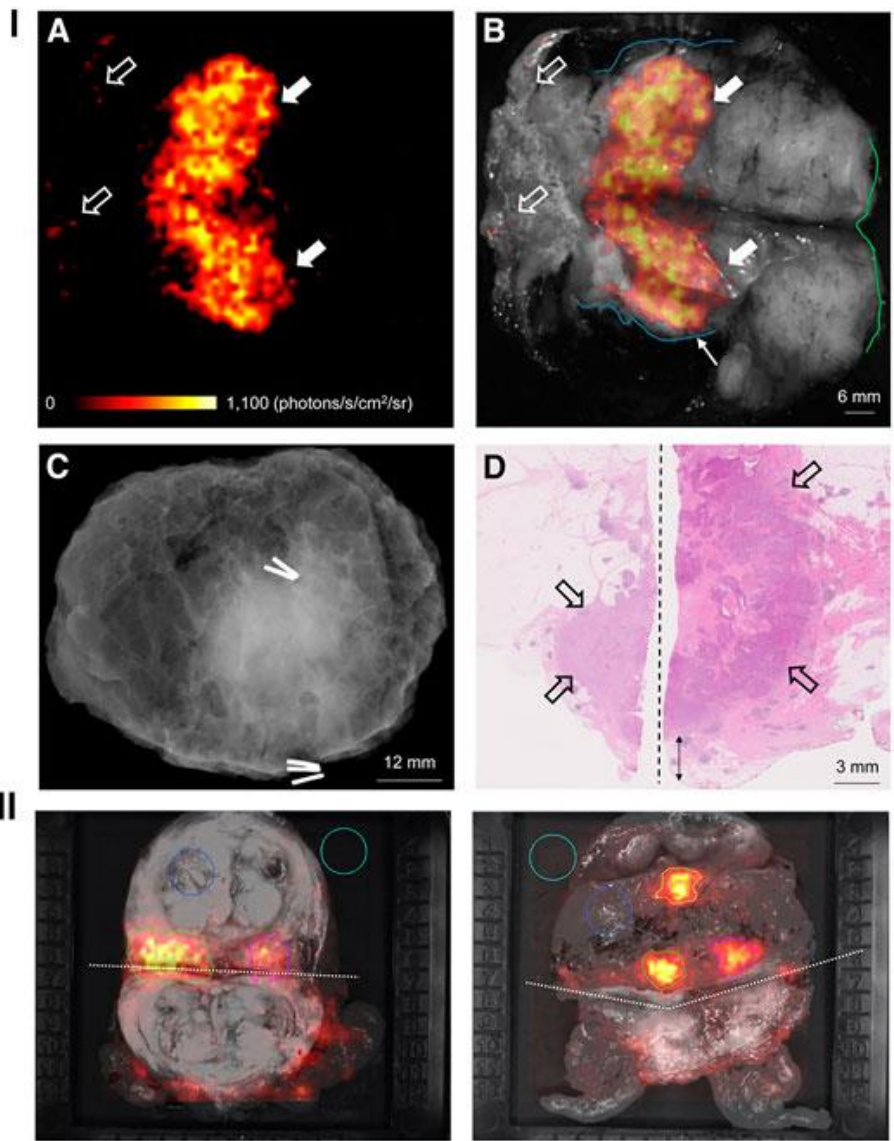
λαμβάνονται πάντα σε περίβλημα χωρίς φως περιβάλλοντος (απόλυτο σκοτάδι). [15].

#### **4.4 Κλινικός Προσδιορισμός Ορίων**

Η πλήρης εκτομή του καρκινικού ιστού, διασφαλίζοντας ότι δεν υπάρχει υπολειπόμενο περιθώριο όγκου, είναι απαραίτητη για την ανάρρωση του ασθενούς. Ο στόχος του χειρουργού είναι να εντοπίσει την έκταση και τη θέση του όγκου, η οποία πραγματοποιείται κυρίως μέσω οπτικής εξέτασης και ψηλάφησης, και, χωρίς να διακυβεύεται η ογκολογική ασφάλεια, να αφαιρεί πλήρως τη βλάβη με το λιγότερο δυνατό περιθώριο υγιούς ιστού. Λόγω πιθανότητας ανθρώπινου λάθους σε αυτές τις χειρουργικές επεμβάσεις και της μη εξειδίκευσης, υπάρχει σαφής ανάγκη για μια τεχνική ακρίβειας για την αξιολόγηση των ορίων της εκτομής. Με βάση την πρόσληψη εγκεκριμένων από τον FDA ραδιοϊσοτόπων που παράγουν CL, το CLI έχει αναδειχθεί ως μια ταχέως αναπτυσσόμενη μέθοδος απεικόνισης για τον διεγχειρητικό προσδιορισμό των ορίων του όγκου. Σε ένα τέτοιο παράδειγμα, το CLI χρησιμοποιήθηκε για την παροχή καθοδήγησης και εκτίμησης περιθωρίου όγκου χρησιμοποιώντας <sup>18</sup>F-FDG και μια προσέγγιση απεικόνισης [44].

Η σκοπιμότητα, η ασφάλεια και η προκαταρκτική απόδοση της βασισμένης σε <sup>18</sup>F-FDG μεθόδου CLI στην εκτίμηση του ενδοεγχειρητικού περιθωρίου αξιολογήθηκαν επίσης σε χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης μαστού. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη δοκιμή υποβλήθηκαν σε ευρεία τοπική εκτομή βαθμού 3, υποδοχέα οιστρογόνου/αρνητικούς Her-2 με βιοψία λεμφαδένα ή λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης. Η CLI επέτρεψε την αξιολόγηση των ορίων του όγκου σε 10 από τους 12 ασθενείς με σημαντική συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ του CLI και της ιστοπαθολογίας του ορίου, όπως φαίνεται στην εικόνα 17 A-D. Επιπλέον, η διαδικασία πραγματοποιήθηκε με ασφάλεια, διατηρώντας παράλληλα χαμηλές εκθέσεις σε ακτινοβολία στο κλινικό προσωπικό [45]. Το <sup>18</sup>F-FDG χρησιμοποιήθηκε επίσης για την πρώτη κλινική εφαρμογή

του ενδοσκοπικού CLI. Ένα νέο σύστημα CLI back-table για «παραεγχειρητική» απεικόνιση δειγμάτων που έχουν αφαιρεθεί χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό καρκινικών γαστρεντερικών βλαβών, όπου οι απεικονιζόμενοι ασθενείς έλαβαν διαγνωστικές δόσεις 18F-FDG. Το CL που εκπέμπεται από τον απεικονιστικό παράγοντα έδειξε καλή συσχέτιση με την κλινική απεικόνιση PET όλου του σώματος και επέτρεψε τον ποσοτικό προσδιορισμό και τη διαφοροποίηση των όγκων από τον υγιή ιστό [46].



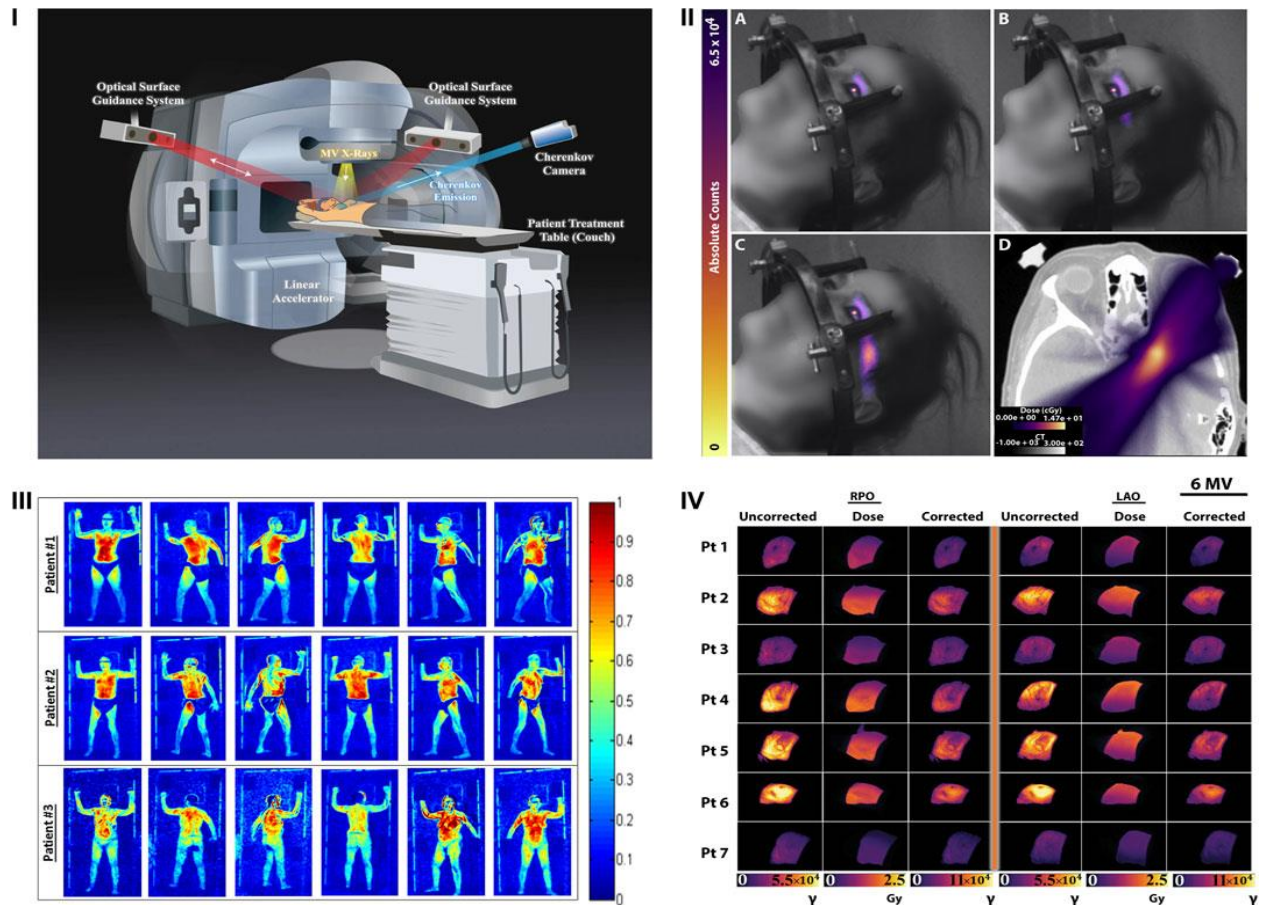
Εικόνα 18: Διεχειρητική εκτίμηση των ορίων εκτομής όγκου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού και ριζική προστατεκτομή. (I) (A) Εικόνα Cherenkov μιας ευρείας τοπικής εκτομής βαθμού 3, αρνητικός υποδοχέας οιστρογόνου/υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2-αρνητικό καρκίωμα. Τα γεμάτα λευκά βέλη υποδεικνύουν αυξημένο σήμα Cherenkov από τον όγκο, ενώ τα περιγραφόμενα βέλη υποδεικνύουν μη ειδικό φωσφορίζον σήμα. (B) Φωτογραφική εικόνα σε κλίμακα του γκρι που επικαλύπτεται με την εικόνα Cherenkov. Οι μπλε γραμμές σημαδεύουν το οπίσθιο περιθώριο 2 mm, ενώ οι πράσινες γραμμές το μεσαίο περιθώριο 5 mm. (C) Εικόνα ακτινογραφίας δείγματος. (D) Ιστοπαθολογική εικόνα από δύο διαφάνειες παθολογίας όπου το οπίσθιο περιθώριο είναι ορατό στο κάτω μέρος της εικόνας. Τα ανοιχτά βέλη επισημαίνουν τον πρωτοπαθή όγκο. [45]. (II) Οι εικόνες CL επικαλύπτονται σε εικόνες φωτογραφίας, σε κλίμακα του γκρι, δειγμάτων προστάτη αδένα από δύο ασθενείς. Οι τομές σημειώνονται με διακεκομμένες γραμμές. Οι σκούρες και με ανοιχτό μπλε επισημασμένες περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του φόντου στις εικόνες. Οι ροζ και πράσινοι ROI υπογραμμίζουν το αυξημένο σήμα CL που συσχετίστηκε με την ιστοπαθολογία ως καρκινικό. Το πορτοκαλί ROI δείχνει μια μη καρκινική περιοχή με αυξημένο σήμα CL [48].

Το μεγαλύτερο μέρος της προκλινικής και κλινικής έρευνας στη CLI έχει περιοριστεί στη μεταβολική πρόσληψη του 18F-FDG. Ωστόσο, για τον καρκίνο του προστάτη, που είναι υπομεταβολικός και συγκεντρώνει μικρότερες ποσότητες FDG, το 18F-FDG δεν είναι ένα ευνοϊκό εργαλείο απεικόνισης τόσο για CLI όσο και για συμβατικές πυρηνικές μεθόδους, λόγω της συσσώρευσης σήματος της ουροδόχου κύστης. Λόγω της υψηλότερης αναλογίας σήματος προς θόρυβο 68Ga για το CLI, ως αποτέλεσμα της υψηλότερης ενέργειας β σε σύγκριση με το 18F, φάνηκε να είναι καλύτερο για αξιολόγηση θετικού χειρουργικού περιθωρίου με CLI για καρκίνο του προστάτη. Επιπλέον, ο ραδιοϊχνηλάτης 68Ga-Specific Prostate-Membrane Antigen (68Ga-PSMA) συνδέεται σημαντικά με τους ιστούς με αυξημένη έκφραση PSMA, δηλαδή τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη [16]. Το 68Ga-PSMA χρησιμοποιήθηκε για το πρώτο στον άνδρα παραεγχειρητικό 68Ga-PSMA CLI στον καρκίνο του προστάτη για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, που φαίνεται στο Εικόνα 18. II. Οι επικυρωμένες ρυθμίσεις χρόνου έκθεσης 300 δευτερολέπτων, η δέσμευση 8 εικονοστοιχείων και λήψη χωρίς οπτικά φασματικά φίλτρα, βρέθηκε ότι ευνοούν τις αναλογίες όγκου προς υπόβαθρο. Οι αναλογίες όγκου προς υπόβαθρο βασίστηκαν στις εικόνες προστάτη και επέτρεψαν εύκολα την ανίχνευση θετικού χειρουργικού περιθωρίου από αρνητικά χειρουργικά όρια εντός αποδεκτού χρόνου και επιπέδου έκθεσης σε ακτινοβολία στο κλινικό προσωπικό. Τα δεδομένα CLI από τον προστάτη επιβεβαίωσαν ότι ο όγκος είχε μεγαλύτερη ακτινοβολία σε σύγκριση με τον καλοήγη ιστό. Και οι δύο αυτές μελέτες έδειξαν ότι το 68Ga-PSMA CLI είναι ένα πολλά υποσχόμενο εργαλείο για την εκτίμηση του διεγχειρητικού περιθωρίου στον καρκίνο του προστάτη [47, 48].

## 4.5 Παρακολούθηση Κλινικής Δοσιμετρίας

Η ενέργεια που επιτυγχάνεται από τα σωματίδια  $\beta$  που απελευθερώνονται από τα ραδιοϊσότοπα, ειδικά αυτά που χρησιμοποιούνται στην ιατρική απεικόνιση όπως τα  $^{18}\text{F}$  και  $^{68}\text{Ga}$ , είναι γενικά μικρότερη από 1 MeV [50]. Ενώ η παραγωγή CL μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροποίηση των ισοτόπων, τα επίπεδα φωτός είναι εγγενώς αδύναμα, απαιτώντας συνήθως μεγάλους χρόνους απόκτησης εικόνας, της τάξης των λεπτών [19, 51]. Από την άλλη πλευρά, τα σωματίδια που επιταχύνονται από ένα LINAC επιτυγχάνουν εύκολα ενέργειες της τάξης των 6–24 MeV [51]. Κατά συνέπεια, η παραγωγή CL από σωματίδια που επιταχύνονται από τους γραμμικούς επιταχυντές LINAC είναι συνήθως έως και έξι τάξεις μεγέθους φωτεινότερη από αυτή των ισοτόπων, ειδικά σε σύγκριση με τις τυπικές δόσεις των  $^{18}\text{F}$  [51]. Η φωτεινότητα του CL από τους LINAC επέτρεψε την ταχεία υιοθέτησή του σε κλινικές ρυθμίσεις για να γεφυρώσει ένα μεγάλο χάσμα στην ακτινοθεραπεία, δηλαδή την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο της χορηγούμενης δόσης ακτινοβολίας σε έναν ασθενή σε LINAC. Το 2014, διαπιστώθηκε ότι η εκπομπή CL θα μπορούσε να παρέχει ακριβείς πληροφορίες για τη δόση ακτινοθεραπείας, με βάση προηγούμενες εργασίες που καθιέρωσαν τη δυνατότητα για δοσιμετρία μέσω CLI [52, 53]. Μετά από αυτό, το πεδίο αναπτύχθηκε γρήγορα και μέσα σε ένα χρόνο είχε καθιερωθεί η δοσιμετρία ρυθμού βίντεο μέσω CLI με μια τυπική ρύθμιση δοσιμετρίας CLI όπως φαίνεται στην Εικόνα 18 [54]. Με το συγχρονισμό της λήψης φωτός με τους παλμούς του LINAC και την καταγραφή των σχετικών επιπέδων υποβάθρου για αφαίρεση, επιτεύχθηκε η παραδοθείσα ακτινοθεραπεία στον ασθενή χωρίς την ανάγκη αφαίρεσης φωτός περιβάλλοντος [12]. Με αυτόν τον τρόπο, η εργασία καθιέρωσε μια μέθοδο CLI που εξάλειψε έναν από τους κύριους περιορισμούς της, την ανάγκη για αφαίρεση φωτονίων περιβάλλοντος. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία, ενώ η CLI διεξήχθη με μη ενοχλητικό τρόπο από μακριά. Έκτοτε, η μέθοδος

έχει χρησιμοποιηθεί για να αποδείξει το φαινόμενο των φώτων που αναβιβάζονται (φωσφένια) που αναφέρθηκε από ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία [55]. Το φάσμα εκπομπής από το μάτι ενός ασθενούς που υποβάλλεται σε θεραπεία αντιστοιχούσε στο γνωστό φάσμα CL. Επιπλέον, η ένταση του φωτός αναφέρθηκε ότι είναι διπλάσια από το ανιχνεύσιμο όριο του ανθρώπινου ματιού, επιβεβαιώνοντας ότι η πηγή αυτών των αναλαμπών δημιουργείται από CL καθώς τα φορτισμένα σωματίδια ταξιδεύουν μέσω του υαλοειδούς υγρού του ματιού [55].



Εικόνα 19: Παρακολούθηση κλινικής δοσιμετρίας με CLI [55],[56],[58].

(I) Η ρύθμιση του ασθενούς για υπολογισμό δοσιμετρίας μέσω CLI κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας μαστού. Η κάμερα CLI συγχρονίζεται με τους παλμούς του LINAC για να αφαιρέσει το φως του περιβάλλοντος. Τα συστήματα καθοδήγησης οπτικής επιφάνειας βοηθούν

στην ευθυγράμμιση του ασθενούς πριν και την παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. [58]. (II) A-C Σωρευτικές εικόνες CLI που δημιουργούνται στο μάτι καθώς ένας ασθενής υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία. Το D εμφανίζει την προγραμματισμένη αθροιστική δόση (χρώμα) που επικαλύπτεται σε ένα δείγμα τομής CT (κλίμακα του γκρι).[55]. (III) Αντιπροσωπευτικές εικόνες CLI τριών ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία ολικής δέσμης ηλεκτρονίων δέρματος (Total skin electron beam therapy - TSET) καθώς προχωρούν στις έξι τυπικές θέσεις της τεχνικής Stanford [56]. (IV) Εικόνες που τραβήχτηκαν χρησιμοποιώντας τη ρύθμιση στο (I) που αντιπροσωπεύουν τις μη διορθωμένες, εκτιμώμενες δόσεις και διορθωμένες εικόνες CLI τόσο από τη δεξιά οπίσθια λοξή (RPO) όσο και από την αριστερή πρόσθια πλευρά (LAO) 6 δεσμών MV από ακτινοθεραπεία μαστού. [58]

## 5 Περιορισμοί και προοπτικές

Ο κύριος περιορισμός για τη μέθοδο CLI συνδέεται αναμφίβολα με την εξάρτησή της από την απεικόνιση του φωτός εντός του ορατού φάσματος. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ένταση CL είναι πιο φωτεινή σε αυτήν την περιοχή φωτός και η τεχνολογία για τη σύλληψη αυτών των μηκών κύματος είναι καλά ανεπτυγμένη. Ωστόσο, η απορρόφηση και η σκέδαση του φωτός σε αυτά τα μήκη κύματος είναι ένας επιζήμιος περιοριστικός παράγοντας για τα επιτεύξιμα βάθη διείσδυσης, της τάξης των μερικών εκατοντάδων  $\mu\text{m}$  έως ένα  $\text{mm}$  από την πηγή [15, 59]. Είναι πιθανό ότι η πλειονότητα της ανίχνευσης CLI στην πραγματικότητα περιλαμβάνει μήκη κύματος που μπορούν να διαφύγουν από τον ιστό στο πρώτο οπτικό παράθυρο, πάνω από 600  $\text{nm}$ , ειδικά στην κλινική απεικόνιση [12], [51]. Ευτυχώς, τα σωματίδια  $\beta$  μπορούν να ταξιδέψουν λίγα  $\text{mm}$  κατά μήκος αυτής της διαδρομής, εφόσον έχουν επαρκή ενέργεια [13]. Τα μεγάλα μήκη διαδρομής ( $\text{mm}$ ) των σωματιδίων  $\beta$  πιθανότατα βοηθούν στην ανίχνευση όγκων σε βάθος, με παραγωγή CL



κοντά ή στην επιφάνεια του δέρματος, αλλά ταυτόχρονα μειώνουν την αποτελεσματική ανάλυση CLI και τον εντοπισμό των όγκων. Επιπλέον, η σύλληψη ορατού φωτός με ευαισθησία ενός φωτονίου απαιτεί την πλήρη απομάκρυνση των φωτονίων του περιβάλλοντος από όλες τις πηγές που απαιτούν στεγανά περιβλήματα. Η κατασκευή και η σφράγιση τέτοιων περιβλημάτων έχουν αναμφίβολα επιβραδύνει την κλινική υιοθέτηση του CLI τόσο για τον έλεγχο των ασθενών όσο και για την εκτομή όγκων.

Οι περιορισμοί του ορατού φάσματος για τη CLI έχει επιδιωχθεί να ξεπεραστούν με πολλούς τρόπους. Πολλοί έχουν δοκιμάσει το FRET/CRET/SCIFI να μετατρέψουν το ορατό φάσμα σε μεγαλύτερα κόκκινα μήκη κύματος, ιδιαίτερα στην περίπτωση των ραδιοϊσοτόπων [14, 60, 61]. Στην περίπτωση του CLI που βασίζεται στο LINAC, η εντυπωσιακή τεχνολογία έχει συγχρονίσει την καταγραφή σήματος της κάμερας με τον παλμό LINAC, επιτρέποντας την πλήρη αφαίρεση του φωτός του περιβάλλοντος χώρου [12]. Περαιτέρω εργασία στόχευσε να πραγματοποιήσει το CLI στην περιοχή του φωτός σε βραχεία μήκη κύματος υπέρυθρης ακτινοβολίας (Short Wave Infrared Radiation - SWIR), όπου η απορρόφηση, η σκέδαση και ο αυτοφθορισμός είναι τάξεις μεγέθους μειωμένες σε σύγκριση με τα ορατά μήκη κύματος. Αυτό έχει επιτευχθεί και με τις κβαντικές κουκκίδες για τη μετατροπή του ορατού μήκους κύματος CL σε SWIR και την άμεση παρατήρηση της εκπομπής SWIR CL από τους LINAC [62], [63].

Λαμβάνοντας υπόψη τις προκλινικές εφαρμογές του, τις τρέχουσες κλινικές εφαρμογές, τη σχετική ευκολία και την οικονομική εγκατάσταση, το CLI τοποθετείται ως μια ταχέως υιοθετούμενη μέθοδος σε κλινικά περιβάλλοντα. Η εμφάνιση καμερών ευαίσθητων σε ένα φωτόνιο έχει επιταχύνει αυτήν την υιοθέτηση. Περαιτέρω εξελίξεις θα εξασφαλίσουν ότι η CLI είναι ικανή για ποσοτικές κλινικές μετρήσεις της ακτινοβολίας, τόσο στην περίπτωση των ιατρικών ραδιοϊσοτόπων όσο και στη δοσιμετρία.

## 6 Συζήτηση, Συμπεράσματα & Προτάσεις

Η ιδέα που παρουσιάζεται σε αυτή την εργασία τεκμηριώνει εφαρμογές της φωταύγειας Cherenkon και της οπτικής απεικόνισης κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Το ευρύ πεδίο αυτών των εφαρμογών μιλά για τη συνεχιζόμενη και πολλά υποσχόμενη χρησιμότητα των τεχνικών απεικόνισης Cherenkon στην κλινική ακτινοθεραπεία στο σύνολό της, ενώ διατηρεί τις δυνατότητές της να επιτύχει εξειδικευμένες λειτουργίες, τις οποίες άλλοι τρόποι δεν έχουν ακόμη μπορέσει να πραγματοποιήσουν.

Η καινοτομία που κατέστησε δυνατά τα περισσότερα από αυτά τα ευρήματα ήταν ο συγχρονισμός της λήψης οπτικής εικόνας με τις πηγές παλμικής ακτινοβολίας μέσω ενός ενισχυτή εικόνας. Αυτό είναι κρίσιμο σε ένα περιβάλλον θεραπείας ασθενών, όπου παρακολουθούνται πολύ ελεγχόμενες δόσεις ακτινοβολίας, σε αντίθεση με καταστάσεις διασφάλισης ποιότητας πριν από τη θεραπεία, όπου η δόση μπορεί να κλιμακώνεται επ' αόριστον, εντός των χρονικών περιορισμών του ίδιου του χειριστή. Δεδομένου αυτού του συγχρονισμού, οι ασθενείς μπορούν να απεικονιστούν με μέτρια επίπεδα φωτός του περιβάλλοντος χώρου χωρίς σημαντική βλάβη στην ποιότητα της εικόνας. Ανεξάρτητα, εξακολουθεί να συνιστάται η ελαχιστοποίηση των επιπέδων φωτός περιβάλλοντος όσο το δυνατόν πιο αυστηρά και κατά την απεικόνιση μη ζωντανών στόχων που δεν απαιτούν οπτική παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοβολίας.

Η απεικόνιση Cherenkon, όπως κάθε άλλη μέθοδος απεικόνισης, έχει εγγενή πλεονεκτήματα και αδυναμίες. Πρώτα και κύρια, τα δυνατά σημεία της απεικόνισης Cherenkon πηγάζουν από το γεγονός ότι είναι ο μοναδικός γνωστός μηχανισμός για την απεικόνιση μιας κατά τα άλλα αόρατης ιοντίζουσας δέσμης που αλληλοεπιδρά απευθείας στην επιφάνεια του ασθενούς κατά την είσοδο ή την έξοδο από τον ιστό.

Ένα άλλο πλεονέκτημα της απεικόνισης Cherenkov είναι ότι ο ίδιος ο ανιχνευτής είναι απομακρυσμένος και δεν χρειάζεται να διαταράξει τη δέσμη ή τον ασθενή για να συγκεντρώσει τα στοιχεία της μέτρησης. Αυτό επιτρέπει αξιοσημείωτη ευελιξία στην προσαρμογή της τεχνικής ώστε να καταγράφει μεγάλα πεδία, μικρά πεδία, ακανόνιστες ρυθμίσεις όπως η τεχνική TSET (Total skin electron therapy - TSET) και να θεωρείται συμβατή με μαγνητική τομογραφία (καθώς η κάμερα μπορεί να παραμείνει πίσω από τη γραμμή 5-G του μαγνητικού πεδίου, δεδομένου ενός χαμηλού θωρακισμένου πεδίου).

Οι αδυναμίες που προκύπτουν από την απεικόνιση Cherenkov επικεντρώνονται κυρίως στην αποτελεσματικότητα στη συλλογή των παραγόμενων οπτικών φωτονίων. Ενώ ο αριθμός των φωτονίων Cherenkov που δημιουργούνται έχει αναμφισβήτητα αποδειχθεί ότι είναι γραμμικά ανάλογος με την αποτιθέμενη δόση, ο αριθμός των οπτικών φωτονίων που φτάνουν στον ανιχνευτή από οποιοδήποτε δεδομένο σημείο του χώρου εξαρτάται από διάφορους γνωστούς παράγοντες: 1) τις οπτικές ιδιότητες του ιστού και οποιουδήποτε υλικού που αυτά τα φωτόνια πρέπει να διασχίζουν, το οποίο συνήθως δεν είναι ομοιόμορφο και ομογενές, 2) την κατευθυντικότητα των φωτονίων όταν δημιουργούνται (και εάν υπάρχει μέσο σκέδασης) και 3) την καμπυλότητα της επιφάνειας εκπομπής σε σχέση με τη θέση του οπτικού άξονα.

Η κλινική ακτινοθεραπείας είναι ένα εξαιρετικό πρότυπο της φυσικής που εφαρμόζεται στη βιολογία και στη ιατρική, που αναπόφευκτα υποχρεώνει και προωθεί άκρως μεταφραστικές ερευνητικές ευκαιρίες. Η απεικόνιση Cherenkov είναι έτοιμη να γίνει ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα του ερευνητικού μοντέλου από τον πάγκο σε κρεβάτι ασθενούς, καθώς οι εφαρμογές που περιγράφονται εδώ τελειοποιούνται και επεκτείνονται.

Ο ιατρικός τομέας είναι μια πολύ ανθρωποκεντρική αρένα. Η εξαιρετική φροντίδα των ασθενών και οι βελτιωμένες προγνώσεις είναι αναμφισβήτητα κίνητρα για όσους βρίσκονται σε οποιαδήποτε πτυχή του κλάδου. Ωστόσο, το ακούσιο ανθρώπινο λάθος είναι μια σκληρή πραγματικότητα της θεραπείας των ασθενών και τα εργαλεία που έχουν τη δυνατότητα να μετριάσουν τέτοια προβλήματα θα πρέπει να εξετάζονται εξονυχιστικά. Η επαλήθευση της θεραπείας με απεικόνιση Cherenkov είναι μια σχετικά απλή διαδικασία που υπόσχεται να βοηθήσει στον εντοπισμό και τη διακοπή σφαλμάτων κατά την παράδοση του θεραπευτικού παράγοντα, τόσο ανθρώπινων όσο και τεχνικών.

Ακόμη και αν αγνοηθεί το δοσιμετρικό δυναμικό των τεχνικών οπτικής απεικόνισης, η ικανότητα επαλήθευσης της τοποθέτησης της δέσμης ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε επιφάνειες ασθενών, χρησιμοποιώντας μόνο ένα απομακρυσμένο σύστημα κάμερας για την καταγραφή ουσιαστικά ελεύθερων πληροφοριών, θα πρέπει να θεωρείται ιδιαίτερα πολύτιμη. Όταν αυτή η τεχνολογία υιοθετηθεί ευρύτερα στην κλινική, θα είναι δυνατό να αναφέρουμε με μεγαλύτερη σιγουριά τη συχνότητα και τις επιπτώσεις των σφαλμάτων χορήγησης της δόσης ακτινοθεραπείας και στη συνέχεια να ενισχύσουμε την εμπιστοσύνη των ιατρών στο πεδίο.

## 7 Βιβλιογραφία

- [1] de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190.
- [2] Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
- [3] Cancer, I.A.f.R.i. Estimated Number of new cases from 2020 to 2040, Both sexes, age [0-85+].
- [4] Investigation of Cherenkov emission with applications in dosimetry, image guidance and intensity modulation in radiation therapy, Yana Zlateva Degree of Master of Science in Medical Physics
- [5] D. Hanahan and R. A. Weinberg, Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell* 144 (5), 646-674 (2011).
- [6] R. Robertson, M. S. Germanos, C. Li, G. S. Mitchell, S. R. Cherry, and M. D. Silva, imaging of Cerenkov light generation from positron-emitting radiotracers.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 16 “Optical, pp. N355–65, Aug. 2009.
- [7] B. M. Bolotovskii, “Vavilov – Cherenkov radiation: its discovery and application,” *Physics-Uspekhi*, vol. 52, no. 11, pp. 1099–1110, Nov. 2009.
- [8] E. Curie and V. Sheean, *Madame Curie*. 1938.
- [9] Pavel A. Cherenkov, “Radiation of Particles Moving at a Velocity Exceeding That of Light, and Some of the Possibilities for Their Use in Experimental Physics,” *Nobel Lect. Phys.* 1942-1962, 1964.

- [10] P.A. Cherenkov, “Visible radiation produced by electrons moving in a medium with velocities exceeding that of light [1],” *Phys. Rev.*, vol. 52, pp. 378–379, 1937.
- [11] J. V. Jelley, 1958. “Čerenkov Radiation, and Its Applications”, Publisher: United Kingdom Atomic Energy Authority, ISBN 0080131271, 9780080131276
- [12] A. A. Watson, “The discovery of Cherenkov radiation and its use in the detection of extensive air showers,” in *Cosmic Ray International Seminar 2010*, 2010, pp. 1–10.
- [13] W. M. Burch, “Čerenkov Light from 32P, Burch.pdf,” *Nature*, vol. 234, p. 358, 1971.
- [14] Pavel A. Cherenkov, “Radiation of Particles Moving at a Velocity Exceeding That of Light, and Some of the Possibilities for Their Use in Experimental Physics,” *Nobel Lect. Phys.* 1942-1962, pp. 426–440, 1964.
- [15] F. Boschi, L. Calderan, D. D’Ambrosio, M. Marengo, A. Fenzi, R. Calandrino, A. Sbarbati, and A. E. Spinelli, “In vivo 18F-FDG tumour uptake measurements in small animals using Cerenkov radiation.,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 38, no. 1, pp. 120–7, Jan. 2011.
- [16] H. Liu, C. M. Carpenter, H. Jiang, G. Pratz, C. Sun, M. P. Buchin, S. S. Gambhir, L. Xing, and Z. Cheng, “Intraoperative imaging of tumors using Cerenkov luminescence endoscopy: a feasibility experimental study.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 10, pp. 1579–84, Oct. 2012.
- [17] J. P. Holland, G. Normand, A. Ruggiero, and J. S. Lewis, “Intraoperative Imaging of Positron Emission Tomographic Radiotracers Using Cerenkov Luminescence Emissions,” *Mol. Imaging Biol.*, vol. 10, no. 3, pp. 177–186, 2011.
- [18] D. L. J. Thorek, D. S. Abou, B. J. Beattie, R. M. Bartlett, R. Huang, P. B. Zanzonico, and J. Grimm, “Positron lymphography: multimodal, high-resolution, dynamic mapping and resection of

lymph nodes after intradermal injection of  $^{18}\text{F}$ -FDG.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 9, pp. 1438–45, Sep. 2012.

[19] S. Y. Jeong, M.-H. Hwang, J. E. Kim, S. Kang, J. C. Park, J. Yoo, J.-H. Ha, S.-W. Lee, B.-C. Ahn, and J. Lee, “Combined Cerenkov luminescence and nuclear imaging of radioiodine in the thyroid gland and thyroid cancer cells expressing sodium iodide symporter: initial feasibility study.,” *Endocr. J.*, vol. 58, no. 7, pp. 575–83, Jan. 2011.

[20] Y. Xu, E. Chang, H. Liu, H. Jiang, S. S. Gambhir, and Z. Cheng, “Proof-of-concept study of monitoring cancer drug therapy with cerenkov luminescence imaging.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 53, no. 2, pp. 312–7, Feb. 2012.

[21] C. Lohrmann, H. Zhang, D. L. Thorek, P. Desai, P. B. Zanzonico, J. a. O’Donoghue, C. P. Irwin, T. Reiner, J. Grimm, and W. a. Weber, “Cerenkov luminescence imaging for radiation dose calculation of a  $^{90}\text{Y}$ -labeled gastrin releasing peptide receptor (GRPr) antagonist,” *J. Nucl. Med.*, 2015.

[22] J. Czupryna, a. V. Kachur, E. Blankemeyer, a. V. Popov, a. D. Arroyo, J. S. Karp, and E. J. Delikatny, “Cerenkov-Specific Contrast Agents for Detection of pH In Vivo,” *J. Nucl. Med.*, vol. 56, no. 215, pp. 483–488, 2015.

[23] S. Yamamoto, T. Toshito, K. Fujii, Y. Morishita, S. Okumura, and M. Komori, “High resolution Cerenkov light imaging of induced positron distribution in proton therapy,” *Med. Phys.*, vol. 41, p. 111913, 2014.

[23a] O. Heaviside, “Electromagnetic effects of a moving charge,” *Electr.*, p. 23, 1888.

[24] L. a Jarvis, R. Zhang, D. J. Gladstone, S. Jiang, W. Hitchcock, O. D. Friedman, A. K. Glaser, M. Jermyn, and B. W. Pogue, “Cherenkov video imaging allows for the first visualization of radiation therapy in real time.,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 89, no. 3, pp. 615–22, Jul. 2014.

[24a] Lord Kelvin, “Philosophical Magazine,” *Philos. Mag. J. Sci.*, vol. 2, no. 7, pp. 1–40, 1901.

[25] M. A. Lewis, V. D. Kodibagkar, O. K. Oz, and R. P. Mason, “On the potential for molecular imaging with Cerenkov luminescence,” *Opt. Lett.*, vol. 35, no. 23, pp. 3889–3891, 2011.

[25a] G. N. Afanasiev, *Vavilov Cherenkov and Synchrotron Radiation - Foundations and applications*. 2004, pp. 32–36.

[21] C. Ran, Z. Zhang, J. Hooker, and A. Moore, “In vivo photoactivation without ‘light’: use of Cherenkov radiation to overcome the penetration limit of light.,” *Mol. Imaging Biol.*, vol. 14, no. 2, pp. 156–62, Apr. 2012.

[22] J. Grimm, “Cancer nanomedicine: Therapy from within,” *Nat. Nanotechnol.*, vol. 10, no. 4, pp. 299–300, 2015.

[26] G. S. Mitchell, R. K. Gill, D. L. Boucher, C. Li, and S. R. Cherry, “In vivo Cerenkov luminescence imaging: a new tool for molecular imaging.,” *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 369, no. 1955, pp. 4605–19, Nov. 2011.

[27] X. Ma, J. Wang, and Z. Cheng, “Cherenkov radiation: a multi-functional approach for biological sciences,” *Front. Phys.*, vol. 2, no. February, pp. 1–14, 2014.

[28] “Measurement of beta emitting nuclides using cerenkov radiation, Ross 1969.” .



- [29] A. E. Spinelli, D. D'Ambrosio, L. Calderan, M. Marengo, A. Sbarbati, and F. Boschi, "Cerenkov radiation allows in vivo optical imaging of positron emitting radiotracers.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 2, pp. 483–95, Jan. 2010.
- [30] Y. Xu, H. Liu, and Z. Cheng, "Harnessing the power of radionuclides for optical imaging: Cerenkov luminescence imaging.," *J. Nucl. Med.*, vol. 52, no. 12, pp. 2009–18, Dec. 2011.
- [31] D. L. J. Thorek, R. Robertson, W. A. Bacchus, J. Hahn, J. Rothberg, and J. Bradley, "Cerenkov imaging - a new modality for molecular imaging," vol. 2, no. 2, pp. 163–173, 2012.
- [32] A. E. Spinelli, D. D'Ambrosio, L. Calderan, M. Marengo, A. Sbarbati, and F. Boschi, "Optical Imaging of Positron Emitting Radiotracers," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, pp. 483–495, 2009.
- [33] J. C. Park, G. Il An, S.-I. Park, J. Oh, H. J. Kim, Y. Su Ha, E. K. Wang, K. Min Kim, J. Y. Kim, J. Lee, M. J. Welch, and J. Yoo, "Luminescence imaging using radionuclides: a potential application in molecular imaging.," *Nucl. Med. Biol.*, vol. 38, no. 3, pp. 321–9, Apr. 2011.
- [34] Z. Hu, J. Liang, W. Yang, W. Fan, C. Li, X. Ma, X. Chen, X. Ma, X. Li, X. Qu, J. Wang, F. Cao, and J. Tian, "Experimental Cerenkov luminescence tomography of the mouse model with SPECT imaging validation.," *Opt. Express*, vol. 18, no. 24, pp. 24441–50, Nov. 2010.
- [35] J. S. Cho, R. Taschereau, S. Olma, K. Liu, Y.-C. Chen, C. K.-F. Shen, R. M. van Dam, and A. F. Chatziioannou, "Cerenkov radiation imaging as a method for quantitative measurements of beta particles in a microfluidic chip.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 54, no. 22, pp. 6757–71, Nov. 2009.
- [36] N. L. Ackerman and E. E. Graves, "The potential for Cerenkov luminescence imaging of alpha-emitting radionuclides.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 3, pp. 771–83, Feb. 2012.

- [37] J. D. Steinberg, A. Raju, P. Chandrasekharan, C.-T. Yang, K. Khoo, J.-P. Abastado, E. G. Robins, and D. W. Townsend, “Negative contrast Cerenkov luminescence imaging of blood vessels in a tumor mouse model using [68Ga]gallium chloride.,” *EJNMMI Res.*, vol. 4, no. 1, p. 15, Jan. 2014.
- [38] D. L. J. Thorek, S. Das, and J. Grimm, “Molecular Imaging Using Nanoparticle Quenchers of Cerenkov Luminescence.,” *Small*, vol. 7, no. 33, pp. 1–6, May 2014.
- [39] A. Ruggiero, J. P. Holland, J. S. Lewis, and J. Grimm, “Cerenkov luminescence imaging of medical isotopes.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 51, no. 7, pp. 1123–30, Jul. 2010.
- [40] P. T. K. Chin, M. M. Welling, S. C. J. Meskers, R. a Valdes Olmos, H. Tanke, and F. W. B. van Leeuwen, “Optical imaging as an expansion of nuclear medicine: Cerenkov based luminescence vs fluorescence-based luminescence.,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 40, no. 8, pp. 1283–91, Aug. 2013.
- [41] A. E. Spinelli, M. Ferdeghini, C. Cavedon, E. Zivelonghi, R. Calandrino, A. Fenzi, A. Sbarbati, and F. Boschi, “First human Cerenkography.,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 18, no. 2, p. 20502, Feb. 2013.
- [42] D. L. J. Thorek, C. C. Riedl, and J. Grimm, “Clinical Cerenkov luminescence imaging of (18)F-FDG.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 55, no. 1, pp. 95–8, Jan. 2014.
- [43] D. L. J. Thorek, C. C. Riedl, and J. Grimm, “Reply: Human Cerenkov imaging using 18F-FDG.,” *J. Nucl. Med.*, vol. 55, no. 3, pp. 523–4, Mar. 2014.
- [44] H. Hu, X. Cao, F. Kang, M. Wang, Y. Lin, M. Liu, S. Li, L. Yao, J. Liang, J. Liang, Y. Nie, X. Chen, J. Wang, and K. Wu, “Feasibility study of novel endoscopic Cerenkov luminescence

imaging system in detecting and quantifying gastrointestinal disease: first human results,” *Eur. Radiol.*, 2015.

[45] H. Liu, X. Zhang, B. Xing, P. Han, S. S. Gambhir, and Z. Cheng, “Radiationluminescence-excited quantum dots for in vivo multiplexed optical imaging,” *Small*, vol. 6, pp. 1087–1091, 2010.

[46] B. J. Beattie, D. L. J. Thorek, C. R. Schmidtlein, K. S. Pentlow, J. L. Humm, and A. H. Hielscher, “Quantitative modeling of Cerenkov light production efficiency from medical radionuclides,” *PLoS One*, vol. 7, no. 2, 2012.

[47] R. K. Gill, G. S. Mitchell, and S. R. Cherry, “Computed Cerenkov luminescence yields for radionuclides used in biology and medicine,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, pp. 4263–4280, 2015.

[48] R. G. Pleijhuis, M. Graafland, J. de Vries, J. Bart, J. S. de Jong, and G. M. van Dam, “Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions.,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 10, pp. 2717–30, Oct. 2009.

[49] L. Tafra, R. Fine, P. Whitworth, M. Berry, J. Woods, G. Ekbom, J. Gass, P. Beitsch, D. Dodge, L. Han, T. Potruch, D. Francescatti, L. Oetting, J. S. Smith, H. Snider, D. Kleban, A. Chagpar, and S. Akbari, “Prospective randomized study comparing cryoassisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors,” *Am. J. Surg.*, vol. 192, pp. 462–470, 2006.

[50] I. C. Bennett, J. Greenslade, and H. Chiam, “Intraoperative ultrasound-guided excision of nonpalpable breast lesions,” *World J. Surg.*, vol. 29, pp. 369–374, 2005.

[51] S. M. Evans, J. L. Millar, M. Frydenberg, D. G. Murphy, I. D. Davis, T. Spelman, D. M. Bolton, G. G. Giles, J. Dean, A. J. Costello, A. G. Frauman, P. a Kearns, L. Day, C. Daniels, and

J. J. McNeil, “Positive surgical margins: rate, contributing factors and impact on further treatment: findings from the Prostate Cancer Registry.,” *BJU Int.*, pp. 1–11, Oct. 2013.

[52] A. Tewari, P. Sooriakumaran, D. a Bloch, U. Seshadri-Kreaden, A. E. Hebert, and P. Wiklund, “Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy.,” *Eur. Urol.*, vol. 62, no. 1, pp. 1–15, Jul. 2012.

[53] I. D. Nagtegaal and P. Quirke, “What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 2, pp. 303–312, 2008.

[54] V. S. Klimberg, S. Harms, and S. Korourian, “Assessing margin status,” *Surg. Oncol.*, vol. 8, no. 1999, pp. 77–84, 1999.

[55] P. Swindle, J. a Eastham, M. Ohori, M. W. Kattan, T. Wheeler, N. Maru, K. Slawin, and P. T. Scardino, “Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens.,” *J. Urol.*, vol. 174, no. 3, pp. 903–7, Sep. 2005.

[56] A. Binahmed, R. W. Nason, and A. a Abdoh, “The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer.,” *Oral Oncol.*, vol. 43, no. 8, pp. 780–4, Sep. 2007.

[57] N. Houssami, P. MacAskill, M. L. Marinovich, J. M. Dixon, L. Irwig, M. E. Brennan, and L. J. Solin, “Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy,” *Eur. J. Cancer*, vol. 46, no. 18, pp. 3219–3232, 2010.

[58] C. H. Lee and D. Carter, “Detecting residual tumor after excisional biopsy of impalpable breast carcinoma: Efficacy of comparing preoperative mammograms with radiographs of the biopsy specimen,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 164, pp. 81–86, 1995.

[59] T. Tsuboi, M. Ohori, K. Kuroiwa, V. E. Reuter, M. W. Kattan, J. a. Eastham, and P. T. Scardino, “Is intraoperative frozen section analysis an efficient way to reduce positive surgical margins?,” *Urology*, vol. 66, no. 6, pp. 1287–1291, 2005.

[60] M. Bakhshandeh, O. S. Tutuncuoglu, G. Fischer, and S. Masood, “Use of Imprint Cytology for Assessment of Surgical Margins in Lumpectomy Specimens of Breast Cancer Patients,” *Diagn. Cytopathol.*, vol. 35, no. 10, pp. 525–528, 2007.

[61] P. M. Lane, T. Gilhuly, P. Whitehead, H. Zeng, C. F. Poh, S. Ng, P. M. Williams, L. Zhang, M. P. Rosin, and C. E. MacAulay, “Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence.,” *J. Biomed. Opt.*, vol. 11, no. 2, p. 024006, 2006.

[62] S. Keereweer, J. D. F. Kerrebijn, P. B. a a van Driel, B. Xie, E. L. Kaijzel, T. J. a Snoeks, I. Que, M. Hutteman, J. R. van der Vorst, J. S. D. Mieog, A. L. Vahrmeijer, C. J. H. van de Velde, R. J. Baatenburg de Jong, and C. W. G. M. Löwik, “Optical image-guided surgery--where do we stand?,” *Mol. Imaging Biol.*, vol. 13, no. 2, pp. 199–207, Apr. 2011.

[63] D. Hanahan and R. A. Weinberg, “Hallmarks of cancer: The next generation,” *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, 2011.

[64] T. J. a Snoeks, P. B. a a Van Driel, S. Keereweer, S. Aime, K. M. Brindle, G. M. Van Dam, C. W. G. M. Löwik, V. Ntziachristos, and a. L. Vahrmeijer, “Towards a successful clinical implementation of fluorescence-guided surgery,” *Mol. Imaging Biol.*, vol. 16, no. November 2013, pp. 147–151, 2014.

- [65] T. G. Phan and A. Bullen, "Practical intravital two-photon microscopy for immunological research: faster, brighter, deeper.," *Immunol. Cell Biol.*, vol. 88, no. 4, pp. 438–444, 2010.
- [66] H. Liu, G. Ren, Z. Miao, X. Zhang, X. Tang, P. Han, S. S. Gambhir, and Z. Cheng, "Molecular optical imaging with radioactive probes.," *PLoS One*, vol. 5, no. 3, p. e9470, Jan. 2010.
- [67] D. J. Denvir and E. Conroy, "Electron-multiplying CCD: the new ICCD," *Proc. SPIE*, vol. 4796, no. Cic, pp. 164–174, 2003.
- [68] D. Dussault and P. Hoess, "Noise performance comparison of ICCD with CCD and EMCCD cameras," *Proc. SPIE*, vol. 5563, pp. 195–204, 2004.
- [69] L. Kuster, "Feasibility study of Cerenkov Luminescence Imaging for Clinical Applications," 2014.
- [70] X. Cao, X. Chen, F. Kang, X. Cao, Y. Zhan, J. Wang, K. Wu, and J. Liang, "Sensitivity improvement of Cerenkov luminescence endoscope with terbium doped Gd<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S nanoparticles," *Appl. Phys. Lett.*, vol. 106, p. 213702, 2015.
- [71] C. Sachpekidis, A. Afshar-Oromieh, M. Roethke, H.-P. Schlemmer, U. Haberkorn, and A. Dimitrakopoulou-Strauss, "68Ga-PSMA dynamic PET/CT imaging of prostate cancer: Tracer distribution patterns and pharmacokinetics," *J. Nucl. Med.*, vol. 56, no. supplement\_3, p. 397–, May 2015.
- [72] M. Keshtgar, W. Waddington, Lakhani, and P. Ell, "The Sentinel Node in Surgical Oncology." pp. 98–99, 1999.
- [73] M. Giuliano, A. E. Giuliano, and W. H. Strauss, *Radioguided Surgery - A comprehensive team approach*. 2008, p. 41.

[74] T. Bach-Gansmo, J. Dybvik, T. Adamsen, and A. Naum, "Variation in urinary excretion of FDG, yet another uncertainty in quantitative PET.," *Acta Radiol. short reports*, vol. 1, no. 8, p. 26, Jan. 2012.

[75] D. L. J. Thorek, A. Ogirala, B. J. Beattie, and J. Grimm, "Quantitative imaging of disease signatures through radioactive decay signal conversion.," *Nat. Med.*, vol. 19, no. January, pp. 1345–50, 2013.

[76] W. Guo, X. Sun, O. Jacobson, X. Yan, K. Min, A. Srivatsan, G. Niu, D. O. Kiesewetter, J. Chang, and X. Chen, "Intrinsically Radioactive [  $^{64}\text{Cu}$  ]CuInS/ZnS Quantum Dots for PET and Optical Imaging: Improved Radiochemical Stability and Controllable Cerenkov Luminescence," *ACS Nano*, vol. 9, pp. 488–495, 2015.

[77] Thayer school of engineering , Dartmouth college , Hanover , New Hampshire May 2018, Brian Pogue, David Gladstone, Shudong Jiang, Laslay Jarvis, Olya Green.

[79] Medication Management FDA-approved radiopharmaceuticals, Mucamad Arif Maik, Hampton University

[80] LibreTexts chemistry "half-life" of radioisotopes, California State University Affordable Learning Solutions Program, and Merlot

[81] Watters, E. The Endurance Race.

[82] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, accessed February 2021).

[83] M. R. Grootendorst, M. Cariati, A. Kothari, D. S. Tuch, and A. Purushotham “Cerenkov luminescence imaging (CLI) for image-guided cancer surgery”, , Clin Transl Imaging (2016) 4:353–366, DOI 10.1007/s40336-016-0183-x

[84] Prospective testing of clinical Cerenkov luminescence imaging against standard-of-care nuclear imaging for tumour location .Edwin C. Pratt, Magdalena Skubal,&, Benedict Mc Larney,&, Pamela Causa-Andrieu,&, Sudeep Das, Peter Sawan, Abdallah Araji<sup>3</sup>, Christopher Riedl<sup>3</sup>, Kunal Vyas, David Tuch, Jan Grimm