

ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ & ΝΧ: SPECT



Αλεξίου Γεώργιος

Επ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τομογραφική απεικόνιση ειπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT)

- Απεικόνιση νευροϋποδοχέων
- Χρησιμοποιείται συχνά για τη μελέτη της εγκεφαλικής αιμάτωσης
- Μελέτη μεταβολισμού χωροκατακτητικών εξεργασιων

SPECT

- Οι διαγνωστικές απεικονίσεις του SPECT συνήθως λαμβάνονται ως μια σειρά από πολλαπλές επίπεδες απεικονίσεις που συλλέγονται σε διακριτά γωνιώδη διαστήματα (τεχνική "απεικόνιση κατά βήματα", step and shoot) ή με συνεχή λήψη κατά την περιστροφή γύρω από τον ασθενή.
- Αν κάθε απεικόνιση απαιτεί 20 sec τότε ο ολικός χρόνος της εξέτασης θα είναι 20 min συν ένα μικρό χρόνο για τις ενδιάμεσες μετακινήσεις της κεφαλής.
- Γενικά όσο μικρότερη η απόσταση του ασθενούς από την camera (ROR) τόσο καλύτερη η ανάλυση των τομογραφικών εικόνων.



SPECT vs PET

- SPECT

Χαμηλότερο κόστος

Ευρέος διαθέσιμο

Μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής των ραδιοφαρμάκων

- PET

Υψηλότερη ευαισθησία

Δεν είναι ευρέος διαθέσιμο

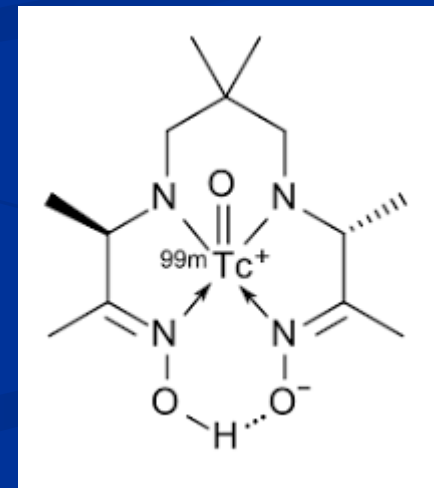
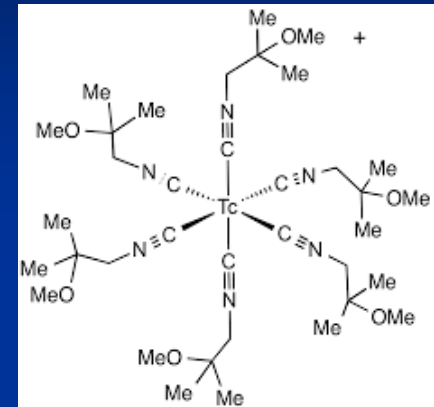
Μικρό χρόνο ημίσειας ζωής των ραδιοφαρμάκων

Ραδιοφάρμακα

- Ραδιοφάρμακα ονομάζονται τα ραδιονουκλίδια που έχουν φαρμακολογικές ιδιότητες και που μόνα ή συνδεδεμένα με κάποια μη ραδιενεργό ουσία, χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, τη θεραπεία ή την έρευνα στον άνθρωπο ή στα πειραματόζωα.
- Η σωστή σε κάθε περίπτωση φυσική συμπεριφορά των ραδιοφαρμάκων εξασφαλίζει ώστε οι εξεταζόμενοι να μην παίρνουν μεγάλη ραδιενεργό δόση ενώ ταυτόχρονα το ραδιοφάρμακο να μπορεί να μετρηθεί ή να εξεταστεί σπινθηρογραφικά με τον καλύτερο δυνατό τρόπο.
- Συγκεκριμένα τα ραδιοφάρμακα πρέπει να έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, να μην περιέχουν επιβλαβείς και ανεπιθύμητες ακτινοβολίες, να έχουν ωφέλιμο εύρος ενέργειας, να παρασιευάζονται εύκολα και να είναι καλά αποστειρωμένα.

SPECT Ραδιοφάρμακα

- ^{201}Tl -Thallium
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO



Τεχνητίο

- Σε μελέτες SPECT εγκεφάλου έχουν επικρατήσει τα ραδιοφάρμακα επισυμασμένα με Τεχνητίο-99m (^{99m}Tc).
- Έχει μικρό φυσικό χρόνο υποδιπλασιασμού ($T_{1/2}=6.08$ ώρες) έναντι του Θαλλίου (72h)
- Εκπέμπει αποκλειστικά ηλεκτρομαγνητική γ -ακτινοβολία των 140 KeV
- Χορηγούμενο ενδοφλεβίως αποβάλλεται γρήγορα από τους νεφρούς και το ΓΕΣ κατά το μεγαλύτερο ποσοστό (68%)
- Η παραγωγή τεχνητίου-99m είναι εύκολη, το κόστος σχετικά χαμηλό, ενώ το λαμβανόμενο διάλυμα είναι πλήρως αποστειρωμένο και ελεύθερο πυρετογόνων
- Με το ραδιοφάρμακο αυτό επισημαίνονται εύκολα οργανικές και ανόργανες ουσίες, δημιουργώντας έτσι επισημασμένο σύμπλεγμα κατάλληλο για ειλεκτική εντόπιση σε διάφορα όργανα.

SPECT

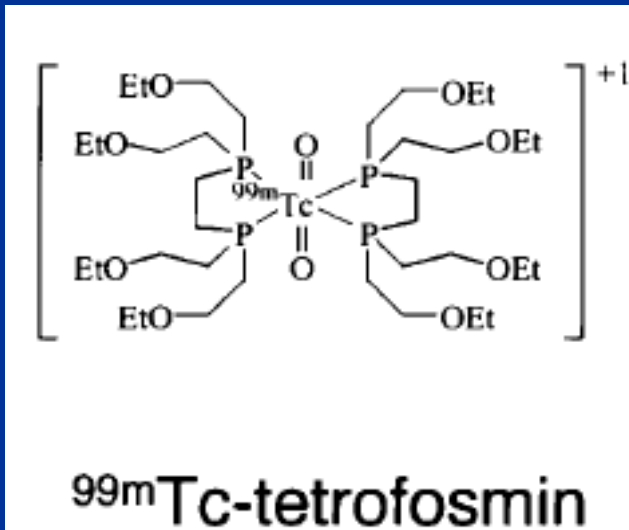
	ADVANTAGES	DISADVANTAGES
^{201}Tl	No tracer uptake in healthy brain	Low photon flux Lower spatial resolution Higher radiation
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi	High photon flux High spatial resolution Lower radiation	Tracer uptake in choroid plexus and pituitary Influenced by MDR phenotype
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin	High photon flux High spatial resolution Lower radiation No Influence by MDR phenotype (<i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>)	Tracer uptake in choroid plexus and pituitary

^{99m}Tc -Tetrofosmin-Sestamibi

- Χρησιμοποιούνται σαν υποκατάστατο του Θαλλίου για την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.
- Ογκολογία: μαστός, θυρεοειδής, παραθυροειδής πνεύμονα

^{99m}Tc-Tetrofosmin

- Λιπόφιλο κατιονικό διφωσφινικό σύμπλοκο του ^{99m}Tc
- Εμφανίζει αντίστοιχες ογκόφιλες ιδιότητες με του Sestamibi



“...In contrast with MIBI, TFOS is not an MRP1 probe in glioma cells, and therefore appears to be a suitable tracer in this indication.”

CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS
Volume 19, Number 4, 2004
© Mary Ann Liebert, Inc.

Influence of Glutathione Depletion on Plasma Membrane Cholesterol Esterification and on Tc-99m-Sestamibi and Tc-99m-Tetrofosmin Uptakes: A Comparative Study in Sensitive U-87-MG and Multidrug-Resistant MRP1 Human Glioma Cells

Nathalie Le Jeune, Nathalie Perek, Delphine Denoyer, and Francis Dubois

Laboratory of Biophysics Research Group EA 3063 "Cellular Survival and Adhesion in Tumours and Grafts," Faculty of Medicine, Saint-Etienne, France

ABSTRACT

In our previous studies, we demonstrated a possible effect of cellular glutathione (GSH) depletion on plasma-membrane permeability and fluidity in glioma-cell lines. We therefore investigated the effect of GSH modulation on accumulation of two radiotracers, Tc-99m-sestamibi (MIBI) and Tc-99m-tetrofosmin (TFOS), and on plasma-membrane cholesterol content in sensitive U-87-MG and resistant U-87-MG-CIS and U-87-MG-MEL (MRP1 positive) human glioma-cell lines. GSH depletion was mediated by BSO pre-treatment and addition of N-acetylcysteine reversed the effect. MIBI and TFOS uptakes, total cholesterol, and cholesteryl-ester contents were evaluated under each condition. In contrast with TFOS, MIBI accumulation was inversely proportional to the cell multidrug resistance phenotype. Similar cholesterol contents were observed in all cell lines, demonstrating that MRP1 did not modify lipid membrane composition. A decrease of intracellular GSH allows an increase of plasma-membrane cholesterol and a decrease of cholesteryl-ester content, which in turn results in spectacular TFOS uptake. The GSH status of the cells plays an important role in the plasma membrane cholesterol composition and TFOS uptake, which appears to be particularly sensitive to this modification. In contrast with MIBI, TFOS is not an MRP1 probe in glioma cells, and therefore appears to be a suitable tracer in this indication.

Key words: MRP1, cholesterol, malignant glioma, Tc-99m-tetrofosmin (TFOS), Tc-99m-sestamibi (MIBI), glutathione (GSH)

INTRODUCTION

The major obstacle for successful chemotherapy in malignant gliomas is the development of re-

sistance to chemotherapeutic agents, a phenomenon known as multidrug resistance (MDR). One mechanism of MDR is overexpression of the drug efflux membrane pump, multidrug-resistance-associated protein 1 (MRP1, ABCC1). MRP1 pumps anticancer drugs out of the cytoplasm, reducing the intracellular accumulation of these agents in cancer cells.^{1,2} In malignant gliomas, MDR phenotype is preferentially associated with MRP1 expression and high levels of intracellular

Address reprint requests to: Nathalie Perek; Laboratoire de Biophysique, Faculté de Médecine; 15 rue Ambroise Paré, 42023 Saint-Etienne Cedex 02, France; Tel. +33-4-77-42-14-63; Fax: +33-4-77-42-14-81
E-mail: nathalie.perek@univ-st-etienne.fr

Συσχέτιση με την έκφραση P-gp/MDR των γλοιωμάτων

- Μη-επηρρεασμός από την έκφραση της **P-gp** και των λοιπών κυτταρικών αντλιών του φαινοτύπου πολυανθεκτικότητας στη ΧΜΘ (**MDR**): το σημαντικότερο πλεονέκτημα της tetrofosmin έναντι του sestamibi *in vitro* (κυτταρικές σειρές γλοιωμάτων)


Perek N et al., *Gen Physiol Biophys* 2002; **21**:381-404

Le Jeune N et al., *Cancer Biother Radiopharm* 2004; **19**:411-421

Le Jeune N et al., *Cancer Biother Radiopharm* 2005; **20**:249-259

^{99m}Tc -Tetrofosmin

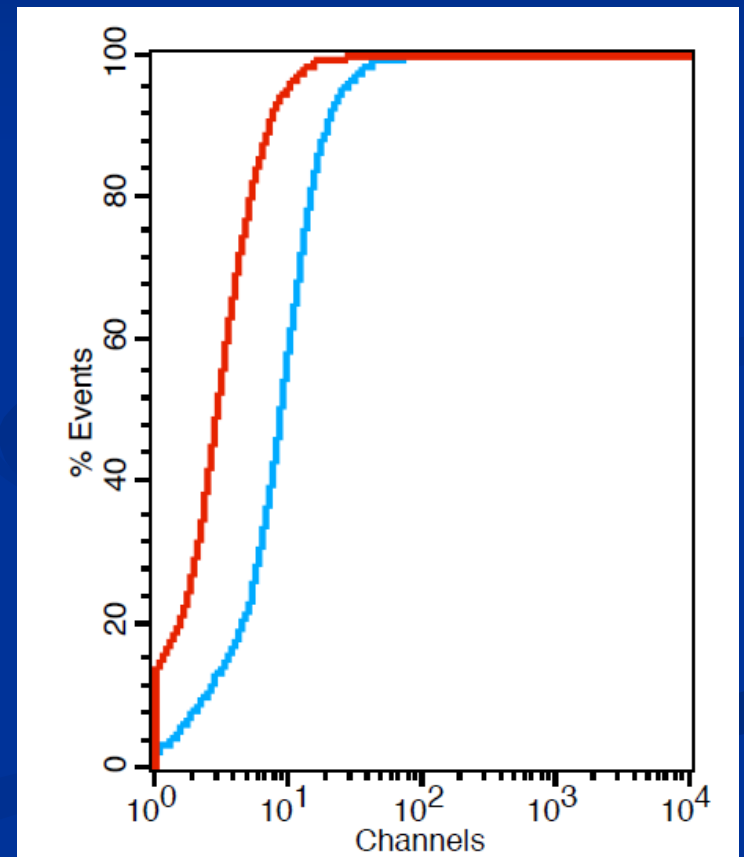
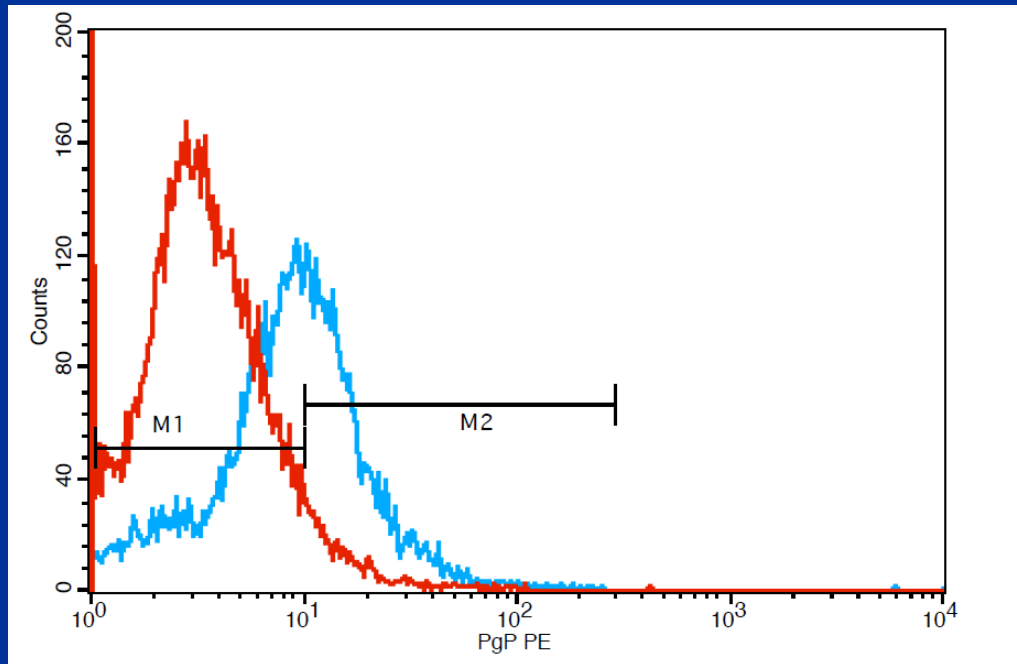
Σε μελέτη σε 4 κυτταρικές σειρές γλοιώματος έγινε σύγκριση της πρόσληψης του ^{99m}Tc -Sestamibi έναντι του ^{99m}Tc -Tetrofosmin.

	MIBI		TF	
U87 MG	6.5%	vs	8%	
U251 MG	3%	vs	6%	 p-glycoprotein expression

Διπλάσια πρόσληψη του ^{99m}Tc -Tetrofosmin έναντι του ^{99m}Tc -Sestamibi στις κυτταρικές σειρές με έκφραση p-glycoprotein

T98G	12%	vs	14%
A172	11%	vs	15%

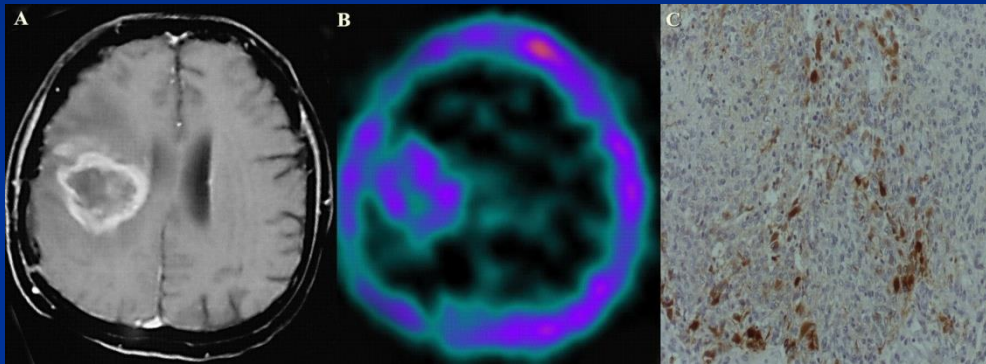
U251MG P-glycoprotein expression



$p \leq 0.001$

Συσχέτιση με την έκφραση P-gp/MDR των γλοιωμάτων

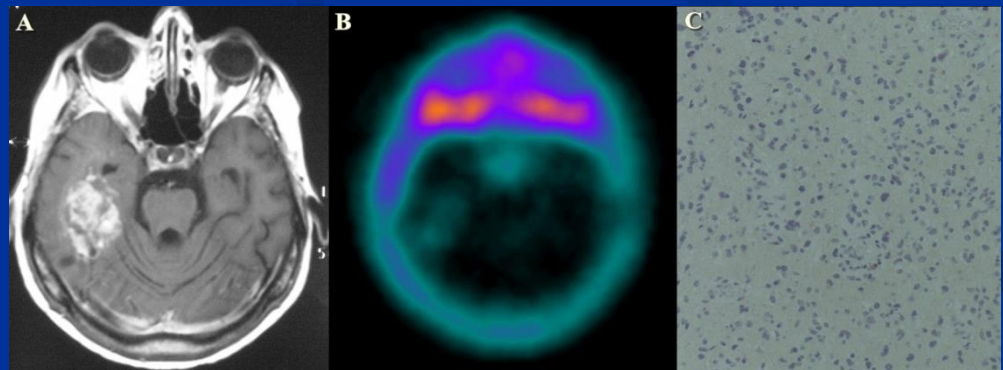
- Πρόσληψη TF: $L/N = 7.9 \pm 5.0$
- MRP-5 = $13.7 \pm 14.7\%$ (0-45%)
- Δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ τους ($r = 0.54, p = 0.21$)



Γλοιοβλάστωμα

L/N = 9.6

MRP-5 = 30%



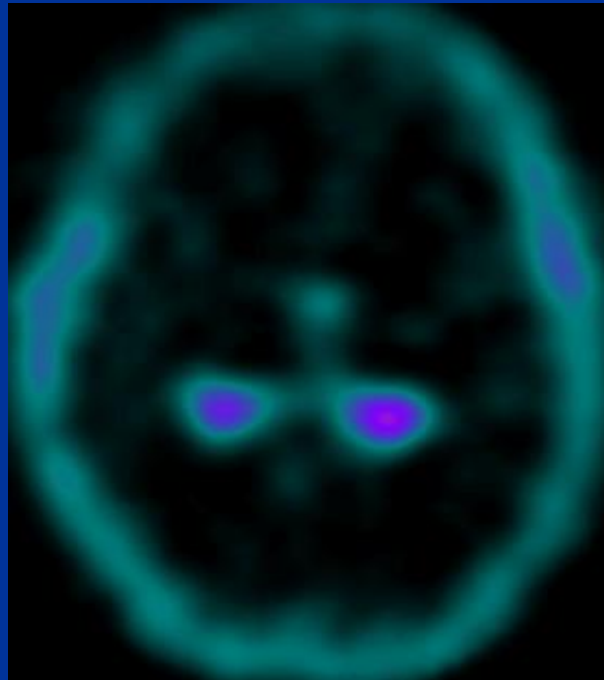
Γλοιοβλάστωμα

L/N = 3.0

MRP-5 = 0%

^{99m}Tc -Tetrofosmin-Sestamibi

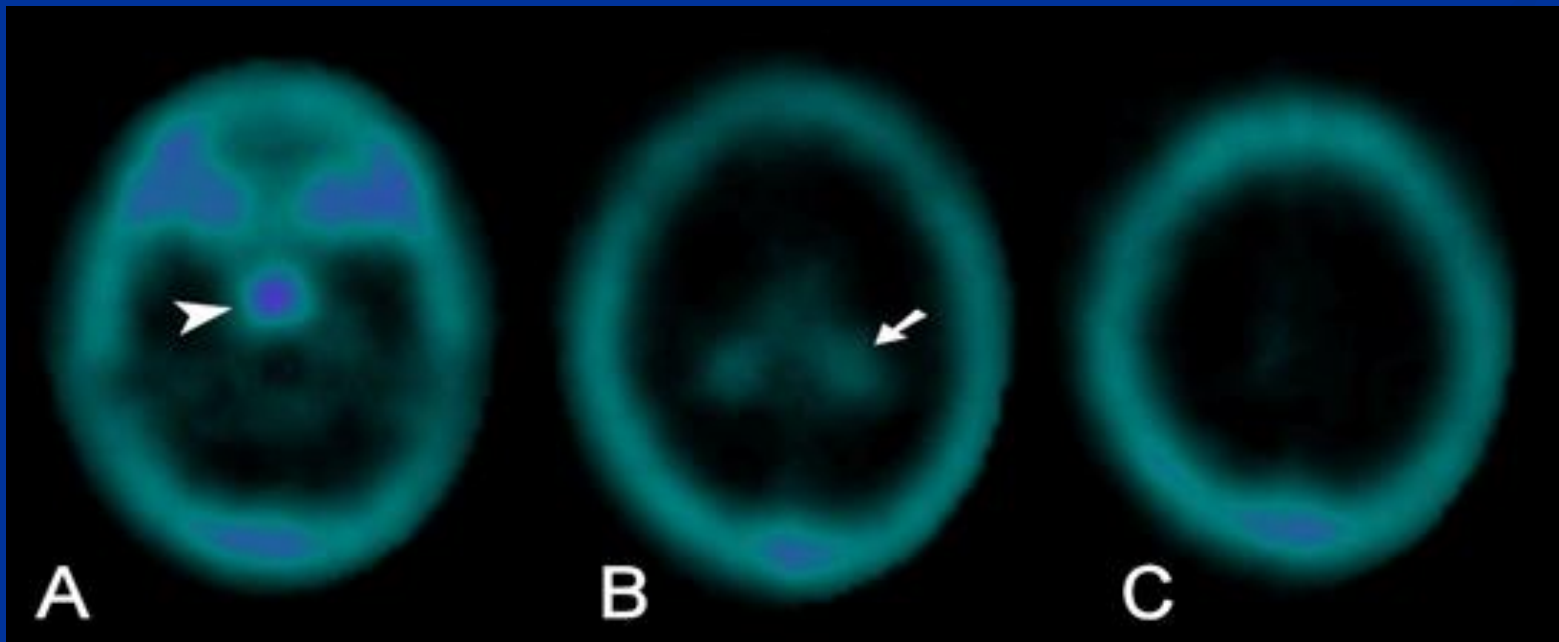
Normal distribution



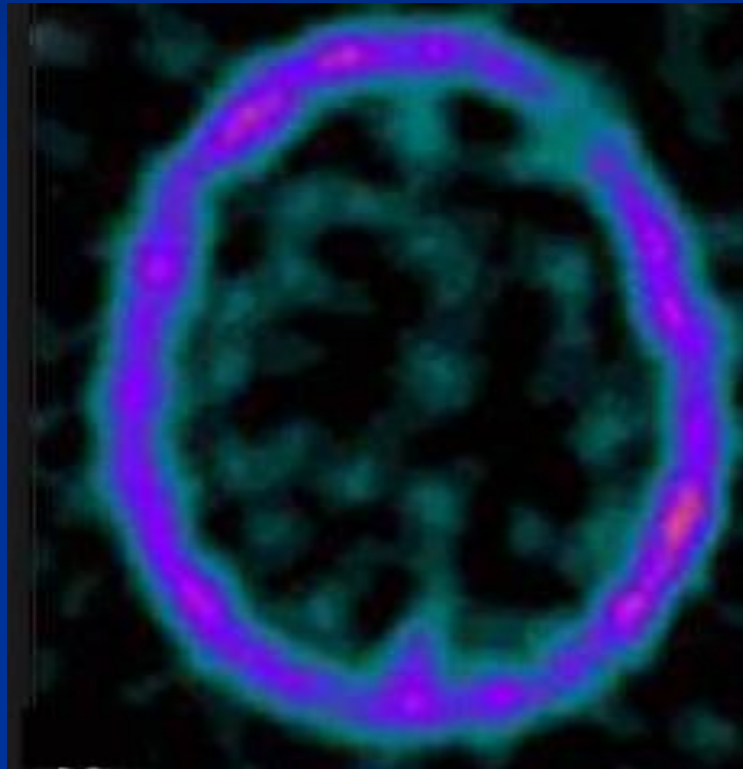
^{99m}Tc -Tetrofosmin-Sestamibi

Φυσιολογική βιοκατανομή στο Κ.Ν.Σ.

- Δε διέρχεται τον ακέραιο BBB και παρουσιάζει αμελητέα πρόσληψη στο φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα
- Εμφανίζει ήπια φυσιολογική πρόσληψη στην υπόφυση, τα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών και το κράνιο



^{201}Tl Thallium



SPECT Εγκεφάλου

- 1 Radiotracer accumulation assessed visually.
- 2 Semiquantitative method of image analysis.

defining a region-of-interest (ROI) around the lesion on the transverse slice with the highest tumor tracer uptake and a second identical (mirror) region on the contralateral normal brain side.

$$\text{L/N ratio} = \frac{\text{average counts in the tumor region}}{\text{average counts in the contralateral normal region}}$$

Πρωτόκολλο SPECT εγκεφάλου

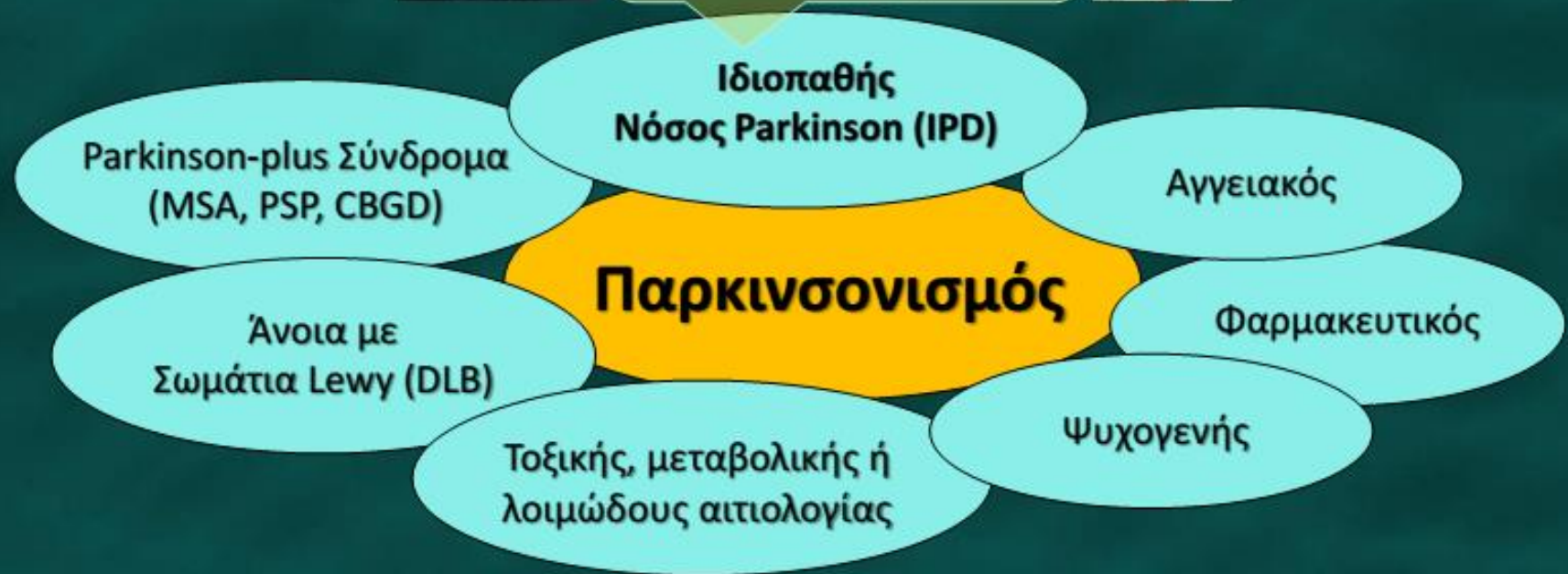
- 30 minutes after IV administration of ^{99m}Tc -Tetrofosmin (20mCi).
- High resolution collimator
- 128x128 pixel matrix
- 360° rotation angle
- 3°-step-and-shoot technique
- 30 sec per frame acquisition time
- Butterworth filtered back-projection (Cut off=0,25N, order=5)
- Transverse, coronal, and sagittal views were obtained after image reconstruction.

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Κινητικές Διαταραχές



Επίπτωση: 5–25/100.000/έτος
Επιπολασμός: 1–2% >60 ετών
Συνήθης έναρξη: 50–60 έτη
Φύλο: ♂ > ♀



Λειτουργική Απεικόνιση της Μελαινο-ραβδωτής Οδού

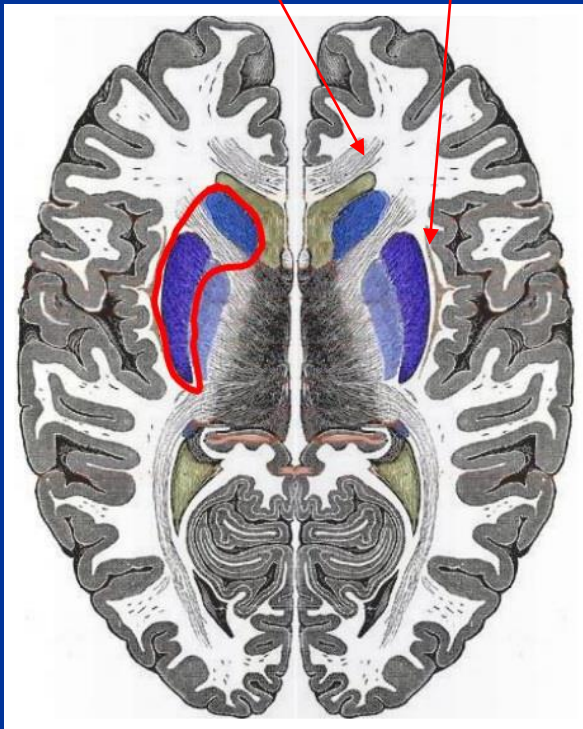
^{123}I -Ιωφλουπάνη (^{123}I -FP-CIT, DaTscan™)

Μικρό οργανικό μόριο (ανάλογο κοκαΐνης)

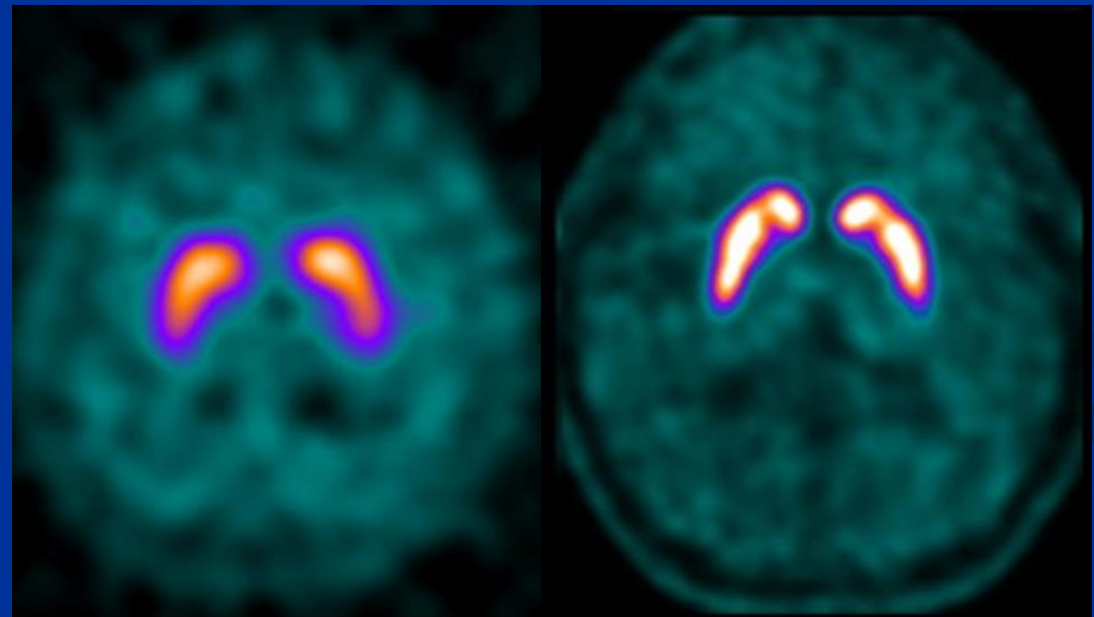
- * Η ραδιοεπισημασμένη ιωφλουπάνη αναδεικνύει τα επίπεδα DaT (αντλίας ντοπαμίνης) του ραβδωτού σώματος

Κερκοφόρος
πυρήνας

Φακοειδής πυρήνας –
Κέλυφος



Φυσιολογική πρόσληψη



^{123}I -Ioflupane SPECT

^{18}F -FP-CIT PET

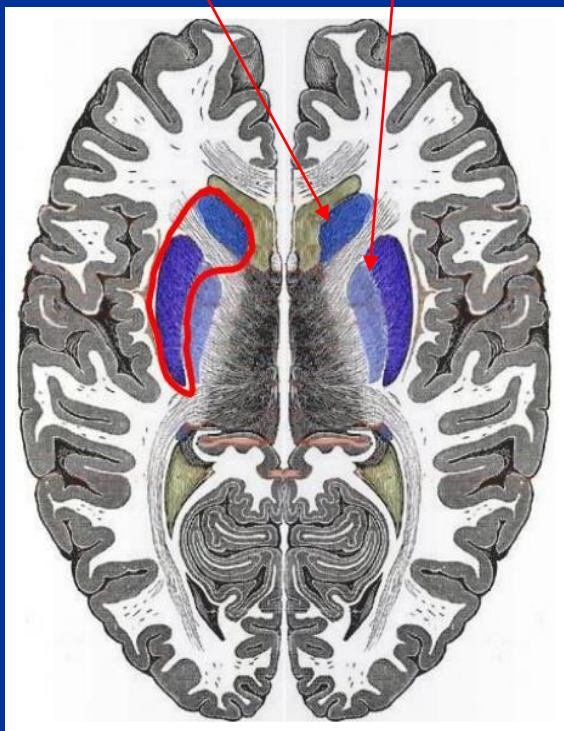
Λειτουργική Απεικόνιση της Μελαινο-ραβδωτής Οδού

^{123}I -Ιωφλουπάνη (^{123}I -FP-CIT, DaTscan™)

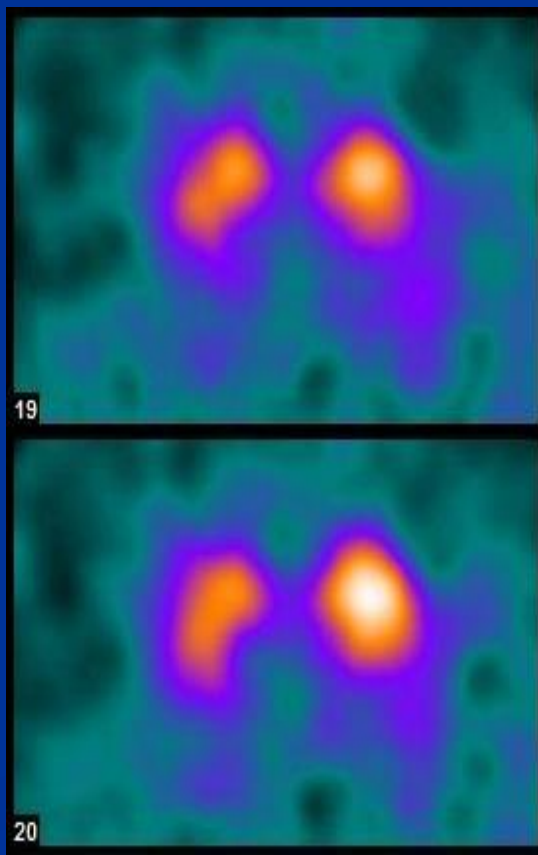
- * Η ραδιοεπισημασμένη ιωφλουπάνη αναδεικνύει τα επίπεδα DaT του ραβδωτού σώματος

Κερκοφόρος
πυρήνας

Φακοειδής πυρήνας –
Κέλυφος



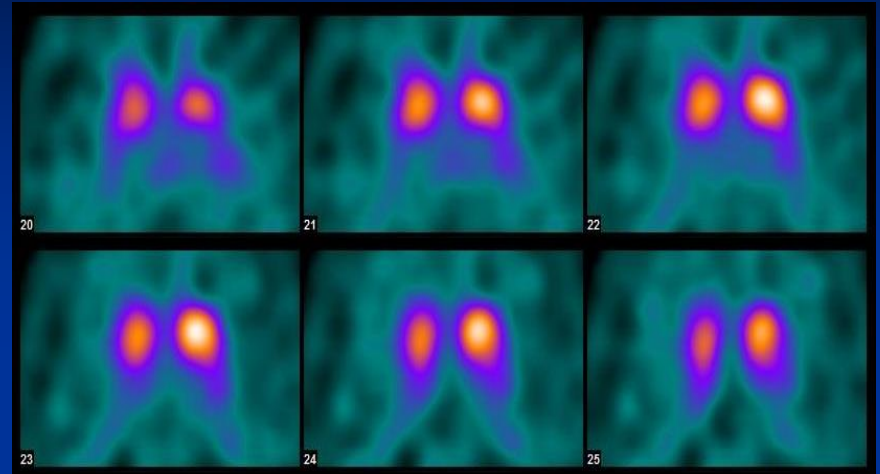
Παθολογική πρόσληψη



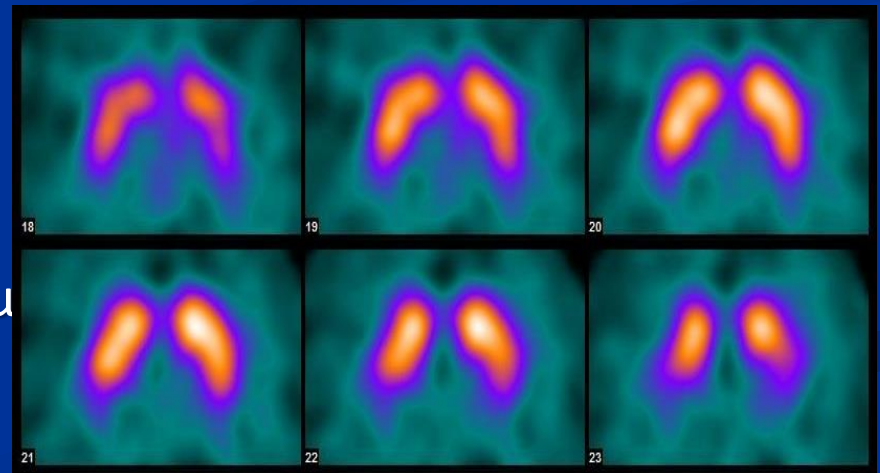
Παρατηρείται ασυμμετρία πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στο ραβδωτό σώμα, με μειωμένη καθήλωση στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, ιδίως δεξιά

Λειτουργική Απεικόνιση της Μελαινο-ραβδωτής Οδού

- Ντοπαμινεργική εκφύλιση (Νόσος Parkinson, Parkinson-plus σύνδρομα)



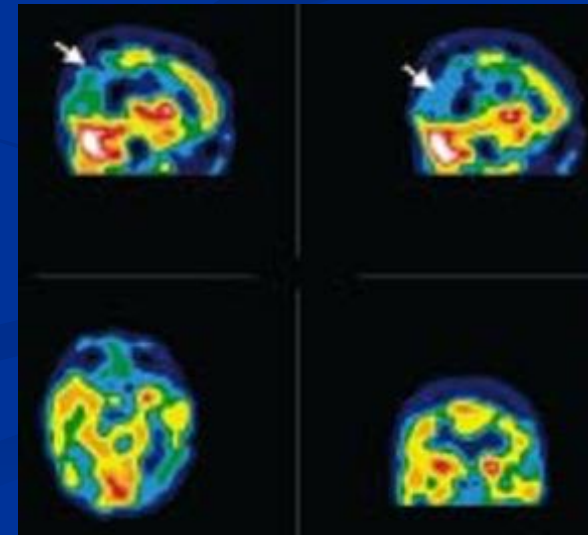
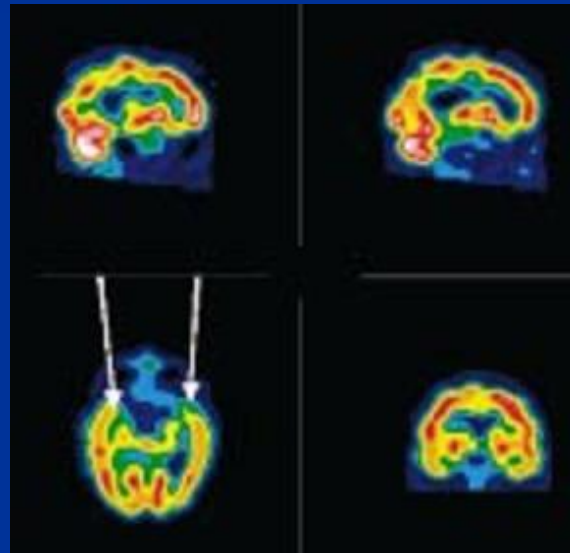
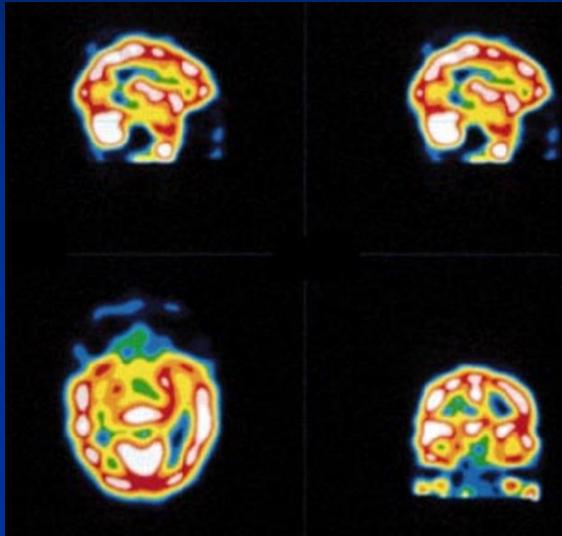
- Ιδιοπαθής τρόμος
- Φαρμακευτικός παρκινσονισμός



ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ

- Υπάρχουν ραδιοφάρμακα που διέρχονται τον αιέριο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Χρησιμοποιούνται κυρίως το ^{123}I -IMP και το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. Φυσιολογικά συμμετρική συγιέντρωση του ραδιοφαρμάκου στα δύο ημισφαίρια.
- Διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, διαχέονται στον εγκεφαλο ανάλογα με την αιματική ροή.
- Σταθερή κατακράτηση στον εγκεφαλικό ιστό για μεγάλο χρονικό διάστημα (δεν εμφανίζει «επανακατανομή»). Υψηλό ποσοστό συγιέντρωσης (>85%). Η απεικόνιση μπορεί να αρχίσει 10min μετά την iv χορήγηση. Δόση MBq.

'Ανοια

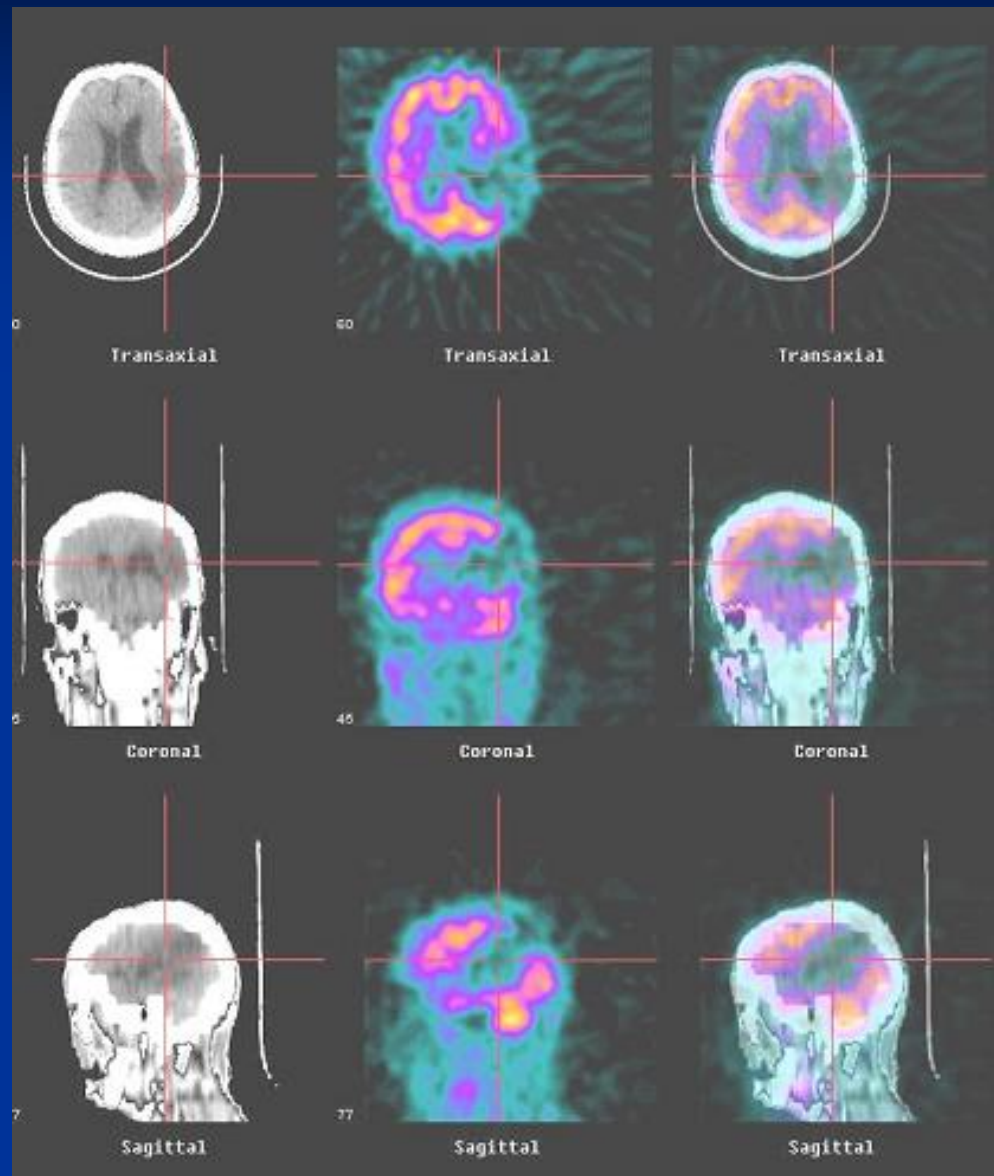


^{99m}Tc -HMPAO

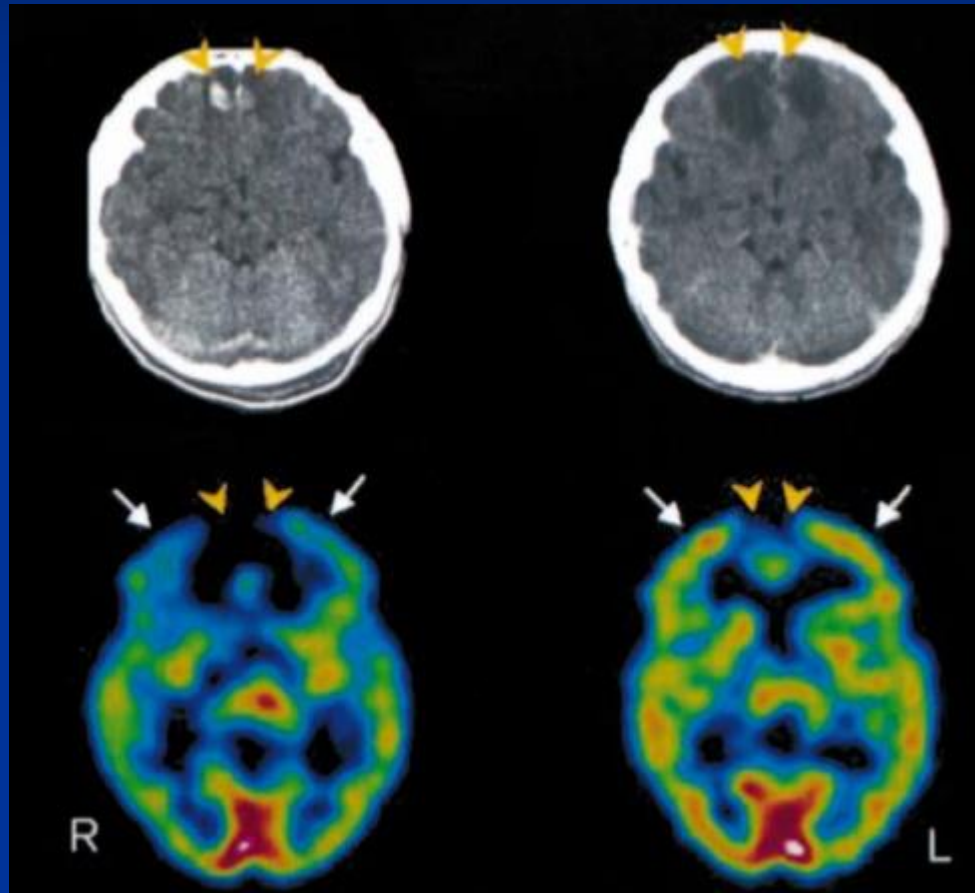
Άλλες εφαρμογές

- Ψυχιατρικά νοσήματα: αυξημένη συγγέντρωση του ^{99m}Tc -HMPAO στους πυρήνες και στον κροταφικό λοβό μειωμένη στους μετωπιαίους λοβούς (σχιζοφρένεια).
- Κακώσεις: εστιακή ή διάχυτα μειωμένη συγγέντρωση του ραδιοφαρμάκου.
- Ανάδειξη ισχαιμιών ΑΕΕ

AEE

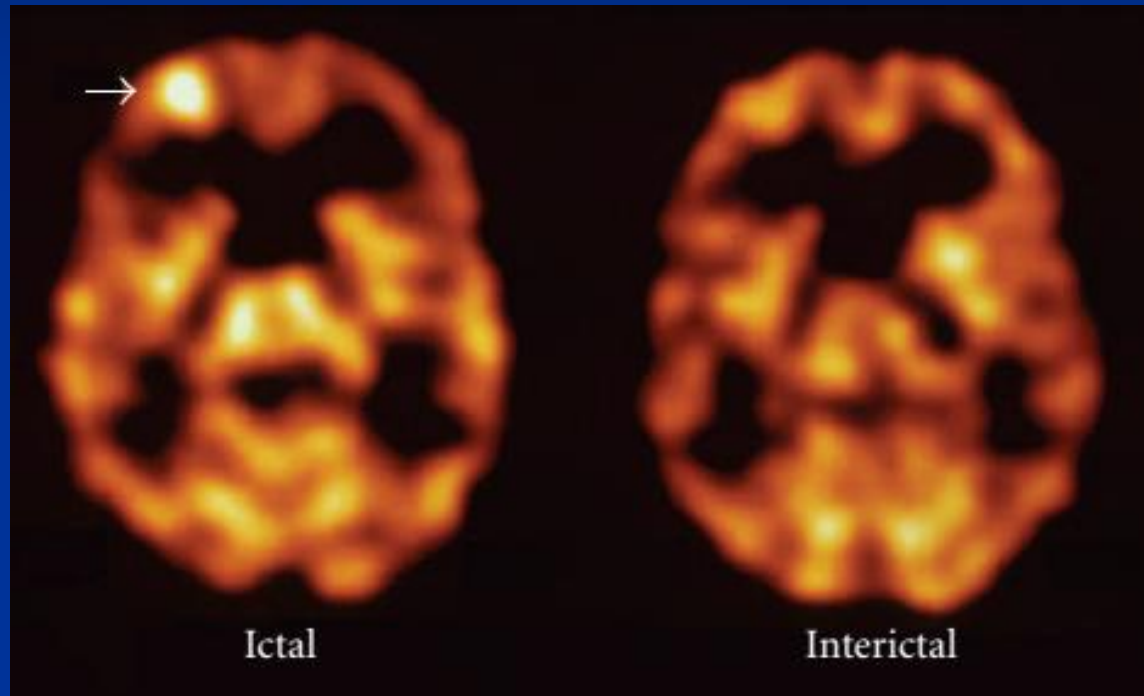


KEK

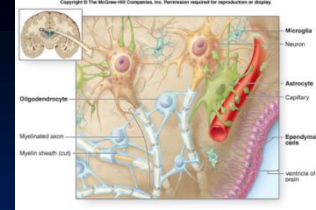


ΕΠΙΛΗΨΙΑ

- Χρησιμοποιείται κυρίως το 123 I-IMP.
- Αξιολόγηση συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στην επιληπτική εστία (χορήγηση στην κρίση και στο μεσοδιάστημα των κρίσεων).
- Δ.Δ. επιληψίας από «ψευδοεπιληπτικές» κρίσεις η συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου είναι φυσιολογική ή οριακά αυξημένη (χορήγηση κατά τη διάρκεια της κρίσης).



Όγκοι Εγκεφάλου



- Επίπτωση πρωτοπαθών όγκων ΚΝΣ 7-19/100.000
- ΗΠΑ 43.000/έτος - Ελλάδα 1500/έτος
- 13.000 θάνατοι/έτος
- 1.4% του συνόλου των νεοπλασμάτων
- 2.4% θανάτων σχετιζόμενων με νεοπλασματική νόσο

Μεταστάσεις

- 170.000/έτος
- 20-40% των ασθενών με νεοπλασματική νόσο
- 50-60% πνεύμονα, 15% μαστός, 11% ΚΑΤΠΕ
- 50% μονήρης CT scan, 25% MRI scan



Εισαγωγικά

Σε ασθενείς με χωροκατακτητικές αλλοιώσεις εγκεφάλου, η **μορφολογική απεικόνιση** (CT, κλασική MRI) δε μπορεί πάντα να:

- Προσδιορίσει τη φύση τους (καλοήθης? κακοήθης?)
- Προσδιορίσει την επιθετικότητά τους (low-grade? high-grade?)
- Τις αναγνωρίσει ως αιτιολογικό παράγοντα εντός μιας πρόσφατης εγκεφαλικής αιμορραγίας
- Διακρίνει υποτροπή όγκου από ακτινονέκρωση (σε ασθενείς που έλαβαν χημειο-ακτινοθεραπεία μετά το χειρουργείο)



ακριβής χαρακτηρισμός της μορφολογίας/ανατομίας μιας αλλοίωσης, χωρίς όμως αντίστοιχη προσέγγιση του **μεταβολισμού** της

Διαγνωστικό πρόβλημα ο προσδιορισμός της φύσης μονήρους βλάβης

➤ Μια μονήρης βλάβη μπορεί να είναι

γλοίωμα

μετάσταση

απόστημα

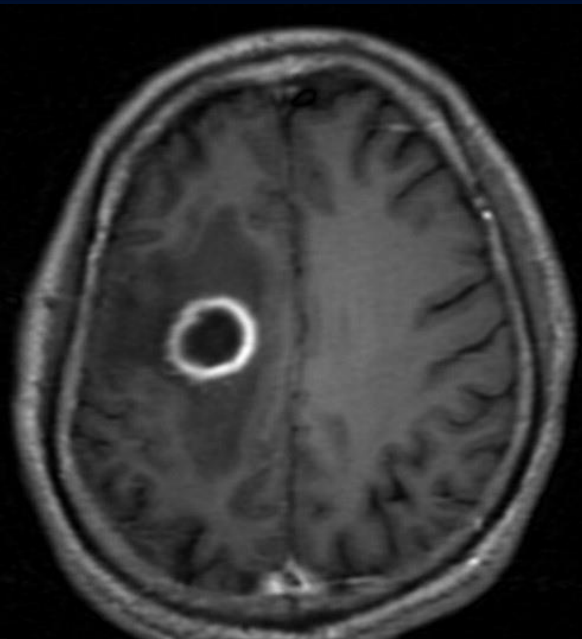
λέμφωμα

No Gold Standard > Biopsy / Surgery

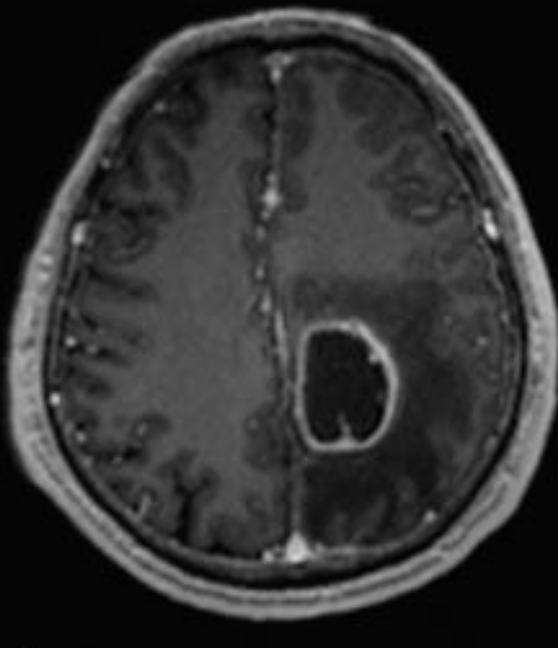
Μετάσταση



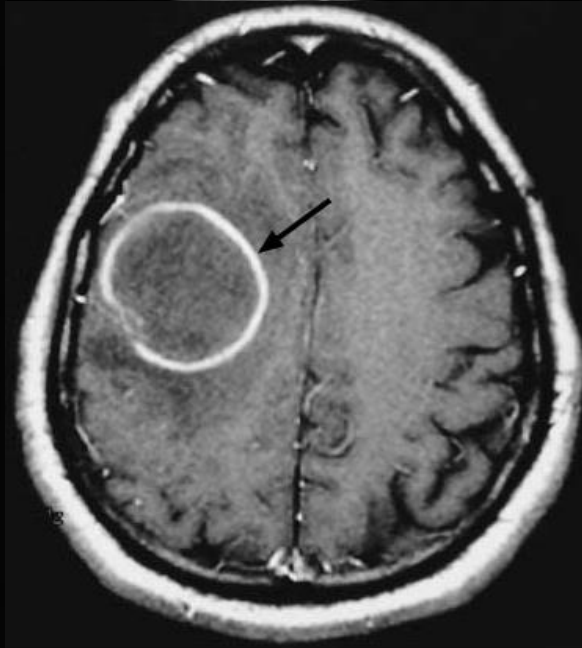
Απόστημα



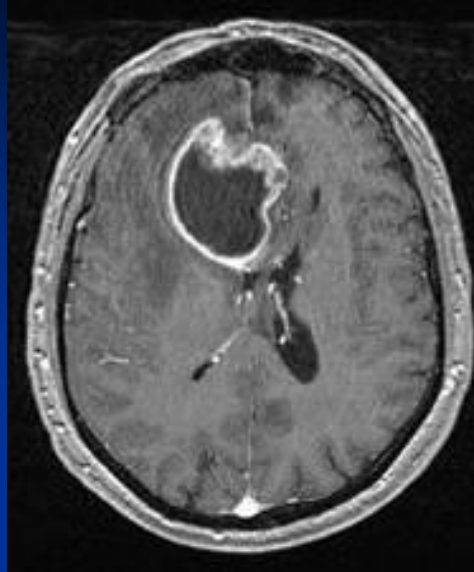
Γλοιοβλάστωμα



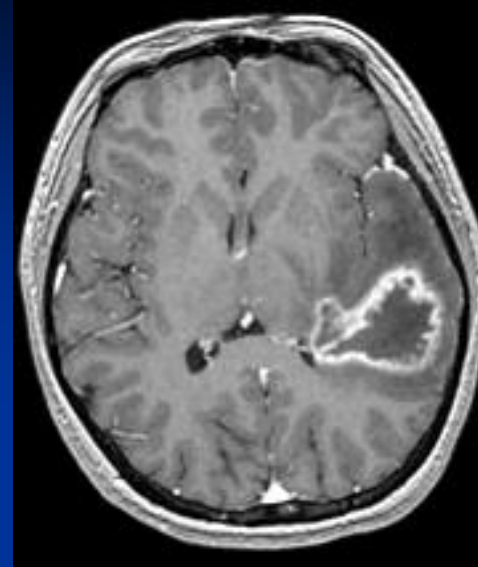
Λέμφωμα



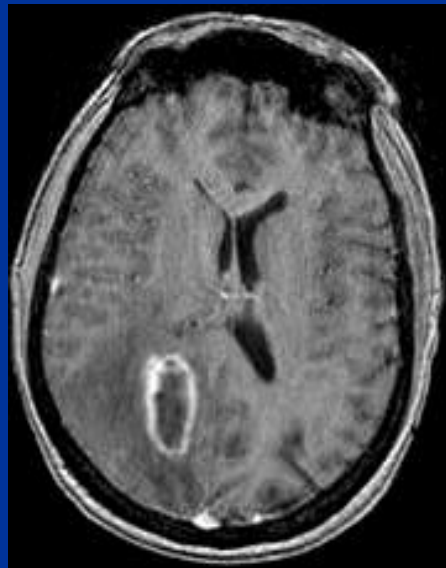
Γλοιοβλάστωμα



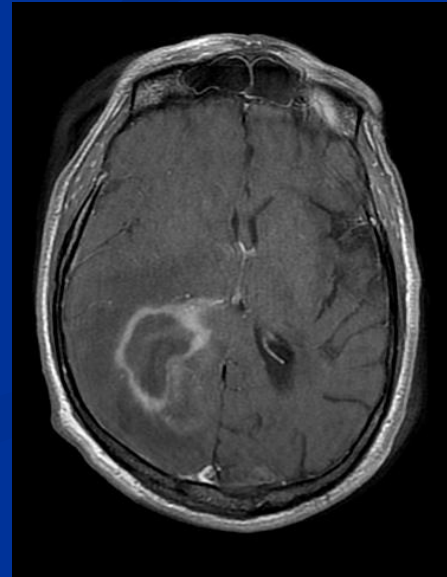
Ογκόμορφη MS



Απόστημα

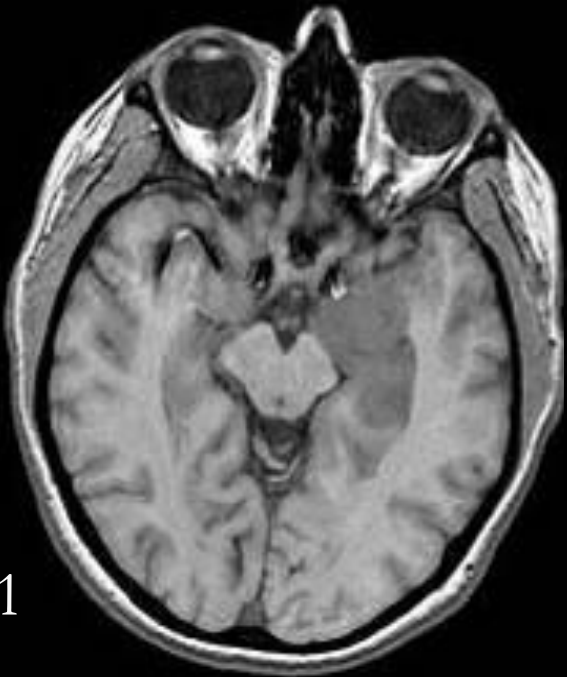


Λέμφωμα

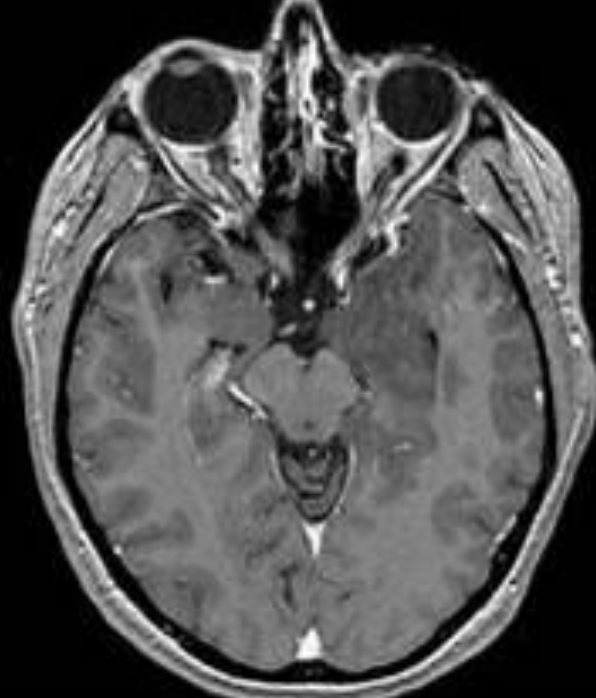


Όγκος?
ΑΕΕ?
Εγκεφαλίτιδα?

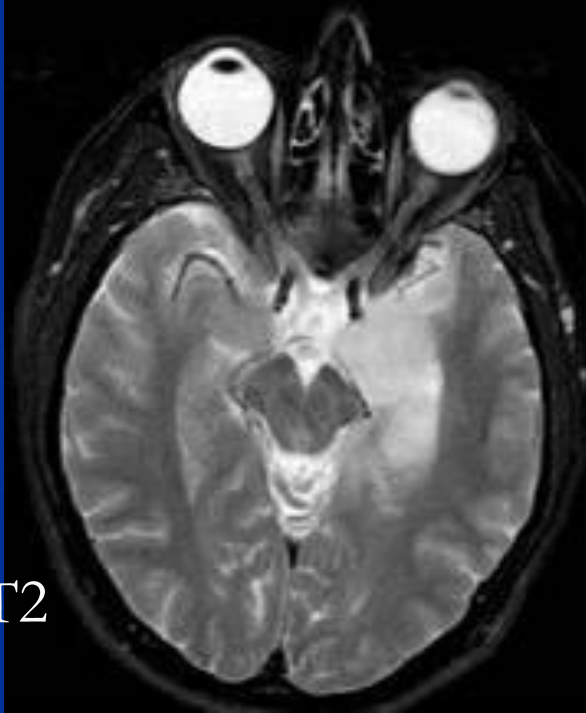
T1



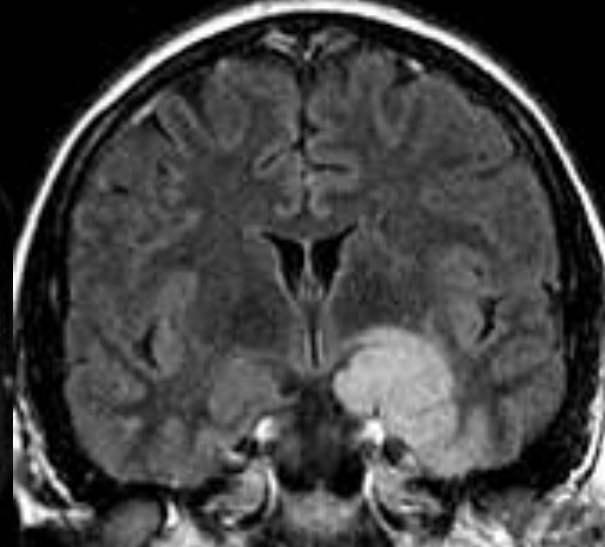
T1 + Gd



T2



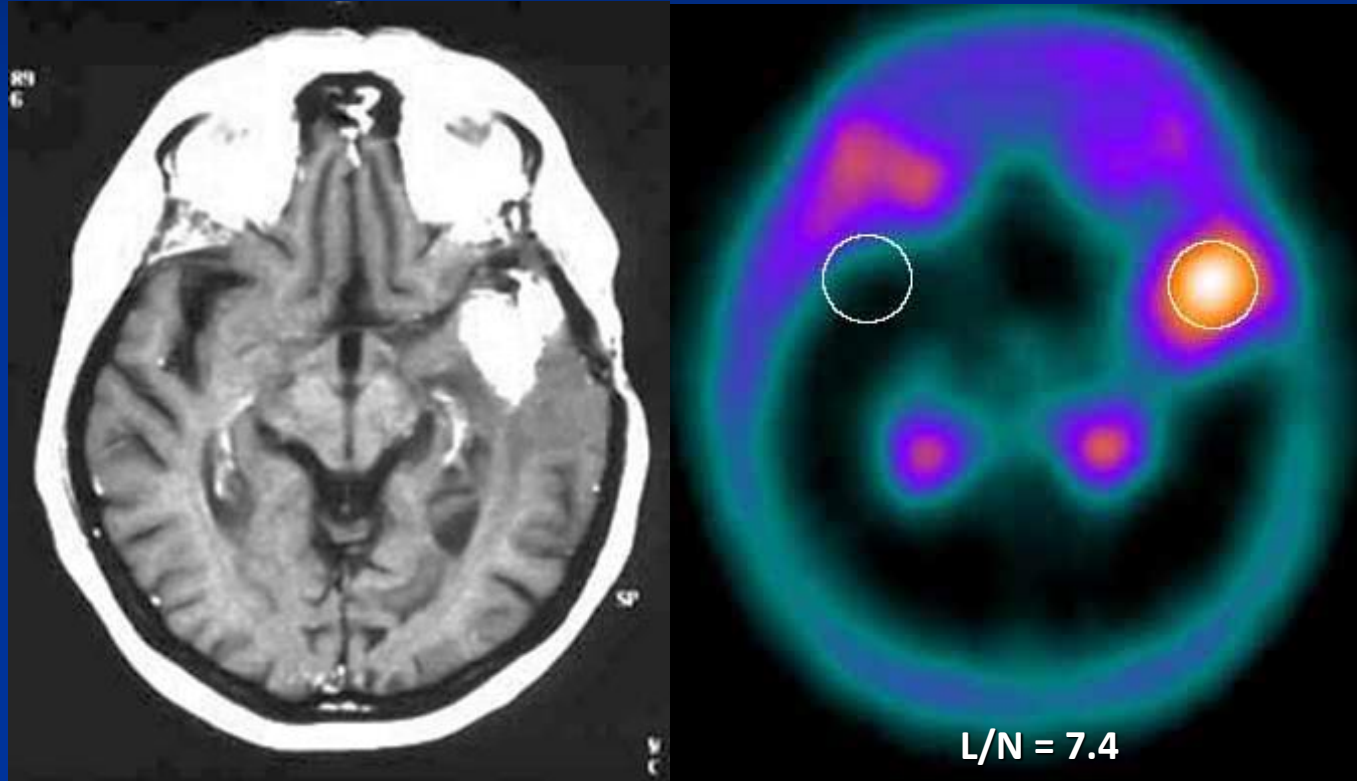
T2 FLAIR



Διάκριση υποτροπής γλοιώματος από ακτινονέκρωση και ψευδοϋποτροπή

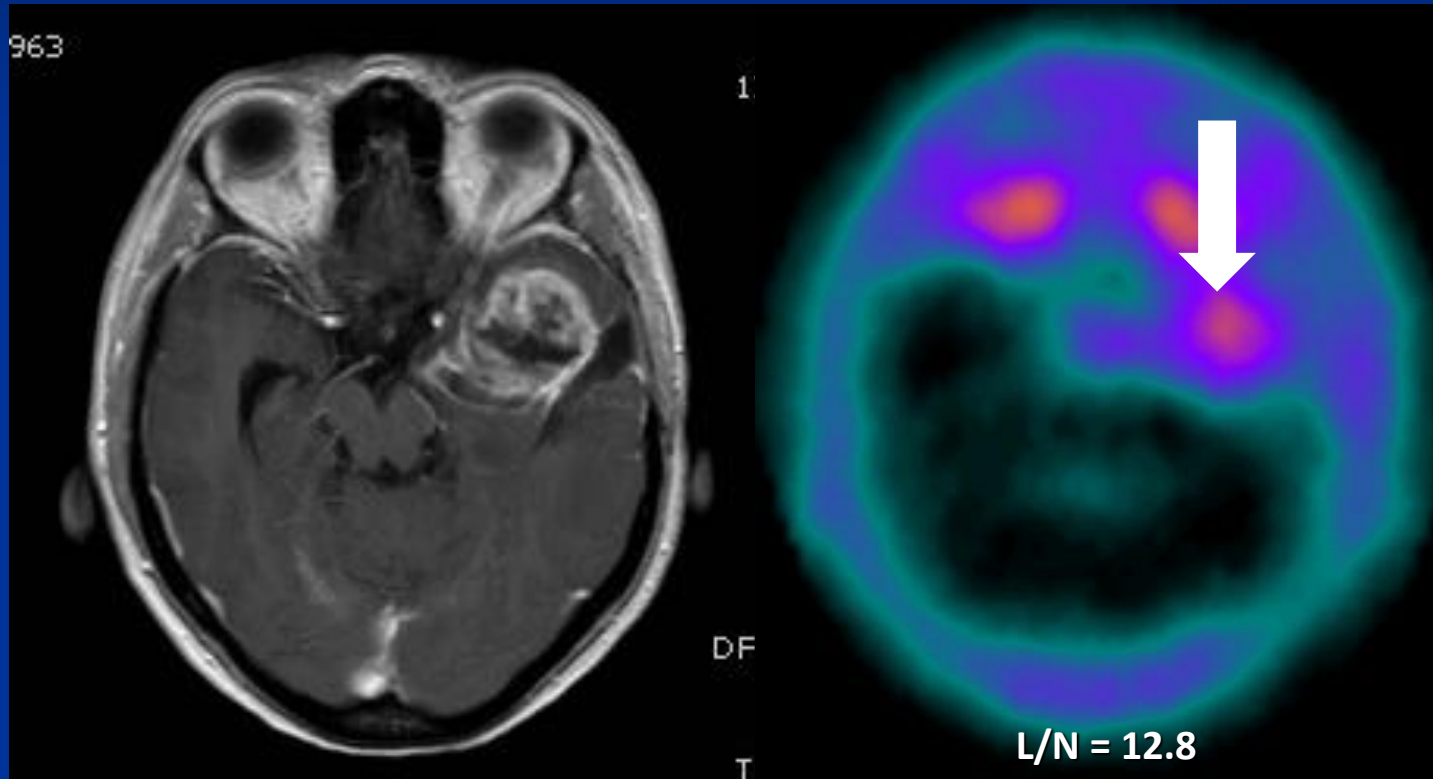
- Συχνό κλινικό πρόβλημα κατά την παρακολούθηση των ασθενών
- Η λήψη βιοψίας θεωρείται πλέον αξιόπιστη διαγνωστική προσέγγιση, ωστόσο συνδέεται με όλους τους κινδύνους ενός χειρουργείου, με μεγάλο κόστος και επιβαρύνει επιπλέον την ήδη βεβαρημένη ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.
- Επομένως, η ανάπτυξη απεικονιστικών τεχνικών για την διάκριση της υποτροπής γλοιώματος θα οδηγούσε σε λιγότερες χειρουργικές επεμβάσεις, θα μείωνε το κόστος, θα αύξανε την επιβίωση και θα βελτίωνε την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

1. Διάκριση ακτινονέκρωσης από υποτροπή γλοιώματος



Υποτροπή αναπλαστικού ολιγοδενδρογλοιώματος
(3 έτη)

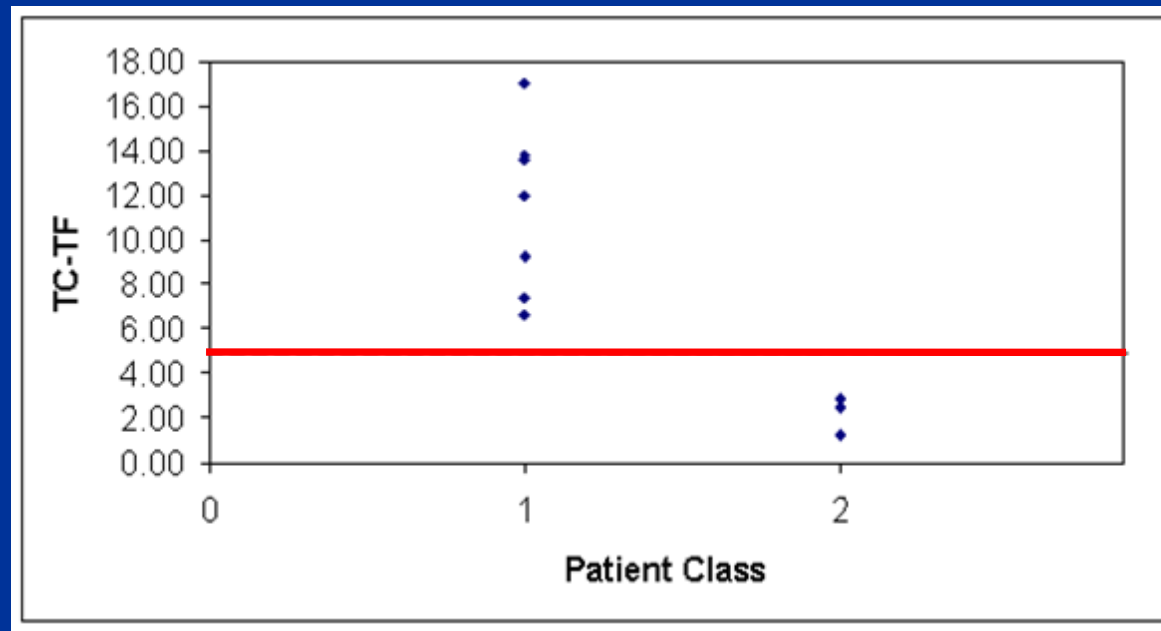
1. Διάκριση ακτινονέκρωσης από υποτροπή γλοιώματος



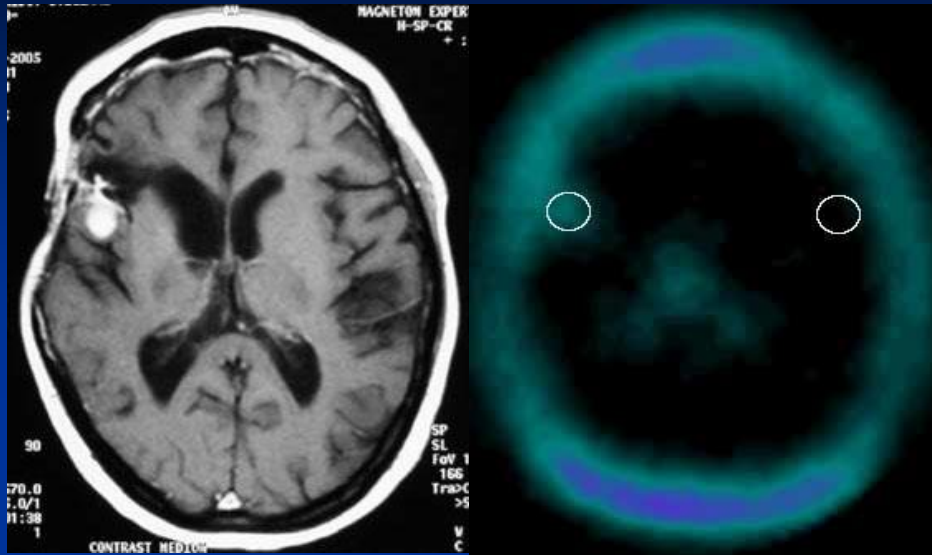
Υποτροπή γλοιοβλαστώματος
(6 μήνες)

1. Διάκριση ακτινονέκρωσης από υποτροπή γλοιώματος

- Η υποτροπή εμφάνισε σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη (10.9 ± 3.8) σε σχέση με την ακτινονέκρωση (2.2 ± 0.9) ($p=0.005$)
- Στη ROC ανάλυση η τιμή $L/N=4.8$ διαχώρισε ακριβέστερα την υποτροπή από την ακτινονέκρωση

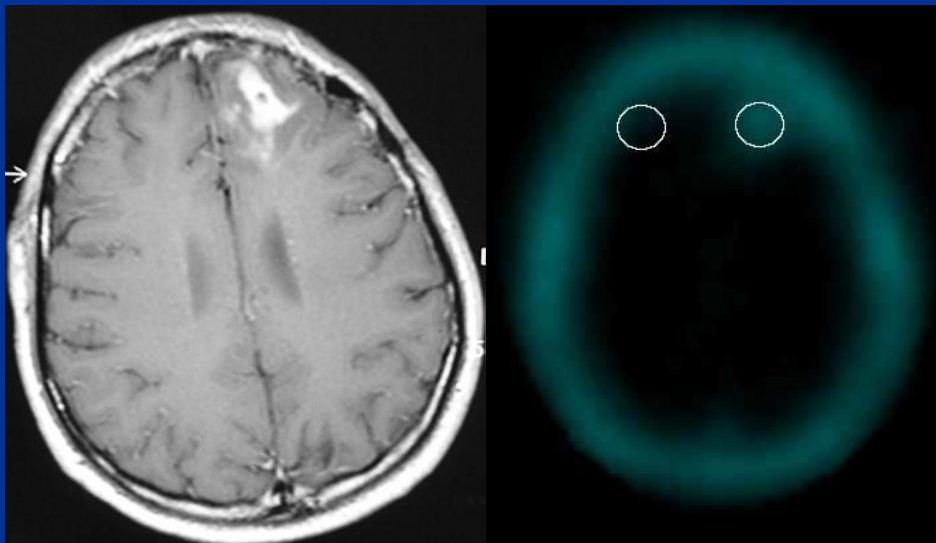


1. Διάκριση ακτινόνεκρωσης από υποτροπή γλοιώματος



$L/N = 2.9$

Ακτινόνεκρωση σε
θεραπευθέν
ολιγοδενδρογλοίωμα
(2 έτη)



$L/N = 2.5$

Ακτινόνεκρωση σε
θεραπευθέν
αστροκύττωμα (2.5
έτη)

Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία

- Επίπτωση 24.6 ανά 100 000/ έτος

2. Διάκριση μεταξύ νεοπλασματικής και μη-νεοπλασματικής εγκεφαλικής αιμορραγίας

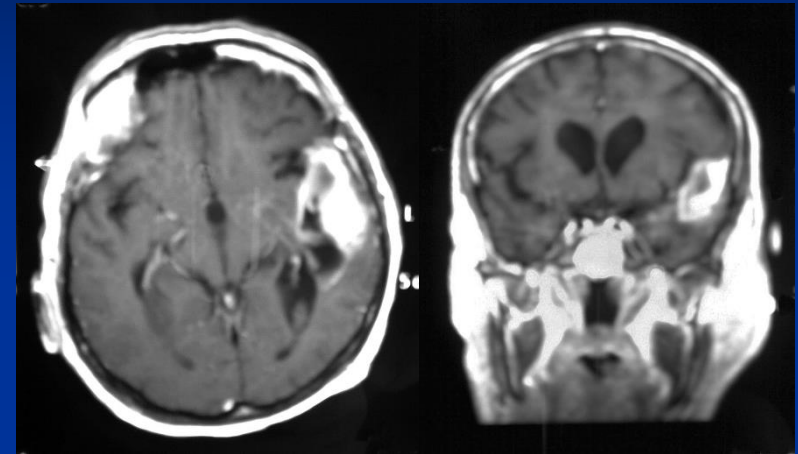
- 7% των αυτόματων (μη-τραυματικών) εγκεφαλικών αιμορραγιών οφείλονται σε νεόπλασμα
- 5-10% των όγκων εγκεφάλου πρωτοεκδηλώνονται ως αιμορραγία (κυρίως οι μεταστάσεις)
- CT και κλασική MRI συνήθως δε μπορούν να προσφέρουν στην πρώιμη φάση και χρειάζεται επανεξέταση μετά την απορρόφηση του αίματος (1-2 μήνες)
- Η SPECT θα μπορούσε να αναδείξει μια νεοπλασματική εστία ενεργού κυτταρικού μεταβολισμού εντός μιας αιμορραγικής περιοχής ακόμα και στην οξεία φάση

2. Διάκριση μεταξύ νεοπλασματικής και μη-νεοπλασματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας

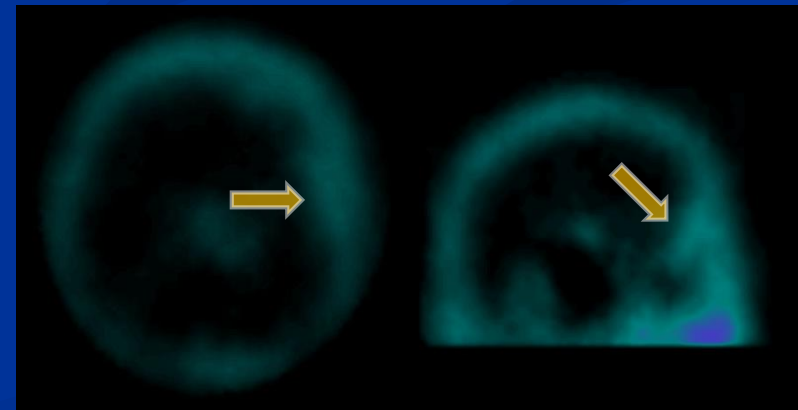
Αιμορραγία AP κροταφικού
λοβού με πρόσληψη TF



πολύμορφο γλοιοβλάστωμα



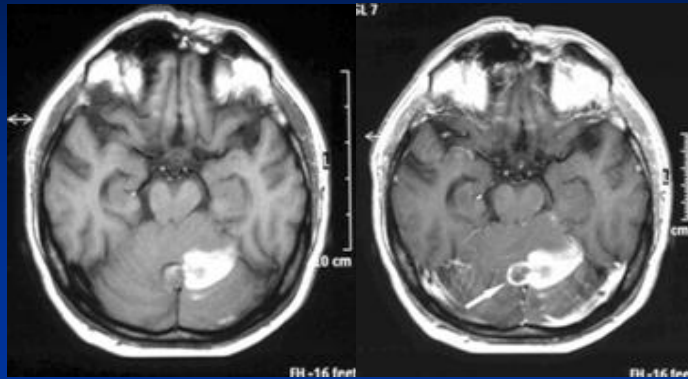
T₁-Gd



L/N = 4.6
(transversal)

L/N = 12.1
(coronal)

2. Διάκριση μεταξύ νεοπλασματικής και μη-νεοπλασματικής ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας



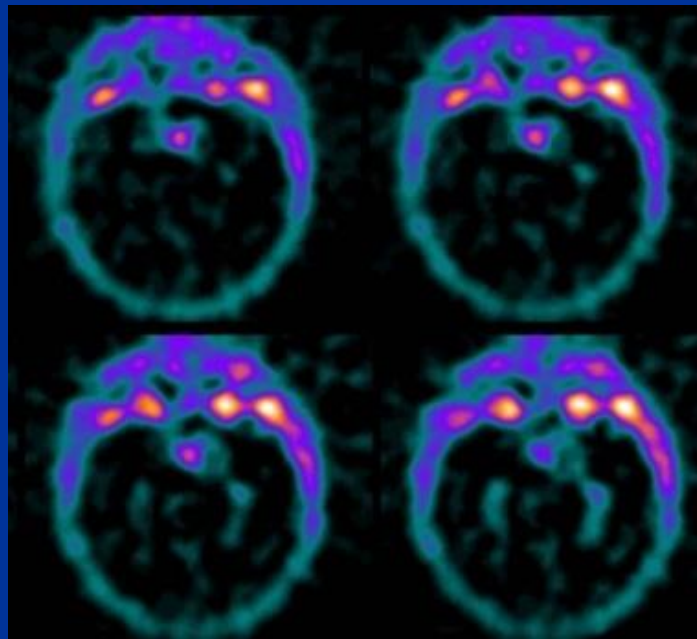
T₁

T₁-Gd

Αιμορραγία παρεγκεφαλίδας σε ασθενή με Ca νεφρού



απουσία πρόσληψης TF, ενδεικτική μη-νεοπλασματικής αιτιολογίας



L/N = 1.2

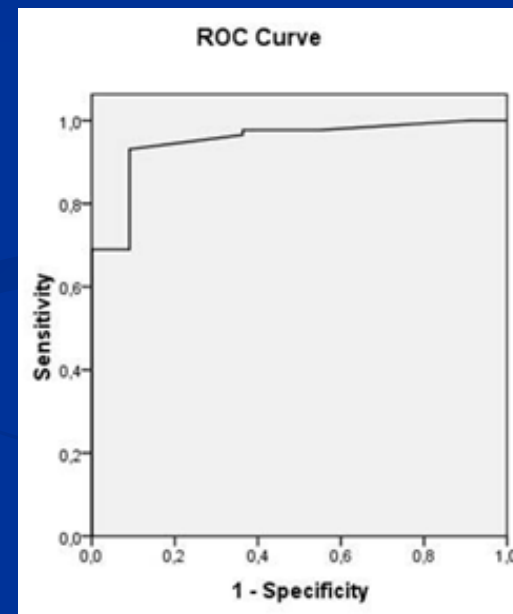
3. Καλοήθης ή κακοήθης βλάβη? – μεταβολικός χαρακτηρισμός νεοδιαγνωσμένων αλλοιώσεων

- Οι νεοπλασματικές αλλοιώσεις (ως σύνολο) εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη TF (7.9 ± 6.0) σε σχέση με τις μη-νεοπλασματικές (1.6 ± 0.9) ($p < 0.0005$)



ROC: η τιμή που τις διαχώρισε με τη μεγαλύτερη ακρίβεια ήταν $L/N = 1.95$ (Sens = 93%, Spec = 91%)

- Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα συνολικά (γλοιώματα low + high grade) δεν παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη από τις μεταστάσεις



3. Καλοήθης ή κακοήθης βλάβη? – μεταβολικός χαρακτηρισμός νεοδιαγνωσμένων αλλοιώσεων

- Τα γλοιώματα υψηλής κακοήθειας (γλοιοβλάστωμα & αναπλαστικοί τύποι) εμφάνισαν ξεκάθαρα υψηλότερη πρόσληψη TF (8.8 ± 5.6) από τα χαμηλής κακοήθειας (low-grade) (3.2 ± 2.3) ($p = 0.0019$)

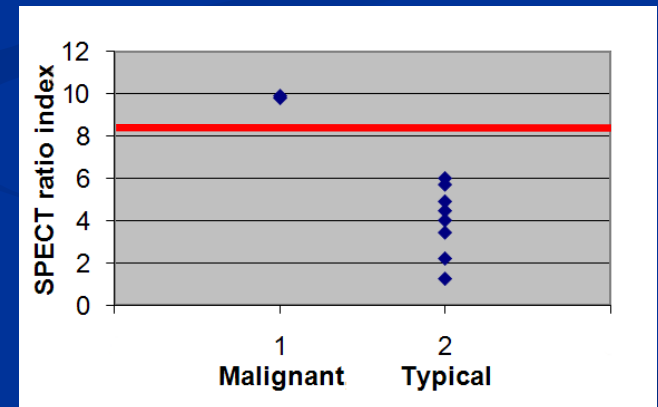


ROC: η τιμή **L/N = 2.8** τα διαχώρισε με τη μεγαλύτερη ακρίβεια (Sens = 91%, Spec = 83%)

- Το ίδιο διαπιστώθηκε και στα μηνιγγιώματα (αναπλαστικά: 9.9 ± 0.2 , τυπικά: 4.5 ± 2.3 , $p = 0.0002$)

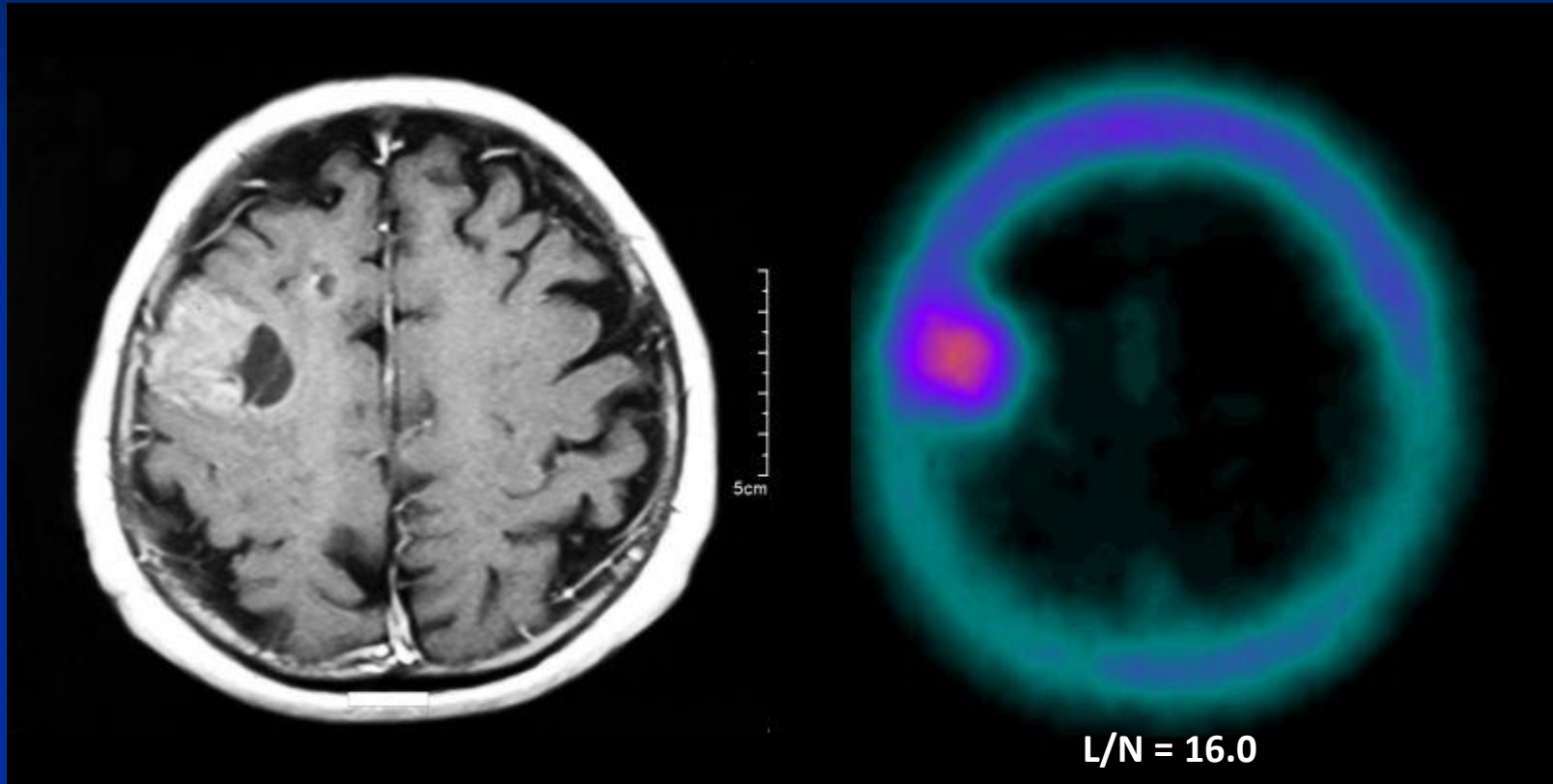


ROC → **L/N = 8.5**
(Sens = 91%, Spec = 83%)



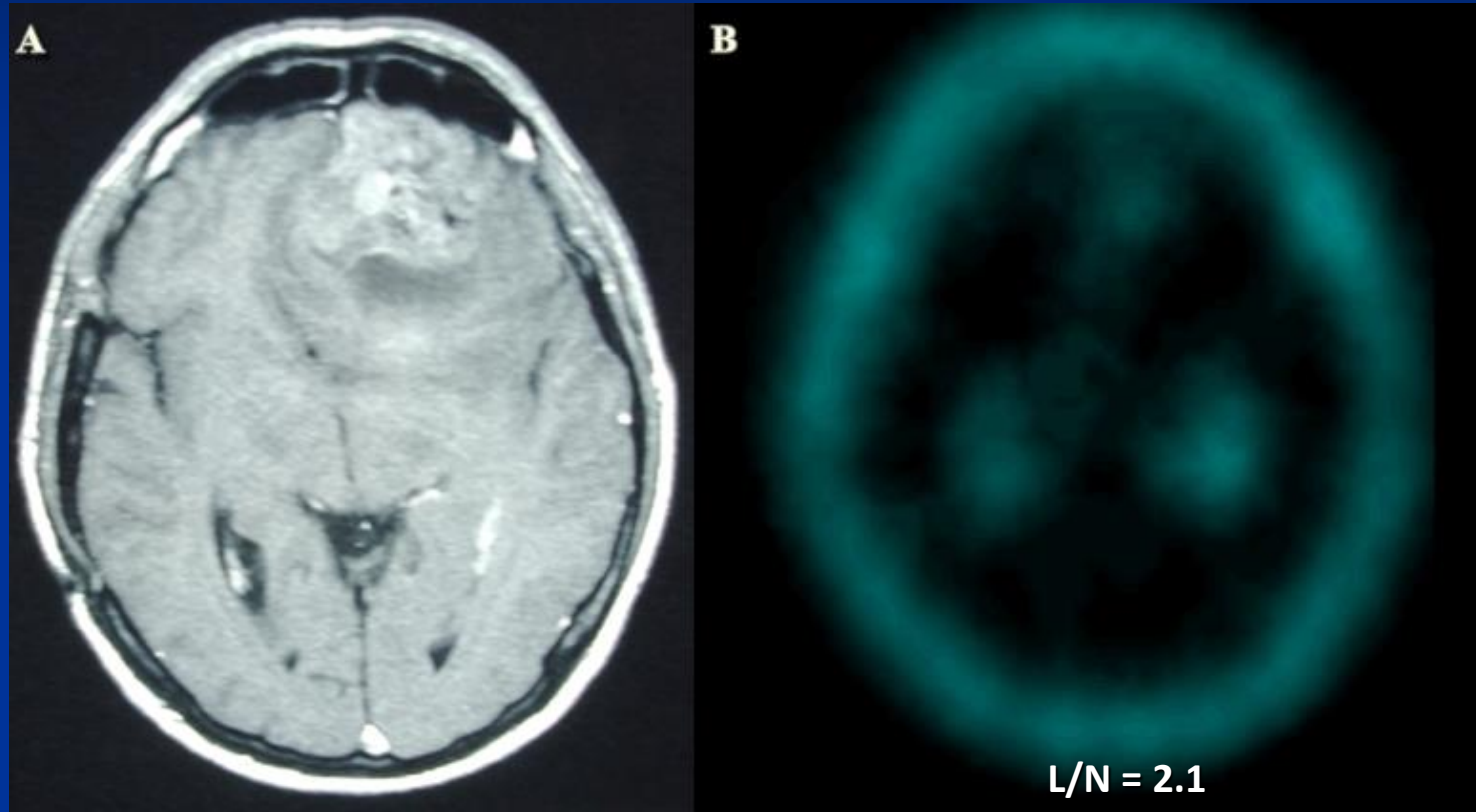
- Η δυνατότητα διάκρισης των χαμηλής κακοήθειας (low-grade) γλοιωμάτων (3.2 ± 2.3) από μη-νεοπλασματικές αλλοιώσεις (1.6 ± 0.9) κυμάνθηκε γύρω από το όριο της στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.037$)

3. Καλοήθης ή κακοήθης βλάβη? – μεταβολικός χαρακτηρισμός νεοδιαγνωσμένων αλλοιώσεων



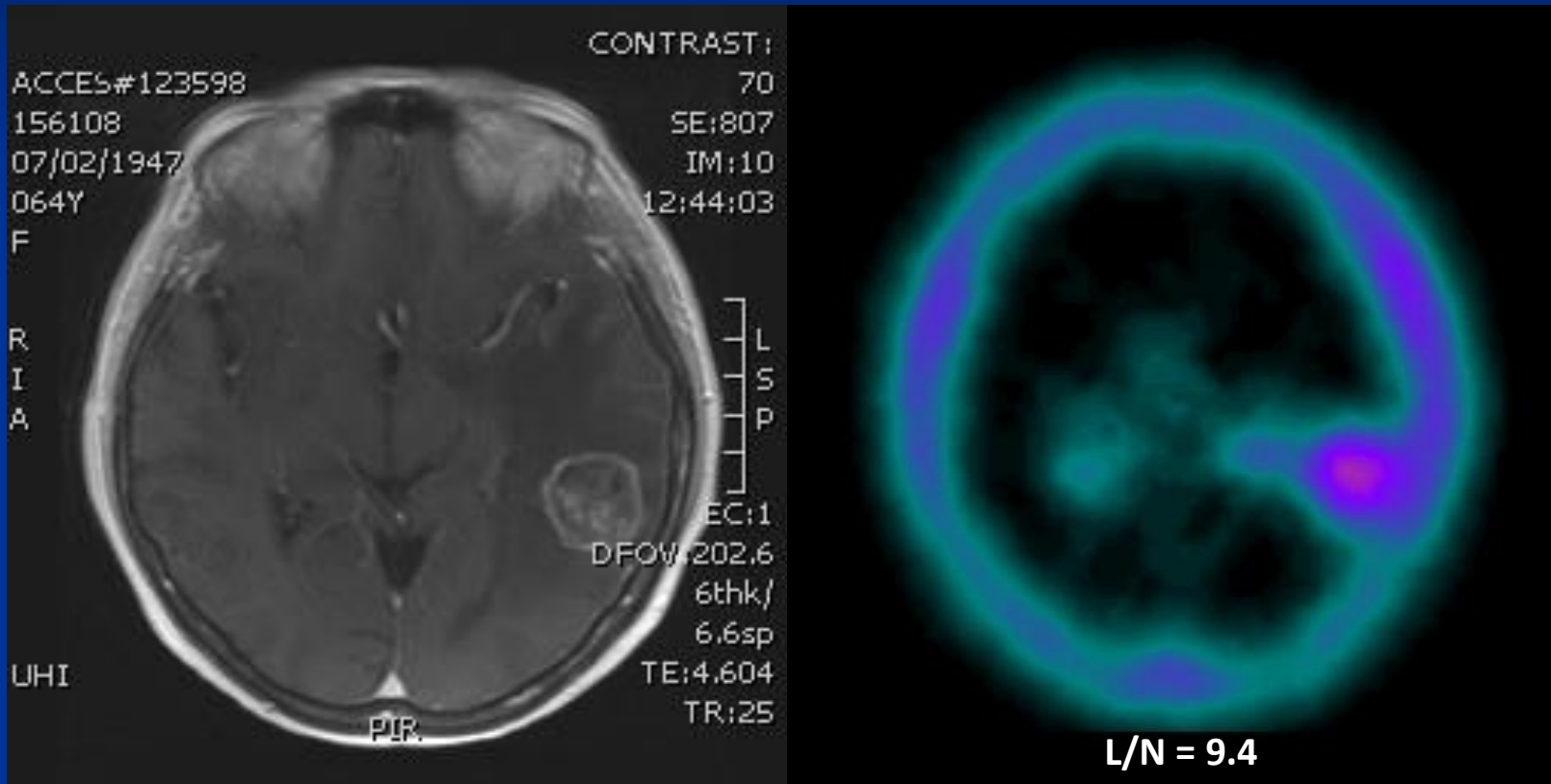
Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

3. Καλοήθης ή κακοήθης βλάβη? – μεταβολικός χαρακτηρισμός νεοδιαγνωσμένων αλλοιώσεων



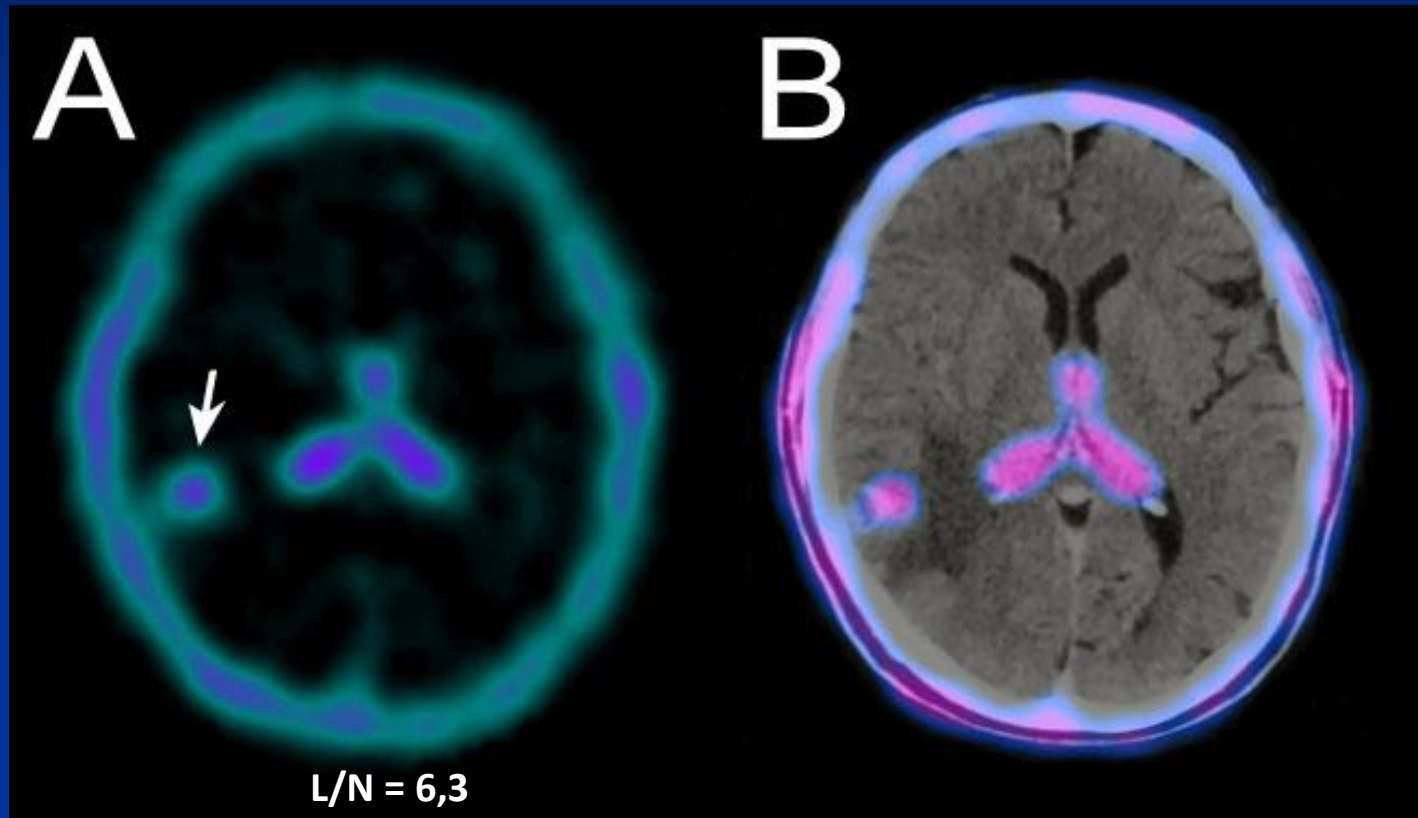
Low-grade ολιγοδενρογλοίωμα

3. Καλοήθης ή κακοήθης βλάβη? – μεταβολικός χαρακτηρισμός νεοδιαγνωσμένων αλλοιώσεων



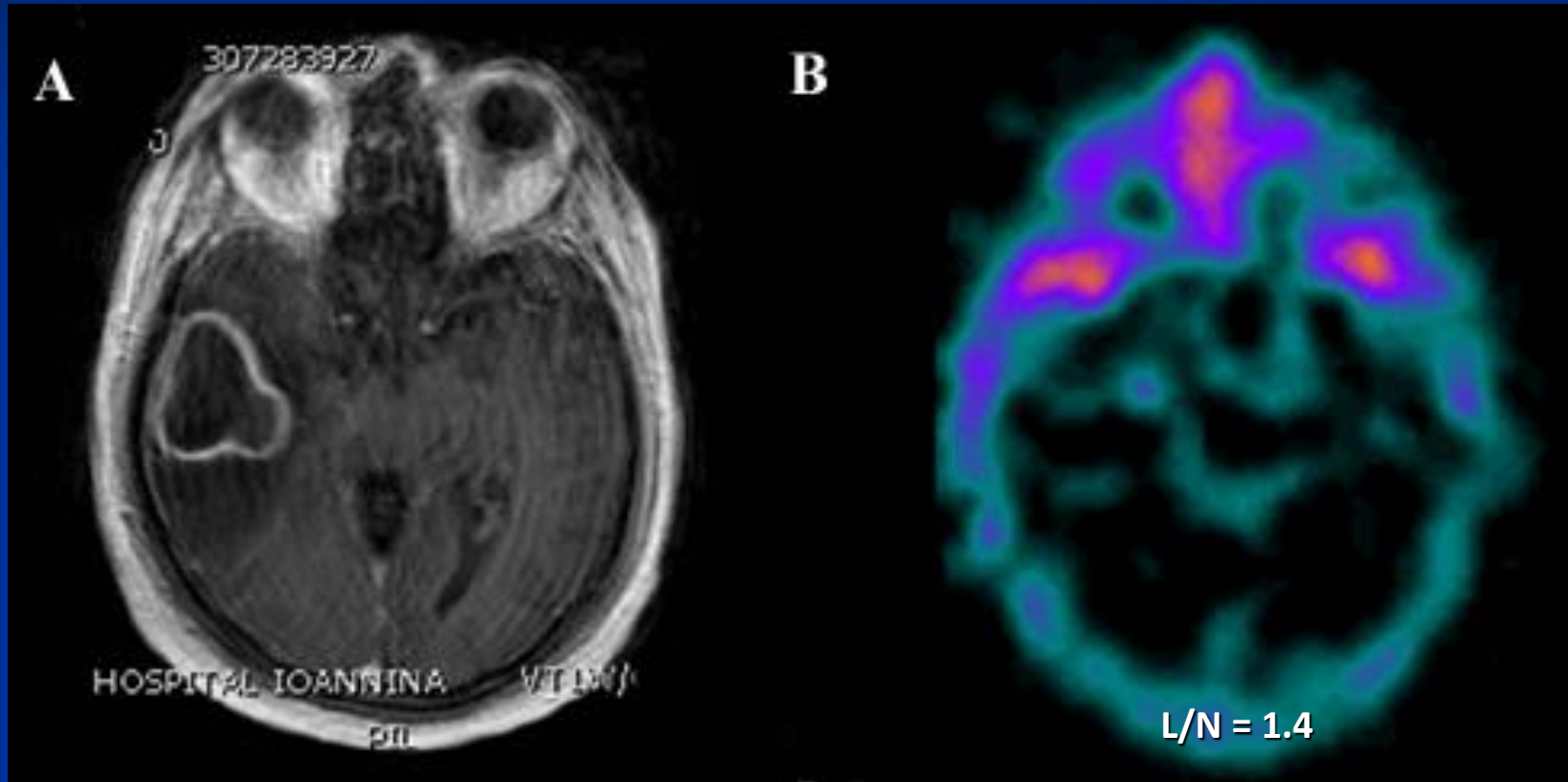
Μετάσταση από αδено-Ca παχέως εντέρου

Καλοήθης ή κακοήθης βλάβη? – μεταβολικός χαρακτηρισμός νεοδιαγνωσμένων αλλοιώσεων του ΚΝΣ

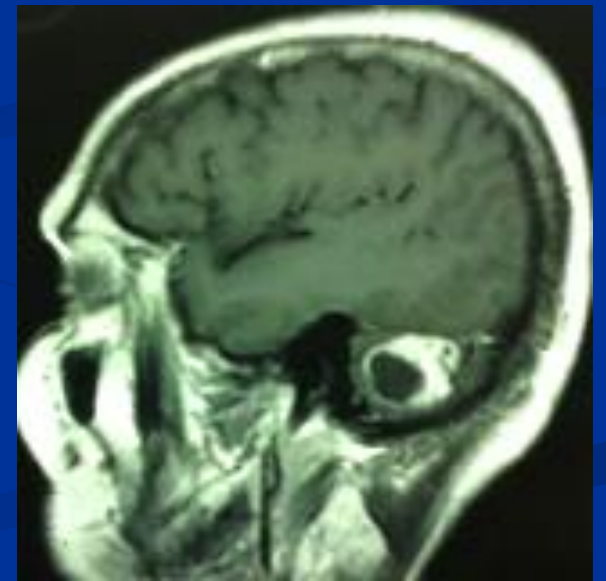
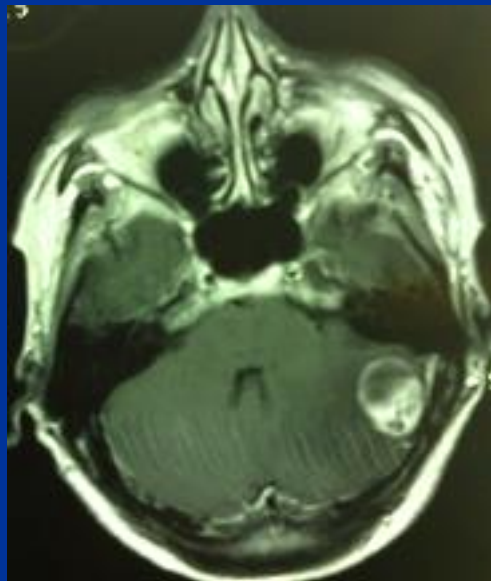
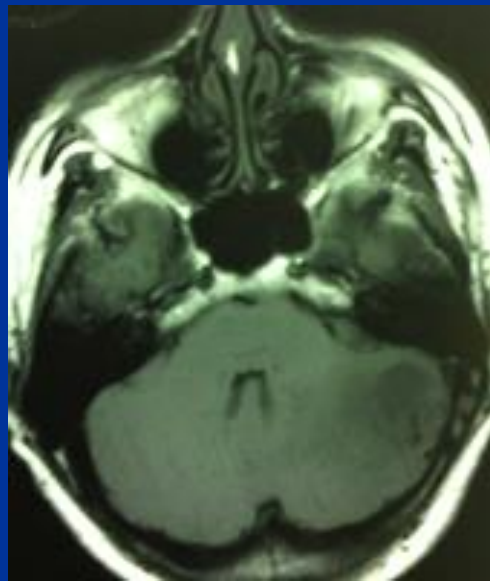
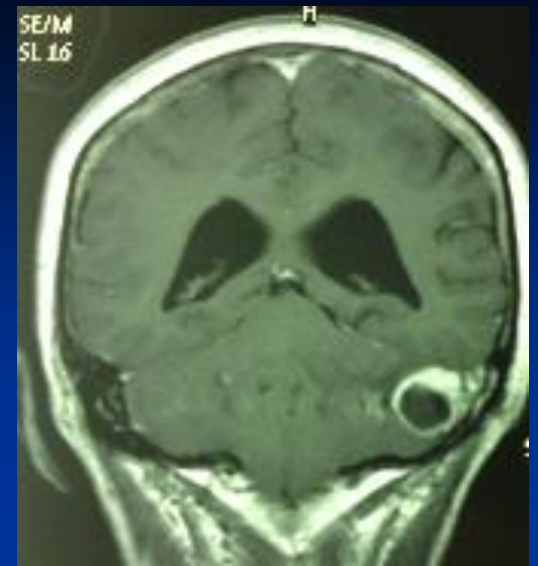
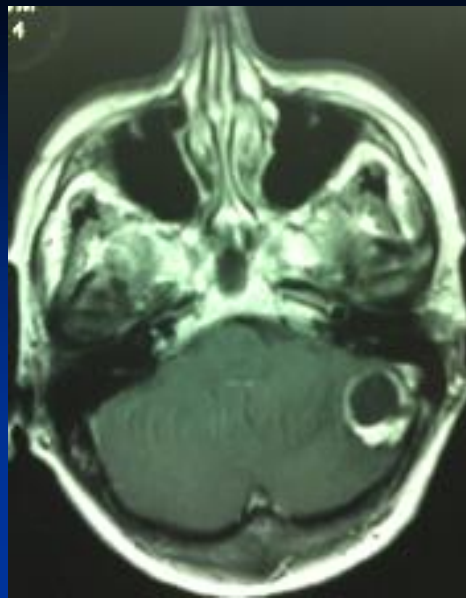
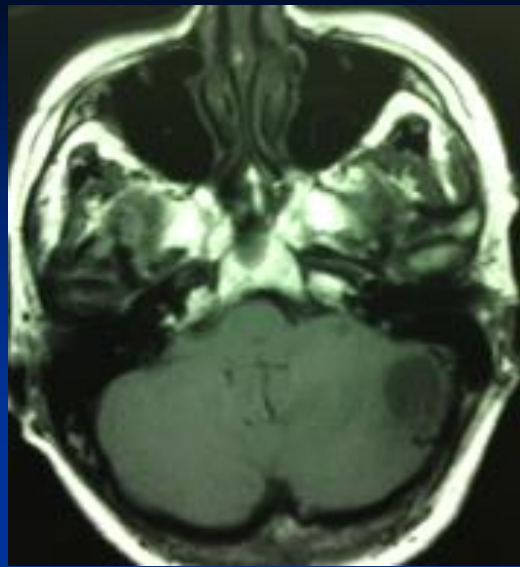


Γλοιοβλάστωμα

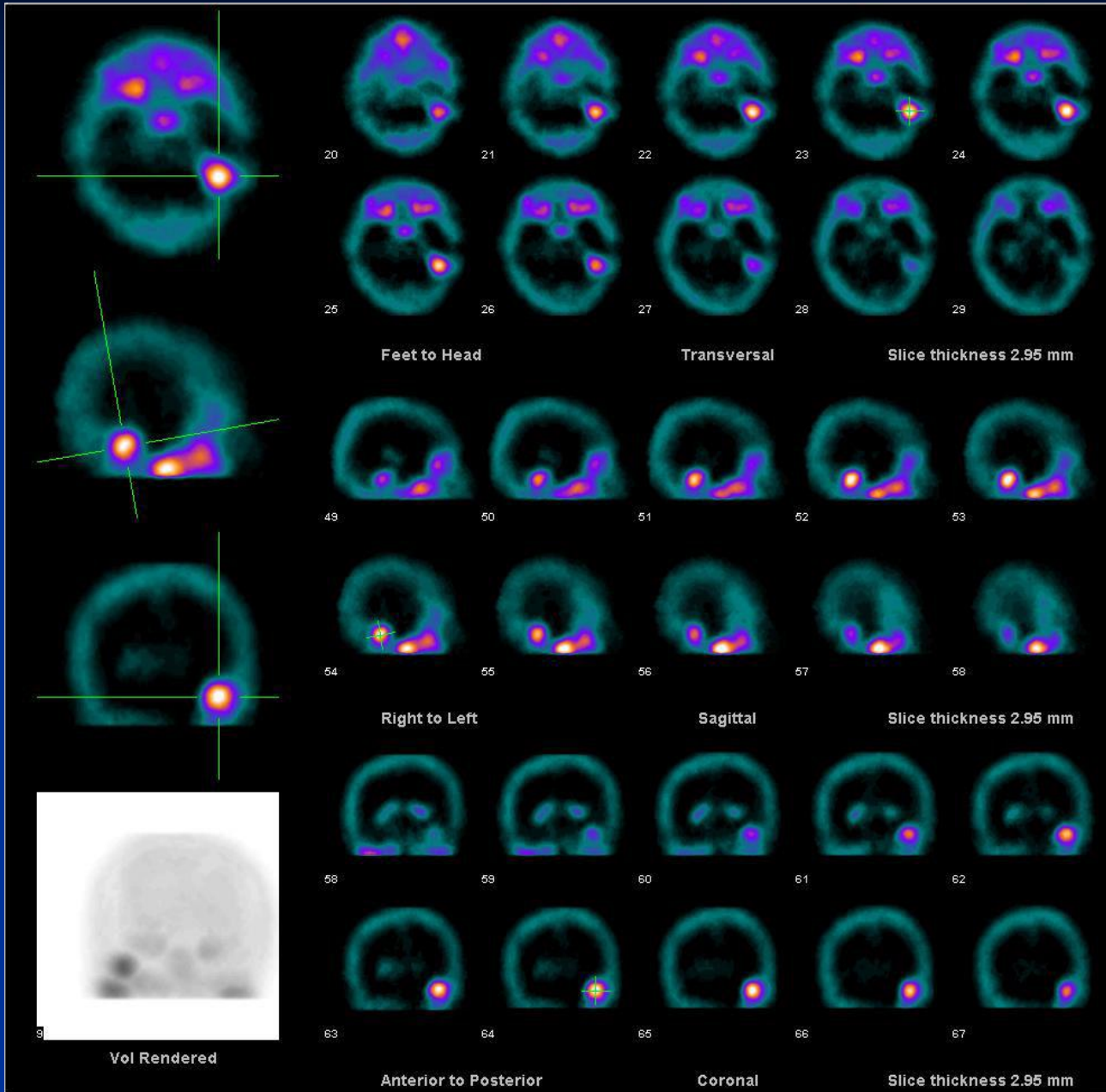
3. Καλοήθης ή κακοήθης βλάβη? – μεταβολικός χαρακτηρισμός νεοδιαγνωσμένων αλλοιώσεων



Απόστημα



SPECT

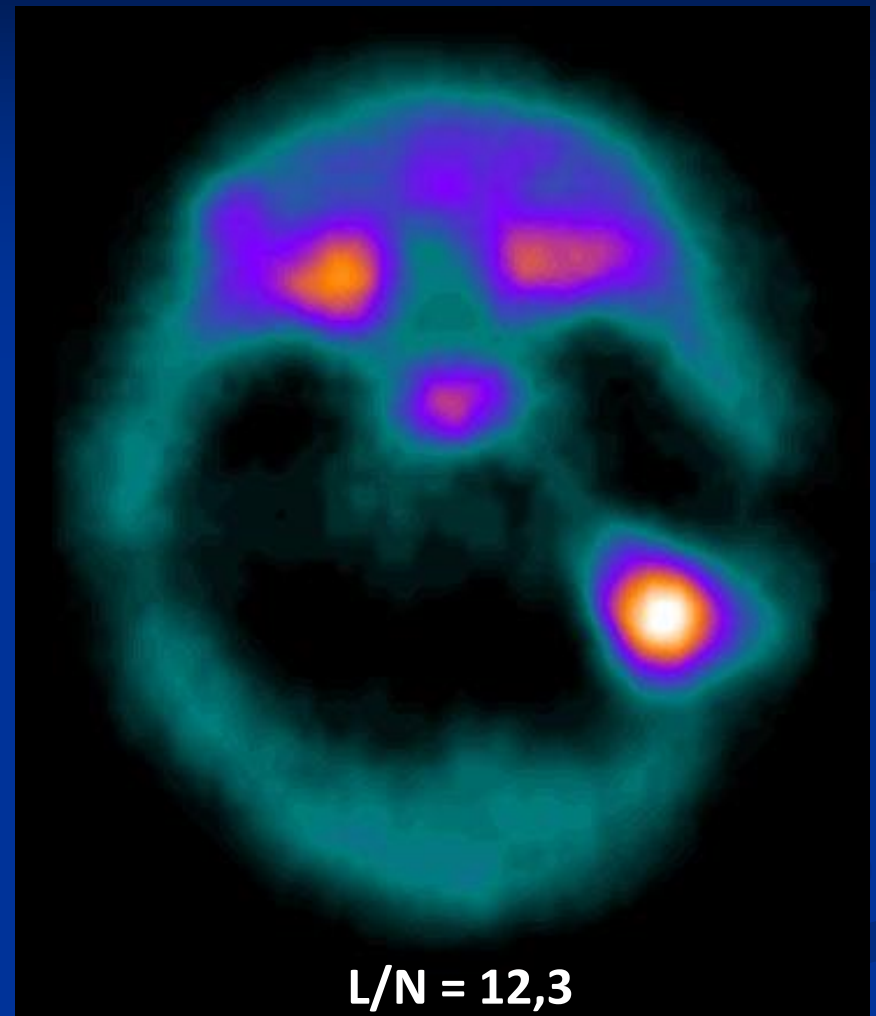
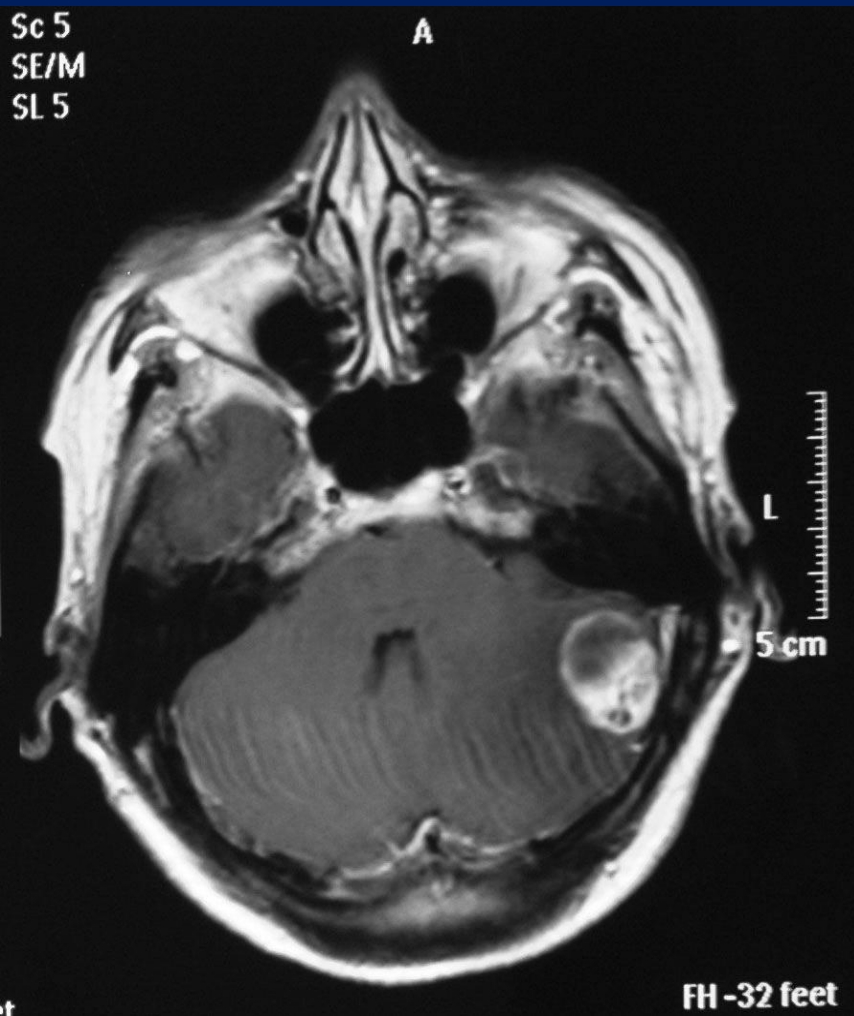


Axial

Sagittal

Coronal

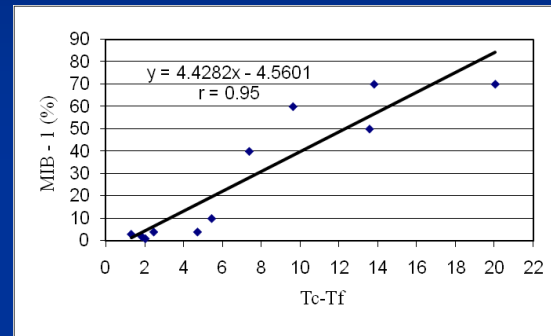
SPECT



4. Συσχέτιση με επιθετικότητα σε γλοιώματα

- Διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της πρόσληψης TF με το δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67)]

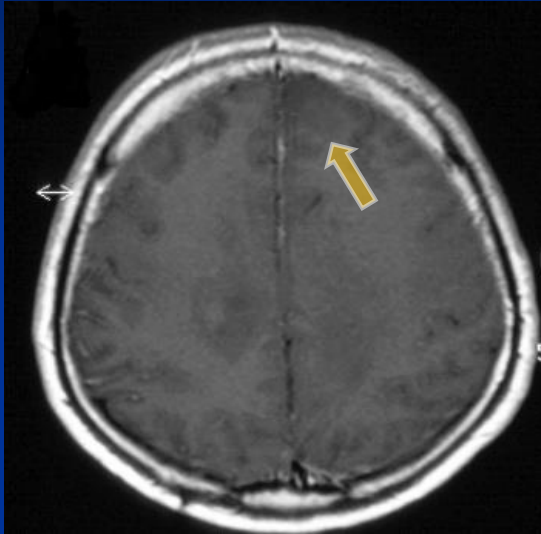
- Γλοιώματα: $r = 0.95, p = 0.001$



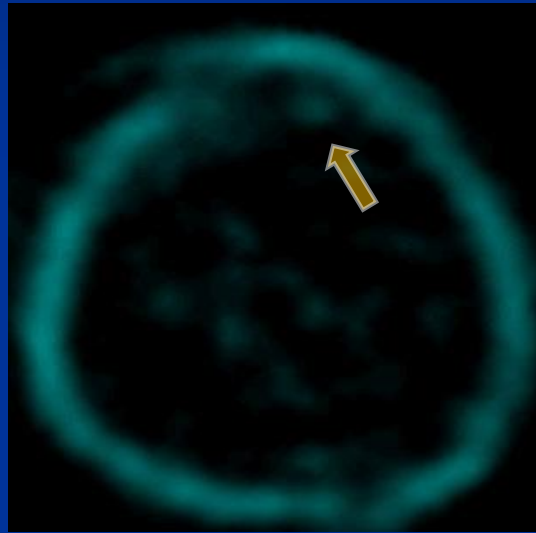
- Αντίστοιχα ευρήματα έδωσαν μελέτες που εκτίμησαν την επιθετικότητα με κυτταρομετρία ροής (κλάσμα κυττάρων στην S-φάση του κύκλου)

- Γλοιώματα (10 ασθενείς): $r = 0.92, p = 0.001$

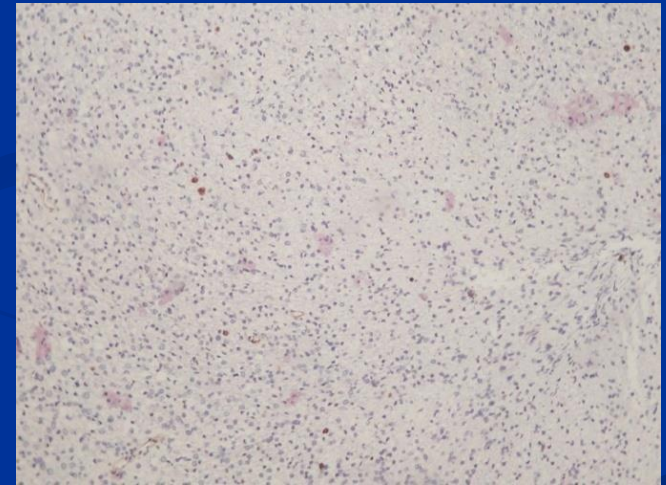
4. Συσχέτιση με επιθετικότητα σε γλοιώματα



T₁-weighted



L/N = 1.8



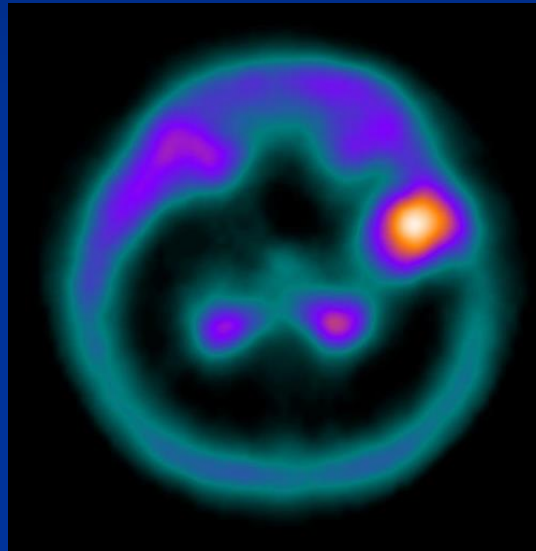
Ki-67 = 2%

Low-grade ολιγοδενδρογλοίωμα

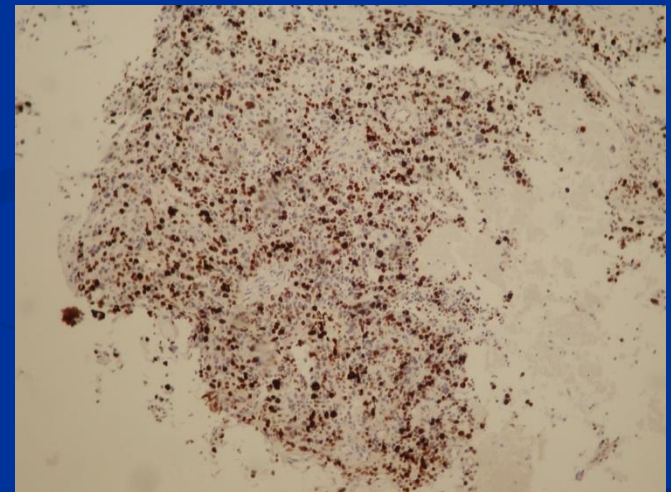
4. Συσχέτιση με επιθετικότητα σε γλοιώματα



T₁-weighted



L/N = 9.4



Ki-67 = 40%

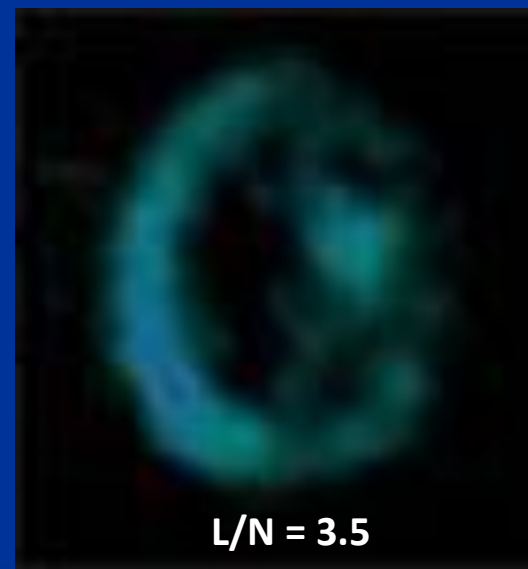
Αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα

5. Εκτίμηση ανταπόκρισης γλοιωμάτων στη θεραπεία

- Μελέτη σε εξέλιξη
- CT και κλασική MRI προσφέρουν έμμεσες ενδείξεις μέσω ελάττωσης του μεγέθους του όγκου → όψιμος δείκτης ανταπόκρισης
- Η ανάδειξη μείωσης του μεταβολισμού μετά τη θεραπεία → πολύ πιο ευαίσθητος και πρώιμος δείκτης



Υποτροπή αναπλαστικού
ολιγοδενδρογλιώματος



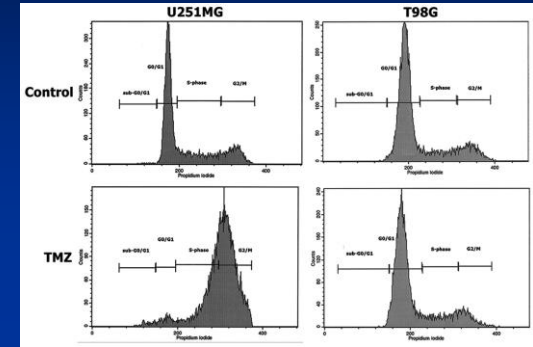
3 μήνες μετά ΧΜΘ

5. Εκτίμηση ανταπόκρισης γλοιωμάτων στη θεραπεία

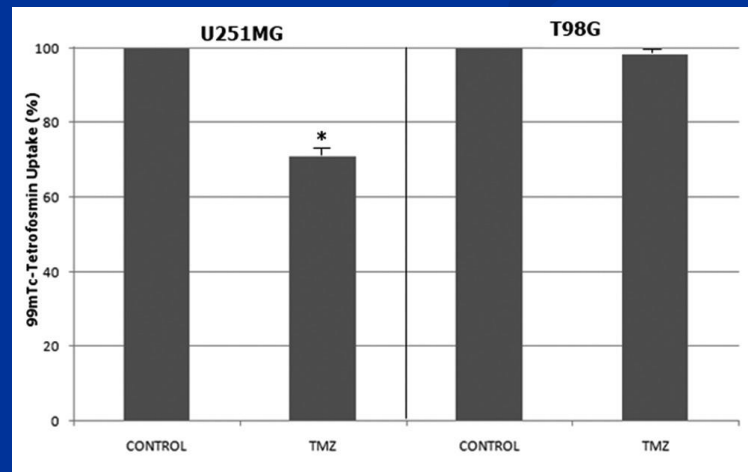
Σε δύο κυτταρικές σειρές γλοιώματος

U251MG ευαίσθητη στην τεμοζολομίδη

T98G ανθεκτική στην τεμοζολομίδη



Μετά χορήγηση τεμοζολομίδης μείωση πρόσληψης ^{99m}Tc -Tetrofosmin και ^{201}Tl Thallium στην ευαίσθητη σειρά πριν τον κυτταρικό θάνατο.



6. Εκτίμηση της πρόγνωσης των γλοιωμάτων

- Μέση επιβίωση πολυμόρφου γλοιοβλαστώματος ~ 12 μήνες
 - υπάρχει ωστόσο ένας υποπληθυσμός με καλύτερη πρόγνωση (ως και 3 έτη)
- Η συσχέτιση της πρόσληψης TF και sestamibi με την επιθετικότητα (Ki-67, S-phase fraction) υπαινίσσεται ότι μπορεί να κρύβει και προγνωστική πληροφορία όσον αφορά στην επιβίωση
- 18 ασθενείς (13 άνδρες, 5 γυναίκες, 60.8 ± 7.8 ετών) διαγνωσμένοι με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα
 - Ολική εξαίρεση → ΑΚΘ (6000 rad) → ΧΜΘ (τεμοζολαμίδη) → follow-up

6. Εκτίμηση της πρόγνωσης των γλοιωμάτων

- Μέση επιβίωση: 11.7 ± 4.8 μήνες



ROC: η τιμή **$L/N = 4.7$** διαχώρισε τους ασθενείς σε δύο υποομάδες με σημαντικά διαφορετική πρόγνωση



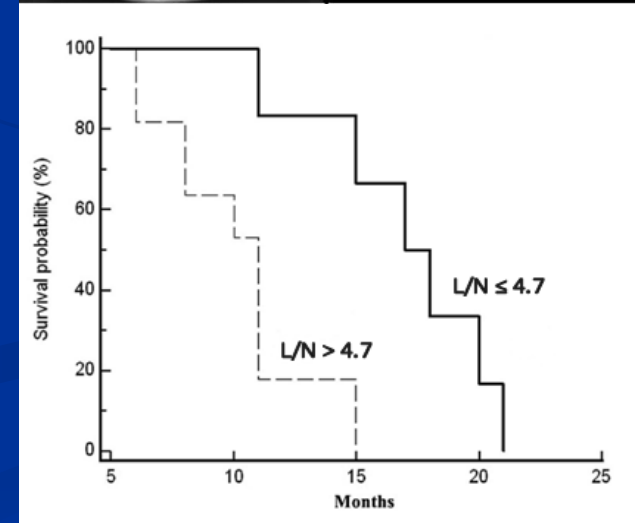
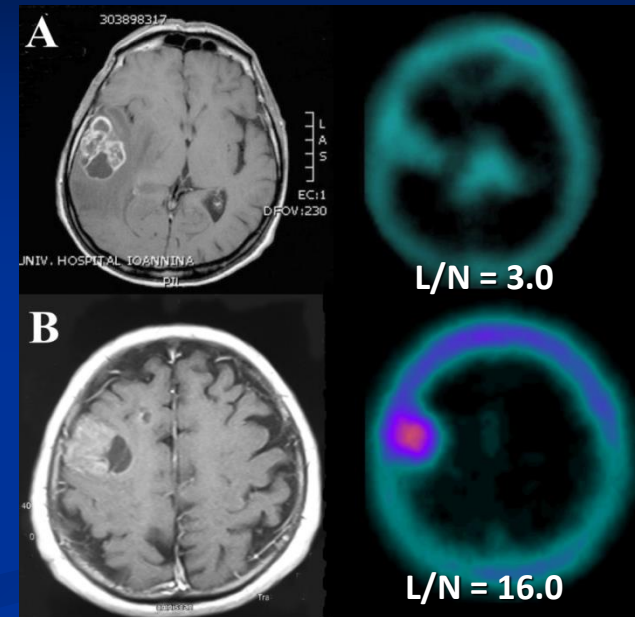
$L/N > 4.7$ (12/18): 11.0 μήνες

$L/N \leq 4.7$ (6/18): 17.5 μήνες ($p = 0.007$)

- Πολυπαραγοντική ανάλυση προγνωστικών παραμέτρων



- L/N ✓ ($p = 0.015$)
- KPS ✓ ($p = 0.029$)
- Ηλικία, φύλο, ριζικότητα εκτομής: ✗



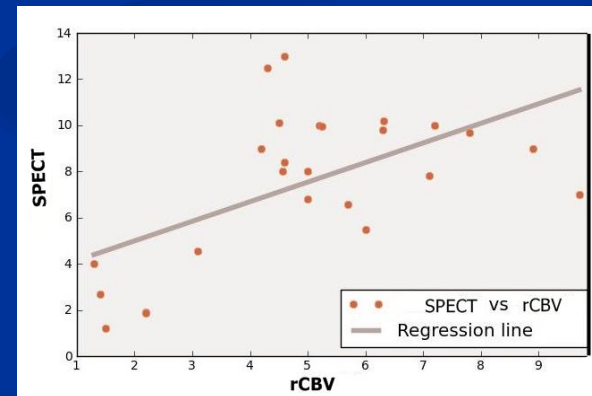
7. Σύγκριση SPECT vs MRI

Υποτροπή vs Ακτινονέκρωσης

- 100% ευαισθησία και ειδικότητα για SPECT ($L/N > 4.8$) και perfusion MRI ($rCBV > 2.2$)
- $ADC = 1.27$ 65% ευαισθησία και 100% ειδικότητα
- $FA = 0.47$ 57% ευαισθησία και 100% ειδικότητα

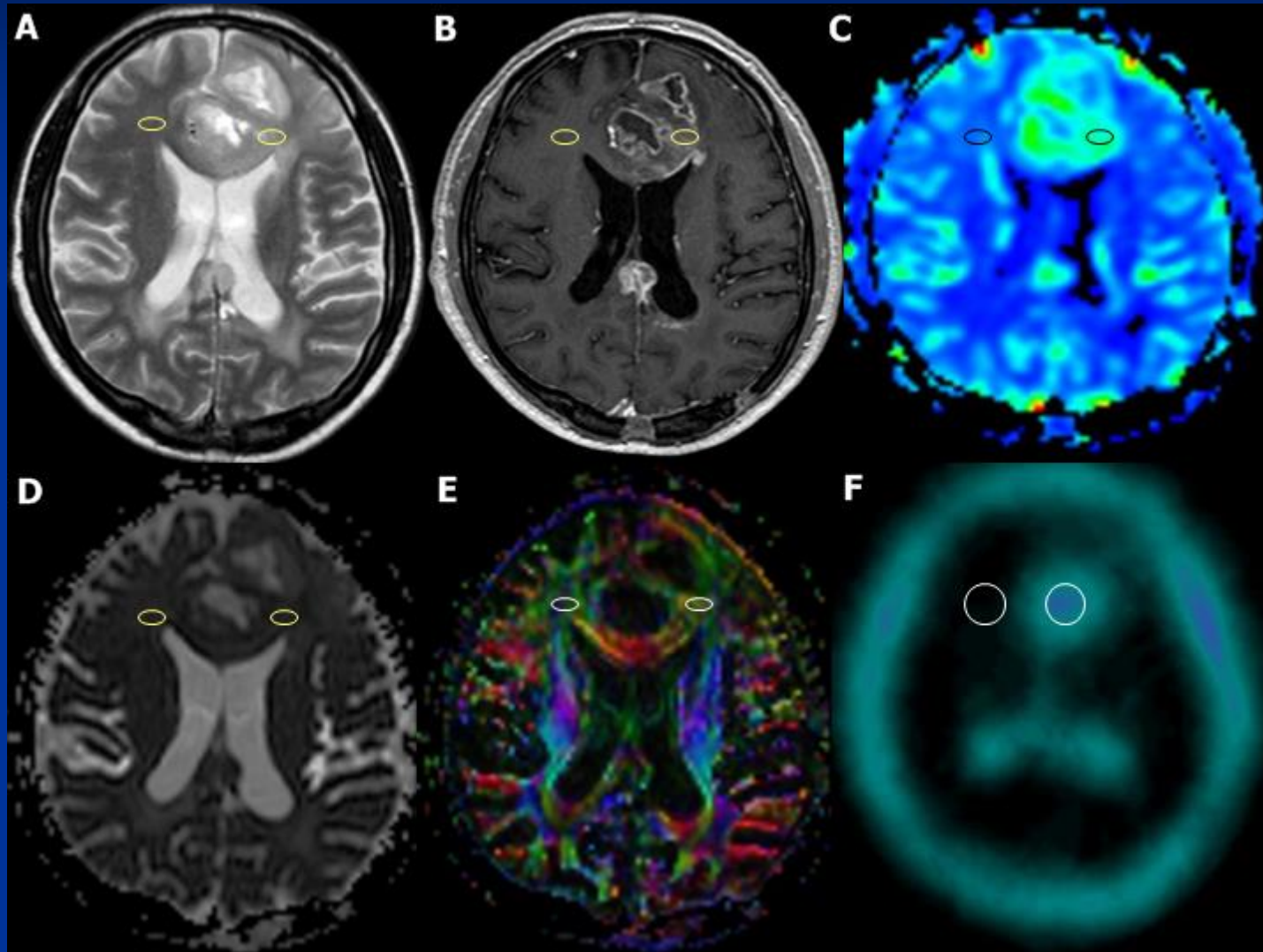
Summary of the results of SPECT and MRI examinations.

	Recurrence	TIN	P value
^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT uptake	12.29 ± 6.61	2.37 ± 1.27	0.002*
ADC	1.19 ± 0.26	2.12 ± 0.79	0.005*
FA	0.52 ± 0.17	0.42 ± 0.11	0.072
rCBV	6.71 ± 0.41	1.68 ± 0.42	0.000*

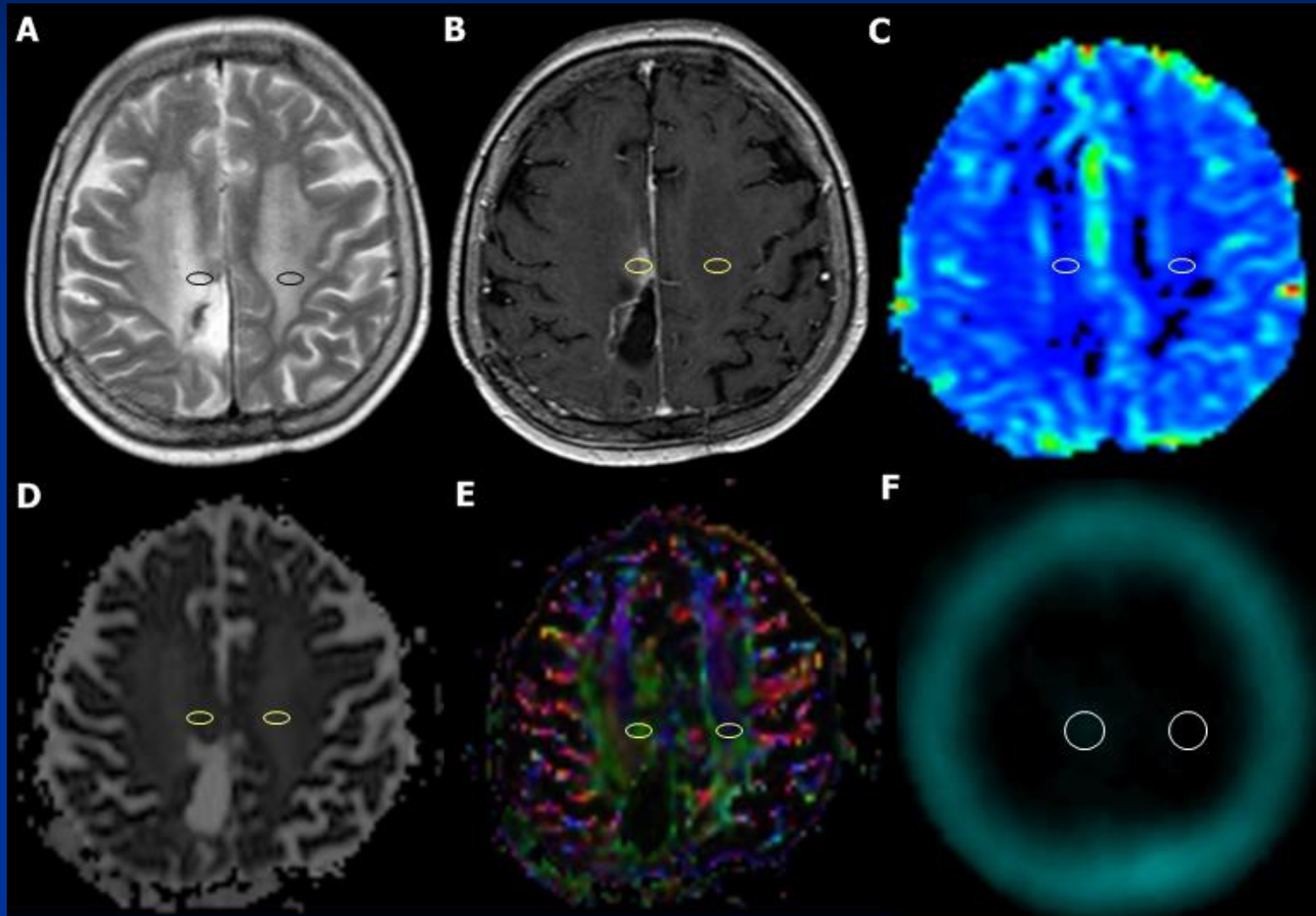


$(r=0.579, P=0.002)$

Υποτροπή



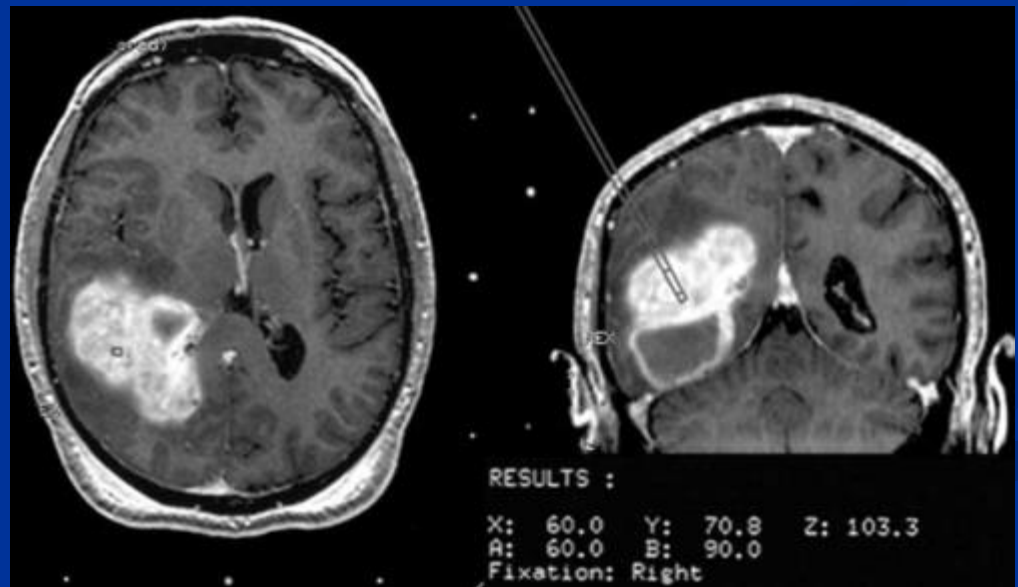
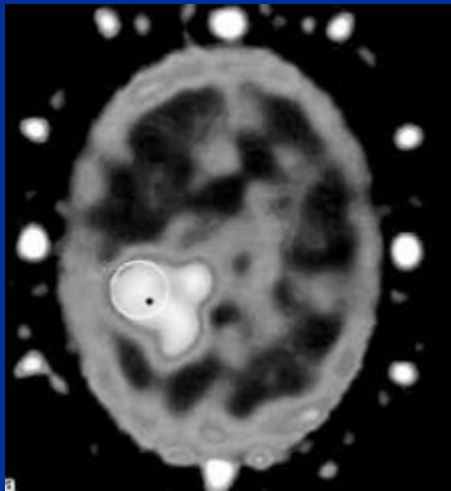
Ακτιονέκρωση

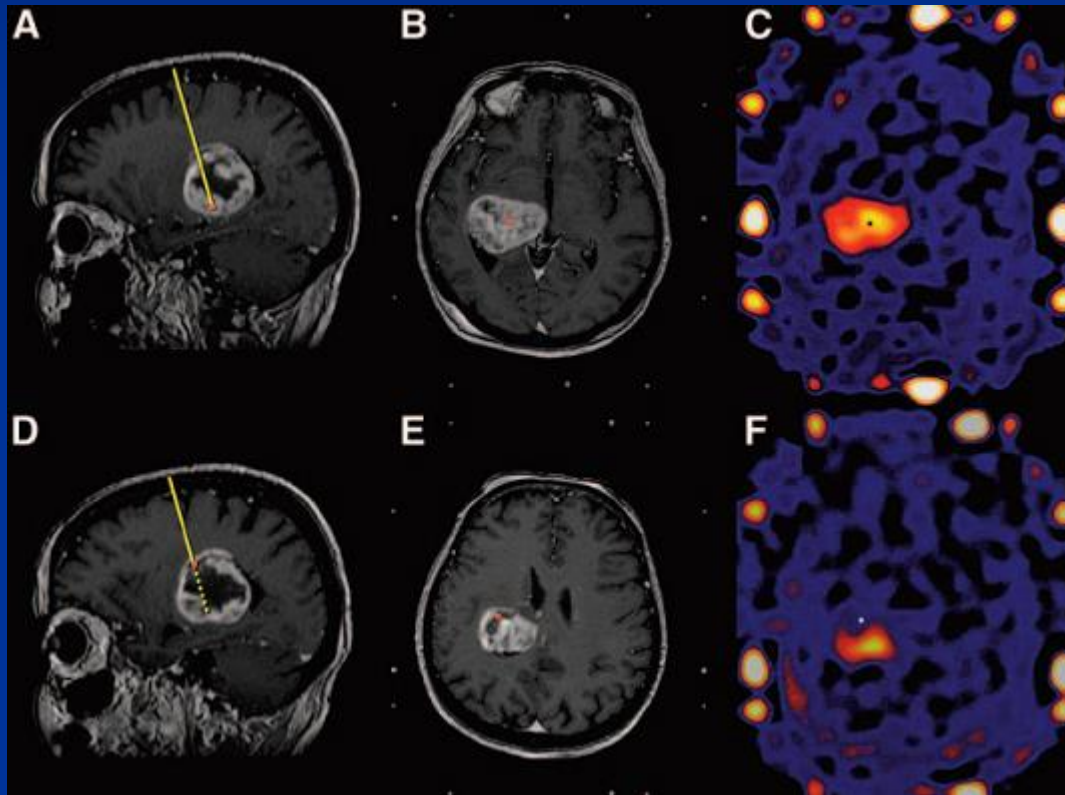


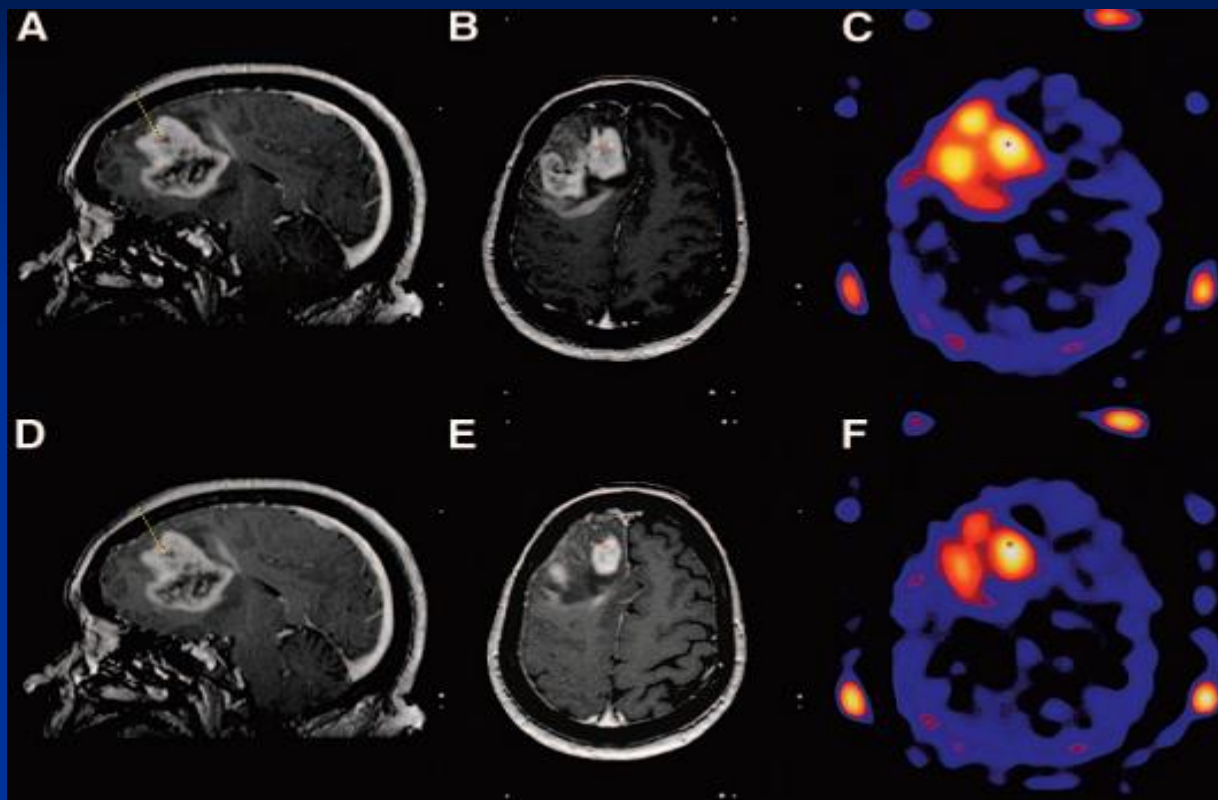
8. Καθοδήγηση βιοψίας

- Συνήθως χρησιμοποιείται η MRI με σκιαγραφικό για τον προσδιορισμό του σημείου λήψης βιοψίας, ωστόσο σε βλάβες χωρίς πρόσληψη?
- Μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και σε υψηλής κακοήθειας όγκους το τμήμα του όγκου που δεν προσλαμβάνει σκιαγραφικό έχει περισσότερα καρκινικά κύτταρα έναντι του τμήματος που προσλαμβάνει (89 vs 60%). Το τμήμα της νέκρωσης περιέχει 30% καρκινικά κύτταρα.
- Στερεοτακτική βιοψία έχει σημαντικό ποσοστό μη διαγνωστικών αποτελεσμάτων
- Χρήση του SPECT μπορεί να αναδείξει τα σημεία λήψης βιοψίας

^{201}Tl Thallium



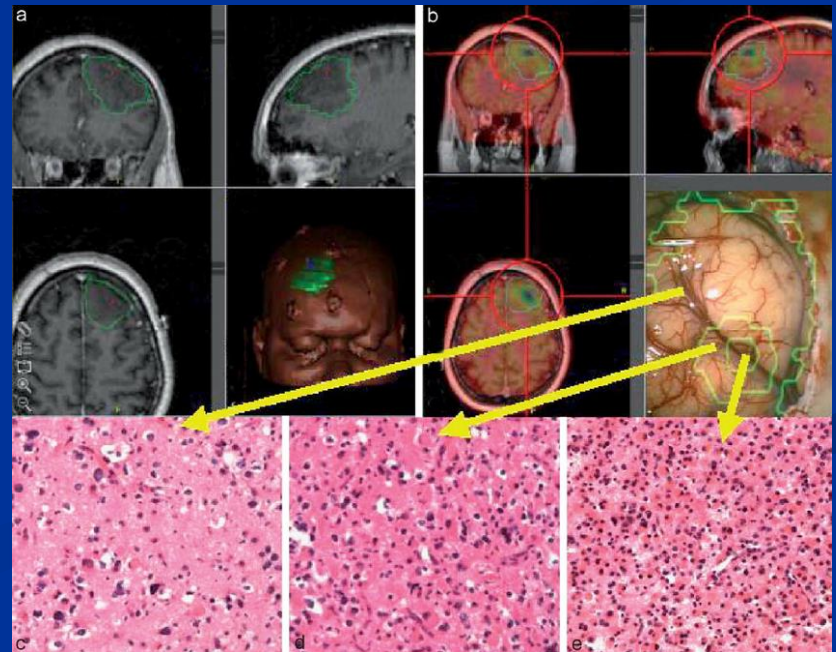




- Σε σειρά 10 ασθενών η καθοδήγηση μέσω του SPECT ανέδειξε υψηλής κακοήθειας βλάβες σε όλες τις περιπτώσεις

9. Προσδιορισμός των ορίων του όγκου

- Πλήρη εξαίρεση έχει προγνωστική σημασία σετα γλιώματα
- Νευροπλοηγός
- SPECT/PET και MRI εικόνες



10. Προσδιορισμός του ακτινοθεραπευτικού πεδίου.

- Το πρωτόκολλο κατά Stupp είναι το πρότυπο θεραπείας του γλοιοβλαστώματος
- Ένας από τους λόγους αποτυχίας των συμπληρωματικών θεραπειών είναι η δυσκολία προσδιορισμού των ακριβών ορίων υπολειπόμενου όγκου ή της διασποράς του
- Πρόοδοι στην ακτινοθεραπεία επιτρέπουν την ακτινοβόληση με μεγάλη ακρίβεια (Τρισδιάστατη σύμμορφος ακτινοθεραπεία , three Dimensional Conformal Radiotherapy -3D-CRT)
- Η μεταβολική απεικόνιση μέσω SPECT/PET μπορεί να δώσει επιπλέον πληροφορίες
- ^{99m}Tc -MIBI SPECT άλλαξε το πλάνο ακτινοθεραπείας όταν συνδυάστηκε με MRI

^{99m}Tc -MIBI

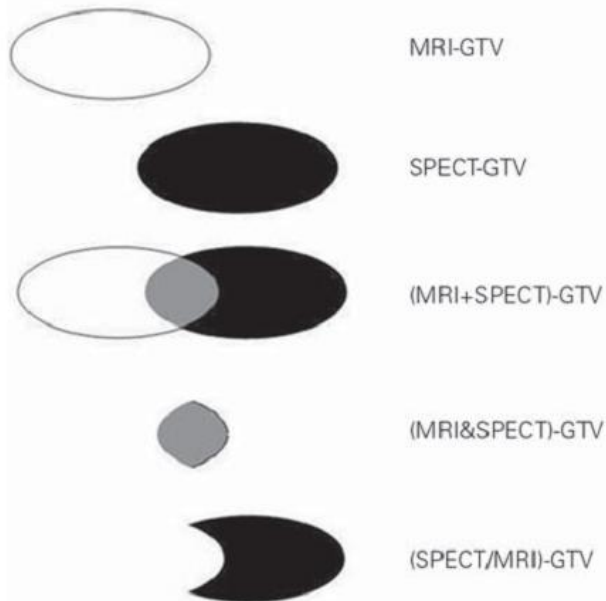
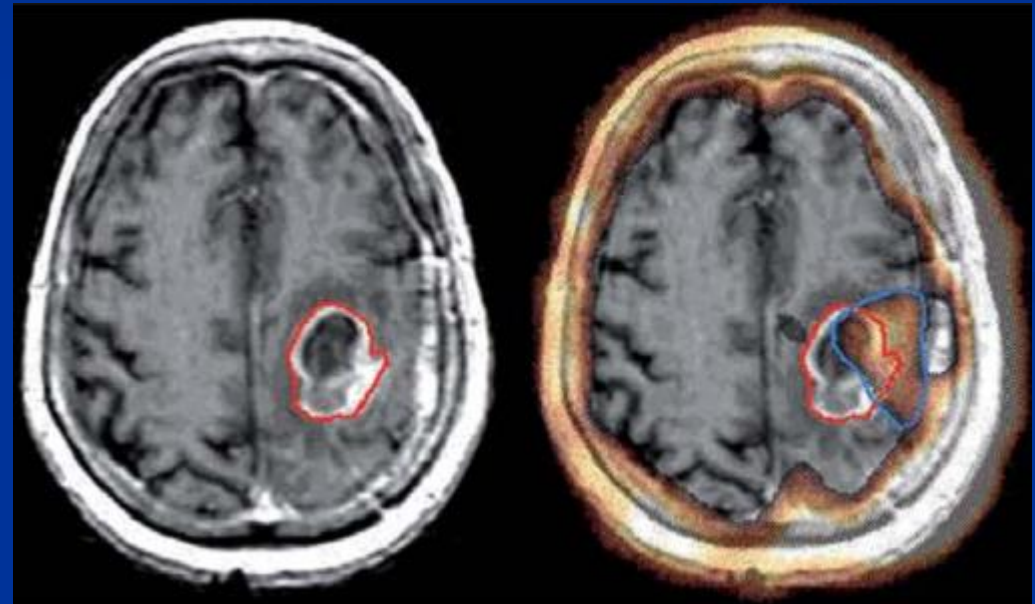


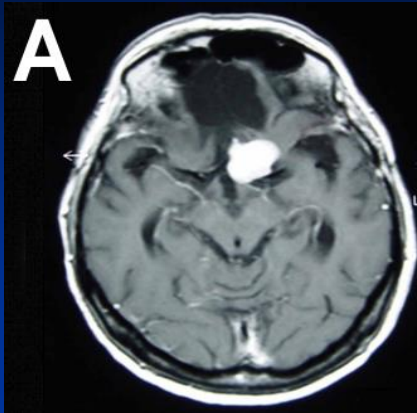
Figure 1. Volumes identified after fusion of MRI and ^{99m}Tc -MIBI SPECT images.



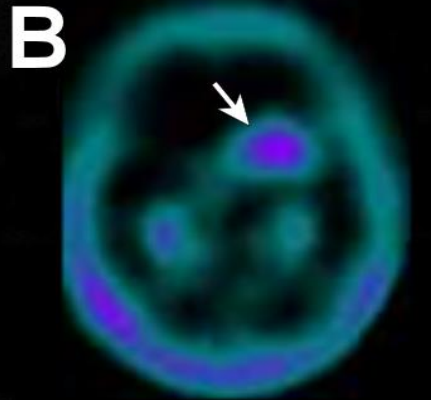
11. Μηνιγγιώματα

Η πρόσληψη του ^{99m}Tc -TF βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το Ki-67 ($r=0,702$, $p=0,004$) και την S φάση του κυτταρικού κύκλου ($r=0,733$, $p=0,05$).

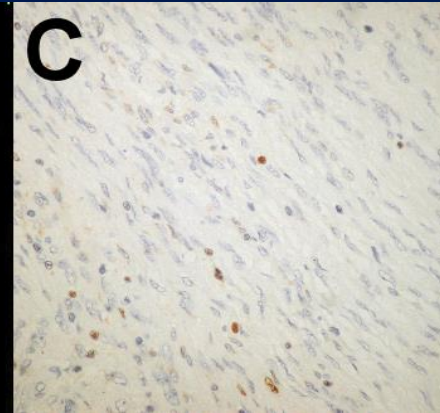
^{99m}Tc -TF και κίνδυνος υποτροπής μηνιγγιώματος στο ένα έτος ($r = 0.574$, $p = 0.02$).



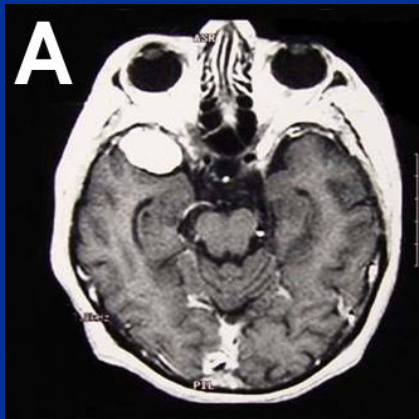
Μηνιγγίωμα grade I



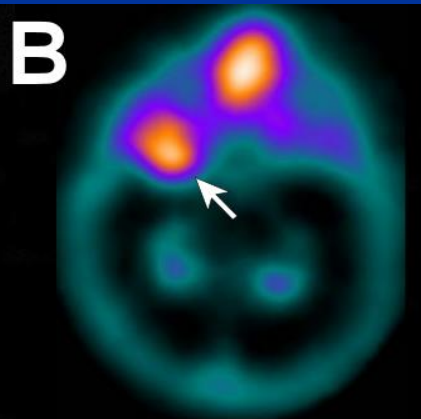
L/N=3,5



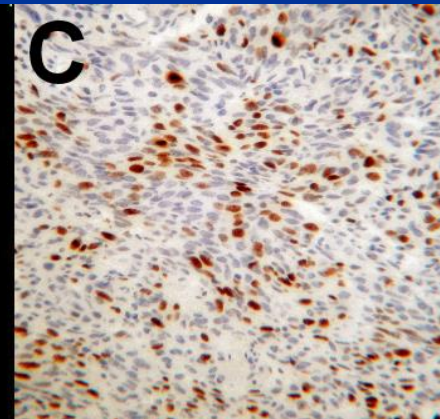
Ki-67=1,5%



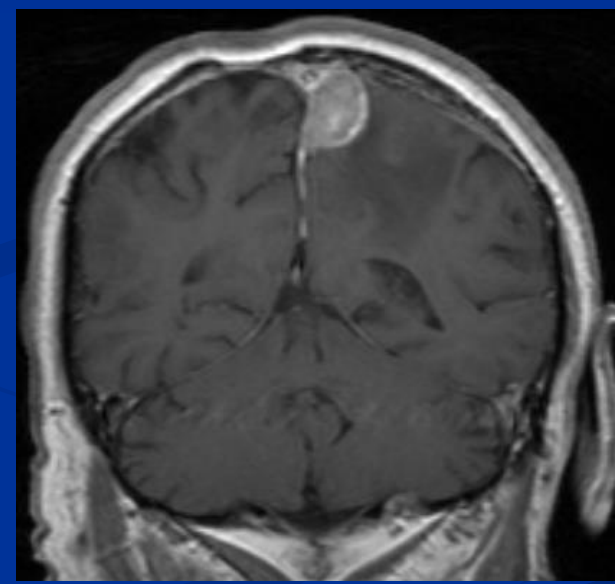
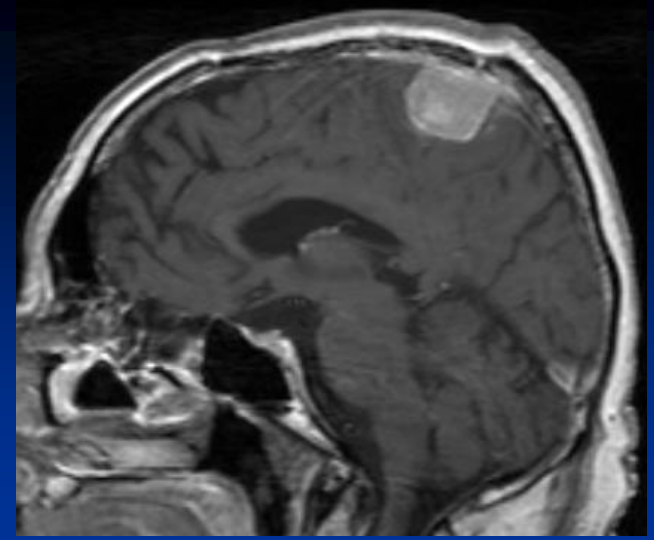
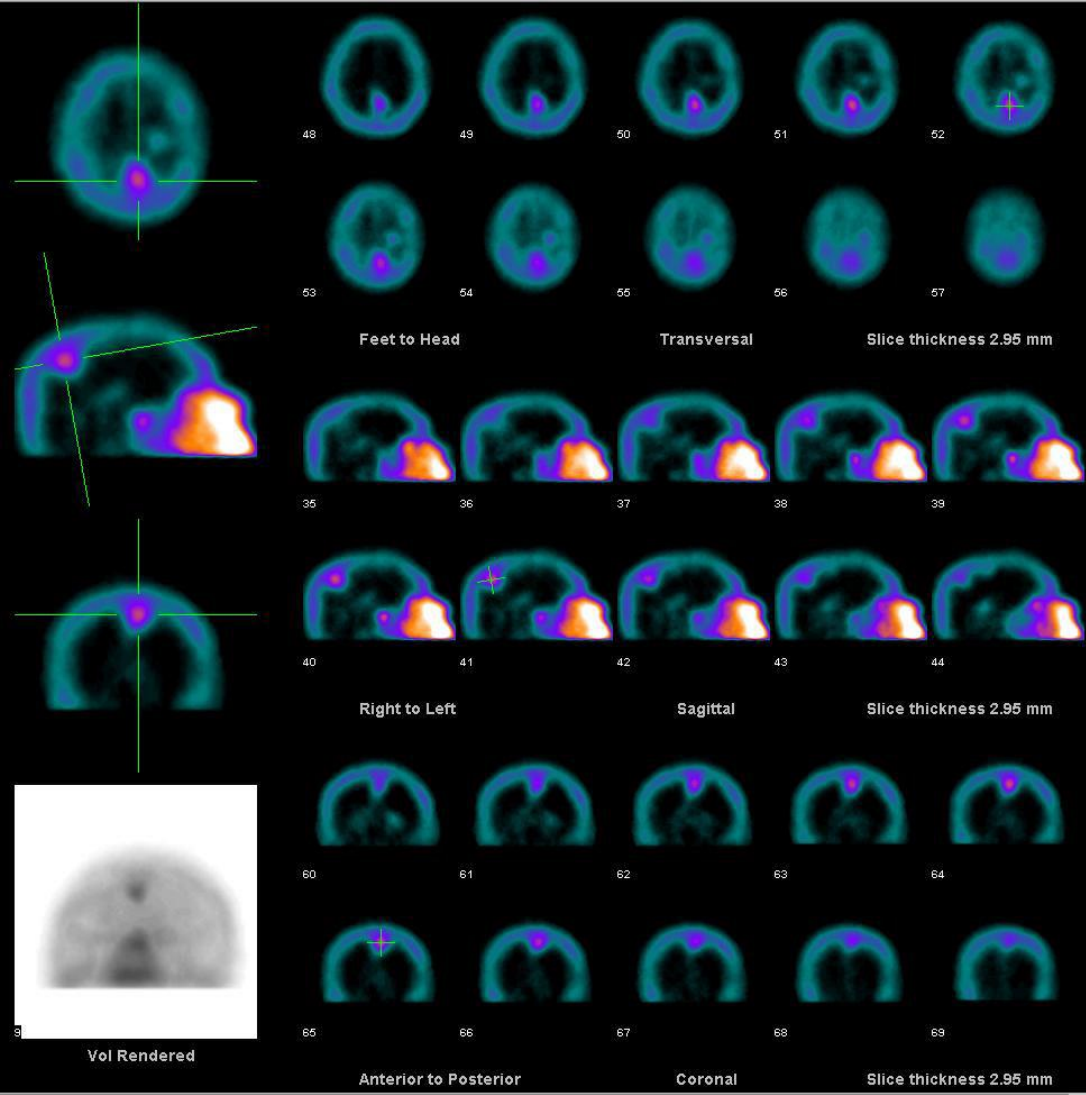
Μηνιγγίωμα grade III



L/N=10,2



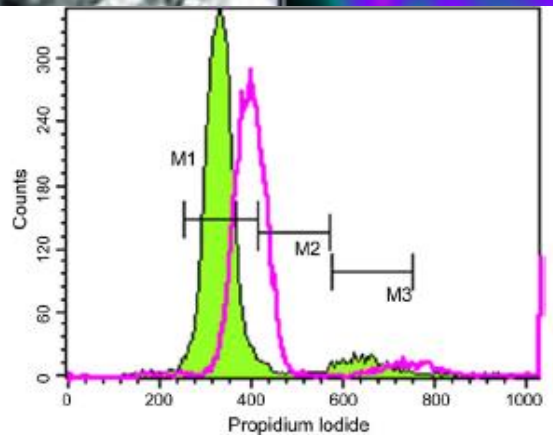
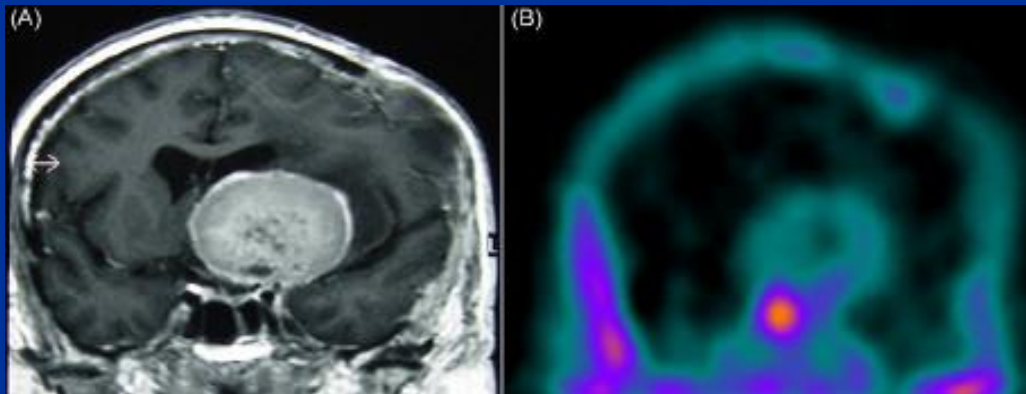
Ki-67=20%



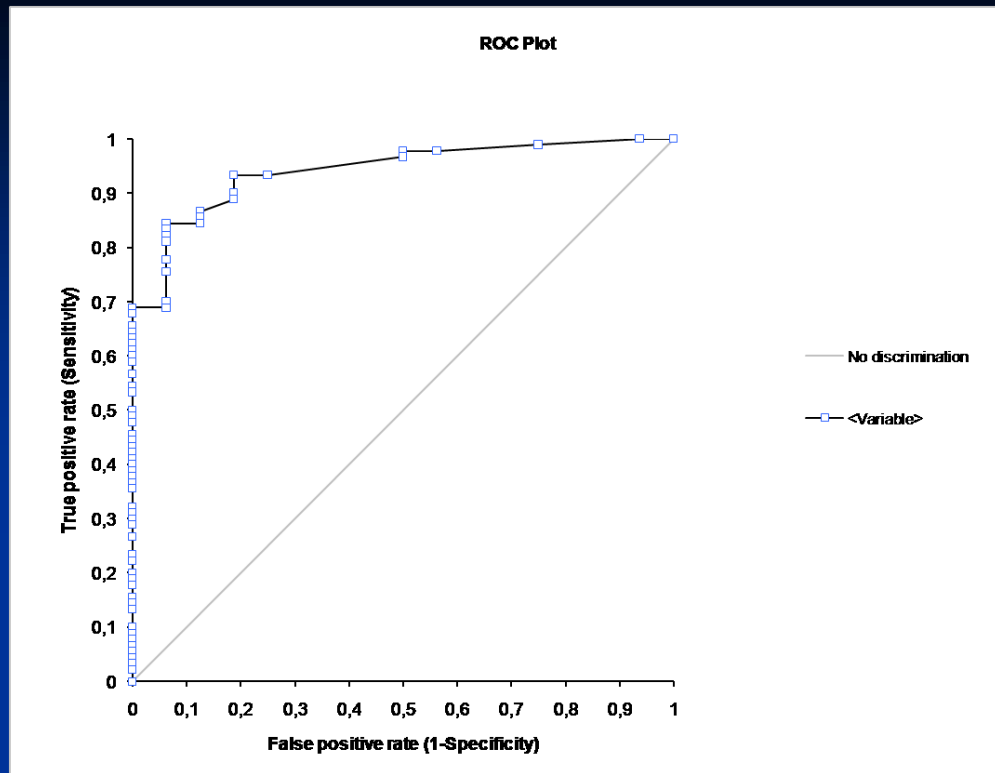
Κακήθες μηνιγγίωμα L/N=9.8.

Flow Cytometry

	Age/sex	Tumor type	^{99m} Tc-TF (L/N)	DNA	S-phase (%)	Follow-up (months)	Recurrence	Resection grade
1	75/M	A	9.8	Aneuploidy	7.5	22	Yes	1
2	73/M	A	9.9	Aneuploidy	5	6	No [†]	1
3	68/F	T	6.1	Diploid	4.4	19	No	1
4	51/M	T	5.7	Diploid	2.1	20	No	3
5	64/F	T	4.5	Diploid	2.8	16	No	1
6	74/F	T	4.8	Diploid	0.4	17	No	1
7	68/F	T	2.2	Diploid	2	11	No	1
8	62/F	T	4	Diploid	1	12	No	1
9	55/F	T	3.4	Diploid	1.6	22	No	1
10	56/F	T	1.3	Diploid	0.5	11	No	1



Μηνιγγίωμα grade I.
L/N=2.2.
S-phase=2%



- Κατόφλι διαχωρισμού $L/N=9.6$
- 96% ευαισθησία και 100% ειδικότητα.

Συμπεράσματα

Κλινική συνεισφορά

- ΔΔ υποτροπής γλοιώματος από ακτινονέκρωση
- ΔΔ νεοπλασματικής από μη-νεοπλασματική αιμορραγία
- Εκτίμηση της φύσης μιας νεοδιαγνωσμένης χωροκατακτητικής αλλοίωσης
- Εκτίμηση της επιθετικότητας γλοιωμάτων
- Εκτίμηση της ανταπόκρισης όγκου στη χημειο-ακτινοθεραπεία
- Εκτίμηση πρόγνωσης και προσδόκιμου επιβίωσης high-grade γλοιωμάτων

Εφαρμογές

Διάγνωση

- Καλοήθεις vs κακοήθεις βλάβες
- Διάκριση χαμηλής από υψηλής κακοήθειας γλοιώματα
- Διάκριση χαμηλής από υψηλής κακοήθειας μηνιγγιώματα
- Προσδιορισμός της επιθετικότητας
- Εντοπισμός ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας νεοπλασματικής προέλευσης

Θεραπεία

- Βιοψία
- Όρια του όγκου
- Ακτινοθεραπεία

FOLLOW-UP

- Εντοπισμός υποτροπής γλοιώματος
- Ανταπόκριση στη θεραπεία
- Πρόγνωση