



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ
Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Κάππας**

Διδακτορική Διατριβή

**«Συνδυασμός και Αξιολόγηση Εξελιγμένων Τεχνικών Απεικόνισης
Μαγνητικού Συντονισμού και Τεχνικών Απεικόνισης Πυρηνικής
Ιατρικής στην Διαφορική Διάγνωση Εξεργασιών του Κεντρικού
Νευρικού Συστήματος»**

της

Βασιλικής Τσιτσία

Φυσικός Ιατρικής-Ακτινοφυσικός

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2019

© 2019 ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΤΣΙΤΣΙΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (10-04-2019):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** **Ιωάννης Τσούγκος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Κυριακή Θεοδώρου**
Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής-Πληροφορικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Παναγιώτης Γεωργούλιας**
Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Ευτυχία Καψαλάκη**
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διαγνωστικής Ακτινολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Κωνσταντίνος Φουντάς**
Καθηγητής Νευροχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Φεζουλίδης**
Καθηγητής Διαγνωστικής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Κωνσταντίνος Κάππας**
Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την παρούσα διατριβή, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν με την παρουσία και την καθοδήγησή τους στην εκπόνησή της.

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Ι. Τσούγκο για την πολύτιμη καθοδήγησή του και την αδιάκοπη βοήθειά του σε όλη τη διάρκεια της έρευνας που μου εμπιστεύθηκε. Χωρίς τις επικοδομητικές συζητήσεις μας και το αμέριστο ενδιαφέρον του δεν θα ήταν δυνατή η πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής. Αλλά πάνω από όλα θέλω να τον ευχαριστήσω για την φιλία του και την ανθρώπινη συμπαράσταση που μου έδειξε σε δύσκολες στιγμές.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Δρ. Β. Βαλοτάσιου που μου αφιέρωσε πολλές ώρες από τον πολύτιμο χρόνο της και που χωρίς το άμεσο ενδιαφέρον της δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της έρευνάς μας. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τον Δρ. Παναγιώτη Γεωργούλια για τις γνώσεις που μου προσέφερε και την άμεση ανταπόκρισή του σε όλη τη διάρκεια του διδακτορικού μου.

Θερμά ευχαριστώ την Δρ. Ε. Καψαλάκη για την κατανόηση και το άριστο περιβάλλον εργασίας που μου προσέφερε καθόλη την διάρκεια της διδακτορικής μου διατριβής.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω την Δρ. Κ. Θεοδώρου και τον Δρ. Κ. Κάππα για τη σημαντική στήριξή τους τόσο κατά τη διάρκεια της διατριβής μου όσο και στον εργασιακό μου χώρο.

Τέλος, ευχαριστώ τον σύντροφο της ζωής μου Βασίλη Ισιδώρου για την συμπαράσταση και την αμέριστη κατανόησή του και τα τόσα χιλιόμετρα που οδήγησε για χάρη αυτής της διατριβής.

Βασιλική Τσιτσιά

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΤΣΙΤΣΙΑ
ΥΨΗΛΑΝΤΟΥ 57, ΛΑΡΙΣΑ
ΤΗΛ: 6944735172
Email: v.tsitsia@gmail.com

Επαγγελματικές Άδειες:

- Άδεια Ασκήσεως Επαγγέλματος Φυσικού Νοσοκομείων - Ακτινοφυσικού εντός της περιοχής των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών. Δεκέμβριος 2014.
- Άδεια ασκήσεως επαγγέλματος Φυσικού Νοσοκομείου εκτός της περιοχής των Ιοντιζουσών Ακτινοβολιών. Ιούλιος 2014.

Εργασιακή Εμπειρία:

Ακτινοφυσικός στο Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
Δεκέμβριος 2016 – Σήμερα

Πρακτική άσκηση στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Λάρισα
Δεκέμβριος 2013 - Απρίλιος 2014.

Πρακτική άσκηση στο Τμήμα Ακτινοθεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, Λάρισα
Αύγουστος 2013 – Δεκέμβριος 2013.

Πρακτική άσκηση στο Τμήμα Ακτινοδιάγνωσης του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αττικών, Αθήνα.
Απρίλιος 2013 – Αύγουστος 2013.

Ερευνητικά Προγράμματα

Ερευνήτρια στο πρόγραμμα: ‘Ακτινική επιβάρυνση ευαίσθητων πληθυσμιακών ομάδων (παιδιά, έγκυες, επαγγελματικά εκτιθέμενοι) από μη-ιοντίζουσα ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία υψηλών και χαμηλών συχνοτήτων’ στο πλαίσιο της δράσης του ΕΣΠΑ «Υποστήριξη ερευνητών με έμφαση στους νέους ερευνητές»

Ερευνητικός υπεύθυνος: Καθηγητής Κωνσταντίνος Κάππας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Απρίλιος 2018 - Σήμερα

Τριτοβάθμια Εκπαίδευση:

Υποψήφια Διδάκτωρ στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής

Δεκέμβριος 2014 - Σήμερα

Θέμα Διδακτορικής Διατριβής: ‘Συνδυασμός και Αξιολόγηση Εξελιγμένων Τεχνικών Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού και Τεχνικών Απεικόνισης Πυρηνικής Ιατρικής στην Διαφορική Διάγνωση Εξεργασιών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος’

Επιβλέπων Καθηγητής: Ιωάννης Τσούγκος

Μεταπτυχιακό στην Ιατρική Φυσική – Ακτινοφυσική, Πανεπιστήμιο Αθηνών.

2011-2014.

Διπλωματική Διατριβή: ‘Βελτιστοποίηση Εξετάσεων Θώρακος-Άνω Κάτω Κοιλίας και Πνευμονικής Εμβολής σε Αξονικό Τομογράφο 64 Τομών με τη χρήση του Επαναληπτικού Αλγόριθμου iDose⁴, Phillips Healthcare.’

MSc in Sustainable Energy: Technologies and Management, Brunel University.

2010-2011.

Διπλωματική Διατριβή: ‘Wind Farms; how efficient are they really?’

Πτυχίο Φυσικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

2002-2009.

Δημοσιεύσεις

Άρθρα σε Διεθνή Περιοδικά:

[1] Tsitsia V, Valotassiou V, Kapsalaki E, Fountas K, Siasios I, Tzavara C, Theodorou K, Georgoulas P and Tsougos I. ‘Advanced magnetic resonance imaging and the contribution of ^{99m}Tc-tetrofosmin brain SPECT in the differential diagnosis of cerebral tumors.’ Nucl Med Biomed Imaging 2018; 3(4): 1-7

[2] Tsitsia V, Valotassiou V, Kapsalaki E, Fountas K, Siasios I, Tzavara C, Theodorou K, Georgoulas P and Tsougos I. ‘Multimodality-multiparametric brain tumors evaluation.’ Hell J Nucl Med. 2017; 20(1):57-61

[3] Arapakis I, Efstathopoulos E, Tsitsia V, Kordolaimi S, Economopoulos N, Argentos S, Ploussi A, Alexopoulou E. ‘Using “iDose⁴” iterative reconstruction algorithm in adults’ chest–abdomen–pelvis CT examinations: effect on image quality in relation to patient radiation exposure.’ Br J Radiol 2014; 87: 20130613

[4] Ploussi A, Alexopoulou E, Economopoulos N, Argentos S, Tsitsia V, Arapakis I, Kordolaimi S, Seimenis I, Efstathios P. Efstathopoulos ‘Patient Radiation Exposure

and Image Quality Evaluation with the use of idose⁴ Iterative Reconstruction Algorithm in Chest–Abdomen–Pelvis CT examinations’ Radiat Prot Dosimetry 2014; 158: 399-405.

[5] Ploussi A, Tsitsia V, Arapakis I, Kordolaimi S, Argentos S, Seimenis I, Efstathopoulos E. *‘Evaluation of Radiation Exposure Reduction using Hybrid Iterative Reconstruction Algorithm in Chest-Abdomen-Pelvis CT’ Journal of Radiology and Diagnostic Imaging 2013; 1: 40-44*

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια:

[1] Τσιτσία Β, Βαλοτάσιου Β, Καψαλάκη Ε, Φουντάς Κ, Θεοδώρου Κ, Γεωργούλιας Π, Φεζουλίδης Ι, Τσούγκος Ι. *‘Ανώτερες Τεχνικές Μαγνητικής Τομογραφίας και η Συνεισφορά του Σπινθηρογραφήματος Εγκεφάλου στη Διαφορική Διάγνωση των Εξεργασιών Εγκεφάλου’ 22^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Αθήνα 2015.*

[2] Tsougos I., Tsitsia V., Valotassiou V., Siasios I., Fountas K., Kapsalaki E., Theodorou K., Fezoulidis I., Georgoulis P. *‘Correlation of Advanced Magnetic Resonance Imaging and Brain SPECT for the pre-surgical evaluation of cerebral tumour patients’ 8th European Conference on Medical Physics 2014, Athens 2014.*

[3] Arapakis I, Alexopoulou E, Seimenis I, Tsitsia V, Kordolaimi S, Economopoulos N, Argentos S, Ploussi A, Efstathopoulos E. *‘Chest – abdomen – pelvis CT examinations using iterative reconstruction technique: Evaluation of radiation dose and image quality’ Physica Medica: European Journal of Medical Physics 2014; 30: 103*

[4] Ploussi A, Alexopoulou E, Economopoulos N, Argentos S, Kordolaimi S, Arapakis I, Tsitsia V, Seimenis I, Efstathopoulos E. *‘Iterative reconstruction and filter back projection algorithms in chest-abdomen-pelvis CT: A comparison for the same group of patients’ Physica Medica: European Journal of Medical Physics 2014; 30: 99*

Ξένες Γλώσσες:

Αγγλικά: Άριστη γνώση, Επίπεδο Γ2.

Γαλλικά: Άριστη γνώση, Επίπεδο Γ2.

**«Συνδυασμός και Αξιολόγηση Εξελιγμένων Τεχνικών Απεικόνισης
Μαγνητικού Συντονισμού και Τεχνικών Απεικόνισης Πυρηνικής
Ιατρικής στην Διαφορική Διάγνωση Εξεργασιών του Κεντρικού
Νευρικού Συστήματος»**

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΤΣΙΤΣΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2019

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ιωάννης Τσούγκος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. **(Επιβλέπων)**
2. **Κυριακή Θεοδώρου**, Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής-Πληροφορικής Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. **Παναγιώτης Γεωργούλιας**, Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Περίληψη

Η πρόοδος στην ιατρική απεικόνιση τα τελευταία χρόνια και οι συνεχώς αυξανόμενες απαιτήσεις της Νευρο-ογκολογίας και της Νευροχειρουργικής για πιο ακριβή αποτελέσματα, κάνει έκδηλη την ανάγκη για συνδυασμό διαγνωστικών πληροφοριών, τόσο ανατομικών-μορφολογικών όσο και λειτουργικών. [1,2]

Η κλασική μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητη για τη μελέτη της δομής των ενδοκρανιακών εξεργασιών. Η ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικών σκιαγραφικών ουσιών, με ενώσεις γαδολινίου, αυξάνει σημαντικά τη διαγνωστική ευαισθησία, λόγω ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood Brain Barrier-BBB) ή/και της υπεραγγείωσης των αλλοιώσεων. Ωστόσο, αντιμετωπίζει ιδιαίτερους περιορισμούς, όσον αφορά την αξιολόγηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τελικά την αξιολόγηση των εγκεφαλικών όγκων. [3] Οι εξελιγμένες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας, όπως το DWI (diffusion-weighted imaging), το DTI (diffusion-tensor imaging) το DSCI (dynamic susceptibility contrast imaging) και η μαγνητική φασματοσκοπία ($^1\text{H-MR}$ spectroscopy), παρέχουν πολυπαραγοντικές πληροφορίες (αιμοδυναμικές, μεταβολικές, μορφολογικές, κλπ), οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες με την κλασική μαγνητική τομογραφία. Αυτές οι τεχνικές απεικόνισης είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της παθολογικής και φυσιολογικής ανατομίας, καθώς και για την αξιολόγηση της μορφολογίας της αγγείωσης, του βαθμού αγγειογένεσης και της ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Επίσης, οι τεχνικές αυτές είναι σε θέση να δώσουν πληροφορίες για τη μικροδομή της εξεργασίας (DWI, DTI) καθώς και για τις μεταβολικές μεταβολές των εξεργασιών (μαγνητική φασματοσκοπία-MRS). [4]

Αντίθετα, η Πυρηνική Ιατρική παρέχει λειτουργικές πληροφορίες για τις εγκεφαλικές εξεργασίες παρά ανατομικές. Η απεικόνιση στην Πυρηνική Ιατρική είναι μια μη-επεμβατική μέθοδος η οποία παρέχει πληροφορίες σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο και συμβάλλει στον προσδιορισμό της κατάστασης των λειτουργικών διαδικασιών, με τη μέτρηση της πρόσληψης του κατάλληλου ραδιοφαρμάκου από το όργανο-στόχο. Αυτές οι λειτουργικές διαδικασίες περιλαμβάνουν τη ροή του αίματος και το μεταβολισμό των ιστών, τις αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης, τη λειτουργία των υποδοχέων των κυττάρων σε φυσιολογικά και μη φυσιολογικά κύτταρα, τις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου, τη δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών, της διακίνησης των κυττάρων, τη διήθηση ιστού καθώς και τον κυτταρικό θάνατο. Με την

κάλυψη όλων αυτών των λειτουργικών πληροφοριών, η πυρηνική ιατρική προσφέρει ένα ευρύ φάσμα εργαλείων για την ανίχνευση φυσιολογικής και παθολογικής λειτουργίας του εγκεφάλου καθώς και της ανταπόκρισης της εξεργασίας σε θεραπεία.

[5]

Στόχος λοιπόν της παρούσας διδακτορικής εργασίας είναι ο συνδυασμός και η αξιολόγηση της διαγνωστικής πληροφορίας από τις εξελιγμένες τεχνικές MRI και του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου. Η κλασική μαγνητική τομογραφία μας δίνει ανατομικές πληροφορίες, όμως οι ανώτερες τεχνικές μας δίνουν πολυπαραγοντικές πληροφορίες (αιμοδυναμικές, μεταβολικές, μορφολογικές, κλπ), ενώ το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου μας δίνει λειτουργικές πληροφορίες. Η πολυπαραμετρική αξιολόγηση αυτών των πληροφοριών και η εισαγωγή τους στην κλινική διάγνωση των εξεργασιών του Κ.Ν.Σ., θα βελτιστοποιήσει την ταξινόμηση και την διαφορική διάγνωση των εξεργασιών και κατ' επέκταση την στρατηγική αντιμετώπισης των εξεργασιών καθώς και την αξιολόγηση των επιδράσεων της θεραπείας,

Abstract

Neuroimaging has evolved from a purely anatomy-based specialty to a multi-parameter discipline that combines morphologic abnormalities with hemodynamic information, intra-cellular microstructure and cellular metabolism. Advanced MR neuroimaging includes $^1\text{H-MR}$ spectroscopy which is a powerful noninvasive imaging technique that provides important in vivo metabolic information, complementing morphological findings from conventional MRI in the clinical setting. Proton magnetic resonance spectroscopy has proved useful in grading low and high-grade gliomas as well in differentiating active tumor from therapy-related necrosis, but it should always be considered a supplementary tool to the patients' clinical history and conventional MRI when reaching the final diagnosis. In addition to $^1\text{H-MRS}$, perfusion imaging has already found increasing use in the evaluation of brain tumors as it allows some insight into angiogenesis, a process that is present in a number of hypoxic and ischemic conditions in the central nervous system and an important factor in malignant primary tumors. Neoplastic induced angiogenesis results in structurally abnormal vessels which in turn develop an increased macro- and microvasculature, in comparison to healthy brain tissue. Neoplasms have increased permeability parameters on perfusion MR images and the increase of the rCBV is found to correlate with aggressive tumor growth, thus it facilitates the prediction of brain lesion progression in conjunction with histopathology. Diffusion imaging and Diffusion Tensor imaging still remains a subject of intense research. Diffusion imaging has been shown to be an imaging biomarker for assessing tumor aggressiveness and early response to therapy in neoplasms as it probes local tissue microstructure and provides a sensitive means to detect alterations in the integrity of white matter structures. Moreover DTI, the evolution of DWI, has the potential to give a complete picture of the neuronal architecture as water molecules diffuse differently along the tissues depending on its type, integrity and presence of barriers, giving information about its orientation and quantitative anisotropy.

The incorporation of the aforementioned advanced MRI techniques that provide specific physiologic information on the morphology, the degree of vascularity and the Blood Brain Barrier (BBB) rupture as well as the microstructure and metabolic changes of the lesions, has given the opportunity to neuro-radiologists to combine meaningful biomarkers for the assessment of malignancy. However, MRI techniques alone still face several limitations on the assessment of cell proliferation and hence the characterization

of intracranial tumors as well as the differentiation between residual/recurrent tumors and treatment-related changes. Therefore, the introduction of Nuclear Medicine modalities which provide information on the proliferative activity and metabolic features of the brain lesions is of major importance in the clinical evaluation of intracranial lesions. Positron emission tomography is the state-of-the-art nuclear modality as it presents higher spatial resolution, compared to SPET, as well as increased accuracy and considerably enhancing sensitivity. Although SPET presents several drawbacks, such as low-resolution images prone to artifacts and attenuation, and longer scan times, it is a well-established technique compared to PET, and has been extensively used in clinical routine since 1990s. Moreover, SPET installation demands much lower cost and SPET tracers are widely available. On the other hand, the use of PET is still limited as it is associated with very high cost. More importantly there is great difficulty in the distribution of the very short physical half-life of PET tracers used in neuroimaging (e.g. C11, FLT). Hence, given the advantages and disadvantages of each modality, SPECT will maintain an exclusive standing in clinical diagnosis, as it is a widely used modality with robust outcomes. The existing imaging techniques (anatomic, metabolic, functional, etc.) provide valuable information for the diagnosis and progression of brain lesions. However, every single one of these imaging methods presents limitations and hence may not be sufficient to give a complete picture of the lesions profile. The combination of both morphologic imaging modalities and functional, metabolic, or molecular imaging techniques may improve the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy during the evaluation of brain lesions and consequently optimize the treatment schemes provided to each patient. Hence, a diagnostic preoperative protocol that combines all the above techniques can lead to a more objective and realistic preoperative approach. In this work we sought to investigate the feasibility of such a protocol for the pre-operative evaluation of brain tumors.

Πίνακας Συντομεύσεων

3D-SPGR	isotropic 3-dimensional spoiled gradient echo
ADC	apparent diffusion coefficient
ANOVA	analysis of variance
AUC	area under curve
BBB	blood brain barrier
CDSS	clinical decision support system
¹¹ C-MET	¹¹ C-metomidate
Cho	choline
cNA	contralateral normal area
Cr	creatinine
CSI	chemical shift imaging
CT	computed tomography
DWI	diffusion-weighted imaging
DTI	diffusion-tensor imaging
DSCI	dynamic susceptibility contrast imaging
FA	fractional anisotropy
FACT	fiber assignment by continuous tracking
¹⁸ F-FAZA	¹⁸ F-fluoroazomycin arabinoside
¹⁸ F-DOPA	¹⁸ F-fluorodopa
¹⁸ F-FDG	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose
¹⁸ F-FET	¹⁸ F-fluoroethyl-L-tyrosine
¹⁸ F-FLT	¹⁸ F-Fluorothymidine
¹⁸ F-FMISO	¹⁸ F-fluoromisonidazole
FLAIR	fluid attenuation inversion recovery
FSE	fast spin echo
FOV	field of view
GABA	gamma-aminobutyric acid
GBM	glioblastoma multiform

Glyc	glycine
HGG	high grade glioma
¹ H-MRS	¹ H magnetic resonance spectroscopy
¹²³ I-IMT	3-[¹²³ I]iodo- α -methyl-L-tyrosine
Lac	lactate
LGG	low grade glioma
Lip	lipids
MIBI	sestamibi
mI	myoinositol
MRI	magnetic resonance imaging
NAA	N-acetyl aspartate
NEX	number of excitation
PCI	prophylactic cranial irradiation
PET	positron emission tomography
PRESS	Point-RESolved Spectroscopy
rCBV	relative cerebral blood volume
ROC	receiver operating characteristic curves
ROI	region of interest
SD	standard deviation
SNR	signal to noise ratio
SPECT	single photon emission computed tomography
SVM	support vector machine
SVS	single voxel spectroscopy
SUV	standardized uptake value
^{99m} Tc-HSAD	^{99m} Tc–human serum albumin diethylenetriamine pentaacetic acid
TE	echo time
TR	repetition time
VOI	voxel of interest
WBI	whole brain irradiation

Περιεχόμενα

Περίληψη	8
Abstract.....	10
Πίνακας Συντομεύσεων	12
1. Θεωρητικό μέρος-Βιβλιογραφική ανασκόπηση	16
1.1 Συμβατική μαγνητική τομογραφία.....	16
1.2 Ανώτερες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας.....	16
1.2.1 Diffusion Weighted Imaging	17
1.2.2 Diffusion Tensor Imaging.....	18
1.2.3 MR Spectroscopy.....	20
1.2.4 Dynamic Susceptibility Contrast Imaging.....	24
1.3 Πυρηνική Ιατρική.....	25
1.3.1 Single Photon Emission Computed Tomography	25
1.3.2 Positron emission tomography.....	28
1.4 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	29
1.4.1 Ταξινόμηση γλοιωμάτων	30
1.4.2 Διαφορική διάγνωση μεταξύ υποτροπής και νέκρωσης του όγκου.....	36
1.4.3 Διαφορική διάγνωση νεοπλασμάτων.....	41
1.4.4 Αποτελέσματα Μελετών.....	42
2. Αξιολόγηση των ανώτερων τεχνικών MRI και του ^{99m} Tc-Tetrofosmin SPECT για τη διαφορική διάγνωση εγκεφαλικών όγκων	47
2.1 Εισαγωγή.....	47
2.2 Μεθοδολογία.....	48
2.2.1 Δείγμα ασθενών	48
2.2.2 Πρωτόκολλο εξέτασης μαγνητικής τομογραφίας.....	49
2.2.3 ^{99m} Tc-Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου	51
2.3 Οι διαγνώσεις των ασθενών αναλυτικά	53

2.4	Ανάλυση δεδομένων	92
2.4.1	Ανώτερες τεχνικές μαγνητική τομογραφίας	92
2.4.2	^{99m} Tc-Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου	95
2.4.3	Στατιστική ανάλυση.....	97
2.5	Αποτελέσματα	97
2.5	Συμπεράσματα.....	104
3.	Συζήτηση.....	110
4.	Μελλοντικοί στόχοι	114
5.	Αξιολόγηση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου με DTI πριν και μετά από ολοκρανιακή ακτινοθεραπεία	116
5.1	Εισαγωγή.....	116
5.2	Ολοκρανιακή ακτινοβολήση εγκεφάλου στις εγκεφαλικές μεταστάσεις ...	117
5.3	Προφυλακτική ακτινοβολήση εγκεφάλου σε ασθενείς με μικτοκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα	118
5.4	Παρενέργειες της ολοκρανιακής ακτινοβολήσης	119
5.5	Το DTI στην αξιολόγηση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου.....	120
5.6	Ερευνητικό πρωτόκολλο για την αξιολόγηση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου με DTI πριν και μετά την ολοκρανιακή ακτινοθεραπεία	122
5.6.1	Ασθενείς.....	122
5.6.2	Πρωτόκολλο ακτινοθεραπείας.....	123
5.6.3	Πρωτόκολλο DTI.....	124
5.7	Αναμενόμενα αποτελέσματα.....	129
	Βιβλιογραφία	132

1. Θεωρητικό μέρος-Βιβλιογραφική ανασκόπηση

1.1 Συμβατική μαγνητική τομογραφία

Η συμβατική μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση των μορφολογικών αλλαγών στον εγκέφαλο, λόγω της υψηλής αντίθεσης και ευκρίνειας στους μαλακούς ιστούς σε σχέση με την αξονική τομογραφία καθώς επιτρέπει τη διεξοδική αξιολόγηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Επιπλέον η μαγνητική τομογραφία έχει αποδειχθεί ανώτερη στην ανάδειξη του οιδήματος και της αγγείωσης των εξεργασιών και ως εκ τούτου αποδεικνύεται ανώτερη στην οριοθέτηση των όγκων και την διαφοροποίηση του όγκου από το περιφερικό οίδημα. Επίσης, η μαγνητική τομογραφία δεν εμφανίζει artifacts όπως είναι η σκλήρυνση της δέσμης στην αξονική τομογραφία, επικαλύπτοντας δομές του εγκεφαλικού παρεγχύματος που θα μπορούσαν να δώσουν σημαντική διαγνωστική πληροφορία. [2] Τέλος, η διαγνωστική ευαισθησία αυξάνεται σημαντικά με την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικών σκιαγραφικών και τα όρια των εξεργασιών οριοθετούνται με καλύτερη ευκρίνεια. Συνεπώς, η μαγνητική τομογραφία παρέχει μια λεπτομερή νευροανατομική εικόνα και παραμένει η πρώτη επιλογή για την αρχική κλινική διάγνωση των εγκεφαλικών αλλοιώσεων. Ωστόσο, παρά την εξαιρετική απεικόνιση του μαλακού ιστού και την ποικιλία των ακολουθιών απεικόνισης, η συμβατική μαγνητική τομογραφία παρουσιάζει περιορισμούς όσον αφορά ορισμένες ιδιότητες του όγκου, όπως η αγγειογένεση του όγκου, η κυτταροβρίθεια και ο μεταβολισμός των καρκινικών κυττάρων. [6] Οι ανώτερες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας (¹H-MR, DWI, DTI, DSCI) μπορούν (να βοηθήσουν στην υπέρβαση αυτών των περιορισμών, δίνοντας επιπλέον πληροφορίες για τη μορφολογία και την λειτουργία των εξεργασιών. Επιπλέον, αυτές οι τεχνικές επιτρέπουν την ποσοτική προσέγγιση των εξεργασιών (π.χ. μέτρηση της διάχυσης του νερού, βασικοί μεταβολίτες, σχετικός όγκος και ροή αίματος), που οδηγεί σε καλύτερη κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας. [7]

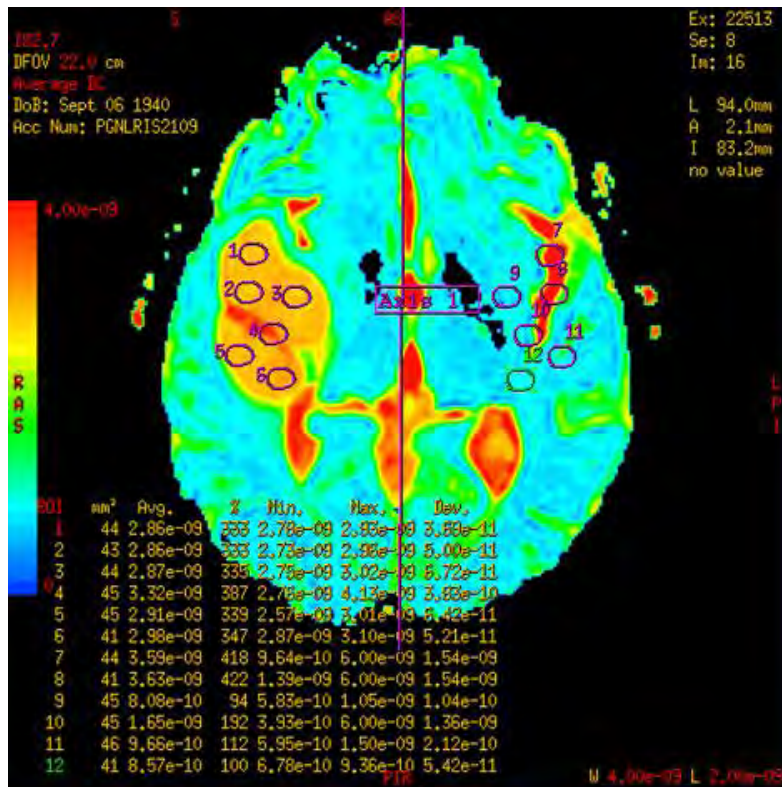
1.2 Ανώτερες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας

Παρακάτω αναφέρονται περιληπτικά οι αρχές που διέπουν την κάθε τεχνική καθώς και τις βασικές εφαρμογές τους.

1.2.1 Diffusion Weighted Imaging

Η διάχυση είναι αποτέλεσμα της συνεχούς κίνησης των μορίων. Το νερό αποτελεί το 60-80 % του σωματικού μας βάρους και η θερμότητα του σώματος μας ενεργοποιεί τα μόρια του νερού, προκαλώντας την τυχαία κίνησή τους. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται 'κίνηση Brown', από τον επιστήμονα που πρώτος την περιέγραψε. Η κίνηση Brown μπορεί να περιγραφεί απλά με την προσθήκη λίγων σταγόνων μελάνης σε ένα ποτήρι νερό σε απόλυτη ηρεμία. Αρχικά, το μελάνι θα επικεντρωθεί σε ένα πολύ μικρό όγκο, αλλά γρήγορα θα εξαπλωθεί, δηλαδή θα διαχυθεί και θα αναμιχθεί με το υπόλοιπο νερό. Η ταχύτητα με την οποία θα γίνει η διάχυση της μελάνης στο νερό μας δίνει πληροφορίες για τις ιδιότητες του νερού. [8] Το diffusion weighted imaging αναδεικνύει το βαθμό διάχυσης των μορίων του νερού μέσα στον εγκέφαλο, ανεξάρτητα από την κατεύθυνσή τους. [9] Η κίνηση αυτή δεν είναι ελεύθερη και επομένως ιστροπική αλλά εμποδίζεται από διάφορες δομές όπως κυτταρικές μεμβράνες, πρωτεΐνες, μακρομόρια κ.τ.λ., τα οποία διαφέρουν ανάλογα με το είδος του φυσιολογικού ιστού ή την παθολογική κατάσταση (οίδημα, απόστημα, όγκος κ.τ.λ). [10,11]

Ο φαινομενικός συντελεστής διάχυσης (apparent diffusion coefficient-ADC) είναι ένα μέτρο της διάχυσης των μορίων ύδατος μέσα στον ιστό. [12] Το ADC ενός ιστού εκφράζεται σε μονάδες mm^2/s . Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τα όρια τιμών της φυσιολογικής διάχυσης, αλλά σε γενικές γραμμές οι τιμές ADC έως $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ θεωρούνται φυσιολογικές στη λευκή ουσία του εγκεφάλου. [13]



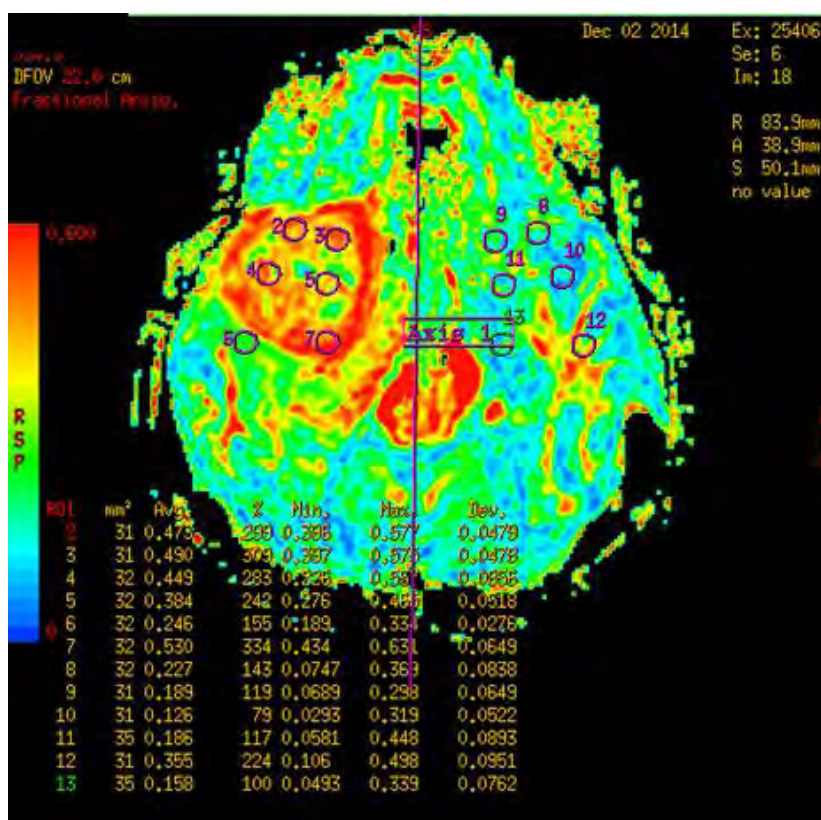
Εικόνα 1: Χρωματικός παραμετρικός χάρτης του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC map) μιας μετάστασης, στον οποίο αναδεικνύεται η εξαιρετικά περιορισμένη διάχυση εσωτερικά της εξεργασίας.

1.2.2 Diffusion Tensor Imaging

Το DTI είναι μια εξέλιξη του Diffusion, το οποίο μελετά πλέον την κατευθυντικότητα των μορίων του νερού και αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο που επιτρέπει την χαρτογράφηση των νευρικών ινών. [14] Η ανάδειξη των ανατομικών λεπτομερειών και η πορεία των νευρικών ινών δίνουν εξαιρετικά σημαντικές πληροφορίες για τον προεγχειρητικό σχεδιασμό ενδοκρανιακών όγκων. [15] Το DTI μας δίνει τη δυνατότητα να διακρίνουμε μεταξύ διηθημένων οδών λευκής ουσίας από οδούς που απλώς απωθούνται από τον όγκο. Η μικρο-αρχιτεκτονική των νευρικών ινών προκαλεί ανισοτροπία στη διάχυση των μορίων του νερού στην λευκή ουσία του εγκεφάλου. Η κίνηση των μορίων του νερού γίνεται πιο εύκολα κατά την κατεύθυνση των νευρικών ινών ενώ περιορίζεται στην κάθετη διεύθυνσή τους. Μελετώντας τη διάχυση των μορίων του νερού σε τουλάχιστον έξι διευθύνσεις είναι δυνατή η εξαγωγή του ταυιστή διάχυσης. [10] Στο DTI ορίζουμε τον αριθμό των κατευθύνσεων που θέλουμε να μελετήσουμε. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των κατευθύνσεων που έχουμε ορίσει, τόσο πιο ακριβή αποτελέσματα λαμβάνουμε. Καθώς αυξάνεται όμως ο αριθμός των

κατευθύνσεων αυξάνεται και ο χρόνος σάρωσης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα δημιουργίας artifact λόγω κίνησης του ασθενούς. Για το λόγο αυτό, πρέπει να τηρούμε πάντα μια ισορροπία ανάμεσα στον αριθμό κατευθύνσεων προς μελέτη και το χρόνο σάρωσης. [16]

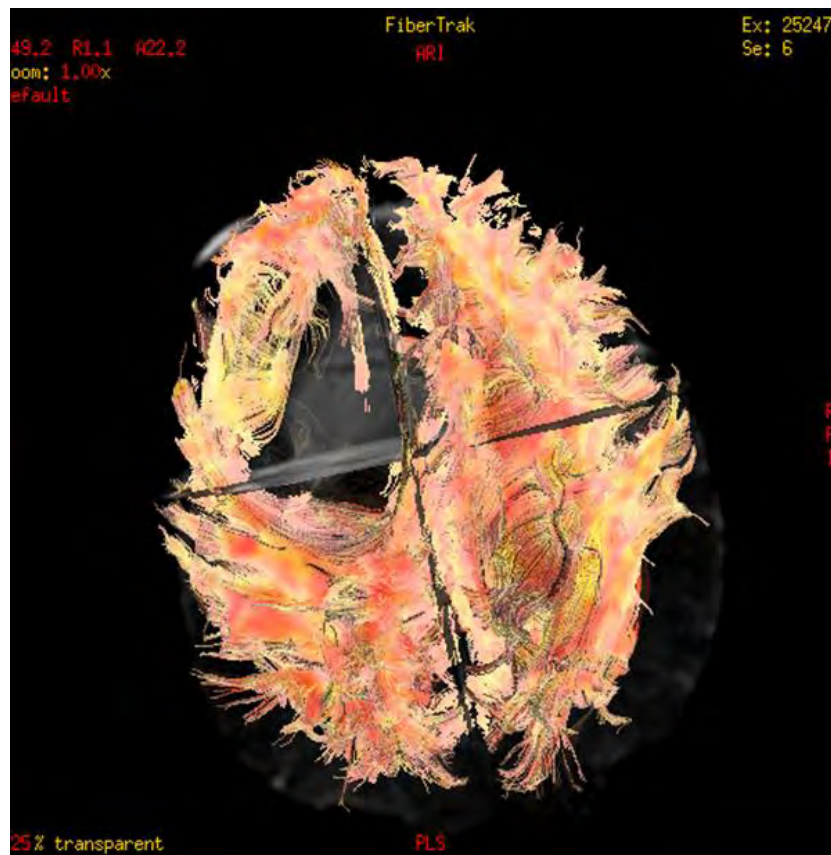
Η κατευθυντικότητα των μορίων του νερού ποσοτικοποιείται με την κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy-FA) η οποία κυμαίνεται από 0 έως 1, με FA=0 να αντιπροσωπεύει την ισοτροπική διάχυση και FA=1 να αντιπροσωπεύει την απόλυτη κατευθυντικότητα κατά μήκος μιας διεύθυνσης. [17]



Εικόνα 2: Χρωματικός παραμετρικός χάρτης της κλασματικής ανισοτροπίας (FA map) ενός μηνιγγιώματος, όπου αναδεικνύεται η έλλειψη κατευθυντικότητας της διάχυσης.

Στην τρισδιάστατη δεσμιδογραφία (fiber tracking) χαρτογραφείται η αρχιτεκτονική των νευρικών ινών. Η χαρτογράφηση πραγματοποιείται συνήθως χρησιμοποιώντας μια μέθοδο γνωστή ως FACT (fiber assignment by continuous tracking). Σε αυτή τη μέθοδο ο χρήστης επιλέγει μια περιοχή ενδιαφέροντος "seedvoxels" του εγκεφάλου και το

αυτοματοποιημένο λογισμικό υπολογίζει τις κατευθύνσεις των νευρικών ινών μέσα και έξω από την περιοχή. Αυτό επιτυγχάνεται ακολουθώντας το κύριο ιδιοδιάνυσμα σε κάθε voxel μέχρι να συναντήσει ένα γειτονικό voxel, οπότε η τροχιά αλλάζει προς την κατεύθυνση του νέου ιδιοδιανύματος.



Εικόνα 3: Τρισδιάστατη δεσμιδογραφία (fiber tracking) πολύμορφου γλοιοβλαστώματος, όπου αναδεικνύεται η αποσύνθεση των νευρικών ινών.

1.2.3 MR Spectroscopy

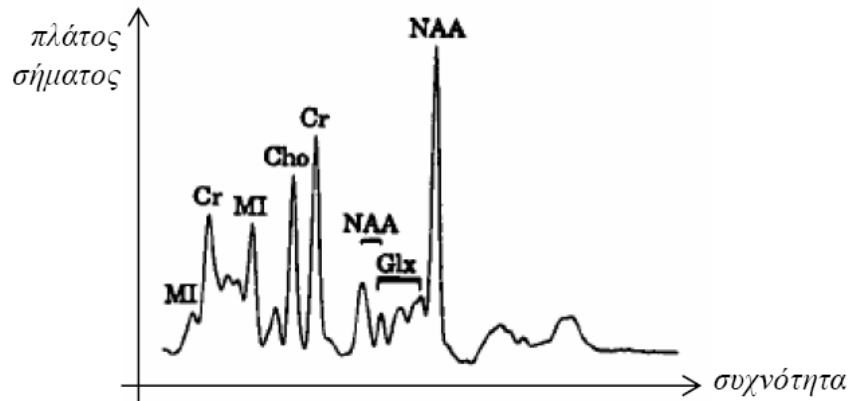
Η μαγνητική φασματοσκοπία είναι μία τεχνική της μαγνητικής τομογραφίας που επιτρέπει την μελέτη μεταβολιτών του εγκεφάλου χωρίς να ληφθούν δείγματα από τον ασθενή. [18] Η τεχνική αυτή αξιοποιεί το γεγονός ότι η συχνότητα μαγνητικού συντονισμού ενός ατομικού πυρήνα επηρεάζεται από το χημικό του περιβάλλον. [19] [20] Πολλοί πυρήνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη μαγνητική φασματοσκοπία, συμπεριλαμβανόμενου του φωσφόρου (^{31}P), του φθορίου (^{19}F), του άνθρακα (^{13}C) και του νατρίου (^{23}Na). Στην κλινική πράξη όμως χρησιμοποιούνται κυρίως πυρήνες

υδρογόνου ($^1\text{H-MRS}$), καθώς το νερό είναι άφθονο στον ανθρώπινο ιστό. [21] Ο εγκέφαλος αποτελεί ιδανική περιοχή για εφαρμογή της μαγνητικής φασματοσκοπίας, καθώς δεν παρουσιάζει ακούσια κίνηση. Σε αντίθεση, περιοχές που επιβαρύνονται από την κίνηση της αναπνοής, όπως ο θώρακας και η κοιλιά, δεν μπορούν να υποβληθούν σε μαγνητική φασματοσκοπία, εκτός αν υπάρχει εξειδικευμένο σύστημα ακινητοποίησης του ασθενούς. [22] Στην κλασική μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται κλινικά διάφορες εντάσεις μαγνητικού πεδίου, που κυμαίνονται από 0,5Tesla έως 3Tesla. Δεδομένου ότι ο κύριος στόχος της μαγνητικής φασματοσκοπίας είναι να ανιχνεύσει αδύναμα σήματα από τους μεταβολίτες, απαιτείται ισχυρό μαγνητικό πεδίο (1.5T ή περισσότερο), καθώς υψηλότερη ένταση πεδίου δίνει υψηλότερη αναλογία σήματος προς θόρυβο (signal to noise ratio-SNR) και άρα καλύτερη ανάλυση και μικρότερους χρόνους σάρωσης καθιστώντας την τεχνική πιο εύχρηστη στην κλινική ρουτίνα. [22] Η μαγνητική φασματοσκοπία, αξιοποιεί το γεγονός ότι η συχνότητα μαγνητικού συντονισμού ενός ατομικού πυρήνα επηρεάζεται από το χημικό του περιβάλλον. Επηρεάζεται επομένως και η συχνότητα μαγνητικού συντονισμού των πρωτονίων υδρογόνου (που αξιοποιούνται στην $^1\text{H-MRS}$) από τους μεταβολίτες που τα περιβάλλουν. Οι ιστολογικοί τύποι των ενδοκρανιακών όγκων διαφέρουν ως προς τους μεταβολίτες και η εφαρμογή της μαγνητικής φασματοσκοπίας μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην διαφορική τους διάγνωση πάντοτε σε συνδυασμό με την κλασική μαγνητική τομογραφία. [23] Μερικοί από τους κυριότερους μεταβολίτες που διακρίνονται στην φασματοσκοπία υδρογόνου ($^1\text{H-MRS}$) στην περιοχή του εγκεφάλου είναι οι εξής :

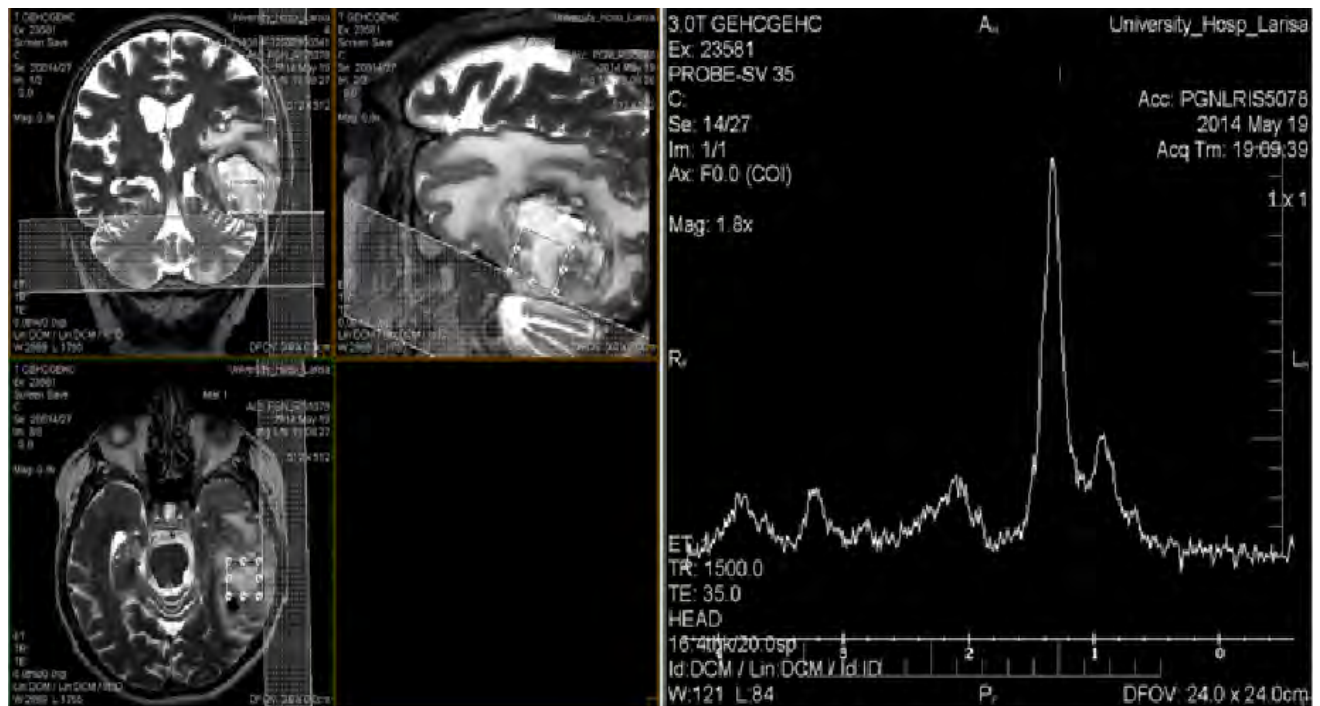
- **N-ακετυλ-ασπαρτικό οξύ (NAA):** είναι από τους βασικότερους μεταβολίτες που ανιχνεύονται και παρουσιάζει μια κορυφή στα 2,05ppm στο φάσμα. Η ουσία NAA εντοπίζεται στους νευρώνες και αποτελεί ένδειξη καλής λειτουργίας.
- **Χολίνη(Cho):** Η χολίνη παρουσιάζει την κορυφή της στα 3,2ppm. Σε υψηλές τιμές συγκέντρωσης υποδεικνύει επιταχυνόμενη σύνθεση πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων.
- **Κρεατίνη/Φωσφοκρεατίνη(Cr/PCr):** Ο μεταβολίτης αυτός δίνει μία κορυφή στα 3,04ppm και ουσιαστικά παρέχει ένα μέτρο των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού. Η κορυφή τείνει να μένει περίπου σταθερή ακόμα και στην

περίπτωση που ο εγκέφαλος υφίσταται βλάβη γι' αυτό και χρησιμοποιείται σαν επίπεδο αναφοράς.

- **Μυο-ινοσιτόλη(mI):** Η συγκέντρωση της μυο-ινοσιτόλης (~3.5 ppm) αποτελεί μια ένδειξη κατάρρευσης της μυελίνης και η αυξημένη τιμή της φάσμα υποδηλώνει ασθένειες όπως άνοια, Alzheimer αλλά και κακοήθεια.
- **Γλουταμινικό σύμπλεγμα (GABA complex):** Είναι ένα σύμπλεγμα κορυφών και είναι ορατό στο φάσμα μεταξύ 2,1 και 2,5ppm. Η παρουσία των κορυφών αυτών παρέχει πληροφορία για τους νευροδιαβιβαστές καθώς η ίδια η γλουταμίνη είναι ένας από αυτούς. Το ύψος των κορυφών αυτών συνδέεται με διάφορες νευρολογικές και ψυχιατρικές παθήσεις όπως επιληψία και κατάθλιψη. Επίσης η αύξηση ή μείωση των κορυφών αυτών συνδέεται και με την ηπατική λειτουργία.
- **Γαλακτικό οξύ (Lac):** Το γαλακτικό οξύ εμφανίζεται ως μια διπλή κορυφή στα 1.35 ppm και αποτελεί έναν πολύ χαρακτηριστικό δείκτη κυτταρικού θανάτου και άρα νεκρωτικού ιστού. Εάν σε ένα φάσμα και οι 2 κορυφές του γαλακτικού οξέος είναι ορατές σημαίνει ότι στο φάσμα σε αυτή τη συχνότητα δεν έχει παρεμβληθεί το λίπος το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε ένα μεγάλο εύρος συχνοτήτων (0,9ppm έως 1,3ppm)
- **Λιπίδια (Lip):** Αυξημένη συγκέντρωση των λιπιδίων (0.9 και 1.3 ppm), αποτελεί άμεση ένδειξη καταστροφής εγκεφαλικών κυττάρων. [22,17]



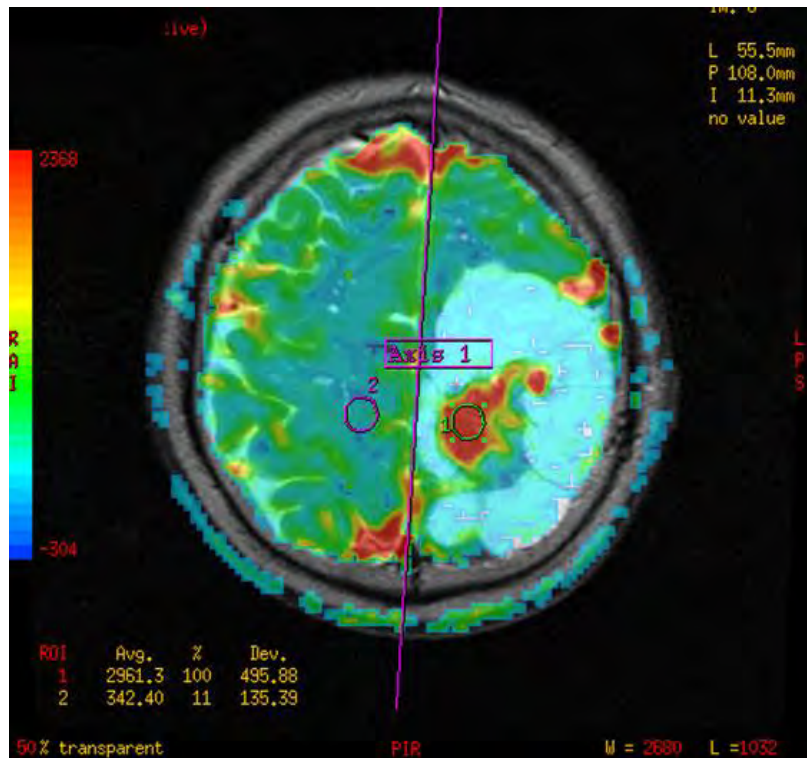
Σχήμα 1: ^1H -MR φάσμα μονού ογκοστοιχείου σε υγιές τμήμα εγκεφάλου με ακολουθία stimulate decho σε σύστημα 3T. Διακρίνονται οι σημαντικότεροι μεταβολίτες χολίνη (Cho), κρεατίνη (Cr), NAA (N-acetylaspartate), λιπίδια (lipids) και γαλακτικό οξύ (Glx) που εντοπίζονται στον εγκέφαλο.



Εικόνα 4: Μαγνητική φασματοσκοπία μονού ογκοστοιχείου (single voxel - SV) ενός πολύμορφου γλοιοβλαστώματος, στο εσωτερικό της εξεργασίας είναι χαρακτηριστική η κορυφή των λιπιδίων.

1.2.4 Dynamic Susceptibility Contrast Imaging

Η δυναμική απεικόνιση του εγκεφάλου με την τεχνική της διάχυσης (DSCI) προσφέρει αιμοδυναμικές πληροφορίες που δεν είναι διαθέσιμες με την κλασική μαγνητική τομογραφία. Για την τεχνική της διάχυσης γίνεται χορήγηση σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας (με ενώσεις γαδοληνίου) με τεχνική bolus (5mL/sec) και καταγράφονται οι μεταβολές που προκαλούνται στην ένταση του σήματος. Η τεχνική μπορεί να διεξαχθεί τόσο με ακολουθίες T2 (π.χ. spin echo) όσο και με ακολουθίες T2*. Οι ακολουθίες T2 απαιτούν υψηλότερες δόσεις σκιαγραφικής ουσίας, γι' αυτό και οι ακολουθίες T2* χρησιμοποιούνται συχνότερα στην τεχνική της διάχυσης. Λαμβάνονται τομές πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση της σκιαγραφικής ουσίας και γίνεται μαθηματική επεξεργασία των δεδομένων με εξειδικευμένο λογισμικό σε σταθμό μετα-επεξεργασίας. Από τις μεταβολές αυτές στην ένταση του σήματος λόγω της διόδου της σκιαγραφικής ουσίας εξάγονται πληροφορίες για τον όγκο αίματος. [24] Στη συνέχεια ποσοτικοποιείται ο όγκος αίματος του εγκεφάλου που αντανακλά την υποκείμενη μικροκυκλοφορία και αγγειογένεση στην περιοχή ενδιαφέροντος. Ο σχετικός όγκος αίματος (relative cerebral blood volume - rCBV) ορίζεται ως ο υπολογιζόμενος όγκος αίματος στην περιοχή ενδιαφέροντος προς τον όγκο αίματος στη φυσιολογική αντιδιαμετρική περιοχή. [25] Ο βαθμός αγγειογένεσης και η μορφολογία της αγγείωσης μιας εξεργασίας αποτελούν σημαντικά στοιχεία για την εκτίμηση της υποκείμενης ιστοπαθολογίας κι επομένως την πρόγνωση του όγκου. Συνήθως η αυξημένη αγγείωση ενός ενδοκρανιακού όγκου και η νέο-αγγειογένεση σχετίζονται με κακοήθεια του όγκου, ωστόσο υπάρχουν και εξαιρέσεις. Ορισμένα ενδοκρανιακά νεοπλάσματα όπως μηνιγγιώματα ή θηλώματα του χοριοειδούς πλέγματος, μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη σκιαγραφικής ουσίας αλλά να είναι ωστόσο καλοήθη. [26]



Εικόνα 5: Χρωματικός χάρτης του όγκου αίματος (CBV) ενός μηνιγγιώματος. Αναδεικνύεται η αυξημένη αιμάτωση εντός της εξεργασίας σε σχέση με την αντιδιαμετρική φυσιολογική πλευρά.

1.3 Πυρηνική Ιατρική

1.3.1 Single Photon Emission Computed Tomography

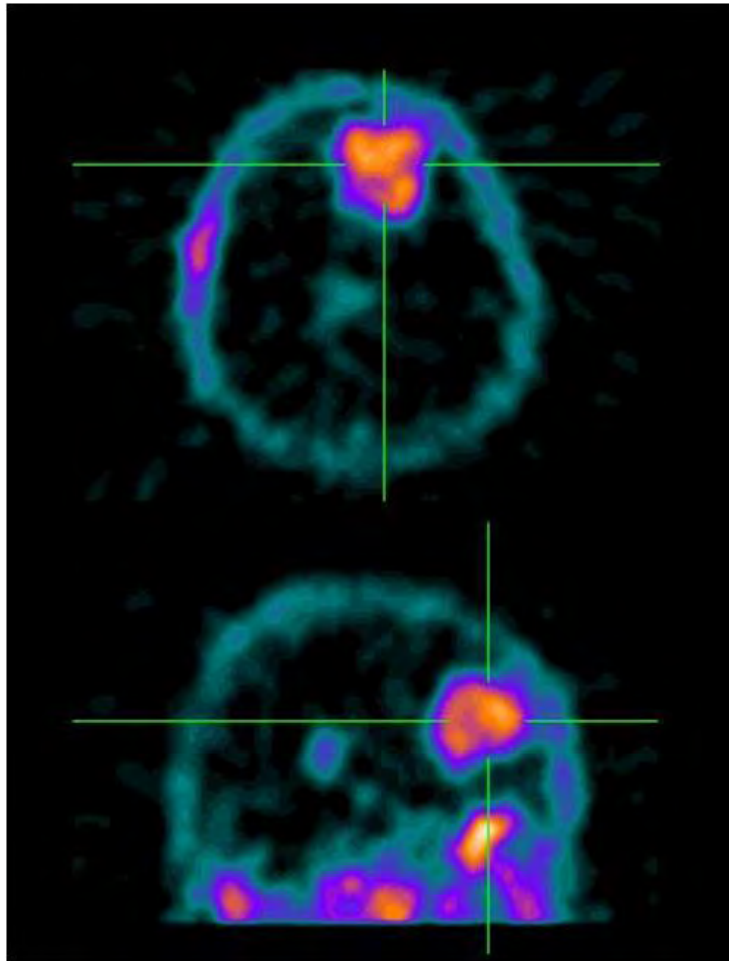
Η πυρηνική ιατρική είναι μια μη-επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιεί ραδιοφάρμακα για τη μελέτη των λειτουργικών διαδικασιών, τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση εξεργασιών καθώς και τη θεραπεία ασθενειών. Το ραδιοφάρμακο μπορεί να αποτελείται μόνο από κάποιο ραδιονουκλίδιο (π.χ. ^{131}I), ή να είναι κάποιο φάρμακο, πρωτεΐνη ή πεπτίδιο επισημασμένο με ραδιονουκλίδιο. Μπορεί να εισαχθεί στο σώμα με ένεση, κατάποση, ή εισπνοή και συσσωρεύεται στο όργανο ή τον ιστό που χρήζει αξιολόγηση. Μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου η ακτινοβολία ανιχνεύεται από τη γ-κάμερα και αναδεικνύει τις βιοχημικές αλλαγές στο σώμα. Το σπινθηρογράφημα, σε αντίθεση με την αξονική τομογραφία (CT), ή τη μαγνητική τομογραφία (MRI), που δίνουν ανατομικές πληροφορίες, παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τις λειτουργικές διαδικασίες του ιστού. [5,27]

Τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να γίνονται μελέτες και σε εγκεφαλικούς όγκους, ενώ τα τελευταία 10 χρόνια υπάρχει αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον για την προεγχειρητική αξιολόγηση των γλοιομάτων και των μηνιγγιωμάτων του εγκεφάλου, την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή σε όγκους του εγκεφάλου και τη διαφορική διάγνωση της ακτινονέκρωσης και της υποτροπής νεοπλασμάτων με χρήση του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου. [28,29,30,31]

Οι ιχνηθέτες που χρησιμοποιούνται στα ραδιοφάρμακα πρέπει να εμφανίζουν καλή πρόσληψη από τους ιστούς και τα όργανα-στόχους, γρήγορη αποδέσμευση από τους υγιείς ιστούς, ώστε να μην παρουσιάζουν υψηλό σήμα background κατά τη λήψη εικόνων και να μην επιβαρύνουν άσκοπα τον ασθενή με δόση ακτινοβολίας. Επίσης, δε θα πρέπει να απαιτούν περίπλοκη προετοιμασία και να είναι ασφαλή ως προς την εφαρμογή τους. [32] Τα ραδιοφάρμακα συνολικά αξιολογούνται ως προς ποιότητα εικόνας, τη δόση ακτινοβολίας στον ασθενή, τη διαθεσιμότητα αλλά και το κόστος. Τα αποτελέσματα των ραδιοφαρμάκων ^{201}Tl , ^{67}Ga και ^{123}I στην διάγνωση εγκεφαλικών εξεργασιών έχουν ερευνηθεί τις προηγούμενες δεκαετίες. [33] Ο μηχανισμός απορρόφησης τους από τους όγκους βασίζεται κυρίως στη ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Blood Brain Barrier - BBB). Το ^{67}Ga ερευνήθηκε την πρώιμη περίοδο της έρευνας για διάγνωση νεοπλασμάτων, τη δεκαετία του 1980 και 1990 κι έπειτα εγκαταλείφθηκε και αντικαταστάθηκε από το ^{201}Tl . Οι βασικοί λόγοι για τους οποίους εγκαταλείφθηκε ήταν η υψηλή ενέργεια στην οποία εκπέμπει, ο μεγάλος χρόνος ημιζωής, η χαμηλή ειδικότητα κι ότι τα αποτελέσματα λαμβάνονται στις 24-72 ώρες. [34] Η κυτταρική πρόσληψη του ^{201}Tl δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη στερεοειδών, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. [35,36] Η απορρόφηση του ^{201}Tl γίνεται μέσω της αιματικής οδού ενώ δεν απορροφάται από νεκρωτικούς όγκους. [37] Η πρόσληψη του ^{201}Tl από τους όγκους οφείλεται πιθανόν σε πολλαπλούς παράγοντες, όπως την αιμάτωση του όγκου, την αντλία νατρίου-καλίου (ή ATPάση Na-K) που είναι μια διαμεμβρανική πρωτεϊνική αντλία που συνδυάζει την είσοδο ιόντων καλίου με την έξοδο ιόντων νατρίου από το κύτταρο, το κανάλι ασβεστίου και την αυξημένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης που οφείλεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. [38,39,40]

Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI και το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin είναι ραδιοφάρμακα επισημασμένα με Tc-99m και αρχικά εισήχθησαν για σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, σαν εναλλακτική λύση του ^{201}Tl . [41] Τα ραδιοφάρμακα αυτά συσσωρεύονται στα κύτταρα με αυξημένη

μεταβολική δραστηριότητα, οπότε σύντομα άρχισαν να χρησιμοποιούνται και στη διερεύνηση όγκων (π.χ. καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού και των παραθυρεοειδών). [42,43] Όσον αφορά τους εγκεφαλικούς όγκους, το ^{99m}Tc -MIBI έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε έρευνες, τόσο για διάγνωση όσο και για εξέλιξη νεοπλασμάτων, ενώ λιγότερες έρευνες έχουν διεξαχθεί που να αξιολογούν τα αποτελέσματα του ^{99m}Tc -Tetrofosmin. [44,45,46] Ωστόσο, στις συνδυαστικές μελέτες που αξιολογούν τα αποτελέσματα και των δύο ραδιοφαρμάκων, το ^{99m}Tc -Tetrofosmin παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα, ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα, με αυτά του ^{99m}Tc -MIBI και θεωρείται ότι ο μηχανισμός πρόσληψης του είναι παρόμοιος. [47,48,49]



Εικόνα 6: ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Φαίνεται η περιοχή με τη μέγιστη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου σε εγκάρσια και οβελιαία τομή.

1.3.2 Positron emission tomography

Το PET είναι μια τεχνική μοριακής απεικόνισης που μετρά τη μεταβολική δραστηριότητα των ιστών χρησιμοποιώντας ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ποζιτρόνια. Αυτά τα ραδιοφάρμακα επισημαίνουν in-vivo βιοχημικές διεργασίες και μεταβολικές οδούς (γλυκόλυση και πρωτεϊνική σύνθεση). [50] Το PET διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στη διάγνωση και πρόγνωση διαφόρων ενδοκρανιακών αλλοιώσεων (πρωτογενών και δευτερογενών), μετρώντας τη διαφοροποίηση στον ενεργειακό μεταβολισμό των ιστών και τον μεταβολισμό των αμινοξέων. [51,52]

Η [18F]-2-φθορο-2-δεοξυγλυκόζη (^{18}F -FDG) είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος ιχνηθέτης PET για απεικόνιση του εγκεφάλου, λόγω της σχετικά μεγάλης ημιζωής του (110 λεπτά) που επιτρέπει τη διανομή του από ένα κεντρικό κυκλοτρόνιο σε κοντινές διαγνωστικές κλινικές. [53] Το FDG χρησιμοποιεί γλυκολυτικές οδούς και η πρόσληψη του από τα καρκινικά κύτταρα οφείλεται στις αυξημένες ενεργειακές τους ανάγκες και επομένως στις αυξημένες ανάγκες γλυκόζης. [54] Προηγούμενες έρευνες έχουν αναφέρει ότι οι μετρήσεις πρόσληψης FDG είναι χρήσιμες στη διάγνωση πρωτοπαθών και δευτεροπαθών όγκων και στη διάκριση μεταξύ υποτροπής και μεταβολών που προκαλούνται από την ακτινοβολία. [55,56,57,58] Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η πρόσληψη FDG μπορεί να συσχετιστεί με τον βαθμό κακοήθειας στους εγκεφαλικούς όγκους. [59] Παρ' όλα αυτά, έχει σημειωθεί ότι το FDG δεν αποτελεί πάντα την καταλληλότερη τεχνική για τη διαφοροποίηση των αλλοιώσεων. Ο υψηλός μεταβολισμός της γλυκόζης στο φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα μπορεί να εμποδίσει την ακριβή οριοθέτηση των εγκεφαλικών όγκων. [60] Επιπλέον, παρουσιάζει μειωμένη διαγνωστική ευαισθησία σε περιπτώσεις όπως η διαφοροποίηση των εξεργασιών χαμηλού βαθμού από μη νεοπλασματικές ασθένειες (π.χ. φλεγμονές) που μπορεί επίσης να παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη FDG. [61]

Για να ξεπεραστούν οι αδυναμίες του FDG, εισήχθησαν ιχνηθέτες αμινοξέων, όπως η ^{11}C -μεθειονίνη (^{11}C -MET), η ^{11}C -τυροσίνη, η ^{18}P -φθοροτυροσίνη, η ^{18}P -δεοξυφαινυλαλανίνη (F-DOPA). Το κύριο πλεονέκτημά τους έναντι του FDG στην απεικόνιση του εγκεφάλου, είναι η σημαντικά υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση κακοήθους ιστού. [62,63] Τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν υψηλότερη πρόσληψη αμινοξέων, λόγω της αυξημένης μεταφοράς αμινοξέων και της πρωτεϊνικής σύνθεσης, σε αντίθεση με τη χαμηλή πρόσληψη στο φυσιολογικό εγκεφαλικό

παρέγχυμα. [5]Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρήση του ^{11}C -MET στην απεικόνιση του εγκεφάλου, λόγω της εύκολης ραδιοχημικής παραγωγής του. Παρόλο που αρκετοί ερευνητές έδειξαν ότι το ^{11}C -MET μπορεί να είναι χρήσιμο για την απεικόνιση εξεργασιών, ιδιαίτερα χαμηλής κακοήθειας τα οποία δεν ανιχνεύονται από το FDG, ο μικρός χρόνος ημίσειας ζωής του (20 λεπτά) περιορίζει την κλινική χρήση του σε κλινικά τμήματα με babycyclotron. [64,65] Για το λόγο αυτό εισήχθησαν νέοι ιχνηθέτες αμινοξέων PET επισημασμένοι με ^{18}F για να εκτιμηθεί ο μεταβολισμός του εγκεφάλου, όπως το ^{18}F -FET που παρουσιάζει παρόμοιες ιδιότητες με το ^{11}C -MET. Επίσης νέοι ιχνηθέτες αμινοξέων όπως το ^{18}F -FMISO και το ^{18}F -FAZA για την απεικόνιση της υποξίας και το ^{18}F -FLT για την αξιολόγηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, έχουν αναπτυχθεί και κλινικά επικυρωθεί, επιτρέποντας καλύτερη μεταβολική αξιολόγηση και πιο οικονομική εφαρμογή. [66,67,68]

Συνολικά, οι σχετικές μελέτες μέχρι τώρα έχουν δείξει ότι η απεικόνιση PET έχει την ικανότητα να ανιχνεύει λειτουργικές και μεταβολικές ανωμαλίες στον εγκέφαλο, γεγονός που την καθιστά ένα ισχυρό εργαλείο για τη διάγνωση και τον χαρακτηρισμό των όγκων. [69,70,5,71]

1.4 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η μαγνητική τομογραφία και οι τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής παρέχουν κρίσιμες πληροφορίες σχετικά με τις μορφολογικές και λειτουργικές ιδιότητες των εγκεφαλικών βλαβών. Η πλειοψηφία των ερευνητικών μελετών έχει επικεντρωθεί μέχρι τώρα στην μεμονωμένη αποτελεσματικότητα της κάθε τεχνικής απεικόνισης για την αξιολόγηση των εξεργασιών και τα αποτελέσματά μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση δεν μπορεί να είναι η πλέον αποτελεσματική σε περιπτώσεις που αφορούν τη διαφορική διάγνωση, την ταξινόμηση των γλοιωμάτων, τη διαφοροποίηση των πρωτογενών από τους μεταστατικούς όγκους και τη διάκριση μεταξύ της υποτροπής του όγκου και της νέκρωσης προκαλούμενη από ακτινο/χήμειο θεραπεία. Σε τέτοιου είδους περιπτώσεις η πολυπαραμετρική αξιολόγηση των εξεργασιών μπορεί να δώσει ολοκληρωμένη διαγνωστική πληροφορία για την ορθή προσέγγιση της θεραπείας. Προς αυτή την κατεύθυνση, ένας περιορισμένος αριθμός μελετών τα τελευταία χρόνια έχει εξετάσει τη συμβολή των πολλαπλών τεχνικών απεικόνισης (ανώτερες τεχνικές MRI

σε συνδυασμό με SPECT ή PET) και τη διαγνωστική αξία της πολυπαραμετρικής ανάλυσης δεδομένων για διάφορες κλινικές περιπτώσεις.

1.4.1 Ταξινόμηση γλοιωμάτων

Τα γλοιώματα αντιπροσωπεύουν τους συνηθέστερους εγκεφαλικούς όγκους και η προεγχειρητική αξιολόγηση του βαθμού τους είναι σημαντική για τη θεραπευτική τους προσέγγιση. Τα χαμηλού βαθμού γλοιώματα (low glioma grade-LGG-βαθμοί I και II) έχουν αργή εξέλιξη και συνήθως είναι καλοήθη, ωστόσο μπορεί να υπάρξει χαμηλή κυτταροβρίθεια και αγγείωση. Ανάλογα με την κυτταρική τους προέλευση, μπορούν να χαρακτηριστούν ως ολιγοδενδρογλοιώματα, αστροκυτώματα ή μεικτού τύπου. (57) Τα γλοιώματα υψηλής κακοήθειας (high grade gliomas-HGG-βαθμοί III και IV) παρουσιάζουν πολλαπλές και ανώμαλες μιτώσεις και μεγάλη αναπλασία και ο πιο συνηθισμένος υποτύπος τους είναι το αναπλαστικό αστροκύτωμα (AA). Τα γλοιώματα βαθμού IV χαρακτηρίζονται από αυξημένη κυτταροβρίθεια, νεοαγγείωση και εκτεταμένη νέκρωση και χαρακτηρίζονται συνήθως ως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (GBM). [72]

Η διαγνωστική αξία της κάθε τεχνικής απεικόνισης ξεχωριστά (ανώτερες τεχνικές MRI ή SPECT/PET) έχει διερευνηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια στην ταξινόμηση των γλοιωμάτων, δίνοντας ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές στην διάχυση (ADC) και την κατευθυντικότητα (FA) του νερού μεταξύ των LGG και HGG και οι παράμετροι του DWI έχουν επίσης δείξει συσχέτιση με την αυξημένη κυτταρική πυκνότητα του όγκου. [73,74,75] Όσον αφορά τη μαγνητική τομογραφία με δυναμική ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (DSCI), ο σχετικός όγκος αίματος (relative cerebral blood volume-rCBV) έχει αναφερθεί ως ένας ισχυρός δείκτης διαφοροποίησης. Το rCBV σχετίζεται άμεσα με την αγγειογένεση, η οποία εμφανίζεται κυρίως στην περιφέρεια των όγκων και παρουσιάζει ανάλογη αύξηση με το βαθμό κακοήθειας των γλοιωμάτων. [73,76] Όσον αφορά τη μαγνητική φασματοσκοπία ¹H-MRS, οι λόγοι Cho/Cr και Cho/NAA διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των γλοιωμάτων χαμηλής (LGG) και υψηλής κακοήθειας (HGG) και οι διαφορές αυτές είναι ιδιαίτερα έκδηλες στην περιφέρεια του όγκου. [77] Επιπλέον, μελέτες σχετικά με την πρόσληψη ραδιοφαρμάκων με SPECT και PET απεικόνιση αναφέρουν ότι η υψηλότερη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου είναι ενδεικτική του βαθμού κακοήθειας των

γλοιωμάτων. [78,79,80] Παρ' όλα αυτά, η συνεισφορά της κάθε τεχνικής απεικόνισης μεμονωμένα για την ταξινόμηση των γλοιωμάτων παραμένει αντιφατική. Έχει παρατηρηθεί αλληλοεπικάλυψη των αποτελεσμάτων των ανώτερων τεχνικών MRI μεταξύ LGG και HGG, πιθανότατα επειδή τα γλοιώματα αποτελούν μια αρκετά ετερογενή ομάδα όγκων. [81,82,83] Επιπλέον, δεν είναι όλα τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στην SPECT και PET απεικόνιση κατάλληλα για αξιολόγηση του βαθμού κακοήθειας ή για την εκτίμηση της υποτροπής του όγκου. [54] Για το λόγο αυτό, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην πολυπαραμετρική απεικόνιση, εξετάζοντας διάφορους συνδυασμούς SPECT ή PET τεχνικής με προηγμένες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας.

Οι Sadeghi και συν. αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ της αγγειογένεσης όγκου χρησιμοποιώντας DSCI και το μεταβολισμό των αμινοξέων από το MET-PET. [84] Στα γλοιώματα HG καταγράφηκε υψηλότερο rCBV και πρόσληψη ραδιοφαρμάκου MET σε σύγκριση με τα γλοιώματα LG και παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο δεικτών. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, αυτή η συσχέτιση μπορεί να υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει ο βαθμός αγγείωσης του όγκου για την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου PET στα γλοιώματα. [84] Αντίθετα με τους Sadeghi και συν., σε προηγούμενη μελέτη όπου διερευνήθηκαν γλοιώματα βαθμού II και III, δεν βρέθηκε προφανής συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης MET και rCBV, ωστόσο παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη των περιοχών με τη μέγιστη πρόσληψη MET και σκιαγραφικού από το DSCI σε όλες τις περιπτώσεις. [85] Αυτή η ασυμφωνία οφείλεται στην πολυποικίλη φύση των γλοιωμάτων και στη δυσκολία ακριβούς ποσοτικού προσδιορισμού του rCBV σε αλλοιώσεις με χαμηλή αιμάτωση, όπως τα γλοιώματα βαθμού II. Στην ίδια μελέτη, οι τιμές ADC έδειξαν αρνητική συσχέτιση με την πρόσληψη MET, ωστόσο αυτή η σχέση δεν επαληθεύτηκε στατιστικά. [85] Όσον αφορά την οριοθέτηση του όγκου, οι Kinoshita και συν. ανέφεραν ότι ο συνδυασμός του DTI με το MET-PET έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την απεικόνιση των ορίων των όγκων (στη διεπιφάνεια μεταξύ του όγκου και του φυσιολογικού εγκεφαλικού παρεγχύματος) σε όλους τους βαθμούς γλοιωμάτων. [86] Η χαρτογράφηση του FA και της πρόσληψης του MET πάνω σε εικόνες μαγνητικής τομογραφίας απεκάλυψε μια συγκεκριμένη ακολουθία δεδομένων, η οποία αντικατοπτρίζει την περιοχή του όγκου, τα όρια του και την φυσιολογική λευκή ουσία αντίστοιχα. Ωστόσο, οι συγγραφείς επεσήμαναν ότι η αξιολόγηση των ορίων του

όγκουμε βάση μόνο τις τιμές cut-off από το FA και την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, απαιτεί προσεκτική προσέγγιση. [86] Ομοίως, μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι ο συνδυασμός της rCBV χαρτογράφησης με την πρόσληψη του MET βελτίωσε σημαντικά την εκτίμηση της χωρικής κατανομής του κακοήθους ιστού στα γλοιώματα HG, ενώ αντίθετα το fusion των εκόνων του ADC και του MET-PET δεν έδωσε ανατομική συσχέτιση και καμία περαιτέρω βελτίωση στη διαγνωστική ακρίβεια. [87]

Όσον αφορά τη χρήση του ραδιοφαρμάκου FET και των ανώτερων τεχνικών MRI, οι Stadlbauer και συν. ανέφεραν ότι το ¹H-MRS σε συνδυασμό με το FET-PET μπορεί να παρέχει συμπληρωματικές πληροφορίες για τις μεταβολικές ιδιότητες των γλοιωμάτων, οι οποίες είναι χρήσιμες στον προγραμματισμό και τη στοχοθέτηση της αντιμετώπισης και της θεραπείας. [88] Η υψηλή πρόσληψη FET που εντοπίστηκε στο κέντρο του όγκου, ενδεικτική της κυτταροβρίθειας των όγκων, έδειξε σημαντική συσχέτιση με τη μείωση της νευρωνικής απώλειας (NAA) και τη ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης (Cho). Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι οι χαμηλές περιοχές πρόσληψης FET συσχετίστηκαν σημαντικά με την αυξημένη συγκέντρωση Cr, δείκτη ενεργειακού μεταβολισμού. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι αυτή η συσχέτιση μπορεί να αντικατοπτρίζει είτε τον μηχανισμό της διήθησης του όγκου στο φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό ή την ανοσολογική απόκριση του εγκεφαλικού παρεγχύματος. [88] Σε άλλη μελέτη, η σύγκριση των μετρήσεων DSCI με την πρόσληψη FET έδωσε θετική συσχέτιση μεταξύ του rCBV και της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου. Ωστόσο, οι χάρτες rCBV ήταν λιγότερο ευαίσθητοι στην ανίχνευση γλοιωμάτων και έδειξαν χαμηλότερη αντίθεση όγκου προς φυσιολογικό ιστό σε σύγκριση με τις εικόνες FET. [89] Ο συνδυασμός του FET-PET και των ανώτερων τεχνικών MRI έχει επίσης προταθεί ως μια προσέγγιση για την καθοδήγηση των βιοψιών στα γλοιώματα (neuro-navigated biopses). Προηγούμενες μελέτες σε γλοιώματα HG ανέφεραν αρνητική συσχέτιση της πρόσληψης του FET με το λόγο NAA/Cr σε περιοχές που ορίστηκαν ως στόχοι βιοψίας, ενώ δεν εντοπίστηκε καμία συσχέτιση μεταξύ του rCBV και της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου. [90] Σε μια παρόμοια μελέτη, ο συνδυασμός των DWI και FET-PET για τον εντοπισμό κακοήθων εστιών σε γλοιώματα LG δεν έδωσε περαιτέρω βελτίωση στη διαγνωστική ακρίβεια. [91] Το FET-PET ήταν πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση αναπλασίας εντός του όγκου και δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης FET και ADC. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη

μεταξύ των περιοχών που παρουσιάζουν μέγιστη μεταβολική δραστηριότητα και εκείνων που παρουσιάζουν μεταβολές στην διάχυση. [91]

Η διαγνωστική συμβολή του FLT-PET και των ανώτερων τεχνικών MRI έχει επίσης ερευνηθεί, καθώς το FLT συσχετίζεται έντονα με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ιδιαίτερα στους εγκεφαλικούς όγκους. [92] Ο Collet και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την διαγνωστική ικανότητα του FLT-PET σε συνδυασμό με το $^1\text{H-MRS}$, το DWI και το DSCI σε γλοιώματα. [93] Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πολυπαραμετρική απεικόνιση μπορεί να είναι ιδιαίτερα επωφελής για τη διαφοροποίηση των γλοιωμάτων LG και του HG. Παρόλο που η μέγιστη πρόσληψη του FLT ήταν η πιο ενδεικτική από όλες τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν, οι συγγραφείς τόνισαν τη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας με το συνδυασμό των ανώτερων τεχνικών MR. [93] Παρομοίως, χρησιμοποιώντας τις προαναφερθείσες τεχνικές οι Weber και συν. τόνισαν τη σημασία της πολυπαραμετρικής απεικόνισης για τη στόχευση της βιοψίας σε γλοιώματα. [94] Στην έρευνά τους πατατήρησαν ότι η χαρτογράφηση των παραμέτρων που δείχνουν παρόμοια μεταβολικά στοιχεία του όγκου παρουσίασαν εξαιρετική αλληλοεπικάλυψη. Συγκεκριμένα, αυτό εντοπίστηκε στις περιοχές με αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (υψηλή πρόσληψη FLT, υψηλή Cho/NAA και υψηλή Cho/Cr, χαμηλή ADC) και αυξημένη αγγείωση (αυξημένο rCBV). [94]

Εκτός από τα PET ραδιοφάρμακα, ορισμένοι ερευνητές έχουν αξιολογήσει τη διαγνωστική αξία των SPECT ραδιοφαρμάκων σε συνδυασμό με τις MR τεχνικές. Οι Kumabe και συν. εξέτασαν τη σχέση του ^{201}Tl με το $^1\text{H-MRS}$ σε τρεις ασθενείς με γαγγλιογλοιώματα. [95] Όλες οι περιπτώσεις έδειξαν υψηλή πρόσληψη ^{201}Tl και υψηλή κορυφή Cho/Cr, ενδεικτική κακοήθειας, σε αντίθεση με τον χαμηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού που μετρήθηκε (Ki-67). Οι Kumabe και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μεταβολικοί παράγοντες είναι ανεξάρτητοι από την πολλαπλασιαστική δραστηριότητα του όγκου και ότι τα γαγγλιογλιώματα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των γλοιωμάτων με βάση την υψηλή κορυφή Cho ή την υψηλή πρόσληψη ^{201}Tl . [95] Εξετάζοντας έναν μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών, μια πιο πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τη χρήση του $^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$, του DTI και του DSCI για την ταξινόμηση των γλοιωμάτων. [96] Ο Αλεξίου και οι συνεργάτες του ανέφεραν ισχυρή συσχέτιση του rCBV και του ADC με την πρόσληψη του $^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin}$, καθώς και σημαντική συσχέτιση όλων των

παραμέτρων με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό από τη βιοψία. Όλες οι τεχνικές διαφοροποίησαν σημαντικά τα γλοιώματα LG από τα HG, ωστόσο οι συγγραφείς υπογράμμισαν ότι οι μετρήσεις DSCI και ^{99m}Tc -Tetrofosmin ήταν πιο ενδεικτικές για αυτή τη διαφοροποίηση. [96]

Πίνακας 1: Ο πίνακας συνοψίζει τα αποτελέσματα των μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω για την ταξινόμηση των γλοιωμάτων. Παρουσιάζονται ο σκοπός της κάθε μελέτης, ο αριθμός των ασθενών, οι τεχνικές απεικόνισης και το συμπέρασμα της μελέτης.

Author/Year	Methods of Imaging	No of patients	Purpose of the study	Conclusion
Sadeghi et al. 2006	DSCI, MET PET	18	Evaluate tumor vascularity in brain gliomas	Significantly higher rCBV ratio and MET uptake was reported for HGG compared to LGG and a strong positive correlation was observed between the two indices
Brennsson et al. 2013	PWI, DWI, MET PET	24	Determine the correlation of PWI and DWI with MET PET in suspected low-grade gliomas (LGG) prior to surgery	No evident correlation of rCBV and MET uptake, even though a consistent topographical overlap between hotspots on MET-PET images and hyper-perfused areas was observed in all cases. ADC values showed a negative correlation to MET uptake, however this relationship was not statistically verified
Kimoshita et al. 2009	DTI, MET PET	11	Determine the cut-off values in FA and MET PET that will allow delineation of the tumor border by combining these two modalities	The visualization of FA values and MET uptake on MR images revealed a specific data pattern, reflecting the tumorous region, the borderline zone and normal white matter respectively.
Tietze et al. 2015	DWI, PWI, MET-PET	13	Compare the spatial tumor distribution delineated by MET PET with that by perfusion and diffusion-weighted MRI.	Spatial distribution of malignant tissue was improved in HGG cases, when CBV maps were overlaid to MET-PET images. ADC and MET-PET imaging fusion yielded poor anatomical correlation
Stadlbauer et al. 2008	¹ H-MRS, FET PET	15	Determine the spatial correlation of FET uptake and the concentrations of Cho, Cr, and total NAA determined by ¹ H-MRSI	¹ H-MRS combined with FET-PET may provide complementary information on glioma metabolism, which can be useful in planning and targeting surgery and treatment
Fliss et al. 2014	DCSI, FET PET	56	Diagnostic performance of DSCI measurements and FET uptake on tumor extent and activity of cerebral gliomas	rCBV and FET uptake yielded a positive correlation. rCBV maps were less sensitive in detecting gliomas, showed lower tumor-to-brain contrast and poor spatial overlap compared to FET images
Gempr et al. 2014	¹ H-MRS, PWI, FET PET	38	Investigate the combination of FET PET and advanced MRI as an approach of potential benefit to guide neuro-navigated biopsies in gliomas	A combined PET-MR multimodal imaging approach bears potential benefits in detecting glioma heterogeneity
Rahn et al. 2014	DWI, FET PET	18	Investigate the combination of DWI and FET-PET to identify malignant foci in LGGs	FET PET was more sensitive in the detection of abnormal foci within LGG and no significant correlation was found between ADC and FET uptake
Collet et al. 2015	DWI, ¹ H-MRS, FLT PET	39	Investigate the discrimination ability of FLT PET combined with MRS, DWI, and DSC in gliomas	Multimodal imaging can be beneficial in the differentiation of LGG and HGG as well as between higher glioma grades. Max FLT uptake was the most relevant of all parameters assessed; the authors accentuated the improvement in diagnostic accuracy when advanced MR data were co-evaluated
Weber et al. 2010	DWI, DSCI, ¹ H-MRS, FLT PET	61	Multimodal imaging for biopsy targeting in gliomas	Both imaging techniques that depict microcirculation and techniques that visualize proliferation identify similar target areas. These areas showed high FLT uptake, high Cho/NAA and Cho/Cr. low ADC and elevated rCBV
Kumabe et al. 1999	¹ H-MRS, ²⁰¹ Tl SPECT	3	Examine the relationship of ²⁰¹ Tl uptake and Cho/Cr peak derived by ¹ H-MRS in ganglioglioma patients	All cases showed high ²⁰¹ Tl uptake and a high Cho/Cr peak indicative of malignancy, contrary to the low growth activity identified Ki-67. ²⁰¹ Tl SPECT and ¹ H-MRS of ganglioglioma might be affected by metabolic characteristics other than growth activity
Alexiou et al. 2014	DTI, DSCI, ^{99m} Tc-Tetrofosmin SPECT	25	Investigate the use of ^{99m} Tc-Tetrofosmin, DTI and DSCI for glioma grading	All techniques significantly differentiated LGG from HGG, however the authors highlighted that DSCI and ^{99m} Tc-Tetrofosmin metrics were more indicative of glioma grade

1.4.2 Διαφορική διάγνωση μεταξύ υποτροπής και νέκρωσης του όγκου

Το τρέχων θεραπευτικό σχήμα που ακολουθείται στους νεοδιαγνωσθέντες κακοήθεις όγκους περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικής θεραπείας με ακτινο/χημειοθεραπεία, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και τη θέση του όγκου. Ωστόσο είναι δύσκολο να διαχωριστεί η νέκρωση προκαλούμενη από τη θεραπεία από την υποτροπή του όγκου. [97] Η διαφορική διάγνωση αυτών των μεταθεραπευτικών ευρημάτων, που μπορεί να οφείλονται είτε στην υποτροπή του όγκου είτε στα αποτελέσματα της θεραπείας είναι μία από τις πιο συχνές προκλήσεις στην νευρο-ογκολογική απεικόνιση. [98] Αυτή η πρόκληση, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόγνωση του ασθενούς, δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη συμβατική μαγνητική τομογραφία, καθώς τα διαγνωστικά της ευρήματα δεν μπορούν να διαχωρίσουν την υποτροπή από μια ποικιλία μη νεοπλασματικών διεργασιών, όπως η μετεγχειρητική φλεγμονή, η ισχαιμία, η υποξία και η νέκρωση από την επίδραση της ακτινοβολίας. [99]

Οι ανώτερες τεχνικές MRI έχουν διερευνηθεί εκτεταμένα για να ποσοτικοποιήσουν την απόκριση της θεραπείας και την έκταση του παραμένοντος όγκου, καθώς και για να διαφοροποιήσουν την υποτροπή του όγκου από τις ιστολογικές μεταβολές που προκαλούνται από τη θεραπεία. [100] Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών μπορούν να εκτιμηθούν με την μαγνητική φασματοσκοπία ¹H-MRS. Η παρουσία λιπιδίων (Lip) και γαλακτικού οξέος (Glx) και η ταυτόχρονη μείωση της χολίνης (Cho) υποδηλώνουν νέκρωση λόγω ακτινοβολίας. Ωστόσο, τόσο η ψευδο-υποτροπή όσο και η πραγματική εξέλιξη της νόσου μπορεί να παρουσιάσουν παρόμοιες μεταβολές στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών λόγω νευρωνικής απώλειας, διάσπασης της κυτταρικής μεμβράνης και αναερόβιου μεταβολισμού. [99] Επιπλέον, η νέκρωση λόγω ακτινοβολίας παρουσιάζει υψηλότερες τιμές ADC (χαμηλή κυτταρική πυκνότητα) σε σύγκριση με την εξέλιξη του όγκου (υψηλή κυτταρική πυκνότητα), ενώ η υποτροπή του όγκου παρουσιάζει χαμηλότερο ADC και υψηλότερο FA σε σύγκριση με τη νέκρωση. [101,102] Ο σχετικός όγκος αίματος (rCBV) που προκύπτει από τη δυναμική έγχυση σκιαγραφικού (DSCI), αποτελεί βασικό δείκτη της αγγειογένεσης και είναι σημαντικά υψηλότερος στην υποτροπή του όγκου σε σχέση με την ακτινο-νέκρωση. [103] Παρ'όλα αυτά, τα ευρήματα των εξελιγμένων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας συχνά αλληλοεπικαλύπτονται, καθώς οι υποτροπιάζουσες και οι νεκρωτικές περιοχές

συνήθως συνυπάρχουν στην ίδια περιοχή ενδιαφέροντος. Όσον αφορά την Πυρηνική Ιατρική, τα ραδιοφάρμακα PET και SPECT έχουν επίσης διερευνηθεί για να διακρίνουν την εξέλιξη του όγκου από μεταβολές σχετιζόμενες με τη θεραπεία, αλλά αντιμετωπίζουν διάφορους περιορισμούς (π.χ. περιοχές με υψηλή πρόσληψη γλυκόζης που μιμούνται την επανεμφάνιση όγκου, χαμηλή χωρική ανάλυση κλπ.). [104] Ο συνδυασμός πολλών τεχνικών απεικόνισης και η πολυπαραγοντική ανάλυσή τους αναμένεται να δώσει λύση σε τέτοιου είδους προβλήματα διαφορικής διάγνωσης, καθώς κάθε τεχνική απεικόνισης παρέχει μοναδικές πληροφορίες.

Το ^{18}F -FDG PET έχει μελετηθεί εκτενώς στην νευρο-ογκολογία σχετικά με τη διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων της ακτινοβολίας από την υποτροπή του όγκου, ωστόσο λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί μέχρι στιγμής συγκρίνοντας τα αποτελέσματά της με ανώτερες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας. Ο Χατζόγλου και οι συνεργάτες του εξέτασαν τη διαγνωστική ικανότητα του ^{18}F -FDG PET-CT (SUVmax, SUVratio) και του DSC MRI, σε ασθενείς με πρωτεύοντες και δευτεροπαθείς όγκους, για να διακρίνουν μεταξύ ακτινο-νέκρωσης και βιώσιμου όγκου. Οι δείκτες των δύο τεχνικών απεικόνισης έδειξαν παρόμοια διαγνωστική ακρίβεια, ενώ το SUVratio είχε την υψηλότερη προγνωστική αξία για την εξέλιξη του όγκου, αν και αυτό δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντικό. [105]

Οι Imani και συν. διεξήγαγαν δύο κλινικές μελέτες, χρησιμοποιώντας τον ίδιο πληθυσμό ασθενών οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου, στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Διερεύνησαν την διαγνωστική ακρίβεια των μεταβολιτών (Cho, Cr, NAA) από το ^1H -MRS και την πρόσληψη ^{18}F -FDG-PET (SUVmax) καθώς και το συνδυασμό αυτών των δύο τεχνικών για τη διάγνωση της εξέλιξης των γλοιωμάτων. Τα ευρήματα του ^1H -MRS μεμονωμένα ήταν πιο ακριβή σε γλοιώματα LG ενώ το SUVmax που προέκυψε από ^{18}F -FDG PET παρείχε καλύτερη ακρίβεια σε γλοιώματα HG. [106] Παρ'όλα αυτά, ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων παραμέτρων με τη βοήθεια ενός αλγορίθμου ταξινόμησης (support vector machine - SVM) μπορεί να επιτύχει μεγαλύτερη ακρίβεια στη διαφοροποίηση μεταξύ της υποτροπής του όγκου και της ακτινο-νέκρωσης, υποδηλώνοντας ότι τα μοντέλα SVM μπορεί να αποδειχθούν ανώτερα από την κάθε μεμονωμένη μέθοδο απεικόνισης. [107]

Οι Prat και συν. χρησιμοποιώντας τις προαναφερθείσες μεθόδους και το MR Perfusion, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ανώτερες τεχνικές MRI παρουσιάζουν υψηλότερη προγνωστική ακρίβεια σε σχέση με το FDG-PET για τη διάγνωση της υποτροπής του όγκου, την αύξηση του βαθμού κακοήθειας και την ακτινο-νέκρωση, ενώ η κλασική MRI με ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας δίνει υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών ή αρνητικών εικόνων. [108]

Οι D'Souza και συν., σε μια εκτενέστερη έρευνα για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία σε ασθενείς με γλοιώματα HG, διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη ^{11}C -MET με απεικόνιση PET-CT, η συμβατική MRI, η ^1H -MRS και η DSC MR έδειξαν υψηλή ακρίβεια στην ταυτοποίηση του υπολοιπούμενου κακοήθους ιστού και της υποτροπής. Οι παράμετροι πρόσληψης του ^{11}C -MET έδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία, ενώ οι δείκτες που προέκυψαν από την ^1H -MRS και DSC MRI έδειξαν μεγαλύτερη ακρίβεια. [109]

Οι Nakajima και συν., εξετάζοντας έναν μικρότερο πληθυσμό ασθενών, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα στην διαφοροποίηση μεταξύ ακτινο-νέκρωσης και υποτροπής του όγκου, χρησιμοποιώντας την πρόσληψη ^{11}C -MET PET (λόγος Lesion/Normal) και τους λόγους των μεταβολιτών από το ^1H -MRS (Cho/Cr και Lac/Cr). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση του λόγου Cho/Cr δεν υποδηλώνει πάντοτε την υποτροπή του όγκου, καθώς οι χρόνιες και οι οξείες περίοδοι μετά την ακτινοθεραπεία μπορεί να παρουσιάσουν μεταβολές στο μεταβολισμό και συνεπώς διακυμάνσεις των σημάτων της Cho. Αντίθετα, ο μειωμένος λόγος Lac/Cr είναι πιο ενδεικτικός της υποτροπής του όγκου, καθώς δεν υπόκειται σε χρονικά εξαρτώμενες μεταβολές, ενώ η MET-PET διακρίνει την ακτινο-νέκρωση από την υποτροπή. [110]

Σε μια παρόμοια μελέτη, οι Kim και συν. ανέλυσαν τα χαρακτηριστικά των MR Perfusion, ^{18}F -FDG PET και ^{11}C -MET PET. Οι λόγοι Lesion/Normal της πρόσληψης των ραδιοφαρμάκων από την τεχνική PET δεν παρουσίασαν καμία διαφορά ανάμεσα στο FDG και το MET. Επίσης, οι συγγραφείς κατέληξαν ότι οι δείκτες του MR Perfusion, μπορούν να δώσουν ανώτερα αποτελέσματα από τους λόγους της μέγιστης πρόσληψης ραδιοφαρμάκου που προέρχονται από αμφότερες τις τεχνικές PET. [111]

Η πρόσληψη ^{18}F -FDOPA PET μελετήθηκε επίσης σε συνδυασμό με το συντελεστή διάχυσης (ADC) που προκύπτει από το DWI προκειμένου να διερευνηθεί η μιτωτική δραστηριότητα σε υποτροπιάζοντα κακοήγη γλοιώματα. [112] Οι Karavaeva και συν.

κατέληξαν ότι η πρόσληψη ^{18}F -FDOPA παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τις τιμές ADC. Η συσχέτιση αυτή αντανακλά περιοχές του όγκου με υψηλή μιτωτική δραστηριότητα, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την υποτροπή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. [112]

Όσον αφορά τη μαγνητική φασματοσκοπία και το SPECT εγκεφάλου, οι Plotkin και συν. διερεύνησαν την ικανότητα του ^{123}I -IMT σε συνδυασμό με το ^1H -MRS να διαφοροποιήσει τους όγκους που παρουσιάζουν υποτροπή και τις μεταβολές που σχετίζονται με τη θεραπεία. Το ^{123}I -IMT SPECT απέδωσε ευνοϊκότερα αποτελέσματα όσον αφορά την ευαισθησία, την εξειδίκευση και την ακρίβεια, σε σύγκριση με το ^1H -MRS κι επομένως κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ^{123}I -IMT SPECT μπορεί να είναι καταλληλότερο όταν είναι απαραίτητη η αξιολόγηση της έκτασης του όγκου. [113]

Μια παρόμοια μελέτη, συγκρίνοντας την διαγνωστική ικανότητα του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA SPECT και του ^1H -MRS, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το SPECT εγκεφάλου με DMS-Tc-99m παρουσιάζει μεγαλύτερη ακρίβεια σε σύγκριση με το ^1H -MRS για τη διαφοροποίηση της υπολειπόμενης νόσου και την υποτροπή μετά από τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας. [29]

Από την άλλη πλευρά, οι Kallen και συν. μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του ^{210}Tl SPECT και του ^1H -MRS όσον αφορά τις επιδράσεις της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με αστροκύτωμα και τη διαφοροποίηση της υποτροπιάζουσας νόσου από τα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας αντίστοιχα. Η έρευνά τους κατέληξε στην ισοδύναμη διαγνωστική αξία και για τις δύο τεχνικές. Επιπλέον, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ^{210}Tl SPECT και το ^1H -MRS μπορούν να παρέχουν πρόσθετες πληροφορίες στη συμβατική μαγνητική τομογραφία. [114]

Οι Tomoi και συν. χρησιμοποίησαν το DSC MRI και το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-D SPECT για να εκτιμήσουν το ακτινο-θεραπευτικό αποτέλεσμα στους όγκους του εγκεφάλου. Η έρευνά τους έδειξε ότι οι δείκτες του DSC MRI και του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-D SPECT που περιγράφουν την αγγειογένεση των νεοπλασμάτων έδειξαν θετική συσχέτιση, ενώ το DSC MRI παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις ακτινοβολίας που δεν είναι διαθέσιμες με τη συμβατική μαγνητική τομογραφία. [115]

Πίνακας 2: Ο πίνακας συνοψίζει τα αποτελέσματα των μελετών που αναφέρθηκαν παραπάνω για τη διαφορική διάγνωση της υποτροπής και της νέκρωσης μετά τη θεραπεία. Παρουσιάζονται ο σκοπός της κάθε μελέτης, ο αριθμός των ασθενών, οι τεχνικές απεικόνισης και το συμπέρασμα της μελέτης.

Author/Year	Methods of Imaging	No of patients	Purpose of the Study	Conclusion
Hatzoglou et al. 2013	DSCI, FDG PET-CT	12	Distinguish radiation injury from viable tumor in patients with primary and secondary brain tumors	Both DSCI and FDG PET-CT showed similar predictive capabilities, while SUVratio had the highest predictive value for tumor progression although this was not statistically significant
Imani et al. 2012	¹ H-MRS, FDG PET	12	Investigate the accuracy of ¹ H-MRS indices and SUVmax for diagnosis of glioma progression.	¹ H-MRS imaging alone was more accurate in LGGs while SUVmax derived by ¹⁸ F-FDG PET provided better accuracy in HGGs
Imani et al. 2014	¹ H-MRS, FDG PET	12	Combine ¹ H-MRS, FDG PET and histological data to develop a multi-parametric machinelearning model.	The combination of two or more indices could achieve greater accuracy of differentiation between tumor progression and radiation therapy, suggesting that SVM models may prove superior to single parametric imaging methods
Prat et al. 2010	¹ H-MRS, MR Perfusion, FDG PET	26	Distinguish recurrence from radiation necrosis and identify tumour upgrading	MRI techniques present higher predictive values to FDG PET in discriminating tumor recurrence, grade increase and radiation necrosis, while gadolinium-enhanced MRI gives a high false-positive rate
D'Souza et al. 2014	¹ H-MRS, DSCI, MET PET-CT	29	Evaluate the performance of MET PET/CT and advanced MRI imaging techniques in the assessment of tumor recurrence in HGGs.	¹¹ C-MET PET/CT uptake variables seemed to be more sensitive, whereas indices derived by ¹ H-MRS and DSC MRI seemed more specific
Nagamima et al. 2009	¹ H-MRS, MET PET	18	Investigate the differentiation efficacy between radiation necrosis and recurrent tumors, indicated by MET PET uptake (L/N ratio) and ¹ H-MRS indices (Cho/Cr, Lac/Cr ratios)	The elevation of Cho/Cr ratio is not always suggestive of tumor recurrence; on the contrary reduced Lac/Cr ratio is more indicative. MET-PET distinguished radiation necrosis from recurrence
Kim et al. 2010	PWI, MET PET, FDG PET	10	Compare the efficacies of these modalities in making the distinction between radiation necrosis and tumor recurrence of HGGs.	Lmax/Rmax derived by PET modalities, showed no difference between FDG and MET uptake. Quantitative rCBV, as calculated from PWI, may demonstrate superior results than Lmax/Rmax ratios derived from both PET modalities
Karayeva et al. 2015	DWI, FDOPA PET	29	Determine whether there is a correlation between these imaging techniques and mitotic activity in malignant gliomas.	¹⁸ F-FDOPA uptake is negatively correlated with ADC values; these results reflect areas of tumor with high mitotic activity, providing information on recurrence and tumor proliferation
Plotkin et al. 2004	¹ H-MRS, ¹²³ I-IMT SPECT	25	Differentiate between residual/recurrent tumors and treatment-related changes	¹²³ I-IMT SPECT yielded more favorable results, in terms of sensitivity, specificity and accuracy, compared to ¹ H-MRS. They concluded that ¹²³ I-IMT SPECT may be more valuable when the evaluation of tumor extent is necessary
Amin et al. 2012	¹ H-MRS, ^{99m} Tc DMSA SPECT	24	Detection of residual or recurrent gliomas after surgery and radiotherapy	^{99m} Tc DMSA brain SPECT is more accurate compared to ¹ H-MRS for the differentiation of tumor residual tissues or recurrence after radiotherapy
Kallen et al. 2000	¹ H-MRS, ²⁰¹ Tl SPECT	6	Evaluate the influence of morphological tumor changes on cerebral ²⁰¹ Tl uptake and metabolic changes in ¹ H-MRS	Equivalent diagnostic value for both modalities; moreover ²⁰¹ Tl SPECT and ¹ H-MRS can provide additional information to conventional MRI
Tomoi et al. 1999	DSCI, ^{99m} Tc-HSA-DSPECT	12	Assess tumor vascularity of the brain using DSC MRI and ^{99m} Tc-HSA-D SPECT	The indices describing tumor vascularity of the brain correlated well between DSCI and ^{99m} Tc-HSA-D SPECT while DSCI provides information on radiation effects that is not available with conventional MRI

1.4.3 Διαφορική διάγνωση νεοπλασμάτων

Πολλές μη νεοπλασματικές βλάβες όπως το απόστημα εγκεφάλου, οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, η θρόμβωση, το αιμάτωμα και οι απομυελινωτικές νόσοι παρουσιάζουν παρόμοια διαγνωστικά ευρήματα με νεοπλάσματα του εγκεφάλου όπως το γλοίωμα, η μετάσταση και το λέμφωμα, ενώ αρκετοί ενδοκρανιακοί όγκοι μπορεί να μην εμφανίζονται ως χωροκατακτητικές αλλοιώσεις, καθιστώντας τη διαφορική διάγνωση μια πολύ απαιτητική διαδικασία. [116,117] Η μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας μπορεί να παρέχει λεπτομερείς μορφολογικές πληροφορίες, ο συνδυασμός όμως των ανώτερων τεχνικών MRI και των μεθόδων PET/SPECT μπορεί να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες για τον μεταβολισμό των αλλοιώσεων, την κυτταροβρίθεια, την διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης και την αλληλεπίδραση με τον περιβάλλοντα ιστό. [4] Τα ευρήματα αυτά μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα χρήσιμα στη διαφορική διάγνωση νεοπλασματικών και μη νεοπλασματικών βλαβών και έτσι να οδηγήσουν στην κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση, απαλλάσσοντας τους ασθενείς με καλοήθεις αλλοιώσεις από τους χειρουργικούς κινδύνους και τις τοξικές επιδράσεις της ακτινο/χημειοθεραπείας.

Οι Kawagushi και συν. εξέτασαν την ικανότητα της συμβατικής MRI, του $^1\text{H-MRS}$ και του $^{201}\text{Tl SPECT}$ να διαφοροποιήσουν τους καλοήθεις όγκους των πλευρικών κοιλιών, δηλ. το κεντρικό νευροκύτωμα, το γιγαντοκυτταρικό αστροκύτωμα, το πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα και το υποεπενδύωμα. Οι συγγραφείς ανέφεραν ετερογενή πρόσληψη του σκιαγραφικού στην MRI και αυξημένο σήμα Cho και μειωμένες κορυφές NAA και Cr στο $^1\text{H-MRS}$ σε όλες τις περιπτώσεις. Η πρόσληψη του ^{201}Tl ήταν υψηλή σε όλους τους τύπους των εξεργασιών εκτός από υποεπενδύωμα. Η μέτρια αύξηση του λόγου Cho/Cr, η μείωση του NAA και η παρουσία της κορυφής Lac καθώς και απουσία πρόσληψης ^{201}Tl , είναι χαρακτηριστικά των υποεπενδυμάτων. [118]

Ο Kanamori και οι συνεργάτες του ερεύνησαν τρία κεντρικά νευροκυττώματα χρησιμοποιώντας τις προαναφερθείσες μεθόδους. Και στις τρεις περιπτώσεις παρατηρήθηκε υψηλή κορυφή Cho (αυξημένη κυτταροβρίθεια) και μειωμένη κορυφή NAA (απώλεια νευρωνικών κυττάρων). Επιπλέον, το $^{201}\text{Tl SPECT}$ παρουσίασε υψηλή πρόσληψη στις καθυστερημένες λήψεις, ενδεικτικές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού του όγκου. Τα ευρήματα αυτά ωστόσο δεν συνάδουν με το δείκτη του κυτταρικού πολλαπλασιασμού MIB-1. [119] Ο συνδυασμός του $^{201}\text{Tl SPECT}$ και του $^1\text{H-MRS}$ διερευνήθηκε επίσης σε τέσσερις περιπτώσεις φλεγμονώδους

απομυελινωτικής νόσου που μιμούνταν κακόηθες γλοϊώμα. [120] Οι Hayashi και συν. ανέφεραν μειωμένη κορυφή NAA και αυξημένα επίπεδα Cho καθώς και υψηλή πρόσληψη ^{201}Tl σε όλες τις εξεργασίες τόσο στις πρώιμες όσο και στις καθυστερημένες λήψεις. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν απώλεια των νευρωνικών κυττάρων, διάσπαση τηςκυτταρικής μεμβράνης και καθυστερημένη πρόσληψη ^{201}Tl , βασικός δείκτης κακοήθειας σε γλοϊώματα HG και υποδηλώνουν έντονα το κακόηθες γλοϊώμα, αλλά δεν συνάδουν με την βιοψία η οποία έδειξε φλεγμονώδη απομυελινωτική ασθένεια. [120]

Σε μια άλλη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων δύο ασθενών, οι Tanaka και συν. διερεύνησαν τη διαφορική διάγνωση μεταξύ νεοπλασματικών και μη νεοπλασματικών βλαβών με ^{201}Tl SPECT και DWI MRI. Η μελέτη κατέληξε ότι και οι δύο τεχνικές απεικόνισης δίνουν συμπληρωματικές πληροφορίες, αλλά δεν επαρκούν για την λύση της διαφορικής διάγνωσης. [121]

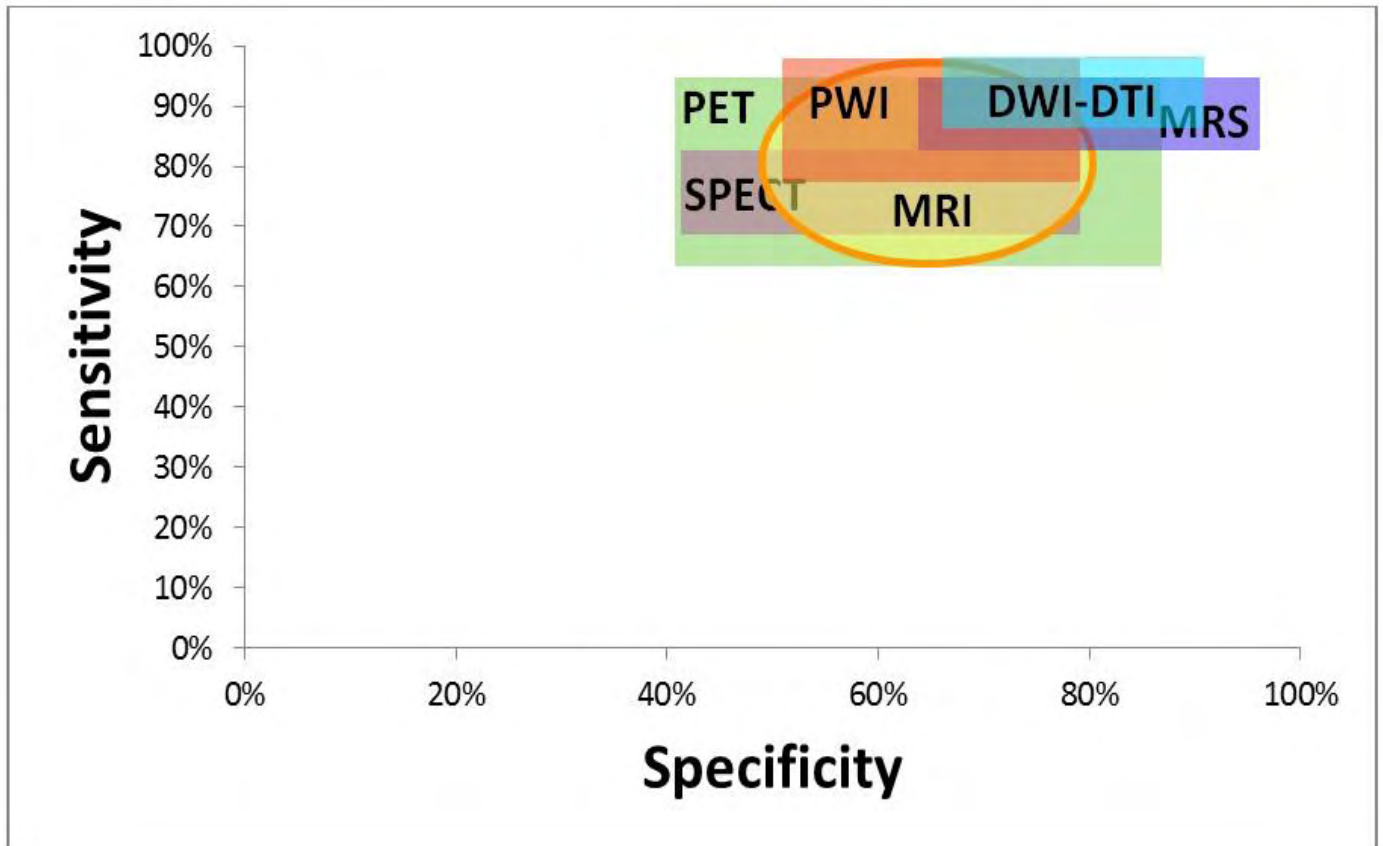
Οι Sakamoto και συν. εξέτασαν την πολλαπλασιαστική δραστηριότητα των κεντρικών νευροκυττωμάτων, χρησιμοποιώντας τους δείκτες ADC_{min} και SUV_{max} που προκύπτουν από DWI MRI και ^{18}F -FET PET αντίστοιχα καθώς και μορφολογικές εικόνες από αξονική και συμβατική μαγνητική τομογραφία. [122] Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ADC_{min} μπορεί να αποδειχθεί ένας πιθανός δείκτης για τη διαφοροποίηση των άτυπων κεντρικών νευροκυττωμάτων από τα τυπικά. [122]

1.4.4 Αποτελέσματα Μελετών

Το δείγμα των ασθενών στις περισσότερες μελέτες είναι περιορισμένο ενώ στις περισσότερες μελέτες τα αποτελέσματα δεν επαληθεύονται με βιοψία, η οποία παραμένει η τελική εξακρίβωση για τη διάγνωση των νεοπλασμάτων. Είναι προφανές, ερμηνεύοντας τις προαναφερθείσες αναφορές, ότι οι διαγνωστικές πληροφορίες από διαφορετικές τεχνικές απεικόνισης δεν συσχετίζονται πάντοτε. Ωστόσο, όλες οι μελέτες υπογραμμίζουν ότι οι πληροφορίες όλων των διαγνωστικών τεχνικών είναι συμπληρωματικές και συνεπώς ο συνδυασμός διαφόρων τεχνικών απεικόνισης μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία, την ειδικότητα και τη διαγνωστική ακρίβεια. Ως εκ τούτου, τα πρωτόκολλα νευροαπεικόνισης θα πρέπει να περιλαμβάνουν την εκτίμηση τόσο των μορφολογικών πληροφοριών όσο και των λειτουργικών και μεταβολικών

χαρακτηριστικών των εξεργασιών προκειμένου να βελτιστοποιηθούν τα θεραπευτικά σχήματα που παρέχονται σε κάθε ασθενή.

Συμπερασματικά πρέπει να σημειώσουμε ότι τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα ερευνών είναι ελλιπή, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για το συσχετισμό όλων των τεχνικών MRI και πυρηνικής ιατρικής και ο όγκος των διαγνωστικών πληροφοριών πρέπει να γίνει διαχειρίσιμος, ώστε να διευκολύνει το ιατρικό προσωπικό στη διάγνωση. Το σχήμα 2 συνοψίζει όλες τις τεχνικές απεικόνισης που συζητήθηκαν προηγουμένως, παρουσιάζοντας κατά προσέγγιση την διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα της κάθε τεχνικής ώστε να αποδώσει την τρέχουσα εικόνα της πολυπαραμετρικής αξιολόγησης του εγκεφάλου. Η κατά προσέγγιση ευαισθησία και ειδικότητα της κάθε τεχνικής απεικόνισης βασίζεται στον πίνακα 3 και 4, οι οποίοι συνοψίζουν τον σκοπό της έρευνας μαζί με την ευαισθησία και την ειδικότητα που εκτιμάται για κάθε τεχνική απεικόνισης σε κάθε μελέτη. Είναι προφανές ότι η λύση στο πρόβλημα της διαφορικής διάγνωσης έγκειται στην πολυπαραμετρική αξιολόγηση της βλάβης, καθώς υπάρχει μεγάλη αλληλεπικάλυψη των μεθόδων απεικόνισης και ακόμη μεγαλύτερη ασυμφωνία στα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνητικών ομάδων.



Σχήμα 2: Απεικόνιση της ευρείας κλίμακας της ευαισθησίας και της ειδικότητας όλων των τεχνικών απεικόνισης που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Είναι προφανές ότι η πολυπαραμετρική αξιολόγηση της βλάβης θα αυξήσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της τελικής διάγνωσης.

Πίνακας 3: Ο πίνακας συνοψίζει την ευαισθησία και την ειδικότητα της κάθε τεχνικής όπως αναφέρθηκαν στις αντίστοιχες μελέτες, για τις τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας. Στον πίνακα φαίνονται η τεχνική απεικόνισης, ο σκοπός της μελέτης και η αναφορά της μελέτης.

Modality	Sensitivity	Specificity	Reference	Purpose of the Study
Conventional MRI	65%	81%	Hutter et al. 2003 (123)	Distinction between recurrent tumor & treatment related necrosis
	72%	65%	Law et al. 2003 (124)	Glioma grading
	91%	80%	Riemann et al. 2002 (33)	Glioma grading
	60%	27%	Chang et al. 2002 (125)	Differentiation of abscess and necrotic tumors
	96%	70%	Guzmán-De-Villoria et al. 2014 (126)	Classification of primary tumors
¹H-MRS	64-77%	69-79%	Ferraz-Filho et al. 2009 (127)	Differentiation of neoplastic and non-neoplastic lesions
	73%	63%	Law et al. 2003 (124)	Glioma grading
	93%	70%	Alam et al. 2011 (20)	Differentiation of neoplastic and non-neoplastic lesions
	80%	80%	Opstad et al. 2004 (128)	Differentiation of Glioblastomas and Metastasis
	80%	78%	Wang et al. 2014 (129)	Review article for brain tumor assessment
	82%	74%	Butzen et al. 2000 (130)	Differentiation of neoplastic and non-neoplastic lesions
	95%	94%	Arvida et al. 2009 (131)	Grading gliomas
DSC MRI	77%	96%	Hakyemez et al. 2010 (132)	Differentiate primary glial neoplasms from brain metastases
	95%	57%	Law et al. 2003 (124)	Glioma grading
	94-100%	50-78%	Weber et al. 2006 (133)	Differentiate glioblastomas from brain metastases
	90%	87%	Arvinda et al. 2009 (131)	Grading gliomas
DWI	83%	79%	Lee et al. 2011 (134)	Differentiate glioblastomas from brain metastases
	95%	94%	Alam et al. 2012 (135)	Differentiation of neoplastic and non-neoplastic lesions
	72-96%	100%	Mishra et al. 2004 (136)	Differentiate ring-enhancing intracranial cystic mass lesions
	93%	91%	Chang et al. 2002 (125)	Distinguish brain abscesses from cystic or necrotic brain tumors

Πίνακας 4: Ο πίνακας συνοψίζει την ευαισθησία και την ειδικότητα της κάθε τεχνικής της πυρηνικής ιατρικής όπως αναφέρθηκαν στις αντίστοιχες μελέτες. Στον πίνακα φαίνονται η τεχνική απεικόνισης, ο σκοπός της μελέτης και η αναφορά της μελέτης.

	Modality	Sensitivity	Specificity	Reference	Purpose of the Study
PET	FDG	65-86%	80-81%	Chao et al. 2001 (137)	Diagnose tumors/metastases
	FDG	94%	77%	Delbeke et al. 1995 (138)	Distinguish recurrent brain tumor from radio-necrosis
	FDG	81%	40%	Kahn et al. 1994 (139)	Differentiate low-grade from high-grade brain tumors
SPECT	²⁰¹ Tl	43-100%	25-100%	Vos et al. 2007 (140)	Diagnosis of recurrent brain tumor
	²⁰¹ Tl	69%	40%	Kahn et al. 1994 (139)	Diagnosis of recurrent brain tumor
	⁹⁹ Tc-MIBI	90%	92%	Le Jeune et al. 2006 (141)	Detection of recurrent glioma (review article)
	¹²³ I-IMT	100%	60%	Riemann et al. 2002 (79)	Identification of recurrent gliomas

2. Αξιολόγηση των ανώτερων τεχνικών MRI και του ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT για τη διαφορική διάγνωση εγκεφαλικών όγκων

2.1 Εισαγωγή

Σκοπός

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των εγκεφαλικών εξεργασιών είναι απαραίτητη για την σωστή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, όμως δεν μπορεί πάντα να επιτευχθεί με τις συμβατικές διαγνωστικές μεθόδους. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογήσουμε τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα των εξελιγμένων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας ¹H-MRS, DSCI, DWI, DTI και της συμβολής του ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου στη διαφορική διάγνωση εγκεφαλικών όγκων.

Μέθοδοι

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ¹H-MRS, DWI, DTI και DSC MRI και στη συνέχεια σε SPECT εγκεφάλου με ^{99m}Tc-Tetrofosmin εντός της ίδιας εβδομάδας. Οι πρώιμες και καθυστερημένες εικόνες ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT συγκρίθηκαν με τους λόγους των μεταβολιτών NAA/Cr, Cho/Cr και MI/Cr που προέκυψαν από τα ¹H-MRS, το ADC και το FA που προέκυψαν από το DWI και το DTI αντίστοιχα και το rCBV που προέκυψε από το DSC MRI. Τα πολυπαραμετρικά αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από τα ιστοπαθολογικά ευρήματα σε κάποιες περιπτώσεις.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα τόσο των πρώιμων όσο και των καθυστερημένων λήψεων του ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT συσχετίστηκαν σημαντικά με το rCBV. Επιπλέον, οι λόγοι πρόσληψης του ^{99m}Tc-Tetrofosmin Lesion/Normal στις καθυστερημένες εικόνες αυξήθηκαν σημαντικά σε σύγκριση με τις πρώιμες εικόνες στα γλοιοβλαστώματα, ενώ οι μεταστάσεις και τα μηνιγγιώματα παρουσίασαν σταθερή ή ελαφρώς μειωμένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες λήψεις. Υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις τιμές NAA/Cr, FA και ADC μεταξύ των διαγνώσεων, ενώ βρέθηκε για το FA cut-off τιμή 0,11 η οποία μπορεί να διακρίνει τους χαμηλής κακοήθειας από τους υψηλής κακοήθειας όγκους.

Συμπεράσματα

Οι καθυστερημένες λήψεις σε σύγκριση με τις πρώιμες λήψεις του ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου μπορούν να συνεισφέρουν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ χαμηλής και υψηλής κακοήθειας όγκων, ειδικά όταν συνδυάζονται με τις εξελιγμένες τεχνικές MRI.

2.2 Μεθοδολογία

2.2.1 Δείγμα ασθενών

Στην μελέτη συμμετείχαν σαράντα πέντε ασθενείς με διάφορες ενδοκρανιακές αλλοιώσεις. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ^1H -MRS, DWI, DTI και DSC MRI και ακολούθησε SPECT εγκεφάλου με ^{99m}Tc -Tetrofosmin εντός της ίδιας εβδομάδας. Όλες οι εξελιγμένες τεχνικές MRI αξιολογήθηκαν από ακτινολόγο και επεξεργάστηκαν από ακτινοφυσικό, ενώ οι εικόνες SPECT του εγκεφάλου αξιολογήθηκαν από πυρηνικό ιατρό και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία από ακτινοφυσικό. Πρέπει να τονιστεί ότι το πρωτόκολλο της μαγνητικής τομογραφίας απαιτεί ένα πρωτόκολλο 40 λεπτών έως 1 ώρα, συμπεριλαμβανομένης της μαγνητικής φασματοσποπίας η οποία απαιτεί τέλεια ακινητοποίηση του ασθενούς προκειμένου να ληφθούν φάσματα από μικρούς όγκους της εξεργασίας. Επιπλέον, το ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου είναι επίσης χρονοβόρα διαδικασία δεδομένου ότι ο χρόνος σάρωσης είναι περίπου 30 λεπτά τόσο για τις πρώιμες όσο και για τις καθυστερημένες λήψεις με συνολική αναμονή τριών ωρών. Ως εκ τούτου, οι ιδιαίτερες απαιτήσεις των πρωτοκόλλων της μαγνητικής τομογραφίας και του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου απέκλεισε εννιά ασθενείς από το αρχικό δείγμα λόγω αδυναμίας ακινητοποίησης ή ακούσιας κίνησης του ασθενούς. Τελικά συμμετείχαν τριάντα έξι ενήλικες ασθενείς, 17 άνδρες και 19 γυναίκες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολική ή μερική χειρουργική αφαίρεση του όγκου με τη βοήθεια ενός συστήματος νευρο-πλοήγησης στο τμήμα Νευροχειρουργικής του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Λάρισας ενώ οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν μέσα σε ένα μήνα από την ανάλυση των απεικονιστικών ευρημάτων. Η ιστοπαθολογική διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα των τεχνικών απεικόνισης.

2.2.2 Πρωτόκολλο εξέτασης μαγνητικής τομογραφίας

Όλες οι τεχνικές απεικόνισης πραγματοποιήθηκαν σε μαγνητικό τομογράφο 3Tesla (Signa HDx, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). Το εξεταστικό πρωτόκολλο περιελάμβανε συμβατική μαγνητική τομογραφία, ¹H-MRS, DWI, DTI και DSCE με πηνίο κεφαλής με συστοιχία 8 καναλιών.

Συμβατική MRI

Οι τυπικές ανατομικές ακολουθίες της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας περιελάμβαναν:

1. ακολουθία FSE (fast spin echo) T2 βαρύτητας:
 - TR/TE 4800ms/103ms
 - πάχος τομής 3mm
2. ακολουθία FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) T2 βαρύτητας, πριν και μετά την έγχυση σκιαγραφικού:
 - TR/TE 9502ms/126ms
 - πάχος τομής 5mm
3. ακολουθία FSE (fast spin echo) T1 βαρύτητας πριν και μετά την έγχυση σκιαγραφικού:
 - TR/TE 700ms/9.4ms
 - πάχος τομής 5mm
4. ακολουθία 3D-SPGR (isotropic 3-dimensional spoiled gradient echo), πριν την έγχυση σκιαγραφικού:
 - TR/TE 6.8ms/2.1ms
 - 12° flip angle
 - FOV 240×240mm
 - 136 τομές πάχους 1.2mm

Diffusion MRI

Για το DWI χρησιμοποιήθηκε μία single-shot, spin-echo, echo planar sequence:

- TR/TE 10000/72,6ms
- γωνία κλίσης 90 °
- FOV 220x220mm,
- πάχος τομής 3mm
- τιμές b από 0 και 1000 s/mm²

Το DTI εκτελέστηκε πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας χρησιμοποιώντας μια single-shot spin-echo, echo planar sequence:

- TR/TE 8000ms/99,8ms
- γωνία κλίσης 90°
- FOV 220x220mm
- πάχος τομής 3mm με διάκενο=1mm και NEX=1
- b=0 και 1000s/mm²
- σε 25 μη γραμμικές διευθύνσεις

DSC MRI

Το DSC διεξήχθη κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης σκιαγραφικού με τεχνική bolus (5mL/sec), με δόση σκιαγραφικού > 0,4mmol/kg σωματικού βάρους:

- TR/TE 2000/20,7 ms
- flip angle=60°
- FOV 220x220mm
- πάχος τομής 3 mm με διάκενο=0 mm και NEX=1

Το πάχος της διατομής και η θέση όπου λήφθηκαν τα δεδομένα για το DSC MRI έγινε με τη βοήθεια μιας εγκάρσιας εικόνας FSE T1-βαρύτητας για να εντοπιστεί η βλάβη.

Μαγνητική φασματοσκοπία

Πραγματοποιήθηκε PRoton Brain Exam (PROBE) μονού ογκοστοιχείου (single voxel spectroscopy-SVS) και δισδιάστατης απεικόνισης της χημικής μετατόπισης (2D-Chemical Shift Imaging, 2D-CSI) πριν από τη χορήγηση σκιαγραφικού, προκειμένου να αποφευχθεί διαταραχή των κορυφών των μεταβολιτών. Τα δεδομένα αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας την ακολουθία Point-RESolved Spectroscopy (PRESS) σε δύο διαστάσεις με προπαλμούς καταστολής του σήματος του νερού και ομογενοποίησης του μαγνητικού πεδίου (shimming) στην περιοχή ενδιαφέροντος. Οι παράμετροι ακολουθίας που χρησιμοποιήθηκαν στην τεχνική μονού ογκοστοιχείου (SVS) ήταν:

- TR/TE=1000/35ms
- 128 πλήθος ανακτήσεων σήματος (Nacq)

Το ογκοστοιχείο (voxel of interest-VOI) τοποθετήθηκε χειροκίνητα σε μία από τις πιο κεντρικές τομές χρησιμοποιώντας τις εγκάρσιες εικόνες FLAIR ή FSE T2-βαρύτητας και τις στεφανιαίες FSE T2-βαρύτητας. Η θέση του VOI επιλέχθηκε για να αναλύσει το πιο ομοιογενές ή αντιπροσωπευτικό μέρος του όγκου, αποφεύγοντας περιοχές ορατής νέκρωσης, αιμορραγίας, οιδήματος και κυστικών μορφωμάτων. Το μέγεθος του ογκοστοιχείου προσαρμόστηκε στο μέγεθος και την έκταση κάθε βλάβης και επιλέχθηκε να μην είναι μικρότερο από 3.375cm^3 (δηλ. ελάχιστο μέγεθος voxel $1.5 \times 1.5 \times 1.5\text{cm}$) ώστε να έχουμε επαρκές signal-to-noise ratio (SNR). Η ετερόπλευρη φυσιολογική περιοχή του εγκεφάλου χρησιμοποιήθηκε ως φάσμα ελέγχου (cNA). Οι παράμετροι μέτρησης που χρησιμοποιήθηκαν στο 2D-CSI ήταν:

- TR/TE 1000/144ms

Η τεχνική μονού ογκοστοιχείου (SVS) εφαρμόστηκε σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ η 2D-CSI δεν ήταν πάντα τεχνικά εφαρμόσιμη.

2.2.3 ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου

Για το SPECT εγκεφάλου χορηγήθηκε ενδοφλέβια ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc-Tetrofosmin με ενεργότητα 25mCi (925MBq). Το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν παρασκευάστηκε στο τμήμα πυρηνικής ιατρικής του Π.Γ.Ν. Λάρισας χρησιμοποιώντας το κιτ πούδρας Myoview™ (General Electric, Healthcare Ltd) στο οποίο έγινε επισύναψη με διάλυμα

^{99m}Tc -pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$). Οι πρώιμες εικόνες ελήφθησαν περίπου 20 λεπτά και οι καθυστερημένες εικόνες περίπου 3 ώρες μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Όλες οι εικόνες ελήφθησαν σε γάμμα κάμερα διπλής κεφαλής (Infinia, General Electric Healthcare) με παράλληλες οπές υψηλής ανάλυσης. Η φωτοκορυφή εστιάστηκε στα 140 keV, χρησιμοποιώντας ένα συμμετρικό παράθυρο 10%, δηλαδή καταγραφή γεγονότων από 130keV έως 150keV και με χρόνο λήψης 35 sec/projection. Οι εικόνες συλλέχθηκαν σε μήτρα (matrix) 128×128 με αλγόριθμο οπισθο-προβολής Filtered Butterworth για τη μείωση του στατιστικού θορύβου. Ο αλγόριθμος έκανε ανακατασκευή των δεδομένων σε οβελιαία, εγκάρσια και στεφανιαία τομή.

2.3 Οι διαγνώσεις των ασθενών αναλυτικά

Ασθενής 1

ΑΣΘΕΝΗΣ 1	
SEX	F
AGE	64
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr 1,43
	Cho/Cr 1,44
	mI/Cr 0,83
DWI	FA 0,12
	ADC (e-09) 1,02
DSC	rCBV 9,10
SPECT	EARLY(L/N) 5,10
	LATE (L/N) 4,80

Ελέγχεται ευμεγέθης εξεργασία που εντοπίζεται στην αριστερή παρεγκεφαλιδική γωνία. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων, σχετική μείωση του NAA, ενώ εντοπίζεται και αύξηση του κλάσματος Cho/Cr. Επιπλέον εντοπίζεται χαρακτηριστική κορυφή του συμπλόκου (Glx) στα 3,8 ppm, ενδεικτική όγκων της μήνιγγας. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho και Lac στα όρια της βλάβης. Η αντιδιαμετρική περιοχή ελέγχεται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία μηνιγγιώματος.

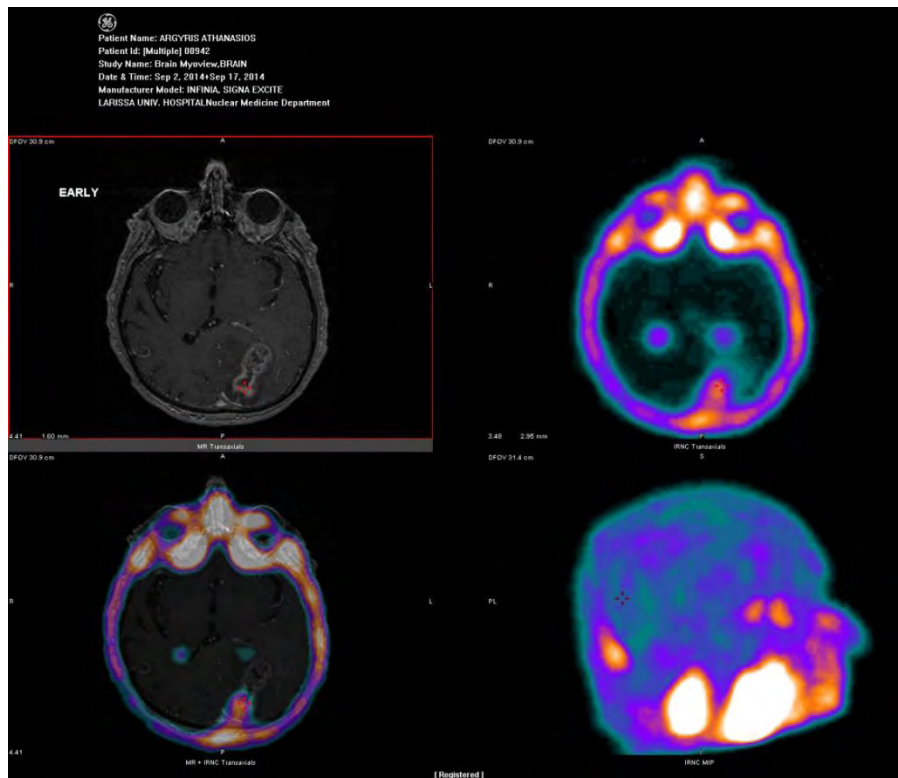
Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=5,1) με σχετικά μικρή αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου (wash-out) στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=4,8)

Ασθενής 2

ΑΣΘΕΝΗΣ 2	
SEX	M
AGE	54
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	-
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr
	1,26
	Cho/Cr
	1,19
	mI/Cr
	1,09
DWI	FA
	0,05
	ADC (e-09)
	1,39
DSC	rCBV
	3,40
SPECT	EARLY(L/N)
	5,70
	LATE (L/N)
	7,20

Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης, όπως επιβεβαιώνεται σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144). Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος (ινιακά) με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, σχετική αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho και Lac στα όρια της βλάβης. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού (καμπύλες αιμάτωσης). Η αντιδιαμετρική περιοχή και το οίδημα στην περιοχή του βρεγματικού λοβού ελέγχονται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα χωρίς να αποκλείεται η περίπτωση της μεταστατικής βλάβης.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=5,7) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=7,2)



Εικόνα 7: Fusion πρώιμης εικόνας ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT και MRI εικόνας όπου αναδεικνύεται η μέγιστη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου.

Ασθενής 3

ΑΣΘΕΝΗΣ 3	
SEX	M
AGE	48
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	GBM
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	
NAA/Cr	0,97
Cho/Cr	1,92
mI/Cr	0,81
DWI	
FA	0,09
ADC (e-09)	1,48
DSC	
rCBV	4,50
SPECT	
EARLY(L/N)	2,90
LATE (L/N)	5,70

Ελέγχεται εξεργασία του αριστερού μετωπιαίου λοβού, μία δεύτερη εστία στην άνω μετωπιαία έλικα και μία τρίτη εστία παρά των βασικών γαγγλίων αριστερά. Στην περιοχή της πρώτης εξεργασίας αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση του λόγου

Cho/Cr, μείωση του NAA και σχετική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων, ενδεικτική νέκρωσης. Η βλάβη στο ενεργό τμήμα της (περιοχή έντονης πρόσληψης της σκιαγραφικής ουσίας) παρουσιάζει χαρακτηριστικό μεταβολικό προφίλ βλάβης υψηλής κακοήθειας με πολύ υψηλή Cho, γαλακτικό οξύ και εξάλειψη των υπολοίπων μεταβολιτών. Επιπλέον η περιοχή πέριξ του ενεργού τμήματος ελέγχεται με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA και αύξηση της συγκέντρωσης της Cho απουσία γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Σε υψηλότερο χρόνο ηχώ (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho και Lac στα όρια της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού (καμπύλες αιμάτωσης). Η δεύτερη εστία ελέγχεται με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho ή λιπιδίων. Τα ευρήματα της εξεργασίας του αριστερού μετωπιαίου λοβού είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα (Grade III).

Στο ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν σχετικά υψηλή (L/N=2,9) στις πρώιμες εικόνες, με μεγάλη αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=5,7)

Ασθενής 4

ΑΣΘΕΝΗΣ 4		
	SEX	F
	AGE	42
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	-
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ
MRS	NAA/Cr	1,24
	Cho/Cr	1,68
	mI/Cr	0,99
DWI	FA	0,05
	ADC (e-09)	1,61
DSC	rCBV	6,50
SPECT	EARLY(L/N)	8,90
	LATE (L/N)	8,90

Παρατηρείται χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό μετωπιαίο λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική ύπαρξης νέκρωσης, με αύξηση των επιπέδων της Cho αλλά χωρίς να συνοδεύεται από μείωση του NAA. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια μείωση της συγκέντρωσης του NAA, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία αξιόλογης ποσότητας γαλακτικού οξέος και λιπιδίων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Το DSC MRI αναδεικνύει αιμάτωση συμβατή με παρουσία νεοαγγείωσης. Τα ευρήματα της MRI είναι ενδεικτικά νεκρωτικής βλάβης υψηλής κακοήθειας με πιθανότερη διάγνωση της δευτεροπαθούς εντόπισης, ενώ στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται και το GBM.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν σταθερή και ιδιαίτερα υψηλή τόσο στις πρώιμες εικόνες (L/N=8,9) όσο και στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=8,9).

Ασθενής 5

ΑΣΘΕΝΗΣ 5		
	SEX	M
	AGE	60
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΝΕΥΡΟΚΥΤΤΩΜΑ
MRS	NAA/Cr	0,58
	Cho/Cr	0,86
	mI/Cr	0,65
DWI	FA	0,15
	ADC (e-09)	2,07
DSC	rCBV	1.92
SPECT	EARLY(L/N)	0,70
	LATE (L/N)	1,00

Ελέγχεται ενδοκοιλιακή χωροκατακτητική εξεργασία, η οποία εντοπίζεται στην δεξιά πλάγια κοιλία. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, εντοπίζεται απώλεια της συγκέντρωσης του NAA. Στα 3.6 και 3.55 ppm αντίστοιχα εντοπίζονται οι κορυφές της μωινοσιτόλης (MI) και γλυκίνης (Glyc) ενώ δεν παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της Cho. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) δεν ανιχνεύονται οι κορυφές Glyc και MI, αλλά επιβεβαιώνεται η μείωση του NAA και ότι ο λόγος Cho/Cr βρίσκεται εντός αποδεκτών ορίων. Τα ευρήματα αυτά και ιδιαίτερα η παρουσία γλυκίνης, με εξαίρεση τα σχετικά φυσιολογικά επίπεδα χολίνης, είναι συμβατά με παρουσία νευροκυττώματος.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν σχετικά χαμηλή (L/N=0,7) τόσο στις πρώιμες όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=1,0).

Ασθενής 6

ΑΣΘΕΝΗΣ 6	
SEX	F
AGE	22
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΛΕΜΦΩΜΑ
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΛΕΜΦΩΜΑ
MRS	NAA/Cr
	0,94
	Cho/Cr
	0,84
	mI/Cr
	0,76
DWI	FA
	0,11
	ADC (e-09)
	1,63
DSC	Rcbv
	2,10
SPECT	EARLY(L/N)
	2,90
	LATE (L/N)
	2,80

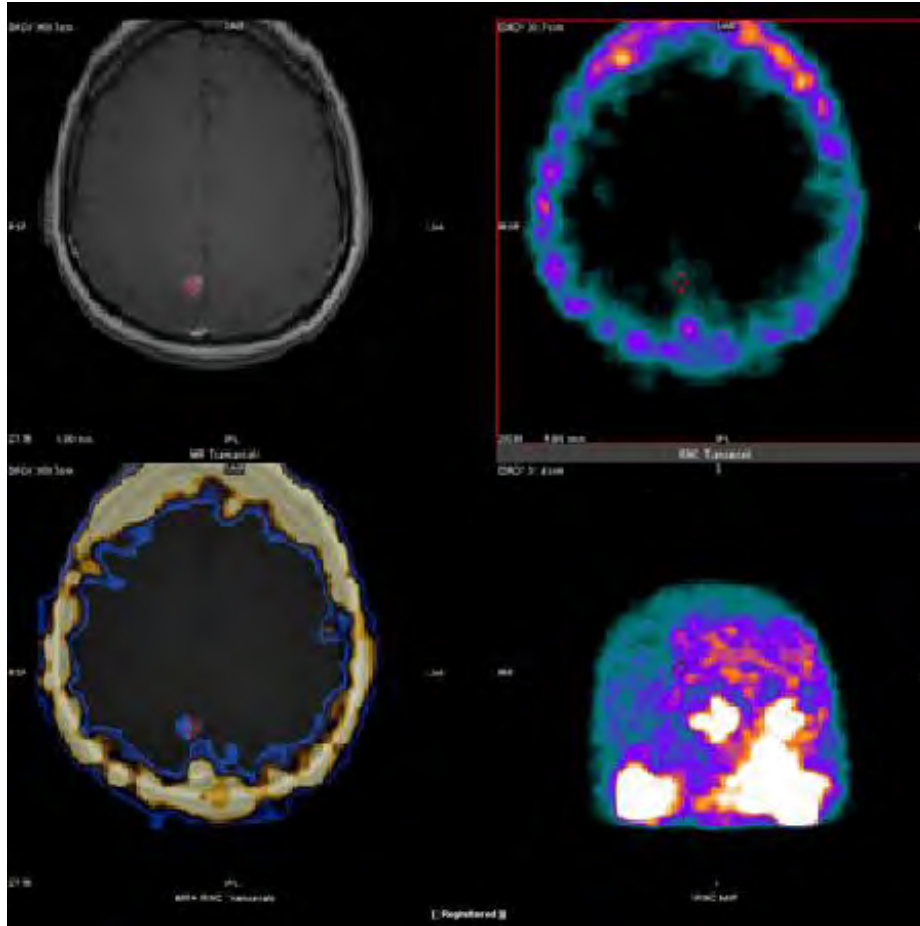
Ελέγχεται εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό κροταφικό λοβό. Στην περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική ύπαρξης νέκρωσης, χωρίς να συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων Cho ή μείωση του NAA. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης δεν αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά απομακρύνουν το ενδεχόμενο του γλοιώματος υψηλής κακοήθειας.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν σχετικά υψηλή τόσο στις πρώιμες (L/N=2,9) όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=2,8).

Ασθενής 7

ΑΣΘΕΝΗΣ 7		
SEX	M	
AGE	53	
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΜΕΤΑ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ	
MRS	NAA/Cr	1,00
	Cho/Cr	1,10
	mI/Cr	0,89
DWI	FA	0,09
	ADC (e-09)	1,92
DSC	rCBV	1,80
SPECT	EARLY(L/N)	1,60
	LATE (L/N)	1,30

Παρατηρείται χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό βρεγματικό λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική ύπαρξης νέκρωσης, χωρίς να συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων Cho ή μείωση του NAA. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια μείωση της συγκέντρωσης του NAA, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία αξιολογής ποσότητας γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση της μέσης τιμής διάχυσης (ADC). Το DSC MRI αναδεικνύει αιμάτωση συμβατή με παρουσία νεοαγγείωσης. Τα ευρήματα της MRI είναι ενδεικτικά νεκρωτικής βλάβης υψηλής κακοήθειας με πιθανότερη διάγνωση της δευτεροπαθούς εντόπισης, ενώ στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται και το GBM. Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν σχετικά υψηλή στις πρώιμες εικόνες (L/N=1,6) με μικρή αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=1,3).



Εικόνα 8: Fusion πρώιμης εικόνας ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT και MRI εικόνας όπου αναδεικνύεται η μέγιστη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου.

Ασθενής 8

ΑΣΘΕΝΗΣ 8		
	SEX	F
	AGE	76
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,46
	Cho/Cr	1,36
	mI/Cr	1,14
DWI	FA	0,08
	ADC (e-09)	1,16
DSC	rCBV	5,90
SPECT	EARLY(L/N)	4,70
	LATE (L/N)	7,20

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται κυρίως στον αριστερό κροταφικό λοβό η οποία εμφανίζει ανομοιογενή κατανομή και κυστικές περιοχές. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, χωρίς όμως να αναδεικνύεται αύξηση της συγκέντρωσης Cho. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho και Lac στα όρια της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο μη διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση της μέσης τιμής διάχυσης (ADC). Η αντιδιαμετρική κροταφική περιοχή ελέγχεται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, αλλά δεν απομακρύνεται το ενδεχόμενο της δευτεροπαθούς εντόπισης.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=4,7) στις πρώιμες εικόνες, με μεγάλη αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=7,2)

Ασθενής 9

ΑΣΘΕΝΗΣ 9		
	SEX	M
	AGE	66
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr	1,06
	Cho/Cr	1,27
	mI/Cr	1,16
DWI	FA	0,11
	ADC (e-09)	1,11
DSC	rCBV	7,30
SPECT	EARLY(L/N)	7,00
	LATE (L/N)	7,50

Παρατηρείται ευμεγέθης εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό βρεγματικό λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική ύπαρξης νέκρωσης, χωρίς να συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων Cho ή μείωση του NAA. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια αύξηση της μιονισιτόλης, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία αξιόλογης ποσότητας γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Επιπλέον ελέγχεται χαρακτηριστική κορυφή στα 3,8ppm συμπλόκου αμινοξέων ενδεικτική όγκου μηνιγγικής προελεύσεως. Το DSC MRI αναδεικνύει αιμάτωση συμβατή με παρουσία νεοαγγείωσης. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία ευμεγέθους μηνιγγιώματος. Σημειώνεται ο μεταβολικά έντονα ανομοιογενής χαρακτήρας της βλάβης.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν εξίσου υψηλή τόσο στις πρώιμες (L/N=7,0) όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=7,5).

Ασθενής 10

ΑΣΘΕΝΗΣ 10		
	SEX	M
	AGE	66
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,03
	Cho/Cr	1,34
	mI/Cr	0,99
DWI	FA	0,05
	ADC (e-09)	2,03
DSC	rCBV	2,30
SPECT	EARLY(L/N)	6,80
	LATE (L/N)	8,80

Παρατηρείται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό κροταφικό λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος (μετωπιαία) με έντονη παρουσία γαλακτικού οξέως και

λιπιδίων. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση της μέσης τιμής διάχυσης. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Η αντιδιαμετρική περιοχή ελέγχεται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα χωρίς να αποκλείεται η περίπτωση της μεταστατικής βλάβης.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=6,8) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=8,8).

Ασθενής 11

ΑΣΘΕΝΗΣ 11		
	SEX	F
	AGE	47
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	0,86
	Cho/Cr	2,42
	mI/Cr	0,94
DWI	FA	0,04
	ADC (e-09)	2,33
DSC	rCBV	5,50
SPECT	EARLY(L/N)	6,40
	LATE (L/N)	11,80

Ελέγχεται χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται άνωθεν του μεσολοβίου αριστερά η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμού περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, ανιχνεύεται αύξηση Cho και χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης. Στο οπίσθιο τμήμα της βλάβης παρατηρείται ιδιαίτερα αυξημένη συγκέντρωση Cho αλλά και και χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho και Lac στα όρια της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται πολύ χαμηλότερα των

φυσιολογικών επιπέδων και η τιμή του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC) αξιολογείται αντίστοιχα υψηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές ιδιαίτερα υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=6,4) στις πρώιμες εικόνες, με μεγάλη αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=11,8)

Ασθενής 12

ΑΣΘΕΝΗΣ 12		
	SEX	F
	AGE	55
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	0,91
	Cho/Cr	1,85
	mI/Cr	0,81
DWI	FA	0,08
	ADC (e-09)	3,06
DSC	rCBV	2,10
SPECT	EARLY(L/N)	1,10
	LATE (L/N)	1,10

Ελέγχεται υπολειμματική χωροκατακτητική εξεργασία ενδοκοιλιακά αλλά και τμήμα αυτής που εντοπίζεται στην περιοχή του μεσολοβίου. Στην περιοχή της πρόσληψης της σκιαγραφικής ουσίας παρατηρείται σχετική μείωση των επιπέδων του NAA με αντίστοιχη αύξηση της Cho, ενώ τα επίπεδα λιπιδίων, γαλακτικού οξέως και Cr βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Η επανάληψη της λήψης μετά από χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας αναδεικνύει εντονότερη αύξηση των επιπέδων χολίνης και λιπιδίων με σαφέστατη μείωση του NAA. Επιπλέον στο τμήμα της βλάβης ενδοκοιλιακά παρατηρούνται μεταβολικά χαρακτηριστικά υψηλής κακοήθειας βλάβης με υψηλότερη κορυφή Cho και λιπιδίων και εξάλειψη των λοιπών μεταβολιτών. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική

καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Τα ευρήματα της φασματοσκοπίας συνηγορούν τώρα υπέρ της εξαλλαγής της εξεργασίας σε υψηλής κακοήθειας βλάβη.

Στο ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν εξίσου χαμηλή τόσο στις πρώιμες (L/N=1,1) όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=1,1).

Ασθενής 13

ΑΣΘΕΝΗΣ 13		
	SEX	F
	AGE	46
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr	1,35
	Cho/Cr	1,93
	mI/Cr	1,26
DWI	FA	0,38
	ADC (e-09)	0,97
DSC	rCBV	5,80
SPECT	EARLY(L/N)	5,30
	LATE (L/N)	4,30

Ελέγχεται ευμεγέθης εξεργασία που εντοπίζεται στο πρόσθιο τμήμα του δεξιού κροταφικού λοβού. Η βλάβη ελέγχεται με σχετικά μεγάλη ανομοιογένεια παρά την ομαλή εικόνα σε T2 ακολουθίες. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση της Cho, σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA και παρουσία γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Επιπλέον ελέγχεται χαρακτηριστική κορυφή στα 3,8ppm συμπλόκου αμινοξέων ενδεικτική όγκου μηνιγγικής προελεύσεως. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία ευμεγέθους μηνιγγιώματος. Σημειώνεται ο μεταβολικά έντονα ανομοιογενής χαρακτήρας της βλάβης.

Στο ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή στις πρώιμες εικόνες (L/N=5,3) με μικρή αποδέσμευση στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=4,3).

Ασθενής 14

ΑΣΘΕΝΗΣ 14	
SEX	M
AGE	76
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ
MRS	
NAA/Cr	1,46
Cho/Cr	1,14
mI/Cr	0,97
DWI	
FA	0,06
ADC (e-09)	2,87
DSC	
rCBV	3,10
SPECT	
EARLY(L/N)	1,90
LATE (L/N)	1,80

Παρατηρείται χωροκατακτητική εξεργασία στον δεξιό κροταφικό λοβό που έχει σχετικά σαφή όρια. Η αλλοίωση εμφανίζει ενδιάμεση ένταση σήματος στις T1 και FLAIR ακολουθίες και υψηλή στις T2 και περιβάλλεται από μικρή ποσότητα οιδήματος, που προκαλεί πίεση και ασαφοποίηση του σύστοιχου κροταφικού κέρατος και παρεκτόπιση της σχισμής του Sylvius προς τα πρόσω και άνω. Παρατηρείται επίσης ήπια ασαφοποίηση της δεξιάς αμφιμηνοειδούς δεξαμενής. Μετά ενδοφλέβιο χορήγηση σκιαγραφικού παρατηρείται ανομοιογενής πρόσληψη με δακτυλιοειδές πρότυπο, ενώ το κατώτερο όριο της βλάβης έχει σχετικά ασαφή όρια. Από τα φάσματα που ελήφθησαν εντός της αλλοίωσης αναγνωρίζεται εξαιρετικά υψηλή συγκέντρωση λιπιδίων με καταστολή όλων των λοιπών μεταβολιτών. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Το DSC MRI αναδεικνύει αιμάτωση συμβατή με παρουσία νεοαγγείωσης. Τα ευρήματα είναι ενδεικτικά νεκρωτικής βλάβης υψηλής κακοήθειας με πιθανότερη διάγνωση της δευτεροπαθούς εντόπισης, ενώ στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνεται και το GBM.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν εξίσου χαμηλή τόσο στις πρώιμες (L/N=1,9) όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=1,8).

Ασθενής 15

ΑΣΘΕΝΗΣ 15		
	SEX	F
	AGE	
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr	1,38
	Cho/Cr	1,78
	mI/Cr	1,06
DWI	FA	0,13
	ADC (e-09)	1,07
DSC	rCBV	6,50
SPECT	EARLY(L/N)	13,20
	LATE (L/N)	14,70

Παρατηρείται χωροκατακτητική ευμεγέθης εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική ύπαρξης νέκρωσης, και χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων Cho χωρίς να συνοδεύεται από μείωση του NAA. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια αύξηση της μιονισιτόλης, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία αξιόλογης ποσότητας γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Επιπλέον ελέγχεται χαρακτηριστική κορυφή στα 3,8ppm συμπλόκου αμινοξέων ενδεικτική όγκου μηνιγγικής προελεύσεως. Το DSC MRI αναδεικνύει αιμάτωση συμβατή με παρουσία νεοαγγείωσης. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία ευμεγέθους μηνιγγιώματος. Σημειώνεται ο μεταβολικά έντονα ανομοιογενής χαρακτήρας της βλάβης.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν εξίσου υψηλή τόσο στις πρώιμες (L/N=13,2) όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=14,7).

Ασθενής 16

ΑΣΘΕΝΗΣ 16		
	SEX	M
	AGE	53
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,29
	Cho/Cr	0,93
	mI/Cr	0,95
DWI	FA	0,08
	ADC (e-09)	1,04
DSC	rCBV	3,40
SPECT	EARLY(L/N)	3,90
	LATE (L/N)	4,50

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό ινιακό λοβό η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικού βαθμού περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, ανιχνεύεται εξαιρετικά υψηλή συγκέντρωση λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης με καταστολή όλων των υπόλοιπων μεταβολιτών. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές ιδιαίτερα υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=3,9) στις πρώιμες εικόνες, με ήπια αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=4,5).

Ασθενής 17

ΑΣΘΕΝΗΣ 17		
	SEX	M
	AGE	40
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	0,83
	Cho/Cr	2,41
	mI/Cr	1,05
DWI	FA	0,05
	ADC (e-09)	1,99
DSC	rCBV	5,10
SPECT	EARLY(L/N)	1,00
	LATE (L/N)	1,40

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό και περιβάλλεται από περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων Cho ενδεικτική κυτταροβρίθειας καθώς και γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης, ενώ εντοπίζεται μείωση του NAA χαρακτηριστική της βλάβης των νευρικών κυττάρων. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144). Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho και Lac στα όρια της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Η αντιδιαμετρική περιοχή ελέγχεται (οριακά) εντός φυσιολογικών ορίων. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν μηδενική (L/N=1,0) στις πρώιμες εικόνες, με ήπια αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=1,4).

Ασθενής 18

ΑΣΘΕΝΗΣ 18	
SEX	M
AGE	50
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	
NAA/Cr	1,03
Cho/Cr	1,76
mI/Cr	0,84
DWI	
FA	0,09
ADC (e-09)	1,96
DSC	
rCBV	5,50
SPECT	
EARLY(L/N)	8,50
LATE (L/N)	11,30

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στο γόνυ του μεσολοβίου. Εσωτερικά της εξεργασίας, αναδεικνύεται σημαντική αύξηση των επιπέδων Cho στο πιο ενεργό τμήμα της βλάβης και χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA και αύξηση της συγκέντρωσης της Cho. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho πέρα από τα όρια του ενεργού τμήματος της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται πολύ χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων και του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης αντίστοιχα υψηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.


Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=8,5) στις πρώιμες εικόνες, με μεγάλη αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=11,3).

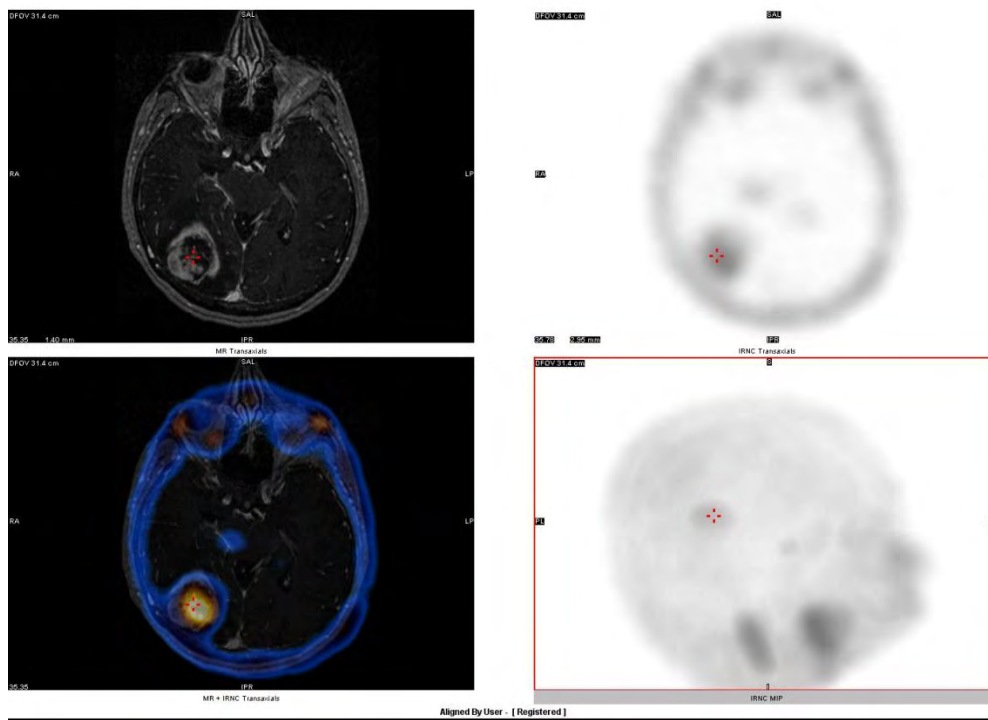
Ασθενής 19

ΑΣΘΕΝΗΣ 19	
SEX	F
AGE	55
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΓΛΟΙΟΣΑΡΚΩΜΑ
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	
NAA/Cr	1,22
Cho/Cr	1,51
mI/Cr	0,92
DWI	
FA	0,15
ADC (e-09)	1,83
DSC	
rCBV	2,60
SPECT	
EARLY(L/N)	11,00
LATE (L/N)	13,00

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό βρεγματικό λοβό. Εσωτερικά της εξεργασίας, αναδεικνύεται σημαντική αύξηση των επιπέδων Cho στο πιο ενεργό τμήμα της βλάβης και χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια μείωση της συγκέντρωσης του NAA, χωρίς να συνοδεύεται από αύξηση της συγκέντρωσης της Cho. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται πολύ χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=11,0) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=13,0).


 Patient Name: ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ ΕΛΕΝΙ
 Patient ID: [Multiple] 00066
 Study Name: Brain Myoview, BRAIN
 Date & Time: Jul 11, 2013 1 Aug 13, 2013
 Manufacturer Model: INFINIA, SIGNA HDc
 LARISSA UNIV. HOSPITAL Nuclear Medicine Department



Εικόνα 9: Fusion πρώιμης εικόνας ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT και MRI εικόνας όπου αναδεικνύεται η μέγιστη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου.

Ασθενής 20

ΑΣΘΕΝΗΣ 20		
	SEX	F
	AGE	62
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΑΤΥΠΟ ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr	1,26
	Cho/Cr	0,86
	mI/Cr	0,86
DWI	FA	0,15
	ADC (e-09)	0,82
DSC	rCBV	6,40
SPECT	EARLY(L/N)	8,40
	LATE (L/N)	6,70

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται κροταφομετωπιαία δεξιά. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης ενώ στην αντιδιαμετρική περιοχή τα επίπεδα των μεταβολιτών βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Η βλάβη χαρακτηρίζεται από έντονη ανομοιογένεια με αιμορραγικά στοιχεία ή/και αποτιτανώσεις, καθιστώντας την λήψη φασμάτων απαγορευτική. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) ελέγχεται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία ευμεγέθους μηνιγγιώματος.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή στις πρώιμες εικόνες (L/N=8,4) με αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=6,7).

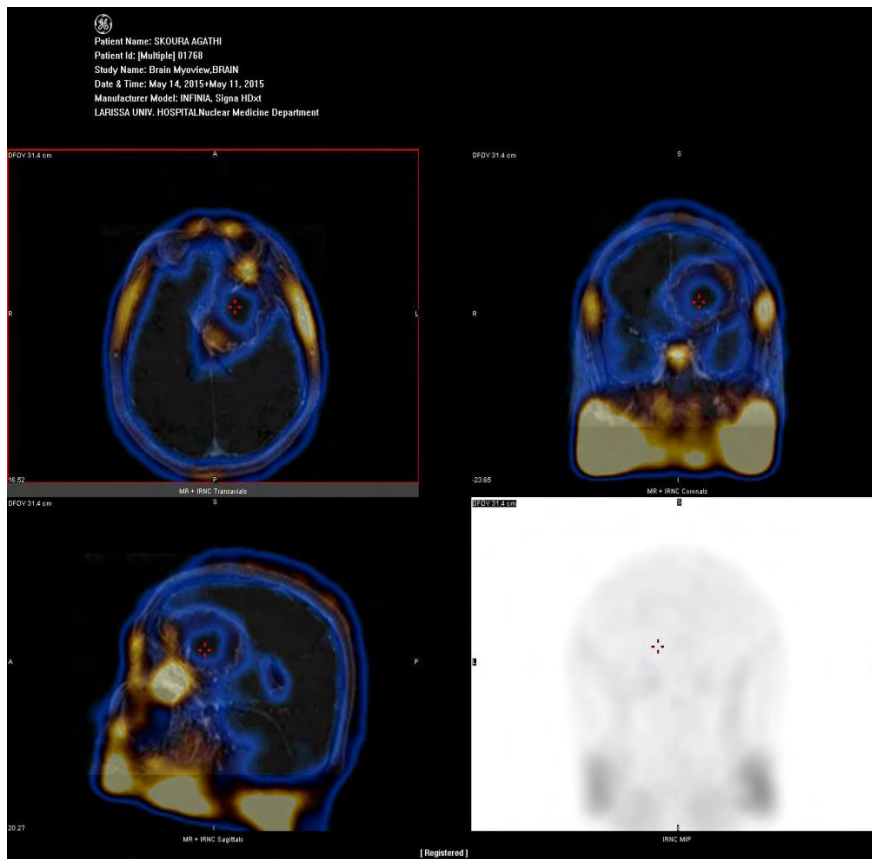
Ασθενής 21

ΑΣΘΕΝΗΣ 21		
	SEX	F
	AGE	56
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,20
	Cho/Cr	0,98
	mI/Cr	1,02
DWI	FA	0,06
	ADC (e-09)	0,95
DSC	rCBV	8,10
SPECT	EARLY(L/N)	7,90
	LATE (L/N)	11,80

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Επίσης εντοπίζονται πολλαπλές εστίες με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού σε όλο το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της συγκέντρωσης των λιπιδίων, ενδεικτικό εκτεταμένης νέκρωσης, καθώς και αύξηση των αμινοξέων και της αλανίνης. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του

περιστσιακού με παρουσία λιπιδίων, αμινοξέων και του συμπλόκου Glx και με ήπια αύξηση της Cho. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Τα ευρήματα της μαγνητικής φασματοσκοπίας είναι συμβατά με παρουσία γλιώματος υψηλής κακοήθειας.

Στο ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=7,9) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=11,8).



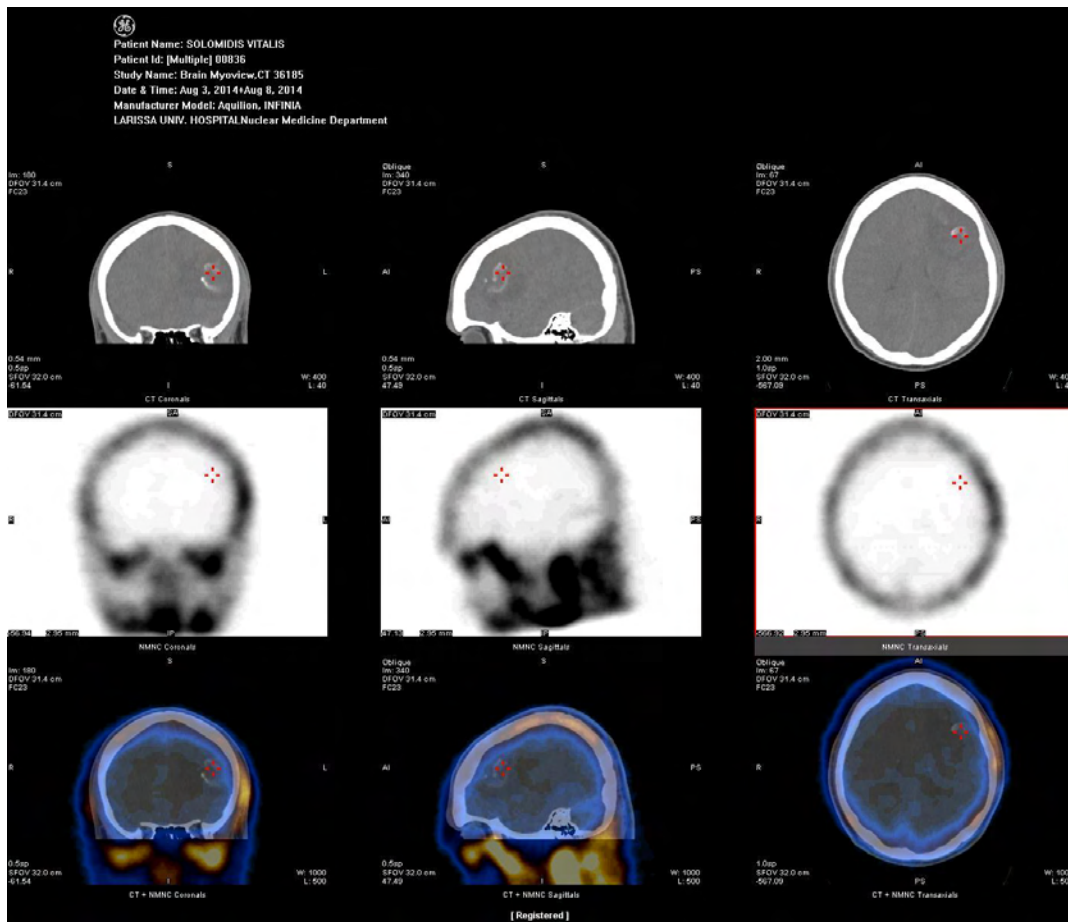
Εικόνα 10: Fusion πρώιμης εικόνας ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT και MRI εικόνας όπου αναδεικνύεται η μέγιστη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου.

Ασθενής 22

ΑΣΘΕΝΗΣ 22		
	SEX	M
	AGE	26
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑ 3-4
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,23
	Cho/Cr	2,18
	mI/Cr	1,46
DWI	FA	0,06
	ADC (e-09)	0,94
DSC	rCBV	2,10
SPECT	EARLY(L/N)	1,30
	LATE (L/N)	1,10

Ελέγχεται χωροκατακτητική εξεργασία του αριστερού μετωπιαίου λοβού, η οποία περιβάλλεται από περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της εξεργασίας αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση του λόγου Cho/Cr και σχετική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης. Η βλάβη παρουσιάζει χαρακτηριστικό μεταβολικό προφίλ βλάβης υψηλής κακοήθειας με πολύ υψηλή Cho, γαλακτικό οξύ και εξάλειψη των υπολοίπων μεταβολιτών. Επιπλέον η περιοχή πέριξ του ενεργού τμήματος ελέγχεται με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, και αύξηση της συγκέντρωσης της Cho. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho στα όρια της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση της μέσης τιμής διάχυσης (ADC). Τα ευρήματα της εξεργασίας είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως γλοίωμα υψηλής κακοήθειας.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν σχεδόν μηδενική (L/N=1,3) στις πρώιμες εικόνες, με ήπια αποδέσμευση στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=1,1).



Εικόνα 11: Fusion πρώιμης εικόνας ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT και MRI εικόνας όπου αναδεικνύεται η μέγιστη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου.

Ασθενής 23

ΑΣΘΕΝΗΣ 23		
	SEX	F
	AGE	47
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,14
	Cho/Cr	1,61
	mI/Cr	0,97
DWI	FA	0,14
	ADC (e-09)	0,90
DSC	Rcbv	4,60
SPECT	EARLY(L/N)	1,50
	LATE (L/N)	3,00

Φασματοσκοπικά ελέγχεται α) χωροκατακτητική εξεργασία στο σπληνίο του μεσολοβίου εκατέρωθεν, με μεγαλύτερη έκταση αριστερά, με περιεστιάκό οίδημα και έντονη και ανομοιογενή πρόσληψη σκιαγραφικού. β) οιδηματώδης περιοχή στον αριστερό βρεγματικό λοβό. Στην περιοχή της εξεργασίας (α), παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της Cho, μείωση του NAA και χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος. Όπως παρατηρείται στην απεικόνιση της χημικής μετατόπισης (CSI) η βλάβη έχει στοιχεία διήθησης κυρίως σε προσθιοπίσθια και ουριαία κατεύθυνση. Η μελέτη δυναμικής αιμάτωσης αναδεικνύει έντονα στοιχεία αγγειοβρίθειας και νεοαγγείωσης στο εσωτερικό της βλάβης όπως επιβεβαιώνεται και από την απεικόνιση του τανυστή διάχυσης. Στην περιοχή του οιδήματος του αριστερού βρεγματικού λοβού παρατηρείται σαφής μείωση του NAA, αλλά οι τιμές των υπολοίπων μεταβολιτών βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων. Η πιθανότητα ισχαιμίας απομακρύνεται σχετικά λόγω της απουσίας γαλακτικού οξέως. Επιβεβαιώνεται η μη πρόσληψη του σκιαγραφικού και από την μελέτη δυναμικής αιμάτωσης. Τα ευρήματα της φασματοσκοπίας για την περίπτωση (α) είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα., για την περίπτωση (β) είναι συμβατά με εικόνα γλοίωσης, ή βλάβης αρχικού σταδίου.

Στο ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν σχετικά χαμηλή ($L/N=1,5$) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση στις καθυστερημένες εικόνες ($L/N=3,0$).

Ασθενής 24

ΑΣΘΕΝΗΣ 24	
SEX	M
AGE	58
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΑΤΥΠΟ ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr
	1,07
	Cho/Cr
	0,87
	mI/Cr
	0,65
DWI	FA
	0,13
	ADC (e-09)
	0,71
DSC	rCBV
	1,70
SPECT	EARLY(L/N)
	9,30
	LATE (L/N)
	8,00

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό. Εντός της αλλοίωσης εντοπίζονται αιμορραγικά στοιχεία που καθιστούν την λήψη φάσματος ιδιαίτερα επισφαλής. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, (σε υψηλό χρόνου ηχούς) αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων Cho. Η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος ελέγχεται με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, αύξηση της συγκέντρωσης της Cho, παρουσία γαλακτικού οξέως και λιπιδίων αλλά και χαρακτηριστική κορυφή ηλεκτρικού οξέως (succinate) στα 2.5 ppm. Επιπλέον αναδεικνύεται κορυφή στα 3.8ppm του συμπλέγματος αμινοξέων χαρακτηριστική μηνιγγιώματος. Η μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης δεν δύναται να αξιολογηθεί λόγω της παρουσίας αιμορραγικών στοιχείων. Η αντιδιαμετρική περιοχή ελέγχεται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα φασματοσκοπικά ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία άτυπου μηνιγγιώματος.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=9,3) στις πρώιμες εικόνες, με αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=8,0).

Ασθενής 25

ΑΣΘΕΝΗΣ 25	
SEX	M
AGE	78
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr
	0,96
	Cho/Cr
	1,15
	mI/Cr
	1,03
DWI	FA
	0,08
	ADC (e-09)
	1,88
DSC	rCBV
	3,20
SPECT	EARLY(L/N)
	3,40
	LATE (L/N)
	5,50

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό κροταφικό λοβό, η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμό περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική νέκρωσης, όπως επιβεβαιώνεται σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144). Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση Cho και Lac στα όρια της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση της μέσης τιμής διάχυσης (ADC). Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Η αντιδιαμετρική κροταφική περιοχή ελέγχεται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=3,4) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση της πρόσληψης στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=5,5).

Ασθενής 26

ΑΣΘΕΝΗΣ 26	
SEX	F
AGE	52
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ
MRS	NAA/Cr
	1,52
	Cho/Cr
	1,19
	mI/Cr
	1,29
DWI	FA
	0,09
	ADC (e-09)
	1,51
DSC	rCBV
	2,70
SPECT	EARLY(L/N)
	6,50
	LATE (L/N)
	6,90

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Επίσης εντοπίζονται πολλαπλές εστίες με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού σε όλο το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της συγκέντρωσης των λιπιδίων, ενδεικτικό εκτεταμένης νέκρωσης, αύξηση αμινοξέων και παρουσία του συμπλόκου Glx. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια μείωση της συγκέντρωσης του NAA, ήπια αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία λιπιδίων, αμινοξέων και του συμπλόκου Glx. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Η ανάλυση του DTI αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση της μέσης τιμής διάχυσης (ADC). Τα ευρήματα της μαγνητικής φασματοσκοπίας είναι συμβατά με παρουσία δευτεροπαθούς εντόπισης, χωρίς να απομακρύνεται εντελώς η περίπτωση αποστήματος κυρίως λόγω των πολλαπλών εστιών και της παρουσίας αλανίνης και αμινοξέων.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν εξίσου υψηλή τόσο στις πρώιμες (L/N=6,5) όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=6,9).

Ασθενής 27

ΑΣΘΕΝΗΣ 27		
	SEX	F
	AGE	43
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,00
	Cho/Cr	1,11
	mI/Cr	1,06
DWI	FA	0,05
	ADC (e-09)	1,83
DSC	rCBV	5,80
SPECT	EARLY(L/N)	10,00
	LATE (L/N)	6,30

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό βρεγματικό λοβό, η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμό περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος ενδεικτική νέκρωσης. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με χαρακτηριστική αύξηση των λιπιδίων χωρίς να συνοδεύεται από μείωση του NAA και αύξηση της Cho. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται πολύ χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων και ο φαινομενικός συντελεστής διάχυσης (ADC) παρουσιάζεται αντίστοιχα αυξημένος. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=10,0) στις πρώιμες εικόνες, με αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=6,3).

ΑΣΘΕΝΗΣ 28	
SEX	F
AGE	75
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr 1,19
	Cho/Cr 1,34
	mI/Cr 1,18
DWI	FA 0,10
	ADC (e-09) 1,62
DSC	rCBV 10,10
SPECT	EARLY(L/N) 8,40
	LATE (L/N) 6,00

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στο δεξιό βρεγματικό λοβό. Η βλάβη παρουσιάζει έντονη ανομοιογένεια και εστίες αιμορραγίας. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέως και λιπιδίων με απουσία Cho, NAA και Cr ενδεικτική νέκρωσης, ενώ στην κατώτερη περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται κορυφή Cho και μείωση του NAA, υψηλή κορυφή λιπιδίων και γαλακτικού οξέως ενώ σημειώνεται και κορυφή στα 3,8ppm που θέτει την υπόνοια μηνιγγικής προέλευσης. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA και αύξηση της συγκέντρωσης της Cho. Σε υψηλότερο χρόνο ηχούς (TE 144) αναγνωρίζεται η αύξηση της Cho στα όρια της βλάβης και επιβεβαιώνεται ο διηθητικός χαρακτήρας αυτής. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού (rCBV>10). Η αντιδιαμετρική περιοχή ελέγχεται εντός φυσιολογικών ορίων. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία άτυπου μηνιγγιώματος, ενώ δεν απομακρύνεται εντελώς η περίπτωση πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=8,4) στις πρώιμες εικόνες, με αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=6,0).

Ασθενής 29

ΑΣΘΕΝΗΣ 29		
	SEX	F
	AGE	55
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ
MRS	NAA/Cr	1,35
	Cho/Cr	1,55
	mI/Cr	1,18
DWI	FA	0,25
	ADC (e-09)	0,99
DSC	rCBV	1,21
SPECT	EARLY(L/N)	1,30
	LATE (L/N)	1,10

Παρατηρείται χωροκατακτητική ευμεγέθης εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό βρεγματικό λοβό και περιβάλλεται από οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική ύπαρξης νέκρωσης, και αύξηση των επιπέδων Cho χωρίς να συνοδεύεται από μείωση του NAA. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια αύξηση της μιονισιτόλης, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία αξιόλογης ποσότητας γαλακτικού οξέως και λιπιδίων. Επιπλέον ελέγχεται χαρακτηριστική κορυφή στα 3,8ppm συμπλόκου αμινοξέων ενδεικτική όγκου μηνιγγικής προελεύσεως. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία ευμεγέθους μηνιγγιώματος. Σημειώνεται ο μεταβολικά έντονα ανομοιογενής χαρακτήρας της βλάβης.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν χαμηλή στις πρώιμες εικόνες (L/N=1,3) με σχεδόν ολοκληρωτική αποδέσμευσή του στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=1,1).

Ασθενής 30

ΑΣΘΕΝΗΣ 30		
	SEX	M
	AGE	64
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	1,03
	Cho/Cr	1,62
	mI/Cr	1,02
DWI	FA	0,11
	ADC (e-09)	1,12
DSC	rCBV	3,20
SPECT	EARLY(L/N)	2,80
	LATE (L/N)	2,10

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμό περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος ενδεικτική νέκρωσης, με αύξηση της συγκέντρωσης της Cho. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια μείωση του NAA και αύξηση της Cho. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=10,0) στις πρώιμες εικόνες, με αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=6,3).

Ασθενής 31

ΑΣΘΕΝΗΣ 31		
	SEX	M
	AGE	50
	ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	0,95
	Cho/Cr	2,11
	mI/Cr	0,99
DWI	FA	0,05
	ADC (e-09)	1,92
DSC	rCBV	6,30
SPECT	EARLY(L/N)	7,60
	LATE (L/N)	9,00

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό κροταφικό λοβό, η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμό περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος ενδεικτική νέκρωσης, με αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και ήπια μείωση του NAA. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με αύξηση της Cho χωρίς να συνοδεύεται από μείωση του NAA. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται πολύ χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων και ο φαινομενικός συντελεστής διάχυσης (ADC) παρουσιάζεται αντίστοιχα αυξημένος. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=7,6) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=9,0).

Ασθενής 32

ΑΣΘΕΝΗΣ 32		
SEX	F	
AGE	42	
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	Low Grade Lesion	
MRS	NAA/Cr	1,55
	Cho/Cr	2,57
	mI/Cr	1,12
DWI	FA	0,17
	ADC (e-09)	0,98
DSC	rCBV	4,90
SPECT	EARLY(L/N)	6,30
	LATE (L/N)	5,10

Ελέγχεται εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό κροταφικό λοβό. Στην περιοχή της αλλοίωσης, αναδεικνύεται αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος και λιπιδίων ενδεικτική ύπαρξης νέκρωσης, χωρίς να συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων Cho ή μείωση του NAA. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με σαφή μείωση της συγκέντρωσης του NAA, χωρίς όμως αύξηση της συγκέντρωσης της Cho. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) και του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC) αξιολογείται εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Τα ευρήματα αυτά απομακρύνουν το ενδεχόμενο του γλοιώματος υψηλής κακοήθειας.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή στις πρώιμες εικόνες (L/N=6,3), με αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=5,1).

Ασθενής 33

ΑΣΘΕΝΗΣ 33		
	SEX	M
	AGE	41
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	0,96
	Cho/Cr	2,61
	mI/Cr	1,11
DWI	FA	0,06
	ADC (e-09)	1,35
DSC	rCBV	4,85
SPECT	EARLY(L/N)	5,70
	LATE (L/N)	6,00

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμό περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος ενδεικτική νέκρωσης, με σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και ήπια μείωση του NAA. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με αύξηση της Cho και ήπια μείωση του NAA. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή στις πρώιμες εικόνες (L/N=5,7), με ήπια αύξηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=6,0).

Ασθενής 34

ΑΣΘΕΝΗΣ 34	
SEX	F
AGE	29
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ	
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	
NAA/Cr	0,87
Cho/Cr	1,83
mI/Cr	0,97
DWI	
FA	0,07
ADC (e-09)	1,26
DSC	
rCBV	5,60
SPECT	
EARLY(L/N)	7,10
LATE (L/N)	8,10

Ελέγχεται ευμεγέθης χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό μετωπιαίο λοβό, η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμό περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος ενδεικτική νέκρωσης, με αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και ήπια μείωση του NAA. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με αύξηση της Cho και ήπια μείωση του NAA. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται πολύ χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν ιδιαίτερα υψηλή (L/N=7,1) στις πρώιμες εικόνες, με αύξηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=8,1).

Ασθενής 35

ΑΣΘΕΝΗΣ 35		
	SEX	F
	AGE	44
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ
MRS	NAA/Cr	1,31
	Cho/Cr	1,27
	mI/Cr	1,01
DWI	FA	0,07
	ADC (e-09)	1,89
DSC	rCBV	3,20
SPECT	EARLY(L/N)	3,60
	LATE (L/N)	3,80

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον αριστερό μετωπιαίο λοβό και περιβάλλεται από εκτεταμένο οίδημα. Επίσης εντοπίζονται πολλαπλές εστίες με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού σε όλο το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της συγκέντρωσης των λιπιδίων, ενδεικτικό εκτεταμένης νέκρωσης, αύξηση αμινοξέων και παρουσία του συμπλόκου Glx. Περαιτέρω ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με ήπια μείωση της συγκέντρωσης του NAA, ήπια αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και παρουσία λιπιδίων και του συμπλόκου Glx. Η τρισδιάστατη δεσμιδογραφία αναδεικνύει σαφή παρεκτόπιση αλλά και μερική καταστροφή παρακειμένων οδών της λευκής ουσίας με αύξηση του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης (ADC). Τα ευρήματα της μαγνητικής φασματοσκοπίας είναι συμβατά με παρουσία δευτεροπαθούς εντόπισης, χωρίς να απομακρύνεται εντελώς η περίπτωση πρωτοπαθούς εξεργασίας όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου παρέμεινε σταθερή και ήταν εξίσου υψηλή τόσο στις πρώιμες (L/N=3,6) όσο και τις καθυστερημένες εικόνες (L/N=3,8).

Ασθενής 36

ΑΣΘΕΝΗΣ 36		
	SEX	M
	AGE	45
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ		
	ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΗ	GBM
MRS	NAA/Cr	0,89
	Cho/Cr	2,11
	mI/Cr	0,97
DWI	FA	0,09
	ADC (e-09)	1,41
DSC	rCBV	2,50
SPECT	EARLY(L/N)	5,20
	LATE (L/N)	4,80

Ελέγχεται ευμεγέθους χωροκατακτητική εξεργασία που εντοπίζεται στον δεξιό μετωπιαίο λοβό, η οποία είναι ανομοιογενής εσωτερικά και περιβάλλεται από σημαντικό βαθμό περιεστιακό οίδημα. Στην περιοχή της αλλοίωσης κεντρικά, αναδεικνύεται χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέος ενδεικτική νέκρωσης, με αύξηση της συγκέντρωσης της Cho και ήπια μείωση του NAA. Επιπλέον ελέγχεται η περιοχή του περιεστιακού οιδήματος με αύξηση της Cho και ήπια μείωση του NAA. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) αξιολογείται πολύ χαμηλότερα των φυσιολογικών επιπέδων. Από τη μελέτη της δυναμικής αιμάτωσης αναγνωρίζονται περιοχές υψηλού περιφερικού εμπλουτισμού. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με παρουσία πρωτοπαθούς εξεργασίας εγκεφάλου όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.

Στο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT, η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου ήταν υψηλή (L/N=5,2) στις πρώιμες εικόνες, με αποδέσμευση του ραδιοφαρμάκου στις καθυστερημένες εικόνες (L/N=4,8).

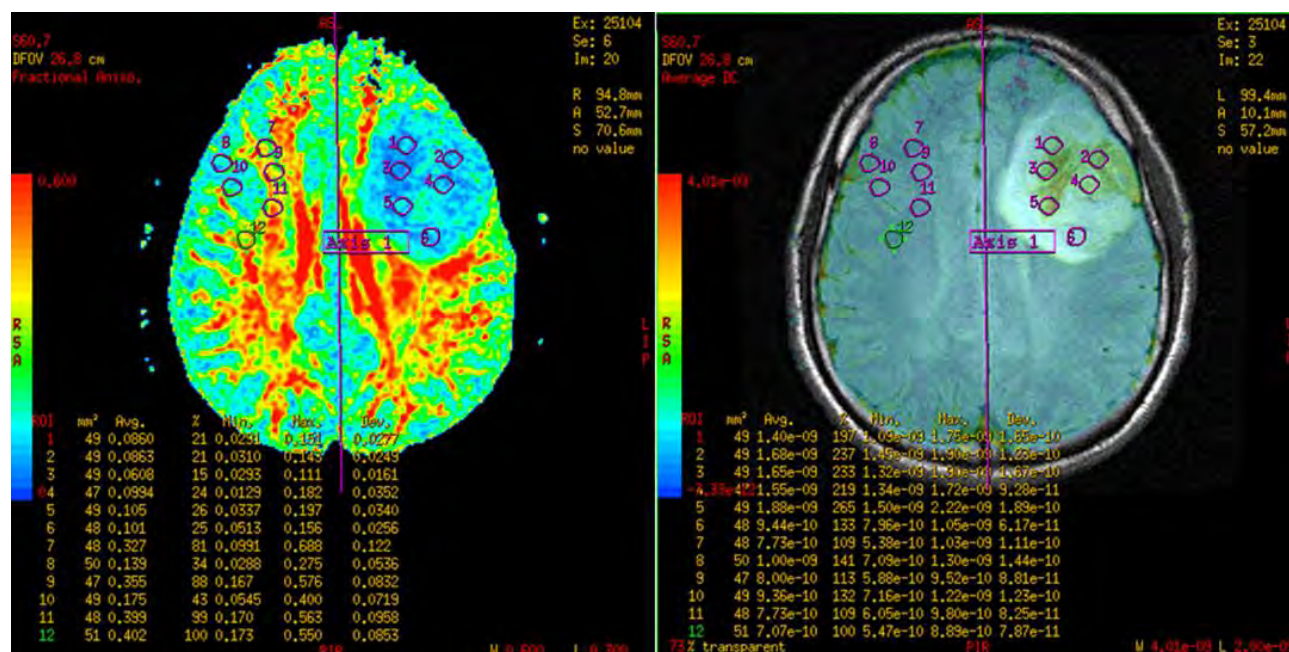
2.4 Ανάλυση δεδομένων

2.4.1 Ανώτερες τεχνικές μαγνητική τομογραφίας

Όλα τα δεδομένα των ανώτερων τεχνικών μαγνητικής τομογραφίας επεξεργάστηκαν σε σταθμό Advantage Linux της GE χρησιμοποιώντας το λογισμικό Functool (General Electric Healthcare).

Επεξεργασία δεδομένων διάχυσης DWI και DTI

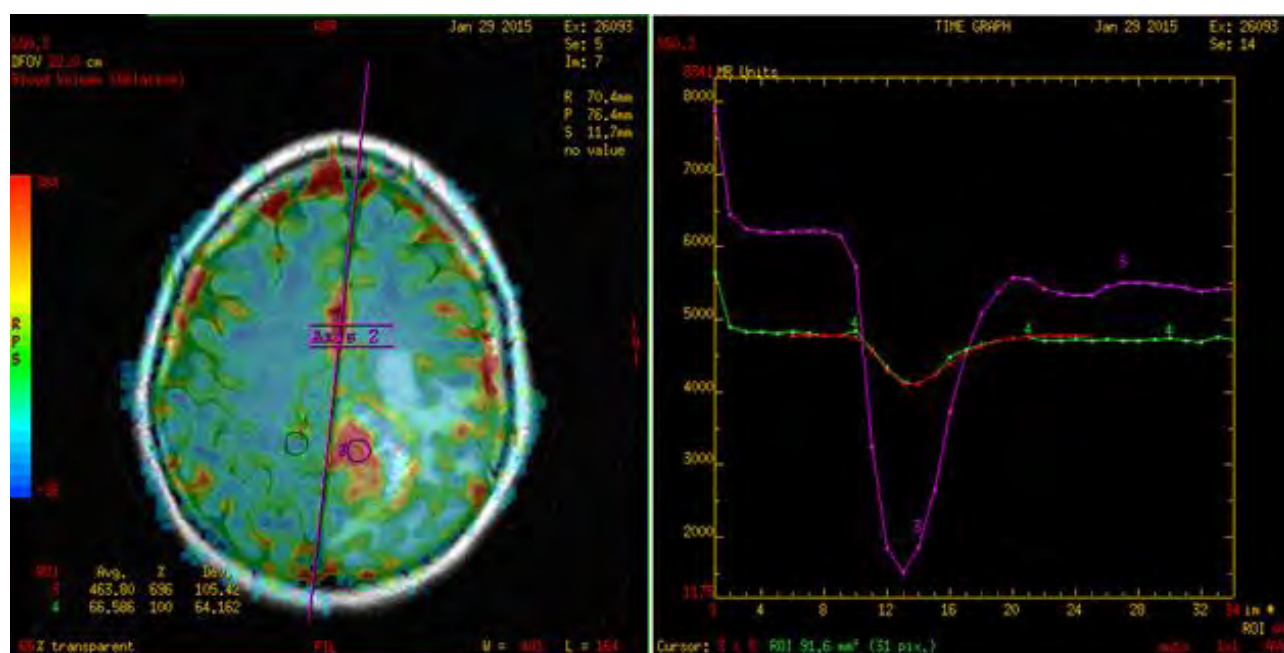
Από τα δεδομένα του DWI συστάθηκαν οι χρωματικοί χάρτες ADC ενώ από τα δεδομένα του DTI συστάθηκαν οι χρωματικοί χάρτες FA. Τα ROIs τοποθετήθηκαν χειροκίνητα στο εσωτερικό της εξεργασίας και στην αντιδιαμετρική φυσιολογική περιοχή κάθε εξεργασίας χρησιμοποιώντας εικόνες FLAIR T2-βαρύτητας και T1-βαρύτητας ως εικόνες αναφοράς για την καθοδήγηση της ακριβούς τοποθέτησης των ROIs. Τα ROIs είχαν μέγεθος 50mm^2 κατά προσέγγιση και τοποθετήθηκαν χειροκίνητα σε κάθε όγκο, αποφεύγοντας τις περιοχές με ανομοιογενή διάχυση. Στη συνέχεια καταγράφηκαν οι ελάχιστες τιμές ADC και οι μέγιστες τιμές FA από την κάθε εξεργασία.



Εικόνα 12: Χρωματικός παραμετρικός χάρτης FA και παραμετρικός χάρτης ADC. Διακρίνεται η τοποθέτηση των ROIs στο εσωτερικό της εξεργασίας και στην αντιδιαμετρική περιοχή.

Επεξεργασία δεδομένων αιμάτωσης CBV

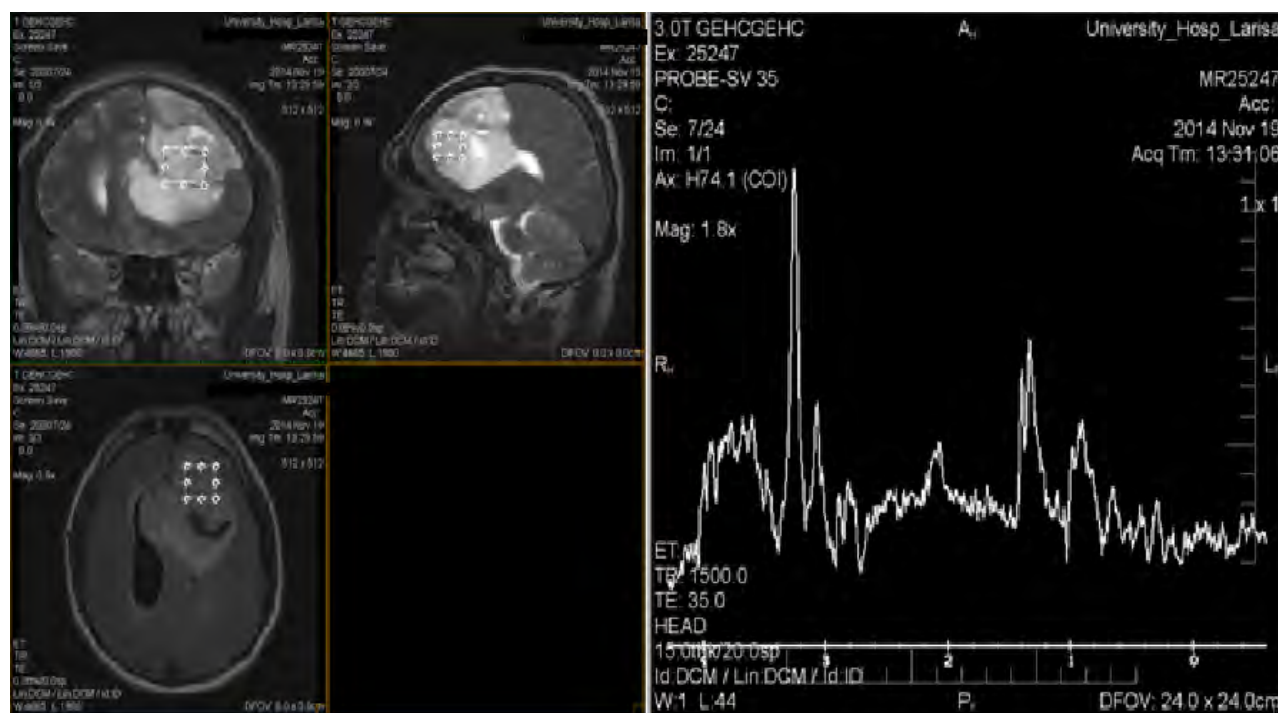
Για το DSC MRI, έγινε πρώτα διόρθωση για τα artifacts λόγω κίνησης στις εικόνες T2*-βαρύτητας με το λογισμικό BrainStat. Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν οι χάρτες του όγκου αίματος CBV χρησιμοποιώντας σαν εικόνες αναφοράς τις T2 ή T1-βαρύτητας μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού. Τα ROIs είχαν μέγεθος 50mm² κατά προσέγγιση και τοποθετήθηκαν χειροκίνητα σε κάθε όγκο, σε περιοχές με αυξημένη πρόσληψη σκιαγραφικού όπως φαίνεται στους χρωματικούς χάρτες CBV. Τοποθετήθηκαν επίσης αντίστοιχα ROIs στη λευκή ουσία του εγκεφάλου στο αντίθετο ημισφαίριο και υπολογίστηκε ο λόγος της μέγιστης πρόσληψης εντός της εξεργασίας προς την πρόσληψη στην αντιδιαμετρική πλευρά (λόγος Lesion/Normal) για τον καθορισμό του rCBV (relative cerebral blood volume).



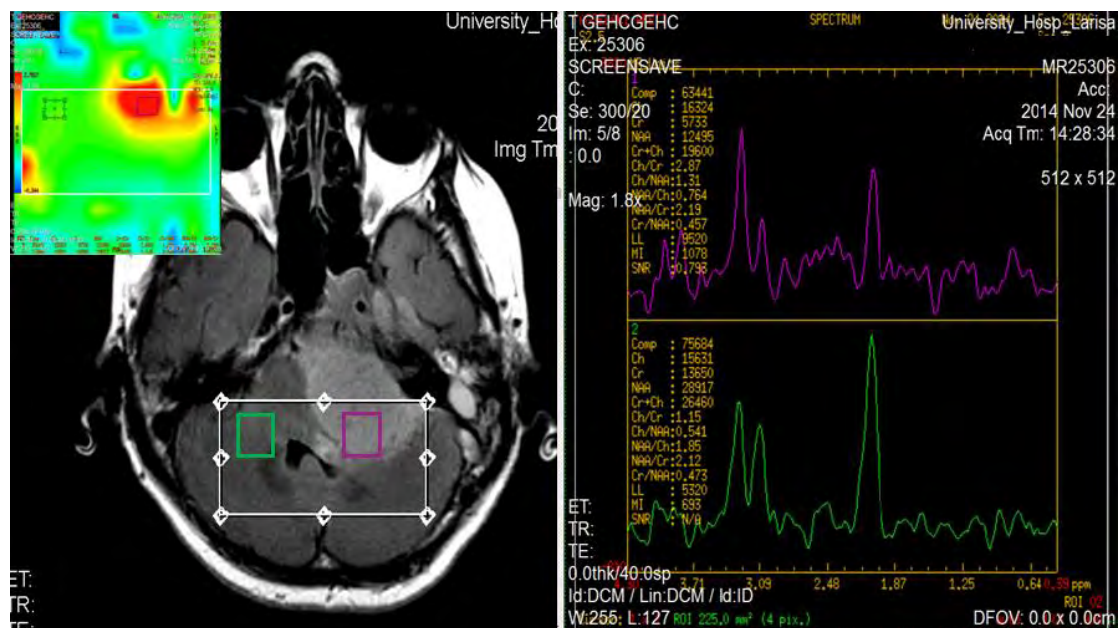
Εικόνα 13: Χρωματικός χάρτης CBV. Διακρίνονται τα ROIs εντός της εξεργασίας και στο αντιδιαμετρικό ημισφαίριο, καθώς και η καμπύλη αιμάτωσης.

Επεξεργασία φασματοσκοπικών δεδομένων

Τα φάσματα της single voxel spectroscopy τεχνικής για κάθε ασθενή αποκτήθηκαν από το εσωτερικό της βλάβης, χρησιμοποιώντας ως εικόνες υποβάθρου τις εγκάρσιες FLAIR T2-βαρύτητας ή FSE T2-βαρύτητας και τις οβελιαίες και στεφανιαίες εικόνες FSE T2-βαρύτητας. Η μετα-επεξεργασία των ακατέργαστων φασματικών δεδομένων περιελάμβανε τη διόρθωση της γραμμής βάσης του φάσματος και τη διόρθωση της φάσης και της συχνότητας του σήματος. Οι γκαουσιανές καμπύλες (Gaussian curves) προσαρμόστηκαν στις κορυφές των βασικών μεταβολιτών NAA, Cho, Cr, Lip και mI του κάθε φάσματος για τον προσδιορισμό της κορυφής. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι λόγοι των μεταβολιτών NAA/Cr, Cho/Cr και mI/Cr. Οι κορυφές των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέως αξιολογήθηκαν ποιοτικά στο εσωτερικό και την περιφέρεια της εξεργασίας αλλά και στην αντιδιαμετρική φυσιολογική περιοχή της κάθε εξεργασίας, στο φάσμα ελέγχου (cNA).



Εικόνα 14: Φάσμα single voxel τεχνικής ενός πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Στο εσωτερικό της βλάβης είναι χαρακτηριστική η αύξηση της Cho.



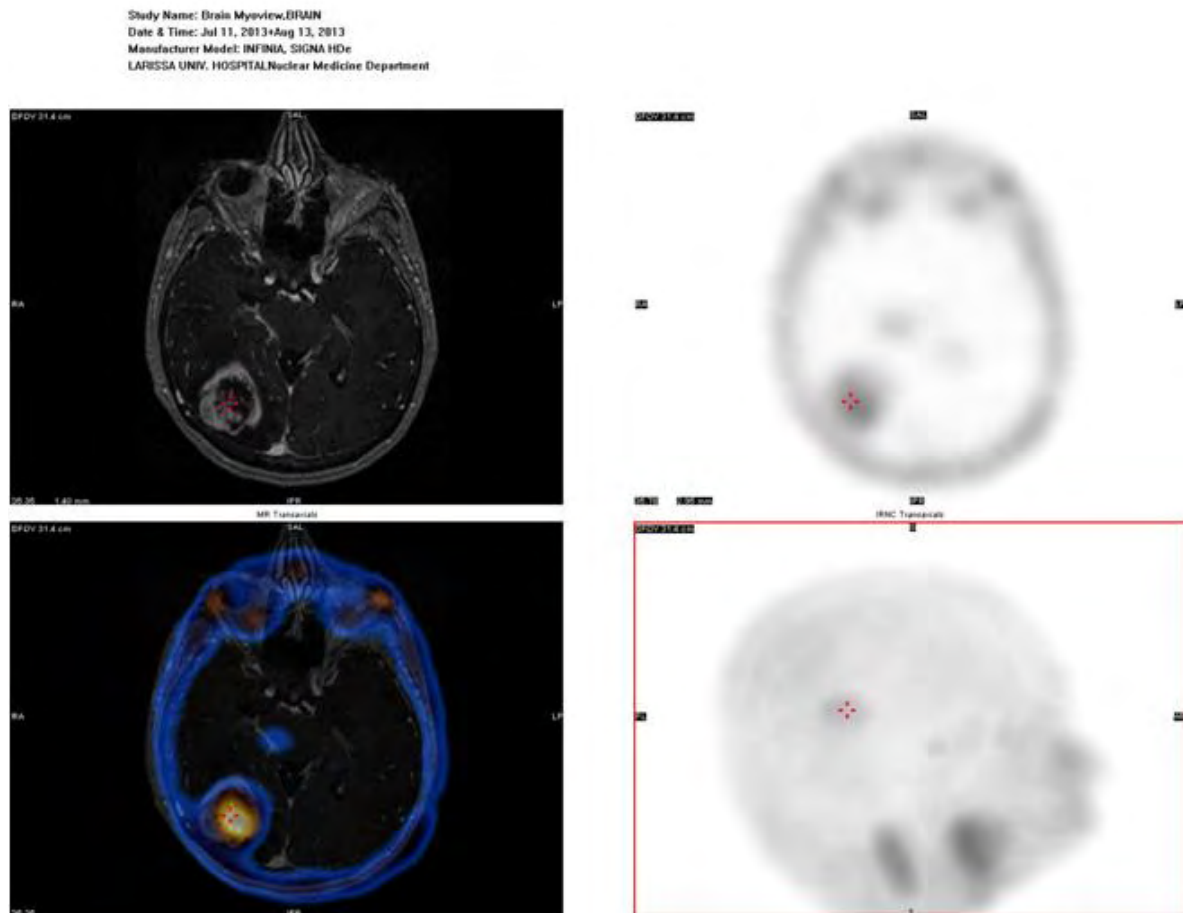
Εικόνα 15: 2D-CSI ενός μηνιγγιώματος. Φαίνονται οι περιοχές ενδιαφέροντος που έχουν επιλεγεί από το συνολικό ROI και τα αντίστοιχα φάσματά τους στα δεξιά της εικόνας.

2.4.2 ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου

Η μετα-επεξεργασία των εικόνων SPECT εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε σε σταθμό εργασίας GE με το λογισμικό Xeleris (General Electric Healthcare). Σε περιπτώσεις χαμηλής πρόσληψης ραδιοφαρμάκου ^{99m}Tc-Tetrofosmin και όπου ήταν τεχνικά εφικτό, έγινε fusion των πρώιμων εικόνων SPECT με εικόνες μαγνητικής τομογραφίας FLAIR T2-βαρύτητας ή FSE T1-βαρύτητας μετά από πρόσληψη σκιαγραφικού, προκειμένου να εντοπιστεί η έκταση και τα όρια της βλάβης. Στη συνέχεια καθορίστηκε ένα ROI χειροκίνητα στην εγκάρσια τομή με τη μέγιστη πρόσληψη ^{99m}Tc-Tetrofosmin των ανακατασκευασμένων δεδομένων. Η τοποθέτηση του ROI εντός της βλάβης έγινε προσεκτικά προκειμένου να περιληφθούν οι περιοχές με την υψηλότερη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου, ενώ ένα πανομοιότυπο ROI ελέγχου τοποθετήθηκε στην αντιδιαμετρικό ημισφαίριο του φυσιολογικού παρεγχύματος. Για την ακριβή τοποθέτηση του ROI, χρησιμοποιήθηκαν συνδυασμένες πληροφορίες από εικόνες FSE T2-βαρύτητας και T1-βαρύτητας μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού και από το SPECT εγκεφάλου, ή fusion εικόνων του SPECT εγκεφάλου και της MRI. Στη συνέχεια, επιλέχθηκαν τρεις διαδοχικές εγκάρσιες τομές με τη μέγιστη πρόσληψη ^{99m}Tc-

Tetrofosmin και ανακατασκευάστηκαν σε μία τομή. Στην ανακατασκευασμένη τομή η οποία αναδεικνύει το μέσο όρο πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου των επιλεγμένων τομών, εφαρμόστηκε η ίδια μέθοδος οριοθέτησης ROI στο εσωτερικό της εξεργασίας και στην αντιδιαμετρική περιοχή της. Τέλος καθορίστηκε ο λόγος του μέσου όρου της πρόσληψης του ^{99m}Tc -Tetrofosmin της εξεργασίας προς την πρόσληψη του αντιδιαμετρικού ROI στο φυσιολογικό παρέγχυμα (λόγος πρόσληψης Lesion/Normal) και στις δύο μεθόδους.

Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και στις καθυστερημένες εικόνες του ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT, τόσο στην οριοθέτηση του ROI όσο και στον υπολογισμό του λόγου πρόσληψης Lesion/Normal.



Εικόνα 16: Fusion πρώιμης εικόνας ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT και FSE T2-βαρύτητας ενός πολύμορφου γλοιβλαστώματος.

2.4.3 Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές (SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Το Student's t-test και η ανάλυση διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA) υπολογίστηκαν για τη σύγκριση των μέσων τιμών. Η διόρθωση κατά Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο στατιστικού σφάλματος τύπου I. Χρησιμοποιήθηκαν συντελεστές γραμμικής συσχέτισης του Pearson για να διερευνηθεί η συσχέτιση δύο συνεχών μεταβλητών. Η χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας δέκτη (receiver operating characteristic curves-ROC) χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η διακριτική ικανότητα των τιμών FA στους όγκους υψηλής κακοήθειας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα υπολογίστηκαν για βέλτιστες τιμές αποκοπής. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under curve-AUC) υπολογίστηκε επίσης. Όλες οι αναφερόμενες τιμές p είναι two-tailed. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε για τιμή $p < 0,05$ και οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS (έκδοση 19,0).

2.5 Αποτελέσματα

Το δείγμα περιελάμβανε 36 ασθενείς (17 άνδρες και 19 γυναίκες) με μέση ηλικία 52,8 έτη (SD=14,2). Το 55,6% των ασθενών είχαν πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (GBM), 25% μηνιγγίωμα (meningioma) και 13,9% μεταστατικό όγκο (metastases). Σε είκοσι οκτώ περιπτώσεις (77,8%) ο όγκος ήταν υψηλής κακοήθειας (Πίνακας 5). Οι διαφορές στις μεταβλητές απεικόνισης του ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT και των ανώτερων τεχνικών MRI μεταξύ όγκων χαμηλής και υψηλής κακοήθειας παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Μόνο οι τιμές FA βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ όγκων χαμηλής και υψηλής κακοήθειας, με τις εξεργασίες χαμηλής κακοήθειας να παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές FA. Διεξήχθη ανάλυση ROC προκειμένου να βρεθεί η βέλτιστη τιμή αποκοπής (cut-off value) της τιμής FA, ώστε να διαχωρίζει τους όγκους χαμηλής και υψηλής κακοήθειας. Η AUC ήταν 0,92 (95% CI: 0,82-1,00, $P < 0,001$) (Σχήμα 3). Η βέλτιστη τιμή αποκοπής για FA ήταν 0,11 με ευαισθησία 100,0% και ειδικότητα 82,1%.

Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά

	N (%)
Sex	
Women	19 (52.8)
Men	17 (47.2)
Age, mean (SD)	52.8 (14.2)
Diagnosis	
GBM	20 (55.6)
Meningioma	9 (25.0)
Metastases	5 (13.9)
Neurocytoma	1 (2.8)
Lymphoma	1 (2.8)
Grade	
High	28 (77.8)
Low	8 (22.2)

Οι τιμές ml/Cr έδειξαν σημαντική θετική συσχέτιση με τις τιμές NAA/Cr και Cho/Cr (Πίνακας 7). Έτσι, οι υψηλότερες τιμές ml/Cr σχετίζονται με υψηλότερες τιμές NAA/Cr και Cho/Cr. Επίσης, οι υψηλότερες τιμές ADC σχετίζονται σημαντικά με χαμηλότερες τιμές NAA/Cr και FA. Οι υψηλότερες τιμές rCBV έδειξαν σημαντική συσχέτιση με τις υψηλότερες τιμές SPECT (L/N), τόσο με τις πρώιμες όσο και με τις καθυστερημένες (Σχήματα 4 και 5). Επιπλέον, οι υψηλότερες πρώιμες τιμές SPECT συσχετίστηκαν σημαντικά με τις υψηλότερες καθυστερημένες τιμές SPECT.

Πίνακας 6: Διαφορές στις μεταβλητές απεικόνισης του ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT και των ανώτερων τεχνικών MRI μεταξύ όγκων χαμηλής και υψηλής κακοήθειας.

	Grade		P ⁺
	High	Low	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
MRS			
NAA/Cr	1.11 (0.19)	1.21 (0.32)	0.312
Cho/Cr	1.55 (0.50)	1.53 (0.57)	0.918
mI/Cr	1.00 (0.15)	1.00 (0.22)	0.967
DWI			
FA	0.08 (0.03)	0.18 (0.09)	<0.001
ADC (e-09)	1.60 (0.58)	1.23 (0.40)	0.101
DSC			
rCBV	4.36 (2.06)	4.86 (2.86)	0.565
SPECT			
EARLY(L/N)	5.47 (3.01)	5.23 (3.95)	0.852
LATE (L/N)	5.98 (3.37)	5.16 (4.42)	0.574

⁺Student's t-test

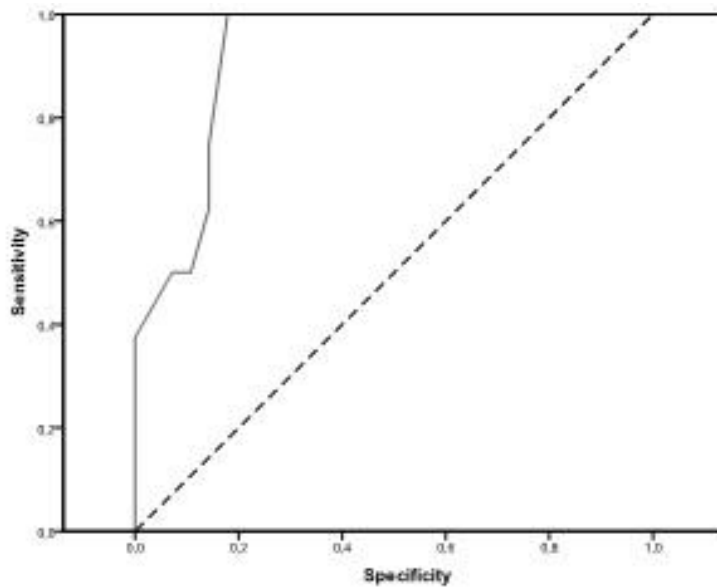
Οι διαφορές στις μεταβλητές απεικόνισης του ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT και των ανώτερων τεχνικών MRI σύμφωνα με τη διάγνωση παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις τιμές NAA/Cr, FA και ADC μεταξύ των διαγνώσεων. Ειδικότερα, μετά τη διόρθωση του Bonferroni, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με GBM είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές NAA/Cr σε σύγκριση με τις τιμές των μηνιγγιωμάτων και των μεταστάσεων. Επιπλέον, οι ασθενείς με μηνιγγίωμα

είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές FA σε σύγκριση με τους ασθενείς με GBM και με μεταστάσεις. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με μηνιγγίωμα είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ADC σε σύγκριση με τις τιμές των ασθενών με GBM και με μεταστάσεις.

Πίνακας 7: Συσχετισμός των μεταβλητών του ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT και των ανώτερων τεχνικών MRI.

	MRS			DWI		DSC	SPET	
	NAA/Cr	Cho/Cr	mI/Cr	FA	ADC (e-09)	rCBV	EARLY(L/N)	LATE (L/N)
MRS								
NAA/Cr	1.00	-0.10	0.48**	0.28	-0.38*	0.19	0.37*	0.08
Cho/Cr		1.00	0.33*	-0.01	0.05	0.13	-0.04	0.08
mI/Cr			1.00	0.11	-0.28	0.16	0.02	-0.06
DWI								
FA				1.00	-0.40*	-0.05	-0.04	-0.17
ADC (e-09)					1.00	-0.24	-0.23	-0.14
DSC								
rCBV						1.00	0.48**	0.47**
SPECT								
EARLY(L/N)							1.00	0.88***
LATE (L/N)								1.00

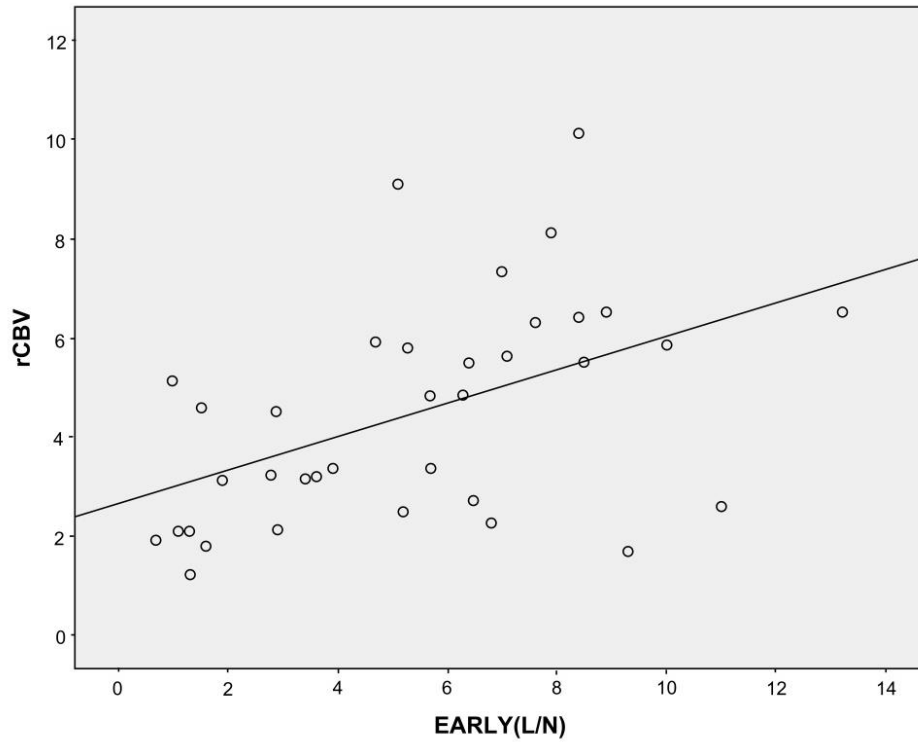
Η σύγκριση μεταξύ των λόγων πρόσληψης L/N μεταξύ των πρώιμων και καθυστερημένων εικόνων του ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT έδειξε ότι η πρόσληψη ραδιοφαρμάκου αυξήθηκε σημαντικά στις καθυστερημένες εικόνες στα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα ($P=0,018$). Αντίθετα, οι καθυστερημένες τιμές L/N δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές σε σύγκριση με τις πρώιμες τιμές στα μηνιγγιώματα ($P=0,125$) και τους μεταστατικούς όγκους ($P=0,247$).



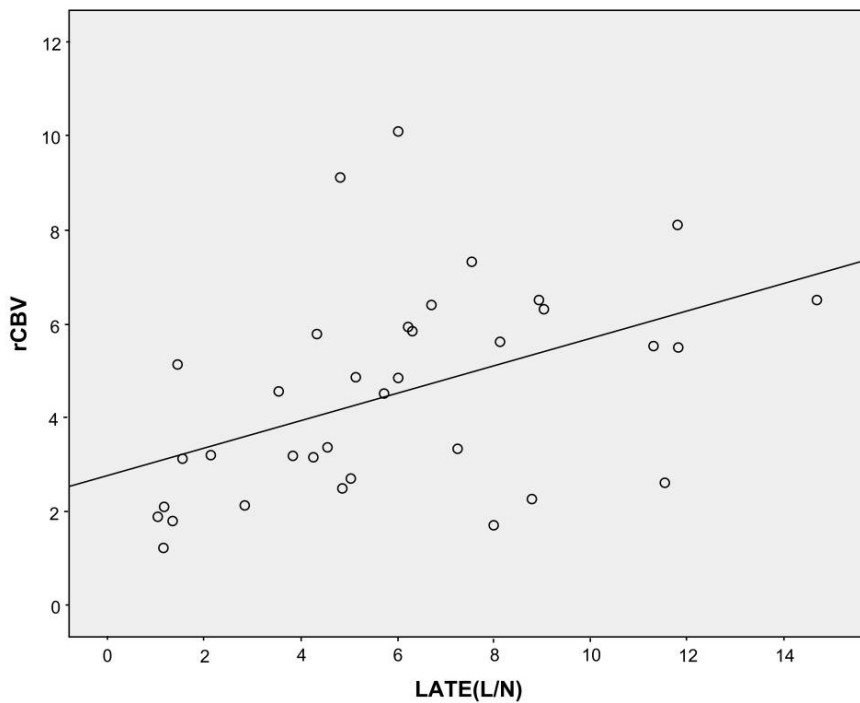
Σχήμα 3: ROC ανάλυση για την εύρεση της βέλτιστης τιμής αποκοπής (cut-off value) για την κλασματική ανισοτροπία FA.

Πίνακας 8: Διαφορές στις μεταβλητές των ανώτερων τεχνικών MRI και ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT ανάλογα με τη διάγνωση.

	Diagnosis			P ⁺	P ⁺⁺ GBM vs. Meningioma	P ⁺⁺ GBM vs. Metastases	P ⁺⁺ Meningioma vs. Metastases
	GBM	Meningioma	Metastases				
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)				
MRS							
NAA/Cr	1.05 (0.17)	1.29 (0.16)	1.31 (0.20)	0.002	0.005	0.021	>0.999
Cho/Cr	1.70 (0.50)	1.51 (0.54)	1.28 (0.23)	0.206	>0.999	0.274	>0.999
mI/Cr	1.01 (0.14)	1.03 (0.21)	1.03 (0.15)	0.907	>0.999	>0.999	>0.999
DWI							
FA	0.08 (0.03)	0.17 (0.09)	0.07 (0.02)	<0.001	<0.001	>0.999	0.005
ADC (e-09)	1.59 (0.55)	1.03 (0.25)	1.96 (0.54)	0.004	0.024	0.428	0.006
DSC							
rCBV	4.33 (1.68)	5.89 (2.99)	3.48 (1.78)	0.093	0.221	>0.999	0.145
SPECT							
EARLY(L/N)	5.23 (2.97)	7.14 (3.30)	4.50 (3.14)	0.219	0.393	>0.999	0.402
LATE (L/N)	6.32 (3.58)	6.47 (3.70)	4.10 (3.10)	0.429	>0.999	0.665	0.726



Σχήμα 4: Συσχετισμός του rCBV με τις τιμές SPECT των πρώιμων εικόνων.



Σχήμα 5: Συσχετισμός του rCBV με τις τιμές SPECT των καθυστερημένων εικόνων.

2.5 Συμπεράσματα

Στη μελέτη μας, παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του rCBV και της πρόσληψης ^{99m}Tc -Tetrofosmin τόσο στις πρώιμες όσο και στις καθυστερημένες εικόνες του SPECT εγκεφάλου, γεγονός που συμφωνεί με τα ευρήματα που αναφέρθηκαν σε προηγούμενες μελέτες. [96,142,28] Η πρόσληψη του ^{99m}Tc -Tetrofosmin εξαρτάται από την ροή αίματος στην περιφέρεια του όγκου και τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ο σχετικός όγκος αίματος (rCBV) που προκύπτει από την τεχνική διάχυσης DSC MRI βασίζεται επίσης στην αιμάτωση του όγκου και στην αγγειογένεση. [143] Έτσι, η πρόσληψη του ^{99m}Tc -Tetrofosmin και το rCBV μπορούν να ποσοτικοποιήσουν την νέο-αγγείωση του όγκου, η οποία σχετίζεται άμεσα με το βαθμό κακοήθειας σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες. [144,145] Οι Τομοί και συν. χρησιμοποίησαν το DSC MRI και το ^{99m}Tc -HSAD SPECT για να αξιολογήσουν το ακτινοθεραπευτικό αποτέλεσμα στους όγκους του εγκεφάλου. Η έρευνά τους έδειξε θετική συσχέτιση στους δείκτες του DSC MRI και του ^{99m}Tc -HSAD SPECT που περιγράφουν την αγγειογένεση των εγκεφαλικών όγκων, ενώ το DSC MRI παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ακτινοβολίας που δεν είναι διαθέσιμες με τη συμβατική μαγνητική τομογραφία. [115] Μελετώντας έναν μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, οι Alexiou και συν. διερεύνησαν τη χρήση του ^{99m}Tc -Tetrofosmin, του DTI και του DSC MRI για την ταξινόμηση των γλοιωμάτων. [96] Στη μελέτη τους αναφέρουν μια ισχυρή συσχέτιση του rCBV και του ADC με την πρόσληψη του ^{99m}Tc -Tetrofosmin καθώς και σημαντική συσχέτιση όλων των παραμέτρων με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Όλες οι τεχνικές διαφοροποίησαν σημαντικά τα χαμηλού βαθμού από υψηλού βαθμού γλοιώματα, ωστόσο οι συγγραφείς υπογράμμισαν ότι οι μετρήσεις του DSC MRI και του ^{99m}Tc -Tetrofosmin ήταν περισσότερο ενδεικτικές του βαθμού κακοήθειας. (96) Σε μια παρόμοια μελέτη, χρησιμοποιώντας τις ίδιες τεχνικές απεικόνισης για την ανίχνευση υποτροπής στα γλοιώματα υψηλής κακοήθειας, οι Alexiou και συν. ανέφεραν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του ^{99m}Tc -Tetrofosmin και του rCBV, ενώ οι δείκτες του DTI βρέθηκαν να είναι κατώτεροι στην ανίχνευση της υποτροπής του DSC MRI και του SPECT εγκεφάλου. [146]

Επιπλέον, στη μελέτη μας, τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα παρουσίασαν σημαντική αύξηση της πρόσληψης του ^{99m}Tc -Tetrofosmin στις καθυστερημένες εικόνες σε σύγκριση με τις πρώιμες, ενώ ο λόγος Lesion/Normal του ^{99m}Tc -Tetrofosmin δεν ήταν

σημαντικά διαφορετικός στις καθυστερημένες και πρώιμες εικόνες σε μηνιγγιώματα και μεταστατικούς όγκους. Οι Sun και συν. εξέτασαν μια μεγάλη ομάδα ασθενών με ^{201}Tl SPECT εγκεφάλου. Το υγιές δείγμα παρουσίασε μικρή πρόσληψη ραδιοφαρμάκου μόνο στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, ενώ τα αιματώματα εγκεφάλου παρουσίασαν υψηλή πρόσληψη ^{201}Tl στις πρώιμες εικόνες, αλλά η πρόσληψη μειώθηκε αξιοσημείωτα στις καθυστερημένες λήψεις (wash-out). Οι καλοήθειες αλλοιώσεις και οι χαμηλού βαθμού όγκοι παρουσίασαν σταθερή ή μικρή μείωση της πρόσληψης ^{201}Tl στις καθυστερημένες εικόνες, ενώ αντίθετα η πρόσληψη αυξήθηκε σε μεταστατικούς και υψηλής κακοήθειας όγκους. [147] Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τα αποτελέσματά μας και ενδεχομένως υποδεικνύουν ότι η έγκαιρη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου εξαρτάται από την αιμάτωση και τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού της βλάβης, αλλά η αύξηση της πρόσληψης σε καθυστερημένες εικόνες μπορεί να συνεπάγεται πρόσθετους μηχανισμούς σε κυτταρικό επίπεδο. Η διαμεμβρανική αντλία νατρίου-καλίου ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$) των κυττάρων και η περιεκτικότητα σε μιτοχόνδρια μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην κατακράτηση του ραδιοφαρμάκου. [148,38] Τα ραδιοφάρμακα επισημασμένα με ^{201}Tl και $^{99\text{m}}\text{Tc}$ παρουσιάζουν ομοιότητες όσον αφορά τον μηχανισμό πρόσληψης, συσσωρεύονται παθητικά σε κύτταρα που χαρακτηρίζονται από υψηλότερη μεταβολική δραστηριότητα. Δεδομένου ότι τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν υψηλότερη μιτοχονδριακή πυκνότητα και υψηλότερη διαμεμβρανική ηλεκτρική διαπερατότητα από τον περιβάλλοντα ιστό, τα συγκεκριμένα ραδιοφάρμακα προσλαμβάνονται πιο έντονα από κακοήθεις όγκους. [47,149] Επιπλέον, οι Jinnouchi και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η καθυστερημένη υψηλή πρόσληψη ^{201}Tl μπορεί να προβλέψει κακοήθεια στα μηνιγγιώματα, ενώ οι Kiyuya και συν. ανέφεραν ότι ο λόγος Lesion/Normal στις καθυστερημένες εικόνες του πολύμορφου του γλοιοβλαστώματος ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σύγκριση με το απόστημα εγκεφάλου. [150,151] Συνεπώς, η καθυστερημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στο SPECT εγκεφάλου δεν υποδεικνύει μόνο ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, αλλά ενδεχομένως να είναι ενδεικτική και για την κακοήθεια των εξεργασιών.

Τα ραδιοφάρμακα του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ έχουν χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση του ^{201}Tl για την αξιολόγηση του μεταβολισμού των εγκεφαλικών όγκων. [152,153] Τα ραδιοφάρμακα του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ είναι λιπόφιλα κατιονικά σύμπλοκα και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην ανίχνευση των όγκων. Οι Shibata και συν. συνέκριναν τη

διαγνωστική αξία του ^{201}Tl και του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT στη διάγνωση των γλοιωμάτων. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPECT με λήψη καθυστερημένων εικόνων αποτελεί την πιο αποδοτική επιλογή από άποψη κόστους αλλά και ακρίβειας. Ωστόσο, και οι δύο μέθοδοι SPECT μπορεί να παρουσιάσουν ψευδώς θετικά ή αρνητικά ευρήματα στη διάγνωση των γλοιωμάτων. [149]

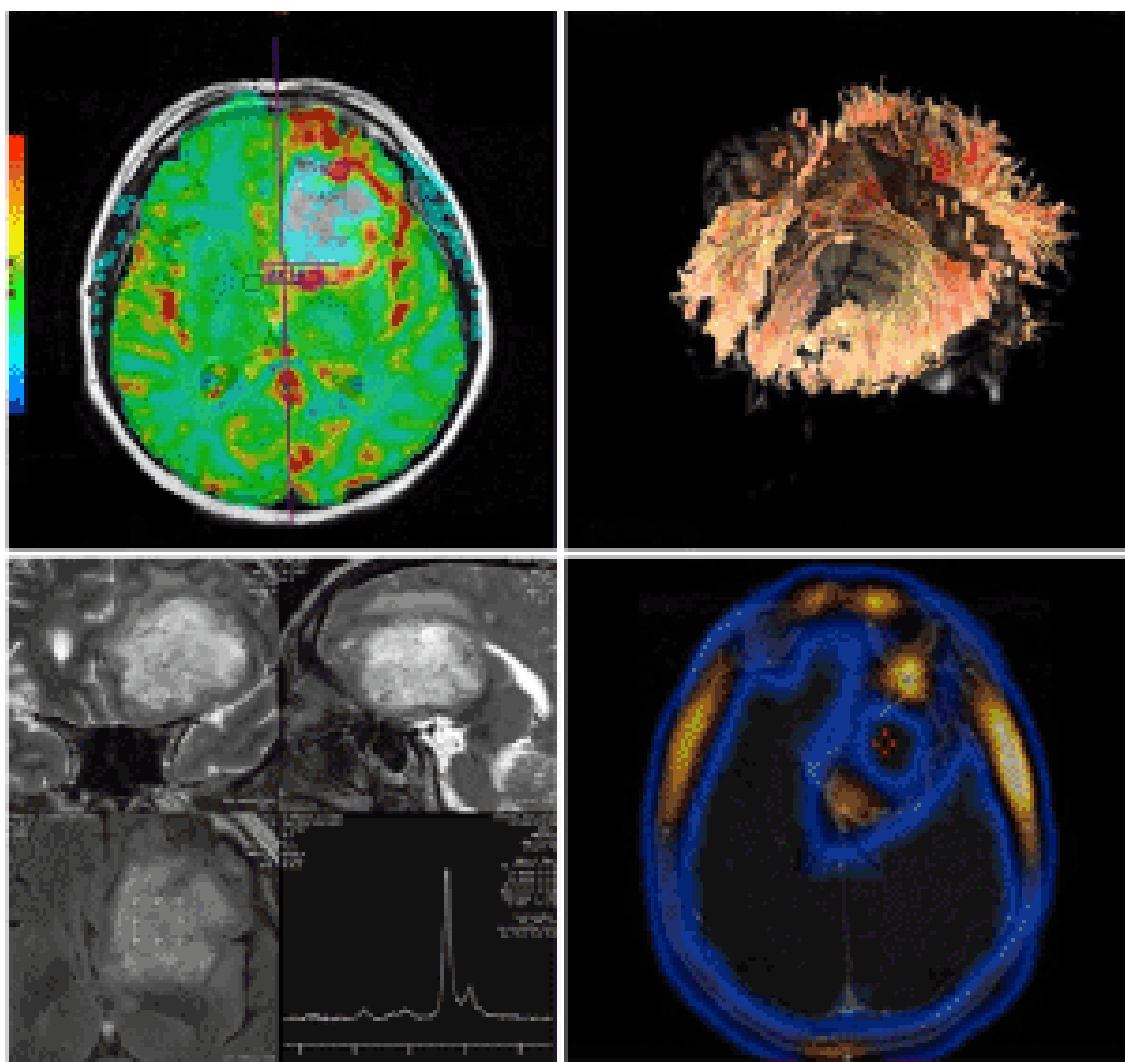
Στη μελέτη μας, τόσο οι πρώιμοι όσο και οι καθυστερημένοι λόγοι L/N $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin ήταν υψηλότεροι στις υψηλού κακοήθειας βλάβες (5,47 και 5,97 αντίστοιχα) σε σύγκριση με τις εξεργασίες χαμηλού βαθμού (5,23 και 5,16 αντίστοιχα). Ωστόσο, τα αποτελέσματα του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin SPECT μόνο δεν μπορούσαν να καθορίσουν το διαφορική διάγνωση. Το κύριο μειονέκτημα στη διαφοροποίηση των εξεργασιών με τις τεχνικές SPECT είναι η ετερογενής μορφή των κακοήθων όγκων, ειδικά των πολύμορφων γλοιοβλαστωμάτων και η παρουσία εσωτερικής νέκρωσης που οδηγεί σε ψευδώς αρνητική πρόσληψη ραδιοφαρμάκου. Επιπλέον, μερικοί καλοήθεις ενδοκρανιακοί όγκοι εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα της αντλίας νατρίου καλίου (Na^+/K^+ -ATPase) στην κυτταρική τους μεμβράνη μέσω άγνωστων μηχανισμών, οδηγώντας σε υψηλή πρόσληψη ραδιοφαρμάκου. [119] Επιπρόσθετα, τα ραδιοφάρμακα επισημασμένα με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ προσλαμβάνονται φυσιολογικά στις οφθαλμικές κόγχες, τους ρινοφαρυγγικούς ιστούς, την υπόφυση, την κρανιακή κάψα και το χοριοειδές πλέγμα και επομένως η ανίχνευση και οριοθέτηση μικρών βλαβών ειδικά στον εν τω βάθει κοιλιακό χώρο μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη. [154]

Όσον αφορά το ^1H MRS, υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο λόγο NAA/Cr μεταξύ των εξεργασιών. Το NAA αποτελεί ένδειξη της καλής λειτουργίας των κυττάρων και η μείωση του προκαλείται από οποιαδήποτε εκφυλιστική ή διηθητική διεργασία. [144] Η Cho, από την άλλη πλευρά, αυξάνεται με τη ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και την ταχεία κυτταρική διαίρεση. [155] Τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα χαρακτηρίζονται από σημαντικά μειωμένο NAA και αύξηση της κορυφής της Cho. [156] Στη μελέτη μας, τα GBMs έδειξαν αύξηση στον λόγο Cho/Cr και το NAA/Cr ήταν σημαντικά χαμηλότερο στα GBMs σε σύγκριση με τα μηνιγγιώματα και τους μεταστατικούς όγκους. Από την άλλη πλευρά, τόσο η πρώιμη όσο και η καθυστερημένη πρόσληψη Tetrofosmin ήταν χαμηλότερη στα GBMs (Early L/N=5,23 και Delayed L/N=6,32) και τους μεταστατικούς όγκους (Early L/N=4,50 και Delayed L/N=4,10) συγκριτικά με τα μηνιγγιώματα (Early L/N=7,14 και Delayed L/N=6,47). Εντούτοις, τα GBMs και οι μεταστάσεις με χαμηλότερη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου έδειξαν μια χαρακτηριστική

κορυφή λιπιδίων στο φάσμα $^1\text{H-MRS}$, που αποδεικνύει ότι η εσωτερική νέκρωση μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στο SPECT εγκεφάλου. Ενδεικτικά, στην εικόνα 17 απεικονίζεται μια γυναίκα ηλικίας 56 ετών με GBM, ο χάρτης rCBV και η fusion εικόνα $^{99\text{m}}\text{Tc-Tetrofosmin SPECT}$ και MRI δείχνουν υψηλή πρόσληψη γαδολινίου και υψηλή πρόσληψη ραδιοφαρμάκου αντίστοιχα στην περιφέρεια του όγκου και ελάχιστη πρόσληψη στο κέντρο του όγκου, ενώ το φάσμα $^1\text{H-MRS}$ δείχνει μια χαρακτηριστική κορυφή λιπιδίων εντός του όγκου. Επομένως, στο SPECT εγκεφάλου ένα ROI που περικλείει ολόκληρη την έκταση του όγκου μπορεί να μην είναι πάντοτε αντιπροσωπευτικό της κακοήθειας του όγκου, ειδικά στα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα, λόγω της νέκρωσης που μπορεί να περικλείουν.

Οι ασθενείς με μηνιγγίωμα είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές FA και αντίστοιχα σημαντικά χαμηλότερες τιμές ADC σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των GBM και των μεταστάσεων. Επιπλέον, οι τιμές FA βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ εξεργασιών χαμηλής και υψηλής κακοήθειας και η βέλτιστη τιμή αποκοπής (cut-off value) για το FA μετά από ROC ανάλυση ήταν 0,11. Η ομάδα των όγκων υψηλού βαθμού αποτελούνταν από GBM, μεταστατικούς όγκους και άτυπα μηνιγγιώματα, ενώ η ομάδα των νεοπλασμάτων χαμηλής κακοήθειας περιελάμβανε τυπικά μηνιγγιώματα, ένα λέμφωμα και ένα νευροκύτωμα. Η κλασματική ανισοτροπία (FA) περιγράφει το βαθμό κατεύθυνσης του νερού μέσα σε ένα voxel. [157] Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι τιμές ADC και FA μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτες κυτταρικής πυκνότητας, συμβάλλοντας στη μη επεμβατική ταξινόμηση των όγκων. [158] Οι υψηλής κακοήθειας όγκοι παρουσιάζουν ετερογένειες στο εσωτερικό τους με νεκρωτικές και κυστικές περιοχές που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της κατευθυντικότητας της διάχυσης του νερού, μια διαδικασία που αντανακλάται στη μείωση της τιμής FA. [144] Ωστόσο, προκύπτουν αντικρουόμενα ερευνητικά αποτελέσματα όσον αφορά τη χρήση του FA στην πρόβλεψη της κακοήθειας του όγκου ή της διαφοροποίησης των εξεργασιών. Οι Inoue και συν και οι Lee και συν. μελέτησαν τη χρήση του FA στην ταξινόμηση των γλοιωμάτων και ανέφεραν υψηλότερες τιμές FA στα γλοιώματα HG σε σύγκριση με τα γλοιώματα LG. [75,134] Από την άλλη πλευρά, οι τιμές FA επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, όπως η πυκνότητα και η σύνθεση των καρκινικών κυττάρων, η αγγειακή δομή και η δομή των νευρικών ινών, με αποτέλεσμα την αδυναμία διαφοροποίησης μεταξύ των εξεργασιών. [17]

Η μελέτη μας είχε αρκετούς περιορισμούς. Το δείγμα ασθενών ήταν περιορισμένο λόγω των απαιτητικών εξεταστικών πρωτοκόλλων τόσο των ανώτερων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας όσο και του SPECT εγκεφάλου, ιδίως όσον αφορά την ακινητοποίηση και τη συνεργασία των ασθενών. Επιπλέον, το δείγμα των εξεργασιών χαμηλού βαθμού περιελάμβανε μόνο 8 περιπτώσεις και συνεπώς δεν μπορούσαμε να εξάγουμε ένα εύρωστο αποτέλεσμα σε σχέση με τους όγκους υψηλής κακοήθειας (28 περιπτώσεις). Ωστόσο, εξ όσων γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αναλύει τη σχέση μεταξύ όλων των ανώτερων τεχνικών μαγνητικής τομογραφίας με το πρώιμο και καθυστερημένο ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου για τη διαφορική διάγνωση των όγκων.



Εικόνα 17: Γυναίκα 56 ετών με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα) ο χάρτης rCBV δείχνει υψηλή πρόσληψη σκιαγραφικού στην περιφέρεια του όγκου και ελάχιστη πρόσληψη στο κέντρο του όγκου β) η τρισδιάστατη δεσμιδογραφία δείχνει μετατόπιση και διάσπαση των νευρικών ινών εντός του όγκου γ) τεχνική μονού ογκοστοιχείου, στο φάσμα εντός του όγκου είναι χαρακτηριστική η κορυφή των λιπιδίων δ)fusion εικόνα ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου και MRI, αναδεικνύεται υψηλή πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στην περιφέρεια του όγκου και ελάχιστη πρόσληψη στο κέντρο του όγκου

3. Συζήτηση

Οι όγκοι του εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν μια τεράστια ομάδα εξεργασιών, που προέρχονται από διαφορετικά νευρωνικά κύτταρα και με διαφορετικούς βαθμούς κακοήθειας. [159] Παρά την τεχνολογική εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι διαφορετικοί όγκοι, είτε πριν είτε μετά τη θεραπεία, μπορεί να μοιράζονται παρόμοια διαγνωστικά ευρήματα, καθιστώντας τη διάγνωση/πρόγνωση μια δύσκολη διαδικασία. Η μαγνητική τομογραφία με χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας παραμένει η πρώτη επιλογή για την ανάδειξη των λεπτομερών μορφολογικών χαρακτηριστικών των εξεργασιών, αλλά παρουσιάζει αρκετούς περιορισμούς στη διάγνωση λόγω της αλληλοεπικάλυψης των ευρημάτων, όπως σε περιπτώσεις υποτροπής του όγκου και ακτινονέκρωσης μετά από ακτινοθεραπεία. Η κυτταροβρίθεια του όγκου, η αγγείωση, ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, τα μεταβολικά και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά είναι μερικά από τα πολλά χαρακτηριστικά που δεν μπορούν να αξιολογηθούν με τη συμβατική απεικόνιση, αλλά που είναι αναγκαία για την διαφορική διάγνωση των όγκων. Ως εκ τούτου, ο σχεδιασμός της βέλτιστης στρατηγικής αντιμετώπισης των όγκων και η ακριβής αξιολόγηση των επιδράσεων της θεραπείας, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ορθή εκτίμηση των προαναφερθέντων παραγόντων, έτσι ώστε να βελτιωθεί η ταξινόμηση και η διαφορική διάγνωση των εξεργασιών. [157]

Η φασματοσκοπία $^1\text{H-MRS}$ είναι μια μη επεμβατική τεχνική απεικόνισης που παρέχει σημαντικές *in vivo* μεταβολικές πληροφορίες, συμπληρώνοντας τα μορφολογικά ευρήματα από τη συμβατική μαγνητική τομογραφία. Η φασματοσκοπία αποδείχθηκε χρήσιμη στην ταξινόμηση γλοιομάτων χαμηλής και υψηλής κακοήθειας καθώς και στη διαφοροποίηση της υποτροπής του όγκου από τη νέκρωση προκαλούμενη από τη θεραπεία, αλλά θα πρέπει πάντα να θεωρείται ως συμπληρωματικό εργαλείο στη συμβατική μαγνητική τομογραφία για την κλινική εικόνα. [160] Επιπρόσθετα με το $^1\text{H-MRS}$, οι αιμοδυναμικές πληροφορίες που παρέχει το DSC-MRI έχουν ήδη αυξανόμενη χρήση στην αξιολόγηση των εγκεφαλικών εξεργασιών καθώς βοηθούν στην κατανόηση της αγγειογένεσης, μια διαδικασία που απαντάται σε υποξικές και ισχαιμικές καταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά αποτελεί κι ένα πολύ σημαντικό παράγοντα στους κακοήθεις πρωτοπαθείς όγκους. Η νεοπλασματική αγγειογένεση οδηγεί σε δομικά ανώμαλα αγγεία τα οποία με τη σειρά τους αναπτύσσουν αυξημένη μακρο- και μικροαγγειακή συστολή σε σύγκριση με τον υγιή

εγκεφαλικό ιστό. [4] Αυτή η αυξημένη αιμάτωση οδηγεί σε αύξηση του σχετικού όγκου εγκεφαλικού αίματος (rCBV), το οποίο έχει συσχετιστεί άμεσα με την κακοήθεια του όγκου, διευκολύνοντας έτσι την πρόβλεψη της εξέλιξης της εγκεφαλικής βλάβης. [161] Το DWI και το DTI εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο έντονης έρευνας. Το DWI έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας βιοδείκτης για την εκτίμηση της επιθετικότητας του όγκου και της πρώιμης ανταπόκρισης των νεοπλασμάτων στη θεραπεία, καθώς ανιχνεύει την μικροδομή του ιστού και τις αλλαγές στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας. Η εξέλιξη του DWI, το DTI, έχει τη δυνατότητα να δώσει μια πλήρη εικόνα της νευρωνικής αρχιτεκτονικής, καθώς τα μόρια νερού διαχέονται διαφορετικά κατά μήκος των ιστών ανάλογα με τον τύπο, την ακεραιότητα και την παρουσία εμποδίων, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τον προσανατολισμό της διάχυσης και την ποσοτική ανισοτροπία. [162,163] Η ενσωμάτωση των προαναφερθέντων εξελιγμένων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη μορφολογία, τον βαθμό αγγείωσης και τη ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς και τη μικροδομή και τις μεταβολικές αλλαγές των εξεργασιών, έδωσε την ευκαιρία στους νευροακτινολόγους να συνδυάσουν σημαντικούς βιοδείκτες για την εκτίμηση της κακοήθειας. Ωστόσο, οι τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας αντιμετωπίζουν ακόμα αρκετούς περιορισμούς στην εκτίμηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και συνεπώς στον χαρακτηρισμό των ενδοκρανιακών όγκων καθώς και στη διαφοροποίηση μεταξύ της υποτροπής των όγκων και της νέκρωσης προκαλούμενη από την ακτινοθεραπεία.

Ως εκ τούτου, η εισαγωγή της πυρηνικής ιατρικής που παρέχει πληροφορίες για τη λειτουργία αλλά και τα μεταβολικά χαρακτηριστικά των βλαβών έχει μεγάλη σημασία στην κλινική αξιολόγηση των ενδοκρανιακών αλλοιώσεων. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι η πλέον σύγχρονη απεικονιστική τεχνική της πυρηνικής ιατρικής, καθώς παρουσιάζει υψηλότερη χωρική ανάλυση και υψηλότερη ακρίβεια και ευαισθησία σε σύγκριση με το SPECT. Επιπλέον, το PET παρουσιάζει βελτιωμένη ποιότητα εικόνας, μικρότερο χρόνο σάρωσης και σάρωση πολλαπλών πεδίων προβολής. Παρόλο που το SPECT παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα, όπως εικόνες χαμηλής ανάλυσης επιρρεπείς σε ψευδενδείξεις (artifacts) και μεγαλύτερους χρόνους σάρωσης σε σύγκριση με το PET, είναι μια καλά καθιερωμένη τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην κλινική ρουτίνα από τη δεκαετία του 1990. Επιπλέον, η εγκατάσταση SPECT απαιτεί πολύ χαμηλότερο κόστος και τα ραδιοφάρμακα SPECT

προσφέρουν ευρύτερη διαθεσιμότητα. Από την άλλη πλευρά, η χρήση του PET είναι ακόμη περιορισμένη καθώς η τοποθέτησή του απαιτεί πολύ υψηλό κόστος και ο μικρός φυσικός χρόνος ημιζωής των ραδιοφαρμάκων PET (π.χ. C^{11} , FLT) καθιστούν δύσκολη τη διανομή τους σε απομακρυσμένα νοσοκομεία ή διαφορετικά απαιτούν την εγκατάσταση ενός μικρού κυκλοτρονίου (baby-cyclotron). [164] Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε απεικονιστικής τεχνικής, το SPECT θα διατηρήσει τη θέση του στην κλινική διάγνωση, καθώς είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος με αποδεδειγμένα αποτελέσματα.

Η νευρο-απεικόνιση έχει εξελιχθεί σε μια πολυπαραμετρική αξιολόγηση που ενσωματώνει μορφολογικές ανωμαλίες με αιμοδυναμική, μικροδομή των ιστών και κυτταρικό μεταβολισμό. Ως εκ τούτου, η συμβατική μαγνητική τομογραφία και οι ανώτερες τεχνικές της σε συνδυασμό με τις λειτουργικές πληροφορίες της πυρηνικής ιατρικής παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαφορική διάγνωση ενδοκρανιακών εξεργασιών, προκειμένου να παράσχουν το κατάλληλο σχήμα θεραπείας στον ασθενή καθώς και την αξιολόγηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

Στην παρούσα διατριβή αξιολογήσαμε τις ανώτερες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας καθώς και τη συνεισφορά του ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT στη διαφορική διάγνωση των εγκεφαλικών όγκων. Τα αποτελέσματα των ανώτερων τεχνικών MRI έχουν ερευνηθεί εκτενώς στα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα και κάθε μια τεχνική, συνδυαζόμενη πάντα με τις ακολουθίες της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας, έχει αποδείξει την συμβολή της στην τελική διάγνωση.

Το SPECT εγκεφάλου από την άλλη πλευρά έχει δώσει μέχρι στιγμής διαφορούμενα αποτελέσματα σχετικά με τη συνεισφορά του στην διαφορική διάγνωση των νεοπλασμάτων και τον προσδιορισμό του βαθμού κακοήθειας. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στα εγγενή προβλήματα που παρουσιάζουν τα ραδιοφάρμακα του SPECT κατά την πρόσληψή τους, όπως είναι η φυσιολογική τους συγκέντρωση στις οφθαλμικές κόγχες, τους ρινοφαρυγγικούς ιστούς, την υπόφυση, το κρανίο και το χοριοειδές πλέγμα. Η συγκέντρωση αυτή του ραδιοφαρμάκου σε φυσιολογικές δομές μπορεί αφενός να δυσχεραίνει την ανίχνευση μικρών βλαβών, ειδικά στον εν τω βάθει κοιλιακό χώρο και αφετέρου η οριοθέτηση των εξεργασιών που εφάπτονται σε αυτές τις δομές να είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα λανθασμένες μετρήσεις στο λόγο πρόσληψης (Lesion/Normal) της εξεργασίας καθώς

προσμετράται ενδεχομένως και μέρος της πρόσληψης στις φυσιολογικές δομές. Επιπλέον, ένα βασικό μειονέκτημα στη διαφοροποίηση των εξεργασιών με τις τεχνικές SPECT είναι η ενδογενής ετερογένεια των κακοήθων όγκων, ειδικά των πολύμορφων γλοιοβλαστωμάτων, που μπορεί να εμφανίζουν περιοχές αιμορραγίας, οιδήματος, κυστικών μορφωμάτων και κυρίως εσωτερικής νέκρωσης που οδηγεί σε ψευδώς αρνητική πρόσληψη ραδιοφαρμάκου. Για τους παραπάνω λόγους, η αξιολόγηση μόνο του δείκτη πρόσληψης (Lesion/Normal), βασισμένο σε ROI το οποίο περικλείει όλη την έκταση της εξεργασίας, μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Αντίθετα, η ποιοτική αξιολόγηση της εικόνας SPECT είναι ενδεχομένως πιο σωστή προσέγγιση, καθώς πρέπει να αξιολογηθεί τόσο ο συνολικός δείκτης πρόσληψης, όσο και οι ετερογένειες στην πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο εσωτερικό της εξεργασίας και στην περιφέρειά της.

Από την άλλη πλευρά, η έρευνά μας έδειξε ότι η καθυστερημένη κατακράτηση του ραδιοφαρμάκου μπορεί να αποτελεί ένδειξη κακοήθειας. Η πρόσληψη του ^{99m}Tc -Tetrofosmin από τους εγκεφαλικούς όγκους εξαρτάται από τη ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς και τη μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων. Το ^{99m}Tc -Tetrofosmin συγκεντρώνεται ενδοκυττάρια και ένα μέρος του παραμένει στα μιτοχόνδρια. Δεδομένου ότι οι κακοήθεις όγκοι σχετίζονται με αυξημένη μιτοχονδριακή λειτουργία, η αύξηση της πρόσληψης του ^{99m}Tc -Tetrofosmin στις καθυστερημένες εικόνες είναι ενδεχομένως ένδειξη κακοήθειας.

Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε ότι οι καθυστερημένες εικόνες σε σύγκριση με τις πρώιμες εικόνες του ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT εγκεφάλου μπορούν να συνεισφέρουν στη διαφορική διάγνωση μεταξύ χαμηλής και υψηλής κακοήθειας όγκων, ειδικά όταν συνδυάζονται με τις εξελιγμένες τεχνικές MRI.

Τέλος, πρέπει να επισημάνουμε ότι καμία μεμονωμένη τεχνική δεν επιτυγχάνει 100% ειδικότητα και ευαισθησία και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων εξακολουθεί να βασίζεται στην υγιή κλινική κρίση.

4. Μελλοντικοί στόχοι

Με την ανάπτυξη όλων των προαναφερθέντων νέων τεχνικών διάγνωσης, αυξάνεται ο όγκος των διαγνωστικών πληροφοριών, ο οποίος τελικά δεν είναι εύκολα διαχειρίσιμος από το ιατρικό προσωπικό. Οι τεχνικές απεικόνισης στη μαγνητική τομογραφία έχουν εξελιχθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια. Η μαγνητική τομογραφία δεν προσφέρει πλέον μόνο ανατομικές πληροφορίες αλλά παρέχει ποσοτικοποιημένες πληροφορίες (αιμοδυναμικές, μεταβολικές, μορφολογικές) μέσω των ανώτερων τεχνικών. Αυτός ο μεγάλος αριθμός ποσοτικών-αριθμητικών δεδομένων των εξελιγμένων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας αλλά και των τεχνικών της πυρηνικής ιατρικής, που δύναται να βοηθήσει στη διάγνωση των νεοπλασμάτων, συνήθως μένει αναξιοποίητος κατά την κλινική ρουτίνα. Ο λόγος αυτής της παράληψης είναι ότι η ανάλυση και η αξιολόγηση αυτών των πολυπαραγοντικών δεδομένων είναι χρονοβόρα διαδικασία, απαιτεί ειδικές γνώσεις κι έτσι δεν είναι ακόμα εφαρμόσιμη πρακτική στην κλινική ρουτίνα.

Για το λόγο αυτό, μια αυτοματοποιημένη διαδικασία αξιολόγησης αυτών των δεδομένων η οποία έχει τη δυνατότητα να αναλύσει και να συσχετίσει πολλά αποτελέσματα με στατιστικά μοντέλα, μπορεί να διευκολύνει ουσιαστικά την κλινική αξιολόγηση. [165] Συγκεκριμένα, οι αλγόριθμοι αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition algorithms) μπορούν να βοηθήσουν ιδιαίτερα προς αυτήν την κατεύθυνση. Η αναγνώριση προτύπων (Pattern Recognition) είναι ένα επιστημονικό πεδίο με στόχο την ανάπτυξη αλγορίθμων για την αυτοματοποιημένη απόδοση κάποιας τιμής ή διακριτικού στοιχείου σε εισαγόμενα δεδομένα, συνήθως κωδικοποιημένα ως αλληλουχίες αριθμών. Κατ' αυτόν τον τρόπο, τα δεδομένα αυτόματα ταξινομούνται σε κατηγορίες ή διαχωρίζονται σε ομάδες με βάση κάποια κριτήρια, ακόμα και υπό την παρουσία θορύβου ο οποίος δυσκολεύει την αναγνώριση, ωθώντας συνήθως τα δεδομένα να μοιάζουν περισσότερο τυχαία απ' όσο πραγματικά είναι. Ενσωματώνοντας μηχανές μάθησης σε ένα σύστημα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων (clinical decision support system-CDSS) τα δεδομένα των ανώτερων τεχνικών της μαγνητικής τομογραφίας και της πυρηνικής ιατρικής, μπορούν να γίνουν μέρος της κλινικής αξιολόγησης. [166] Τα συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων είναι σε θέση να αντιμετωπίζουν πληθώρα δεδομένων, να αυτοματοποιούν διαδικασίες, να μειώνουν συστηματικά σφάλματα αλλά και την υποκειμενικότητα του εκάστοτε ιατρού-διαγνώστη. [163] Η πιο σημαντική πτυχή στη δημιουργία ενός CDSS είναι η δυνατότητά του να παρέχει υψηλή ακρίβεια και ταυτόχρονα ικανότητα

γενίκευσης στη διαδικασία ταξινόμησης των νεοπλασμάτων κι επίσης να επιτρέπει στους ιατρούς οι οποίοι δεν έχουν ειδικές γνώσεις στις ανώτερες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας και της πυρηνικής ιατρικής να εκπαιδευτούν στις νέες τεχνικές και να είναι σε θέση να διακρίνουν μεταξύ των διαφορετικών τύπων νεοπλασμάτων. [167]

5. Αξιολόγηση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου με DTI πριν και μετά από ολοκρανιακή ακτινοθεραπεία

5.1 Εισαγωγή

Η ολοκρανιακή ακτινοθεραπεία (whole brain irradiation-WBI) αποτελεί βασική θεραπεία τόσο σε ασθενείς με διεγνωσμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις όσο και σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ως προφυλακτική ακτινοβολία του εγκεφάλου (prophylactic cranial irradiation-PCI). [168]

Ο τρόπος ακτινοβολίας στο WBI και το PCI είναι παρόμοιος, το πεδίο ακτινοβολίας περιλαμβάνει ολόκληρο τον εγκέφαλο και το εγκεφαλικό στέλεχος, μέχρι τη βάση του κρανίου (foramen magnum) ή μέχρι τον πυθμένα του πρώτου ή του του δεύτερου αυχενικού σπονδύλου. Η ομοιόμορφη δόση ακτινοβολίας χορηγείται συνήθως με δύο αντίθετα πλάγια πεδία και συχνά χρησιμοποιούνται μπλοκ μολύβου για την προστασία των φακών των οφθαλμών. [169] Αν και αρχικά θεωρήθηκε αποτελεσματική και ελάχιστα τοξική θεραπεία, το WBI έχει βελτιωθεί και τροποποιηθεί πολλές φορές κατά τη διάρκεια της εξέλιξής του, από τις αρχές του στη δεκαετία του 1950, όπου χορηγήθηκαν διάφορες δόσεις ακτινοβολίας και κλασματοποιήσεις κατά περίπτωση χωρίς να λαμβάνεται αρχικά υπόψη η αποφυγή ακτινοευαίσθητων εγκεφαλικών δομών. Μέχρι τη δεκαετία του 1970, το WBI είχε γίνει μια βασική θεραπεία για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις. Παρόλο που κάποιες από τις χρήσεις του τώρα αντικαθίστανται από τη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, παραμένει επικουρική τεχνική σε πολλές περιπτώσεις, ενώ χρησιμοποιείται ακόμα ως βασική θεραπεία σε ασθενείς με εκτεταμένες μεταστάσεις στον εγκέφαλο. [168]

Ο βασικός λόγος που εφαρμόζεται η ολοκρανιακή ακτινοβολία του εγκεφάλου τόσο στις εγκεφαλικές μεταστάσεις αλλά και προφυλακτικά στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, είναι η υποβοήθηση στη φαρμακευτική αγωγή. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (BBB) απαγορεύει τη διέλευση μακρομορίων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, προστατεύοντας αποτελεσματικά τον εγκέφαλο από επιβλαβείς ουσίες όπως τοξίνες και βακτήρια, αλλά επιτρέπει τη διέλευση ουσιών όπως το οξυγόνο. Με αυτόν τον τρόπο, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός βοηθά στη διατήρηση ενός αποστειρωμένου και ασφαλούς περιβάλλοντος για τη φυσιολογική λειτουργία του

εγκεφάλου. [170] Τα αντι-νεοπλασματικά, κυτταροστατικά φάρμακα δεν διαπερνούν φυσιολογικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. [171] Πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ώστε να επιτρέψει την πετυχημένη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. [172] Ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός μπορεί να ανακάμψει τουλάχιστον εν μέρει μέσα σε λίγους μήνες. [173] Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, η πλειοψηφία των μελετών προτείνει ότι η ακτινοθεραπεία πρέπει να προηγείται της χημειοθεραπείας έτσι ώστε να προκληθεί η ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, διευκολύνοντας μια επαρκή ποσότητα κυτταροστατικών φαρμάκων να φτάσει στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Η δόση ακτινοβολίας που προτείνεται πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας είναι 20-30 Gy. [172,173]

5.2 Ολοκρανιακή ακτινοβολία εγκεφάλου στις εγκεφαλικές μεταστάσεις

Οι μεταστάσεις του εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν μια σημαντική αιτία θνησιμότητας στους καρκινοπαθείς. Οι συνηθέστεροι πρωτογενείς όγκοι που ευθύνονται για εγκεφαλικές μεταστάσεις στους ενήλικες θεωρούνται ο καρκίνος του πνεύμονα και του μαστού. [168] Πρόσφατα, όμως, δύο μεγάλες μελέτες διαπίστωσαν ότι οι πιο κοινοί όγκοι που σχετίζονται με εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι, κατά φθίνουσα σειρά, ο καρκίνος του πνεύμονα, το κακοήθες μελάνωμα, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ο καρκίνος του μαστού και του παχέος εντέρου. [174,175]

Η θεραπευτική αντιμετώπιση για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις περιλαμβάνει την ολοκρανιακή ακτινοβολία του εγκεφάλου (WBI), τη στερεοτακτική ακτινοχειρουργική, τη χειρουργική εκτομή ή κάποιο συνδυασμό των τριών. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης μετά το WBI συσχετίζεται έντονα με την ηλικία του ασθενούς, τον αριθμό και την θέση των μεταστάσεων και γενικά κυμαίνεται από 3 έως 6 μήνες. [176] Η ολοκρανιακή ακτινοβολία (WBI) ως θεραπεία των εγκεφαλικών μεταστάσεων είναι αποδεκτή ως η κύρια θεραπευτική μέθοδος όσον αφορά την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ειδικά όταν ο πρωτογενής όγκος είναι εξωκρανιακός. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα σχήματα θεραπείας, με συνηθέστερα τη χορήγηση 30Gy σε

10 συνεδρίες και 20Gy σε 5 συνεδρίες για την αντιμετώπιση των εγκεφαλικών μεταστάσεων, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί κάποια κλασματοποίηση ανώτερη από τις άλλες. Ωστόσο η εφάπαξ χορήγηση δόσης 10Gy έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μεγαλύτερη τοξικότητα στον εγκέφαλο. [177]

5.3 Προφυλακτική ακτινοβολήση εγκεφάλου σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Εκτός από την πρόκληση ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ένας άλλος βασικός λόγος της εφαρμογής της προφυλακτικής ακτινοβολήσης του εγκεφάλου (prophylactic cranial irradiation-PCI) είναι για να εξαλείψει τις μικροσκοπικές αποθέσεις του μεταστατικού όγκου εντός του εγκεφάλου ή/και του εγκεφαλικού στελέχους πριν εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα. Χωρίς την προφυλακτική ακτινοβολήση του εγκεφάλου, περισσότερο από το 60% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα τελικά θα αναπτύξουν κλινικά ανιχνεύσιμες ή συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις στην πορεία της νόσου τους, ενώ η προφυλακτική ακτινοβολήση μειώνει αυτό το ποσοστό στο 20%. [178]

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα σχήματα δόσης και κλασματοποίησης, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί ξεκάθαρα η ανωτερότητα κάποιου σχήματος έναντι των άλλων. [179] Μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι δεν υπήρξε σημαντική μείωση στον αριθμό των εγκεφαλικών μεταστάσεων με χορήγηση 36Gy σε 18 συνεδρίες έναντι 25Gy σε 10 συνεδρίες, ενώ η συνολική επιβίωση ήταν χειρότερη λόγω ασαφών αιτιών στο σχήμα της υψηλότερης δόσης. [179] Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση 25Gy σε 10 συνεδρίες πρέπει να παραμείνει το πρότυπο σχήμα θεραπείας στην προφυλακτική ακτινοβολήση εγκεφάλου. [179] Στην αντιμετώπιση τόσο του περιορισμένου όσο και του εκτεταμένου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, η χρήση της PCI έχει οδηγήσει σε στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (overall survival-OS). [180]

Δεδομένου ότι αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο για νευροψυχολογικές ασθένειες από πολλαπλές αιτίες όπως ηλικιακής εγκεφαλικής ατροφίας, προϋπάρχουσας εγκεφαλοαγγειακής νόσου, άγχους, αλλά έχουν συνήθως υποβληθεί και σε

χημειοθεραπεία, υπάρχει διαμάχη σχετικά με την έκταση στην οποία η PCI συμβάλλει στις παρατηρούμενες νευρογνωστικές διαταραχές. [180] Ωστόσο, με την αύξηση στη μέση συνολική επιβίωση καθώς και την αύξηση στον αριθμό των μακροχρόνιων επιζώντων, θα προσδιοριστεί σαφέστερα η συμβολή της PCI στην ανάπτυξη νευρογνωστικών διαταραχών. [181]

5.4 Παρενέργειες της ολοκρανιακής ακτινοβολήσης

Οι παρενέργειες της ολοκρανιακής ακτινοβολίας μπορούν να χωριστούν σε οξείες, υποξείες και όψιμες. [182] Οι οξείες επιδράσεις εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των συνεδριών ακτινοβολήσης ή μέσα σε λίγες εβδομάδες από το πέρας της ακτινοθεραπείας και περιλαμβάνουν κόπωση, αλωπεκία, ναυτία και παρενέργειες που σχετίζονται με την εμφάνιση εγκεφαλικού οιδήματος όπως πονοκέφαλος, ναυτία και σπάνια αλλαγές στην ψυχική κατάσταση. Ωστόσο, το εγκεφαλικό οίδημα αντιμετωπίζεται συνήθως επιτυχώς με κορτικοστεροειδή φάρμακα. [183]

Τα υποξέα συμπτώματα εμφανίζονται μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, αλλά εντός τριών μηνών από το τέλος των συνεδριών και είναι σχετικά σπάνια. [168] Περιορίζονται κυρίως στο σύνδρομο της υπνηλίας, συνεχούς κόπωσης και σε νευρογνωστικές διαταραχές όπως η μείωση της μνήμης. Το σύνδρομο της υπνηλίας σχετίζεται πιθανότατα με παροδική απομυελίνωση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου (ανάλογη με το σύνδρομο Lhermitte μετά από ακτινοβολία του νωτιαίου μυελού). Η απομυελίνωση αυτή οφείλεται κυρίως στον κυτταρικό θάνατο των ολιγοδενδροκυττάρων που παράγουν μυελίνη. Μετά από μια προσωρινή απομυελίνωση, ακολουθεί ανάπτυξη ολιγοδενδροκυττάρων και επαναμυελίνωση του εγκεφαλικού ιστού. [184] Η λευκοεγκεφαλοπάθεια, από την άλλη πλευρά, αντιπροσωπεύει ενδεχομένως μια πιο σοβαρή εκδήλωση απομυελίνωσης και μπορεί να είναι θανατηφόρα. [181] Αυτές οι μεταβολές της λευκής ουσίας εμφανίζονται πιο συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι διατρέχουν εγκεφαλοαγγειακό κίνδυνο. Πρώιμες ενδείξεις αυτής της απομυελίνωσης μπορούν να εντοπιστούν στις αλλαγές της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) που προκύπτει από το DTI, πριν εμφανιστούν ορατές μεταβολές στην απεικόνιση της μαγνητικής τομογραφίας. [181]

Οι όψιμες παρενέργειες, οι οποίες εμφανίζονται έξι μήνες ή αργότερα μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας, περιλαμβάνουν εμφανείς εστίες νέκρωσης στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και προοδευτική μικροαγγειακή ή αγγειακή απόφραξη, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. [184] Η αγγειακή απόφραξη οφείλεται στην πάχυνση των τοιχωμάτων των αγγείων, ενώ οι εστίες νέκρωσης οφείλονται στη μείωση των ολιγοδενδροκυττάρων και τη διάχυτη απομυελίνωση. [185] Ανάλογα με τη σοβαρότητα αυτών των παρενεργειών, την ηλικία του ασθενούς και τη συνολική δόση ακτινοβολίας που έλαβε, αυτές οι αλλοιώσεις μπορεί να υποχωρήσουν εν μέρει, να σταθεροποιηθούν ή να προοδεύσουν σε μια παρατεταμένη περίοδο, από μερικούς μήνες έως αρκετά χρόνια, καταλήγοντας σε διάφορες νευρογνωστικές διαταραχές, όπως απώλεια μνήμης, μείωση της νοημοσύνης και της προσοχής, διαταραχές της προσωπικότητας και άλλων ανώτερων νοητικών λειτουργιών. [185]

5.5 Το DTI στην αξιολόγηση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου

Παρόλο που έχουν αναφερθεί αλλαγές στις εικόνες της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας, από τις παρενέργειες της ακτινοβολίας στη λευκή ουσία του εγκεφάλου, δεν μπορούν πάντοτε να περιγράψουν ορατές ανωμαλίες σε ασθενείς με συμπτώματα. [186] Για το λόγο αυτό απαιτούνται αντικειμενικές και ποσοτικές μέθοδοι για την αξιολόγηση των παροδικών επιπτώσεων που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία, καθώς η παρακολούθηση της προκαλούμενης νευροτοξικότητας είναι σημαντική για τον καθορισμό του κατάλληλης δόσης και κλασματοποίησης και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. [187]

Το Diffusion Tensor Imaging (DTI) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χαρτογράφηση και τον *in vivo* χαρακτηρισμό της τρισδιάστατης διάχυσης του ύδατος στον ιστό και είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για τον χαρακτηρισμό μικροδομικών αλλαγών στη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Οι ποσοτικές μεταβλητές της διάχυσης μπορούν να αντικατοπτρίσουν την υποκείμενη παθοφυσιολογία της λευκής ουσίας, καθώς μας δίνουν πληροφορίες για την αρχιτεκτονική των νευρικών αξόνων. [188,189] Για παράδειγμα, η αύξηση στην ακτινική διάχυση (Radial Diffusivity) έχει βρεθεί ότι αντικατοπτρίζει την απομυελίνωση, ενώ η μειωμένη αξονική διάχυση (Axial

Diffusivity) αντανακλά τον εκφυλισμό των νευρικών αξόνων. [188,189] Επίσης, κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς μυελοβλαστώματος και οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, έδειξαν ότι η ολοκρανιακή ακτινοβολήση του εγκεφάλου προκάλεσε μείωση στην κλασματική ανισοτροπία (FA). [190,191] Οι Khong και συν. μελετώντας παιδιατρικούς ασθενείς με μυελοβλάστωμα μετά από ολοκρανιακή ακτινοβολήση, κατέληξαν ότι η κλασματική ανισοτροπία είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση βλάβης στη λευκή ουσία του εγκεφάλου από την συμβατική εικόνα T2-βαρύτητας. [190]

Επιπλέον, η μείωση της κλασματικής ανισοτροπίας σχετίζεται με γνωστούς παράγοντες κινδύνου νευροτοξικότητας, όπως την δόση ακτινοβολίας καθώς και την ηλικία του ασθενούς, γεγονός που υποδηλώνει ότι η FA είναι ικανή να αντικατοπτρίζει τις βλάβες της λευκής ουσίας που σχετίζονται με τις παρενέργειες της ακτινοθεραπείας. [192] Παρόμοια ευρήματα για την κλασματική ανισοτροπία έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μετά την προφυλακτική ακτινοβολήση του εγκεφάλου, καθώς και σε ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο του εγκεφάλου. [184,187] Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν έχουν ακόμα συσχετιστεί με ιστοπαθολογική γνωμάτευση. [193] Πιο συγκεκριμένα, οι Khong και συν. αναγνώρισαν ως πιο ακτινοευαίσθητες περιοχές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα τη λευκή ουσία των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων, των μετωπιαίων λοβών, τον ακτινωτό στέφανο, και το εγκεφαλικό στέλεχος. [190] Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από τους Welzel και συν. με εξαίρεση το εγκεφαλικό στέλεχος, στην οξεία φάση των παρενεργειών (6 εβδομάδες μετά το πέρας των συνεδριών), οι οποίοι μελέτησαν τις επιπτώσεις της προφυλακτικής ακτινοβολήσης σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. [184] Όσον αφορά το εγκεφαλικό στέλεχος, οι Welzel και συν. και οι Qiu και συν. παρατήρησαν αυξημένες τιμές FA στο εγκεφαλικό στέλεχος μετά την ακτινοβολήση. [184,194] Σύμφωνα με τους συγγραφείς, αυτή η παρατήρηση οφείλεται ενδεχομένως στην επιλεκτική βλάβη των νευρικών ινών. Το στέλεχος του εγκεφάλου αποτελείται από πολλαπλά δεμάτια νευρικών ινών. Η επιλεκτική βλάβη κάποιων νευρικών ινών σε αυτή την περιοχή μπορεί να οδηγήσει τις εναπομείνουσες νευρικές ίνες να παρουσιάζουν πιο συνεκτικό προσανατολισμό και συνεπώς να οδηγήσουν σε αύξηση του FA, παρά τον εκφυλισμό των υπόλοιπων νευρικών ινών.

5.6 Ερευνητικό πρωτόκολλο για την αξιολόγηση της λευκής ουσίας του εγκεφάλου με DTI πριν και μετά την ολοκρανιακή ακτινοθεραπεία

5.6.1 Ασθενείς

Το δείγμα περιλαμβάνει οχτώ ασθενείς, οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με εγκεφαλικές μεταστάσεις ή με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και χρήζουν προφυλακτικής ακτινοβολήσης. Το δείγμα ασθενών αποτελείται από δύο γυναίκες και έξι άνδρες, με ηλικία από 51 έως 75 ετών, εκ των οποίων οι επτά έλαβαν ολοκρανιακή ακτινοβολήση για εγκεφαλικές μεταστάσεις και ο ένας προφυλακτική ακτινοβολήση εγκεφάλου. Κανένας ασθενής δεν είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία εγκεφάλου ή στερεοτακτική χειρουργική πριν από την έναρξη του WBI ή του PCI. Σε όλους τους ασθενείς χορηγούνται κορτικοστεροειδή φάρμακα κατά τη διάρκεια των συνεδριών.

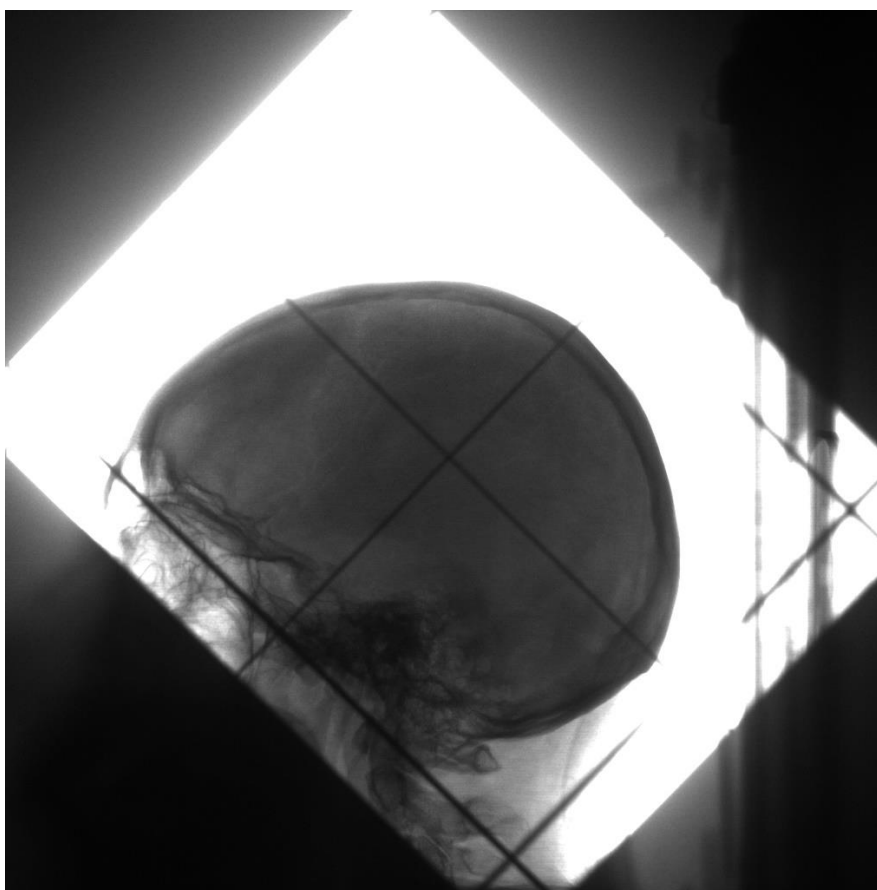
Πίνακας 9: Στον πίνακα φαίνονται τα στοιχεία των ασθενών, η ημερομηνία του 1^{ου} και 2^{ου} DTI και το σχήμα ακτινοβολήσης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ No	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	Ημ/νια 1ο DTI	Ημ/νια 2ο DTI	RT SITE	ΗΜΔ x ΣΥΝΕΔΡΙΑΣ
1	F	58	20/11/2018	14/1/2019	WBI	10fr x 3Gy
2	M	73	13/11/2018	16/1/2019	WBI	10fr x 3Gy
3	M	68	8/1/2019	26/2/2019	WBI	5fr x 4Gy
4	M	75	21/1/2019		WBI	5fr x 4Gy
5	M	73	23/1/2019		WBI	5fr x 4Gy
6	M	60	28/1/2019		WBI	5fr x 4Gy
7	M	67	4/2/2019		PCI	10fr x 2.5Gy
8	F	51	19/2/2019		WBI	5fr x 4Gy

5.6.2 Πρωτόκολλο ακτινοθεραπείας

Στην ολοκρανιακή ακτινοβόληση για τις εγκεφαλικές μεταστάσεις χορηγούνται είτε 30Gy σε 10 συνεδρίες ή 20Gy σε 5 συνεδρίες. Για την προφυλακτική ακτινοβόληση εγκεφάλου στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα χορηγούνται 25Gy σε 10 συνεδρίες.

Το target volume περιλαμβάνει ολόκληρο το εγκεφαλικό παρέγχυμα. Η ομοιογενής χορήγηση της δόσης γίνεται με δύο αντίθετα πλάγια πεδία ενέργειας 6MeV. Τα πεδία εκτείνονται έως τον πυθμένα του πρώτου αυχενικού σπονδύλου, με στροφή collimator για την αποφυγή των οφθαλμών και περιλαμβάνοντας το τουρκικό εφίπιο του εγκεφάλου. Η ακτινοβόληση πραγματοποιείται στον γραμμικό επιταχυντή SL-18 της εταιρείας Elekta, στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα του Π.Γ.Ν. Λάρισας.



Εικόνα 18: Εικόνα εξομοίωσης αριστερού πεδίου για ολοκρανιακή ακτινοβόληση σε ασθενή με εγκεφαλικές μεταστάσεις, όπου φαίνεται το ισόκεντρο και τα όρια του πεδίου.

5.6.3 Πρωτόκολλο DTI

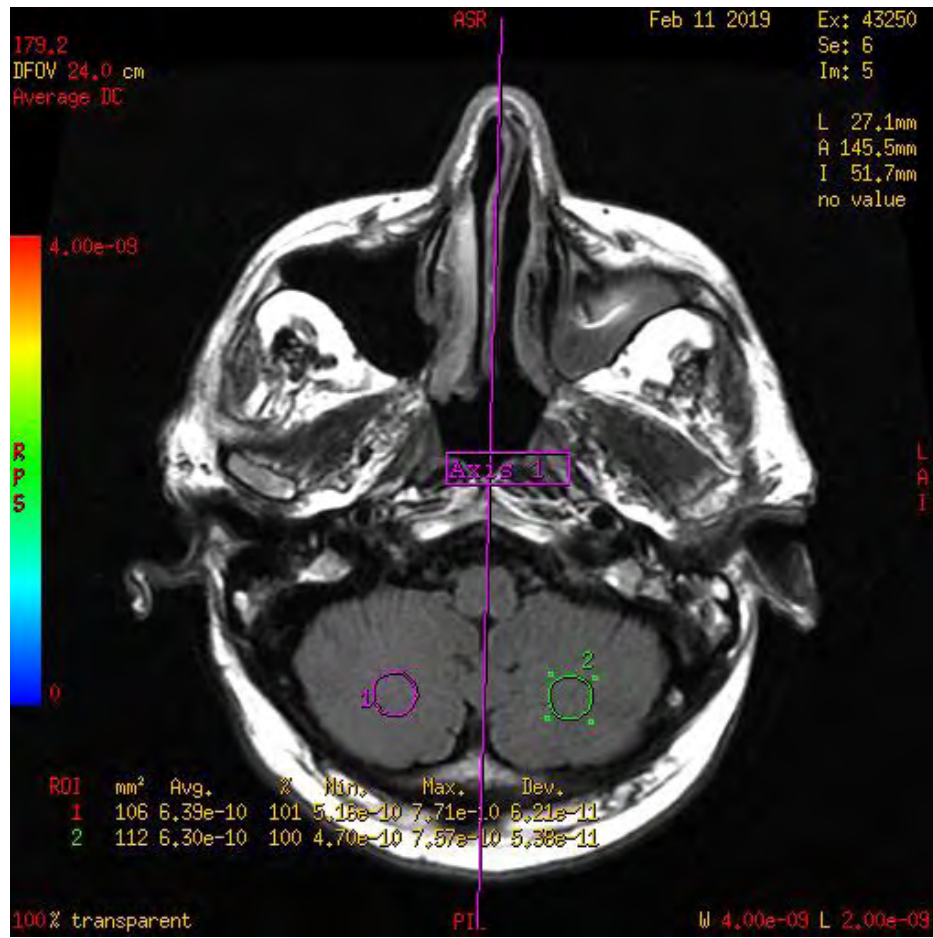
Το πρωτόκολλο DTI εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και 6-7 εβδομάδες μετά το πέρας των συνεδριών. Όλες οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στο μαγνητικό τομογράφο 3Tesla (Signa HDx, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) στο ακτινολογικό τμήμα του Π.Γ.Ν. Λάρισας.

Για το DTI χρησιμοποιείται μια single-shot spin-echo, echo planar ακολουθία με TR/TE 8000ms/99,8ms, γωνία κλίσης 90°, FOV 220x220mm, πάχος τομής 3mm με διάκενο=1mm και NEX=1, b=0 και 1000s/mm² σε 25 μη γραμμικές διευθύνσεις.

Όλα τα δεδομένα του DWI και του DTI της μαγνητικής τομογραφίας επεξεργάζονται σε σταθμό Advantage Linux της GE χρησιμοποιώντας το λογισμικό Functool (General Electric Healthcare). Από τα δεδομένα που συλλέγονται γίνεται ανασύσταση των χρωματικών χαρτών ADC και FA. Χρησιμοποιούνται ως εικόνες υποβάθρου οι Axial FLAIR T2-βαρύτητας εικόνες για την καθοδήγηση της ακριβούς τοποθέτησης των ROIs. Τα πανομοιότυπα ROIs τοποθετούνται χειροκίνητα στους χάρτες ADC και FA, αποφεύγοντας τις αύλακες του εγκεφαλικού παρεγχύματος, ώστε να μην εμφανίζεται το φαινόμενο μερικού όγκου (partial volume effect) από τη φαιά ουσία και το εγκεφαλινωτικό υγρό.

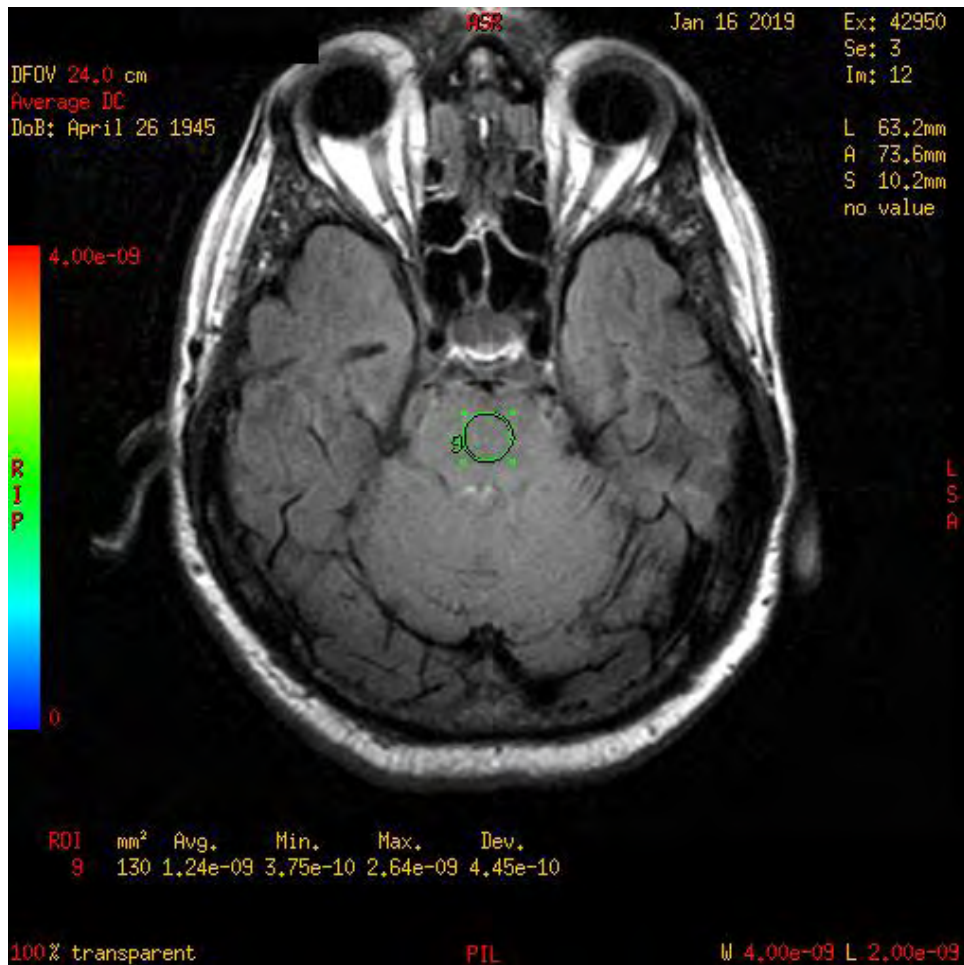
Σε κάθε ασθενή αξιολογούνται οι ακόλουθες ανατομικές περιοχές: 1) η λευκή ουσία των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων, 2) το εγκεφαλικό στέλεχος, 3) η λευκή ουσία των μετωπιαίων και βραγματικών λοβών, 4) ο ακτινωτός στέφανος. Στις παρακάτω εικόνες φαίνονται οι ανατομικές καθώς και η τοποθέτηση των ROIs σε κάθε περιοχή.

- 1) Η λευκή ουσία των παρεγκεφαλιδικών ημισφαιρίων. Τα ROIs που τοποθετούνται αντιδιαμετρικά στις παρεγκεφαλίδες έχουν μέγεθος περίπου 110mm². Τα ROIs είναι πανομοιότυπα στους παραμετρικούς χάρτες ADC και FA.



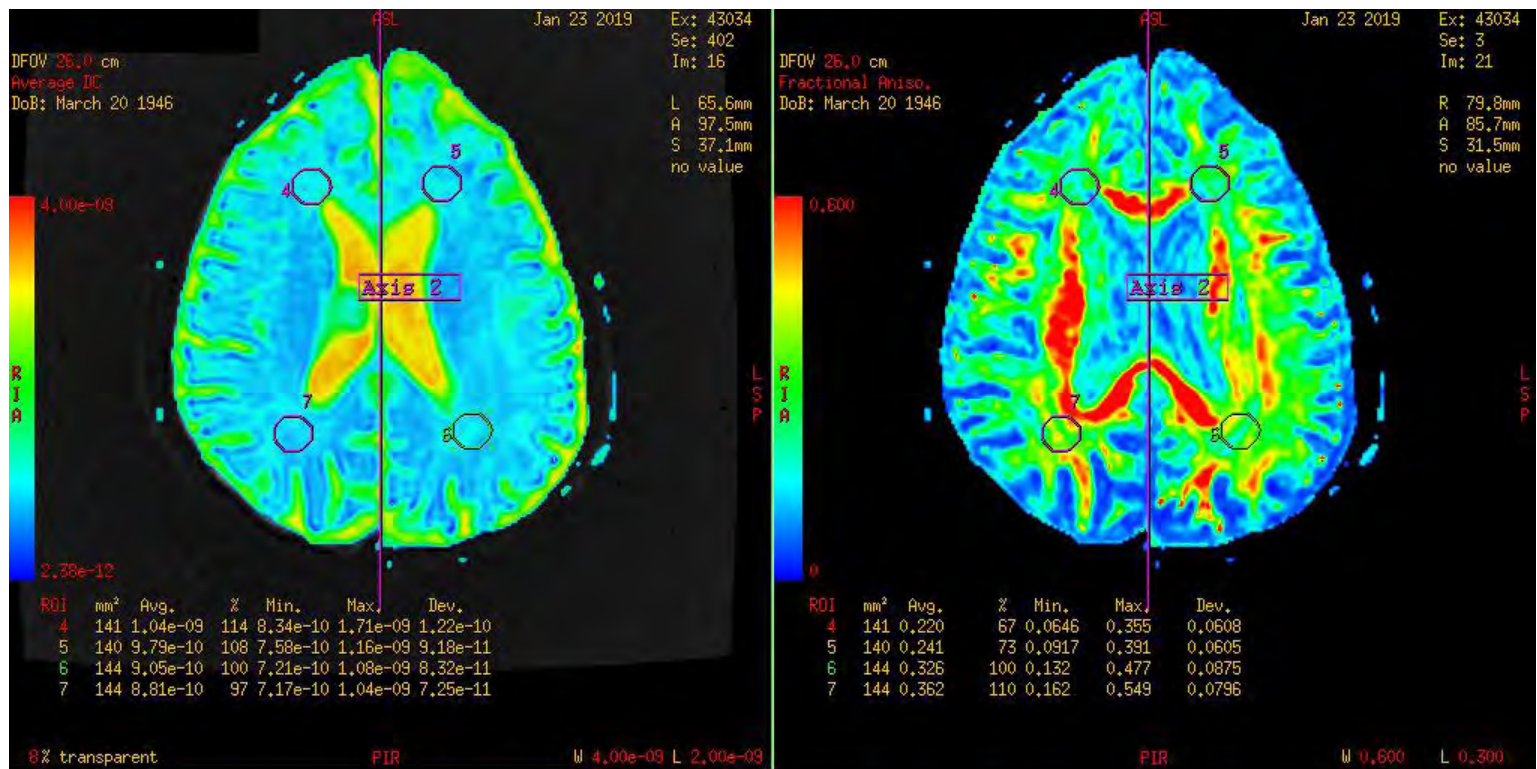
Εικόνα 19: Παραμετρικός ADC χάρτης με εικόνα υποβάθρου Axial T2 FLAIR όπου φαίνεται η τοποθέτηση των ROIs στις παρεγκεφαλίδες.

- 2) Ο μέσος εγκέφαλος του εγκεφαλικού στελέχους, στο ύψος των οπτικών νεύρων. Τα ROIs που τοποθετούνται στο εγκεφαλικό στέλεχος έχουν μέγεθος περίπου 130mm². Τα ROIs είναι πανομοιότυπα στους παραμετρικούς χάρτες ADC και FA.



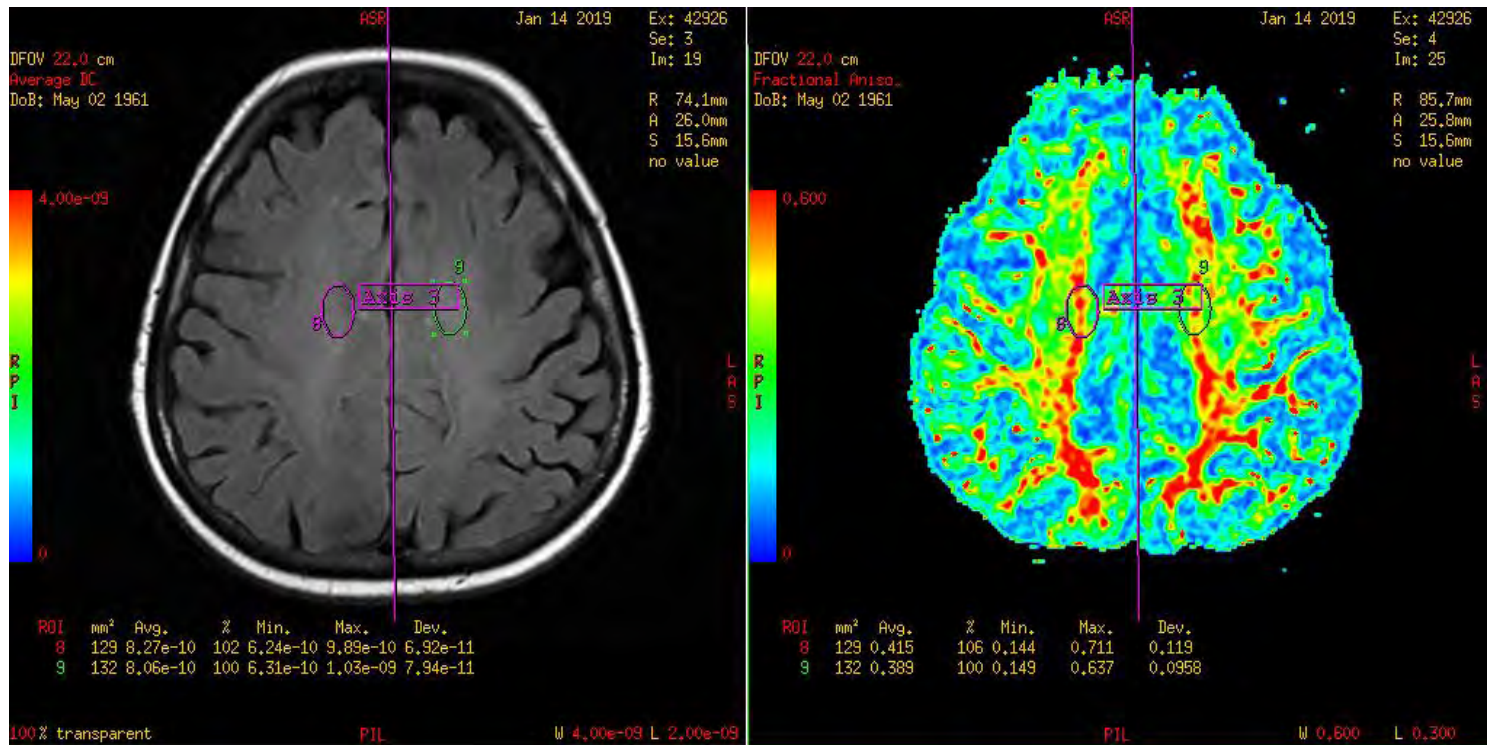
Εικόνα 20: Παραμετρικός ADC χάρτης με εικόνα υποβάθρου Axial T2 FLAIR όπου φαίνεται η τοποθέτηση των ROIs στο εγκεφαλικό στέλεχος στο ύψος των οπτικών νεύρων.

- 3) Η λευκή ουσία των μετωπιαίων και βρεγματικών λοβών. Τα ROIs που τοποθετούνται στους μετωπιαίους και βρεγματικούς λοβούς έχουν μέγεθος περίπου 140mm^2 . Τα ROIs είναι πανομοιότυπα στους παραμετρικούς χάρτες ADC και FA.



Εικόνα 21: Παραμετρικοί χάρτες ADC και FA όπου φαίνεται η τοποθέτηση των ROIs στους μετωπιαίους και βρεγματικούς λοβούς.

- 4) Ο ακτινωτός στέφανος. Τα ROIs που τοποθετούνται στον ακτινωτό στέφανο έχουν ελλειψοειδές σχήμα και μέγεθος περίπου 130mm². Τα ROIs είναι πανομοιότυπα στους παραμετρικούς χάρτες ADC και FA.



Εικόνα 22: Παραμετρικοί χάρτες ADC και FA με εικόνα υποβάθρου Axial T2 FLAIR όπου φαίνεται η τοποθέτηση των ROIs στον ακτινωτό στέφανο.

5.7 Αναμενόμενα αποτελέσματα

Οι προαναφερθείσες ανατομικές περιοχές, παρεγκεφαλίδα, μετωπιαίοι λοβοί, βρεγματικοί λοβοί, εγκεφαλικό στέλεχος και ακτινωτός στέφανος αξιολογήθηκαν πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Οι τιμές της κλασματικής ανισοτροπίας FA και του φαινομενικού συντελεστή διάχυσης ADC φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 10. Σε δύο ασθενείς έγινε δεύτερη αξιολόγηση του FA και του ADC έξι εβδομάδες μετά των πέρας των συνεδριών. Τα αποτελέσματά τους αναλυτικά φαίνονται στους πίνακες 11 και 12.

Τα πρώιμα αποτελέσματά μας δείχνουν μείωση του FA και αντίστοιχη αύξηση του ADC στις περισσότερες ανατομικές περιοχές, με εξαίρεση το εγκεφαλικό στέλεχος. Η μείωση του FA μετά την ακτινοθεραπεία έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες τόσο σε παιδιατρικούς ασθενείς με μυελοβλάστωμα, όσο και σε ενήλικες ασθενείς είτε με εγκεφαλικές μεταστάσεις ή ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που υποβλήθηκαν σε προφυλακτική ολκρανιακή ακτινοβολήση. [190,184,187]

Όσον αφορά το εγκεφαλικό στέλεχος, τα πρώιμα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τις μελέτες των Welzel και συν. και Qiu και συν. οι οποίοι παρατήρησαν αύξηση του FA στο εγκεφαλικό στέλεχος, έξι εβδομάδες μετά την ακτινοθεραπεία. Η αύξηση αυτή οφείλεται ενδεχομένως στην επιλεκτική βλάβη των νευρικών ινών, οδηγώντας τις εναπομείνουσες νευρικές ίνες σε πιο συνεκτική κατευθυντικότητα. [184,194]

Πίνακας 10: Οι τιμές FA και ADC προ ακτινοθεραπείας για όλες τις αναφερομένες ανατομικές περιοχές.

FA													
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΑΔΕΣ		ΜΕΤΟΠΙΑΙΟΙ ΛΟΒΟΙ		ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟΙ ΛΟΒΟΙ		ΑΚΤΙΝΟΣΤΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ		ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ				
	No	R	L	R	L	R	L	R	L				
1	0,365	0,414	0,379	0,413	0,443	0,441	0,571	0,594		0,464			
2	0,328	0,397	0,308	0,304	0,381	0,527	0,544	0,547		0,373			
3	0,301	0,251	0,342	0,306	0,417	0,384	0,567	0,644		0,206			
4	0,362	0,381	0,257	0,239	0,323	0,299	0,578	0,491		0,474			
5	0,398	0,452	0,22	0,242	0,362	0,326	0,529	0,452		0,473			
6	0,399	0,375	0,302	0,281	0,399	0,434	0,395	0,452		0,152			
7	0,267	0,292	0,405	0,359	0,271	0,305	0,471	0,484		0,142			
8	0,326	0,247	0,524	0,358	0,591	0,379	0,459	0,463		0,360			
ADC (e-09)													
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΑΔΕΣ		ΜΕΤΟΠΙΑΙΟΙ ΛΟΒΟΙ		ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟΙ ΛΟΒΟΙ		ΑΚΤΙΝΟΣΤΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ		ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ				
	No	R	L	R	L	R	L	R	L				
1	0,614	0,720	0,824	0,860	0,918	0,888	0,934	0,856		0,842			
2	0,592	0,545	0,875	0,843	0,742	0,718	0,666	0,677		0,684			
3	0,659	0,705	0,798	0,826	0,755	0,708	0,712	0,674		1,910			
4	0,646	0,601	0,911	0,859	0,798	0,812	0,694	0,673		0,666			
5	0,599	0,612	1,04	0,979	0,881	0,905	0,81	0,763		0,676			
6	0,527	0,596	0,915	0,883	0,845	0,721	0,763	0,778		2,800			
7	0,698	0,701	1,07	0,957	0,929	0,957	0,909	0,128		1,240			
8	0,611	0,721	0,895	1,11	0,846	0,839	0,894	0,748		0,692			

Πίνακας 11: Οι τιμές FA και ADC προ και μετά ακτινοθεραπείας για τον ασθενή 1.

ΑΣΘΕΝΗΣ 1

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ		FA		ADC	
		ΠΡΟ	ΜΕΤΑ	ΠΡΟ	ΜΕΤΑ
ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΕΣ	R	0,365	0,326	0,614	0,662
	L	0,414	0,324	0,720	0,656
ΜΕΤΩΠΙΑΙΟΙ ΛΟΒΟΙ	R	0,379	0,322	0,824	0,831
	L	0,413	0,293	0,860	0,858
ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟΙ ΛΟΒΟΙ	R	0,443	0,366	0,918	0,940
	L	0,441	0,405	0,888	0,889
ΑΚΤΙΝΩΤΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ	R	0,571	0,415	0,934	0,827
	L	0,594	0,389	0,856	0,806
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ		0,464	0,521	0,842	0,778

Πίνακας 12: Οι τιμές FA και ADC προ και μετά ακτινοθεραπείας για τον ασθενή 2.

ΑΣΘΕΝΗΣ 2

ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ		FA		ADC	
		ΠΡΟ	ΜΕΤΑ	ΠΡΟ	ΜΕΤΑ
ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΕΣ	R	0,328	0,438	0,592	0,664
	L	0,397	0,326	0,545	0,708
ΜΕΤΩΠΙΑΙΟΙ ΛΟΒΟΙ	R	0,308	0,267	0,875	0,991
	L	0,304	0,341	0,843	0,960
ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟΙ ΛΟΒΟΙ	R	0,381	0,295	0,742	1,160
	L	0,527	0,357	0,718	1,070
ΑΚΤΙΝΩΤΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ	R	0,544	0,394	0,666	0,886
	L	0,547	0,441	0,677	0,856
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ		0,373	0,457	0,684	1,240

Βιβλιογραφία

1. Gajewicz, W. The usefulness of fused MRI and SPECT images for the voxel positioning in proton magnetic resonance spectroscopy and planning the biopsy of brain tumors: presentation of the method. *Neurol Neurochir Pol.* 2006, σσ. 40:284-90.
2. Abraham T., Feng J. Evolution of Brain Imaging Instrumentation. *Semin Nucl Med.* 2011, σσ. 41:202-219.
3. Matsusue E., Fink JR, Rockhill JK, et al. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology.* 2010, σσ. 52:297–306.
4. Heiss WD, Raab P, Lanfermann H. Multimodality Assessment of Brain Tumors and Tumor Recurrence. *J Nucl Med.* 2011, σσ. 52(10):1585-600.
5. Sadeghzadeh M., Daha F.J. Brain Tumors Diagnostic by Tumor Imaging Agents. [συγγρ. βιβλίου] Ana Lucia Abujamra. *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors.* s.l. : InTech, 2011, σ. 544.
6. Zoccatelli G., Alessandrini F., Beltramello A., Talacchi A. Advanced magnetic resonance imaging techniques in brain tumours surgical planning. *J. Biomedical Science and Engineering.* 2013, σσ. 403-417.
7. Lupo M.J., Nelson J.S. Advanced Magnetic Resonance Imaging Methods for Planning and Monitoring Radiation Therapy in Patients With High-Grade Glioma. *Seminars in Radiation Oncology.* 2014, σσ. 248-258.
8. Moritani T., Ekholm S., Westesson P.L. *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain.* Berlin : Springer, 2005.
9. Oh S.M., Ahn J.K., Choi S.H., et al. Pre-operative Evaluation of Consistency in Intra-axial Brain Tumor with Diffusion-weighted Images (DWI) and Conventional MR Images. *JKSMRM.* 2011, σσ. 15:102-109.
10. P, Svolos. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging.* 2014, σ. 14(1): 20.

11. Leuthardt EC, Wippold FJ 2nd, Oswood MC, Rich KM. Diffusion-weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscesses. *Surg Neurol.* 2002, σσ. 58:395-402.
12. Rahm V., Boxheimer L., Bruehlmeier M., et al. Focal Changes in Diffusivity on Apparent Diffusion Coefficient MR Imaging and Amino Acid Uptake on PET Do Not Colocalize in Nonenhancing Low-Grade Gliomas. *J Nucl Med.* 2014, σσ. 55:546–550.
13. RN, Sener. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph.* 2001, σσ. 25(4):299-326.
14. Nucifora P., Verma R., Lee S.K., Melhem E.R. Diffusion-Tensor MR Imaging and Tractography: Exploring Brain Microstructure and Connectivity. *Radiology.* 2007, σσ. 245: 367-384.
15. Soares M.J., Marques P., Alves V., Sousa N. A hitchhiker’s guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience.* 2013, σ. 7:31.
16. Mori S., Zhang J. Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron.* 2006, σσ. 51; 527–539.
17. Tsougos, I. *Advanced MR Neuroimaging.* Boca Raton : CRC Press, 2018.
18. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996, σσ. 1-15.
19. Blüml, S. *Magnetic Resonance Spectroscopy: Basics.* [συγγρ. βιβλίου] A. Panigrahy S. Blüml. *MR Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders.* s.l. : Springer New York, 2013, σ. 409.
20. Alam S.M., Sajjad Z., Hafeez S., Akhter W. Magnetic resonance spectroscopy in focal brain. *Journal of the Pakistan Medical Association.* 2011, σσ. 61(6): 540-3.
21. Tofts P.S., Waldman A.D. *Spectroscopy: 1H Metabolite Concentrations.* [επιμ.] Paul Tofts. *Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease.* s.l. : John Wiley & Sons Ltd, 2004, σ. 650.

22. I, Tsougos. The contribution of diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of breast lesions at 3T. *ActaRadiol.* 2014, σσ. 55(1):14-23.
23. Quon H., Brunet B., Alexander A., et al. Changes in Serial Magnetic Resonance Spectroscopy Predict Outcome in High-grade Glioma During and After Postoperative Radiotherapy. *Anticancer Research.* 2011, σσ. 31: 3559-3566.
24. Barker B.P., Golay X., Zaharchuk G. *Clinical Perfusion MRI: Techniques and Applications.* s.l. : Cambridge University Press, 2013. σ. 368.
25. Essig M., Shiroishi S.M., Nguyen B.T., et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *AJR.* 2013, σσ. 200;24-34.
26. Schellinger D. P., Warach S. *Seeing the Brain So We Can Save It: The Evolution of Magnetic Resonance Imaging as a Clinical Tool.* [συγγρ. βιβλίου] Stephen Waxman. *From Neuroscience To Neurology: Neuroscience, Molecular Medicine, and the Therapeutic Transformation of Neurology.* s.l. : Gulf Professional Publishing, 2004, σ. 552.
27. Mehndiratta A., Giesel L.F. *Brain Tumour Imaging.* [συγγρ. βιβλίου] Ana Lucia Abujamra. [επιμ.] Ana Lucia Abujamra. *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors.* s.l. : InTech, 2011.
28. Alexiou GA, Xourgia X, Vartholomatos E, et al. Comparison of ^{99m}Tc-Tetrofosmin and ^{99m}Tc-Sestamibi Uptake in Glioma Cell Lines: The Role of P-Glycoprotein Expression. *Int J Mol Imaging.* 2014, σ. 2014: 471032.
29. Amin A., Moustafa H., Ahmed E., El-Toukhy M. Glioma residual or recurrence versus radiation necrosis: accuracy of pentavalent technetium-^{99m}-dimercaptosuccinic acid [^{99m}Tc (V) DMSA] brain SPECT compared to proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS): initial results. *J Neurooncol.* 2012, σσ. 106:579-87.
30. Alexiou A.G., Tsiouris S., Kyritsis P.A., et al. The Value of ^{99m}Tc-Tetrofosmin Brain SPECT in Predicting Survival in Patients with Glioblastoma Multiforme. *J Nucl Med.* 2010, σσ. 1923-1926.

31. Birbilis, T. Is there a Role for Spect with 99mTc-Tetrofosmin in the Diagnostic Work Up of a Brain Tumor? MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine. 2013, σσ. 8: 347-350.
32. Alford, R. Molecular probes for the in vivo imaging of cancer. Mol Biosyst. 2009, σσ. 5(11): 1279–1291.
33. Riemann B., Papke K., Hoess N., et al. Noninvasive Grading of Untreated Gliomas: A Comparative Study of MR Imaging and 3-(Iodine 123)-L- α -methyltyrosine SPECT. Radiology. 2002, σσ. 225(2):567-74.
34. T., Shi-Chua. Comparison of the Uptake and Clearance of Tc-99m MIBI, Tl-201 and Ga-67 in drug resistance lymphoma in cell lines. Cancer Letters. 2001, σσ. 171:147-152.
35. Nose A., Otsuka H., Nose H., et al. Visual and semi-quantitative assessment of brain tumors using (201)Tl-SPECT. J Med Invest. 2013, σσ. 121-6.
36. Dierckx R.A., Newberg A.B., Pickut B.A. et al. 201Thallium SPECT in Neuro-Oncology. [συγγρ. βιβλίου] R.A. Dierckx, A. Alavani, B.A. Pickut P.P. de Deyn. A Textbook of SPECT in Neurology and Psychiatry. London : John Libbey and Company, 1997, σ. 569.
37. Ballinger J.R, Sheldon K.M., Boxen I, et al. Differences between accumulation of 99mTc-MIBI and 201Tl-thallos chloride in tumor cells: role of Pg-glyco-protein. Q.J.Nucl Med. 1995, σσ. 39(2):122-128.
38. Choi JY, Kim SE, Shin HJ, et al. Brain tumor imaging with 99mTc-tetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18F-fluorodeoxyglucose. J Neurooncol. 2000, σσ. 46:63-70.
39. Gungor F, Bezircioglu H, Guvenç G, et al. Correlation of thallium-201 uptake with proliferating cell nuclear antigen in brain tumours. Nucl Med Commun. 2000, σσ. 21:803-10.
40. Oriuchi N, Tamura M, Shibasaki T, et al. Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. J Nucl Med. 1993, σσ. 34:2085-9.

41. Maublant JC, Zhang Z, Rapp M, et al. In Vitro Uptake of Technetium-99m-Teboroxime in Carcinoma Cell Lines and Normal Cells: Comparison with Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201. 1993, *σσ.* 34(11):1949-52.
42. Applications of 99mTc-SESTAMIBI in oncology. Bombardieri E, Aktolun C, Baum R.P, et al. 1996, *Tumori*, *σσ.* 82(1):12-21.
43. Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis. Shibata Y., Yamamoto T., Takano S., et al. 2009, *J Clin Neurosci.*, *σσ.* 16(2):264-9.
44. Ak I, Gulbas Z, Altinel F, Vardareli E. Tc-99m MIBI uptake and its relation to the proliferative potential of brain tumors. *Clin Nucl Med.* 2003, *σσ.* 28:29-33.
45. Alexiou GA, Voulgaris S, Tsiouris S, et al. The role of 99mTc-tetrofosmin brain SPECT in intracranial meningiomas. *Clin Nucl Med.* 2012, *σ.* 37(6):583.
46. Arbab Ali S., Koizumi K, Arai T, et al. Application of Tc-99m-tetrofosmin as a tumor imaging agent: comparison with Tl-201. *Annals of Nuclear Medicine.* 1996, *σσ.* 10(2): 271-274.
47. Mitsutaka, F. Single-photon agents for tumor imaging:201Tl, 99mTc-MIBI, and 99mTc-tetrofosmin. *Ann Nucl Med.* 2004, *σσ.* 18(2):79-95.
48. Amin A., Mustafa M., Abd El-Hadi E., et al. Pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid [Tc-99m (V) DMSA] brain SPECT: does it have a place in predicting survival in patients with glioblastoma multiforme? *J Neurooncol.* 2014, *σσ.* 121(2):303-9.
49. Rajkamal SB, Bandopadhyaya GP, Pant GS, et al. Thallium-201 versus Tc99m-glucoheptonate SPECT for evaluation of recurrent brain tumours: a within-subject comparison with pathological correlation. *J Clin Neurosci.* 2005, *σσ.* 12(1):27-31.
50. Palumbo B., Buresta T., Nuvoli S., et al. SPECT and PET serve as molecular imaging techniques and in vivo biomarkers for brain metastases. *Int J Mol Sci.* 2014, *σσ.* 15(6):9878-93.

51. Juhász C, Dwivedi S, Kamson O.D., et al. Comparison of Amino Acid Positron Emission Tomographic Radiotracers for Molecular Imaging of Primary and Metastatic Brain Tumors. *Mol Imaging*. 2014, σ. 13: 10.2310/7290.2014.00015.
52. Stadlbauer A., Pölking E., Prante O., et al. Detection of tumour invasion into the pyramidal tract in glioma patients with sensorimotor deficits by correlation of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Acta Neurochir*. 2009, σσ. 151:1061–1069.
53. Abraham T., Feng J. Evolution of Brain Imaging Instrumentation. *Semin Nucl Med*. 2011, σσ. 41:202-219.
54. Bénard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med*. 2003, σσ. 33:148-62.
55. Meric K., Killeen R.P., Abi-Ghanem A.S., et al. The use of 18F-FDG PET ratios in the differential diagnosis of common malignant brain tumors. *Clin Imaging*. 2015, σσ. 39:970-4.
56. Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, et al. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *Am J Roentgenol*. 2008, σσ. 190:W365-9.
57. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, et al. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [18F]FDG and 82Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 1987, σσ. 11:563-70.
58. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, et al. Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology*. 1982, σσ. 144:885-9.
59. Basu S., Alavi A. Molecular imaging (PET) of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009, σσ. 19(4):625-46.
60. Herholz K., Langen K.J., Schiepers C., Mountz M.J. Brain Tumors. *Semin Nucl Med*. 2012, σσ. 42: 356–370.
61. Van Waarde A, Elsinga P.H. Proliferation markers for the differential diagnosis of tumor and inflammation. *Curr Pharm Des*. 2008, σσ. 14:3326–39.

62. Chen, W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007, σσ. 48:1468-81.
63. Takenaka S., Asano Y., Shinoda J., et al. Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol Med Chir.* 2014, σσ. 54:280-9.
64. Radiolabeled Amino Acids: Basic Aspects and Clinical Applications in Oncology. Jager P L., Vaalburg W., Pruim J, et al. 2001, *J Nucl Med*, σσ. 42:432–445.
65. The Clinical Value of PET with Amino Acid Tracers for Gliomas WHO Grade II. Smits A., Baumert G.B. 2011, *International Journal of Molecular Imaging*, σ. 2011: 372509.
66. Crippa F., Alessi A., Serafini G.L. PET with radiolabeled aminoacid. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012, σσ. 56:151-62.
67. Galldiks N., Langen K.J. Applications of PET imaging of neurological tumors with radiolabeled amino acids. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014, σσ. 59(1):70-82.
68. Rahmima A., Zaidib H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. *Nuclear Medicine Communications.* 2008, σσ. 29:193–207.
69. Lapa C., Linsenmann T., Monoranu C.M., et al. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. *J Nucl Med.* 2014, σσ. 55(10):1611-6.
70. Santoni M., Nanni C., Bittoni A., et al. [11C]-Methionine Positron Emission Tomography in the Postoperative Imaging and Followup of Patients with Primary and Recurrent Gliomas. *ISRN Oncology.* 2014, σ. 2014: 463152.
71. Valotassiou V., Leondi A., Angelidis G., et al. SPECT and PET Imaging of Meningiomas. *The Scientific World Journal.* 2012, σ. 2012:412580.
72. Alexiou AG, Tsiouris S, Kyritsis PA, et al. Assessment of glioma proliferation using imaging modalities. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2010, σσ. 17(10):1233-8.

73. Svolos P., Tsolaki E., Kapsalaki E., et al. Investigating brain tumor differentiation with diffusion and perfusion metrics at 3T MRI using pattern recognition techniques. *Magnetic resonance imaging*. 2013, σσ. 31(9):1567-77.
74. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *Am J Neuroradiol*. 2001, σσ. 22:1081-8.
75. Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, et al. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005, σσ. 107:174-80.
76. Şentürk S., Oğuz K.K., Cila A. Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted perfusion imaging of intracranial tumors: a study using a 3T MR scanner. *Diagn Interv Radiol*. 2009, σσ. 15:3–12.
77. Kousi E., Tsougos I., Tsolaki E., et al. Spectroscopic Evaluation of Glioma Grading at 3T: The Combined Role of Short and Long TE. *The Scientific World Journal*. 2012, σ. 2012: 546171.
78. Comte F, Bauchet L, Rigau V, et al. Correlation of preoperative thallium SPECT with histological grading and overall survival in adult gliomas. *Nucl Med Commun*. 2006, σσ. 27(2):137-42.
79. Riemann B, Papke K, Hoess N, et al. Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3-(iodine 123)-L-alpha-methyltyrosine SPECT. *Radiology*. 2002, σσ. 225(2):567-74.
80. Janvier L., Olivier P., Blonski M., et al. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med*. 2015, σσ. 40(9):e429-35.
81. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *Am J Neuroradiol*. 2004, σσ. 25(2):214-21.
82. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2007, σσ. 49(10):795-803.

83. Chen L., Li H., Han L., et al. Expression and function of miR-27b in human glioma. *Oncol Rep.* 2011, σσ. 26(6):1617-21.
84. Sadeghi N, Salmon I, Tang BN, et al. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results. *J Magn Reson Imaging.* 2006, σσ. 24(5):989-94.
85. Berntsson S.G., Falk A., Savitcheva I., et al. Perfusion and diffusion MRI combined with ¹¹C-methionine PET in the preoperative evaluation of suspected adult low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2013, σσ. 114(2):241-9.
86. Kinoshita M., Hashimoto N., Goto T., et al. Use of fractional anisotropy for determination of the cut-off value in ¹¹C-methionine positron emission tomography for glioma. *Neuroimage.* 2009, σσ. 45(2):312-8.
87. Tietze A., Boldsen J.K., Mouridsen K., et al. Spatial distribution of malignant tissue in gliomas: correlations of ¹¹C-L-methionine positron emission tomography and perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2014, σσ. 56(9):1135-44.
88. Stadlbauer A, Prante O, Nimsky C, et al. Metabolic imaging of cerebral gliomas: spatial correlation of changes in O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Nucl Med.* 2008, σσ. 49: 721-9.
89. Filss P.C., Galldiks N., Stoffels G., et al. Comparison of ¹⁸F-FET PET and Perfusion-Weighted MR Imaging: A PET/MR Imaging Hybrid Study in Patients with Brain Tumors. *J Nucl Med.* 2014, σσ. 55:540–545.
90. Gempt J., Soehngen E., Förster S., et al. Multimodal imaging in cerebral gliomas and its neuropathological correlation. *Eur J Radiol.* 2014, σσ. 83(5):829-34.
91. Rahm V., Boxheimer L., Bruehlmeier M., et al. Focal Changes in Diffusivity on Apparent Diffusion Coefficient MR Imaging and Amino Acid Uptake on PET Do Not Colocalize in Nonenhancing Low-Grade Gliomas. *J Nucl Med.* 2014, σσ. 55:546–550.
92. Chalkidou A., Landau D.B., Odell E.W., et al. Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and ¹⁸F-fluorothymidine uptake in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2012, σσ. 48(18):3499-513.

93. Collet S., Valable S., Constans J.M., et al. [(18)F]-fluoro-L-thymidine PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas. *Neuroimage Clin.* 2015, σσ. 8:448-54.
94. Weber M.A., Henze M., Tutenberg J., et al. Biopsy Targeting Gliomas: Do Functional Imaging Techniques Identify Similar Target Areas? *Invest Radiol.* 2010, σσ. 45:755–768.
95. Kumabe T, Shimizu H, Sonoda Y, Shirane R. Thallium-201 single-photon emission computed tomographic and proton magnetic resonance spectroscopic characteristics of intracranial ganglioglioma: three technical case reports. *Neurosurgery.* 1999, σσ. 45:183-7.
96. Alexiou AG, Zikou A, Tsiouris S, et al. Correlation of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-Tetrofosmin brain SPECT with tumour grade and Ki-67 immunohistochemistry in glioma. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2014, σσ. 116: 41-5.
97. Yang I, Aghi MK. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009, σσ. 6(11):648-57.
98. Ryken CT, Aygun N., Morris J., et al. The role of imaging in the management of progressive glioblastoma. *J Neurooncol.* 2014, σσ. 118:435–460.
99. Hygino da Cruz Jr LC, Rodriguez I, Domingues RC, et al. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *Am J Neuroradiol.* 2011, σσ. 32:1978–85.
100. Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, et al. Imaging in neurooncology. *NeuroRx.* 2005, σσ. 2(2):333-47.
101. D, Sanghvi. Post-treatment imaging of high-grade gliomas. *Indian J Radiol Imaging.* 2015, σσ. 25(2): 102–108.
102. S., Tommaso. *Imaging Gliomas After Treatment: A Case-based Atlas.* Milan : Springer, 2012.
103. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted

Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. Barajas R.F., Chang J.S., Segal M.R., et al. 2009, *NEURORADIOLOGY*, σσ. 486-496.

104. Alexiou A.G, Tsiouris S., Kyritsis P.A, et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities. *J Neurooncol.* 2009, σσ. 95:1–11.

105. Hatzoglou V, Ulaner AG, Zhang Z, et al. Comparison of the effectiveness of MRI Perfusion and Fluorine-18 FDG PET-CT for differentiating radiation injury from viable brain tumor. *Clin Imaging.* 2013, σσ. 37: 451–457.

106. Imani F., Boada E.F., Lieberman S.F., et al. Comparison of proton magnetic resonance spectroscopy with fluorine-18 2-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for assessment of brain tumor progression. *J Neuroimaging.* 2012, σσ. 22(2): 184–190.

107. Imani F., Boada E.F., Lieberman S.F., et al. Molecular and metabolic pattern classification for detection of brain glioma progression. *Eur J Radiol.* 2014, σσ. 83(2): e100–e105.

108. Prat R., Galeano I., Lucas A., et al. Relative value of magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance perfusion, and 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for detection, of recurrence or grade increase in gliomas. *J Clin Neurosci.* 2010, σσ. 17(1):50-3.

109. D'Souza M.M., Sharma R., Jaimini A., et al. 11C-MET PET/CT and Advanced MRI in the Evaluation of Tumor Recurrence in High-Grade Gliomas. *Clin Nucl Med.* 2014, σσ. 39:791-798.

110. Nakajima T., Kumabe T., Kanamori M, et al. Differential Diagnosis Between Radiation Necrosis and Glioma Progression Using Sequential Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Methionine Positron Emission Tomography. *Neurol Med Chir.* 2009, σσ. 49: 394-401.

111. Kim Y.H., Oh S.W., Lim Y.J., et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: assessing the efficacy of 18F-FDG PET, 11C-methionine PET and perfusion MRI. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010, σσ. 112(9):758-65.

112. Karavaeva E., Harris J.R., Leu K., et al. Relationship Between [18F]FDOPA PET Uptake, Apparent Diffusion Coefficient (ADC), and Proliferation Rate in Recurrent Malignant Gliomas. *Mol Imaging Biol.* 2015, σσ. 17(3):434-42.
113. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, et al. 123I-IMT SPECT and 1H MR-spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. *J Neurooncol.* 2004, σσ. 70:49-58.
114. Kallén K, Burtscher IM, Holtås S, et al. 201Thallium SPECT and 1H-MRS compared with MRI in chemotherapy monitoring of high-grade malignant astrocytomas. *J Neurooncol.* 2000, σσ. 46:173-85.
115. Tomoi M, Maeda M, Yoshida M, et al. Assessment of radiotherapeutic effect on brain tumors by dynamic susceptibility contrast MR imaging: a preliminary report. *Radiat Med.* 1999, σσ. 17:195-9.
116. Omuro A., Leite C.C., Mokhtari K, Delattre J. Y. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006, σσ. 5(11):937-48.
117. Pulli B, Chen JW. Imaging Neuroinflammation - from Bench to Bedside. *J Clin Cell Immunol.* 2014, σ. 5: 226.
118. Kawaguchi T., Kumabe T., Shimizu H., et al. 201Tl-SPECT and 1H-MRS study of benign lateral ventricle tumors: differential diagnosis of subependymoma. *Neurosurg Rev.* 2005, σσ. 28; 96-103.
119. Kanamori M., Kumabe T., Shimizu H., Yoshimoto H. 201Tl-SPECT, 1H-MRS, and MIB-1 Labeling Index of Central Neurocytomas: Three Case Reports. *Acta Neurochir.* 2002, σσ. 144(2): 157-163.
120. Inflammatory Demyelinating Disease Mimicking Malignant Glioma. Hayashi T., Kumabe T., Jokura H., et al. 2003, *J Nucl Med.*, σσ. 44(4):565-9.
121. Two cases of ringlike enhancement on MRI mimicking malignant brain tumors. Tanaka Y., Uematsu Y., Owai Y., Itakura T. 2006, *Brain Tumor Pathol*, σσ. 23(2):107-11.

122. Sakamoto R., Okada T., Kanagaki M., et al. Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index. *Acta Radiol.* 2015, σσ. 56:114-20.
123. Hutter A, Schwetye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003, σσ. 13(2):237-50.
124. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003, σσ. 24(10):1989-98.
125. Chang SC, Lai PH, Chen WL, et al. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. *Clin Imaging.* 2002, σσ. 26(4):227-36.
126. Guzmán-De-Villoria AJ, Mateos-Pérez MJ, Fernández-García P, et al. Added value of advanced over conventional magnetic resonance imaging in grading gliomas and other primary brain tumors. *Cancer Imaging.* 2014, σ. 14(1): 35.
127. Ferraz-Filho JR, Santana-Netto PV, Rocha-Filho JA, et al. Application of magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of high-grade brain neoplasm and inflammatory brain lesions. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009, σσ. 67(2A):250-3.
128. Opstad KS, Murphy MM, Wilkins PR, et al. Differentiation of metastases from high-grade gliomas using short echo time 1H spectroscopy. *J Magn Reson Imaging.* 2004, σσ. 20(2):187-92.
129. Wang W., Hu Y., Lu P., et al. Evaluation of the Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Spectroscopy in Brain Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014, σ. 9(11): e112577.
130. Butzena J., Prosta R., Chettya V., et al. Discrimination between Neoplastic and Nonneoplastic Brain Lesions by Use of Proton MR Spectroscopy: The Limits of Accuracy with a Logistic Regression Model. *AJNR.* 2000, σσ. 21: 1213-1219.

131. Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol.* 2009, σσ. 94(1):87-96.
132. Hakyemez B., Erdogan C., Gokalp G., et al. Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clinical Radiology.* 2010, σσ. 65 (1): 15-20.
133. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, et al. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology.* 2006, σσ. 66(12): 1899-1906.
134. Lee EJ, TerBrugge K, Mikulis D, et al. Diagnostic Value of Peritumoral Minimum Apparent Diffusion Coefficient for Differentiation of Glioblastoma Multiforme From Solitary Metastatic Lesions. *American Journal of Roentgenology.* 2011, σσ. 196(1):71-6.
135. Alam, M., Sajjad, Z., Azeemuddin, M., et al. Diffusion Weighted MR Imaging of Ring Enhancing Brain Lesions. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2012, σσ. 22(7): 428-31.
136. Mishra AM, Gupta RK, Jaggi RS, et al. Role of diffusion-weighted imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. *J Comput Assist Tomogr.* 2004, σσ. 28(4):540-7.
137. Chao ST, Suh JH, Raja S, et al. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer.* 2001, σσ. 96(3):191-7.
138. Delbeke D, Meyerowitz, C., Lapidus, R. L., et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in. *Radiology.* 1995, σσ. 195(1): 47-52.
139. Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, et al. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR.* 1994, σσ. 163:1459-1465.

140. Vos MJ, Tony BN, Hoekstra OS, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of 201Tl single photon emission computed tomography in the detection of recurrent glioma. *Nuclear Medicine Communications*. 2007, σσ. 28(6): 431-439.
141. Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol*. 2006, σσ. 77(2): 177-183.
142. Ernst T, Chang L, Itti L, Speck O. Correlation of regional cerebral blood flow from perfusion MRI and SPECT in normal subjects. *Magn Reson Imaging*. 1999, σσ. 17(3):349-54.
143. Schellinger PD, Warach S. *Seeing the Brain So We Can Save It: The Evolution of Magnetic Resonance Imaging as a Clinical Tool, From Neuroscience To Neurology: Neuroscience, Molecular Medicine, and the Therapeutic Transformation of Neurology*. s.l. : Stephen Waxman, 2005. ISBN: 9780080506982.
144. Tsougos I, Svolos P, Kousi E, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. *Cancer Imaging*. 2012, σσ. 12; 423-436.
145. Loriger, M. Tumor Microenvironment in the Brain. *Cancers*. 2012, σσ. 4(1):218–243.
146. Alexiou AG, Zikou A, Tsiouris S, et al. Comparison of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and 99mTc-Tetrofosmin brain SPECT for the detection of recurrent high-grade glioma. *Magnetic Resonance Imaging*. 2014, σσ. 32:854–859.
147. Da S, Qichang L, Weiguo L, Weiwei H. Clinical Application of 201Tl SPECT Imaging of Brain Tumors. *J Nucl Med*. 2000, σσ. 41:5-10.
148. Sato T, Indo H, Kawabata Y, et al. Thallium-201 chloride (Tl-201) accumulation and Na¹/K¹-ATPase expression in tumours of the head and neck. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2005, σσ. 34(4):212-7.
149. Shibata Y, Yamamoto T, Takano S, et al. Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis. *J Clin Neurosci*. 2009, σσ. 16(2):264-9.

150. Jinnouchi S, Hoshi H, Ohnishi T, et al. Thallium-201 SPECT for predicting histological types of meningiomas. *J Nucl Med.* 1993, σσ. 34(12):2091-4.
151. Kinuya K, Ohashi M, Itoh S, et al. Differential diagnosis in patients with ring-like thallium-201 uptake in brain SPECT. *Ann Nucl Med.* 2002, σσ. 16(6):417-21.
152. Maffioli L, Steens J, Pauwels E, Bombardieri E. Applications of ^{99m}Tc-sestamibi in oncology. *Tumori.* 1996, σσ. 82(1):12-21.
153. Tsiouris S., Alexiou G., Papadopoulos A., Fotopoulos A. Metabolic Imaging of Brain Tumor by ^{99m}Tc-Tetrofosmin Scintitomography. [συγγρ. βιβλίου] A. L. Abujarma. *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors.* s.l. : InTech, 2011, σ. 544.
154. Filippi L., Santoni R., Manni C., et al. Imaging Primary Brain Tumors by Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) with Technetium-99m Sestamibi (MIBI) and Tetrofosmin. *Current Medical Imaging Reviews.* 2005, σσ. 1: 61-66.
155. Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin Radiol.* 2009, σσ. 64(1):12-21.
156. Lobanov IA, Shakhov BE, Medyanik IA, Fraerman AP. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Differential Diagnosis of Brain Tumors. *Clinical Medicine.* 2013, σσ. 72-76.
157. Tsitsia V, Svolou P, Kapsalaki E, et al. Multimodality-multiparametric brain tumors evaluation. *Hell J Nucl Med.* 2017, σσ. 20(1):57-61.
158. Reiche W., Schuchardt V., Hagen T., et al. Differential diagnosis of intracranial ring enhancing cystic mass lesions—Role of diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion-tensor imaging (DTI). *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2010, σσ. 112: 218–225.
159. Arnab Chakravarti M.D., Fuss M., Charles R. Thomas Jr. *Malignant Gliomas (Radiation Medicine Rounds).* s.l. : Demos Medical, 2012.

160. Kousi E, Tsougos I, Eftychia K. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. [συγγρ. βιβλίου] Fountas K. Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging. s.l. : InTech, 2013.
161. Al-Okaili NR., Krejza J., Wang S., et al. Advanced MR Imaging Techniques in the Diagnosis of Intraaxial Brain Tumors in Adults. *RadioGraphics*. 2006, σσ. 26: S173–S189.
162. Farjam R, Tsien IC, Feng YF, et al. Investigation of the diffusion abnormality index as a new imaging biomarker for early assessment of brain tumor response to radiation therapy. *Neuro-Oncology*. 2014, σσ. 16: 131-139.
163. Tsolaki E, Kousi E, Svolos P, et al. Clinical decision support systems for brain tumor characterization using advanced magnetic resonance imaging techniques. *World J Radiol*. 2014, σσ. 6; 72-81.
164. Rahmima A, Zaidib H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. *Nucl Med Commun*. 2008, σσ. 29(3):193-207.
165. E, Tsolaki. Fast spectroscopic multiple analysis (FASMA) for brain tumor classification: a clinical decision support system utilizing multi-parametric 3T MR data. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2015, σσ. 10(7):1149-66.
166. Tsolaki E, Svolos P, Kousi E, et al. Fast spectroscopic multiple analysis (FASMA) for brain tumor classification: a clinical decision support system utilizing multi-parametric 3T MR data. *Int J CARS*. 2014, σσ. 10(7):1149-66.
167. Tsolaki, E. Automated differentiation of glioblastomas from intracranial metastases using 3T MR spectroscopic and perfusion data. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2013, 8(5):751-61.
168. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int*. 2013, σσ. 4:236-44.
169. Peacock K, Lesser G. Current therapeutic approaches in patients with brain metastases. *Curr Treat Options Oncol*. 2006, σσ. 7(6):479-89.

170. Wang Z, Sun H, Yakisich JS. Overcoming the blood-brain barrier for chemotherapy: limitations, challenges and rising problems. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014, σσ. 14(8):1085-93.
171. DJ, Stewart. A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumors. *J Neurooncol*. 1994, σσ. 20(2):121-39.
172. Deeken JF, Löscher W. The Blood-Brain Barrier and Cancer: Transporters, Treatment, and Trojan Horses. *Clin Cancer Res*. 2007, σσ. 13(6):1663-1674.
173. Qin DX, Zheng R, Tang J, et al. Influence of radiation on the blood-brain barrier and optimum time of chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990, σσ. 19(6):1507-10.
174. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004, σσ. 22(14):2865-72.
175. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002, σσ. 94(10):2698-705.
176. Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II Trial of Erlotinib Plus Concurrent Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases From Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013, σσ. 31:895-902.
177. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, σ. 19;(3):CD003869.
178. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, et al. Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007, σσ. 132(3 Suppl):314S-323S.
179. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01). *Lancet Oncol*. 2009, σσ. 10(5):467-74.

180. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1999, σσ. 341(7):476-84.
181. Marsh JC, Giolda BT, Herskovic AM, Abrams RA. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *Journal of Oncology* . 2010, σ. 2010: 198208.
182. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin.* 2003, σσ. 21(1):249-77.
183. Evans ML, Graham MM, Mahler PA, et al. Use of steroids to suppress vascular response to radiation. *International Journal of Radiation Oncology.* 1987, σσ. 13: 563-567.
184. Welzel T, Niethammer A, Mende U, et al. Diffusion Tensor Imaging Screening of Radiation-Induced Changes in the White Matter after Prophylactic Cranial Irradiation of Patients with Small Cell Lung Cancer: First Results of a Prospective Study. *Am J Neuroradiol.* 2008, σσ. 29:379–83 .
185. Tsuruda JS, Kortman KE, Bradley WG, et al. Radiation effects on cerebral white matter: MR evaluation. *Am J Roentgenol.* 1987, σσ. 149(1):165-71.
186. Wilson DA, Nitschke R, Bowman ME, et al. Transient white matter changes on MRI images in children undergoing chemotherapy for acute lymphocytic leukemia: correlation with neuropsychologic deficiencies. *Radiology.* 1991, σσ. 180:205–09.
187. Kitahara S, Nakasu S, Murata K. Evaluation of Treatment-Induced Cerebral White Matter Injury by Using Diffusion-Tensor MR Imaging: Initial Experience. *Am J Neuroradiol.* 2005, σσ. 26:2200–2206.
188. Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, et al. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med.* 2006, σσ. 55: 302–8. .
189. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, et al. Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage.* 2002, σσ. 17(3):1429-36.

190. Khong PL, Kwong DL, Chan GC, et al. Diffusion-tensor imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. *Am J Neuroradiol.* 2003, σσ. 24:734–40.
191. Leung LH, Ooi GC, Kwong DL, et al. White-matter diffusion anisotropy after chemo-irradiation: a statistical parametric mapping study and histogram analysis. *Neuroimage.* 2004, σσ. 21(1):261-8.
192. Khong PL, Leung LH, Chan GC, et al. White matter anisotropy in childhood medulloblastoma survivors: association with neurotoxicity risk factors. *Radiology.* 2005, σσ. 236:647–52.
193. Wang S, Wu E, Qiu D, et al. Longitudinal Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Study of Radiation-Induced White Matter Damage in a Rat Model. *Cancer Res.* 2009, σ. 69: (3).
194. Qiu D, Leung LH, Kwong DL, et al. Mapping radiation dose distribution on the fractional anisotropy map: applications in the assessment of treatment-induced white matter injury. *Neuroimage.* 2006, σσ. 31(1):109-15.
195. Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain. *Am J Neuroradiol.* 1991, σσ. 12(1):45-62.