

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ vs SPECT ΡΑΔΙΟΪΣΟΤΟΠΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΓΛΟΙΩΜΑΤΩΝ

ΝΤΑΜΠΟΥΔΗ Γ. ΜΑΡΙΑ

ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ



ΗΡΑΚΛΕΙΟ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2020

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ vs Spect ραδιοισοτοπικων τεχνικών στην βαθμονομήση των κακοήθων γλοιωμάτων

<u>ONOMA</u>

ΝΤΑΜΠΟΥΔΗ ΜΑΡΙΑ, ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

<u>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ</u> ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2020

<u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>

Από την θέση αυτή αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως: την επιβλέποντα της διατριβής, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής και Μέντορά μου κ. Σοφία Κουκουράκη για την ανάθεση αυτής της διατριβής. Της εκφράζω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου για την ευκαιρία που μου προσέφερε να ασχοληθώ με αυτό το ιδιαίτερα ενδιαφέρον και σημαντικό κεφάλαιο της Νευροαπεικόνισης και την ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Επίσης την ευχαριστώ για τις πολύτιμες υποδείξεις, την αμέριστη υπομονή και την συμπαράσταση που μου έδωσε σε όλη διάρκεια της συγγραφής της διατριβής.

Την Επίκουρο Καθηγήτρια Ακτινολογίας-Νευροακτινολογίας, κ. Ευφροσύνη Παπαδάκη και τον Καθηγητή Νευροχειρουργικής, κ. Αντώνιο Βάκη, μέλη της Τριμελούς συμβουλευτικής Επιτροπής, για το έντονο ενδιαφέρον και την καθοδήγηση τους στις φάσεις εξέλιξης αυτής της προσπάθειας.

Τον Καθηγητή της Εξελικτικής Νευροψυχολογίας κ. Παναγιώτη Σίμο για την ιδιαιτέρως σημαντική προσφορά του στην στατιστική ανάλυση και αξιολόγηση των δεδομένων της Διδακτορικής Διατριβής, τον Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας κ. Ιωάννη Ζαγανά, την Επίκουρο Καθηγήτρια Νευρολογίας, κ. Κλειώ Σπανάκη, τον αναπληρωτή Καθηγητή της Ακτινοφυσικής, κ. Κωνσταντίνο Περισυνάκη, μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για τις πολύτιμες υποδείξεις στην τελική φάση της ολοκλήρωσης της διατριβής.

Τους τεχνολόγους Ιατρικών Μηχανημάτων για την σωστή συλλογή των δεδομένων, καθώς και την ουσιαστική βοήθεια για την ολοκλήρωση των εξετάσεων και την οργάνωση του υλικού.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον σύζυγο μου Αντώνη Καλογεράκη και το γιο μου Γιώργο Καλογεράκη για την απίστευτη υπομονή και συμπαράσταση που μου πρόσφεραν σε όλη την διάρκεια της προσπάθειάς μου.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΟΥΚΟΥΡΑΚΗ ΣΟΦΙΑ, ΑΝ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΠΑΔΑΚΗ ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ, ΕΠΙΚ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΒΑΚΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΣΙΜΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΖΑΓΑΝΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΕΠ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΑΝΑΚΗ ΚΛΕΙΩ, ΕΠ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΕΡΙΣΥΝΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Περιεχόμενα

Πρόλογος		7				
Introductio	n	9				
ΓΕΝΙΚΟ Μ	ΕΡΟΣ	11				
1. Ταξιν	όμηση όγκων εγκέφαλου	13				
1.1. П	ρωτοπαθείς όγκοι	17				
1.1.1.	Διάχυτα γλοιώματα					
1.1.2.	Διάχυτα αστροκυττώματα και αναπλαστικά αστροκυττώματα.					
1.1.3.	Γλοιοβλαστώματα	20				
1.1.4.	Ολιγοδενδρογλοιώματα	21				
1.1.5.	Ολιγοαστροκυττώματα	21				
1.1.6.	Παιδιατρικά διάχυτα γλοιώματα	22				
1.1.7.	Άλλα αστροκυττώματα	22				
1.1.8.	Επενδυνώματα	23				
1.1.9.	Νευρωνικοί και μεικτοί νευρωνικοί-γλοιακοί όγκοι	23				
2. Επιδημιολογικά στοιχεία - παράγοντες κινδύνου						
3. Κλινική	εικόνα όγκων εγκεφάλου	26				
4. Σταδιοτ	τοίηση (TNM)	27				
5. Διαγνω	στική προσέγγιση					
5.1. Νευροαπεικόνιση-Μαγνητική Τομογραφία						
5.2. Ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές						
6. Πρόγνωση						
7. Θεραπευτική αντιμετώπιση όγκων εγκεφάλου						
7.1. Χει	7.1. Χειρουργική αντιμετώπιση					
7.2. Акт	7.2. Ακτινοθεραπεία					
7.3. Χημειοθεραπεία						
8. Ο ρόλος της απεικόνισης στον χειρισμό ασθενών με όγκο εγκεφάλου						
8.1. Μαγνητική τομογραφία αιματικής διήθησης (perfusion MRI)						
8.1.1.	Απεικονιστικά χαρακτηριστικά των γλοιωμάτων					
8.1.2.	Βασικές αρχές της PW-MRI					
8.1.3.	DCE-MRI					
8.1.4.	8.1.4. DSC-MRI					
8.1.5.	Εφαρμογές της τεχνικής DSC-MRI στα γλοιώματα	41				

8.1.5.1. Βαθμονόμηση του όγκου	41
8.1.5.2. Αναγνώριση μοριακών χαρακτηριστικών	42
8.1.5.3. Μετάλλαξη του γονιδίου της ισοκιτρικής δεϋδρογονάσης (IDH)	43
8.1.5.4. Μετάλλαξη του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)	44
8.1.5.5. Κατάσταση μεθυλίωσης του προαγωγού γονιδίου της μεθυλοτρανσφεράσης της μεθυλογουανίνης (MGMT)	45
8.1.5.6. Συν-διαγραφή του χρωμοσώματος 1p/19q	46
8.1.5.7. Διαφορική διάγνωση των γλοιωμάτων από άλλους όγκους εγκέφαλου	47
8.1.5.7.1. Μονήρεις εγκεφαλικές μεταστάσεις	48
8.1.5.7.2. Πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (PCNSL)	49
8.1.5.8. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία	50
8.1.5.9. Ψευδής εξέλιξη της νόσου	50
8.1.5.10. Ψευδής ανταπόκριση στην θεραπεία	52
8.1.5.11. Μη ενισχυόμενες περιοχές του όγκου	53
8.1.5.12. Υποτροπή του όγκου και καθυστερημένη ακτινική νέκρωση	54
8.1.5.13. Πρόβλεψη της πρόγνωσης	55
8.2. Πυρηνική ιατρική και όγκοι του εγκέφαλου	56
8.2.1. Εισαγωγή	56
8.2.2. Απεικονιστικά συστήματα Πυρηνικής Ιατρικής	58
8.2.2.2. SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography)	58
8.2.2.3. PET (Positron Emission Tomography)	60
8.2.2.4. Υβριδική απεικόνιση	62
8.2.2.4.1. SPECT/CT	62
8.2.2.4.2. PET/CT	64
8.2.3. Ραδιοϊχνηθέτες για την απεικόνιση όγκων εγκέφαλου με τεχνικές SPE 65	СТ
8.2.3.1. TI ²⁰¹ SPECT	65
8.2.3.2. Tc ^{99m} sestamibi SPECT	66
8.2.3.3. Tc ^{99m} -tetrofosmine SPECT	68
8.2.3.4. 123 I-alpha-methyl tyrosine /IMT SPECT	69
8.2.3.5. ¹¹¹ Indium SPECT	70
8.2.4. Ραδιοϊχνηθέτες για την απεικόνιση όγκων εγκέφαλου με τις τεχνικές F 71	ΈT

	8.2.4.1. Μεταβολισμός της γλυκόζης(¹⁸ F-FDG)	72
	8.2.4.2. Μεταβολισμός των αμινοξέων	73
	8.2.4.3. Μεταβολισμός των νουκλεϊνικών οξέων	74
	8.2.4.4. Εκτίμηση της υποξίας	75
	8.2.5. Ενδείξεις της SPECT τεχνικής στους όγκους εγκέφαλου	77
	8.2.5.1. Διάγνωση και βαθμονόμηση των γλοιωμάτων-Σταδιοποίησ	η 78
	8.2.5.2. Παρακολούθηση-Επανασταδιοποίηση-Υπότροπη	79
	8.2.5.3. Πρόγνωση	79
EIZ	ΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	81
1.	Σκοπός της μελέτης	82
2.	Υλικό και μέθοδος	83
2	2.1. ^{99m} Tc-Tetrofosmin SPECT	83
2	2.2. Μαγνητική τομογραφία –ΡW-MRI	84
3.	Στατιστική ανάλυση (tables)	
4.	Αποτελέσματα	87
EI۲	ΟΝΕΣ	94
5.	Συζήτηση	97
5	.1. Περιορισμοί της μελέτης	
6.	Συνοπτικά συμπεράσματα	
7.	Article	
BIE	ΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	

Πρόλογος

Οι όγκοι του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) αποτελούν την 3η πιο συχνή αιτία καρκίνου στους ενήλικες, τη 2η συχνότερη αιτία καρκίνου σε παιδιά ηλικίας από 0-14 ετών, ενώ αποτελεί την 1η αιτία θανάτου από καρκίνο στην ομάδα αυτή, ξεπερνώντας ακόμα και τη λευχαιμία σύμφωνα με τα δεδομένα του WHO 2016.

Η ακριβής διάγνωση, η σταδιοποίηση και η βαθμονόμηση (grading) των όγκων του εγκεφάλου, αποτελούν απαραίτητα στάδια για τον σωστό θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών αυτών. Η τελική διάγνωση των όγκων του εγκεφάλου απαιτεί την ιστοπαθολογική αξιολόγηση τους, μια επεμβατική διαδικασία, η οποία όμως ενέχει περιορισμούς ιδιαίτερα στην περίπτωση της στερεοτακτικής βιοψίας. Επιπλέον η ιστολογική αξιολόγηση παραμένει ανακριβής σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (28%) που υπόκεινται σε βιοψία κακοήθους εξεργασίας εγκεφάλου, λόγω της σημαντικής περιοχικής ετερογένειας των γλοιωμάτων. Για αυτό το λόγο νεώτερες, μη επεμβατικές, απεικονιστικές μέθοδοι είναι υψίστης σημασίας για την αξιολόγηση των.

Η απεικόνιση παίζει κυρίαρχο ρόλο ως προς αυτήν την κατεύθυνση, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες που αφορούν τόσο την εντόπιση και τον χαρακτηρισμό ενός όγκου, όσο και την μετά την θεραπεία παρακολούθηση των ασθενών. Η Μαγνητική Τομογραφία (MT) εγκεφάλου θεωρείται απεικονιστική μέθοδος πρώτης επιλογής (gold standard), όσον αφορά την διερεύνηση ασθενών με υποψία κακοήθειας εγκεφάλου και συμβάλλει τόσο στην εντόπιση του όγκου και στον προεπεμβατικό χειρισμό των ασθενών όσο και στην μετά την θεραπεία παρακολούθηση τους. Η παθολογική σκιαγραφική ενίσχυση, το περιεστιακό οίδημα και το φαινόμενο του όγκου (mass effect) μειώνουν την αξία των κλασσικών τεχνικών της MT όσον αφορά τη βαθμονόμηση των όγκων, λόγω της μη ειδικής διαταραχής του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, τόσο στους κακοήθεις όσο και στους καλοήθεις όγκους του εγκεφάλου.

Επιπλέον νεώτερες και εξελιγμένες τεχνικές της μαγνητικής τομογραφίας, όπως η τεχνική αιματικής διήθησης (Perfusion Weighted-MRI) έχουν ενσωματωθεί

7

στην καθημερινή κλινική πράξη, προσφέροντας καλύτερο χαρακτηρισμό των όγκων εγκεφάλου, δίνοντας ταυτόχρονα ανατομικές και αιμοδυναμικές πληροφορίες. Η τεχνική αιματικής διήθησης και συγκεκριμένα η τεχνική Dynamic contrast enhanced (DCE) και Dynamic susceptibility Contrast (DSC), παρέχουν ζωτικές πληροφορίες για παραμέτρους που αφορούν τον βαθμό κακοήθειας ενός όγκου, όπως είναι η διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων (DCE) και η αγγειοβρίθεια αυτού (DSC). Συγκεκριμένα, με την τεχνική αιματικής διήθησης (DSC) είναι δυνατή η μη επεμβατική εκτίμηση αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως ο σχετικός αιματικός εγκεφαλικός όγκος (rCBV), ο οποίος υπολογίζεται μέσα στην βλάβη σε συνάρτηση με την ετερόπλευρη φυσιολογική περιοχή του εγκεφάλου. Η αύξηση των τιμών του rCBV αντανακλά βαθμό αγγειοβρίθειας/νεοαγγείωσης, TOV της μιας παθοφυσιολογικής διεργασίας που έχει θεωρηθεί ως δείκτης της επιθετικότητας ενός όγκου.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι της Πυρηνικής Ιατρικής, όπως η τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και τα υβριδικά συστήματα SPECT/CT και PET/CT παρέχουν σημαντικές, συμπληρωματικές πληροφορίες που αφορούν την μεταβολική δραστηριότητα του όγκου, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την περιοχική αιμάτωση της βλάβης. Ημιποσοτικές μέθοδοι της SPECT τεχνικής έχουν δείξει αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοιχνηθέτη μέσα στον όγκο συγκριτικά με τον πέριξ του όγκου ιστό (retention index) εξαιτίας της αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας των καρκινικών κυττάρων. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η αυξημένη πρόσληψη του ραδιοιχνηθέτη σχετίζεται με υψηλό βαθμό κακοήθειας των όγκων εγκεφάλου και αυξημένη θνησιμότητα.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει ερευνητικό ενδιαφέρον ως προς την διερεύνηση της χρησιμότητας του SPECT εγκεφάλου με την χρήση του ογκόφιλου ραδιοϊχνηθέτη Tc99m-Tetrofosmin, με στόχο τον χαρακτηρισμό των κακοήθων γλοιωμάτων και την βαθμονόμηση τους σε όγκους χαμηλού ή υψηλού βαθμού κακοήθειας. Παρόλο που το Tc99m-Tetrofosmin δεν διαπερνά τον ακέραιο αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και δεν συγκεντρώνεται στο φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα, ωστόσο υψηλά επίπεδα του ραδιοιχνηθέτη συγκεντρώνονται μέσα στους όγκους εγκεφάλου μέσω παθητικής μεταφοράς, οφειλόμενη στα αρνητικά διαμεμβρανικά δυναμικά.

Η παρούσα μελέτη έχει ως ερευνητικό στόχο να διερευνήσει τον ρόλο του SPECT εγκεφάλου με την χρήση του ογκόφιλου ραδιοϊχνηθέτη Tc99m-tetrofosmin στην προεγχειρητική διάγνωση και βαθμονόμηση των όγκων του εγκεφάλου συγκριτικά με την MT αιματικής διήθησης.

Introduction

Malignant brain and CNS tumors are the third most common cancer in adults, the second most common cancer among children 0-14 and the leading cause of cancer-related deaths in this age group, outpacing even leukemia according to a 2016 report. Gliomas are the most common malignant brain tumors according to the World Health Organization (WHO) with the most aggressive type being glioma grade IV or glioblastoma multiforme (GBM).

Accurate diagnosis, staging and grading—a key determinant of patient survival—is of great clinical importance for patients with GBM. Despite recent advances in imaging technology, accurate definition of brain tumors still requires histopathological assessment, an invasive procedure prone to inherent sampling errors, especially with stereotactic biopsy. A non-negligible rate of non-diagnostic histopathological results (28%) may be obtained due to the regional heterogeneity of gliomas. Therefore, advanced non-invasive diagnostic modalities are very important for the best evaluation of brain tumors.

Imaging plays an important role providing information about localization, characterization of the tumor and post treatment surveillance. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is considered as the gold standard imaging procedure for the evaluation of brain tumors. Despite the excellent soft tissue visualization of conventional MRI techniques, abnormal contrast enhancement, perilesional edema and mass effect, due to the non-specific blood barrier disruption in both neoplastic and non-neoplastic pathologies, limit the accurate grading of brain tumors. More advanced MRI techniques, such as perfusion MRI, have been incorporated into the

clinical practice to offer better characterization of brain tumors, providing both structural and functional information at the cellular level. Perfusion MRI can provide crucial information regarding two indices of tumor aggressiveness, tumor neovascularity and capillary permeability, by using the Dynamic Susceptibility contrast (DSC) and Dynamic Contrast Enhanced (DCE) perfusion techniques, respectively. Tumor neovascularity is reflected in changes in cerebral blood volume (CBV), expressed as rCBV (ratio of tumor CBV to contralateral normal appearing white matter CBV) and has been widely used in clinical practice for the diagnosis, differential diagnosis, surgical planning and prognosis of brain gliomas.

Nuclear medicine imaging modalities, namely single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) and hybrid imaging SPECT and hybrid molecular imaging PET combined with computed tomography (SPECT/CT, PET/CT), could offer additional information to conventional imaging regarding tumor activity, cell proliferation and blood flow. Semiquantitative SPECT analysis showed high uptake of the radiotracer within the tumor compared to the surrounding tissue (retention index) due to the higher metabolic activity of tumoral cells. Several studies showed that higher tracer uptake may be associated with higher grade gliomas and higher mortality. There has been a growing interest on the clinical value of ^{99m}Tc TF SPECT scintigraphy for identifying and grading brain malignant tumors in the last decades. Although ^{99m}Tc tetrofosmine does not cross the intact brain blood barrier (BBB) and does not accumulate in normal brain parenchyma, high tracer concentrations are typically achieved within brain tumors via passive transport driven by the negative potential of the intact cell membrane.

Although the utility of ^{99m}Tc TF SPECT imaging and perfusion MRI techniques has been studied separately, studies comparing the two imaging modalities and assessing their combined value for tumor grading are scarce. The aim of this prospective study is to investigate the potential role of ^{99m}Tc TFSPECT imaging and perfusion MRI in providing complementary, clinically relevant information regarding tumor grading.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Αφιερωμένο στον σύζυγο μου Αντώνη και στον γιο μου Γιωργάκη για την αμέριστη συμπαράσταση τους.

1. Ταξινόμηση όγκων εγκέφαλου

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα όγκων με 143 ιστολογικούς υπότυπους, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) 2016, που προέρχονται από κύτταρα του ΚΝΣ^{1–3}.

Πίνακας 1 Ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ κατά WHO

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours Diffuse astrocytoma, IDH-mutant Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3 9411/3 <i>9400/3</i> 9400/3	Διάχυτοι αστροκυτταρικοί και ολιγοδενδρογλοιακοί όγκοι Διάχυτο αστροκύτωμα με μεταλλαγμένη IDH Γεμιστοκυτταρικό αστροκύτωμα με μεταλλαγμένη IDH Διάχυτο αστροκύτωμα με φυσιολογική IDH Διάχυτο αστροκύτωμα, μη αλλιώς καθορισμένο
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant <i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i> Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3 <i>9401/3</i> 9401/3	Αναπλαστικό αστροκύτωμα με μεταλλαγμένη IDH Αναπλαστικό αστροκύτωμα με φυσιολογική IDH Αναπλαστικό αστροκύτωμα, μη αλλιώς καθορισμένο
Glioblastoma, IDH-wildtype Giant cell glioblastoma Gliosarcoma <i>Epithelioid glioblastoma</i> Glioblastoma, IDH-mutant Glioblastoma, NOS	9440/3 9441/3 9442/3 9440/3 9445/3* 9440/3	Γλοιοβλάστωμα με φυσιολογική IDH Γιγαντοκυτταρικό γλοιοβλάστωμα Γλοιοσάρκωμα Επιθηλιοειδές γλοιοβλάστωμα Γλοιοβλάστωμα με μεταλλαγμένη IDH Γλοιοβλάστωμα, μη αλλιώς καθορισμένο
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*	Διάχυτο μέσης γραμμής γλοίωμα με Η3 Κ27 Μ
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted Oligodendroglioma, NOS	9450/3 9450/3	Ολιγοδενδρογλοίωμα με μεταλλαγμένη IDH και 1p/19q συνδιαγραφή Ολιγοδενδρογλοίωμα, μη αλλιώς καθορισμένο
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted <i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3 <i>9451/3</i>	Αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα με μεταλλαγμένη IDH και 1p/19q συνδιαγραφή Αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα, μη αλλιώς καθορισμένο
Oligoastrocytoma, NOS Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3 9382/3	Ολιγοαστροκύτωμα, μη αλλιώς καθορισμένο Αναπλαστικό ολιγοαστροκύτωμα, μη αλλιώς καθορισμένο
Other astrocytic tumours Pilocytic astrocytoma Pilomyxoid astrocytoma Subependymal giant cell astrocytoma Pleomorphic xanthoastrocytoma Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9421/1 9425/3 9384/1 9424/3 9424/3	Άλλοι αστροκυτταρικοί όγκοι Πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα Πιλομυξοειδές αστροκύτωμα Υπεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύτωμα Πλειόμορφο ξανθοαστροκύτωμα Αναπλαστικό πλειόμορφο ξανθοαστροκύτωμα
Ependymal tumours Subependymoma Myxopapillary ependymoma Ependymoma Papillary ependymoma Clear cell ependymoma Tanycytic ependymoma Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive Anaplastic ependymoma	9383/1 9394/1 9391/3 9393/3 9391/3 9391/3 9396/3* 9392/3	Επενδυματικοί όγκοι Υποεπενδύμωμα Μυξοθηλώδες επενδύμωμα Επενδύμωμα Θηλώδες επενδύμωμα Διαυγοκυτταρικό επενδύμωμα Τανυκυτταρικό επενδύμωμα Επενδύμωμα RELA FUSION θετικό Αναπλαστικό επενδύμωμα
Other gliomas Chordoid glioma of the third ventricle Angiocentric glioma Astroblastoma	9444/1 9431/1 9430/3	Άλλοι τύποι γλοιωμάτων Χορδώδες γλοίωμα της τρίτης κοιλίας Αγγειοκεντρικό γλοίωμα Αστροβλάστωμα
Choroid plexus tumours Choroid plexus papilloma Atypical choroid plexus papilloma Choroid plexus carcinoma	9390/0 9390/1 9390/3	Όγκοι του χοριοειδούς πλέγματος Θήλωμα του χοριοειδούς πλέγματος Άτυπο θήλωμα του χοριοειδούς πλέγματος Καρκίνωμα του χοριοειδούς πλέγματος

Πίνακας 1 συνέχεια: Ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ κατά WHO

Neuronal and mixed neuronal-glial tumours Dysembryoplastic neuroepithelial tumour Gangliocytoma Ganglioglioma Anaplastic ganglioglioma Dysplastic cerebellar gangliocytoma	9413/0 9492/0 9505/1 9505/3	Όγκοι με νευρωνική και μικτή νευρωνική-γλοιακή διαφοροποίηση Δυσεμβρυοβλαστικός νευροεπιθηλιακός όγκος Γαγγλιοκύτωμα Γαγγλιογλοίωμα Αναπλαστικό γαγγλιογλοίωμα Δυσπλαστικό γαγγλιοκύτωμα της παρεγκεωαλίδας
(Lhermitte-Duclos disease) Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9493/0 9412/1	(Νόσος Lhermitte-Duclos) Δεσμοπλαστικό βρεφικό αστροκύτωμα και γαγγλιογλοίωμα
Papillary glioneuronal tumour Rosette-forming glioneuronal tumour Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour	9509/1 9509/1	Θηλωματώδης γλοιονευρωνικός όγκος Γλοιονευρωνικός όγκος σε διάταξη ροζέτας Διάχυτος λεπτομηνιγγικός γλοιονευρωνικός όγκος
Central neurocytoma Extraventricular neurocytoma Cerebellar liponeurocytoma	9506/1 9506/1 9506/1	Κεντρικό νευροκύτωμα Εξωκοιλιακό νευροκύτωμα Παρεγκεφαλιδικό λιπονευροκύτωμα
Paraganglioma	8693/1	Παραγαγγλίωμα
Tumours of the pineal region Pineocytoma	9361/1	Όγκοι της περιοχής της επίφυσης Επιφυσεοκύτωμα
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3	Επιφυσιακοί παρεγχυματικοί όγκοι διάμεσης διαφοροποίησης
Pineoblastoma Papillary tumour of the pineal region	9362/3 9395/3	Επιφυσεοβλάστωμα Θηλοειδής όγκος της περιοχής της επίφυσης
Embryonal tumours		Εμβρυονικοί όγκοι
Medulloblastomas, generically defined Medulloblastoma, WNT-activated Medulloblastoma, SHH-activated and	9475/3*	Μυελοβλαστωμα γενετικα καθορισμενο Μυελοβλάστωμα, WNT ενεργοποιημένο Μυελοβλάστωμα, SHH ενεργοποιημένο και
<i>TP53</i> -mutant Medulloblastoma, SHH-activated and	9476/3*	με μετάλλαξη του TP-53 Μυελοβλάστωμα, SHH ενεργοποιημένο και μο αυτολομικό TP 52
Medulloblastoma, group 3 Medulloblastoma, group 3	9477/3* 9477/3*	με φυσίολογικό 17-55 Μυελοβλάστωμα, ηη WNT/μη SHH Μυελοβλάστωμα, ομάδα 3 Μυελοβλάστωμα, ομάδα 4
Medulloblastomas, histologically defined Medulloblastoma, classic	9470/3	Μυελοβλάστωμα ιστολογικά καθορισμένο Μυελοβλάστωμα, κλασσικό
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3 9471/3	Μυελοβλάστωμα, δεσμοπλαστικό/οζώδες Μυελοβλάστωμα, εκτεταμένο οζώδες
Medulloblastoma, large cell / anaplastic Medulloblastoma, NOS	9474/3 9470/3	Μυελοβλάστωμα, μεγαλοκυτταρικο/αναπλαστικο Μυελοβλάστωμα μη αλλιώς καθορισμένο
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*	Εμβρυϊκός όγκος με πολυστιβαδωτές ροζέτες- με μεταβολή θέσης C19MC
rosettes, NOS Medulloepithelioma	<i>9478/3</i> 9501/3	Εμβρυϊκοι σγκοι με πολυστιρασωτες ροζετες- μη αλλιώς καθορισμένοι Μυελοεπιθηλίωμα
CNS neuroblastoma CNS ganglioneuroblastoma	9500/3 9490/3	Νευροβλάστωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος Γαγγλιονευροβλάστωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος
CNS embryonal tumour, NOS Atypical teratoid/rhabdoid tumour CNS embryonal tumour with rhabdoid features	9473/3 9508/3 <i>9508/3</i>	Εμβρυϊκοί όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος μη καθορισμένοι Άτυπος τερατοειδής/ραβδοειδής όγκος Εμβρυικοί όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος με ραβδοειδή
Tumours of the cranial and paraspinal nerves		χαρακτηριστικά Όγκοι των κρανιακών και των παρασπονδυλικών νεύρων
Schwannoma Cellular schwannoma Plexiform schwannoma	9560/0 9560/0 9560/0	Σβάννωμα Σβάννωμα κυτταρικού τύπου Σβάννωμα διχτυωτού τύπου

Πίνακας 1 συνέχεια: Ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ κατά WHO

Melanotic schwannoma	9560/1	Μελανωτικό σβάννωμα
Neurofibroma	9540/0	Νευοίνωμα
Atypical neurofibroma	9540/0	Άτυπο γευοίνωμα
Plexiform neurofibroma	9550/0	Νευοίνωμα δικτυωτού τύπου
Perineurioma	9571/0	Πεοινευοίνωμα
Hybrid nerve sheath tumours	001 1/0	Υβοιδικοί όνκοι του πεοιβλήματος των νευοικών κυττάρων
Malignant peripheral perve sheath tumour	9540/3	Γρριστιοί ογκοι του ελύτοου των γευοικών κυττάρων
Epithelioid MPNIST	9540/3	Επιθηλιωδής κακοήθης όγκος του ελύτοου των περιωερικών νεύρων
MPNST with peripeurial differentiation	9540/3	Κακοήθης άγκος του ελύτοου των περιφερικών νεύρων
Mi Nor war pernearar anerenitatori	0040/0	περιγεμοική διαφοροποίηση
Meningiomas		Μηνιννιώματα
Meningioma	9530/0	Μηνιννίωμα
Meningiona Meningothelial meningioma	9531/0	Μηνινγοθηλιακό μηνιννίωμα
Fibrous meningioma	9532/0	Ινώδες μηνιγνίωμα
Transitional meningioma	9537/0	Μεταβατικό μηνιννίωμα
Psammomatous meningioma	9533/0	Ψαμμωματώδες μηνιννίωμα
Angiomatous meningioma	9534/0	Ανγειοματώδες μηνιγγίωμα
Microcystic meningioma	9530/0	Μικοοκυστικό μηνιννίωμα
Secretory meningioma	9530/0	Εκκοιτικό μηνιννίωμα
l vmphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Πλούσιο σε πλασματοκύτταρα μηνιννίωμα
Metaplastic meningioma	9530/0	Μεταπλαστικό μηνιννίωμα
Chordoid meningioma	9538/1	Χορδώδες μηνιννίωμα
Clear cell meningioma	9538/1	Εκ διαυγών κυττάρων μηνιγγίωμα
Atypical meningioma	9539/1	Ατυπο μηνιγγίωμα
Papillary meningioma	9538/3	Θηλώδες μηνιγγίωμα
Rhabdoid meningioma	9538/3	Ραβδοειδές μηνιγγίωμα
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Αναπλαστικό (κακόηθες) μηνιγγίωμα
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Μεσεγχυματικοί - μη μηνιγγοθηλιακοί όγκοι
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Συμπαγής ινώδης όγκος/αιμαγγειοπερικύττωμα
Grade 1	8815/0	1 ου βαθμού
Grade 2	8815/1	2 ου βαθμού
Grade 3	8815/3	3 ου βαθμού
Haemangioblastoma	9161/1	Αιμαγγειοβλάστωμα
Haemangioma	9120/0	Αιμαγγείωμα
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/3	Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα
Angiosarcoma	9120/3	Αγγειοσάρκωμα
Kaposi sarcoma	9140/3	Σάρκωμα Kaposi
Ewing sarcoma / PNET	9364/3	Σάρκωμα Ewing/εμβρυϊκός νευροεξωδερμικός όγκος
Lipoma	8850/0	Λίπωμα
Angiolipoma	8861/0	Αγγειολίπωμα
Hibernoma	8880/0	Χιμπέρνωμα
Liposarcoma	8850/3	Λιποσάρκωμα
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Δεσμοειδούς τύπου ινωμάτωση
Myofibroblastoma	8825/0	Μυοινοβλάστωμα
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Φλεγμονώδης μυοινοβλαστικός όγκος
Benign fibrous histiocytoma	8830/0	Καλόηθες ινώδες ιστιοκύτωμα
Fibrosarcoma	8810/3	Ινοσάρκωμα
Undifferentiated pleomorphic sarcoma /		Αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα/
malignant fibrous histiocytoma	8802/3	κακόηθες ινώδες ιστιοκύτωμα
Leiomyoma	8890/0	Λειομύωμα
Leiomyosarcoma	8890/3	Λειομυοσαρκωμα
Rhabdomyoma	8900/0	Ραβδομυωμα
Rhabdomyosarcoma	8900/3	Ραβδομυοσάρκωμα
Chondroma	9220/0	χονορωμα Ν
Chondrosarcoma	9220/3	χονοροσαρκωμα
Usteoma	9180/0	υστεωμα

Πίνακας 1 συνέχεια: Ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ κατά WHO

Osteochondroma Osteosarcoma	9210/0 9180/3	Οστεοχόνδρωμα Οστεοσάρκωμα
Melanocytic tumours Meningeal melanocytosis Meningeal melanocytoma Meningeal melanoma Meningeal melanomatosis	8728/0 8728/1 8720/3 8728/3	Μελανοκυτταρικοί όγκοι Μηνιγγική μελανοκυττάρωση Μηνιγγικό μελανοκύτωμα Μηνιγγικό μελάνωμα Μηνιγγική μελανομάτωση
Lymphomas Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS Immunodeficiency-associated CNS lymphomas AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, N	9680/3 IOS	Λεμφώματα Διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα του ΚΝΣ Λέμφωμα του ΚΝΣ συσχετιζόμενο με ανοσοανεπάρκεια Διάχυτο μεγάλων Β-κυττάρων λέμφωμα που σχετίζεται με AIDS Διάχυτο μεγάλων Β-κυττάρων λέμφωμα θετικό για EBV, μη αλλιώς καθορισμένο
Lymphomatoid granulomatosis Intravascular large B-cell lymphoma Low-grade B-cell lymphomas of the CNS T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative MALT lymphoma of the dura	9766/1 9712/3 9714/3 9702/3 9699/3	Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση Ενδοαγγειακό λέμφωμα από Β-μεγάλα κύτταρα Χαμηλού βαθμού Β-κυττάρων λέμφωμα του ΚΝΣ Λέμφωμα του ΚΝΣ από Τ-κύτταρα και ΝΚ/Τ κύτταρα Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, ΑLK-θετικό Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, ALK-αρνητικό Λέμφωμα του βλεννογονοεξαρτώμενου λεμφικού ιστού της σκληράς
Histiocytic tumours Langerhans cell histiocytosis Erdheim–Chester disease Rosai–Dorfman disease Juvenile xanthogranuloma Histiocytic sarcoma	9751/3 9750/1 9755/3	Ιστιοκυτταρικοί όγκοι Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans Νόσος Erdheim-Chester Νόσος Rosai-dorfman Νεανικό ξανθοκοκκίωμα Ιστιοκυτταρικό σάρκωμα
Germ cell tumours Germinoma Embryonal carcinoma Yolk sac tumour Choriocarcinoma Teratoma Mature teratoma Immature teratoma Teratoma with malignant transformation Mixed germ cell tumour	9064/3 9070/3 9071/3 9100/3 9080/1 9080/0 9080/3 9084/3 9085/3	Όγκοι γεννητικών κυττάρων Γερμίνωμα Εμβρυϊκό καρκίνωμα Όγκος εκ λεκιθικού ασκού Χοριοκαρκίνωμα Τεράτωμα Μριμο τεράτωμα Τεράτωμα με κακοήθη μεταμόρφωση Μικτός όγκος των γεννητικών κυττάρων
Tumours of the sellar region Craniopharyngioma Adamantinomatous craniopharyngioma Papillary craniopharyngioma Granular cell tumour of the sellar region Pituicytoma Spindle cell oncocytoma	9350/1 9351/1 9352/1 9582/0 9432/1 8290/0	Όγκοι της περιοχής της υπόφυσης Κρανιοφαρυγγίωμα Αδαμαντινωματώδες κρανιοφαρυγγίωμα Θηλώδες κρανιοφαρυγγίωμα Κοκκοκυτταρικός όγκος της περιοχής της υπόφυσης Υποφυσιοκύττωμα Ατρακτοκυτταρικό ογκοκύττωμα

Η επιδημιολογία τους είναι ελάχιστα γνωστή, καθώς η καταγραφή τους δεν είναι πλήρης και τα κλινικά δεδομένα αναλύονται ελάχιστα σε παγκόσμιο επίπεδο. Αυτοί οι όγκοι αποτελούν σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας, καθώς συσχετίζονται με υψηλά επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας^{4,5}. Παράλληλα η θεραπευτική αντιμετώπιση παραμένει μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην Ογκολογία.

Οι όγκοι του εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν το 85%-90% όλων των πρωτοπαθών όγκων του ΚΝΣ, με τα γλοιώματα να αποτελούν το 75% των πρωτοπαθών 16 κακοηθών νεοπλασιών του εγκεφάλου στους ενήλικες⁶. Τα γλοιώματα είναι όγκοι νευροεξωδερμικής προέλευσης που προέρχονται από κύτταρα της γλοίας ή από πρόδρομα κύτταρα και περιλαμβάνουν τα αστροκυττώματα, τα ολιγοδενδρογλοιώματα και τα επενδυνώματα⁷. Η εγγενής πολυπλοκότητα τους έχει προκαλέσει πολλές αναθεωρήσεις, όσον αφορά την ιστολογική τους ταξινόμηση, με την έκδοση του WHO 2016 να αποτελεί την πιο πρόσφατη⁷. Το γλοίωμα τύπου IV ή αλλιώς γλοιοβλάστωμα αποτελεί την πιο επιθετική μορφή όγκου με την χειρότερη πρόγνωση^{8–10}.

Οι όγκοι του εγκεφάλου και του ΚΝΣ, με συχνότερη κακοήθεια τα γλοιώματα, αποτελούν την 3η πιο συχνή αιτία καρκίνου στους ενήλικες, τη 2η συχνότερη αιτία καρκίνου σε παιδιά ηλικίας από 0-14 ετών, ενώ αποτελεί την 1^η αιτία θανάτου από καρκίνο στην ομάδα αυτή, ξεπερνώντας ακόμα και τη λευχαιμία σύμφωνα με τα δεδομένα του WHO 2016¹¹. Οι όγκοι του εγκεφάλου ταξινομούνται στους πρωτοπαθείς και στους δευτεροπαθείς ή μεταστατικούς όγκους.

1.1. Πρωτοπαθείς όγκοι

Οι πρωτοπαθείς όγκοι εγκεφάλου αποτελούν περίπου το 2% όλων των καρκίνων, με συνολική ετήσια συχνότητα εμφάνισης 22 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους. Τα μηνιγγιώματα αποτελούν τους πιο συχνούς καλοήθεις όγκους του εγκεφάλου και ακολουθούν οι όγκοι της υπόφυσης και των περιφερικών νεύρων. Τα γλοιώματα αντιπροσωπεύουν το 75% των κακοήθων όγκων του εγκεφάλου, με τα γλοιοβλαστώματα να ξεπερνούν το ήμισυ αυτών των περιστατικών¹².

Η ετήσια επίπτωση των γλοιωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του γλοιοβλαστώματος, είναι περίπου έξι περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα παγκοσμίως. Η συχνότητα εμφάνισης τους αυξάνεται με την προχωρημένη ηλικία και είναι υψηλότερη σε άτομα άνω των 85 ετών.

Σχεδόν 80.000 νέες περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου αναμένονταν το 2018 στις ΗΠΑ, εκ των οποίων το 1/3 κακοήθεις. Η συχνότητα εμφάνισης πρωτοπαθών όγκων στον εγκέφαλο ποικίλλει όχι μόνο ανάλογα με την ηλικία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αλλά και από το φύλο και την εθνική καταγωγή.

Οι άνδρες γενικά παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά πρωτοπαθών κακοήθων όγκων στον εγκέφαλο, όπως τα γλοιώματα, τα λεμφώματα, όγκοι που 17

προέρχονται από τα εμβρυϊκά και τα γεννητικά κύτταρα, ενώ οι γυναίκες έχουν υψηλότερα ποσοστά καλοηθών όγκων, όπως μηνιγγιώματα και όγκοι της υπόφυσης.

Για όλους τους πρωτοπαθείς εγκεφαλικούς όγκους και για τα δύο φύλα, η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη στη Καυκάσια φυλή σε σχέση με την Αφροαμερικανική φυλή με εξαίρεση τα μηνιγγιώματα, τους όγκους της υπόφυσης και τα κρανιοφαρυγγιώματα⁷.

Η επίπτωση των όγκων του εγκεφάλου φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στις ανεπτυγμένες βιομηχανικές χώρες. Η μικρότερη επίπτωση των όγκων του εγκεφάλου που παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες πιθανόν να οφείλεται σε υποεκτίμηση της καταγραφής τους, αλλά και οι εθνολογικές διαφορές, όπως έχουν ήδη αναφερθεί, μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο.

Η ταξινόμηση των διαφόρων υποτύπων των όγκων του εγκεφάλου ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Η μέση ηλικία εμφάνισης για όλους τους πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου και του ΚΝΣ είναι τα 60 έτη, με όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας να εμφανίζονται σε μεγαλύτερη σχετικά ηλικία νs των όγκων χαμηλού βαθμού κακοήθειας (γλοιοβλάστωμα 60 έτη, αναπλαστικό αστροκύττωμα 50 έτη και πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα τα 15 έτη)¹¹.

Ορισμένα χαρακτηριστικά των κυριότερων νευροεπιθηλιακών όγκων εγκεφάλου μετά την αναθεωρημένη ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ κατά WHO το 2016 είναι τα ακόλουθα :

1.1.1. Διάχυτα γλοιώματα

Η νέα ταξινόμηση των όγκων εγκεφάλου με την ενσωμάτωση τόσο του φαινοτύπου όσο και του γονότυπου, έχει οδηγήσει σε αλλαγές όσον αφορά την ταξινόμηση των διάχυτων γλοιωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, ενώ στο παρελθόν όλοι οι αστροκυτταρικοί όγκοι άνηκαν σε μία ομάδα, τώρα όλα τα διάχυτα διηθητικά γλοιώματα (είτε αστροκυττώματα είτε ολιγοδενδρογλοιώματα) κατατάσσονται μαζί. Η ταξινόμηση τους βασίζεται όχι μόνο στο πρότυπο ανάπτυξης τους αλλά επίσης στις κοινές γενετικές μεταλλάξεις, στα γονίδια της ισοκιτρικής δεϋδρογονάσης (isocitrate dehydrogenase) IDH1 και IDH2. Σε αυτήν την νέα ταξινόμηση κατά WHO, τα διάχυτα γλοιώματα περιλαμβάνουν τους αστροκυτταρικούς όγκους τύπου ΙΙ και ΙΙΙ, τα ολιγοδενδρογλοιώματα τύπου ΙΙ και ΙΙΙ, τα γλοιοβλαστώματα τύπου VI καθώς και τα σχετικά διάχυτα γλοιώματα της παιδικής ηλικίας. Αυτή η προσέγγιση δεν περιλαμβάνει αστροκυττώματατα που δεν έχουν αλλαγές στην οικογένεια των γονιδίων IDH, ενώ έχουν συχνά μεταβολές BRAF (πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα, πλειομορφικό ξανθαστροκύττωμα) ή μεταλλάξεις TSC1/TSC2, και έχουν ένα πιο περιγραμμένο μοτίβο ανάπτυξης ³.

1.1.2. Διάχυτα αστροκυττώματα και αναπλαστικά αστροκυττώματα

Τα διάχυτα αστροκυττώματα τύπου ΙΙ κατά WHO και τα αναπλαστικά αστροκυττώματα τύπου ΙΙΙ κατά WHO κατατάσσονται με το αν έχουν μετάλλαξη του γονιδίου IDH, αν έχουν φυσιολογικό IDH (wild type IDH) ή αν δεν μπορούν να ταυτοποιηθούν περαιτέρω (not otherwise specified; NOS). Η μεγάλη πλειοψηφία των όγκων τύπου ΙΙ και ΙΙΙ περιλαμβάνει όγκους με μετάλλαξη του IDH. Το διάχυτο αστροκύττωμα με φυσιολογικό IDH, είναι μια ασυνήθιστη διάγνωση και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής για να μην θεωρηθεί εσφαλμένα ως χαμηλότερου βαθμού κακοήθειας όγκος, όπως το γαγγλιογλοίωμα. Επιπλέον, το αναπλαστικό αστροκύττωμα με φυσιολογικό IDH είναι επίσης σπάνιο και οι περισσότεροι τέτοιοι όγκοι παρουσιάζουν γενετικά ευρήματα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά TOU γλοιοβλαστώματος με φυσιολογικό IDH^{13,14}. Τέλος για την διάγνωση ενός διάχυτου αστροκυττώματος ή ενός αναπλαστικού αστροκυττώματος, εάν ο έλεγχος για την μετάλλαξη IDH δεν είναι διαθέσιμος ή δεν μπορεί να εκτελεστεί πλήρως (π.χ. αρνητική ανοσοϊστοχημεία χωρίς διαθέσιμη αλληλουχία), η διάγνωση που προκύπτει θα είναι διάχυτο αστροκύττωμα NOS ή αναπλαστικό αστροκύττωμα NOS αντίστοιχα.

Η γλοιωμάτωση του εγκεφάλου έχει επίσης εξαιρεθεί από την ταξινόμηση του WHO 2016 CNS ως διακριτή οντότητα, και θεωρείται ως μοτίβο ανάπτυξης που απαντάται σε πολλά γλοιώματα, που παρουσιάζουν μεταλλάξεις του γονιδίου IDH, όπως των αστροκυττωμάτων των ολιγοδενδρογλοιωμάτων καθώς επίσης και των γλοιοβλαστωμάτων με φυσιολογικό IDH^{15,16}. Η δομή αυτή διηθεί τρείς ή περισσότερους εγκεφαλικούς λοβούς, συνήθως αμφοτερόπλευρα και επεκτείνεται στις υποσκηνιδιακές δομές.

19

1.1.3. Γλοιοβλαστώματα

Τα γλοιοβλαστώματα διαιρούνται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO 2016, 1) σε γλοιοβλάστωμα, με φυσιολογικό IDH (περίπου στο 90% των περιπτώσεων), που αντιστοιχεί πιο συχνά με το κλινικά καθορισμένο πρωτογενές ή de novo γλοιοβλάστωμα και κυριαρχεί σε ασθενείς άνω των 55 ετών¹⁷, 2) σε γλοιοβλάστωμα, με μετάλλαξη του γονιδίου IDH (περίπου στο 10% των περιπτώσεων), το οποίο αντιστοιχεί στο λεγόμενο δευτερογενές γλοιοβλάστωμα και παρατηρείται συνήθως σε νεότερα άτομα με προηγούμενο ιστορικό χαμηλότερου βαθμού κακοήθειας διάχυτου γλοιώματος και 3) σε γλοιοβλάστωμα NOS μια διάγνωση, που αφορά εκείνους τους όγκους στους οποίους δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί πλήρης αξιολόγηση της μετάλλαξη IDH.

Μία προσωρινή παραλλαγή του γλοιοβλαστώματος έχει προστεθεί στην ταξινόμηση: το επιθηλιοειδές γλοιοβλάστωμα. Συνδέει το γλοιοβλάστωμα γιγαντιαίων κυττάρων και το γλοιοσάρκωμα, υπό τη σκέπη του γλοιοβλαστώματος με φυσιολογικό IDH. Τα επιθηλιοειδή γλοιοβλαστώματα παρουσιάζουν μεγάλα επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα, φυσαλιδωτή χρωματίνη, προεξέχοντες πυρήνες (συχνά μοιάζουν με κύτταρα μελανώματος) και μεταβλητά κύτταρα ραβδοειδή. Εμφανίζονται συνήθως σε παιδιά και νεότερους ενήλικες, ως επιφανειακές εγκεφαλικές ή διεγκεφαλικές μάζες, και συχνά παρουσιάζουν μια μετάλλαξη BRAF V600E^{18–20}.

Το γλοιοβλάστωμα με πρωτογενή νευρωνικά στοιχεία έχει προστεθεί ως ένας υπότυπος γλοιοβλαστώματος. Αυτό το πρότυπο, που προηγουμένως αναφερόταν $β_i β_{i} δ_{i} δ_{i} δ_{j} δ_{i} δ_{j} δ_{i} δ_{i} δ_{i} δ_{i} \delta_{i} \delta_{i}$ PNET-like component (Primitive στη Neuroectodermal Tumor), (γλοιοβλάστωμα με στοιχεία που μοιάζουν με πρωτογενείς νευροεξωδερμικούς όγκους), συνήθως αποτελείται από ένα διάχυτο αστροκύττωμα οποιουδήποτε βαθμού (ή ολιγοδενδρογλοίωμα σε σπάνιες περιπτώσεις) με καλά οριοθετημένα οζίδια που περιέχουν πρωτεύοντα κύτταρα τα οποία εμφανίζουν νευρωνική διαφοροποίηση (ροζέτες Homer Wright). Μερικές φορές παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση των πρωτοογκογονιδίων MYC (Myelocytomatosis) ή MYCN καθώς επίσης και τάση για διασπορά του εγκεφαλονωτιαίου υγρού²¹. Περίπου το 1/4 των περιπτώσεων αναπτύσσεται σε άτομα με προηγούμενο ιστορικό γλοιώματος χαμηλότερου βαθμού κακοήθειας.

20

1.1.4. Ολιγοδενδρογλοιώματα

Н διάγνωση ολιγοδενδρογλοιώματος αναπλαστικού TOU και του ολιγοδενδρογλοιώματος απαιτεί την απόδειξη τόσο της μετάλλαξης του γονιδίου της IDH όσο και της συνδυασμένης απώλειας του βραχέος σκέλους του χρωματοσώματος 1 και του μακρού σκέλους του χρωματοσώματος 19 (1p/19q codeletion). Κατά την μελέτη αναπλαστικού ολιγοδενδρογλοιώματος που φέρει μη διαγνωστικά γενετικά αποτελέσματα, πρέπει να ακολουθείται προσεκτική αξιολόγηση γενετικών χαρακτηριστικών γλοιοβλαστώματος¹³. Επίσης έχει παρατηρηθεί, ότι οι όγκοι της παιδικής ηλικίας που ιστολογικά μοιάζουν με ολιγοδενδρογλοιώματα συχνά δεν επιδεικνύουν μετάλλαξη των γονιδίων της IDH και κωδικοποίηση 1ρ / 19q. Μέχρις ότου αυτοί οι όγκοι να μελετηθούν καλύτερα σε μοριακό επίπεδο, θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην κατηγορία του ολιγοδενδρογλοιώματος μη αλλιώς καθορισμένου.

1.1.5. Ολιγοαστροκυττώματα

Στην ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ κατά WHO του 2016, προτείνεται να αποφεύγεται η διάγνωση του ολιγοαστροκυττώματος. Σχεδόν όλοι οι όγκοι με ιστολογικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν τόσο αστροκυτταρικό όσο και ολιγοδενδρογλοιακό όγκο μπορούν να ταξινομηθούν είτε ως αστροκύττωμα είτε ως ολιγοδενδρογλοίωμα χρησιμοποιώντας γενετικές εξετάσεις^{22,23}. Η διάγνωση του ολιγοαστροκυττώματος βαθμού Ш κατά WHO και αναπλαστικού του ολιγοαστροκυττώματος βαθμού ΙΙΙ κατά WHO, χαρακτηρίζονται ως NOS, υποδηλώνοντας ότι οι διαγνώσεις αυτές τίθενται μόνο σε απουσία κατάλληλων διαγνωστικών μοριακών εξετάσεων. Στη βιβλιογραφία σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις «αληθών» ολιγοαστροκυττωμάτων, με φαινοτυπικές και γονοτυπικές αποδείξεις ξεκάθαρων στοιχείων ολιγοδενδρογλοιωμάτος και αστροκυττωμάτος στον ίδιο όγκο^{24,25}.

1.1.6. Παιδιατρικά διάχυτα γλοιώματα

Στο παρελθόν, τα παιδιατρικά διάχυτα γλοιώματα είχαν ομαδοποιηθεί με τα αντίστοιχα των ενηλίκων, παρά τις γνωστές διαφορές, όσον αφορά την συμπεριφορά των γλοιωμάτων μεταξύ παιδιών και ενηλίκων. Οι πληροφορίες ωστόσο σχετικά με τις διαφορετικές γενετικές ανωμαλίες επιτρέπουν τον διαχωρισμό ορισμένων οντοτήτων από τις αντίστοιχες με παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά των ενηλικών^{26–28}. Μία περιορισμένη ομάδα όγκων που εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά (αλλά μερικές φορές και σε ενήλικες) χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις του K27M στο γονίδιο H3F3A της ιστόνης H3 ή λιγότερο συχνά στο σχετικό γονίδιο HIST1H3B, που χαρακτηρίζεται από διάχυτη ανάπτυξη κατά την μέση γραμμή^{29,30}. Αυτή η νεοδημιουργηθείσα οντότητα ονομάζεται διάχυτο γλοίωμα μέσης γραμμής, με μετάλλαξη H3 K27M και περιλαμβάνει όγκους προηγουμένως αναφερόμενους ως διάχυτο ενδογενές γλοίωμα της γέφυρας (DIPG: Diffuse Intrinsic Pontine Glioma)

1.1.7. Άλλα αστροκυττώματα

Το αναπλαστικό πλειομορφικό ξανθοαστροκύττωμα, (Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma), βαθμός ΙΙΙ κατά WHO, έχει προστεθεί στην ταξινόμηση του KNΣ 2016 ως ξεχωριστή οντότητα, σε αντίθεση με το πλειομορφικό ξανθοαστροκύττωμα με αναπλαστικά χαρακτηριστικά του παρελθόντος. Η ταξινόμηση ενός πλειομορφικού ξανθοαστροκυττώματος ως αναπλαστικού απαιτεί 5 ή περισσότερες μιτώσεις ανά 10 πεδία υψηλής ισχύος. Νεκρωτικά στοιχεία μπορεί να υπάρχουν, αλλά η σημασία της νέκρωσης εν απουσία αυξημένης μιτωτικής δραστηριότητας είναι ασαφής³¹.Οι ασθενείς με τέτοιους όγκους έχουν μικρότερο χρόνο επιβίωσης συγκριτικά με εκείνους που εμφανίζουν πλειομορφικό ξανθοαστροκύττωμα, βαθμού ΙΙ κατά WHO.

Η ταξινόμηση του πιλομυξοειδούς αστροκυττώματος (pilomyxoid astrocytoma) έχει επίσης αλλάξει. Παρόλο που προηγουμένως είχε οριστεί ως βαθμός ΙΙ κατά WHO, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει εκτεταμένη ιστολογική και γενετική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ του πιλομυξοειδούς και του πιλοκυτταρικού αστροκυττώματος. Για αυτό τον λόγο, δεν είναι ξεκάθαρο ότι το πιλομυξοειδές αστροκύττωμα θα πρέπει αυτομάτως να κατατάσσεται στον βαθμό ΙΙ κατά WHO και 22

έτσι υποβλήθηκε πρόταση για καταστολή της ταξινόμησης των πιλομυξοειδών αστροκυττωμάτων, μέχρις ότου περαιτέρω μελέτες διασαφηνίσουν τη συμπεριφορά τους.

1.1.8. Επενδυνώματα

Παρόλο που αναγνωρίστηκε ότι η ταξινόμηση των επενδυνωμάτων σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια της WHO είναι δύσκολο να εφαρμοστεί, ωστόσο όμως, δεν έχει δημοσιευθεί ακόμη ένα προγνωστικό σχήμα ταξινόμησης τους. Αναμένεται, ότι οι συνεχιζόμενες μελέτες για την ανάδειξη των μοριακών χαρακτηριστικών του επενδυμώματος θα παρέχουν πιο ακριβή και πιο αντικειμενικά μέσα υποδιαίρεσης τους. Εν τω μεταξύ, ένας γενετικά καθορισμένος υπότυπος του επενδυμώματος που έχει γίνει αποδεκτός είναι το Ependymoma, RELA fusion-positive^{32,33}. Αυτή η παραλλαγή αντιπροσωπεύει περίπου την πλειοψηφία των παιδιών με υπερσκηνιδιακούς όγκους.

1.1.9. Νευρωνικοί και μεικτοί νευρωνικοί-γλοιακοί όγκοι

Η πρόσφατα αναγνωρισμένη οντότητα του διάχυτου λεπτομηνιγγικού γλοιονευρωνικού όγκου (diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor) είναι μια οντότητα γνωστή στη βιβλιογραφία κυρίως ως εκτεταμένο ολιγοδενδρογλοίωμα – ομοιάζον με όγκο της παιδικής ηλικίας³⁴. Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται συχνότερα σε παιδιά και εφήβους με διάχυτη προσβολή των λεπτών μηνίγγων με ή χωρίς αναγνωρίσιμο παρεγχυματικό συστατικό (συνήθως στον νωτιαίο μυελό), και παρουσιάζουν ιστολογικά μία μονομορφική κυτταρική γλοιακή μορφολογία, που θυμίζει ολιγοδενδρογλοίωμα. Οι βλάβες συνήθως περιλαμβάνουν BRAF συγχωνεύσεις καθώς και απώλεια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 1p, μόνο του, είτε σε συνδυασμό με απώλεια του μακρού σκέλους του χρωματοσώματος

2. Επιδημιολογικά στοιχεία - παράγοντες κινδύνου

Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες με σκοπό να ανιχνευθούν οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην ανάπτυξη των όγκων του εγκεφάλου. Οι παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αφορούν την ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, τη φυλή-εθνικότητα, τους τραυματισμούς και την έκθεση σε διάφορους παράγοντες, όπως παρασιτοκτόνα, διαλύτες, ιούς, ιοντίζουσα ακτινοβολία κλπ⁶.

Αναλυτικότερα οι επιμέρους παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

Η ηλικία: Οι όγκοι του εγκεφάλου είναι πιο συχνοί σε παιδιά και ηλικιωμένους.

Το φύλο: Οι άνδρες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν όγκο στον εγκέφαλο. Ωστόσο, συγκεκριμένοι τύποι εγκεφαλικών όγκων, όπως το μηνιγγίωμα, είναι πιο συχνοί στις γυναίκες.

Το οικογενειακό ιστορικό: Περίπου το 5% των εγκεφαλικών όγκων μπορεί να συνδεθεί με κληρονομικούς γενετικούς παράγοντες ή καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Li-Fraumeni, της νευροϊνωμάτωσης Ι και ΙΙ, της οζώδους σκλήρυνσης, του συνδρόμου Turcot και της νόσου von Hippel-Lindau^{36–38}.

Η φυλή και η εθνικότητα: Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η Καυκάσια φυλή είναι πιο πιθανό να αναπτύξει γλοίωμα αλλά είναι λιγότερο πιθανό να αναπτύξει μηνιγγιώματα σε σχέση με την Αφροαμερικανική φυλή. Επίσης, οι άνθρωποι από τη Βόρεια Ευρώπη και την Ιαπωνία έχουν δύο φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν όγκο στον εγκέφαλο⁶.

Τραυματισμός στο κεφάλι και επιληπτικές κρίσεις: Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και μηνιγγιώματος, αλλά όχι κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και γλοιώματος. Το ατομικό ιστορικό επιληπτικών κρίσεων έχει επίσης συνδεθεί με όγκους του εγκεφάλου, αλλά επειδή ένας όγκος στον εγκέφαλο μπορεί να προκαλέσει κρίσεις, δεν είναι γνωστό εάν οι κρίσεις αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλικών όγκων, αν οι κρίσεις εμφανίζονται λόγω του όγκου ή εάν η φαρμακευτική αγωγή κατά των κρίσεων αυξάνει τον κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας στον εγκέφαλο⁶.

Η έκθεση σε παράγοντες στο σπίτι και στο χώρο εργασίας: Η έκθεση σε διαλύτες, παρασιτοκτόνα, προϊόντα πετρελαίου, καουτσούκ ή χλωριούχο βινύλιο 24 μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης όγκου στον εγκέφαλο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή επιστημονικά στοιχεία που να τεκμηριώνουν τη σχέση τους με την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου⁶.

Η έκθεση σε λοιμώξεις, ιούς και αλλεργιογόνα: Η μόλυνση με τον ιό Epstein-Barr (EBV) αυξάνει τον κίνδυνο λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Άλλη έρευνα, έχει αναδείξει υψηλά επίπεδα κυτταρομεγαλοϊού (CMV) σε ιστό όγκου στον εγκέφαλο. Διάφοροι τύποι άλλων ιών έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν όγκους του εγκεφάλου σε ερευνητικές μελέτες σε ζώα. Απαιτούνται όμως περισσότερα δεδομένα για να διαπιστωθεί εάν τελικά η έκθεση σε λοιμώξεις, αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης όγκου στον εγκέφαλο. Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ιστορικό αλλεργιών ή δερματικών παθήσεων έχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης γλοιώματος^{39,40}.

Τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία: Οι περισσότερες μελέτες που αξιολογούν το ρόλο των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων, όπως η ενέργεια από γραμμές μεταφοράς ηλεκτρικής ενέργειας ή από τη χρήση κινητού τηλεφώνου, δεν έχουν αποδείξει καμία σχέση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης όγκου στον εγκέφαλο σε ενήλικες^{41–43}. Λόγω των αντικρουόμενων πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο σε παιδιά, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τον περιορισμό της χρήσης κινητού τηλεφώνου και προωθεί τη χρήση ακουστικών ανοιχτής ακρόασης τόσο για ενήλικες όσο και για παιδιά.

Ιοντίζουσα ακτινοβολία: Ο μόνος όμως παράγοντας κινδύνου που έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη γλοιωμάτων θεωρείται η έκθεση σε υψηλές (θεραπευτικές) δόσεις ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Έτσι λοιπόν άτομα που έχουν ακτινοβοληθεί στο παρελθόν για παθήσεις, όπως λεμφώματα, λευχαιμία και όγκους κεφαλής και τραχήλου δύνανται να αναπτύξουν γλοιώματα και άλλες πρωτοπαθείς νεοπλασίες, ως απώτερη επιπλοκή της ακτινοθεραπείας⁴⁴. Επιπλέον, ως αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη όγκων εγκεφάλου έχουν θεωρηθεί και άλλες πηγές ακτινοβολίας, όπως οι πυρηνικές εκρήξεις και η απασχόληση σε πυρηνικές εγκαταστάσεις⁴⁵.

Νιτρώδεις-Νιτρικές χημικές ενώσεις: Ορισμένες μελέτες για τη διατροφή και τα συμπληρώματα βιταμινών φαίνεται να δείχνουν ότι οι διαιτητικές νιτρώδειςνιτρικές ενώσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης όγκου στον εγκέφαλο τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Αυτές σχηματίζονται στο σώμα από 25 νιτρώδη ή νιτρικά άλατα που απαντώνται σε μερικά επεξεργασμένα κρέατα, καπνό τσιγάρων και καλλυντικά⁶. Οι πιο γνωστές από αυτές είναι οι νιτροζαμίνες (πχ NDMA).

3. Κλινική εικόνα όγκων εγκεφάλου

Η συμπτωματολογία των όγκων του εγκεφάλου οφείλεται στην απώλεια και καταστροφή του εγκεφαλικού ιστού λόγω της διήθησης του από τον όγκο αλλά και δευτερευόντως εξαιτίας της αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης⁴⁶.

Οι ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου μπορούν να παρουσιάσουν εστιακή συμπτωματολογία ή γενικευμένα συμπτώματα μέσα σε ημέρες έως εβδομάδες ή μήνες έως έτη, ανάλογα με την ταχύτητα ανάπτυξης του όγκου και την εντόπιση του. Οι όγκοι του εγκεφάλου μπορούν επίσης να αποτελέσουν τυχαίο εύρημα σε απεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου.

Το 50-80% των ασθενών θα εμφανίσουν επιληπτικές κρίσεις^{47,48}, το 30% κεφαλαλγία⁴⁹ και το 5-15% θα παρουσιάσουν συμπτωματολογία λόγω της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, όπως είναι η προοδευτική κεφαλαλγία που επιδεινώνεται τις νυχτερινές ώρες, η πρωινή ναυτία και ο έμετος, η υπνηλία, η θολή όραση λόγω οιδήματος των οπτικών θηλών και η οριζόντια διπλωπία, λόγω παράλυσης του απαγωγού κρανιακού νεύρου⁷.

Η εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία εξαρτάται από την εντόπιση του όγκου. Η απώλεια ισορροπίας και η δυσκολία με τις λεπτές κινητικές δεξιότητες συνδέονται με όγκο της παρεγκεφαλίδας. Οι αλλαγές στην κρίση, η απώλεια της πρωτοβουλίας, η υποτονικότητα και η μυϊκή αδυναμία ή παράλυση, σχετίζονται με όγκο του μετωπιαίου λοβού του εγκεφάλου. Μερική ή πλήρης απώλεια της όρασης προκαλείται από όγκο του ινιακού ή του κροταφικού λοβού του εγκεφάλου. Οι αλλαγές στην ομιλία, την ακοή, τη μνήμη ή την συναισθηματική κατάσταση, όπως η επιθετικότητα και τα προβλήματα κατανόησης ή ανάκτησης λέξεων, μπορούν να αναπτυχθούν από όγκο του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού. Διαταραχές της αίσθησης ή μεταβολές της πίεσης, η αδυναμία του άνω ή του κάτω άκρου ομόπλευρα ή η σύγχυση σε σχέση με την διάκριση μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς πλευράς του σώματος συνδέονται με ύπαρξη όγκου στον μετωπιαίο ή στο βρεγματικό λοβό. Η αδυναμία στρέψης του βλέμματος προς τα άνω μπορεί να 26 προκληθεί από όγκο στην επίφυση. Η γαλουχία, οι διαταραχές της εμμήνου ρύσης στις γυναίκες, και η μεγαλακρία στους ενήλικες συνδέονται με όγκο της υπόφυσης. Η δυσκολία στην κατάποση, η αιμωδία στο πρόσωπο, ή η διπλή όραση αποτελούν συμπτώματα ενός όγκου στο εγκεφαλικό στέλεχος. Οι μεταβολές της όρασης, συμπεριλαμβανομένης της μερικής απώλειας όρασης ή της διπλής όρασης, μπορεί να οφείλονται σε όγκο του κροταφικού λοβού, του ινιακού λοβού ή του στέλεχος⁶.

4. Σταδιοποίηση (ΤΝΜ)

Η σταδιοποίηση των όγκων του ΚΝΣ με βάση το TNM σύστημα (tumor, node, metastasis) δεν υφίσταται για τους ακόλουθους λόγους⁵⁰:

- Για τον όγκο: η ιστολογική ανάλυση και η εντόπιση του είναι πιο σημαντικά στοιχεία από το μέγεθος του όγκου
- 2) Για τους λεμφαδένες: οι όγκοι του εγκεφάλου και του ΚΝΣ δεν εξαπλώνονται μέσω του λεμφικού συστήματος, οπότε οι λεμφαδένες δεν σταδιοποιούνται
- 3) Για τις μεταστάσεις: η μεταστατική νόσος σπάνια παρατηρείται (με εξαίρεση την διασπορά μέσω του ΕΝΥ σε μερικούς παιδιατρικούς όγκους) και εξαιρετικά σπάνια εντοπίζεται εκτός του ΚΝΣ.

Για την σταδιοποίηση των όγκων του εγκεφάλου πρέπει να χρησιμοποιούνται τα συστήματα ταξινόμησης και βαθμονόμησης των όγκων του εγκεφάλου και του ΚΝΣ (WHO 2016)⁵¹.

Πίνακας 2 Σταδιοποίηση κατά WHO ορισμένων όγκων ΚΝΣ

WHO grades of select CNS tumours		Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours Diffuse astrocytoma, IDH-mutant Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant Glioblastoma, IDH-wildtype Glioblastoma, IDH-mutant Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II IV IV IV II	Papiliary glioneuronal tumour I Rosette-forming glioneuronal tumour I Central neurocytoma II Extraventricular neurocytoma II Cerebellar liponeurocytoma II Tumours of the pineal region II Pineacytoma I Pineacl parenchymal tumour of intermediate differentiation II or III Papillary tumour of the pineal region II or III
Other astrocytic tumours Pilocytic astrocytoma Subependymal giant cell astrocytoma Pleomorphic xanthoastrocytoma Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	- - 	Embryonal tumours Medulloblastoma (all subtypes) IV Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered IV Medulloepithelioma IV CNS embryonal tumour, NOS IV
Ependymal tumours Subependymoma Myxopapillary ependymoma Ependymoma Ependymoma, <i>RELA</i> fusion–positive Anaplastic ependymoma	 or 	Atypical teratoid/rhabdoid tumour IV CNS embryonal tumour with rhabdoid features IV Tumours of the cranial and paraspinal nerves IV Schwannoma I Neurofibroma I Perineurioma I
Other gliomas Angiocentric glioma Chordoid glioma of third ventricle	I II	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) II, III or IV Meningiomas
Choroid plexus tumours Choroid plexus papilloma Atypical choroid plexus papilloma Choroid plexus carcinoma	- 	Atypical meningioma II Anaplastic (malignant) meningioma III Mesenchymal, non-meningothelial tumours Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma III or III
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours Dysembryoplastic neuroepithelial tumour Gangliocytoma Ganglioglioma Anaplastic ganglioglioma Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte–Duclos)		Haemangioblastoma I Tumours of the sellar region Craniopharyngioma I Granular cell tumour I Pituicytoma I Spindle cell oncocytoma I

5. Διαγνωστική προσέγγιση

Τα γλοιώματα είναι ο συχνότερος πρωτοπαθής όγκος του εγκεφάλου και προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η διάγνωση ενός υποπτευόμενου όγκου εγκεφάλου είναι συνάρτηση των ευρημάτων της κατάλληλης απεικονιστικής τεχνικής αλλά και των ιστολογικών χαρακτηριστικών της εξεργασίας, σύμφωνα με την αναθεωρημένη ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ, WHO 2016. Ο αλγόριθμος της διάγνωσης των όγκων του εγκεφάλου στους ενήλικες παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα.

Πίνακας 3 Διάγνωση Πρωτοπαθών Όγκων Εγκεφάλου



Η συμβατική Μαγνητική Τομογραφία (ΜΤ) με την χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας ως σκιαγραφικού μέσου αποτελεί μέθοδο πρώτης επιλογής, όσον αφορά την διαγνωστική προσέγγιση του όγκου, λόγω της άριστης ευαισθησίας και της αυξημένης διακριτικής ικανότητας της μεθόδου^{52,53}.

Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν μπορεί να υποβληθεί σε ΜΤ(μεταλλικά αντικείμενα, κλειστοφοβία), μπορεί να πραγματοποιηθεί αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου και ΣΣ⁵².

Ωστόσο, η διαφοροποίηση του όγκου από άλλες οι αλλοιώσεις του εγκεφάλου και η βαθμονόμηση τους εξακολουθεί να αποτελεί ουσιαστικό πρόβλημα, ιδιαιτέρως για 29 τα υποτροπιάζοντα γλοιώματα μετά από προηγηθείσα θεραπεία. Έτσι η σύγχρονη αξιολόγηση των όγκων του εγκεφάλου απαιτεί σαφέστατα την εκτίμηση τους μέσω συνδυασμού διαφόρων απεικονιστικών τεχνικών, συμβατικών και νεώτερων όπως pMRI, spectroscopy MRI-PET, SPECT ^{53,54}.

Το βασικό ερώτημα λοιπόν, που πρέπει να απαντηθεί μέσω των απεικονιστικών τεχνικών, σε έναν ασθενή με ακαθόριστη νευρολογική σημειολογία, είναι εάν υπάρχει όγκος στον εγκέφαλο. Στην συνέχεια εφόσον διαγνωστεί όγκος θα πρέπει να διευκρινιστεί, εάν ο όγκος είναι ενδοπαρεγχυματικός (intra-axial) ή εξωπαρεγχυματικός (extra-axial), και εάν είναι πρωτοπαθής ή μεταστατικός. Αν ο όγκος είναι πρωτοπαθής θα πρέπει να διασαφηνιστεί ο βαθμός κακοήθειας του και να γίνει προσπάθεια αξιολόγησης του ιστολογικού του τύπου.

Αναμφισβήτητα στην διαγνωστική προσέγγιση των όγκων του εγκεφάλου θα πρέπει να ληφθεί υπ΄ όψιν η εντόπιση της βλάβης, η ηλικία και το φύλο του ασθενούς, τα συμπτώματα και το ιστορικό καθώς επίσης και προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις εφόσον υπάρχουν⁵⁵.

5.1. Νευροαπεικόνιση-Μαγνητική Τομογραφία

Στις αρχές του 20ου αιώνα, ξεκίνησε το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον της νευροαπεικόνισης με τις μεθόδους της πνευμοεγκεφαλογραφίας και της κοιλιογραφίας που εισήγαγε ο διάσημος Αμερικανός Νευροχειρουργός, Walter Edward Dandy, ο οποίος θεωρείται από τους ιδρυτές της νευροχειρουργικής επιστήμης ⁵⁶. Η εισαγωγή στην αγγειογραφία πραγματοποιήθηκε το 1927 από τον καθηγητή της νευρολογίας, Egas Moniz ⁵⁷. Στην δεκαετία του 70 με την εισαγωγή της Αξονικής Τομογραφίας (CT) στην κλινική πράξη, έγινε πραγματικότητα η άμεση απεικόνιση του εγκεφαλικού παρεγχύματος και άρχισαν να μελετώνται συστηματικά τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των όγκων του εγκεφάλου ^{58,59}. Ωστόσο η εισαγωγή της Μαγνητικής Τομογραφίας (MT) στην κλινική πράξη θεωρείται από τα σημαντικότερα επιτεύγματα στην εξέλιξη της νευροαπεικόνισης^{60–63}. Στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε χρησιμοποιήθηκαν νέες ακολουθίες και τεχνικές, μειώθηκε σημαντικά ο χρόνος της εξέτασης και αποκτήθηκε σημαντική εμπειρία στον τομέα της απεικόνισης και της προεγχειρητικής διάγνωσης των όγκων του

εγκεφάλου. Παρά την είσοδο άλλων τεχνικών όπως ποζιτρονιακή τομογραφία (PET), μοριακή υβριδική λειτουργική απεικόνιση (PET/CT, PET/MRI) τομογραφική ραδιοϊσοτοπική τεχνική (SPECT) και υβριδική ραδιοϊσοτοπική τεχνική (SPECT), η MT κατέχει πρωτεύοντα ρόλο στην διάγνωση και τη παρακολούθηση των ασθενών με όγκο στον εγκέφαλο^{64–67}.

5.2. Ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές

Η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση καθώς και η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία των όγκων εγκεφάλου, αποτελούν τις κύριες ανησυχίες της νευροαπεικονιστικής-ογκολογίας όσον αφορά την διαχείριση αυτών των ασθενών.

Οι ραδιοϊσοτοπικές απεικονιστικές διαγνωστικές εφαρμογές της Πυρηνικής Ιατρικής (σπινθηρογραφήματα) βασίζονται στη χορήγηση ραδιενεργών ουσιών και στη χρήση ειδικών απεικονιστικών συστημάτων (γ-κάμερα). Η ραδιοϊσοτοπική τεχνική απεικόνισης μπορεί να γίνει με δύο τεχνικές: μέσω της τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων, Positron Emission Tomography (PET).

Η τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) και κυρίως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) αξιολογούν τις βιολογικές, βιοχημικές μεταβολές που συμβαίνουν σε μοριακό επίπεδο στα καρκινικά κύτταρα.

Απεικονίζοντας τις μοριακές αλλαγές των καρκινικών κυττάρων, οι ανωτέρω τεχνικές, μπορούν να συμπληρώσουν τις συμβατικές και προηγμένες μεθόδους απεικόνισης της Μαγνητικής Τομογραφίας και να καθιερώσουν μια μη επεμβατική ιστολογική διάγνωση πριν από τη χειρουργική επέμβαση, να διακρίνουν τον υπολειμματικό ιστό ή την υποτροπή από την ακτινική νέκρωση και να εκτιμήσουν την ανταπόκριση στην θεραπείας μετά την χειρουργική εξαίρεση και την ακτινοβολία του όγκου⁶⁸.

Επιπλέον η πιο σύγχρονη και προηγμένη τεχνολογία απεικόνισης, η υβριδική απεικόνιση, αφορά την σύντηξη (fusion) της SPECT ή PET τεχνικής με υπολογιστική

31

τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI) και είναι διαθέσιμη σε αρκετά κέντρα με στόχο την αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας, συνδυάζοντας μεταβολικές και ανατομικές πληροφορίες.

6. Πρόγνωση

Η πρόγνωση και η επιβίωση των ασθενών με πρωτοπαθή όγκο εγκεφάλου είναι αντιστρόφως ανάλογη του βαθμού κακοήθειας. Η μέση επιβίωση π.χ. των ασθενών με γλοιοβλάστωμα (GBM) είναι περίπου 12-14 μήνες, γεγονός που δεν έχει ουσιαστικά βελτιωθεί τα τελευταία 30 χρόνια.

Οι κακοήθεις πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου έχουν μέσο ετήσιο ποσοστό θνησιμότητας 4.32/100.000 κατοίκους, που αντιστοιχεί σε περισσότερους από 14.500 θανάτους κάθε χρόνο στις ΗΠΑ, με πενταετή επιβίωση ασθενών σε ποσοστό 35%. Ωστόσο, η επιβίωση ποικίλλει σημαντικά και επηρεάζεται από την ηλικιακή ομάδα του ασθενή, τον τύπο του όγκου και τα μοριακά-γενετικά χαρακτηριστικά του⁷. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης για άτομα με όγκο εγκεφάλου και του ΚΝΣ είναι περίπου 34% για τους άνδρες και 36% για τις γυναίκες⁶.

Η μικρότερη ηλικία και η καλύτερη σωματική κατάσταση του ασθενούς αποτελούν σημαντικούς θετικούς, ανεξάρτητους από τη θεραπεία, προγνωστικούς παράγοντες, ενώ η έκταση της χειρουργικής εκτομής αποτελεί σημαντικό εξαρτώμενο από τη θεραπεία, προγνωστικό παράγοντα⁶⁹. Η ριζική χειρουργική εκτομή του όγκου βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση του ασθενούς. Οι ασθενείς άνω των 75 παρουσιάζουν 6,1 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 15-44. Οι κυριότεροι παράγοντες που έχουν προταθεί ως αιτία αυξημένου κινδύνου θανάτου στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι η μη ή μερική ανταπόκριση σε ακτινοθεραπεία-χημειοθεραπεία και η συν-νοσηρότητα⁷⁰.

Κατά την τελευταία δεκαετία, η αναγνώριση μοριακών-γενετικών μεταλλάξεων που ανευρίσκονται στις κακοήθεις εξεργασίες του εγκεφάλου αποτελούν τον πιο ισχυρό προγνωστικό δείκτη^{14,71,72}. Μοριακοί δείκτες της ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας που σχετίζονται με μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών είναι η μετάλλαξη του γονιδίου IDH (Isocitrate dehydrogenase) και η συνδιαγραφή των χρωμοσωμάτων 1p και 19q (codeletion)^{3,73}. Εκτός από τους πρωτοπαθείς εγκεφαλικούς όγκους, υπάρχουν επίσης και οι δευτεροπαθείς όγκοι εγκεφάλου ή αλλιώς εγκεφαλικές μεταστάσεις. Τα καρκινικά κύτταρα από την πρωτοπαθή εστία μεθίστανται συνήθως αιματογενώς και αναπτύσσονται στα όρια μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας. Οι πιο συνηθισμένοι καρκίνοι που μεθίστανται στον εγκέφαλο είναι ο καρκίνος του πνεύμονα (50-60%), του μαστού (15-20%), το μελάνωμα (5-10%), ο καρκίνος της κύστης και των νεφρών, η λευχαιμία και το λέμφωμα^{6,74}.

Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις εντοπίζονται κατά 80% στα ημισφαίρια, 15% στην παρεγκεφαλίδα και 3% στο στέλεχος⁷⁵.

Η συχνότητα των μεταστατικών όγκων του εγκεφάλου παρουσιάζει μια αύξηση τα τελευταία χρόνια, πιθανότατα λόγω της πιο αποτελεσματικής συστηματικής θεραπείας που λαμβάνεται από τους ασθενείς και κατά συνέπεια λόγω της μεγαλύτερης επιβίωσης τους.

Η πρόγνωση για τους ασθενείς με μεταστατικό όγκο εγκεφάλου είναι αρκετά φτωχή, ωστόσο εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο του όγκου, τον αριθμό και το μέγεθος των μεταστατικών εστιών, την νευρολογική κατάσταση και το βαθμό της συστηματικής συμμετοχής.

7. Θεραπευτική αντιμετώπιση όγκων εγκεφάλου

Οι αποφάσεις που αφορούν την θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων εγκεφάλου (treatment decision) είναι εξατομικευμένες για κάθε ασθενή και μια έμπειρη ομάδα επιστημόνων, που αποτελείται από ογκολόγο, νευροχειρουργό, παθολόγο και νευροακτινολόγο, είναι υπεύθυνη για τον θεραπευτικό χειρισμό. Η θεραπεία που θα ληφθεί βασίζεται στον τύπο του όγκου και στην εντόπιση του, στο δυναμικό κακοήθειας της νόσου, στην ηλικία και στη φυσική κατάσταση του ασθενούς. Η θεραπεία μπορεί να απαιτεί μόνο παρακολούθηση (surveillance) σε περιπτώσεις ανεγχείρητων όγκων, αλλά συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή συνδυασμό τους⁷⁶.

7.1. Χειρουργική αντιμετώπιση

Η θεραπεία εκλογής για τον πρωτοπαθή όγκο εγκεφάλου, είναι η μέγιστη ασφαλής χειρουργική αφαίρεση του όγκου σε συνδυασμό με την μετέπειτα ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Ωστόσο η έκταση των ορίων της χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου εξαρτάται από παράγοντες όπως τον τύπο και θέση του όγκου, την φυσική κατάσταση του ασθενούς και το κυριότερο από όλα, την ηλικία του⁷⁷. Στα οφέλη της μέγιστης και ασφαλούς εκτομής του όγκου συγκαταλέγονται, η ανακούφιση από την αφαίρεση της μάζας και η μείωση των ορίων της, η βελτιωμένη διάγνωση και τέλος η προσπάθεια για παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης του ασθενούς^{78–81}.

7.2. Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πρωταρχική θεραπεία ή ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από την χειρουργική εκτομή του όγκου. Η ακτινοθεραπεία με εξωτερική ακτινοβόληση (external beam radiotherapy) είναι το σύνηθες πρότυπο που χρησιμοποιείται, ωστόσο όμως, υπάρχουν και εναλλακτικές επιλογές όπως, η βραχυθεραπεία, η κλασματική στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση, το χρόνο ελεύθερης νόσου των ασθενών, καθώς επίσης και την συνολική επιβίωση των ασθενών υψηλού κινδύνου με χαμηλού βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτα⁸².

7.3. Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία που χορηγείται σε συνδυασμό με την ακτινοβολία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών σε συγκεκριμένες περιπτώσεις⁸³. Ασθενείς με αναπλαστικά ολιγοδενδρογλοιώματα που λαμβάνουν συνδυασμό προκαρβαζίνης, λομουστίνης και βινκριστίνης παρουσιάζουν σταθεροποίηση, όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου (ιδιαίτερα ασθενείς με 1q/19p απώλεια), όχι όμως και αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης τους⁸⁴.

8. Ο ρόλος της απεικόνισης στον χειρισμό ασθενών με όγκο εγκεφάλου

8.1. Μαγνητική τομογραφία αιματικής διήθησης (perfusion MRI)

Τα τελευταία 40 χρόνια η Μαγνητική Τομογραφία αποτελεί σημαντικό εργαλείο εκτίμησης των ανατομικών χαρακτηριστικών διαφόρων οργάνων. Η Μαγνητική Τομογραφία του εγκεφάλου είναι αναμφίβολα, η gold standard, μη επεμβατική τεχνική για την διάγνωση, την προ-χειρουργική αξιολόγηση και την μεταθεραπευτική παρακολούθηση ασθενών με όγκο εγκεφάλου και του ΚΝΣ. Παρόλα αυτά δεν έχει αντικαταστήσει την βιοψία, όσον αφορά την ακριβή ιστολογική ταξινόμηση των όγκων. Επίσης η διακριτική ικανότητα της κλασσικής Μαγνητικής Τομογραφίας εξακολουθεί να μην είναι επαρκής ώστε να επιτρέπει την ανίχνευση

Τα τελευταία χρόνια, οι νεώτερες και πιο εξελιγμένες τεχνικές έχουν ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη, επιτρέποντας την εκτίμηση επιπλέον λειτουργικών παραμέτρων. Η τεχνική αιματικής διήθησης (perfusion MRI), αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα των εξελιγμένων αυτών τεχνικών που έχουν δικαίως κερδίσει την κλινική αποδοχή στον τομέα της νευροαπεικόνισης.

Οι τεχνικές της Μαγνητικής Τομογραφίας είναι διαθέσιμες στην καθημερινή κλινική ρουτίνα και περιλαμβάνουν λεπτές (<2mm) τομές, υψηλής διακριτικής ικανότητας εικόνες και γρήγορες spin-echo ακολουθίες για να μειώσουν τον χρόνο ολοκλήρωσης της μελέτης. Η λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (fMRI), χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στον χειρουργικό χειρισμό ασθενών με κακοήθεια σε κρίσιμες λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου, ώστε να καταστήσει ικανή τη ριζική θεραπεία της κακοήθους εξεργασίας με όσο το δυνατόν λιγότερη νοσηρότητα⁸⁵.

Η τεχνική αιματικής διήθησης (perfusion MRI) του εγκεφάλου είναι σχετικά νέα τεχνική της MT, μη επεμβατική, που παρέχει την δυνατότητα ποσοτικοποίησης αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως ο αιματικός εγκεφαλικός όγκος (Cerebral Blood Volume), η αιματική εγκεφαλική ροή (Cerebral Blood Flow) και ο μέσος χρόνος
διέλευσης του αίματος (Mean Transit Time) μετά την δυναμική μελέτη της ενδοφλέβιας χορηγούμενης παραμαγνητική ουσίας.

Η πρόσληψη της παραμαγνητικής ουσίας αντανακλά την διαταραχή του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και όχι τον βαθμό αγγειοβρίθειας της κακοήθους εξεργασίας. Αντιθέτως, η τεχνική αιματικής διήθησης παρέχει σημαντικές πληροφορίες που αφορούν την αγγειοβρίθεια της εξεργασίας, πολύτιμες για την προεγχειρητική ταξινόμηση και βαθμονόμηση των γλοιωμάτων⁸⁶. Για την μελέτη των νεοπλασιών του εγκεφάλου, η κύρια απεικονιστική παράμετρος που μελετάται με την απεικονιστική αυτή τεχνική είναι ο σχετικός αιματικός εγκεφαλικός όγκος (r CBV). Λόγω της σχετικής τιμής της παραπάνω παραμέτρου και για την συγκριτική μελέτη μεταξύ διαφορετικών ασθενών και την συναγωγή αξιόπιστων αποτελεσμάτων, η ποσοτικοποίηση της γίνεται συγκριτικά με την αντίστοιχη τιμή της ετερόπλευρης φυσιολογικά απεικονιζόμενης λευκής ουσίας (normal appearing white matter) του εγκεφάλου. Η παράμετρος αυτή έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την πυκνότητα των μικρών αγγείων (microvessel) των νεοπλασμάτων⁸⁷ και ποικίλλει ανάλογα με την βαθμονόμηση των όγκων: οι μέγιστες τιμές rCBV των γλοιωμάτων χαμηλού βαθμού κακοήθειας (Grade I, II, low grade gliomas) είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές των γλοιωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας (Grade II, IV, high grade gliomas)⁸⁸. Ωστόσο, η τεχνική αυτή δεν είναι τόσο ευαίσθητη στο να διαφοροδιαγνώσει όγκους βαθμού κακοήθειας Ι (grade I) από βαθμό κακοήθειας ΙΙ (grade II), όγκους βαθμού κακοήθειας II (grade II) από βαθμού κακοήθειας III (grade III), ή βαθμού κακοήθειας III (grade III) από όγκους βαθμού κακοήθειας IV (grade IV)⁸⁹. Επίσης έχουν γίνει μελέτες συσχέτισης της τιμής rCBV του όγκου πριν την θεραπεία με την ανταπόκριση του ασθενούς σε στοχευμένη, περιοχική ακτινοθεραπεία. Γλοιώματα που υποτροπιάζουν κατά μέσο όρο σε χρονικό διάστημα πριν τους 42 μήνες έχουν υψηλότερες τιμές rCBV, προθεραπευτικά, σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή αργότερα ή δεν υποτροπιάζουν καθόλου⁹⁰, υποδεικνύοντας την πολύτιμη συμβολή της τεχνικής DSC-perfusion MRI στην πρόγνωση των ασθενών με γλοιώματα και την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην θεραπεία.

8.1.1. Απεικονιστικά χαρακτηριστικά των γλοιωμάτων

Τα γλοιώματα του εγκεφάλου αποτελούν την πιο συχνή κακοήθεια του ΚΝΣ και προσβάλουν σχεδόν το 50% των ασθενών με πρωτοπαθείς ενδροκρανιακούς όγκους⁹¹. Ποικίλλουν από τα χαμηλού βαθμού αστροκυττώματα, ολιγοδενδρογλοιώματα, ολιγοαστροκυττώματα [world Health Association (WHO) grade I, II] σε υψηλότερου βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτα (WHO grade III-IV) και μπορούν να αναγνωριστούν από την συμβατική Αξονική Τομογραφία⁹².

Τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα συνήθως δεν παρουσιάζουν παθολογική πρόσληψη και δεν περιβάλλονται από αγγειογενές οίδημα σε αντίθεση με την πλειονότητα των γλοιωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας⁸⁵. Εμφανίζονται με υψηλό σήμα στις T2 και FLAIR ακολουθίες και με χαμηλό σήμα στις T1 ακολουθίες. Αυτοί οι όγκοι χαρακτηριστικά διηθούν τον εγκέφαλο και εξαπλώνονται μέσω της λευκής ουσίας, συχνότερα στο μεσολόβιο, ενώ τα υψηλότερου βαθμού κακοήθειας γλοιώματα, μπορούν να επεκταθούν περά της μέσης γραμμής και να προσβάλουν το αντίθετο εγκεφαλικό ημισφαίριο, δίνοντας την κλασσική εικόνα της πεταλούδας⁸⁵. Τόσο τα χαμηλής όσο και τα υψηλής κακοήθειας γλοιώματα μπορούν να παρουσιάσουν αλλοιώσεις πολυεστιακού χαρακτήρα και σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από τις εγκεφαλικές μεταστάσεις. Τα πολύ χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα (π.χ. πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα κατά WHO), συνήθως παρουσιάζονται σαν σαφώς αφοριζόμενες κυστικές αλλοιώσεις, με συνοδό τοιχωματικό όζο που προσλαμβάνει σκιαγραφική ουσία⁸⁵. Σε αντίθεση με τα αντίστοιχα υψηλότερης κακοήθειας γλοιώματα, είναι σχετικά καλοήθη, παρουσιάζουν πολύ αργή εξέλιξη και είναι δυνητικά ιάσιμα μέσω χειρουργικής αφαίρεσης⁸⁵.

Η ανώμαλη δομή και η διαπερατότητα των νεόπλαστων αγγείων των γλοιωμάτων, που αποτελεί την χαρακτηριστική τους σφραγίδα, συμμετέχει σε πολλές βιολογικές συμπεριφορές τους, όπως την πρόοδο της νόσου, τη διεισδυτικότητα και την αντίσταση στη θεραπεία⁹³. Η απεικόνιση των αγγείων του όγκου έχει μεγάλη σημασία για την βελτίωση της διαχείρισης των γλοιωμάτων⁹⁴. Αν και οι ακολουθίες της συμβατικής MT μπορούν να παρέχουν εξαίρετες ανατομικές πληροφορίες για τους όγκους, ωστόσο αδυνατούν να αξιολογήσουν ποσοτικά την φυσιολογία των

αγγείων και να κατανοήσουν τη βιολογία των όγκων σε μοριακό - κυτταρικό επίπεδο, στοιχεία απαραίτητα για την ταξινόμηση τους⁹⁵, τη θεραπευτική τους αξιολόγηση⁹⁶ και την πρόγνωση τους⁹⁷. Επιπλέον, οι μη ενισχυόμενες περιοχές του όγκου που αντιπροσωπεύουν το πέριξ του όγκου οίδημα διηθημένο με καρκινικά κύτταρα δεν απεικονίζονται στην συμβατική μαγνητική τομογραφία, καθιστώντας μη εφικτή την μέγιστη ασφαλή χειρουργική εκτομή του όγκου καθώς επίσης και την εκτίμηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης^{98,99}.

Τα κακοήθη γλοιώματα διαθέτουν πλούσια νεοαγγείωση που χαρακτηρίζεται από αποδιοργανωμένα, ακανόνιστα και ελικοειδή αγγεία με αρτηριοφλεβική διαφυγή^{100,101}. Σε γλοιώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας (LGG), τα αγγεία του όγκου αποτελούνται κυρίως από φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα (ECs), με στενές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων και με σχετικά ακέραιο τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB)¹⁰². Ωστόσο, η αγγείωση των γλοιωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας (HGG) είναι χαρακτηριστική και αποτελείται από αγγεία με μεγάλους αυλούς, ανώμαλα αγγειακά τοιχώματα, που παρουσιάζουν άφθονες, ανώριμες και χαλαρές συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, με θυριδωτή δομή και μη συνεχή μεμβράνη¹⁰⁰.

Ο σχηματισμός σαν γιρλάντα των σπειροειδών τριχοειδικών αγκύλων, αποτελείται από πολλά επίπεδα, μιτωτικά ενεργών ενδοθηλιακών και περιαγγειακών κυττάρων και αποτελεί την τυπική αρχιτεκτονική του μη φυσιολογικού πολλαπλασιασμού του μικροαγγειακού δικτύου των γλοιοβλαστωμάτων¹⁰³. Τα αγγεία που σχετίζονται με τα γλοιώματα παρουσιάζουν έντονη χωρική ετερογένεια. Τα όρια του όγκου είναι πλούσια σε εκφυτικά και διηθητικά κύτταρα, με αυξημένη πυκνότητα μικρών αγγείων και ενεργή νεοαγγείωση. Ωστόσο, στον πυρήνα της βλάβης τα αγγειακά δίκτυα εμφανίζονται συμπιεσμένα και ελικοειδή με μείωση της αγγειακής αιμάτωσης, με αποτέλεσμα την υποξία, την σπάνια παρουσία μεταβολικών κυττάρων και τη νέκρωση^{104,105}.

8.1.2. Βασικές αρχές της PW-MRI

Η τεχνική αιματικής διήθησης του εγκεφάλου περιλαμβάνει τεχνικές που προϋποθέτουν την δυναμική μελέτη της ενδοφλεβίως χορηγηθείσας παραμαγνητικής ουσίας, όπως οι DCE και DSC, καθώς και την τεχνική Arterial Spin Labelling (ASL), 38

που δεν προϋποθέτει την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, αλλά περιλαμβάνει μαγνητικά επισημασμένα πρωτόνια ύδατος του αρτηριακού αίματος, αντί για γαδολίνιο, για το χαρακτηρισμό της αιμάτωσης. Η εφαρμογή της τελευταίας αυτής τεχνικής στις νεοπλασίες του εγκεφάλου είναι ακόμα περιορισμένη¹⁰⁶.

8.1.3. DCE-MRI

Η Τεχνική DCE-MRI είναι δυναμική τεχνική που βασίζεται σε ακολουθίες T1 προσανατολισμού μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και γρήγορη λήψη εικόνων. Εξαιτίας της διαταραχής του ΑΕΦ (BBB) και της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας στα γλοιώματα, η ενδοφλέβια χορήγηση του γαδολινίου μπορεί εύκολα να διαφύγει από τον ενδοαγγειακό χώρο στο εξωαγγειακό εξωκυτταρικό διάστημα με αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης του T1 σήματος λόγω του παραμαγνητικού αποτελέσματος¹⁰⁷. Λαμβάνοντας μια σειρά από διαδοχικές T1 εικόνες, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση του γαδολινίου, η δυναμική μεταβολή της έντασης του σήματος μπορεί να μετρηθεί και ποσοστιαία να αναπαραστήσει την συγκέντρωση του γαδολινίου μεταξύ του ενδοαγγειακού χώρου και του εξωκυτταρικού διαστήματος, χωρίς την χρήση μοντέλου (ημιποσοτικά) και με την χρήση μοντέλου (ποσοτικά).

Οι παράμετροι που λαμβάνονται χωρίς την χρήση μοντέλου υπολογίζονται με βάση την καμπύλη έντασης σήματος/χρόνου, που αντικατοπτρίζει την συνολική κινητική της διάχυσης του γαδολινίου. Αυτή η προσέγγιση είναι απλή, χωρίς την χρήση πολύπλοκων, φαρμακοκινητικών μοντέλων. Ωστόσο, συχνά παρουσιάζει περιορισμό στην χρονική ανάλυση και αδυναμία, στην παροχή συγκεκριμένων πληροφοριών, όσον αφορά την φυσιολογία των αγγείων του όγκου (π.χ. διαπερατότητα και αιματική ροή)¹⁰⁸. Επιπλέον οι μετρήσεις αυτών των παραμέτρων είναι πιο ευαίσθητες στην υποκειμενικότητα, επιρρεπείς στα σφάλματα λόγω εμπειρίας και μεροληψίας¹⁰⁹.

Οι εξαρτώμενοι από την χρήση μοντέλου παράμετροι υπολογίζονται με την τοποθέτηση διαφόρων φαρμακοκινητικών (ΦΚ) μοντέλων. Τα πιο συχνό ΦΚ μοντέλο, που χρησιμοποιείται στους όγκους του εγκεφάλου είναι το κλασσικό Tofts-Kermode (TK) μοντέλο και το επεκτεινόμενο (extended) TK (ETK) μοντέλο¹¹⁰.

Το δεύτερο μοντέλο χρησιμοποιείται πιο συχνά στις κλινικές εφαρμογές. Οι ποσοτικοί παράμετροι που λαμβάνονται μέσω αυτού του πρότυπου, ερμηνεύονται φυσιολογικά και χαρακτηρίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την αιμοδυναμική των αγγείων και με λιγότερο θόρυβο δεδομένων συγκριτικά με τις παραμέτρους που υπολογίζονται χωρίς την χρήση μοντέλου^{109,111}.

8.1.4. **DSC-MRI**

Η τεχνική DSC-perfusion MRI, βασίζεται στην δυναμική μελέτη της φαρμακοκινητικής της παραμαγνητικής ουσίας σε ακολουθίες T2*, ευαίσθητες στις παραμαγνητικές ιδιότητες των υλικών, κατά την διάρκεια της πρώτης διόδου του γαδολινίου από τα αγγεία μετά την ταχεία ενδοφλέβια χορήγησή του. Στην περίπτωση αυτή αναγνωρίζονται αλλαγές της έντασης του σήματος στις T2* εικόνες λόγω των φαινομένων μαγνητικής επιδεκτικότητας (magnetic –susceptibility – effect)¹¹². Ακολουθεί η ποσοτική εκτίμηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων που προέρχονται από την καμπύλη έντασης σήματος με τον χρόνο και αντικατοπτρίζουν την καμπύλη συγκέντρωσης του σκιαγραφικού στον χρόνο.

Παρόλο που η συγκεκριμένη τεχνική προσφέρει πολλά στην αξιολόγηση της αιμάτωσης των εγκεφαλικών βλαβών, ωστόσο ενέχει κάποιους περιορισμούς. Η λήψη Τ2* εικόνων που λαμβάνονται μέσω αυτής της τεχνικής μπορεί να δημιουργήσει σημαντικά σφάλματα καταγραφής μαγνητικής επιδεκτικότητας, καθιστώντας την ανεπαρκή για την εκτίμηση των υποσκηνιδιακών βλαβών¹¹². Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός, ότι το γαδολίνιο παραμένει στον αγγειακό χώρο με ανέπαφο τον ΑΕΦ στην επεξεργασία των ΦΚ μοντέλων, το οποίο συχνά δεν ισχύει για τα γλοιώματα που χαρακτηρίζονται από διαταραχή του ΑΕΦ και από αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων τους. Η εξαγγείωση του γαδολινίου μπορεί να προκαλέσει σημαντική και ανταγωνιστική συμπεριφορά στην αντίθεση των εικόνων T1, φαινόμενο που είναι γνωστό, ως shine-through effect με αποτέλεσμα την λανθασμένη ερμηνεία των τιμών rCBV¹¹³. Για την αντιμετώπιση αυτού του φαινόμενου έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι, όπως η μαθηματική εξάλειψη του φαινομένου με ειδικές τεχνικές (γ-variate function) και ο κορεσμός με σκιαγραφικό εξωκυττάριου-εξαγγειακού χώρου, που επιτυγχάνεται με διπλή δόση TOU σκιαγραφικού^{114,115}.

8.1.5. Εφαρμογές της τεχνικής DSC-MRI στα γλοιώματα

8.1.5.1. Βαθμονόμηση του όγκου

Η ακριβής βαθμονόμηση των γλοιωμάτων είναι καθοριστικής σημασίας για την κλινική λήψη αποφάσεων και για την εξατομικευμένη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών. Η βιοψία αποτελεί την gold standard τεχνική για την βαθμονόμηση των γλοιωμάτων στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο όμως η τεχνική αυτή είναι μια επεμβατική διαδικασία που υπόκειται σε εγγενή δειγματοληπτική μεροληψία (bias) και μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών. Επιπλέον η λήψη δείγματος μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική του συνολικού χαρακτηρισμού του όγκου λόγω της μεγάλης ενδοογκικής ετερογένειας. Είναι λοιπόν καθοριστικής σημασίας η καθιέρωση ακριβούς διάγνωσης χωρίς την λήψη βιοψίας 1) για βλάβες που εντοπίζονται σε κρίσιμες λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου ή για βλάβες που δεν ενδείκνυται για χειρουργική εξαίρεση και 2) σε ασθενείς με σαφώς επηρεασμένη κλινική κατάσταση.

Οι συμβατικές δομικές τεχνικές της Μαγνητικής Τομογραφίας δεν είναι επαρκείς για την ακριβή ταξινόμηση των γλοιωμάτων λόγω της σχετικά χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας των προτύπων και της έκτασης της σκιαγραφικής ενίσχυσης¹¹⁶. Περίπου το 45% των γλοιωμάτων που δεν παρουσιάζουν ενίσχυση είναι κακοήθη και το 20% των ολιγοδενδρογλοιωμάτων με ενίσχυση είναι καλοήθη^{117,118}. Οι τεχνικές PW-MRI επιτρέπουν την ποιοτική και την ποσοτική περιγραφή της αιμοδυναμικής του συνολικού μικροαγγειακού δικτύου του όγκου βοηθώντας στην βαθμονόμηση του όγκου και στην στοχευμένη βιοψία.

Οι πρώτες μελέτες κατέδειξαν ότι αυξημένες τιμές rCVB σχετιζόντουσαν με πιο ενεργό δείκτη αγγειογέννεσης και πιο επιθετική μορφή κακοήθειας, καθιστώντας έτσι την τιμή rCVB, δυνητικό βιοδείκτη απεικόνισης για την προεγχειρητική βαθμονόμηση των όγκων^{119–121}. Λαμβάνοντας υπόψη το φαινόμενο της διαφυγής, αρκετές μελέτες εισήγαγαν μεθόδους με στόχο την βελτίωση της ακρίβειας των τιμών rCVB^{122,123}. Οι διορθωμένες τιμές rCVB ήταν πιο ακριβείς στην βαθμονόμηση των όγκων συγκριτικά με τις μη διορθωμένες. Παρόλα αυτά τιμές rCBV που λαμβάνονται με την μέθοδο λήψης περιοχών ενδιαφέροντος (rois: regions of interest) είναι

ανεπαρκείς για την βαθμονόμηση των ολιγοδενδρογλοιωμάτων, τα οποία παρουσιάζουν αυξημένες τιμές rCBV, ανεξάρτητα από τον βαθμό κακοήθειάς τους ¹²⁴. Οι τιμές rCBV που λαμβάνονται μέσω ανάλυσης ιστογράμματος επιτρέπουν την πιο αποτελεσματική και πιο αξιόπιστη εκτίμηση της ταξινόμησης των γλοιωμάτων, συγκριτικά με τη μέθοδο της λήψης περιοχών ενδιαφέροντος. Θα μπορούσε λοιπόν να ποσοτικοποιηθεί η έκταση της ετερογένειας του όγκου και να διαχωριστούν τα ολιγοδενδρογλοιώματα από τα γλοιώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας^{125–127}.

Πάρα το γεγονός ότι οι διάφορες παράμετροι της PW-MRI μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες απεικόνισης για την βαθμονόμηση των όγκων, ωστόσο όμως αλληλεπικαλύπτονται ως ένα σημείο μεταξύ των διαφόρων βαθμών κακοήθειας. Η ουδός των παραμέτρων της αιμάτωσης, η ευαισθησία και η ειδικότητα ποικίλλουν σημαντικά στα διάφορα ιδρύματα, καθιστώντας την σύγκριση τους δύσκολη¹²⁸.

Οι συγγραφείς λοιπόν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι νέες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό γλοιωμάτων, χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας είναι απαραίτητες για την καθιέρωση τιμής rCBV που σε συνδυασμό με το μοριακό προφίλ του όγκου θα μας οδηγήσουν σε καίρια συμπεράσματα.

8.1.5.2. Αναγνώριση μοριακών χαρακτηριστικών

Πρόσφατες αναλυτικές μοριακές/γενετικές έρευνες έχουν οδηγήσει στην εξειδικευμένη/στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των γλοιωμάτων μέσω εξειδικευμένων διαγνωστικών τεστ (theranostics), βασιζόμενες στις ουσιώδεις εξελίξεις του γενετικού προφίλ των όγκων³. Η τελευταία ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) του 2016 έχει ενσωματώσει τα μοριακά/γενετικά κριτήρια στην ιστολογική διάγνωση. Δίνει έμφαση στην μοριακή ταξινόμηση των γλοιωμάτων , όπως στις μεταλλάξεις του γονιδίου της ισοκιτρικής δεϋδρογονάσης (isocitrate dehydrogenase (IDH) gene Mutations}, στην ποσότητα των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), στη φάση μεθυλίωσης της μεθυλοτρανσφεράσης της μεθυλογουανίνης (MGMT) και την συνδιαγραφή των χρωμοσωμάτων 1p/19q¹²⁸. Η προεγχειρητική αναγνώριση αυτών των μοριακών-γενετικών χαρακτηριστικών είναι πολύ σημαντική για την ακριβή διάγνωση

και εξατομικευμένη θεραπεία των γλοιωμάτων παίζοντας σημαντικό ρόλο στην επιλογή της θεραπείας και στην πρόβλεψη της έκβασης. Η τρέχουσα διαθέσιμη μέθοδος είναι η χειρουργική βιοψία μαζί με την επακόλουθη γονιδιακή ανάλυση. Η διαδικασία αυτή υπόκεινται σε εγγενή σφάλμα δειγματοληψίας λόγω ετερογένειας του όγκου και αναπόφευκτα οδηγεί σε λανθασμένη απόφαση. Επιπλέον είναι επεμβατική, ακριβή και χρονοβόρα. Η απεικόνιση των γονιδιωμάτων συνδέει αμφίδρομα τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά με τα μοριακά/γονιδιακά χαρακτηριστικά των γλοιωμάτων και σχηματίζει ειδικούς, μη επεμβατικούς βιοδείκτες απεικόνισης του προφίλ του γονιδιώματος των γλοιωμάτων^{129,130}. Τα τελευταία χρόνια, οι τεχνικές της αιματικής διήθησης (PW-MRI) έχουν προελκύσει έντονο ενδιαφέρον για την διάκριση του γονιδιακού προφίλ των γλοιωμάτων.

8.1.5.3. Μετάλλαξη του γονιδίου της ισοκιτρικής δεϋδρογονάσης (IDH)

Τα ένζυμα της IDH (IDH1/IDH2) καταλύουν την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του ισοκιτρικού για να σχηματιστεί το α-κετογλουταρικό (a-KG) που προστατεύει τα κύτταρα από την οξειδωτική βλάβη^{131,132}. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου της IDH παρατηρούνται στο 50-80% των γλοιωμάτων βαθμού κακοήθειας ΙΙ και ΙΙΙ και σχεδόν σε όλα τα δευτεροπαθή γλοιοβλαστώματα με την μετάλλαξη της IDH 1 να εμφανίζεται πολύ πιο συχνά από την μετάλλαξη της IDH 2 ^{133–136}. Το μεταλλαγμένο γονίδιο της IDH1, προάγει την ενεργοποίηση ενός νέου ένζυμου, που οδηγεί σε υπερπαραγωγή του μεταβολίτη 2 υδροξυ-γλουταρικού οξέος (2-HG) ¹³⁷. Η μεγάλη συγκέντρωση του ενζύμου 2-HG μπορεί ανταγωνιστικά να αναστείλει την δράση του ενζύμου a-KG^{138,139}. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μεταλλάξεις του γονιδίου της IDH 1 έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με γλοιώματα, με φυσιολογική IDH 1. Έχει αποδειχθεί ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου της IDH 1 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί βιοδείκτες^{135,140,141}. Η μη επεμβατική ανίχνευση της μετάλλαξης του γονιδίου IDH 1 είναι πολύ σημαντική για την διαστρωμάτωση των ασθενών με γλοιώματα.

Λαμβάνοντας υπόψη, ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου της IDH σχετίζονται με τον προαγόμενο από την υποξία παράγοντα 1 α, έναν σημαντικό παράγοντα στην εξαρτώμενη από την υποξία αγγειογέννεση, η Μαγνητική Τομογραφία της αιματικής διήθησης μπορεί να προβλέψει με έμμεσο τρόπο την γενετική αυτή αλλοίωση.

Ο Kickingereder και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η τιμή rCBV μπορεί να προβλέψει την μετάλλαξη του γονιδίου της IDH σε ασθενείς με γλοιώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας και σε ασθενείς με αναπλαστικά γλοιώματα¹⁴². Τα γλοιώματα με μετάλλαξη του γονιδίου IDH παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές rCBV συγκριτικά με τα γλοιώματα που είχαν φυσιολογική IDH^{143–145}. Όγκοι με φυσιολογική ισοκιτρική δεϋδρογονάση (χωρίς μετάλλαξη του γονιδίου IDH 1), παρουσιάζουν μεγαλύτερες τιμές αιμάτωσης ανεξάρτητα από τον βαθμό κακοήθειας του όγκου. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι τα γλοιώματα με φυσιολογική IDH1 χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερου βαθμού αγγειογέννεση και μικρότερου βαθμού ετερογένειας του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Η τιμή rCBV μπορεί να αποτελέσει, σημαντικό, μη επεμβατικό βιοδείκτη πρόβλεψης της μετάλλαξης του γονιδίου της IDH.

8.1.5.4. Μετάλλαξη του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)

Ο EGFR είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια του υποδοχέα τυροσινο-κινάσης (RTK)¹⁴⁶. Διάφορες μεταλλάξεις στον EGFR εμφανίζονται περίπου στο 57% των ασθενών με GBM, συνοδευόμενο από αναδιάταξη/ενίσχυση¹⁴⁰. Η παραλλαγή του EGFR III (EGFRvIII) είναι η πιο συχνή παραλλαγή που παρατηρείται στο 25-35% των ασθενών με γλοιοβλάστωμα. Ασθενείς με GBM που φέρουν αυτήν την μετάλλαξη παρουσιάζουν δυσμενή πρόγνωση. Ο EGFR έχει αναγνωριστεί σαν πιθανός στόχος της ανοσοθεραπείας^{147–}

Η δημιουργία ισχυρών βιοδεικτών απεικόνισης, όσον αφορά την πρόβλεψη υποτύπων του EGFR στο γλοίωμα, είναι μεγάλης σημασίας για την βέλτιστη κλινική λήψη αποφάσεων. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερος ήταν ο όγκος της σκιαγραφικής ενίσχυσης προς τον όγκο της νέκρωσης, στην συμβατική MT, αυτό συσχετιζόταν με υπερέκφραση του EGFR^{150,151}. Αυτό οδήγησε στην σκέψη ότι η

αγγειογέννεση του όγκου, που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη αιμάτωση και διαπερατότητα, αντικατοπτρίζει την έκφραση του EGFR. Οι Tykocinski και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το rCBV ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερο σε ασθενείς με GBM και EGFRvIII-θετικό σε σύγκριση με ασθενείς με GBM και EGFRvIII-θετικό του 4,34, απέδωσε 100% ευαισθησία και ειδικότητα.

8.1.5.5. Κατάσταση μεθυλίωσης του προαγωγού γονιδίου της μεθυλοτρανσφεράσης της μεθυλογουανίνης (MGMT)

Η MGMT είναι ένα ένζυμο επιδιόρθωσης του DNA σε κύτταρα του γλοιώματος. Ο υποκινητής της μεθυλίωσης της MGMT θα μπορούσε να προκαλέσει επιγενετική σίγαση αυτού του γονιδίου και συνεπώς να οδηγήσει σε βλάβη του DNA και σε κυτταρικό θάνατο¹⁵³. Η μεθυλίωση της MGMT έχει αναφερθεί σε ποσοστό 30%-60% των ασθενών με GBM και σε ποσοστό 50%-84%των ασθενών με αναπλαστικό γλοίωμα^{154–156}. Αυτοί οι ασθενείς έχουν ευνοϊκότερη πρόγνωση και μεγαλύτερη επιβίωση¹⁵⁷. Η μεθυλίωση στη μεταγραφή του DNA και επομένως στην έκφραση του ενζύμου MGMT σχετίζεται με βελτιωμένη απόκριση στη θεραπεία με χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η τεμοζολομίδη¹⁵⁸.

Επί του παρόντος, η τεχνική αξιολόγησης της κατάστασης της MGMT, (RT-PCR: methylation-specific sequencing and methylation specific reverse-transcription polymerase chain reaction) είναι μέθοδος επεμβατική και συχνά υπόκειται σε ανεπαρκή δειγματοληψία λόγω ενδοογκικής ετερογένειας^{159,160}. Η προεγχειρητική, λοιπόν, μη επεμβατική ανίχνευση του status της μεθυλίωσης της MGMT μέσω της απεικόνισης είναι μεγάλης σημασίας.

Ορισμένα χαρακτηριστικά της συμβατικής ΜΤ (πρότυπο ενίσχυσης χαρακτηριστικά των ορίων του όγκου, αύξηση της έντασης του σήματος στις T2/FLAIR ακολουθίες) φαίνεται να σχετίζονται με την κατάσταση της μεθυλίωσης της MGMT, αλλά υπάρχουν κάποιες διαφορές μεταξύ των διαφόρων ιδρυμάτων^{161–163}. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα ανατομικά χαρακτηριστικά της απεικόνισης είναι μη ειδικά.

Αρκετές μελέτες ανέδειξαν τις παραμέτρους αιματικής διήθησης σαν μη επεμβατικούς δείκτες πρόβλεψης της μεθυλίωσης της MGMT σε ασθενείς με GBM. Ασθενείς με GBM και μεθυλίωση της MGMT έχουν χαμηλότερες τιμές rCBV με ευαισθησία 73,3% και ειδικότητα 85,7% για τη διάκριση τους¹⁶⁴. Ο Ahn και οι συνεργάτες του¹⁶⁵, αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα των χαρακτηριστικών της συμβατικής απεικόνισης, καθώς και των ποσοτικών παραμέτρων των εξελιγμένων τεχνικών της MT για την πρόβλεψη της μεθυλίωσης της MGMT στο GBM. Διαπίστωσαν, ότι μόνο η τεχνική DCE παρέχει αιμοδυναμικές παραμέτρους, όπως το *K*Ktrans (δείκτης διαπερατότητας των αγγείων) συσχετίζεται με αυτή τη γενετική αλλοίωση. Ασθενείς με GBM και μεθυλίωση της MGMT παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη τιμή Ktrans, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να εμπλέκεται η μεθυλίωση της MGMT στην αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα των αγγείων που παρατηρείται στα γλοιώματα.

8.1.5.6. Συν-διαγραφή του χρωμοσώματος 1p/19q

Η μη ισορροπημένη μετατόπιση μεταξύ των χρωματοσωμάτων 1ρ και 19q έχει ως αποτέλεσμα απώλεια της ετεροζυγωτικότητας^{166,167}. Η συνδυασμένη απώλεια του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 1 και του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 19 είναι χαρακτηριστικό εύρημα που παρατηρείται στο 40%-90% των ολιγοδενδρογλοιωμάτων¹⁶⁸. Τα ολιγοδενδρογλοιώματα που παρουσιάζουν την συνδιαγραφή 1ρ/19q, σχετίζονται με υψηλότερη ευαισθησία στη χημειοθεραπεία ακτινοθεραπεία και παρατεταμένη επιβίωση συγκριτικά στην Jμ тα ολιγοδενδρογλοιώματα που έχουν ανέπαφα τα αλληλόμορφα γονίδια 1ρ/19q, ανεξάρτητα του βαθμού κακοήθειας του όγκου^{169,170}. Η μη επεμβατική ταυτοποίηση αυτού του γενετικού προφίλ αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα για την πρόβλεψη της πρόγνωσης και για την βελτίωση της στρατηγικής της θεραπείας. Ο Jenkinson και οι συνεργάτες του, παρατήρησαν ότι οι τιμές rCBV συσχετίζονται με τον γονότυπο 1ρ/19q του ολιγοδενδρογλοιώματος χρησιμοποιώντας την μέθοδο των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs)¹⁷¹. Η υψηλότερη τιμή rCBV υποδηλώνει άθικτα αλληλόμορφα γονίδια 1ρ/19q, ή μικρότερο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου (Progression Free Survival) και μικρότερο χρονικό διάστημα συνολικής επιβίωσης (Overall Survival) 46

μετά από προηγηθείσα χημειοθεραπεία με βινκριστίνη αλλά δεν συμβάλλει στην πρόβλεψη της χημειοευαισθησίας, υποδεικνύοντας ότι το rCBV φαίνεται απλώς ένας προγνωστικός βιοδείκτης στο ολιγοδενδρογλοίωμα με διαφορετικούς γονότυπους 1p/19q. Η ανάλυση του ιστογράμματος των χαρτών του εγκεφαλικού αιματικού όγκου rCBV θα μπορούσε να αναγνωρίσει ολιγοδενδρογλοιακό όγκο χαμηλού κακοήθειας βαθμού χωρίς την απώλεια της ετεροζυγωτικότητας των χρωματοσωμάτων 1p/19q με υψηλή συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών, με 100% ευαισθησία και 91% ειδικότητα¹²⁶. Η συνδυασμένη χρήση πολλαπλών παραμέτρων από διαφορετικές τεχνικές απεικόνισης βελτιώνουν την δυσδιάκριτη ερμηνεία του γενετικού προφίλ του όγκου προεγχειρητικά. Το υψηλό rCBV συνδέεται με την αγγειογέννεση και την αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Σε μια πρόσφατη μελέτη του Chawla και των συνεργατών του, χρησιμοποιήθηκε το rCBVmax για την καθοδήγηση της βέλτιστης επιλογής voxels για την Μαγνητική Φασματοσκοπία (1Η-MRS). Η ενσωμάτωση των rCBVmax και μεταβολιτών παρείχαν βελτιωμένη διαγνωστική ακρίβεια στην διάκριση του 1ρ/19q γονοτυπικού προφίλ του ολιγοδενδρογλοιώματος¹⁷².

Οι παραπάνω μελέτες αποδεικνύουν ότι οι παράμετροι της PW-MRI παίζουν σημαντικό ρόλο στην συσχέτιση των γλοιωμάτων με μοριακά-γενετικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, δεδομένων των εγγενών περιορισμών της PW-MRI απεικόνισης, η περιγραφή ή η σημασία των αιμοδυναμικών παραμέτρων είναι περίπλοκη σε μοριακό επίπεδο και είναι δύσκολο να περιγραφεί μια συγκεκριμένη μοριακή/γονιδιακή έκφραση.

8.1.5.7. Διαφορική διάγνωση των γλοιωμάτων από άλλους όγκους εγκέφαλου

Η θεραπεία και η πρόγνωση των διαφόρων όγκων του ΚΝΣ παρουσιάζει εξαιρετικές ανισότητες. Η προεγχειρητική διαφοροποίηση των γλοιωμάτων από άλλους όγκους του εγκεφάλου παίζει σημαντικό ρόλο στην προεγχειρητική σταδιοποίηση, στην διεγχειρητική διαχείριση και στην μετεγχειρητική θεραπεία των ασθενών. Η συμβατική μαγνητική τομογραφία δεν παρέχει ειδικές παθοφυσιολογικές πληροφορίες που να αφορούν την ανίχνευση των γλοιωμάτων, των μονήρων μεταστάσεων του εγκεφάλου και του πρωτογενούς λεμφώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος, λόγω των παρόμοιων απεικονιστικών χαρακτηριστικών τους¹⁷³.

Η τεχνική αιματικής διήθησης της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να περιγράψει τα χαρακτηριστικά αγγείωσης του όγκου, να ποσοτικοποιήσει την αγγειακή αιμάτωση και να δώσει σημαντικές πληροφορίες που αφορούν την διαπερατότητα των αγγείων. Έχει δείξει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στην διαφοροποιήσει των γλοιωμάτων από άλλους ενδοκρανιακούς όγκους¹²⁸.

8.1.5.7.1. Μονήρεις εγκεφαλικές μεταστάσεις

Ο μεταστατικός όγκος εγκέφαλου και το γλοιοβλάστωμα (GBM), αποτελούν τους δύο πιο συχνούς κακοήθεις ενδοκράνιους όγκους, που χαρακτηρίζονται από παρόμοια απεικονιστικά ευρήματα στη συμβατική μαγνητική τομογραφία, ενώ η θεραπευτική τους αντιμετώπιση και η πρόγνωση τους διαφέρει ουσιαστικά¹⁷⁴. Η ακριβής διαφοροποίηση αυτών των δύο διακριτών οντοτήτων είναι μεγάλης σημασίας για την κλινική διαχείριση τους. Η μορφολογία και η λειτουργική κατάσταση του αγγειακού δικτύου του όγκου διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο τύπων όγκων. Το GBM χαρακτηρίζεται από αυξημένη αιμάτωση και ετερογενή διαταραχή του ΑΕΦ με μικροδομική μορφολογία και διαπερατότητα αγγείων που ποικίλλει από την σχετικά φυσιολογική έως αυξημένη¹⁷⁵. Αντίθετα, η απουσία στοιχείων διαταραχής του ΑΕΦ σε μεταστάσεις εγκεφάλου συχνά οδηγεί σε σχετικά χαμηλή αιμάτωση και την ομοιογενή αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών αγγείων σε όλη την έκταση του όγκου, προκαλώντας καθαρό αγγειογενές οίδημα χωρίς διήθηση από καρκινικά κύτταρα ή αγγειογέννεση^{176,177}. Οι τεχνικές DCE-MRI και η DSC-MRI μπορούν να παρέχουν πληροφορίες που αφορούν την φυσιολογία των υπό εξέταση ιστών, οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες με την συμβατική Μαγνητική Τομογραφία και συμβάλλουν με αυτόν τον τρόπο στην διευθέτηση του διαγνωστικού διλήμματος.

Παρόλο που η PW-MRI παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την αντιδιαστολή μεταξύ γλοιωμάτων και μονήρων εγκεφαλικών μεταστάσεων, αναμφισβήτητα όμως το όριο των δεικτών που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση τους ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων μελετών λόγω της διαφορετικής προέλευσης των μεταστάσεων. Ουσιαστικά η συμβολή της τεχνικής DCE-MRI είναι μικρή στη

διαφορική διάγνωση του GBM και της εξαιρετικά αγγειοβριθούς εγκεφαλικής μετάστασης από μελάνωμα λόγω της παρόμοιας αγγειακής τους λειτουργίας¹⁷⁸.

8.1.5.7.2. Πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (PCNSL)

Το PCNSL είναι ένα σπάνιο νεόπλασμα που ανέρχεται σε ποσοστό έως και 6% των ενδοκρανιακών κακοηθών όγκων¹⁷⁹. Το διάχυτο διηθητικό πρότυπο του PCNSL μοιάζει με τη διηθητική συμπεριφορά των γλοιωμάτων². Το PCNSL όπως είναι γνωστό χαρακτηρίζεται από μεγάλη καταστροφή της αρχιτεκτονικής των αγγείων καθώς επίσης και από έλλειψη άφθονης νεοαγγείωσης, έτσι αποδεικνύοντας την σχετικά χαμηλή αιμάτωση και την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα¹⁸⁰. Η σταδιοποίηση, η χειρουργική, αντιμετώπιση και γενικώς οι θεραπευτικές αποφάσεις που πρέπει να ληφθούν για τις δύο αυτές οντότητες είναι εντελώς διαφορετικές. Παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν κάποια χαρακτηριστικά ευρήματα στην συμβατική Μαγνητική Τομογραφία, ωστόσο η διαφοροποίηση του PCNSL από τα υψηλής κακοήθειας γλοιώματα (HGG) με βάση τα απεικονιστικά τους ευρήματα είναι δύσκολη ή ακόμη και πρακτικά αδύνατη^{181,182}. Η προεγχειρητική διαφοροποίηση των HGG από το PCNSL χρησιμοποιώντας τις προηγμένες τεχνικές απεικόνισης της MT είναι μεγάλης κλινικής σημασίας. Η PW-MRI τεχνική έχει αποκτήσει σημαντικό κλινικό ρόλο στην διαφοροποίηση του GBM από το PCNSL.

Υψηλότερες τιμές rCBV υποδηλώνουν GBM^{183–187}. Παρά τα συνεπή αποτελέσματα, το κατώφλι των τιμών rCBV ήταν σημαντικά μεταβλητό μεταξύ διαφορετικών μελετών^{183,188,189}. Η τιμή rCBV με διόρθωση της διαφυγής θεωρείται ότι προσφέρει βελτιωμένη ακρίβεια. Ωστόσο, ο Toh και οι συνεργάτες του¹⁸⁹ παρατήρησαν ότι η μη διορθωμένη τιμή rCBV φαίνεται να έχει καλύτερη διάγνωση από την διορθωμένη τιμή rCBV, όσον αφορά την διαφοροποίηση του PCNSL από το GBM. Παρά το γεγονός ότι απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα, εντούτοις, η τεχνική DSC-MRI μπορεί να βοηθήσει στην τεκμηριωμένη διάγνωση του GBM, που χαρακτηρίζεται από υψηλότερη αγγειοβρίθεια.

8.1.5.8. Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία

Το ισχύον πρότυπο αντιμετώπισης του GBM είναι ταυτόχρονη επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία που ακολουθείται μετά την μέγιστη ασφαλή χειρουργική εκτομή του όγκου. Οι εναλλακτικές επιλογές της θεραπείας επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες και πρέπει να προσαρμόζονται εγκαίρως στα διάφορα στάδια φροντίδας. Η ακριβής αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία είναι πολύ σημαντική για την κλινική λήψη αποφάσεων και για την χορήγηση εξατομικευμένης ιατρικής φροντίδας. Τα κριτήρια Macdonald βασίζονται στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης της θεραπείας εκτιμώντας τις περιοχές του όγκου με σκιαγραφική ενίσχυση στην ΜΤ¹⁹⁰. Αυτό το κριτήριο παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς διότι βασίζεται στην σκιαγραφική ενίσχυση που παρουσιάζουν κάποιες περιοχές του όγκου. Οι τρέχουσες και αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της νευρο-ογκολογίας που αφορούν την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία συμπεριλαμβάνουν πλέον και τις μη ενισχυόμενες περιοχές του όγκου^{191,192}. Ωστόσο τα μορφολογικά χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στην πλήρη αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία και υποδηλώνουν εξέλιξη του όγκου, υποτροπιάζουσα βλάβη, ανίχνευση μη ενισχυόμενων περιοχών του όγκου ή υποδηλώνουν επιπλεγμένη θεραπευτική ανταπόκριση (όπως η ψευδοβελτίωση, η ψευδοϋποτροπή, η ακτινική νέκρωση), είναι ανεπαρκή με τη συμβατική ΜΤ¹⁹³. Οι τεχνικές της αιματικής διήθησης της ΜΤ προσφέρουν πληροφορίες που αφορούν την λειτουργία των αγγείων και έχουν αποδείξει την ικανότητα τους στην ανάδειξη απεικονιστικών αλλαγών που σχετίζονται με τη θεραπεία.

8.1.5.9. Ψευδής εξέλιξη της νόσου

Περίπου έως και το 50% των ασθενών με γλοίωμα που υποβάλλονται σε χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να αναπτύξουν παροδικά νέες περιοχές με αυξημένη σκιαγραφική ενίσχυση ή οίδημα, που ονομάζεται "pseudoprogression" (PsP) και μπορεί εύκολα να θεωρηθεί σαν πραγματική εξέλιξη της νόσου [progressive disease:(PD)]¹⁹⁴. Η PsP τυπικά αναγνωρίζεται στην κλασική MT εντός τριών μηνών από την έναρξη της χημειοακτινοθεραπείας στα πλαίσια της παρακολούθησης των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων, οίδημα και μείωση τη ολικής αιμάτωσης των αγγείων, οφειλόμενη στην καταστροφή/φλεγμονή τους λόγω της χημειοακτινοθεραπείας¹⁹⁵. Η κατάσταση αυτή είναι συνήθως ασυμπτωματική και υφίεται αυτόματα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η PsP σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση πιθανώς λόγω της πιο ενεργής φλεγμονώδους ανταπόκρισης στην θεραπεία και πιθανότατα λόγω μεθυλίωσης του προαγωγού γονιδίου της MGMT, που παρατηρείται στην συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα^{195,196}. Η αδυναμία αναγνώρισης της PsP θα οδηγήσει σε άσκοπες χειρουργικές παρεμβάσεις, πρόωρο τερματισμό της αποτελεσματικής θεραπείας ή πλεονάζοντα θεραπευτικά σχήματα¹⁹⁷. Η τεχνική DSC-MRI έχει προταθεί ευρέως για τη διαφορική διάγνωση της PsP από την PD.

Η PD έδειξε υψηλότερο rCBV, ενώ η PsP εμφάνισε μειωμένες τιμές rCBV 193,198-202. Λαμβάνοντας υπόψη την ετερογένεια του όγκου και τις αλλαγές στην αρχιτεκτονική των αγγείων λόγω της χημειο-ακτινοβολίας, ο μέσος όρος των τιμών rCBV, που λαμβάνονται μέσω της μεθόδου των περιοχών ενδιαφέροντος (ROI'S) είναι υποκειμενικός και μη επαρκής στην διάκριση των χαρακτηριστικών του εκτεταμένου όγκου. Οι ποσοστιαίες αλλαγές στην ασυμμετρία και στην κυρτότητα του γραφήματος των τιμών n CBV, ήταν αποτελεσματικές στην πρόβλεψη της πρώιμης θεραπευτικής ανταπόκρισης. Έτσι λοιπόν το πρότυπο του γραφήματος των τιμών nCBV ανέδειξε την καλύτερη ανεξάρτητη προγνωστική αποτελεσματικότητα²⁰³. Ο Tsien και οι συνεργάτες του σχημάτισαν έναν παραμετρικό χάρτη ανταπόκρισης {parametric response map (PRM)} και ποσοτικοποίησης της θεραπείας, που συσχετίζεται με τις αλλαγές της αιμοδυναμικής στα γλοιώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας. Παράδοξα παρατήρησαν ότι μείωση των τιμών rCBV του PRM την τρίτη εβδομάδα μετά την χημειο-ακτινοθεραπεία σχετιζόταν με πραγματική εξέλιξη της νόσου. Η πιο πιθανή εξήγηση είναι ότι οι παράμετροι που λαμβάνονται σε διάφορα χρονικά σημεία αντανακλούν μόνο τα αγγειακά χαρακτηριστικά ενός συγκεκριμένου σταδίου. Η μείωση του rCBV μπορεί στην πραγματικότητα να αποδοθεί στην υψηλότερη διαπερατότητα του ΑΕΦ που παρατηρείται στο προχωρημένο στάδιο του όγκου και στην μη χρήση του συντελεστή διόρθωσης^{204,205}.

Παρόλο που μερικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την τεχνική DSC-MRI για την διάκριση της PSP από τη PD σε ασθενείς με GBM, ωστόσο το κατώφλι τιμών 51 των διαφόρων παραμέτρων διαφέρει σε ειδικότητα και ευαισθησία μεταξύ των διαφόρων ιδρυμάτων ή ακόμη οι τιμές τους είναι μη συγκρίσιμες λόγω του μικρού μεγέθους των δειγμάτων, καθώς επίσης και λόγω της έλλειψης τυποποιημένου πρωτοκόλλου απεικόνισης και σύμφωνων κριτηρίων εισαγωγής των ασθενών. Η ακρίβεια και η αναπαραγωγικότητα των παραμέτρων αιμάτωσης, αναπόφευκτα επηρεάζονται από τεχνικές πτυχές και παραμέτρους ανάλυσης. Η συμμετοχή ασθενών που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να προκαλέσει αλλοίωση των παραμέτρων αξιολόγησης. Επιπλέον, οι ασθενείς είναι ασυνεπείς στα διάφορα απεικονιστικά πρωτόκολλα παρακολούθησης του όγκου, στα είδη και στις δόσεις των φαρμάκων. Για αυτόν τον λόγο περισσότερες και πιο καλά ελεγχόμενες μελέτες με ταυτόχρονη καταγραφή των αποτελεσμάτων της DSC-MRI σε συνδυασμό με την ιστολογική χαρτογράφηση κρίνονται αναγκαίες για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων.

8.1.5.10. Ψευδής ανταπόκριση στην θεραπεία

Η αντινεοπλασματική θεραπεία (όπως, η μπεβασιζουμάμπη και η σεντιρανίμπη: αναστολείς αγγειογένεσης) μπορεί να προκαλέσει πρόωρη μείωση της σκιαγραφικής ενίσχυσης και του οιδήματος στην συμβατική ΜΤ, λόγω της αποκτηθείσας ακεραιότητας του ΑΕΦ και της μείωσης της ενδοθηλιακής διαπερατότητας με αποτέλεσμα παρατεταμένο χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου (PFS) αλλά μέτριο όφελος στη συνολική επιβίωση (OS)^{206,207}. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται, ψευδής απόκριση στην θεραπεία (pseudoresponce) και οφείλεται σε παροδική αποκατάσταση του αγγειακού δικτύου παρά σε πραγματική βελτίωση της κατάστασης του όγκου^{208,209}. Υποτροπή των ευρημάτων της συμβατικής ΜΤ και αναστροφή της αποκατάστασης των αγγείων παρατηρείται όταν ο ασθενής σταματήσει την αντι-αγγειογόνο θεραπεία. Επίσης ψευδής ανταπόκριση στην θεραπεία θα μπορούσε να συμβεί και κατά την επανεκκίνηση της αντινεοπλασματικής θεραπείας²¹⁰. Η συμβατική ΜΤ αποτυγχάνει να προβλέψει και να κάνει διαστρωμάτωση της ολικής επιβίωσης (OS) των ασθενών που έλαβαν αντινεοπλασματική θεραπεία. Έχει μεγάλη σημασία η διαστρωμάτωση της πρώιμης θεραπευτικής απόκρισης και η πρόβλεψη της επιτυχίας της θεραπείας μετά την

έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Η DSC-MRI τεχνική μπορεί να διαχωρίσει την ανταπόκριση στην θεραπεία από την PD προβλέποντας την ολική επιβίωση. Μια πολυκεντρική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του sRCBV (standardized rCBV) και του nRCBV(rCBV normalized to white matter) για την πρόβλεψη της ολικής επιβίωσης σε ασθενείς με υποτροπιάζων GBM²¹¹. Η τιμή nRCBV την 2^η εβδομάδα και η τιμή sRCBV την 16^η εβδομάδα παρουσίασαν σημαντική μείωση σε ασθενείς που επιβίωσαν τουλάχιστον ένα έτος (OS-1). Αυξημένες τιμές rCBV ήταν ενδεικτικές σημαντικά μικρότερης ολικής επιβίωσης, αλλά καλός προγνωστικός δείκτης για OS-1.

8.1.5.11. Μη ενισχυόμενες περιοχές του όγκου

Το ισχύον πρότυπο αξιολόγησης της ανταπόκρισης των γλοιωμάτων υπογραμμίζεται από τα κριτήρια RENO (Response Assessment in Neuro-Oncology) και περιλαμβάνει κυρίως εστίες παθολογικού σήματος στις T2/FLAIR ακολουθίες σε μη ενισχυόμενες περιοχές του όγκου¹⁹¹. Ωστόσο το αγγειογενές οίδημα και η γλοίωση που παρατηρείται στις μη ενισχυόμενες περιοχές του όγκου πάντα συγχέεται με αλλαγές που οφείλονται στην αντινεοπλασματική θεραπεία και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Η διάκριση του αγγειογενούς οιδήματος από τον διηθητικό όγκο είναι μείζονος σημασίας. Ο Artzy και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι το αγγειογενές οίδημα χαρακτηρίζεται από μειωμένες τιμές rCBV, rCBF και αυξημένες τιμές FLAIR, ενώ ο διηθητικός όγκος από αυξημένη αιμάτωση²¹². Όλες οι παράμετροι της αιμάτωσης συσχετίστηκαν με το PFS (Progress-free survival) μετά τη θεραπεία με την μπεβασιζουμάμπη. Στην συνέχεια διαχώρισαν το GBM σε τρεις κατηγορίες μέσω της τεχνικής DSC-MRI: α) στην διατιτραίνουσα περιοχή με αύξηση του σήματος, β) στην υποαιματούμενη με μη αύξηση του σήματος περιοχή, που παριστά το αγγειογενές οίδημα και γ) στην υπεραιματούμενη περιοχή με μη αύξηση του σήματος που αντιπροσωπεύει τον διηθητικό όγκο²¹³. Υψηλότερες τιμές rCBV στις περιοχές του όγκου που δεν παρουσιάζουν αύξηση του σήματος υποδηλώνουν επίσης μικρότερη ολική επιβίωση και χρησιμοποιήθηκαν ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης²¹⁴. Πρόσφατα ο Akbari και οι συνεργάτες του παρουσίασαν μια πολυπαραγοντική απεικονιστική ανάλυση,

συμπεριλαμβανομένων και των τιμών rCBV με στόχο τον διαχωρισμό των ορίων του διηθητικού όγκου. Τα δυσδιάκριτα ευρήματα της συμβατικής MT έγιναν πιο ευκρινή²¹⁵. Ο συνδυασμός της τεχνικής αιματικής διήθησης και η συμβατική μαγνητική τομογραφία θα μπορούσαν να βελτιώσουν την αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης και να ανοίξουν το δρόμο για εξατομικευμένες πλέον στρατηγικές θεραπείας.

8.1.5.12. Υποτροπή του όγκου και καθυστερημένη ακτινική νέκρωση

Οι μετακτινικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες με βάση την χρονική διάρκεια εμφάνισης τους: Στις οξείες (κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας), στις υποξείες (εντός 3 μηνών μετά την ακτινοβολία) και στις καθυστερημένες αλλοιώσεις (από μήνες έως έτη μετά την ακτινοβολία). Οι οξείες και οι πρώιμα υποξείες αλλοιώσεις προκαλούνται κυρίως από αγγειοδιαστολή, διαταραχή του ΑΕΦ, και οιδήματα, που συνήθως εμφανίζονται ως σχετικά αμετάβλητα ευρήματα στην MRI¹⁹⁵. Η καθυστερημένη ακτινική νέκρωση συχνά παρατηρήθηκε σε ασθενείς με GBM εντός 3 έως 12 μηνών μετά από ακτινοθεραπεία²¹⁶. Η όψιμη ακτινική νέκρωση, πυροδοτούμενη από ισχαιμία, αγγειοδιαστολή και ενδοθηλιακή βλάβη, μπορεί παρουσιαστεί ως εγκεφαλικό οίδημα, σαν νέες βλάβες ή σαν προοδευτική σκιαγραφική ενίσχυση στην συμβατική MT²¹⁷. Οι ανωτέρω αλλοιώσεις δεν μπορούν να διακριθούν από τις αλλοιώσεις που παρατηρούνται κατά την υποτροπή του όγκου. Η ακριβής διάκριση της υποτροπής του όγκου από τις αλλαγές οφειλόμενες στην θεραπεία παίζει καθοριστικό ρόλο στην παρακολούθηση των ασθενών και στην στρατηγική διαχείρισης τους. Η τεχνική αιματικής διήθησης έχει δείξει μεγάλη ικανότητα στην διάκριση των δύο αυτών οντοτήτων.

Μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με υποτροπιάζοντα γλοιώματα παρουσίασαν υψηλότερες τιμές rCBV και χαμηλότερες τιμές PSR (Percentage of signal intensity recovery), συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν ακτινική νέκρωση. Ωστόσο, υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των παραμέτρων της DSC-MRI τεχνικής ανάμεσα ακτινική νέκρωση και στην υποτροπή του όγκου. Παρατηρήθηκε μεταβλητό κατώφλι τιμών στα διάφορα ιδρύματα με αποτέλεσμα ασυνέπεια στην ευαισθησία και στην ειδικότητα^{218,219}. Η DSC-MRI (deconvolution) θα μπορούσε να προσφέρει ισοδύναμα ή βελτιωμένα αποτελέσματα αξιολόγησης της διαφοροποίησης των δυο αυτών οντοτήτων σε σύγκριση με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με τη χρήση της φθοροδεοξυγλυκόζης (¹⁸FDG-PET)²²⁰. Το κατώφλι τιμών CBV: 2,0ml/100g οδήγησε σε ανίχνευση της υποτροπής του όγκου με 100% ευαισθησία και ειδικότητα.

Η απουσία τυποποιημένων πρωτοκόλλων απεικόνισης οδηγεί σε ευρεία διακύμανση των τιμών ευαισθησίας και ειδικότητας της τεχνικής της αιματικής διήθησης. Κάποιοι άλλοι παράγοντες όπως, τα κριτήρια εισαγωγής, ο βαθμός κακοήθειας του όγκου και ο χρόνος της ακτινοβολίας μπορούν επίσης να επηρεάσουν την διαγνωστική ακρίβεια των παραμέτρων της DSC-MRI. Περαιτέρω εργασίες με σημαντική βελτίωση της μεθόδων απεικόνισης και συσχέτιση των απεικονιστικών ευρημάτων με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά είναι αναγκαίες για να καταλήξουμε σε οριστικό συμπέρασμα.

8.1.5.13. Πρόβλεψη της πρόγνωσης

Η αρχική διαστρωμάτωση των ασθενών με όγκο εγκεφάλου είναι κλινικά σημαντική για τη βέλτιστη και εξατομικευμένη θεραπευτική διαχείριση τους. Το γλοίωμα χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογικό αγγειακό δίκτυο και ενεργή αγγειογέννεση. Η τεχνική αιματικής διήθησης, παρέχει πληροφορίες που αφορούν την φυσιολογία των αγγείων, και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την μη επεμβατική πρόβλεψη της πρόγνωσης σε ασθενείς με γλοίωμα. Οι τιμές rCBV έχουν δείξει προγνωστική αξία για τα γλοιώματα ανεξαρτήτου θεραπείας^{198,214,221–223}. Αυξημένες τιμές rCBV σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμα γλοιώματα σχετίζονται με την ολική επιβίωση²¹⁴. Οι υψηλές τιμές rCBV (>1,75) έδειξαν ταχύτερη και πρόωρη εξέλιξη της νόσου²²². Οι αυξημένες λοιπόν τιμές rCBV θα μπορούσαν να προβλέψουν τον κακοήθη μετασχηματισμό των LGGs ήδη πριν από τους πρώτους 12 μήνες σε σύγκριση με την προφανή αύξηση της αντίθεσης στις T1-ακολουθίες²²¹. Επιπλέον, το rCBV στην περιοχή του όγκου που δεν παρουσίασε αύξηση του σήματος γαδολινίου, συσχετίστηκε με την ολική επιβίωση (OS) και το χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου (PFS) και θα μπορούσε να παρέχει μοναδικές

προγνωστικές πληροφορίες εξαρτώμενες από τα μορφολογικά, γονιδιακά και κλινικά χαρακτηριστικά του όγκου²²⁴.

8.2. Πυρηνική ιατρική και όγκοι του εγκέφαλου

8.2.1. Εισαγωγή

Η Πυρηνική ιατρική, χρησιμοποιεί ουσίες επισημασμένες με ασταθείς πυρήνες (ραδιοϊσότοπα/ραδιονουκλίδια), για διαγνωστικούς/ερευνητικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Οι επισημασμένες ουσίες που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς ονομάζονται ραδιοϊχνηθέτες²²⁵. Οι επισημασμένες ουσίες που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς ονομάζονται ραδιοϊ

Οι ραδιοϊχνηθέτες και τα ραδιοφάρμακα αποτελούνται από 2 μέρη:

Α) το ραδιενεργό άτομο (ραδιοϊσότοπο ή ραδιονουκλίδιο).

Με τον όρο ραδιενέργεια χαρακτηρίζουμε την ακτινοβολία που εκπέμπεται ως αποτέλεσμα της αυθόρμητης μετάπτωσης ασταθών πυρήνων σε σταθερότερη κατάσταση. Υπάρχουν 3 είδη ακτινοβολίας (ραδιενέργειας) όπως τα κατηγοριοποίησε ο Rutherford με βάση το φορτίο τους και την ικανότητά τους να διεισδύουν στην ύλη:

 Ακτινοβολία άλφα: Πρόκειται για πυρήνες ηλίου (He) (σωμάτια άλφα). Είναι η λιγότερο διεισδυτική, μόλις που διαπερνά ένα φύλλο χαρτί.

2) Ακτινοβολία β: Πρόκειται για ηλεκτρόνια ή ποζιτρόνια. Είναι μέτρια διεισδυτική. Η μελέτη της (φαινόταν να παραβιάζει την αρχή διατήρησης ενέργειας και ορμής) οδήγησε στην ανακάλυψη του νετρίνου (Pauli, 1930), ουδέτερου σωματιδίου, χωρίς μάζα, με spin 1/2, που αλληλεπιδρά πολύ ασθενικά με την ύλη

3) Ακτινοβολία γ: Είναι φωτόνια υψηλής ενέργειας (MeV). Είναι η περισσότερο διεισδυτική. Εκπέμπεται κυρίως από τους πυρήνες που αποτελούν προϊόντα διάσπασης άλφα ή βήτα, οι οποίοι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι σε διεγερμένες καταστάσεις²²⁵.

Έτσι λοιπόν ραδιοϊσότοπο ή ραδιονουκλίδιο ονομάζεται κάθε ισότοπο ενός χημικού στοιχείου που είναι ασταθές και διασπάται εκπέμποντας ραδιενέργεια. Το ^{99m}Τς είναι το σημαντικότερο ραδιονουκλίδιο που χρησιμοποιείται στην κλασσική Πυρηνική Ιατρική για διαγνωστικούς σκοπούς γιατί διαθέτει ιδανικά χαρακτηριστικά όπως, μονοενεργειακή γ ακτινοβολία 140 KeV που επιτυγχάνει βέλτιστη ανιχνευσιμότητα από τις διαθέσιμες γ κάμερες, έχει κατάλληλο χρόνο ημιζωής 6h για την ολοκλήρωση της διαγνωστικής μελέτης, μικρό κόστος και εύκολη διαθεσιμότητα (εκλούεται από γεννήτριες ⁹⁹Mo-^{99m}Tc) ²²⁵.

Β) το μη ραδιενεργό μόριο.

Το μη ραδιενεργό μόριο μπορεί να είναι οποιαδήποτε δραστικό μόριο ή φαρμακευτική ουσία (σάκχαρο, λιπίδιο, αμινοξύ, πεπτίδιο, πρωτεΐνη ή ανόργανη χημική ουσία) που δρα ως φορέας (carrier) ή συνδέτης (ligant) και χαρακτηρίζεται από κατάλληλες βιολογικές, φυσικές και χημικές ιδιότητες που καθορίζουν την εκλεκτική συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου ή ραδιοϊχνηθέτη στο όργανο/στόχο και την βιοκατανομή του.

8.2.1.1. Ραδιοϊχνηθέτες

Η χρήση των ραδιοϊχνηθετών, βασίζεται στη διεισδυτική ικανότητα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η οποία ανιχνεύεται εξωτερικά με το απεικονιστικό σύστημα γ κάμερα. Η γ-κάμερα αποτελείται από ένα μεγάλο κρύσταλλο από ιωδιούχο νάτριο (NaJ) εμπλουτισμένο με Θάλλιο, όπου η ενέργεια της ακτινοβολίας που απορροφά μετατρέπεται σε σπινθηρισμό φωτός, ανάλογο της ακτινοβολίας που απορρόφησε. Ο σπινθηρισμός αυτός προκαλεί την εκπομπή ηλεκτρονίων. Τα ηλεκτρόνια αυτά πολλαπλασιάζονται στη συνέχεια από τους φωτοπολλαπλασιαστές και παράγεται τελικά ως σήμα ένας παλμός δυναμικού της τάξεως του mVolt με αποτέλεσμα να έχουμε την σύνθεση του ειδώλου της πηγής.

Οι κυριότερες ιδιότητες που πρέπει να διαθέτουν οι ραδιοϊχνηθέτες είναι οι ακόλουθες: Να εκπέμπουν ιοντίζουσα ακτινοβολία (γ), μονοενεργειακή ακτινοβολία, ενέργειας μεταξύ 80-300 keV, απουσία ταυτόχρονης σωματιδιακής ακτινοβολίας (α, β) να έχουν μικρό χρόνο ημιζωής (ώρες), να μη προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις λόγω ραδιενέργειας, να είναι ελεύθερα πυρετογόνων και μικροβίων. Επίσης οι ραδιοϊχνηθέτες πρέπει να έχουν υψηλή ραδιονουκλιδική και ραδιοχημική καθαρότητα, ευρεία διαθεσιμότητα, χαμηλό κόστος και εύκολη μέθοδο επισήμανσης²²⁵.

8.2.1.2. Ραδιοφάρμακα

Η χρήση των ραδιοφαρμάκων, που χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς βασίζεται στη κυτταροτοξική δράση της σωματιδιακής ακτινοβολίας (θραύση του DNA, κυτταρικός θάνατος) και εφαρμόζονται στην ογκολογία. Η θεραπευτική προσέγγιση με υψηλής γραμμικής ενέργειας ακτινοβολία, όπως α και β σωματίδια, είναι προτιμητέα καθώς θα εναποτεθεί σε πολύ μικρού εύρους ιστό, συνήθως σε επίπεδο χιλιοστών (mm). Η χρήση δε του κατάλληλου ραδιοφαρμάκου οδηγεί σε υψηλή ειδική πρόσληψη από τα νεοπλασματικά κύτταρα και χαμηλή από τα φυσιολογικά, οδηγώντας έτσι σε ιδανική πρόσληψη ακτινοβολίας από τον όγκο σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς²²⁶.

8.2.2. Απεικονιστικά συστήματα Πυρηνικής Ιατρικής

8.2.2.1. γ- camera

Η πρώτη γ κάμερα κατασκευάστηκε το 1958 από τον Anger και αποτέλεσε την αφετηρία για την αλματώδη ανάπτυξη της πυρηνικής ιατρικής. Η γ κάμερα ή αλλιώς Anger κάμερα αποτελεί το βασικό διαγνωστικό όργανο της Πυρηνικής Ιατρικής με το οποίο μπορούμε να εκτελέσουμε τις ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις διαφόρων οργάνων.

Αποτελείται από την ανιχνευτική κεφαλή, το εξεταστικό τραπέζι, το χειριστήριο και ηλεκτρονικό σύστημα υπολογιστών. Στην ανιχνευτική κεφαλή βρίσκεται ο κρύσταλλος Nal με προσμίξεις θαλλίου (Tl) και οι φωτοπολλαπλασιαστές. Το σύστημα κρυστάλλου-φωτοπολλαπλασιαστών βρίσκεται εντός θωρακίσεως από μόλυβδο (Pb), ώστε να ανακόπτεται η ακτινοβολία του περιβάλλοντος και να μην επηρεάζονται οι μετρήσεις

Η εικόνα που λαμβάνεται από μία γ-κάμερα αποτελεί την δισδιάστατη προβολή της τρισδιάστατης κατανομής του ραδιοφαρμάκου στο υπό εξέταση όργανο.

8.2.2.2. SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography)

Η SPECT είναι μια απεικονιστική τεχνική της Πυρηνικής Ιατρικής που χρησιμοποιεί γ-ακτινοβολία για την παροχή πληροφοριών σε τρεις διαστάσεις (3D). Το σύστημα της εφαρμογής SPECT, ονομάζεται τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου από τα αρχικά των λέξεων, Single Photon Emission Computed Tomography που επιτεύχθηκε από τους Kauhl και Edwards to 1963²²⁷.



Εικόνα 1 Κάμερα SPECT

Στην ουσία η κάμερα SPECT(εικόνα 1) αποτελεί την τεχνολογική εξέλιξη της Anger κάμερας κυρίως σε επίπεδο λογισμικού και μηχανικής περιστροφής της κεφαλής.

Ένα σύστημα SPECT αποτελείται από μία ή και περισσότερες κεφαλές γκάμερα με δυνατότητα αυτόματης ή και προγραμματιζόμενης περιστροφής της γύρω από τον ασθενή σε επιθυμητή ακτίνα και ταχύτητα περιστροφής. Η μία ή περισσότερες ανιχνευτικές κεφαλές κινούνται γύρω από τον ασθενή σε συνεχή (continuous) ή διακεκομμένη (step and shoot) περιστροφή με μεσοδιαστήματα 3°-10° για 180°-360°.Η διάρκεια της εξέτασης συνήθως διαρκεί 20-40min. Τα δεδομένα καταγράφονται σε μήτρα 64x64 ή 128x128.

Η SPECT έχει σχετικά ικανοποιητική χωρική διακριτική ικανότητα της τάξης των 8-10mm, αποτελεί ευαίσθητη μέθοδος, χαμηλού σχετικά κόστους²²⁸. Επίσης με τις SPECT τεχνικές δίδεται η δυνατότητα ποσοτικοποίησης, μέθοδος ιδιαίτερα χρήσιμη για την ακριβέστερη εκτίμηση των βλαβών.

Τα κυριότερα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται σήμερα στην απεικόνιση με SPECT τεχνική: είναι το Θάλλιο (thallium 201), το τεχνήτιο (Tc^{99m}), το ιώδιο 123 (I¹²³) και το ίνδιο (In¹¹¹)^{229,230}. Αρκετοί ραδιοϊχνηθέτες συμπεριλαμβανομένου του θαλλίου, του ^{99m}Tc-sestamibi methoxyisobutylisonitrile (MIBI) και της 3[¹²³I] ιωδο-α-μεθυλο-L-τυροσίνης (IMT) έχουν χρησιμοποιηθεί για την μελέτη των γλοιωμάτων του εγκεφάλου^{229,231}.

Οι αλλαγές που παρατηρούνται στην μεταβολική/βιολογική συμπεριφορά των όγκων οδηγούν σε διαφορετική απορρόφηση των διαφόρων ιχνηθετών. Μέσω υπολογισμού του λόγου όγκος/φυσιολογικός ιστός (T/N = tumor/normal), που ισοδυναμεί με την πρόσληψη του ρ/φ στην περιοχή του όγκου προς την αντίπλευρη φυσιολογική περιοχή του εγκεφάλου (γνωστός και ως retention index) ή μέσω υπολογισμού άλλων δεικτών, οι ραδιοϊχνηθέτες μπορούν να συμβάλλουν στη διάγνωση και βαθμονόμηση των γλοιωμάτων, στην πρόβλεψη της πρόγνωσης και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία των ασθενών²³².

Αν και οι ιδιότητες των ραδιοϊχνηθετών καθώς και η απλή προετοιμασία κάνουν την τεχνική SPECT πιο ελκυστική vs την τεχνική PET, ωστόσο τα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στο SPECT περιλαμβάνουν κυρίως εκείνα με υψηλό αριθμό στοιχείων στον περιοδικό πίνακα, που περιορίζει τις ενώσεις που μπορούν να επισημανθούν αυτά τα νουκλίδια²³².

8.2.2.3. PET (Positron Emission Tomography)

Η ποζιτρονική τομογραφία (PET) αποτελεί την πιο σύγχρονη απεικονιστική διαγνωστική μέθοδο της Πυρηνικής Ιατρικής που στηρίζεται στην χρήση ραδιοϊχνηθετών, οι οποίοι εκπέμπουν ποζιτρόνια. Η PET τεχνική επιτρέπει την πραγματοποίηση κατεξοχήν λειτουργικών μελετών σε κυτταρικό επίπεδο.

Η λειτουργία της ΡΕΤ στηρίζεται στο φαινόμενο της δίδυμης γένεσης. Ένα ποζιτρόνιο που εκπέμπεται από το ραδιενεργό υλικό του υπό εξέταση οργάνου, συγκρούεται τυχαία με κάποιο ηλεκτρόνιο των σταθερών ατόμων των πέριξ ιστών. Από την σύγκρουση αυτή αμφότερα εξαϋλώνονται και μετατρέπονται σε δύο φωτόνια. Τα φωτόνια αυτά εκπέμπονται σε αντίθετες κατευθύνσεις με γωνία 180° και

έχουν ενέργεια 0.51MeV το καθένα. Από την ανίχνευση τους με την κάμερα ΡΕΤ προκύπτει η ακριβής θέση εκπομπής του αρχικού ποζιτρονίου²³³.

Τα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στην PET τεχνική είναι ισότοπα με βραχείς χρόνους ημίσειας ζωής, όπως ο άνθρακας-C¹¹ (~20 λεπτά), το άζωτο-N¹³ (~10 λεπτά), το οξυγόνο- O^{15} (~2 λεπτά), το φθόριο- F^{18} (~110 min), το γάλλιο- Ga^{68} (~67 λεπτά), το, ζιρκόνιο-Zr⁸⁹ (~78,41 ώρες), ή το ρουβίδιο-Rb⁸² (~1,27 λεπτά). Λόγω των μικρών χρόνων ημίσειας ζωής των περισσότερων ραδιοϊσοτόπων που εκπέμπουν ποζιτρόνια, OI ραδιοϊχνηθέτες παράγονται παραδοσιακά χρησιμοποιώντας ένα κύκλοτρο σε μικρή απόσταση από την εγκατάσταση της απεικόνισης ΡΕΤ. Το κύκλοτρο είναι μια συσκευή επιτάχυνσης φορτισμένων σωματιδίων, όπου το φθόριο ή τα άλλα κατάλληλα ραδιονουκλίδια παράγονται με βομβαρδισμό πυρήνων με πρωτόνια ή αλλά σωματίδια υψηλής ενέργειας²³⁴. Ο μακρύτερος χρόνος ημιζωής του F¹⁸ (110 λεπτά) σε σχέση με τα υπόλοιπα ισότοπα εκπομπής ποζιτρονίων επέτρεψε την ευρεία χρήση στην κλινική πράξη²³³.

Ένα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα της τεχνικής PET είναι η δυνατότητα ποσοτικοποίησης. Η παράμετρος SUV (standardized uptake value) είναι μια παράμετρος που χρησιμοποιείται πολύ στην ογκολογία και σχετίζεται με τον μιτωτικό δείκτη του καρκινικού κυττάρου. Η τιμή της είναι ένας σχετικός (ημιποσοτικός) δείκτης της πρόσληψης του ρ/φ στην μελετώμενη περιοχή προς την ενεθείσα δόση και το βάρος του ασθενούς²³³. Είναι ουσιαστικά μια τιμή όγκου ενδιαφέροντος (volume of interest) και όχι περιοχής ενδιαφέροντος (region of interest). Μέγιστη τιμή SUVmax ≥2.5 θεωρείται ενδεικτική για κακοήθεια, ενώ όγκοι που παρουσιάζουν τιμή SUVmax <2 θεωρείται πιθανότερο να είναι καλοήθεις.

Η μη επεμβατική τεχνική της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) επιτρέπει τη μέτρηση μεταβολικών και μοριακών διεργασιών με υψηλή ευαισθησία. Η PET παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, στην πρόγνωση και στην θεραπεία των όγκων του εγκεφάλου και κυρίως εντοπίζει τους όγκους του εγκεφάλου ανιχνεύοντας μεταβολές, όπως στο μεταβολισμό ενέργειας, στο μεταβολισμό των αμινοξέων, των νουκλεϊνικών οξέων καθώς και την υποξία²³³.

Οι μεταβολικοί ιχνηθέτες της γλυκόζης (F¹⁸-FDG) σχετίζονται με την αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων και συγκεκριμένα με τον αυξημένο ρυθμό

μεταβολισμού γλυκόζης των καρκινικών κυττάρων. Η ποζιτρονιακή τομογραφία με επισημασμένη γλυκόζη δεν χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα λόγω της αυξημένης πρόσληψης και από μη καρκινικά κύτταρα όπως φλεγμονώδη κύτταρα. Οι ιχνηθέτες που χρησιμοποιούν τα αμινοξέα παρέχουν μια καλύτερη οριοθέτηση των όγκων και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ενώ αυτοί που χρησιμοποιούν τα νουκλεϊκά οξέα έχουν υψηλή ευαισθησία για τους κακοήθεις όγκους και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό²³³. Οι ιχνηθέτες της υποξίας (Hypoxic metabolism tracers) είναι χρήσιμοι για την ανίχνευση της αντίστασης στην ακτινοθεραπεία.

Ως εκ τούτου, οι ΡΕΤ απεικονιστικές τεχνικές είναι χρήσιμες για την ανίχνευση περιοχών στόχευσης βιοψίας, για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την εκτομή του όγκου, τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, την παρακολούθηση της θεραπείας και τη διάκριση της υποτροπής του όγκου του εγκεφάλου από την ακτινική νέκρωση²³⁵.

8.2.2.4. Υβριδική απεικόνιση

8.2.2.4.1. SPECT/CT

Στην εποχή που η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) φαίνεται να αποτελεί την πιο προηγμένη εφαρμογή της απεικόνισης στην Πυρηνική Ιατρική, η τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) σε συνδυασμό με την υπολογιστική τομογραφία (CT) αποτελεί τα τελευταία χρόνια σημαντική επιλογή την ταυτόχρονη καταγραφή επιτρέποντας ανατομικών και λειτουργικών πληροφοριών απαραίτητες για την ιατρική ακριβείας και την εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενών. Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα των νέων υβριδικών συστημάτων SPECT/CT (εικόνα 2), προηγμένης τεχνολογίας προσφέρει την δυνατότητα σημαντικής μείωσης του χρόνου απόκτησης δεδομένων, την παροχή ακριβής διόρθωσης εξασθένησης και την απεικόνιση μέσω σύντηξης. Η υβριδική απεικόνιση SPECT/CT συμβάλλει στην βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας όσον αφορά την απεικόνιση τόσο των ογκολογικών όσο και των μη ογκολογικών νοσημάτων. Τα κύρια πλεονεκτήματα της SPECT/CT τεχνικής είναι η δυνατότητα

διόρθωσης της εξασθένησης της ακτινοβολίας, η παροχή ακριβών ανατομικών πληροφοριών και η αυξημένη ειδικότητα²³⁶.

Επιπλέον, η υβριδική απεικόνιση SPECT/CT είναι ιδιαιτέρως κατάλληλη για την υποστήριξη της λιγότερο επεμβατικής χειρουργικής τεχνικής (minimally invasive surgery), καθώς επίσης και για τον ακριβή ορισμό του διαγνωστικού και προγνωστικού προφίλ των καρδιαγγειακών ασθενών.

Τέλος, οι εφαρμογές του SPECT/CT σε άλλες κλινικές διαταραχές ή κακοήθεις όγκους συγκεντρώνουν το έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον, με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα²³⁶.

Παρά την αυξανόμενη χρήση της PET/CT για διάφορες ενδείξεις στην ογκολογία, ωστόσο η λειτουργική απεικόνιση με την [¹⁸F] -FDG έχει διαγνωστικούς περιορισμούς στην αξιολόγηση των όγκων του εγκεφάλου, σε μεγάλο βαθμό εξαιτίας της έντονης φυσιολογικής πρόσληψης του ιχνηθέτη στον εγκέφαλο και την επακόλουθη χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου για τους όγκους χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Το SPECT/CT μπορεί να έχει έναν πιθανό ρόλο σε αυτές τις καταστάσεις, και αρκετοί ραδιοϊχνηθέτες εκπομπής μονήρους φωτονίου, όπως είναι το θάλλιο²⁰¹ (TI²⁰¹), το [^{99m}Tc]-MIBI, η [^{99m}Tc]-τετροφοσμίνη και η (IMT) έχουν χρησιμοποιηθεί για τον χαρακτηρισμό των βιολογικών χαρακτηριστικών των όγκων εγκεφάλου²³¹.

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες με χρήση λογισμικού για συγχώνευση ανατομικών και λειτουργικών μελετών που γίνονται ξεχωριστά και αφορούν την εκτίμηση των όγκων του εγκεφάλου^{237,238}. Ο Filippi και οι συνεργάτες του²³⁹ αξιολόγησαν 30 ασθενείς με όγκους εγκεφάλου, χρησιμοποιώντας [^{99m}Tc] - τετροφοσμίνη και υβριδικό σύστημα απεικόνισης SPECT-CT και παρατήρησαν ότι βελτιώθηκε η διαγνωστική ακρίβεια του SPECT κατά 43%, ιδιαίτερα χαρακτηρίζοντας με μεγαλύτερη ακρίβεια τις βλάβες που γειτνίαζαν με περιοχές που φυσιολογικά προσλάμβαναν τον ιχνηθέτη.

8.2.2.4.2. PET/CT

Η ΡΕΤ/CT (εικόνα 2) αποτελεί μια σύγχρονη απεικονιστική μέθοδο στηριζόμενη στη σύντηξη με τη βοήθεια εξελιγμένου λογισμικού, δύο εξετάσεων, της PET (Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων) και της CT (Υπολογιστικής Τομογραφίας). Με αυτόν τον τρόπο συνδυάζονται σε μία και μόνη εξέταση τα πλεονεκτήματα της λειτουργικής απεικόνισης της PET με τη λεπτομερή μορφολογική απεικόνιση της CT.

Το κύριο πλεονέκτημα της καθοδηγούμενης PET/CT τεχνικής που βασίζεται στη δυνατότητα συνδυασμού τόσο της λειτουργικής όσο και της ανατομικής απεικόνισης, είναι να προσδιορίσει επακριβώς και να στοχεύσει αλλοιώσεις που δεν θα μπορούσαν να απεικονιστούν με άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Η λήψη βιοψιών ή και η αφαίρεση όγκων καθοδηγούμενες από την ΡΕΤ/CT μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να στοχεύσουν σπλαχνικές ή οστικές βλάβες που επιδεικνύουν έντονη μεταβολική δραστηριότητα στην διαγνωστική ΡΕΤ/CT τεχνική και χαμηλή ευαισθησία σε άλλες μορφές απεικόνισης (όπως US, CT και MRI) τεχνικές που χρησιμοποιούνται ευρέως για να καθοδηγήσουν διαδερμικές επεμβάσεις^{240,241}. Επιπλέον, η λήψη βιοψιών καθοδηγουμένη από την ΡΕΤ/CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δειγματοληψία από αλλοιώσεις με αυξημένο μεταβολισμό και με ιστοπαθολογική διάγνωση μη διαγνωστική μετά από προηγηθείσα βιοψία καθοδηγούμενη από την US, CT ή MRI και με ισχυρή κλινική υποψία της υποκείμενης παθολογίας. Η χορήγηση ραδιοϊχνηθετών πριν από τη διαδικασία της καθοδηγούμενης βιοψίας ή της εκτομής όγκου (18F-FDG, 18F-FDOPA) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του ραδιενεργού ιχνηθέτη, ενισχύοντας έτσι την απεικόνιση του στόχου²⁴¹. Ενώ η FDG εξακολουθεί να είναι ο ευρύτερα εφαρμοζόμενος ραδιοϊχνηθέτης, ωστόσο ειδικοί ραδιοϊχνηθέτες για την βλάβη (lesion-specific) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανάδειξη της φύσης της πάθησης-στόχου (target disease).

Τα μειονεκτήματα της PET/CT τεχνικής είναι η περιορισμένη διαθεσιμότητα και η ακτινοβόληση των ασθενών και των χειριστών. Με τις τυπικές διαγνωστικές μελέτες FDG PET/CT που εφαρμόζονται σε ογκολογικά περιστατικά, συνήθως χορηγούνται στους ασθενείς γύρω στα 370MBq δόση ρ/φ που αντιστοιχεί σε

λαμβανόμενη δόση 7mSv από τον ασθενή²⁴². Παρόλα αυτά, απαιτείται επαρκής ενυδάτωση και δίνονται οδηγίες για ούρηση του ασθενούς πριν από τη διαδικασία, ούτως ώστε να διευκολυνθεί η απέκκριση των ραδιενεργών ιχνηθετών και συνεπώς να μειωθεί η ακτινοβόληση της ουροδόχου κύστης²⁴².



Εικόνα 2 Υβριδική απεικόνιση

8.2.3. Ραδιοϊχνηθέτες για την απεικόνιση όγκων εγκέφαλου με τεχνικές SPECT

8.2.3.1. TI²⁰¹ SPECT

Το TI-SPECT είναι μια διαγνωστική μέθοδος απεικόνισης ευρέως γνωστή ως σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Η διαγνωστική του αξία για την ανίχνευση όγκων έχει επίσης μελετηθεί. Το ²⁰¹TI- SPECT χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την αξιολόγηση των όγκων του θυρεοειδούς και των πνευμόνων^{243,244}. Όσον αφορά τις εγκεφαλικές βλάβες έχει χρησιμοποιηθεί με στόχο την εντόπιση των ενδοκρανιακών όγκων (intraxial), την διαφοροποίηση του βαθμού κακοήθειας του όγκου καθώς επίσης και στην διαφορική διάγνωση της υποτροπής του όγκου από την ακτινική νέκρωση^{245,246,255,247–254}.

Το TI συμπεριφέρεται όπως τα ιόντα καλίου και η συγκέντρωσή του θεωρείται ότι στηρίζεται στο σύστημα διαμεμβρανικής μεταφοράς ιόντων μέσω της αντλίας Na-K-ATPase, καθώς επίσης στην περιοχική αιματική ροή, στην διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ), στην βιωσιμότητα των ιστών και στην κυτταρική πρόσληψη^{245,246,253,256}. Το TI 201 συγκεντρώνεται σε όγκους που έχουν υψηλή συγκέντρωση σε κάλιο μέσω της αντλίας Na-K-ATPase^{245,248}. Επειδή υπάρχει επίσης συσχέτιση μεταξύ του δείκτη πολλαπλασιασμού των κυττάρων του όγκου και της δραστηριότητας της αντλίας Na-K-ATPase, όγκοι με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού έχουν υψηλή υπολειπόμενη δραστηριότητα (residual activity) θαλίου^{245,257,258}. Ο Yoshii και οι συνεργάτες του ανέφεραν λεπτομερώς ότι η συγκέντρωση του ΤΙ θα μπορούσε να διαφέρει σε διαφορετικές παθολογικές οντότητες και να διαφέρει ακόμη και στην ίδια παθολογική διάγνωση λόγω των χαρακτηριστικών του όγκου^{243,259}. Επιπλέον, η συγκέντρωση του ²⁰¹ΤΙ, όπως έχει ήδη αναφερθεί, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αιματική ροή του όγκου. Έτσι σε όγκους με πλούσια αιμάτωση παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση. Λόγω αυτού του μηχανισμού, η πρόσληψη του TI στις πρώιμες εικόνες [Early Imaging,(EI), 20min p.i)] σχετίζεται με τη διαταραχή του ΑΕΦ και την εντοπισμένη διαφυγή αίματος, ενώ η συγκέντρωση του στις όψιμες λήψεις εικόνων [Delay Imaging,(DI), 4hours p.i] επηρεάζεται, περισσότερο από την αντλία Na-K-ATPase, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κακοήθειας. Ωστόσο τόσο ο δείκτης ΕΙ, όσο και ο δείκτης DI έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες κακοήθειας, και έχουν συμβάλει στην διαφοροποίηση του βαθμού κακοήθειας^{243,245,248,260,261}.

Ο Black²⁴⁷ και οι συνεργάτες του καθώς επίσης ο Slizofski και οι συνεργάτες του²⁵¹ περιέγραψαν ότι δείκτης El>1,5 συσχετίζεται με υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκο, δείκτης El<1,5 υποδηλώνει είτε καλώς διαφοροποιημένο αστροκύττωμα ή καλοήθη κύστη. Αντίστοιχα Källén και οι συνεργάτες του²⁶² όρισαν ως όριο την τιμή του 1,4 και ο Lorberboym και οι συνεργάτες του²⁴⁹ το όριο 2.5.

8.2.3.2. Tc^{99m} sestamibi SPECT

Το sestamibi είναι ένα λιπόφιλο κατιόν που αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου²⁶³.

Ο ακριβής μηχανισμός πρόσληψης του sestamibi στα κύτταρα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η πρόσληψη του ραδιοιχνηθέτη πάντως, είναι πολυπαραγοντική και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως, τα δυναμικά της κυτταρικής μεμβράνης, τη συγκέντρωση των μιτοχονδρίων, την μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων, την περιοχική αιματική ροή και την διαταραχή του ΑΕΦ^{264–266}. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κακοήθεις όγκοι παρουσιάζουν υψηλότερη περιεκτικότητα μιτοχονδρίων και αυξημένα ηλεκτρικά διαμεμβρανικά δυναμικά²⁶⁷.

Πρώτος ο Muller και οι συνεργάτες του το 1987 ανέφεραν τη συγκέντρωση του Tc^{99m} MIBI σε πνευμονικούς όγκους κατά τη διάρκεια της καρδιακής απεικόνισης. Μετά τη δημοσίευση αυτών των ευρημάτων, αρκετές μελέτες ανέφεραν την επιτυχή χρήση του Tc^{99m} MIBI στην ανίχνευση καρκινικών βλαβών και σε άλλα όργανα^{268–270}. Αρκετοί επίσης ερευνητές έχουν αναφέρει το ρόλο του συγκεκριμένου ραδιοιχνηθέτη στην απεικόνιση όγκων του εγκεφάλου^{271–274}. Επιπλέον, εκτιμήθηκε ο βαθμός κακοήθειας του όγκου χρησιμοποιώντας το λόγο T/N και βρέθηκε ότι η υψηλότερη τιμή του λόγου T/N σχετίζεται με νεοπλασία μεγαλύτερου βαθμού κακοήθειας^{272,275,276}.

Ο Petrovic και οι συνεργάτες του χρησιμοποιώντας σαν κατώφλι τιμής πρόσληψης διαχωρισμού καλοήθειας/κακοήθειας την τιμή 4.8 ανέδειξαν 67% ευαισθησία, 75% ειδικότητα και 70% διαγνωστική ακρίβεια²⁷⁷.

Η χρησιμότητα του ^{99m}Tc-sestamibi στην εκτίμηση της υποτροπής των όγκων μελετήθηκε από τον Prigent και τους συνεργάτες του, οι οποίοι σε μία μεγάλη σειρά από 201 ασθενείς παρατήρησαν την ικανότητα του sestamibi στην ανίχνευση της υποτροπής με 90% ευαισθησία, 91.5% ειδικότητα και 90.5% διαγνωστική ακρίβεια²⁷⁸

Επίσης η σημαντική συσχέτιση μεταξύ του λόγου όγκος/φυσιολογικός ιστός (T/N) του Tc^{99m} MIBI και της επιβίωσης των ασθενών καθιστά το sestamibi χρήσιμο δείκτη για την πρόβλεψη της πρόγνωσης των ασθενών²⁷⁹. Έτσι λοιπόν ο Fan YX και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι ο υψηλότερος λόγος T/N συσχετίζεται με μικρότερο χρονικό διάστημα επιβίωσης των ασθενών²⁸⁰.

Η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, είναι μια πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης που είναι υπεύθυνη για την μεταφορά κατιόντων και λιπόφιλων ουσιών, έξωθεν των

καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του sestamibi και των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων^{281,282}. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του γονιδίου MDR-1 (Multidrug Resistance Gene-1), που κωδικοποιεί την p-γλυκοπρωτεΐνη. Άλλες μελέτες έχουν επιπλέον δείξει ότι η έκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης στο κακόηθες γλοίωμα είναι η αιτία των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στο Tc^{99m}-MIBI SPECT^{267,283,284}. Ωστόσο όμως ο Shibata και οι συνεργάτες του παρατήρησαν, ότι η έκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης δεν επηρεάζει την διαγνωστική ακρίβεια Tc^{99m}-MIBI, όσον αφορά την ανίχνευση των όγκων του εγκεφαλου²⁸⁵.

8.2.3.3. Tc^{99m}-tetrofosmine SPECT

Η ^{99m}Tc -tetrofosmin (^{99m}Tc-TF) είναι ένας ογκόφιλος ραδιοϊχνηθέτης που έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου²⁸⁶.

Ο μηχανισμός πρόσληψης της τετροφοσμίνης και του sestamibi παρουσιάζουν πολλές ομοιότητες. Η πρόσληψη του ^{99m}Tc-TF επηρεάζεται επίσης από πολλούς παράγοντες όπως την διαταραχή του ΑΕΦ, την αιμάτωση και την μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων. Η ^{99m}Tc-TF συγκεντρώνεται ενδοκυτταρίως και ένα μέρος της εισέρχεται στα μιτοχόνδρια σαν αποτέλεσμα της παθητικής διάχυσης και των αρνητικών διαμεμβρανικών δυναμικών. Είναι γνωστό ότι οι κακοήθεις όγκοι σχετίζονται με αυξημένη μιτοχονδριακή λειτουργία^{287–290}.

Η τετροφοσμίνη παρουσιάζει φυσιολογική πρόσληψη στο χοριοειδές πλέγμα, στο κρανίο και στην υπόφυση²⁹¹. Η χρήση της τετροφοσμίνης στην διάγνωση εξωκρανιακών εξεργασιών έχει μελετηθεί^{292–294}. Ωστόσο όμως πλήρης αξιολόγηση των εγκεφαλικών εξεργασιών μέσω της ^{99m}Tc-TF δεν έχει πραγματοποιηθεί επαρκώς. Μελέτες όμως τόσο in vitro όσο και in vivo παρουσιάζουν την ^{99m}Tc-TF να πλεονεκτεί έναντι των άλλων ραδιοϊχνηθετών, ιδιαίτερα για την απεικόνιση όγκων γλοιακής προέλευσης^{295,296}.

Επιπλέον, η τετροφοσμίνη φαίνεται να επηρεάζεται λιγότερο από την pγλυκοπρωτεΐνη των καρκινικών κυττάρων. Η p-γλυκοπρωτεΐνη έχει εντοπιστεί πέρα από τα γλοιώματα, σε σαρκώματα, λευχαιμίες και λεμφώματα, ενώ έρευνες γίνονται 68 προς την κατεύθυνση αδρανοποίησης της^{297–304}. Το ^{99m}Tc-Sestamibi, όπως έχει ήδη αναφερθεί αποβάλλεται από τα καρκινικά κύτταρα μέσω της p-γλυκοπρωτείνης σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την ^{99m}Tc-TF και έτσι πιστεύεται ότι η ^{99m}Tc-TF πλεονεκτεί έναντι του sestamibi γιατί συγκεντρώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό σε κύτταρα όγκου^{295,296}.

8.2.3.4. 123 I-alpha-methyl tyrosine /IMT SPECT

Η ΙΜΤ θεωρείται πιθανή εναλλακτική λύση για τις μελέτες SPECT έναντι της λιγότερο διαθέσιμης και πιο δαπανηρής τεχνικής PET, με χρήση ιχνηθέτη, όπως ο ¹¹C-methyl-methimine (MET).

Η ΙΜΤ προσλαμβάνεται στον εγκέφαλο μέσω στερεοεπιλεκτικών, ενεργών συστημάτων μεταφοράς. Αυτά τα συστήματα περιλαμβάνουν την μεταφορά διαμέσου και των δυο συστημάτων και του ΑΕΦ και της κυτταρικής μεμβράνης. Η ΙΜΤ δεν ενσωματώνεται στις κυτταρικές πρωτεΐνες, ωστόσο όμως υπάρχει συσχέτιση της πρόσληψης του με την φάση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού των κυττάρων, τουλάχιστον στις κυτταρικές καλλιέργειες ανθρωπίνων γλοιωμάτων³⁰⁵.

Ο ρόλος της ΙΜΤ στην μη επεμβατική αξιολόγηση του βαθμού κακοήθειας του όγκου και στην πρόβλεψη της πρόγνωσης έχει ερευνηθεί. Ο Schmidt και οι συνεργάτες του, ερεύνησαν τα αρχεία ασθενών που εξετάστηκαν με IMT-SPECT σε χρονική περίοδο 10 ετών και δεν παρατήρησαν καμία συσχέτιση μεταξύ του λόγου T/N και της ιστολογικής εξέτασης ή επιβίωσης των ασθενών³⁰⁶. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά του Weber και των συνεργατών του, οι οποίοι σε μια μελέτη 114 ασθενών δεν είναι σε θέση να διαφοροποιήσουν τον βαθμό κακοήθειας του όγκου με βάση την πρόσληψη της IMT³⁰⁷. Ωστόσο, η σημαντική πρόσληψη του ραδιοϊχνηθέτη μετά από την χειρουργική αφαίρεση του όγκου βρέθηκε ότι αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, υπονοώντας την συμβολή της IMT, ως δείκτη υπολειπόμενου όγκου.

Αρκετές συγκρίσεις του ΙΜΤ SPECT με το FDG PET έχουν επίσης πραγματοποιηθεί. Ο Weber και οι συνεργάτες του σε μια μελέτη με 19 ασθενείς ανέδειξαν το IMT-SPECT πιο αξιόπιστο από το FDG PET στην ανίχνευση του όγκου 69 με μικρότερη μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών και καλύτερη σκιαγράφηση των ορίων του όγκου. Η πρόσληψη της ΙΜΤ όμως δεν συσχετίστηκε με τον βαθμό κακοήθειας του όγκου, ενώ παρατηρήθηκε συσχέτιση της πρόσληψης FDG με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου³⁰⁸. Ο Sasaki και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν το ²⁰¹Tl, τη MET και το FDG PET σε 23 ασθενείς με αστροκυτταρικούς όγκους. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους ανέδειξαν το ²⁰¹Tl σαν το καλύτερο ρ/φ για την αξιολόγηση της βαθμονόμησης της κακοήθειας, ενώ τη MET σαν το πιο αποτελεσματικό ρ/φ για τον καθορισμό των ορίων των αστροκυτταρικών όγκων³⁰⁹.

8.2.3.5. ¹¹¹Indium SPECT

Η σωματοστατίνη (SS) είναι ένα ενδογενές πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα, τα ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και τα αντιφλεγμονώδη κύτταρα³¹⁰. Η δράση της επιτυγχάνεται μέσω δέσμευση της σε έναν από τους 5 τύπους υποδοχέων σωματοστατίνης (SSTR1-SSTR5). Αυτοί οι υποδοχείς φυσιολογικά κατανέμονται στον εγκέφαλο, στην υπόφυση, στο πάγκρεας, στον θυρεοειδή, στο σπλήνα, στους νεφρούς, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στο αγγειακό σύστημα, στο περιφερικό νευρικό σύστημα και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος³¹¹. Η έκφραση των SSTRs είναι υψηλότερη σε καλώς διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους (NET). Επίσης οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) είναι μεταξύ αυτών που εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης. Ο υποδοχέας της σωματοστατίνης τύπου 2 είναι ο πιο έντονα εκφρασμένος υπότυπος, ακολουθούμενος από SSTRs 1 και 5, SSTR3 και SSTR4 ³¹².

Ήδη από το 1986, οι ερευνητές ασχολήθηκαν με την ανάδειξη των υποδοχέων SSR στους όγκους του εγκεφάλου. Μελέτες είχαν δείξει σχεδόν όλα τα μηνιγγιώματα³¹³ να εκφράζουν SSR, ενώ η έκφραση SSR στα γλοιώματα φάνηκε να εξαρτάται από τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, με τα γλοιώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας, όπως τα αστροκυττώματα να εκφράζουν SSR σε υψηλό ποσοστό (82%) ενώ στα γλοιοβλαστώματα η έκφρασης τους βρέθηκε να είναι σπάνια (2%)^{313–316}. Στις μέρες μας, ιδίως μετά την αναθεωρημένη ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ (WHO 2016), και την συμμετοχή μοριακών χαρακτηριστικών στην 70

ταξινόμηση τους υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον ανάδειξης SSTRA2 λόγω του ενδεχομένου χρήσης τους σαν στοχευμένη θεραπεία στα γλοιώματα. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με την έκφραση των SSTR2A στις διαφορετικές οντότητες των γλοιωμάτων, είναι εντόνως αντικρουόμενα^{314,317,318}. Ο Kiviniemi και οι συνεργάτες του³¹⁹, σε μία μελέτη με 184 γλοιώματα, που αποτελεί την πιο επεκταμένη βιβλιογραφικά μελέτη και στην οποία γίνεται επιπλέον εκτίμηση της ταξινόμησης όγκων κατά WHO 2016, ανέδειξαν θετική έκφραση SSTRA2 στο 79% των ολιγοδενδρογλοιωμάτων, στο 27% των αστροκυττωμάτων με ΙDH μετάλλαξη, στο 23% των αστροκυττωμάτων με φυσιολογική IDH και τέλος μόνο στο 13% των γλοιοβλαστωμάτων. Ως εκ τούτου, η απεικόνιση των SSTR2A στους όγκους εγκεφάλου και κυρίως στα ολιγοδενδρογλοιώματα θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την διάγνωση, την προγνωστική αξία και την στοχευμένη θεραπεία των ασθενών.

Υπάρχουν δύο κυρίως απεικονιστικές τεχνικές για την απεικόνιση των υποδοχέων σωματοστατίνης.

Η πιο συνηθισμένη τεχνική είναι το OctreoScan είτε με επίπεδες λήψεις είτε με τομογραφικές SPECT και SPECT/CT λήψεις, το οποίο χρησιμοποιεί τον ιχνηθέτη ¹¹¹In-DPTA-D-Phe-1- οκτρεοτίδιο, που δεσμεύεται κυρίως με τους SSTR2 και SSTR5 υποδοχείς^{311 231}.

Η νεώτερη απεικονιστική τεχνική ανίχνευσης των SSR, χρησιμοποιεί το Ga⁶⁸ το οποίο εκπέμπει ποζιτρόνια συνδεδεμένο με διάφορα ανάλογα σωματοστατίνης. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα, επισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης είναι Ga⁶⁸-DOTATOC, το Ga⁶⁸-DOTANOC και το Ga⁶⁸-DOTATATE^{320, 321}.

8.2.4. Ραδιοϊχνηθέτες για την απεικόνιση όγκων εγκέφαλου με τις τεχνικές ΡΕΤ

Οι πρώτες προσπάθειες απεικόνισης των όγκων στον εγκέφαλου μέσω της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) πραγματοποιήθηκε το 1951 από τους Wrenn και τους συναδέλφους του, πολύ κοντά με τον Brownell και το Sweet το 1953³²². Από τότε, αρκετοί ραδιοϊχνηθέτες και ραδιοφάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες.
Υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί των ραδιοϊχνηθετών που συμβάλλουν στην αναγνώριση των βασικών χαρακτηριστικών των όγκων εγκεφάλου 1) η μεταφορά τους μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και 2) η μεταβολική δραστηριότητα των καρκινικών κυττάρων. Τυπικά, ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με τον βαθμό διαφοροποίησης, αλλά για τους περισσότερους ιχνηθέτες, ο πρώτος μηχανισμός είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την πρόσληψη του ιχνηθέτη στον όγκο²³⁵.

Ωστόσο, δεν είναι δυνατή η χρήση μόνο ενός ιχνηθέτη ΡΕΤ για να ληφθούν όλες οι κλινικές αποφάσεις επειδή κάθε ιχνηθέτης έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα κυριότερα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στην ποζιτρονιακή τομογραφία είναι τα ακόλουθα :

8.2.4.1. Μεταβολισμός της γλυκόζης(¹⁸F-FDG)

H ¹⁸F-FDG, (2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoroglucose)-(¹⁸F-φθοροδεοξυγλυκόζη) είναι το πιο διαδεδομένο ΡΕΤ ρ/φ το οποίο αντικατοπτρίζει τον ρυθμό μεταβολισμού της γλυκόζης και αντιπροσωπεύει κοινά μονοπάτια της νευρο-χημικής δραστηριότητας του εγκεφάλου³²³. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η ¹⁸F-FDG εισέρχεται στα κύτταρα με τους ίδιους μεταφορείς γλυκόζης, όπως κα η ενδογενής γλυκόζη. Στην συνέχεια η ¹⁸F-FDG και η γλυκόζη φωσφοριλιώνονται με τη βοήθεια της εξοκινάσης. Σε αντίθεση με την 6-φωσφωρική γλυκόζη, το FDG-6-φωσφορικό, δεν αποτελεί ισομερές υπόστρωμα της 6-φωσφωρικής γλυκόζης με αποτέλεσμα να μην μπορεί να μεταβολιστεί περαιτέρω στο γλυκολυτικό μονοπάτι και να παγιδεύεται μέσα στα κύτταρα. Έτσι λοιπόν, η συγκέντρωση της ¹⁸F-FDG αυξάνεται σε όγκους υψηλής κακοήθειας³²⁴. Συνεπώς η ¹⁸F-FDG PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση των γλοιωμάτων υψηλής κακοήθειας λόγω θετικής συσχέτισης μεταξύ γλυκόλυσης και κακοήθειας³²⁵. Ωστόσο, λόγω του υψηλού μεταβολισμού της γλυκόζης που παρατηρείται στο φυσιολογικό εγκέφαλο ιστό (εγκεφαλικός φλοιός, βασικά γάγγλια και θάλαμος) και στο φλεγμονώδη ιστό (δηλ. μακροφάγα), η ταυτοποίηση του γλοιώματος σε αυτούς τους ιστούς καθίσταται δύσκολη. Έτσι η μειωμένη ευαισθησία της ¹⁸F-FDG PET στην ανίχνευση βλάβης αποτελεί σημαντικό περιορισμό για την εκτίμηση των γλοιωμάτων³²⁶. Αντιθέτως, η πρόσληψη της ¹⁸F-FDG στο πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ (PCNSL) είναι περίπου 2.5 φορές πιο

υψηλή από ότι η πρόσληψη στη φυσιολογική φαιά ουσία και για αυτό το λόγο η ¹⁸F-FDG PET είναι χρήσιμη για την διαφοροποίηση και την διάγνωση του PCNSL³²⁷.

8.2.4.2. Μεταβολισμός των αμινοξέων

Τα επισημασμένα αμινοξέα έχουν χρησιμοποιηθεί ως κατάλληλοι ΡΕΤ ραδιοϊχνηθέτες για τους εγκεφαλικούς όγκους, παίζοντας βασικό ρόλο στην εκτίμηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού^{328,329}. Διάφορα επισημασμένα αμινοξέα, όπως Lμεθυλο-¹¹C-μεθειονίνη (¹¹C-MET) και ανάλογα αρωματικών αμινοξέων όπως, ¹⁸Fφθοροαιθυλοτυροσίνη (¹⁸F-FET) και ¹⁸F-φθοριοντόπα (¹⁸F-FDOPA), έχουν προταθεί³³⁰⁻³³². Η ¹¹C-MET έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα γλοιώματα. Η παρουσία κυττάρων του γλοιώματος έχει επιβεβαιωθεί σε περιοχές με αυξημένη συγκέντρωση του ¹¹C-MET, παρά την απουσία ευρημάτων στο MRI και την απουσία πρόσληψης στο ¹⁸F-FDG PET. Η συσσώρευση της ¹¹C-MET έχει συσχετιστεί όχι μόνο με την πυκνότητα του μικροαγγειακού δικτύου και τον όγκο αίματος στους όγκους, αλλά επίσης και με επίπεδα έκφρασης μεταφορέων αμινοξέων σε αγγειακά ενδοθηλιακά και καρκινικά κύτταρα. Ως εκ τούτου, αυξημένη πρόσληψη ¹¹C-MET πέραν των όγκων, μπορεί να παρατηρηθεί σε φλεγμονή, έμφραγμα, αιμορραγία, με αποτέλεσμα αυτό να μας οδηγήσει ψευδώς θετικά ευρήματα³³³. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η πρόσληψη της ¹¹C-MET είναι υψηλή σε ολιγοδενδρογλοιώματα λόγω της υψηλής πυκνότητας κυττάρων και σε πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα, παρά το γεγονός ότι θεωρούνται ως γλοιώματα βαθμού Ι κατά WHO, λόγω της αυξημένης αγγείωσης και της αυξημένης πυκνότητας μεταφορέων στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα^{334,335}. Έτσι, η διάγνωση των γλοιωμάτων χρησιμοποιώντας μόνο ¹¹C-MET είναι δύσκολη.

Ένα από τα μειονεκτήματα της ¹¹C-MET είναι ότι ο βραχύς χρόνος ημίσειας ζωής της (20 λεπτά) περιορίζει τη χρήση της, σε κέντρα PET χωρίς κυκλοτρόνιο, καθιστώντας την έτσι λιγότερο χρήσιμη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Για αυτό τον λόγο αναπτύχθηκαν ρ/φ με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (110min)όπως το ¹⁸F-FET και το ¹⁸F-FDOPA^{331,336}. Η ¹⁸ F-FDOPA μπορεί να οριοθετήσει την έκταση του όγκου και να παρέχει εξαιρετική αντίθεση όγκου-προς υπόστρωμα, ωστόσο όμως έχει όμως μερικά μειονεκτήματα³³⁷. Επειδή παρατηρείται φυσιολογική

πρόσληψη της ¹⁸F-FDOPA στο ραβδωτό σώμα, τα όρια των όγκων δεν μπορούν εκτιμηθούν στην ανατομική περιοχή των βασικών γαγγλίων. Στην απεικόνιση με ¹⁸F-FET, λόγω της βραδύτερης νεφρικής απέκκρισης του ρ/φ, έχουν επιβεβαιωθεί ανιχνεύσιμες ποσότητες ιχνηθέτη στην αιματική ροή για μακρά περίοδο, γεγονός, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολία δ.δ. μεταξύ των αιμοφόρων αγγείων και των μεταβολικά ενεργών όγκων. Αντίθετα, η δυναμική απεικόνιση της ¹⁸F-FET PET μπορεί να είναι χρήσιμη στους εγκεφαλικούς όγκους και να συμβάλλει στην διαφοροποίηση μεταξύ χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτων³³⁸.

Τα τελευταία χρόνια, η trans-1-amino-3-¹⁸F-fluorocyclobu-tanecarboxylic acid (anti-¹⁸F-FACBC) αποτελεί πρόσφατο αναπτυχθέντα ιχνηθέτη PET που συσσωρεύεται μέσα στα κύτταρα μέσω ενός μεταφορέα αμινοξέων³³⁹. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση της anti-¹⁸F-FACBC ήταν υψηλή σε γλοιώματα και χαμηλή στους φυσιολογικούς ιστούς και φλεγμονώδεις περιοχές^{340,341}. Αναμένεται λοιπόν, ότι η anti-¹⁸F-FaCBC-PET μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διάγνωση χαμηλής και υψηλής κακοήθειας γλοιωμάτων.

8.2.4.3. Μεταβολισμός των νουκλεϊνικών οξέων

Η εκτίμηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι χρήσιμη για την θεραπευτική διαχείριση του ασθενούς καθώς επίσης και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Για αυτό τον λόγο ραδιοεπισημασμένα νουκλεοσίδια, όπως, το ανάλογο θυμιδίνης, 3-δεόξυ-3-φθόριο, 18-φθόροθυμιδίνη (¹⁸F-FLT) έχουν αναπτυχθεί³⁴². Η θυμιδίνη μεταφέρεται ταχέως μέσα στα κύτταρα μέσω του νουκλεοσιδικού μεταφορέα και φωσφορυλιώνεται από την θυμιδινική κινάση 1 (TK 1), πρωτεύων ένζυμο της σύνθεσης DNA, σε θυμιδινικά νουκλεοτίδια³⁴³. Έτσι, η ¹⁸F-FLT θεωρήθηκε χρήσιμος βιοδείκτης πολλαπλασιασμού των κυττάρων και η συσχέτιση του με τον δείκτη Ki-67 θεωρείται ισχυρή³⁴⁴. Επειδή, η συγκέντρωση της ¹⁸ F-FLT σε φυσιολογικό ιστό του εγκεφάλου είναι πολύ χαμηλή, παρέχει εξαιρετική αντίθεση όγκου προς το υπόστρωμα. Η συγκέντρωση της ¹⁸F-FLT σχετίζεται με την αγγειακή διαπερατότητα και την διαταραχή του ΑΕΦ. Επιπλέον, η συμβολή της ¹⁸F-FLT στην ανίχνευση των γλοιωμάτων, πρέπει να αξιολογηθεί σε περαιτέρω προοπτικές μελέτες. Ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα θεωρείται η 74 πρόσληψη της ¹⁸F-FLT σε ακτινική νέκρωση και σε διαταραχή του ΑΕΦ και κατά συνέπεια είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση αυτών νε λειτουργικού ιστού³²⁶.

Η 4'μεθυλ-¹¹C-θειοθυμιδίνη (¹¹C-4DST) είναι ένα πρόσφατα αναπτυγμένο ανάλογο θυμιδίνης, που συμβάλει στην απεικόνιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και ενσωματώνεται στο DNA³⁴⁵. Αναμένεται η ¹¹C-4DS να είναι ανώτερη από την ¹⁸F-FLT στην αξιολόγηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στην πρόβλεψη της πρόγνωσης με την πρόσληψη της 11^C- 4DST να αντανακλά όλη τη διαδικασία σύνθεσης του DNA και να κρίνεται χρήσιμη για την απεικόνιση των γλοιωμάτων³⁴⁶.

8.2.4.4. Εκτίμηση της υποξίας

Οι κακοήθεις όγκοι παρουσιάζουν ετερογένεια και χαρακτηρίζονται από υποξικές περιοχές (χαμηλότερη συγκέντρωση οξυγόνου) εξαιτίας της ανεπαρκούς παροχής αίματος που προκύπτει από τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και από την απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων του όγκου^{347,348}. Όταν η κυτταρική μάζα αυξάνει είτε από υπερπλασία είτε από υπερτροφία, το τοπικό μικροπεριβάλλον αλλάζει με ποικίλους τρόπους. Ένας από αυτούς είναι η αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου. Η μεταφορά του οξυγόνου μειώνεται σαν αποτέλεσμα της αύξησης των αποστάσεων διάχυσης μεταξύ των τριχοειδών και του κέντρου απ' όπου αυξάνεται η κυτταρική μάζα. Το φαινόμενο αυτό της έλλειψης οξυγόνου ονομάζεται υποξία και όταν γίνεται αντιληπτό από τα κύτταρα ενεργοποιούνται διάφοροι μοριακοί μηχανισμοί για την καταπολέμηση του προβλήματος. Η υποξία προωθεί τη νεοαγγείωση μέσω διαφόρων μοριακών σημάτων και μπορεί να οδηγήσει στην περιφερική ανάπτυξη ενός όγκου με αποτέλεσμα την εξέλιξη του όγκου και την αντίσταση στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία³⁴⁹⁻³⁵¹.

Ένας από τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους ιχνηθέτες PET για την μοριακή απεικόνιση της υποξίας είναι η ¹⁸F-φθόριο-μισονιδαζόλη (¹⁸F-FMISO), το οποίο είναι ένα παράγωγο νιτρομιδαζόλης που παγιδεύεται αποκλειστικά σε υποξικά κύτταρα^{352,353}.

Σε κυτταρικό περιβάλλον με υψηλή μερική πίεση οξυγόνου (νορμοξικός ιστός), οι ελεύθερες ρίζες μειώνονται στις μητρικές ενώσεις πριν από οποιαδήποτε άλλη αντίδραση. Σε περιβάλλον υποξίας οι ελεύθερες ρίζες παραμένουν αρκετό χρονικό διάστημα για να αντιδράσουν με άλλα ηλεκτρόνια εντός των κυττάρων και να σχηματίσουν το προϊόν μείωσης των δύο ηλεκτρονίων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία ενδοκυτταρικών μακρομορίων, εντός των οποίων παγιδεύεται ο ιχνηθέτης στο υποξικό περιβάλλον και παρέχει σημαντική αντίθεση μεταξύ υποξικών και νορμοξικών περιοχών³⁵⁴.

Ο MiyaKe και οι συνεργάτες του παρατήρησαν υψηλή συγκέντρωση της ¹⁸F FMISO σε γλοιώματα βαθμού IV κατά WHO αλλά όχι σε γλοιώματα βαθμού ΙΙ και ΙΙΙ και διαφοροποίησαν τα γλοιώματα βαθμού κακοήθειας ΙV από τα γλοιώματα βαθμού ΙΙ και ΙΙΙ³⁵⁵. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συμβατά με άλλες πρόσφατες μελέτες, στις οποίες ο όγκος και η ένταση της υποξίας σε γλοιώματα βαθμού ΙV κατά WHO πριν από την ακτινοθεραπεία, συσχετίστηκαν σημαντικά με μικρότερο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου και με μικρότερη επιβίωση³⁵⁶. Λόγω των βιολογικών δεσμών μεταξύ της υποξίας και της επαγόμενης από τον όγκο αγγειογένεσης, η πρόσληψη της ¹⁸F-FMISO φάνηκε να συνδέεται σημαντικά με την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) στους όγκους και με την δυνατότητα χρήσης της ως βιοδείκτη αντινεοπλασματικής θεραπείας (αναστολείς αγγειογένεσης) σε νέα περιστατικά κακοήθων όγκων³⁵⁶. Επιπλέον, επειδή οι υποξικές περιοχές συσχετίζονται με αντίσταση τόσο στη χημειοθεραπεία όσο και στην ακτινοθεραπεία, η ¹⁸F-FMISO, PET απεικόνιση αναμένεται να είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της θεραπείας των γλοιωμάτων. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό λόγο στόχου προς υπόστρωμα και την αργή πρόσληψη του ρ/φ στους κακοήθεις ιστούς, η χρήση της ¹⁸F-FMISO είναι περιορισμένη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Άλλοι ιχνηθέτες εκτίμησης της υποξίας είναι η ¹⁸F-FAZA και η ⁶⁴Cu-ATSM. Περαιτέρω μελέτη αυτών των ιχνηθετών θα ήταν πολύτιμη για την πρόγνωση ασθενών με γλοίωμα.

8.2.5. Ενδείξεις της SPECT τεχνικής στους όγκους εγκέφαλου

Πίνακας 4 Ενδείξεις για την χρήση του PET/SPECT στα γλοιώματα

- Πρόγνωση
- Εντόπιση της κατάλληλης για βιοψία ανατομικής περιοχής (κατευθυνόμενη βιοψία)
- προεγχειρητική χαρτογράφηση των κρίσιμων (eloquent) περιοχών του εγκεφάλου
- Διαφορική διάγνωση υποτροπής του όγκου από ακτινική νέκρωση
- Ανίχνευση της διαφοροποίησης του όγκου σε μεγαλύτερου βαθμού κακοήθειας
- Παρακολούθηση θεραπείας

Ο πίνακας 4 αναφέρει τις ενδείξεις της SPECT μεθόδου όσον αφορά την απεικόνιση των όγκων του εγκεφάλου. Οι ενδείξεις της κλινικής εφαρμογής της SPECT τεχνικής στους όγκους του εγκεφάλου είναι παρόμοιες με αυτές της PET, με την διαφορά ότι η SPECT τεχνική, όσον αφορά την σταδιοποίηση και την μεταβολική χαρτογράφηση των γλοιωμάτων είναι λιγότερο σημαντική συγκριτικά με την PET τεχνική^{229,309,357,358}.

Οι απεικονιστικές τεχνικές που μελετάνε μεταβολικές διεργασίες (functional imaging studies) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εφόσον, οι συμβατικές απεικονιστικές τεχνικές αποτύχουν να διεξάγουν αξιόπιστα αποτελέσματα ή αποδειχθούν ότι δεν είναι τόσο ευαίσθητες. Τυπικές τέτοιες καταστάσεις είναι η ανίχνευση υποτροπής ή υπολειπόμενου όγκου και η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στης θεραπείας. Επιπλέον η λειτουργική MT (functional MRI) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τον μεταβολικό χαρακτηρισμό των όγκων, την αξιολόγηση της αγγειακής διαπερατότητας των αγγείων, του όγκου αίματος και της διάχυσης των ιστών^{359,360}.

Επίσης είναι πολύ σημαντικό να γίνεται συσχέτιση της κατανομής του ιχνηθέτη της SPECT (ή PET) τεχνικής με τις αντίστοιχες εικόνες από την MT. Για να καταστεί δυνατή η σωστή ερμηνεία των εικόνων θα πρέπει μεταβολικές αλλαγές που οφείλονται σε προηγηθείσες μεταβολικές επεμβάσεις ή ογκολογικές θεραπείες να λαμβάνονται υπόψη.

Επιπλέον, ο πίνακας 5 παρουσιάζει τους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη του ιχνηθέτη και κατ΄ επέκταση την απεικόνιση των όγκων.

Πίνακας 5 *Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόσληψη των ραδιοφαρμάκων*

- Μέγεθος βλάβης υποεκτίμηση δραστηριότητας των μικρών όγκων λόγω του φαινομένου μερικού όγκου
- Αυξημένη κυτταροβρίθεια, πχ στο ολιγοδενδρογλοίωμα παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη
- Περιοχές χαμηλής αιμάτωσης ή νέκρωσης είναι φωτοπενικές
- Η διαταραχή του ΑΕΦ επηρεάζει την πρόσληψη
- Η μεταβολική παγίδευση (FDG) και τα συστήματα ενεργούς μεταφοράς (αμινοξέα, ²⁰¹Tl) αυξάνουν την πρόσληψη
- Η παθητική διάχυση είναι σημαντική σε μερικούς ιχνηθέτες (MIBI)
- Ανταγωνιστικά υποστρώματα στο αίμα μειώνουν την πρόσληψη- συνιστάται νηστεία πριν την χορήγηση
- Τα στεροειδή μειώνουν την πρόσληψη των αμινοξέων, του ²⁰¹ΤΙ και γενικά το μεταβολισμό της γλυκόζης στον εγκέφαλο

8.2.5.1. Διάγνωση και βαθμονόμηση των γλοιωμάτων-Σταδιοποίηση

Διάφορες μελέτες έχουν εκτιμήσει το βαθμό κακοήθειας του όγκου χρησιμοποιώντας το λόγο T/N και παρατήρησαν ότι η υψηλότερη τιμή του λόγου T/N σχετίζεται με νεοπλασία μεγαλύτερου βαθμού κακοήθειας^{272,275,276}. Η SPECT τεχνική λοιπόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την βαθμονόμηση των όγκων εγκεφάλου. Πολυάριθμες μελέτες και διάφοροι ιχνηθέτες (Tl²⁰¹, IMT, Tc^{99m}-mibi, Tc^{99m}-Tf) έχουν χρησιμοποιηθεί για αυτόν τον σκοπό, ωστόσο όμως έχει παρατηρηθεί μεγάλη αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα σε ποικιλία όγκων και σε μη κακοήθεις νοσολογικές οντότητες^{229,309}.

Ο Black²⁴⁷ και οι συνεργάτες του καθώς επίσης ο Slizofski και οι συνεργάτες του²⁵¹ παρατήρησαν ότι ο ιχνηθέτης του Tl²⁰¹ με λόγο T/N >1,5 στις πρώιμες εικόνες συσχετίζεται με υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκο, ενώ ο λόγος T/N <1,5 υποδηλώνει είτε καλώς διαφοροποιημένο αστροκύττωμα ή καλοήθη κύστη,

Ο Petrovic και οι συνεργάτες χρησιμοποιώντας το ογκόφιλο ρ/φ Tc^{99m}-mibi διέκριναν τους καλοήθεις όγκους εγκεφάλου από τους κακοήθεις με 67% ευαισθησία, 75% ειδικότητα και 70% διαγνωστική ακρίβεια²⁷⁷

Ο Sasaki και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν το ²⁰¹Tl, τη MET και το FDG PET σε 23 ασθενείς με αστροκυτταρικούς όγκους. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους ανέδειξαν το ²⁰¹Tl σαν το καλύτερο ρ/φ για την αξιολόγηση της βαθμονόμησης της κακοήθειας, ενώ τη MET σαν το πιο αποτελεσματικό ρ/φ για τον καθορισμό των ορίων των αστροκυτταρικών όγκων³⁰⁹

8.2.5.2. Παρακολούθηση-Επανασταδιοποίηση-Υπότροπη

Η SPECT τεχνική τόσο με την χρήση του Tl²⁰¹, όσο και με του Tc^{99m}-sestamibi δεν φαίνεται να παρουσιάζει αποτελέσματα συγκρίσιμα της PET τεχνικής όσον αφορά την παρακολούθηση ασθενών με γλοιώματα.

Από τα διάφορα ρ/φ της SPECT τεχνικής κυρίως, η ΙΜΤ παρουσιάζει πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα και φαίνεται ικανή να απεικονίσει σαφώς την υποτροπή γλοιωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας και ικανοποιητικά (ευαισθησία 84%) την υποτροπή γλοιωμάτων χαμηλού βαθμού κακοήθειας³⁶¹.

Ο Henze και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι η IMT-SPECT αναδείχθηκε ανώτερη της FDG-PET και του Tc^{99m}-sestamibi SPECT όσον αφορά την ανάδειξη υποτροπής γλοιωμάτων χαμηλού βαθμού κακοήθειας³⁶². Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη με 201 ασθενείς ο Prigent και οι συνεργάτες του, παρατήρησαν την ικανότητα του Tc^{99m}-sestamibi στην ανίχνευση του υποτροπιάζοντος όγκου με 90% ευαισθησία, 91.5% ειδικότητα και 90.5% διαγνωστική ακρίβεια²⁷⁸.

8.2.5.3. Πρόγνωση

Είναι γνωστό ότι οι κακοήθεις όγκοι παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα μιτοχονδρίων και αυξημένα ηλεκτρικά διαμεμβρανικά δυναμικά²⁶⁷. Η συμβολή του Τc^{99m}-sestamibi SPECT στην εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας του όγκου εγκεφάλου

έχει μελετηθεί και βρέθηκε ότι η υψηλότερη τιμή του λόγου Τ/Ν σχετίζεται με νεοπλασία μεγαλύτερου βαθμού κακοήθειας^{272,275,276}. Επίσης η σημαντική συσχέτιση μεταξύ του λόγου Τ/Ν του ρ/φ Tc^{99m} MIBI και της επιβίωσης των ασθενών καθιστά το MIBI χρήσιμο δείκτη για την πρόβλεψη της πρόγνωσης των ασθενών²⁷⁹. Έτσι λοιπόν ο Fan YX και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι ο υψηλότερος λόγος T/N συσχετίζεται με μικρότερο χρονικό διάστημα επιβίωσης των ασθενών²⁸⁰.

Η ΙΜΤ μπορεί να παρουσιάσει σημαντική πρόσληψη σε υπολειπόμενο όγκο εγκεφάλου μετά από προσπάθεια ολικής χειρουργικής αφαίρεσης του²²⁹. Παρόλο που η πρόσληψη της ΙΜΤ δεν συσχετίζεται με την βαθμονόμηση του όγκου, ωστόσο όμως η πρόσληψη της σε προηγηθείσα χειρουργική εκτομή γλοιωμάτων σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση³⁰⁷.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός της μελέτης

Η ακριβής διάγνωση, η σταδιοποίηση και η βαθμονόμηση (grading) των όγκων του εγκεφάλου, είναι καθοριστικής σημασίας για την βέλτιστη και εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με κακοήθεια εγκεφάλου. Ο τομέας της Νευροαπεικόνισης συμβάλλει ουσιωδώς ως προς αυτήν την κατεύθυνση, παρέχοντας με μη επεμβατικό τρόπο σημαντικές πληροφορίες που αφορούν τόσο την εντόπιση και τον χαρακτηρισμό ενός όγκου, όσο και την μετά την θεραπεία παρακολούθηση των ασθενών⁵⁴. Σταθερό όμως κριτήριο για την βαθμονόμηση ενός όγκου (grading) είναι η ιστοπαθολογική εκτίμηση του, η οποία όμως ενέχει περιορισμούς³⁶³, ιδιαίτερα στην περίπτωση της στερεοτακτικής βιοψίας³⁶⁴.

Η εξελιγμένη τεχνική Μαγνητικής τομογραφίας, η ΜΤ αιματικής διήθησης, πιθανότατα συμβάλλει στην εκτίμηση της διαβάθμισης των όγκων και δρα συμπληρωματικά με την ιστολογική εξέταση. Επίσης η συμβολή του SPECT εγκεφάλου με την χρήση του ογκόφιλου ρ/φ Tc^{99m}-Tetrofosmin, αποτελεί αντικείμενο έρευνας των τελευταίων χρόνων με στόχο τον χαρακτηρισμό των κακοήθων γλοιωμάτων και την βαθμονόμηση τους σε όγκους χαμηλού ή υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Η παρούσα μελέτη έχει ως ερευνητικό στόχο να διερευνήσει τον ρόλο του SPECT εγκεφάλου με την χρήση του ογκόφιλου ρ/φ Tc^{99m}-tetrofosmin στην προεγχειρητική διάγνωση και βαθμονόμηση των όγκων του εγκεφάλου συγκριτικά με την τεχνική αιματικής διήθησης της MT(perfusion MRI). Συγκεκριμένα έχει ως στόχο να συσχετίσει τις τιμές του δείκτη T/N του Tc^{99m} –TF SPECT εγκεφάλου και του δείκτη rCBV της MT αιματικής διήθησης με τον βαθμό κακοήθειας των υπό μελέτη όγκων και επιπλέον να καθιερώσει και στις δύο απεικονιστικές τεχνικές, SPECT και Perfusion-MRI το κατώφλι τιμών (T/N ratio και r CBV ratio) με στόχο την διάκριση των γλοιωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας από τα γλοιώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας.

2. Υλικό και μέθοδος

Σε χρονικό διάστημα έξι χρόνων (2008-2014) τριάντα έξι ασθενείς (19 άντρες, 17 γυναίκες) με κλινική υποψία όγκου εγκεφάλου συμμετείχαν στην μελέτη. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με την χρήση του ρ/φ Tc^{99m}-tetrofosmin και σε τεχνική αιματικής διήθησης της MT σε διάστημα 2 ημερών. Σε διάστημα 1 εβδομάδας οι ασθενείς υποβλήθηκαν είτε σε χειρουργική αφαίρεση όλης της βλάβης, είτε σε στερεοτακτική βιοψία. 15/36 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολική χειρουργική εκτομή του όγκου ενώ 21/36 ασθενείς υποβλήθηκαν σε κατευθυνόμενη στερεοτακτική βιοψία. Η τελική διάγνωση βασίστηκε στην παθολογοανατομική αξιολόγηση του παρασκευάσματος, η οποία αποτέλεσε και την μέθοδο αναφοράς για τον ακριβή χαρακτηρισμό και την βαθμονόμηση της κακοήθειας. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έγγραφο ενημέρωσης και συγκατάθεσης για την συμμετοχή τους στην μελέτη.

Ο πίνακας 6 παρουσιάζει τα δημογραφικά, κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη. Το δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε, περιλάμβανε 22 ασθενείς με υψηλής κακοήθειας γλοιώματα, [15 γλοιοβλαστώματα (grade VI), 7 αναπλαστικά αστροκυττώματα (grade III)] και 14 ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα (αστροκυττώματα-grade II). Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια αναλογία σε γυναίκες και άντρες, 45.5% και 42.9%, αντίστοιχα και ήταν συγκρίσιμος ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών (62.18±13.7 vs. 53.7±19.8 χρόνια, αντίστοιχα, p =.14).

2.1.^{99m} Tc-Tetrofosmin SPECT

Για το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως (iv) στους ασθενείς 925mBq (25mCi) Tc^{99m}tetrofosmin Ελήφθησαν τομογραφικές εικόνες 20-25min μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του ρ/φ με την χρήση δικέφαλης τομογραφικής γ-κάμερας (optima NX, GE Medical system), εξοπλισμένης με χαμηλής ενέργειαςυψηλής διακριτικής ικανότητας κατευθυντήρα παραλλήλων οπών [Low Energy High Reslution (LEHR)]. Χρησιμοποιήθηκε μήτρα ανάλυσης (matrix) 128×128 pixel, σε τροχιά 360°, με βήμα περιστροφής 3° (120 λήψεις) και χρόνος δεδομένων 30 83 δευτερόλεπτα ανά λήψη. Η τρισδιάστατη ανασύνθεση της απεικόνισης πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία φιλτραρισμένης οπισθοπροβολής (filtered backprojection), με χρήση φίλτρου Butterworth (κατώφλι αποκοπής συχνότητας Nyquist =0.25 και βαθμός προσέγγισης = 5).

Ποιοτική και ημιποσοτική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε ειδικό σταθμό επεξεργασίας Xeleris version 3, ξεχωριστά από δύο έμπειρους Πυρηνικούς Ιατρούς (MN,ΣK) και αποφασίστηκε η συνδρομή ενός τρίτου σε περίπτωση διαφωνίας.

Η ποιοτική ανάλυση βασίστηκε στην οπτική εκτίμηση της συγκέντρωσης του ρ/φ στην πάσχουσα ανατομική περιοχή του εγκεφάλου και στους τρεις άξονες (στεφανιαίο, οβελιαίο, εγκάρσιο). Η αυξημένη συγκέντρωση του ρ/φ στην ανατομική περιοχή του εγκεφάλου που υπήρχε η βλάβη συγκρίθηκε με την ακριβώς αντίστοιχη φυσιολογική περιοχή του εγκεφάλου στο αντίθετο εγκεφαλικό ημισφαίριο και θεωρήθηκε ως παθολογικό εύρημα.

Η ημιποσοτική ανάλυση της βλάβης βασίστηκε στη λήψη των περιοχών ενδιαφέροντος [regions of interest, (ROIs method)]. Ελήφθησαν, κυκλικές περιοχές ενδιαφέροντος στην περιοχή της βλάβης στην τομή με την υψηλότερη πρόσληψη του ρ/φ και υπολογίσθηκαν οι κρούσεις σε αυτήν την ανατομική περιοχή του εγκεφάλου καθώς επίσης και στην ακριβώς αντίστοιχη σε μέγεθος περιοχή (mirror), στην ίδια τομή στο αντίθετο εγκεφαλικό ημισφαίριο. Ο δείκτης tetrofosmin (T-index), υπολογίστηκε για κάθε ασθενή, διαιρώντας τον μέσο όρο των κρούσεων στην περιοχή του έγκεφάλου.

2.2. Μαγνητική τομογραφία – PW-MRI

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε MRI εγκεφάλου σε Μαγνητικό Τομογράφο ολόκληρου σώματος 1.5T (Vision/Sonata, Siemens/Erlangen), εξοπλισμένο με βαθμίδες υψηλής απόδοσης (Gradient strength: 40 mT/m, Slew rate: 200 mT/m/ms) και χρήση τυπικού κυλινδρικού πολωμένου πηνίου κεφαλής δύο καναλιών. Το πρωτόκολλο για τους όγκους του εγκεφάλου αποτελείται από τις ακόλουθες ακολουθίες: α) 3D T1-w MPRAGE (TR 1570/TE 1.73 ms, 1 mm³ /1 NEX/160 axial slices), β) T2-w TSE (TR/TE=5000/98 ms) με 4 mm εγκάρσιες τομές και γ) TSE-FLAIR (TR/TE/TI=9000/120/2600 ms) με 4mm εγκάρσιες και στεφανιαίες τομές.

Η T2*DSC-MRI εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας μία ακολουθία βαθμιδωτής ηχούς Gradient Echo Echo Planar Imaging (GREEPI) (TR/TE/FA: 1500ms/40ms/30, BW: 2442 Hz/pixel, Echo Spacing: 0.47 ms, Echo Planar Imaging factor: 64).

Χρησιμοποιήθηκε field of view (FOV) 192x192 mm² και μήτρα ανασυγκρότησης 64x64 pixels. Διεξήχθησαν είκοσι διαδοχικές τομές πάχους 4 mm και απόστασης 1,5 mm μεταξύ τους σε ένα λοξό εγκάρσιο επίπεδο που κάλυπτε ολόκληρο τον εγκέφαλο.

Η ακολουθία επαναλήφθηκε κάθε 1,5 sec για συνολικό χρόνο 1min και 20 sec, επιτυγχάνοντας έτσι 50 δυναμικές εικόνες με χρόνο 1,5 sec για κάθε μία από τις είκοσι ανατομικές τομές. Αμέσως μετά το τέλος της πέμπτης δυναμικής απόκτησης, εγχύθηκε ταχέως 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους της γαδοβουτρόλης (Gadovist, Schering AG, Germany) μέσω ενός καθετήρα που εισήχθη στην βασιλική φλέβα με ρυθμό έγχυσης 4 ml/sec και αμέσως μετά ακολούθησε bolus χορήγηση 15 ml φυσιολογικού ορού με τον ίδιο ρυθμό έγχυσης. Οι 3DT1-w (post contrast) εικόνες, ελήφθησαν μετά την απόκτηση των δεδομένων της αιματικής διήθησης.

Η επεξεργασία των δεδομένων της αιματικής διήθησης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας πρότυπο λογισμικό που παρέχεται από τον κατασκευαστή. Η τεχνική της αιματικής διήθησης DSC-MRI βασίστηκε σε ένα πρότυπο φαρμακοκινητικό μοντέλο με υπολογισμό της λειτουργίας αρτηριακής εισόδου (AIF) και μια μέθοδο αποσυνέλιξης βασιζόμενη σε έναν αλγόριθμο διάσπασης τιμής (Singular Value Decomposition, SVD). Ο AIF υπολογίστηκε με τον ορισμό μιας μεγάλης αρτηρίας (συνήθως της MEA) και οι παραμετρικοί χάρτες του όγκου του εγκεφαλικού αίματος (CBV) δημιουργήθηκαν αυτόματα. Οι τιμές CBV μετρήθηκαν με την μέθοδο των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) στις περιοχές του όγκου με την υψηλότερη αγγείωση και στην αντίπλευρη φυσιολογική περιοχή της λευκής ουσίας (NAWM). Προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η αναπαραγωγικότητα ελήφθησαν τρεις μετρήσεις CBV από τον κάθε ερευνητή στην περιοχή του όγκου και στην αντίπλευρη φυσιολογική περιοχή της λευκής ουσίας, οι οποίες στη συνέχεια υπολογίστηκαν κατά μέσον όρο. Όλα τα ROIS ήταν όμοια σε μέγεθος (ακτίνα 2 mm) και τοποθετήθηκαν στην αιχμή της συγκέντρωσης της παραμαγνητικής ουσίας στις εικόνες GRE-EPI, οι οποίες δείχνουν καλύτερα τα αγγεία και συνεπώς οι αγγειακές δομές αποκλείστηκαν.

Οι εικόνες T2-w χρησιμοποιήθηκαν επίσης για σύγκριση με τις εικόνες GRE-EPI για να εξασφαλιστεί ότι τυχόν αλλοιώσεις λευκής ουσίας δεν συμπεριλήφθηκαν στα ROIs. Από τις εικόνες GRE-EPI τα ROIs μεταφέρθηκαν αυτόματα στους χάρτες CBV χρησιμοποιώντας ειδικό λογισμικό (MRIcro medical viewer). Τα ROIs τοποθετήθηκαν στις ίδιες εγκάρσιες τομές και θέσεις με τα αντίστοιχα του ^{99m}TcTF SPECT, όπως περιγράφηκε προηγουμένως.

Οι μετρήσεις της αιμάτωσης διεξήχθησαν από τρεις έμπειρους ερευνητές (ΕΠ, ΔΚ και ΔΜ), οι οποίοι ανέπτυξαν κοινά κριτήρια και διαδικασίες για να διασφαλίσουν την σωστή τοποθέτηση πολλαπλών ROIs. Οι μετρήσεις CBV διεξήχθησαν ανεξάρτητα από κάθε ερευνητή με άριστη αξιοπιστία μεταξύ τους (συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης ICC = 0,95).

3. Στατιστική ανάλυση (tables)

Οι τιμές του δείκτη τετροφοσμίνης (T-index) και του λόγου του εγκεφαλικού αιματικού όγκου (rCBV ratio) δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία και το φύλο (για κάθε ομάδα βαθμονόμησης του όγκου; p>0.3). Ο βαθμός κανονικότητας των τιμών T-index και rCBV ratio εκτιμηθήκαν με την χρήση της μεθόδου Shapiro-Wilk. Οι διαφορές στις ομάδες βαθμονόμησης της κακοήθειας για κάθε μέτρηση αξιολογήθηκαν μέσω μονόδρομης ανάλυσης διακύμανσης και το μέγεθος επίδρασης των διαφορών στις ομάδες βαθμονόμησης του όγκου εκτιμήθηκε με το δείκτη d του Cohen. Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει την συσχέτιση μεταξύ των τιμών T-index και rCBV ratio τόσο μέσα σε κάθε ομάδα βαθμονόμησης του όγκου όσο και μεταξύ των διαφορετικών ομάδων. Τέλος, ανάλυση ROC (Receiver Operating Characteristic) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του κατωφλιού των τιμών του κάθε δείκτη με στόχο το βέλτιστο διαχωρισμό των ομάδων βαθμονόμησης του όγκου. Εξαιτίας του υψηλού κλινικού κόστους της μη (έγκαιρης) διάγνωσης ενός υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματος, τα μη διαγνωστικά περιστατικά της SPECT τεχνικής, θεωρήθηκαν σαν θετικά αποτελέσματα και συμπεριλήφθησαν στην τελική διαγνωστική αξία των τιμών για κάθε μέθοδο, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 7365. Οι στατιστικές αναλύσεις αξιολογήθηκαν σε επίπεδο σημαντικότητας 5% με το πακέτο IBM-SPSS.

4. Αποτελέσματα

Η παθολογοανατομική ανάλυση των δειγμάτων ανέδειξε 22 ασθενείς με υψηλής κακοήθειας γλοιώματα και 14 ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα.

Η εκτίμηση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων βασίστηκε σε ποιοτική εκτίμηση και ποσοστική ανάλυση. Βάσει της ποιοτικής εκτίμησης OI σπινθηρογραφικές εικόνες ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες: θετική για ύπαρξη εξεργασίας (πρόσληψη σε περιοχή πέραν των περιοχών με φυσιολογική πρόσληψη) και αρνητική μελέτη (χωρίς παθολογικά ευρήματα). Το Tc^{99m}tetrofosmin-SPECT εγκεφάλου αναδείχθηκε θετικό σε 31/36 ασθενείς με γλοίωμα (ποσοστό ανίχνευσης 86.1%) (εικόνες 3-6), ενώ αρνητική σπινθηρογραφική μελέτη παρατηρήθηκε σε 4/14 ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα (28.5%) και σε 1/22 ασθενείς με υψηλής κακοήθειας γλοιώματα (1.5%) και αυτό απέδωσε ολική κλινική απόδοση 86%. (εικόνες 7,8).

Η ποσοτική ανάλυση των σπινθηρογραφικών ευρημάτων βασίστηκε στο δείκτη Τετροφοσμίνης (T-Index). Ο T-Index, στις θετικές σπινθηρογραφικές μελέτες, κυμαίνονταν από 2.7 έως 11.8. Τα χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα ανέδειξαν τιμές T-index από 2.7 έως 6.2 (n=14) και τα υψηλής κακοήθειας γλοιώματα από 4.12 έως 11.8 F(1,29) = 28.87, p<.001, Cohen's d = 1.48 (πίνακας 8).

Η ποιοτική εκτίμηση των εικόνων της τεχνικής αιματικής διήθησης Μαγνητικής Τομογραφίας ανέδειξε σε όλους τους ασθενείς τις κακοήθεις εξεργασίες εγκεφάλου (ποσοστό ανίχνευσης 100%).

Κατά την ποσοτική ανάλυση των ευρημάτων της τεχνικής αιματικής διήθησης MT ο λόγος rCBV κυμαίνονταν από 0.87 έως 3.59 με τιμές rCBV για τα χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα από 0.87 έως 1.68 και για τα ψηλής κακοήθειας γλοιώματα από 1.5 έως 3.59, F(1,34) = 42.62, p < .001, Cohen's d = 1.49.

Οι κατανομές των λόγων rCBV και του δείκτη T-index δεν παρέκλιναν σημαντικά από την κανονικότητα (Shapiro-Wilk test: p>.1) και όπως αναμένονταν, διέφεραν σημαντικά σαν τρόπος βαθμονόμησης της κακοήθειας.

Η σύγκριση ανάμεσα στο rCBV ratio και στον T-index περιορίστηκε στα περιστατικά που είχαν έγκυρες τιμές δείκτη τετροφοσμίνης (n=31). Στις ομάδες του όγκου παρατηρήθηκε μέτριου βαθμού γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο μετρήσεις (r = .51, p<0.003), αλλά πιο προσεκτική μελέτη αποκάλυψε ότι αυτή η 87 συσχέτιση ήταν μεγαλύτερη λόγω των διαφορών των ομάδων και στις δύο μετρήσεις (πίνακας 9). Σε κάθε ομάδα η συσχέτιση ανάμεσα στις δύο μετρήσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντική (r < 0.1).

Η ROC ανάλυση εφαρμόστηκε και στις δύο παραμέτρους στο rCBV (n=36) και στο T-index (n=31) για να προσδιοριστεί το κατώφλι που θα διαχώριζε τους ασθενείς υψηλού νε χαμηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα (πίνακας 10). Ωστόσο όμως για να είναι έγκυρη η σύγκριση ανάμεσα στις δύο μεθόδους ο δείκτης ακριβείας υπολογίστηκε σε ολόκληρο το δείγμα (n=36).

Εξαιτίας του μεγάλου κλινικού κόστους που θα δημιουργούσε η αδυναμία διάγνωσης ενός υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκου, τα μη διαγνωστικά σπινθηρογραφικά αποτελέσματα θεωρήθηκαν, ως θετικά και συμπεριλήφθηκαν στον τελικό υπολογισμό της διαγνωστικής ακρίβειας για την κάθε μέθοδο. Η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε για το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου, κατώφλι Tindex 6.35, που διαχώρισε τα χαμηλού βαθμού κακοήθεις γλοιώματα από υψηλού βαθμού κακοήθειας με 82% ευαισθησία και 71% ειδικότητα. Αντίστοιχα για την μαγνητική τομογραφία της αιματικής διήθησης, κατώφλι rCBV αναδείχθηκε το 1.80 που διαχώρισε τα χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα από τα υψηλής κακοήθειας με 91% ευαισθησία και 100% ειδικότητα (πίνακες 7,11).

Συνδυάζοντας τις δύο απεικονιστικές μεθόδους, ούτως ώστε να θεωρηθούν θετικά (υψηλού βαθμού κακοήθειας) εκείνα τα περιστατικά που είχαν τιμές μεγαλύτερες του ορίου σε μία τουλάχιστον από τις μεθόδους, παρατηρήθηκε μικρή βελτίωση στην ευαισθησία 95% χωρίς να μειωθεί η ειδικότητα.

ID	Age	Gender	T-index	rCBV ratio	Diagnosis ²	Histology /
						Grading
1	51	male	4,21	2,44	S	Glioma G IV
2	53	female	6,65	3,59	В	Glioma G III
3	60	female	8,75	2,59	В	Glioma G IV
4	71	male	10,9	1,75	S	Glioma G IV
5	77	female	6,39	1,9	S	Glioma G III
6	57	male	8,15	2,75	В	Glioma G IV
7	50	male	11,8	2,88	В	Glioma G III
8	71	male	10,07	2,95	В	Glioma G IV
9	76	male	7,16	2,64	S	Glioma G IV
10	26	female	10,7	1,87	S	Glioma G III
11	64	female	10,28	2,71	В	Glioma G IV
12	40	male	1	1,61	В	Glioma G III
13	57	male	8,17	3,3	В	Glioma G III
14	57	female	4,75	2,18	В	Glioma G IV
15	63	female	7,48	1,5	В	Glioma G IV
16	55	male	4,12	1,78	В	Glioma G III
17	67	male	8,28	1,78	S	Glioma G IV
18	73	female	6,05	2,94	S	Glioma G IV
19	86	male	9,6	1,76	S	Glioma G IV
20	72	female	7	2,92	В	Glioma G IV
21	63	female	7,48	1,99	S	Glioma G IV
22	79	female	9,97	2,28	S	Glioma G IV
23	27	male	1	1,03	S	Glioma G II
24	25	female	1	0,95	S	Glioma G II
25	66	female	6,2	1,52	В	Glioma G II
26	65	female	3,45	1,22	В	Glioma G II
27	70	male	4,65	1,68	В	Glioma G II
28	59	male	4,06	1,2	S	Glioma G II
29	80	male	2,8	1,61	В	Glioma G II
30	67	male	1	1,15	В	Glioma G II
31	52	male	2,72	1,21	В	Glioma G II
32	61	male	6,09	1,26	В	Glioma G II
33	53	female	3,45	0,87	S	Glioma G II
34	75	female	3	1,41	В	Glioma G II
35	23	female	¹	1,12	S	Glioma G II
36	29	female	2,85	1,56	В	Glioma G II

Πίνακας 6 : Κλινικά, δημογραφικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

¹Ραδιοφάρμακο μη ανιχνεύσιμο ; ²Βαθμονόμηση όγκου βασισμένη στην ιστοπαθολογική εκτίμηση δείγματος μέσω χειρουργικής αφαίρεσης δείγματος (S) ή μέσω στερεοτακτικής βιοψίας δείγματος (B); G= βαθμονόμηση

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
rCBV	91	100	100	88
SPECT	82	71	82	71
rCBV or SPECT	95	100	100	93
rCBV and SPECT	76	100	100	67

Πίνακας 7 : Διαγνωστική ακρίβεια των δεικτών SPECT και rCBV.

Σημείωση: Υπολογίστηκε σε ολόκληρο το δείγμα, cut off τιμές; T-Index = 6,35, r CBV ratio = 1,80



Πίνακας 8 : Θηκόγραμμα των τιμών του SPECT (T-index; δεξιό τμήμα του πίνακα) και των σχετικών τιμών rCBV (αριστερό τμήμα του πίνακα) των ομάδων βαθμονόμησης του όγκου. Τα κυτία υποδεικνύουν το εύρος διασποράς των τιμών. Συνολικά, οι διαφορές των ομάδων του όγκου ήταν παρόμοιες σε όλους τους δείκτες όπως αντικατοπτρίζονται στις τιμές του δείκτη μεγέθους επίδρασης (d = 1.48 and 1.49, αντίστοιχα).



Πίνακας 9 : Τα διαγράμματα διασποράς απεικονίζουν τη σχέση μεταξύ των τιμών των μετρήσεων SPECT (δείκτης T index) και των τιμών του λόγου rCBV μεταξύ των ασθενών με χαμηλό βαθμό κακοήθειας όγκο (τρίγωνα / διακεκομμένη γραμμή παλινδρόμησης) και των ασθενών με όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας (κύκλοι / συμπαγής γραμμή παλινδρόμησης). R2 = 0.26 σε ομάδες (N = 31).



Πίνακας 10 : Σύγκριση των καμπύλων της ανάλυσης ROC στον διαχωρισμό υψηλού από χαμηλού βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτων βασιζόμενη ή στον λόγο rCBV (Area Under the Curve [AUC] = 0.982, SE = 0.017, p < 0.001) ή στις τιμές του δείκτη T-index (AUC = 0.952, SE = 0.035, p < 0.001).

	Biopsy						
	Low			High			
	Low (TN)	High (FP)	Inconclusive	Low (FN)	High (TP)	Inconclusive	
rCBV	14	0	0	2	20	0	
SPECT	10	0	4	4	17	1	
rCBV or SPECT	14	0	-	1	21	-	
rCBV and SPECT	10	0	4	5	16	1	

Πίνακας 11 : Συχνότητα εμφάνισης θετικών, αρνητικών, μη διαγνωστικών SPECT και rCBV αποτελεσμάτων ενάντια στην ιστοπαθολογική διάγνωση.

Συντομεύσεις: ΤΝ=αληθώς αρνητικά, ΤΡ=αληθώς θετικά, FN:ψευδώς αρνητικά, FP=ψευδώς θετικά.

ΕΙΚΟΝΕΣ



Εικόνα 3 : 63 ετών γυναίκα με γλοιοβλάστωμα. Α) Η ακολουθία T1w-MPRAGE μετά την χορήγηση ΠΟ, αναδεικνύει ανομοιογενώς αυξημένο σήμα στον δεξιό κροταφικό λοβό με αύξηση του σήματος στον συμπαγή ιστό και με κεντρικές νεκρωτικές περιοχές. Β) Η τιμή rCBV είναι πολύ υψηλή στον συμπαγή τμήμα του όγκου (κόκκινο χρώμα στο χάρτη rCBV) με μέσο όρο τιμή 1.99, λόγω της έντονης αγγειοβρίθειας. C) Το Tc^{99m}-TF SPECT έδειξε αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στην δεξιά κροταφική περιοχή με τιμή T-index 7.48.



Εικόνα 4 : 66 ετών γυναίκα με χαμηλού βαθμού κακοήθειας αστροκύττωμα. Α) Η ακολουθία T1w-MPRAGE μετά την χορήγηση ΠΟ, αναδεικνύει ανώμαλη, αυξημένου σήματος χωροκατακτητική εξεργασία στην αριστερή βρεγματική περιοχή που προκαλεί πιεστικά φαινόμενα στο τρίγωνο της αριστερής πλάγιας κοιλίας. Β) Η μέση τιμή rCBV της βλάβης (μπλε σχήμα στο χάρτη rCBV) είναι 1.52. C) Το Tc^{99m}-TF SPECT αναδεικνύει αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στην αριστερή βρεγματική περιοχή με τιμή T-index 6.2.



Εικόνα 5 : 70 ετών άντρας με χαμηλού βαθμού κακοήθειας αστροκύττωμα. Α) Η ακολουθία T1w-MPRAGE μετά την χορήγηση ΠΟ, αναδεικνύει χωροκατακτητική εξεργασία στον δεξιό ινιακό λοβό με κεντρική κυστική αναλογία, με αύξηση του σήματος στην περιφέρεια της βλάβης και με πιεστικά φαινόμενα επί του δεξιού ινιακού κέρατος. Β) Η μέση τιμή rCBV της περιοχής του όγκου που παρουσιάζει αυξημένο σήμα είναι (μπλε σχήμα στο χάρτη rCBV) 1.68. C) Το Tc^{99m}-TF SPECT έδειξε αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στην δεξιά ινιακή περιοχή με τιμή T-index 4.65.



Εικόνα 6 : 57 ετών γυναίκα με γλοιοβλάστωμα. Α) Η T1w-MPRAGE ακολουθία μετά την χορήγηση ΠΟ, αναδεικνύει μεγάλη, λοβώδη, χωροκατακτητική εξεργασία με ανομοιογενώς, αυξημένο σήμα στον δεξιό μετωπιαίο λοβό, με αύξηση σήματος στον συμπαγή ιστό και μικρές νεκρωτικές περιοχές που περιβάλλονται από εκτεταμένο περιεστιακό οίδημα, με μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής προς τα αριστερά. Β) Η τιμή rCBV είναι πολύ υψηλή στον συμπαγή τμήμα του όγκου (κόκκινο χρώμα στο χάρτη rCBV) με μέσο όρο 3.3, λόγω της μεγάλης αγγειοβρίθειας. C) Το Tc^{99m}-TF SPECT εγκεφάλου παρουσιάζει αυξημένη πρόσληψη του ρ/φ στον δεξιό μετωπιαίο λοβό με τιμή T-index 8.17.



Εικόνα 7 : 27 ετών άντρας με χαμηλού βαθμού κακοήθειας αστροκύττωμα. Α) Η ακολουθία T1w-MPRAGE μετά την χορήγηση ΠΟ, αναδεικνύει μικρή, οζώδης, αυξημένου σήματος εστία στον δεξιό άνω κροταφικό λοβό. Β) Η μέση τιμή rCBV της βλάβης αυξημένο σήμα (μπλε σχήμα στο χάρτη rCBV) είναι 1.03. C) Το Tc^{99m}-TF SPECT παρουσιάζει φυσιολογική πρόσληψη του ρ/φ στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους της βλάβης (<1cm).



Εικόνα 8 : 57 ετών γυναίκα με αναπλαστικό αστροκύττωμα. Α) Η ακολουθία T2w-TSE αποκαλύπτει χωροκατακτητική εξεργασία στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, που περιβάλλεται από εκτεταμένο περιεστιακό οίδημα, με μετατόπιση των δομών της μέσης γραμμής προς τα δεξιά. Β) Η βλάβη χαρακτηρίζεται από ανομοιογενώς αύξηση του σήματος στην ακολουθία T1w-MPRAGE, μετά την χορήγηση ΠΟ. C) Ο όγκος είναι εμφανής στους χάρτες της αιματικής διήθησης με τιμή rCBV 1.61. D) Το Tc^{99m}-TF SPECT εγκεφάλου δεν ανέδειξε παθολογική πρόσληψη του ρ/φ πιθανότατα λόγω του έντονου περιεστιακού οιδήματος.

5. Συζήτηση

Τα γλοιώματα αποτελούν την πιο συχνή νεοπλασία του εγκεφάλου και του ΚΝΣ και ποικίλλουν ως προς την βαθμονόμηση τους από τα χαμηλού βαθμού κακοήθειας έως τα υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα, με το γλοιοβλάστωμα (GBM) να έχει την χείριστη πρόγνωση. Ο διαχωρισμός του βαθμού κακοήθειας των γλοιωμάτων είναι υψίστης σημασίας για τον βέλτιστο θεραπευτικό χειρισμό αυτών των ασθενών.

Τα τελευταία χρόνια νεώτερες και εξελιγμένες τεχνικές της Μαγνητικής Τομογραφίας και της Πυρηνικής Ιατρικής έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για το διαχωρισμό των κακοηθών από τις μη κακοήθεις βλάβες του εγκεφάλου και έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην προεγχειρητική βαθμονόμηση των όγκων και στον μετέπειτα θεραπευτικό χειρισμό^{366–368}.

Η Μαγνητική Τομογραφία αιματικής διήθησης εκτιμά τον εγκεφαλικό όγκο αίματος μέσα στην βλάβη (rCBV) σε αντιστοιχία με την ετερόπλευρη φυσιολογική περιοχή του εγκεφάλου. Η αύξηση των τιμών του rCBV αντανακλά τον βαθμό της νεοαγγείωσης, μια παθοφυσιολογική διεργασία που έχει θεωρηθεί ως δείκτης της επιθετικότητας ενός όγκου⁹³.

Οι απεικονιστικές τεχνικές της Πυρηνικής Ιατρικής, όπως είναι το SPECT, PET, και τα υβριδικά συστήματα SPECT/CT και PET/CT έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για την εκτίμηση των ασθενών με γλοίωμα εγκεφάλου. Τα τελευταία χρόνια ιχνηθέτες που επισημαίνονται με τεχνήτιο (Tc^{99m}), όπως είναι το Tc^{99m}-sestamibi και το Tc^{99m} tetrofosmin έχουν χρησιμοποιηθεί στην ογκολογία και οι μελέτες έχουν δείξει υπεροχή έναντι του Tl²⁰¹, εξαιτίας της μικρότερης ακτινικής επιβάρυνσης στην οποία υπόκεινται οι ασθενείς και επιπλέον λόγω της καλύτερης διακριτικής ικανότητας που διαθέτουν τα χαρακτηριστικά τους³⁶⁹.

Ο ογκόφιλος ραδιοϊχνηθέτης Tc^{99m}-tetrofosmin, είναι ένα λιπόφιλο κατιόν που αποτελεί δείκτη της περιοχικής αιματικής ροής και της μεταβολικής δραστηριότητας των κυττάρων. Επίσης δεν παρουσιάζει παθολογική καθήλωση στον φυσιολογικό εγκέφαλο, επειδή ο μηχανισμός πρόσληψης του εξαρτάται από την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ).

Η παρούσα προοπτική μελέτη, ερευνά την συνεισφορά της τετροφοσμίνης στην διαφορική διάγνωση όγκων με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, όπως είναι οι όγκοι υψηλού και χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Συγκεκριμένα συγκρίναμε την τεχνική αιματικής διήθησης της ΜΤ και το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με το ρ/φ Tc^{99m}-tetrofosmin, έχοντας ως διαγνωστική μέθοδο αναφοράς τα παθολογοανατομικά αποτελέσματα.

Στην μελέτη μας, το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου ανέδειξε χαμηλότερο ποσοστό ανίχνευσης (detection rate) συγκριτικά με την τεχνική αιματικής διήθησης της MT (86% vs 100%). Ο λόγος της αδυναμίας του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου να ανιχνεύσει και τα 36 κακοήθη γλοιώματα δεν είναι απολύτως ξεκάθαρος. Οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την καθήλωση του ρ/φ και αφορούν την εντόπιση του όγκου, το μέγεθος της βλάβης, την περιοχική αιμάτωση, την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και την απουσία διαταραχής του ΑΕΦ από τον κακοήθη όγκο θα μπορούσαν να είναι τα αίτια της μη πρόσληψης ρ/φ από τη βλάβη³⁷⁰. Αυτοί οι παράγοντες στην παρούσα μελέτη επηρέασαν την πρόσληψη του ρ/φ κυρίως στα χαμηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα. Συγκεκριμένα, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε 4 ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας γλοίωμα και σε 1 ασθενή με υψηλής κακοήθειας. Αναλυτικότερα, σε ένα από τους ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας όγκο το μέγεθος της βλάβης ήταν μικρό (<) 1cm, δηλ κάτω από το όριο της διακριτικής ικανότητας της γ-κάμερας. Στους δυο άλλους ασθενείς, επίσης με χαμηλού βαθμού κακοήθειας, οι βλάβες τους δεν παρουσίασαν εμπλουτισμό με γαδολίνιο στην ΜΤ (υποψία απουσίας διαταραχής του ΑΕΦ). Τέλος οι δύο τελευταίοι ασθενείς, ένας επίσης με χαμηλού βαθμού κακοήθειας και ένας με αναπλαστικό αστροκύττωμα χαρακτηρίστηκαν ως βλάβες με εκτεταμένο περιφερικό οίδημα στην κλασική ΜΤ και πιθανότατα αυτό επηρέασε την πρόσληψη του ρ/φ (μειωμένη αιματικής ροή).

Ο Petrovic και οι συνεργάτες του χρησιμοποιώντας την ραδιοϊσοτοπική αγγειογραφία, παρατήρησαν σημαντικού βαθμού ανομοιογένεια στην αιμάτωση μέσα στον όγκο σε ασθενείς με διαφορετικού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα. Στους ασθενείs με χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα, η αιμάτωση στην περιοχή του όγκου ήταν ίδια με αυτήν της ετερόπλευρης φυσιολογικής περιοχής του εγκεφάλου, σε αντίθεση με τους ασθενείς με υψηλής κακοήθειας γλοιώματα στους οποίους, η αιμάτωση στην περιοχή του όγκου σαφώς υψηλότερη²⁷⁷.

98

Η ικανότητα της τεχνικής της αιματικής διήθησης να συμβάλλει στον διαχωρισμό χαμηλού από υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες, με τις οποίες έχουμε συγκρίσιμα αποτελέσματα. Στην μελέτη μας, η τιμή του rCBV κυμαινόταν από 0.87-1.68 για τα χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα και από 1.5-3.59 αντίστοιχα για της υψηλής κακοήθειας. Η ROC ανάλυση ανέδειξε, βέλτιστο κατώφλι την τιμή 1.80, με 91% ευαισθησία και 100% ειδικότητα, όσον αφορά τον διαχωρισμό των γλοιωμάτων σε χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας. Σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί η χρησιμότητα της ΜΤ αιματικής διήθησης και συγκεκριμένα η τιμή του rCBV στην βαθμονόμηση των γλοιωμάτων. Πρόσφατες μελέτες σε γλοιώματα εγκεφάλου ανέδειξαν κατώφλι rCBV την τιμή 1.75 με 95% ευαισθησία και 57% ειδικότητα όσον αφορά την βαθμονόμηση τους^{120,121}. Ωστόσο όμως άλλες μελέτες αμφισβητούν το ρόλο της ανωτέρω τεχνικής αναφέροντας μεγάλη διακύμανση στην ευαισθησία (από 66%-93%) και στην ειδικότητα (από 9%-90%)^{277,366,371-373}. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, στην οποία συμμετείχαν 115 ασθενείς, αναδείχθηκε μέση τιμή rCBV από 83 ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας όγκους το 1.29 (95% CI: 0.01-5.10) και για 32 ασθενείς με υψηλής κακοήθειας εξεργασία το 1.89 (95% CI: 0.30-6.51) με συνολική ευαισθησία και ειδικότητα 83% και 48% αντίστοιχα χρησιμοποιώντας ως κατώφλι rCBV το 1.75³⁷¹. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι νέες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό γλοιωμάτων, χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας με την χρήση τυποποιημένων πρωτοκόλλων απεικόνισης είναι απαραίτητες για την καθιέρωση αναθεωρημένης τιμής rCBV που σε συνδυασμό με το μοριακό προφίλ του όγκου θα μας οδηγήσουν σε καίρια συμπεράσματα.

Στην παρούσα μελέτη, τιμή κατώφλι για τον δείκτη τετροφοσμίνης το 6.35, ανέδειξε ευαισθησία για το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου συγκρίσιμη με αυτή της MT αιματικής διήθησης (82% vs 91%). Ωστόσο όμως, η ειδικότητα του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου αναδείχθηκε χαμηλότερη της MT αιματικής διήθησης (71% vs 100%), οφειλόμενη πιθανότατα στα μη διαγνωστικά σπινθηρογρφήματα εγκεφάλου που θεωρήθηκαν ως θετικά.

Λίγες μελέτες υπάρχουν στην διεθνή βιβλιογραφία για την εκτίμηση του ρόλου του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου με την χρήση τετροφοσμίνης στην διαφορική διάγνωση χαμηλού vs υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιωμάτων^{369,370,374}. Στην μελέτη με τον μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (n=106)³⁷⁴, η πρόσληψη της τετροφοσμίνης ήταν 99 σημαντικά αυξημένη στα υψηλής κακοήθειας γλοιώματα (n=45; T-index = 8.25±5.6) συγκριτικά με την πρόσληψη της τετροφοσμίνης στα χαμηλής κακοήθειας(n=6; Tindex = 3.16±2.26). Βασιζόμενοι στην ROC ανάλυση, το βέλτιστο κατώφλι 2.80, ανέδειξε 91.3% ευαισθησία και 83.3% ειδικότητα στην βαθμονόμηση των όγκων. Μόνο μία μελέτη στην βιβλιογραφία κάνει άμεση σύγκριση του Tc^{99m}-tetrofosmin SPECT με την MT αιματικής διήθησης. Σε μία σειρά από 25 ασθενείς που χειρουργείθηκαν για κακοήθη εξεργασία εγκεφάλου ο Αλεξίου και οι συνεργάτες του³⁷⁵, παρατήρησαν άριστη ευαισθησία και ειδικότητα όσον αφορά την διάκριση των ασθενών υψηλής κακοήθειας γλοιώματα από χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα (n=4; using a T-index cut off of 2.8). Για την MT αιματικής διήθησης, βέλτιστο cut off rCBV 0.63, απέδωσε 100% ευαισθησία και 94.4% ειδικότητα.

Στην δική μας μελέτη ένα σημαντικά υψηλότερο κατώφλι T-index (6.35), συσχετίστηκε με βέλτιστη αλλά μετρίως επιτυχή βαθμονόμηση των γλοιωμάτων με βάση τα ιστοπαθολογικά ευρήματα. Αυτή η μεγάλη διαφορά στο κατώφλι T-index, μπορεί να αποδοθεί σε δύο βασικά χαρακτηριστικά που αφορούν τα δεδομένα μας: πρώτον συμπεριλάβαμε τα μη διαγνωστικά σπινθηρογραφικά αποτελέσματα στην ανάλυση μας, και συγκρίναμε τις δύο απεικονιστικές μεθόδους υιοθετώντας μια κλινικά προσανατολισμένη συντηρητική προσέγγιση και θεωρώντας τα ως θετικά (δηλ ενδεχόμενη ένδειξη υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκου) και δεύτερον συμπεριλάβαμε στην μελέτη μας 3 ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας γλοιώματα, ιστολογικά επιβεβαιωμένα, που ανέδειξαν ασυνήθης χαμηλή τιμή δείκτη τετροφοσμίνης πιθανότατα λόγω μικρού ποσοστού βιώσιμων κυττάρων εντός του όγκου.

5.1. Περιορισμοί της μελέτης

Το κυριότερο μειονέκτημα της μελέτης μας είναι ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών που έλαβαν μέρος καθώς επίσης και η μη διαθεσιμότητα της SPECT/CT τεχνολογίας η οποία εγκαταστάθηκε στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του ΠαΓΝΗ τον Δεκέμβριο του 2018 μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Νέες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό δείγματος απαιτούνται, ούτως ώστε να έχουμε ξεκάθαρα συμπεράσματα για την βέλτιστη προεγχειρητική αντιμετώπιση και ακριβή χαρακτηρισμό των όγκων του εγκεφάλου. Επίσης σημαντικό περιορισμό της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι η εγκυρότητα των ορίων που αναδείχθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη και για τις δύο τεχνικές SPECT και perfusion MRI (T index ratio-rCBV ratio) απαιτεί ανεξάρτητη επικύρωση σε διαφορετικά δείγματα ασθενών συγκρίσιμα όσον αφορά τον αριθμό των περιστατικών στις διαφορετικές βαθμίδες κακοήθειας.

6. Συνοπτικά συμπεράσματα

Η προεγχειρητική βαθμονόμηση των γλοιωμάτων είναι μείζονος σημασίας για την βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με κακοήθεια στον εγκέφαλο. Η νέα ταξινόμηση των όγκων κατά WHO 2016, οδήγησε σε σημαντική αλλαγή της ταξινόμησης τους με την συμμετοχή επιπλέον μοριακών και γενετικών χαρακτηριστικών στην κατάταξη τους. Οι συμβατικές ακολουθίες της MT συχνά δεν προσφέρουν επαρκείς και αξιόπιστες πληροφορίες ως προς αυτήν την κατεύθυνση. Επιπλέον η πιθανότητα λήψης μη αντιπροσωπευτικού δείγματος κατά το χειρουργείο ή την στερεοτακτική βιοψία καθώς επίσης και η εγγενής αδυναμία εκτίμησης της υπολειμματικής βλάβης αποτελούν τους πιο βασικούς περιορισμούς όσον αφορά την ιστοπαθολογική εκτίμηση των γλοιωμάτων και την βαθμονόμηση τους.

Νεώτερες και πιο εξελιγμένες απεικονιστικές τεχνικές, όπως η τεχνική αιματικής διήθησης MT και τα συστήματα υβριδικής απεικόνισης (SPECT/CT, PET/CT) συμβάλλουν στην εκτίμηση των μοριακών χαρακτηριστικών των καρκινικών κυττάρων. Ο υπολογισμός του δείκτη rCBV της τεχνική αιματικής διήθησης της MT (PW-MRI) μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα της προεγχειρητικής ταξινόμησης των γλοιωμάτων, εμφανίζοντας υψηλή ακρίβεια.

Συγκεκριμένα στην παρούσα μελέτη, όσον αφορά την διάκριση των όγκων χαμηλού βαθμού κακοήθειας από τους όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας ο δείκτης rCBV, θέτοντας ως κατώφλι το 1.80, οδήγησε σε ευαισθησία 91% και ειδικότητα 100%. Το σπινθηρογράφημα εγκεφάλου με την χρήση του ογκόφιλου ραδιοιχνηθέτη, της τετροφοσμίνης και χρησιμοποιώντας ως βέλτιστο κατώφλι T-index το 6.35 απέδωσε 82% ευαισθησία και 71% ειδικότητα.

Ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου Tc^{99m}-TF SPECT και της τεχνική αιματικής διήθησης MT λαμβάνοντας υπόψη τα θετικά ευρήματα οποιασδήποτε από τις τεχνικές διάγνωσης, εξασφάλισε την ίδια ειδικότητα και θετική 101 προγνωστική αξία και σχετικά αυξημένη ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία. Ωστόσο, η χρήση του συνδυασμού και των 2 απεικονιστικών τεχνικών συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της ευαισθησίας και της αρνητικής προγνωστικής αξίας της τεχνικής της αιματικής διήθησης. Και οι δύο απεικονιστικές μέθοδοι προσφέρουν σημαντικές κλινικές πληροφορίες σχετικά με την βαθμονόμηση των όγκων και έχουν ανεξάρτητη διαγνωστική αξία σε όγκους υψηλού κινδύνου.

Η μελέτη αυτή οδηγεί σε νέες κατευθύνσεις, όσον αφορά την προεπεμβατική ταξινόμηση των γλοιωμάτων με την συμβολή της υβριδικής απεικόνισης (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI) να κατέχει σημαντικό ρόλο.

7. Article

Brain SPECT imaging and perfusion MRI: do they provide complementary information about the tumor lesion and its grading?

Introduction

Malignant brain and CNS tumors are the third most common cancer in adults and the second most common cancer among children 0-14 and the leading cause of cancer-related deaths in this age group, outpacing even leukemia according to a 2016 report. Gliomas are the most common malignant brain tumors according to the World Health Organization (WHO) with the most aggressive type being glioma grade IV or glioblastoma multiforme (GBM).

Accurate diagnosis, staging and grading—a key determinant of patient survival—are of great clinical importance for patients with GBM. Despite recent advances in imaging technology, accurate definition of brain tumors still requires histopathological assessment, an invasive procedure prone to inherent sampling errors, especially with stereotactic biopsy. A non-negligible rate of non-diagnostic histopathological results (28%) may be obtained due to the regional heterogeneity of gliomas. 102

Therefore, advanced non-invasive diagnostic modalities are very important for the best evaluation of brain tumors.

Imaging plays an important role providing information about localization, characterization of the tumor and post treatment surveillance. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is considered as the gold standard imaging procedure for the evaluation of brain tumors. Despite the excellent soft tissue visualization of conventional MRI techniques, abnormal contrast enhancement, perilesional edema and mass effect, due to the non-specific blood barrier disruption in both neoplastic and non-neoplastic pathologies, limit the accurate grading of brain tumors. More advanced MRI techniques, such as perfusion MRI, have been incorporated into the clinical practice to offer better characterization of brain tumors, providing both structural and functional information at the cellular level. Perfusion MRI can provide crucial information regarding two indices of tumor aggressiveness, tumor neovascularity and capillary permeability, by using the Dynamic Susceptibility contrast (DSC) and Dynamic Contrast Enhanced (DCE) perfusion techniques, respectively. Tumor neovascularity is reflected in changes in cerebral blood volume (CBV), expressed as rCBV (ratio of tumor CBV to contralateral normal appearing white matter CBV) and has been widely used in clinical practice for the diagnosis, differential diagnosis, surgical planning and prognosis of brain gliomas.

Nuclear medicine imaging modalities, namely single photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) and hybrid imaging SPECT and PET combined with computed tomography (SPECT/CT, PET/CT), could offer additional information to conventional imaging regarding tumor activity, cell proliferation and blood flow. Semiquantitative SPECT analysis showed high uptake of the radiotracer within the tumor compared to the surrounding tissue (retention index) due to the higher metabolic activity of their cells. Several studies showed that higher tracer uptake may be associated with higher grade gliomas and higher mortality. There has been a growing interest on the clinical value of ^{99m}Tc TF SPECT scintigraphy for identifying and grading brain malignant tumors in the last decades. Although ^{99m}Tc tetrofosmine does not cross the intact brain blood barrier (BBB) and does not accumulate in normal brain parenchyma, high tracer concentrations are typically achieved within brain tumors via passive transport driven by the negative potential of the intact cell membrane.

Although the utility of ^{99m}Tc TF SPECT imaging and perfusion MRI techniques has been studied separately, studies comparing the two imaging modalities and assessing their combined value for tumor grading are scarce. The aim of this prospective study is to investigate the potential role of ^{99m}Tc TFSPECT imaging and perfusion MRI in providing complementary, clinically relevant information regarding tumor grading.

Materials and methods

Over a period 6 years (2008-2014) 36 patients (20 males, 16 females) with clinically suspected brain tumors were prospectively evaluated. The study was approved by the ethics committee and all patients provided written consent for participating in the study. All patients underwent ^{99m}Tc TF brain SPECT imaging (^{99m}Tc TF SPECT) and perfusion magnetic resonance imaging (MRI) on two consecutive days. Surgical excision of the brain lesion or stereotactic biopsy in selected

cases was performed within the following week. The final diagnosis was based on excised tissue histology as a reference standard. Informed consent was received from all patients.

Demographic, clinical and histopathological patient characteristics are shown in Table 1. The sample included 22 patients with high grade gliomas (15 Grade IV glioblastomas and 7 Grade III anaplastic astrocytomas), and 14 patients with low grade gliomas (Grade II astrocytoma). The two groups had similar proportions of women (45.5 and 42.9%, respectively) and were comparable on average age (62.18±13.7 vs. 53.7±19.8 years, respectively, p =.14).

^{99m}Tc TF SPECT brain scintigraphy

925 MBq (25mCi) 99mTc TF (MyoviewTM, General Electric Health Care Ltd, Buckinghamshire, UK) were given intravenously. Tomographic images were acquired 20-30 min after intravenous injection of the radiotracer using a dual-head, tomographic γ-camera (optima NX, GE Medical systems) equipped with a pair of low energy, high resolution parallel -hole collimators (LEHR). SPECT images have been reconstructed using filtered back projection with a Butterworth filter. Chang's method was used for attenuation correction.

Qualitative and semiquantitative analysis was performed independently by two Nuclear Medicine Physicians (MD, SK), using a Xeleris Version 3 Workstation. Qualitative analysis relied on visual analysis of radiotracer accumulation in space-occupying lesions in all three axes (transverse, coronal, and sagittal). Abnormally increased radiotracer uptake over the affected region within the brain parenchyma compared to background was considered indicative of tumor. Semiquantitative analysis employed circular regions of interest drawn manually on the slice traversing the area with the highest mean tracer uptake. An identical ROI was drawn symmetrically (mirror) on the contralateral side of the normal brain parenchyma in the same slice. Tetrofosmin index (T-index) values were calculated by dividing the average counts in the tumor region (T) by those in the contralateral normal region (N) for each patient. Inter-rater reliability of measurements (T-index values) performed by two nuclear medicine physicians (MD and SK) was excellent (intraclass correlation coefficient = 0.93).

MR Imaging technique

All patients underwent brain MRI on a 1.5T whole-body scanner (Vision/Sonata, Siemens/Erlangen), equipped with high performance gradients (Gradient strength: 40 mT/m, Slew rate: 200 mT/m/ms) and a standard two channel circularly polarized head array coil. The protocol for brain tumors comprised of the following sequences: a) 3D T1-w MPRAGE (TR 1570/TE 1.73 ms, 1 mm3 /1 NEX/160 axial slices), b) T2-w TSE (TR/TE=5000/98 ms) with 4-mm axial sections, and c) TSE-FLAIR (TR/TE/TI=9000/120/2600 ms) with 4-mm axial and sagittal sections.

The T2* DSC-MRI was performed utilizing a 2D single shot multi slice Gradient Echo Echo Planar Imaging (GREEPI) sequence (TR/TE/FA: 1500ms/40ms/30, BW: 2442 Hz/pixel, Echo Spacing: 0.47 ms, Echo Planar Imaging factor: 64). A square Field Of View (FOV) of 192 X 192 mm2 and a reconstruction matrix of 64 x 64 pixels were used. Twenty consecutive slices of 4 mm slice thickness and 1.5 mm interslice gap were obtained in an oblique axial plane covering the whole brain. 104

The sequence was repeated every 1.5 sec for a total time of 1 min and 20 sec, thus obtaining 50 dynamic acquisitions (images) with 1.5 sec temporal resolution for each of the twenty anatomical slices. Immediately after the end of the fifth dynamic acquisition, a bolus of 0.1 mmol/kg body weight of gadobutrol (Gadovist, Schering AG, Germany) was injected through a catheter inserted in the antecubital vein, at an injection rate of 4 ml/sec, immediately followed by a bolus injection of 15 ml of saline at the same rate. Post-contrast 3DT1-w images were obtained after the acquisition of the perfusion data.

Post-processing of the perfusion data was performed utilizing standard software provided by the manufacturer. The DSC-MRI perfusion technique was based on a standard tracer kinetic model with Arterial Input Function (AIF) calculation and a deconvolution method based on a Singular Value Decomposition (SVD) algorithm. The AIF was calculated by manually defining a major artery (usually the MCA) and parametric maps of cerebral blood volume (CBV) were automatically created. CBV values were measured in ROIs located at the tumoral areas with the highest vascularity and the contralateral normal appearing white matter (NAWM). In order to optimize reproducibility three CBV measurements were obtained from each of tumoral and NAWM and areas, which were then averaged. All ROIs were fixed in size (radius of 2 mm) and were placed at the bolus peak of the GRE-EPI images, which show the vessels to better advantage and thus vascular structures were excluded. T2-w images were also used for co-registration with the GRE-EPI images to ensure that white matter lesions were not included in the ROI. From the GRE-EPI images ROIs were automatically transferred to the CBV maps using dedicated software (MRIcro medical analysis viewer). ROIs were placed at the same cross-sectional positions and the same locations with those of 99mTcTF SPECT, as described previously.

Perfusion measurements were carried out by three experienced investigators (EP, DK and DM) who developed common criteria and procedures to ensure proper placement of multiple ROIs. CBV measurements were conducted independently by each investigator with excellent inter-rater reliability among them with respect to estimating individual CBV ratios (intraclass correlation coefficient = 0.95).

Statistical analysis

T-index and rCBV ratio values did not vary significantly with gender or age (within tumor grade groups; p > 0.3). Normality of the T-index and rCBV ratio values was assessed using the Shapiro-Wilk test. Tumor grade group differences on each measure were evaluated with one-way ANOVAs (effect size for the group difference were also computed using Cohen's d). Pearson correlation coefficients were used to examine the relation between T-index and rCBV ratio values, both across and within tumor grade groups. Finally, Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analyses were employed to identify cut-off values on each index for optimal discrimination between tumor grade groups. Due to the high clinical cost of missing a high grade tumor, inconclusive SPECT results were treated as positive results to compute the final diagnostic value indices for each test presented in Table 3. All statistical analyses were carried out at the two-sided 5% level of significance using IBM-SPSS.

Results

Based on qualitative analysis, SPECT imaging showed variable tracer uptake ranged from faint to intense uptake. ^{99m}Tc TF SPECT showed abnormally intense uptake in 31/36 patients with low- and high-grade gliomas (detection rate 86.1%) (Figures 1-4). False negative results were observed in 4/14 low grade tumor cases (28.5%) and in 1/22 high grade tumor cases (4.5%) resulting in an overall clinical yield of 86% (Figures 5-6). rCBV ratio and T-index value distributions did not significantly deviate from normality (Shapiro-Wilk test: p>.1) and, as expected, varied significantly as a function of tumor grade. The T-index ranged between 2.7 and 6.2 in low grade gliomas (n=14) and between 4.12 and 11.8 in high grade gliomas, F(1,29) = 28.87, p < 0.001, Cohen's d = 1.48 (Figure 7). Corresponding values for rCBV were 0.87 to 1.68 and 1.5 to 3.59, respectively, F(1,34) = 42.62, p < 0.001, Cohen's d = 1.49.

Direct comparisons between rCBV ratios and T-index values were restricted to cases where valid SPECT data were obtained (n=31). Across tumor groups there was a modest linear association between the two measures (r = .51, p < 0.003), but closer inspection revealed that this association was largely due to group differences on both measures (Figure 8). Within each group the correlation between the two measures did not reach significance (r < 0.1).

ROC analyses were conducted in order to derive optimal cutoff values for rCBV ratio (n=36) and T-index values (n=31 excluding inconclusive tests) in discriminating between patient groups (Figure 9). To ensure fair comparison between the two methods, however, accuracy indices were estimated on the entire sample (n=36). Due to the high clinical cost of missing a high-grade tumor, inconclusive SPECT results were treated as positive results to compute the final diagnostic value indices for each test. Results indicated that a T-index cutoff value of 6.35 ensured 82% sensitivity and 71% specificity in discriminating between low- and high-grade gliomas, whereas a cutoff rCBV ratio of 1.80 achieved 91% sensitivity and 100% specificity (Tables 2-3). Combining data from the two methods, so that a positive (high grade) outcome required above cutoff values on either test, resulted in a slight improvement in sensitivity (95%) without reduction in specificity (100%).

Discussion

Gliomas are the most common primary neoplasms of the brain, varying from low to high grade, with GBM having the poorest prognosis. Discrimination between low- and high-grade gliomas before surgical intervention is critical for clinical management. In recent years, more advanced MRI and Nuclear Medicine techniques have been employed to differentiate malignant and non-neoplastic brain lesions and contribute to the pre-operative characterization of tumor grading. Perfusion MRI measures cerebral blood volume inside the lesion relative to the contralateral healthy tissue (rCBV). Increased rCBV reflects the degree of tumor neovascularity—a pathophysiological process which is considered as an index of tumor aggressiveness. Nuclear Medicine techniques, i.e. PET, SPECT and hybrid imaging modalities PET/CT, SPECT/CT, have also been used for the evaluation of brain lesions. Recently, ⁹⁹mTc labeled compounds, ^{99m}Tc MIBI and ^{99m}Tc TF, are found to be

advantageous as compared to TI²⁰¹ due to lower radiation exposure to patients and improved spatial resolution. ^{99m}Tc TF, a marker of regional blood flow and cell membrane activity, is a lipophilic tracer with no uptake in normal brain due to its mechanism of uptake based on the intact blood brain barrier (BBB).

In the present prospective study we explored the potential contribution of TF in differentiating tumors with different biological behavior, namely low and high grade gliomas. Specifically, we compared the clinical yield and accuracy of DSC-perfusion MRI and ^{99m}Tc TF SPECT in differentiating low from high grade gliomas against histopathological diagnosis as the standard diagnostic tool. In our study TF SPECT showed lower detection rate compared to MRI (86% vs. 100%). The reason of the inability to detect all 36 tumor lesions is not entirely clear. Possible explanations causing inadequate TF uptake include tumor location and size, atypically low tumor blood supply, maintenance of cell membrane integrity and failure of the tumor to disrupt the BBB. These effects are more likely to occur in the presence of low-grade tumors as in the majority of inconclusive SPECT studies in the present patient series. False negative results were obtained in four patients with low grade tumors and in one patient with anaplastic glioma. In one patient with LGG there was a small lesion (<1 cm), which is below the spatial resolution of the γ camera); two patients with LGG, have lesions without Gd enhancement on MRI (suggesting lack of disruption of the BBB). Finally, two patients presented tumors (a low-grade glioma and an anaplastic glioma) with extensive perilesional edema on conventional MRI that can affect tracer uptake. Petrovic et al using radionuclide angiography documented extensive perfusion variability both across and within tumor grades, showing that perfusion of low grade gliomas was similar to that of contralateral normal brain, in contrast to the perfusion of high grade tumors that was higher.

Regarding the capacity of perfusion MRI to discriminate between high- and low-grade tumors, our results compare favorably with previous reports. In our study, rCBV ratio values ranged between 0.87 and 1.68 for low grade tumors and between 1.5 and 3.59 for high grade tumors. Based on ROC analyses, an optimized cutoff value of 1.80 yielded sensitivity and specificity of 91% and 100%, respectively, for distinguishing high from low grade tumors. Several studies report the utility of perfusion MRI and the value of the rCBV ratio in distinguishing low from high grade brain tumors. In the earliest studies a rCBV cutoff of 1.75 was found to afford 95% sensitivity and 57% specificity in differentiating low from high grade gliomas. However, other studies casted doubt on the utility of this technique, reporting highly variable sensitivity (ranging from 66% to 93%) and specificity (ranging from 9% to 90%). According to a recent review summarizing results from 115 participants selected from published and unpublished data sets, the average rCBV of 83 low grade and 32 high grade gliomas were 1.29 (95% CI: 0.01 to 5.10) and 1.89 (95% CI: 0.30 to 6.51), respectively, with an aggregate sensitivity of 83% and specificity of 48% (using the rCBV cutoff of 1.75). The authors concluded that a larger number of both high- and low-grade gliomas, use of a standardized scanning approach and an updated reference standard incorporating molecular profiles, is required to draw firm conclusions.

Adopting an optimized cutoff T-index value of 6.35, the sensitivity of SPECT in the current study was comparable to that obtained using perfusion MRI (82 vs. 91%). However, the specificity of the former method was considerably lower (71 vs. 100%), mainly due to the treatment of inconclusive SPECT results as positive results in the analyses. Few studies have evaluated the
potential contribution of 99mTc TF SPECT imaging in distinguishing low from high grade tumors. In the largest reported consecutive patient series (n=106), TF uptake was significantly increased in high grade gliomas (n=45; T-index = 8.25±5.6) versus low grade gliomas (n=6; T-index = 3.16±2.26). Using ROC analysis the optimal cutoff value of 2.8 achieved 91.3% sensitivity and 83.3% specificity in distinguishing between the two groups. Only one study, to our knowledge, has directly compared ^{99m}Tc TF SPECT with perfusion MRI results. On a consecutive series of 25 operated tumor patients, Alexiou et al reported perfect sensitivity and specificity in distinguishing 21 high grade from only four low grade gliomas (n=4; using a T-index cutoff of 2.8). Corresponding values for a rCBV ratio cutoff of 0.63 were 100% sensitivity and 94.4% specificity. In the present patient series, a considerably higher T-index cutoff was associated with optimal, yet moderately successful, discrimination of histopathology-based tumor grade. This apparent discrepancy may be attributed to two main features of the data: Firstly, we included inconclusive SPECT results in the analyses comparing the two modalities by adopting a clinically-oriented conservative approach of considering them as positive (i.e., potentially indicative of a high grade tumor); Secondly, we included in our analysis three patients with high grade gliomas on histopathology biopsy who displayed unusually low TF uptake within the tumor tissue, probably due the scarcity of viable cells inside the tumor.

Limitations

The main limitations of our study are the relatively small number of patients and the unavailability of SPECT/CT imaging. Further studies with larger sample sizes are required to reach firm conclusions regarding the optimal preoperative approach to characterize brain malignancies. Importantly, the validity of the cut-off values established and tested in the current study for each imaging modality requires independent validation on a different sample of patients comprising comparable numbers of tumor grades.

Conclusion

Employing TF SPECT and perfusion MRI as complementary indices of tumor grade (i.e., by relying on positive findings of either technique for diagnosis) ensures the same specificity and positive predictive value in comparison with perfusion MRI alone and slightly increased sensitivity and negative predictive value. However, requiring converging classification of tumor grade by both techniques was associated with significantly reduced sensitivity and negative predictive value than perfusion MRI. Both imaging modalities, SPECT and perfusion MRI, may convey significant clinical information regarding tumor grading and have an independent diagnostic value for high risk tumors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol*. 2017;131(3):525-546. doi:10.1007/s11060-016-2318-3
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17:iv1-iv62. doi:10.1093/neuonc/nov189
- DeAngelis LM. Brain Tumors. N Engl J Med. 2001;344(2):114-123. doi:10.1056/NEJM200101113440207
- Brain Tumor: Statistics. https://www.cancer.net/. https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/statistics. Published 2019. Accessed February 3, 2019.
- Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2018;392(10145):432-446. doi:10.1016/S0140-6736(18)30990-5
- 8. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther.* 2015. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.05.005
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(10):1985-1996. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0275

- 10. Holland EC. Glioblastoma multiforme: The terminator. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97(12):6242-6244. doi:10.1073/pnas.97.12.6242
- 11. American brain tumor association. https://www.abta.org/about-brain-tumors/brain-tumor-faqs/.
- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl_5):v1-v88. doi:10.1093/neuonc/nox158
- Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
- Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):867-873. doi:10.1007/s00401-015-1438-8
- Broniscer A, Chamdine O, Hwang S, et al. Gliomatosis cerebri in children shares molecular characteristics with other pediatric gliomas. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):299-307. doi:10.1007/s00401-015-1532-y
- Herrlinger U, Jones DTW, Glas M, et al. Gliomatosis cerebri: no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):309-319. doi:10.1007/s00401-015-1495-z
- 17. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(4):764-772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
- Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40(3):327-336. doi:10.1111/nan.12093
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF VE1
 Immunoreactivity Patterns in Epithelioid Glioblastomas Positive for BRAF

V600E Mutation. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(4):528-540. doi:10.1097/PAS.00000000000363

- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs Show a High Percentage of BRAF V600E Mutation. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(5):685-698. doi:10.1097/PAS.0b013e31827f9c5e
- Perry A, Miller CR, Gujrati M, et al. Malignant Gliomas with Primitive Neuroectodermal Tumor-like Components: A Clinicopathologic and Genetic Study of 53 Cases. *Brain Pathol.* 2009;19(1):81-90. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00167.x
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):551-559. doi:10.1007/s00401-014-1326-7
- Wiestler B, Capper D, Sill M, et al. Integrated DNA methylation and copynumber profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):561-571. doi:10.1007/s00401-014-1315-x
- Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true "oligoastrocytoma"? *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):151-153. doi:10.1007/s00401-014-1359-y
- Wilcox P, Li CCY, Lee M, et al. Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathol*. 2015;129(1):147-149. doi:10.1007/s00401-014-1353-4
- Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129(5):669-678. doi:10.1007/s00401-015-1405-4
- 27. Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, et al. Genomic analysis of diffuse

pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(20):8188-8193. doi:10.1073/pnas.1300252110

- Zhang J, Wu G, Miller CP, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet*. 2013;45(6):602-612. doi:10.1038/ng.2611
- Khuong-Quang D-A, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):439-447. doi:10.1007/s00401-012-0998-0
- Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet*. 2012;44(3):251-253. doi:10.1038/ng.1102
- Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, et al. Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Natural History and Long-Term Follow-Up. *Brain Pathol.* 2015;25(5):575-586. doi:10.1111/bpa.12217
- Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, et al. C11orf95–RELA fusions drive oncogenic NF-κB signalling in ependymoma. *Nature*. 2014;506(7489):451-455. doi:10.1038/nature13109
- Pietsch T, Wohlers I, Goschzik T, et al. Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95–RELA fusions leading to pathological activation of the NF-κB signaling pathway. *Acta Neuropathol.* 2014;127(4):609-611. doi:10.1007/s00401-014-1264-4
- Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, et al. Disseminated oligodendrogliallike leptomeningeal tumor of childhood: A distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol.* 2012;124(5):627-641. doi:10.1007/s00401-012-1037-x
- Rodriguez FJ, Schniederjan MJ, Nicolaides T, Tihan T, Burger PC, Perry A.
 High rate of concurrent BRAF-KIAA1549 gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendroglioma-like leptomeningeal neoplasms (DOLN). Acta

Neuropathol. 2015;129(4):609-610. doi:10.1007/s00401-015-1400-9

- Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review. *Folia Neuropathol*. 2010;48(3):139-149. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20924998. Accessed August 18, 2019.
- Rosenfeld A, Listernick R, Charrow J, Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Childs Nerv Syst.* 2010;26(5):663-667. doi:10.1007/s00381-009-1024-2
- Reuss D, von Deimling A. Hereditary Tumor Syndromes and Gliomas. In: Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer. Vol 171. ; 2009:83-102. doi:10.1007/978-3-540-31206-2_5
- Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(20):1544-1550. doi:10.1093/jnci/djm170
- 40. Chen C, Xu T, Chen J, et al. Allergy and risk of glioma: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2011;18(3):387-395. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03187.x
- 41. Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int J Oncol.* 2009;35(1):5-17. doi:10.3892/ijo_00000307
- 42. Khurana VG, Teo C, Kundi M, Hardell L, Carlberg M. Cell phones and brain tumors: a review including the long-term epidemiologic data. *Surg Neurol.* 2009;72(3):205-214; discussion 214-5. doi:10.1016/j.surneu.2009.01.019
- Aydin D, Feychting M, Schüz J, et al. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(16):1264-1276. doi:10.1093/jnci/djr244
- Vinchon M, Leblond P, Caron S, Delestret I, Baroncini M, Coche B. Radiationinduced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(3):445-453. doi:10.1007/s00381-011-1390-4
- 45. Yonehara S, Brenner A V., Kishikawa M, et al. Clinical and epidemiologic
- 113

characteristics of first primary tumors of the central nervous system and related organs among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1958-1995. *Cancer*. 2004;101(7):1644-1654. doi:10.1002/cncr.20543

- Karkavelas G, Tascos N. Epidemiology, Histologic classification, and Clinical Course of Brain Tumors. In: *Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations*. 2nd ed. Springer; 2011:1-10.
- 47. Rossetti AO, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):603-609. doi:10.1097/WCO.0b013e32833e996c
- 48. Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin cases*. 2014;2(11):623-641. doi:10.12998/wjcc.v2.i11.623
- 49. Kirby S, Purdy RA. Headaches and brain tumors. *Neurol Clin*. 2014;32(2):423-432. doi:10.1016/j.ncl.2013.11.006
- 50. Amin MB. AJCC Cancer Staging System, 8th Edition. *Am Jt Commitee Cancer*. 2017.
- Pernick N. Staging. PathologyOutlines.com. https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumorstaging.html. Published 2019.
- Bradley WG, Waluch V, Yadley RA, Wycoff RR. Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. *Radiology*. 1984;152(3):695-702. doi:10.1148/radiology.152.3.6463251
- 53. Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, et al. Imaging in neurooncology. *NeuroRx*. 2005;2(2):333-347. doi:10.1602/neurorx.2.2.333
- Treister D, Kingston S, Hoque KE, Law M, Shiroishi MS. Multimodal Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Primary Brain Tumors. *Semin Oncol.* 2014;41(4):478-495. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.06.006
- 55. Essig M. Tumor. In: *Problem Solving in Neuroradiology*. 1st ed. Elsevier; 2011:656.
- 56. Newsom B. Walter Edward Dandy: 1886-1946. *J S C Med Assoc*. 114

1994;90(1):37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8152215. Accessed August 25, 2019.

- 57. Tondreau RL. The retrospectoscope. Egas Moniz 1874-1955. *Radiographics*. 1985;5(6):994-997. doi:10.1148/radiographics.5.6.3916824
- Davis DO, Pressman BD. Computerized tomography of the brain. *Radiol Clin North Am.* 1974;12(2):297-313. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4369883.
 Accessed August 25, 2019.
- Alderson PO, Gado MH, Siegel BA. Computerized cranial tomography and radionuclide imaging in the detection of intracranial mass lesions. *Semin Nucl Med.* 1977;7(2):161-173. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/193194.
 Accessed August 25, 2019.
- 60. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology*. 1990;174(2):411-415. doi:10.1148/radiology.174.2.2153310
- Bydder GM, Steiner RE. NMR imaging of the brain. *Neuroradiology*. 1982;23(5):231-240. doi:10.1007/bf00339389
- Buonanno FS, Pykett IL, Brady TJ, et al. Clinical relevance of two different nuclear magnetic resonance (NMR) approaches to imaging of a low grade astrocytoma. J Comput Assist Tomogr. 1982;6(3):529-535. doi:10.1097/00004728-198206000-00018
- Gräfin von Einsiedel H, Löffler W. Nuclear magnetic resonance imaging of brain tumors unrevealed by CT. *Eur J Radiol*. 1982;2(3):226-234. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7128609. Accessed August 25, 2019.
- 64. Di Chiro G, Brooks RA, Patronas NJ, et al. Issues in the in vivo measurement of glucose metabolism of human central nervous system tumors. *Ann Neurol*. 1984;15 Suppl:S138-46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6331282. Accessed August 25, 2019.
- 65. Ishikawa M, Kikuchi H, Nishizawa S, Yonekura Y. Evaluation of Glucose Transport in Malignant Glioma by PET. In: *Brain Edema VIII*. Vienna: Springer

Vienna; 1990:165-167. doi:10.1007/978-3-7091-9115-6_56

- Glaudemans AWJM, Enting RH, Heesters MAAM, et al. Value of 11Cmethionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):615-635. doi:10.1007/s00259-012-2295-5
- Nihashi T, Dahabreh IJ, Terasawa T. PET in the clinical management of glioma: Evidence map. *Am J Roentgenol*. 2013;200(6). doi:10.2214/AJR.12.9168
- Tsitsia V, Svolou P, Kapsalaki E, et al. Multimodality-multiparametric brain tumors evaluation. *Hell J Nucl Med*. 2017;20(1):57-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28426840. Accessed August 21, 2019.
- Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8
- Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, Ryken TC. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus*. 2006;20(4):E1. doi:10.3171/foc.2006.20.4.E1
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2499-2508. doi:10.1056/NEJMoa1407279
- 72. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2010;120(6):707-718. doi:10.1007/s00401-010-0781-z
- Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):e370-9. doi:10.1016/S1470-2045(13)70168-2

- Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):1-6. doi:10.1016/j.nec.2010.08.007
- Langer CJ, Mehta MP. Current Management of Brain Metastases, With a Focus on Systemic Options. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6207-6219. doi:10.1200/JCO.2005.03.145
- 76. National Collaborating Centre for Cancer. *Improving Outcomes for People with Brain and Other CNS Tumours - the Manual*. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. www.nice.org.uk.
- Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH, Posner JB. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology*. 1988;38(9):1374-1379. doi:10.1212/wnl.38.9.1374
- Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control.* 2003;10(2):109-114. doi:10.1177/107327480301000202
- Tsitlakidis A, Foroglou N, Venetis CA, Patsalas I, Hatzisotiriou A, Selviaridis P. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2010;112(5):1020-1032. doi:10.3171/2009.7.JNS09758
- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008;62(4):753-764; discussion 264-6. doi:10.1227/01.neu.0000318159.21731.cf
- Sanai N, Berger MS. Operative Techniques for Gliomas and the Value of Extent of Resection. *Neurotherapeutics*. 2009;6(3):478-486. doi:10.1016/j.nurt.2009.04.005
- Mehta MP, Won M, Shaw EG, et al. Mature Survival Data from RTOG 9802: A Phase III Study of Radiation Therapy (RT) With or Without Procarbazine, CCNU, and Vincristine (PCV) for Adult Patients with High-Risk Low-Grade Glioma (LGG). *Int J Radiat Oncol.* 2014;90(1):S37-S38.

doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.153

- Rock K, McArdle O, Forde P, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme - The validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: Has a more radical approach improved survival? *Br J Radiol.* 2012;85(1017). doi:10.1259/bjr/83796755
- Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. In: Abdulkarim B, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. doi:10.1002/14651858.CD007104
- 85. Rees J. Advances in magnetic resonance imaging of brain tumours. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:643-650. doi:10.1097/01.wco.0000102626.38669.b9
- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *Am J Roentgenol*. 1998;171(6):1479-1486. doi:10.2214/ajr.171.6.9843274
- Lefournier V, Peoc'h M, Usson Y, et al. [Magnetic resonance cerebral blood volume maps. Comparison with histologic findings in different types of brain lesions]. *J Neuroradiol = J Neuroradiol*. 2003;30(1):3-9.
- Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial Neoplasms: Dynamic Contrastenhanced T2*-weighted MR Imaging. *Radiology*. 1999;211(3):791-798. doi:10.1148/radiology.211.3.r99jn46791
- Lam WW, Chan KW, Wong WL, Poon WS, Metreweli C. Pre-operative grading of intracranial glioma. *Acta Radiol*. 2001;42(6):548-554. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11736699. Accessed August 26, 2019.
- Fuss M, Wenz F, Essig M, et al. Tumor angiogenesis of low-grade astrocytomas measured by dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI (DSC-MRI) is predictive of local tumor control after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):478-482. doi:10.1016/S0360-3016(01)01691-1

- Pobereskin LH, Chadduck JB. Incidence of brain tumours in two English counties: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(4):464-471. doi:10.1136/jnnp.69.4.464
- Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (lowgrade) astrocytoma. *J Neurosurg*. 2009;79(4):533-536. doi:10.3171/jns.1993.79.4.0533
- 93. Hardee ME, Zagzag D. *Mechanisms of Glioma-Associated Neovascularization*. Vol 181.; 2012:1126-1141. doi:10.1016/j.ajpath.2012.06.030
- Kimura M, da Cruz LCH. Multiparametric MR Imaging in the Assessment of Brain Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016;24(1):87-122. doi:10.1016/j.mric.2015.09.001
- 95. Jain R, Gutierrez J, Narang J, et al. In Vivo Correlation of Tumor Blood Volume and Permeability with Histologic and Molecular Angiogenic Markers in Gliomas. Am J Neuroradiol. 2011;32(2):388-394. doi:10.3174/ajnr.A2280
- Jiang W, Huang Y, An Y, Kim BYS. Remodeling Tumor Vasculature to Enhance Delivery of Intermediate-Sized Nanoparticles. ACS Nano. 2015;9(9):8689-8696. doi:10.1021/acsnano.5b02028
- Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, et al. Increased Survival of Glioblastoma Patients Who Respond to Antiangiogenic Therapy with Elevated Blood Perfusion. *Cancer Res.* 2012;72(2):402-407. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-2464
- LemCrossed D Sign©e JM, Clavreul A, Menei P. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: Don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro Oncol.* 2015;17(10):1322-1332. doi:10.1093/neuonc/nov119
- Ellingson BM, Wen PY, Van Den Bent MJ, Cloughesy TF. Pros and cons of current brain tumor imaging. *Neuro Oncol.* 2014;16:vii2-vii11. doi:10.1093/neuonc/nou224

- Jain RK, Di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(8):610-622. doi:10.1038/nrn2175
- 101. Soda Y, Myskiw C, Rommel A, Verma IM. Mechanisms of neovascularization and resistance to anti-angiogenic therapies in glioblastoma multiforme. *J Mol Med.* 2013;91(4):439-448. doi:10.1007/s00109-013-1019-z
- Wolburg H, Noell S, Fallier-Becker P, MacK AF, Wolburg-Buchholz K. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma. *Mol Aspects Med*. 2012;33(5-6):579-589. doi:10.1016/j.mam.2012.02.003
- 103. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(1):13-24. doi:10.1007/s10014-010-0007-z
- Padera TP, Stoll BR, Tooredman JB, Capen D, Di Tomaso E, Jain RK. Cancer cells compress intratumour vessels. *Nature*. 2004;427(6976):695. doi:10.1038/427695a
- 105. Vartanian A, Singh SK, Agnihotri S, et al. GBM's multifaceted landscape: Highlighting regional and microenvironmental heterogeneity. *Neuro Oncol.* 2014;16(9):1167-1175. doi:10.1093/neuonc/nou035
- 106. Peet AC, Arvanitis TN, Leach MO, Waldman AD. Functional imaging in adult and paediatric brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(12):700-711. doi:10.1038/nrclinonc.2012.187
- 107. Hylton N. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging as an Imaging Biomarker. Vol 24.; 2006:3293-3298. doi:10.1200/JCO.2006.06.8080
- O'Connor JPB, Tofts PS, Miles KA, Parkes LM, Thompson G, Jackson A.
 Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *Br J Radiol.* 2011;84(SPEC. ISSUE 2). doi:10.1259/bjr/55166688
- 109. Khalifa F, Soliman A, El-Baz A, et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. *Med Phys.* 2014;41(12). doi:10.1118/1.4898202

120

- 110. Bergamino M, Bonzano L, Levrero F, Mancardi GL, Roccatagliata L. A review of technical aspects of T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in human brain tumors. *Phys Medica*. 2014;30(6):635-643. doi:10.1016/j.ejmp.2014.04.005
- 111. Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(8):1004-1027. doi:10.1002/nbm.2940
- 112. Shiroishi MS, Castellazzi G, Boxerman JL, et al. Principles of T 2 *-weighted dynamic susceptibility contrast MRI technique in brain tumor imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(2):296-313. doi:10.1002/jmri.24648
- 113. Thompson G, Mills SJ, Coope DJ, O'connor JPB, Jackson A. Imaging biomarkers of angiogenesis and the microvascular environment in cerebral tumours. *http://dx.doi.org/101259/bjr/66316279*. January 2014. doi:10.1259/BJR/66316279
- 114. Boxerman JL, Paulson ES, Prah MA, Schmainda KM. The effect of pulse sequence parameters and contrast agent dose on percentage signal recovery in DSC-MRI: Implications for clinical applications. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(7):1364-1369. doi:10.3174/ajnr.A3477
- 115. Welker K, Boxerman J, Kalnin A, Kaufmann T, Shiroishi M, Wintermark M. ASFNR Recommendations for Clinical Performance of MR Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Imaging of the Brain. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(6):E41-E51. doi:10.3174/ajnr.a4341
- 116. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *Br J Radiol.* 2016;89(1060):20150857. doi:10.1259/bjr.20150857
- 117. Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002;59(6):947-949. doi:10.1212/WNL.59.6.947
- 118. Whittle IR. The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(suppl_2):ii31-ii36. doi:10.1136/jnnp.2004.040501

- 119. Maia ACM, Malheiros SMF, da Rocha AJ, et al. MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(4):777-783. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814920. Accessed September 24, 2018.
- 120. 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*. 24(10):1989-1998. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625221. Accessed September 24, 2018.
- 121. Law M, Yang S, Babb JS, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(5):746-755. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15140713. Accessed September 24, 2018.
- 122. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(4):859-867.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611779. Accessed August 19, 2019.

- 123. Server A, Graff BA, Orheim TED, et al. Measurements of diagnostic examination performance and correlation analysis using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in glial tumor grading. *Neuroradiology*. 2011;53(6):435-447. doi:10.1007/s00234-010-0770-x
- 124. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(3):475-487. http://www.ajnr.org/content/27/3/475.abstract. Accessed August 19, 2019.
- 125. Law M, Young R, Babb J, Pollack E, Johnson G. Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR

122

imaging data in the grading of cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(4):761-766. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416835. Accessed August 19, 2019.

- 126. Emblem KE, Scheie D, Due-Tonnessen P, et al. Histogram analysis of MR imaging-derived cerebral blood volume maps: combined glioma grading and identification of low-grade oligodendroglial subtypes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(9):1664-1670. doi:10.3174/ajnr.A1182
- 127. Emblem KE, Nedregaard B, Nome T, et al. Glioma grading by using histogram analysis of blood volume heterogeneity from MR-derived cerebral blood volume maps. *Radiology*. 2008;247(3):808-817. doi:10.1148/radiol.2473070571
- 128. Zhang J, Liu H, Tong H, et al. Clinical Applications of Contrast-Enhanced Perfusion MRI Techniques in Gliomas: Recent Advances and Current Challenges. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:1-27. doi:10.1155/2017/7064120
- 129. Pope WB. Genomics of brain tumor imaging. *Neuroimaging Clin N Am*.2015;25(1):105-119. doi:10.1016/j.nic.2014.09.006
- Itakura H, Achrol AS, Mitchell LA, et al. Magnetic resonance image features identify glioblastoma phenotypic subtypes with distinct molecular pathway activities. *Sci Transl Med.* 2015;7(303). doi:10.1126/scitranslmed.aaa7582
- 131. Lee SM, Koh H-J, Park D-C, Song BJ, Huh T-L, Park J-W. Cytosolic NADP(+)dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(11):1185-1196. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031902. Accessed August 19, 2019.
- 132. Kim SY, Lee SM, Tak JK, Choi KS, Kwon TK, Park J-W. Regulation of singlet oxygen-induced apoptosis by cytosolic NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase. *Mol Cell Biochem*. 2007;302(1-2):27-34. doi:10.1007/s11010-007-9421-x
- 133. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of 123

human glioblastoma multiforme. *Science (80-)*. 2008;321(5897):1807-1812. doi:10.1126/science.1164382

- 134. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet*. 2012;205(12):613-621. doi:10.1016/j.cancergen.2012.10.009
- 135. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. N Engl J Med. 2009;360(8):765-773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
- 136. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4482-4490. doi:10.1200/JCO.2010.33.8715
- 137. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462(7274):739-744. doi:10.1038/nature08617
- Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*. 2012;483(7390):479-483. doi:10.1038/nature10866
- Oermann EK, Wu J, Guan KL, Xiong Y. Alterations of metabolic genes and metabolites in cancer. Semin Cell Dev Biol. 2012;23(4):370-380. doi:10.1016/j.semcdb.2012.01.013
- Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013;155(2):462. doi:10.1016/j.cell.2013.09.034
- Songtao Q, Lei Y, Si G, et al. IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer Sci.* 2012;103(2):269-273. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02134.x
- 142. Kickingereder P, Sahm F, Radbruch A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is noninvasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep.* 2015;5. doi:10.1038/srep16238

- 143. Lee S, Choi SH, Ryoo I, et al. Evaluation of the microenvironmental heterogeneity in high-grade gliomas with IDH1/2 gene mutation using histogram analysis of diffusion-weighted imaging and dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging. *J Neurooncol*. 2015;121(1):141-150. doi:10.1007/s11060-014-1614-z
- 144. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, et al. MR Imaging-Based Analysis of Glioblastoma Multiforme: Estimation of IDH1 Mutation Status. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37(1):58-65. doi:10.3174/ajnr.A4491
- 145. Tan W, Xiong J, Huang W, Wu J, Zhan S, Geng D. Noninvasively detecting Isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(2):492-499. doi:10.1002/jmri.25358
- 146. Fan Q-W, Cheng CK, Gustafson WC, et al. EGFR phosphorylates tumorderived EGFRvIII driving STAT3/5 and progression in glioblastoma. *Cancer Cell*. 2013;24(4):438-449. doi:10.1016/j.ccr.2013.09.004
- 147. Reardon DA, Wen PY, Mellinghoff IK. Targeted molecular therapies against epidermal growth factor receptor: Past experiences and challenges. *Neuro Oncol.* 2014;16:viii7-viii13. doi:10.1093/neuonc/nou232
- 148. Johnson LA, Scholler J, Ohkuri T, et al. Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma. *Sci Transl Med.* 2015;7(275):275ra22. doi:10.1126/scitranslmed.aaa4963
- Swartz AM, Batich KA, Fecci PE, Sampson JH. Peptide vaccines for the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2015;123(3):433-440. doi:10.1007/s11060-014-1676-y
- Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S* A. 2008;105(13):5213-5218. doi:10.1073/pnas.0801279105
- 151. Gutman DA, Cooper LAD, Hwang SN, et al. MR imaging predictors of 125

molecular profile and survival: Multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set. *Radiology*. 2013;267(2):560-569. doi:10.1148/radiol.13120118

- 152. Tykocinski ES, Grant RA, Kapoor GS, et al. Use of magnetic perfusionweighted imaging to determine epidermal growth factor receptor variant III expression in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2012;14(5):613-623. doi:10.1093/neuonc/nos073
- Riemenschneider MJ, Hegi ME, Reifenberger G. MGMT promoter methylation in malignant gliomas. *Target Oncol.* 2010;5(3):161-165. doi:10.1007/s11523-010-0153-6
- Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: Ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol*. 2010;6(1):39-51. doi:10.1038/nrneurol.2009.197
- 155. Cankovic M, Nikiforova MN, Snuderl M, et al. The role of MGMT testing in clinical practice: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2013;15(5):539-555. doi:10.1016/j.jmoldx.2013.05.011
- Ochs K, Kaina B. Apoptosis Induced by DNA Damage O -Methylguanine Is Bcl-2 and Caspase-9/3 Regulated and Fas/Caspase-8 Independent. *Cancer Res.* 2000;60(20).
- 157. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2057-2064. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2737
- 158. Rapkins RW, Wang F, Nguyen HN, et al. The MGMT promoter SNP rs16906252 is a risk factor for MGMT methylation in glioblastoma and is predictive of response to temozolomide. *Neuro Oncol.* 2015;17(12):1589-1598. doi:10.1093/neuonc/nov064
- 159. Siegal T. Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):437-444. doi:10.1016/j.jocn.2014.10.004

- 160. Li H, Li J, Cheng G, Zhang J, Li X. IDH mutation and MGMT promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;151:31-36. doi:10.1016/j.clineuro.2016.10.004
- 161. Moon W-J, Choi JW, Roh HG, Lim SD, Koh Y-C. Imaging parameters of high grade gliomas in relation to the MGMT promoter methylation status: the CT, diffusion tensor imaging, and perfusion MR imaging. *Neuroradiology*. 2012;54(6):555-563. doi:10.1007/s00234-011-0947-y
- 162. Drabycz S, Roldán G, de Robles P, et al. An analysis of image texture, tumor location, and MGMT promoter methylation in glioblastoma using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2010;49(2):1398-1405. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.049
- 163. Eoli M, Menghi F, Bruzzone MG, et al. Methylation of O6-methylguanine DNA methyltransferase and loss of heterozygosity on 19q and/or 17p are overlapping features of secondary glioblastomas with prolonged survival. *Clin Cancer Res.* 2007;13(9):2606-2613. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2184
- 164. Jung SC, Choi SH, Yeom JA, et al. Cerebral blood volume analysis in glioblastomas using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI: a comparison of manual and semiautomatic segmentation methods. *PLoS One*. 2013;8(8):e69323. doi:10.1371/journal.pone.0069323
- 165. Ahn SS, Shin N-Y, Chang JH, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging. J Neurosurg. 2014;121(2):367-373. doi:10.3171/2014.5.JNS132279
- 166. Boots-Sprenger SHE, Sijben A, Rijntjes J, et al. Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution. *Mod Pathol*. 2013;26(7):922-929. doi:10.1038/modpathol.2012.166

- 167. Weller M, Stupp R, Hegi ME, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 4:iv100-8. doi:10.1093/neuonc/nos206
- Gladson CL, Prayson RA, Liu WM. The Pathobiology of Glioma Tumors. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2010;5(1):33-50. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102109
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-343. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674
- 170. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. J Clin Oncol. 2013;31(3):344-350. doi:10.1200/JCO.2012.43.2229
- Jenkinson MD, Smith TS, Joyce KA, et al. Cerebral blood volume, genotype and chemosensitivity in oligodendroglial tumours. *Neuroradiology*. 2006;48(10):703-713. doi:10.1007/s00234-006-0122-z
- 172. Chawla S, Krejza J, Vossough A, et al. Differentiation between Oligodendroglioma Genotypes Using Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion-Weighted Imaging and Proton MR Spectroscopy. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(8):1542-1549. doi:10.3174/ajnr.A3384
- Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre JY. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006;5(11):937-948. doi:10.1016/S1474-4422(06)70597-X
- 174. Campos S, Davey P, Hird A, et al. Brain metastasis from an unknown primary, or primary brain tumour? A diagnostic dilemma. *Curr Oncol.* 2009;16(1):62-66. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229374. Accessed August 19, 2019.
- 175. Nduom EK, Yang C, Merrill MJ, Zhuang Z, Lonser RR. Characterization of the

blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms. *J Neurosurg*. 2013;119(2):427-433. doi:10.3171/2013.3.JNS122226

- Klekner Á, Hutóczki G, Virga J, et al. Expression pattern of invasion-related molecules in the peritumoral brain. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;139:138-143. doi:10.1016/j.clineuro.2015.09.017
- 177. Fidler IJ. The Biology of Brain Metastasis: Challenges for Therapy. *Cancer J*. 2015;21(4):284-293. doi:10.1097/PPO.00000000000126
- 178. Han C, Huang S, Guo J, Zhuang X, Han H. Use of a high b-value for diffusion weighted imaging of peritumoral regions to differentiate high-grade gliomas and solitary metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(1):80-86. doi:10.1002/jmri.24747
- 179. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2012;379(9830):1984-1996. doi:10.1016/S0140-6736(11)61346-9
- Takeuchi H, Matsuda K, Kitai R, Sato K, Kubota T. Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *J Neurooncol*. 2007;84(2):141-145. doi:10.1007/s11060-007-9363-x
- Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, et al. Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Eur Radiol.* 2002;12(2):329-340. doi:10.1007/s003300101037
- 182. Nabavizadeh SA, Vossough A, Hajmomenian M, Assadsangabi R, Mohan S. Neuroimaging in Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(4):799-821. doi:10.1016/j.hoc.2016.03.005
- 183. Xing Z, You RX, Li J, Liu Y, Cao DR. Differentiation of primary central nervous system lymphomas from high-grade gliomas by rCBV and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrastenhanced perfusion MR imaging. *Clin Neuroradiol*. 2014;24(4):329-336. doi:10.1007/s00062-013-0255-5

- 184. Blasel S, Jurcoane A, Bähr O, Weise L, Harter PN, Hattingen E. MR perfusion in and around the contrast-enhancement of primary CNS lymphomas. J *Neurooncol.* 2013;114(1):127-134. doi:10.1007/s11060-013-1161-z
- 185. Hartmann M, Heiland S, Harting I, et al. Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett.* 2003;338(2):119-122. doi:10.1016/s0304-3940(02)01367-8
- 186. Nakajima S, Okada T, Yamamoto A, et al. Differentiation between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma: A comparative study of parameters derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusionweighted MRI. *Clin Radiol.* 2015;70(12):1393-1399. doi:10.1016/j.crad.2015.08.004
- 187. Liao W, Liu Y, Wang X, et al. Differentiation of primary central nervous system lymphoma and high-grade glioma with dynamic susceptibility contrastenhanced perfusion magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2009;50(2):217-225. doi:10.1080/02841850802616752
- 188. Mangla R, Kolar B, Zhu T, Zhong J, Almast J, Ekholm S. Percentage signal recovery derived from MR dynamic susceptibility contrast imaging is useful to differentiate common enhancing malignant lesions of the brain. Am J Neuroradiol. 2011;32(6):1004-1010. doi:10.3174/ajnr.A2441
- 189. Toh CH, Wei K-C, Chang C-N, Ng S-H, Wong H-F. Differentiation of Primary Central Nervous System Lymphomas and Glioblastomas: Comparisons of Diagnostic Performance of Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging without and with Contrast-Leakage Correction. Am J Neuroradiol. 2013;34(6):1145-1149. doi:10.3174/ajnr.A3383
- Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277-1280. doi:10.1200/JCO.1990.8.7.1277
- 191. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated Response Assessment

Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541

- 192. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang W-T, Jain RK. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(11):634-644. doi:10.1038/ncponc1204
- Shiroishi MS, Boxerman JL, Pope WB. Physiologic MRI for assessment of response to therapy and prognosis in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2016;18(4):467-478. doi:10.1093/neuonc/nov179
- 194. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudoprogression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer*. 2008;113(2):405-410. doi:10.1002/cncr.23562
- 195. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453-461. doi:10.1016/S1470-2045(08)70125-6
- 196. S. G, C. V, R.M. T, et al. Diagnosis of pseudoprogression using MRI perfusion in patients with glioblastoma multiforme may predict improved survival. *CNS Oncol.* 2014;3(6):389-400. doi:10.2217/CNS.14.42 LK http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=20450915&id=doi:10.2217% 2FCNS.14.42&atitle=Diagnosis+of+pseudoprogression+using+MRI+perfusion +in+patients+with+glioblastoma+multiforme+may+predict+improved+survival& stitle=CNS+Oncol.&title=CNS+Oncology&volume=3&issue=6&spage=389&ep age=400&aulast=Gahramanov&aufirst=Seymur&auinit=S.&aufull=Gahramano v+S.&coden=&isbn=&pages=389-400&date=2014&auinit1=S&auinitm=
- Khan MN, Sharma AM, Pitz M, et al. High-grade glioma management and response assessment—recent advances and current challenges. *Curr Oncol.* 2016;23(4):e383-e391. doi:10.3747/co.23.3082
- 198. Mangla R, Singh G, Ziegelitz D, et al. Changes in relative cerebral blood volume 1 month after radiation-temozolomide therapy can help predict overall

survival in patients with glioblastoma. *Radiology*. 2010;256(2):575-584. doi:10.1148/radiol.10091440

- 199. Martínez-Martínez A, Martínez-Bosch J. [Perfusion magnetic resonance imaging for high grade astrocytomas: Can cerebral blood volume, peak height, and percentage of signal intensity recovery distinguish between progression and pseudoprogression?]. *Radiologia*. 2014;56(1):35-43. doi:10.1016/j.rx.2013.02.006
- 200. Prager AJ, Martinez N, Beal K, Omuro A, Zhang Z, Young RJ. Diffusion and Perfusion MRI to Differentiate Treatment-Related Changes Including Pseudoprogression from Recurrent Tumors in High-Grade Gliomas with Histopathologic Evidence. Am J Neuroradiol. 2015;36(5):877-885. doi:10.3174/ajnr.A4218
- 201. K.E. S, K.J. A, H.S. C, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma. *Clin Radiol.* 2014;69(6):e264-e272. doi:10.1016/j.crad.2014.01.016 LK http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=1365229X&id=doi:10.1016% 2Fj.crad.2014.01.016&atitle=DCE+and+DSC+MR+perfusion+imaging+in+the+ differentiation+of+recurrent+tumour+from+treatment-related+changes+in+patients+with+glioma&stitle=Clin.+Radiol.&title=Clinical+Radiology&volume=69&issue=6&spage=&epage=&aulast=Shin&aufirst=K.E.&auinit=K.E.&aufull=Shin+K.E.&coden=CLRAA&isbn=&pages=-&adate=2014&auinit1=K&auinitm=E
- 202. Young RJ, Gupta A, Shah AD, et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clin Imaging*. 2013;37(1):41-49. doi:10.1016/j.clinimag.2012.02.016
- Baek HJ, Kim HS, Kim N, Choi YJ, Kim YJ. Percent change of perfusion skewness and kurtosis: a potential imaging biomarker for early treatment response in patients with newly diagnosed glioblastomas. *Radiology*. 2012;264(3):834-843. doi:10.1148/radiol.12112120

- 204. Gahramanov S, Muldoon LL, Varallyay CG, et al. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: Diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival. *Radiology*. 2013;266(3):842-852. doi:10.1148/radiol.12111472
- 205. Gahramanov S, Raslan AM, Muldoon LL, et al. Potential for differentiation of pseudoprogression from true tumor progression with dynamic susceptibilityweighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging using ferumoxytol vs. gadoteridol: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(2):514-523. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.072
- Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(6):417-427. doi:10.1038/nrd3455
- 207. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a Pan-VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Normalizes Tumor Vasculature and Alleviates Edema in Glioblastoma Patients. *Cancer Cell*. 2007;11(1):83-95. doi:10.1016/j.ccr.2006.11.021
- Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(4):229-236. doi:10.1038/nrclinonc.2009.14
- 209. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang W-T, et al. A "Vascular Normalization Index" as Potential Mechanistic Biomarker to Predict Survival after a Single Dose of Cediranib in Recurrent Glioblastoma Patients. *Cancer Res.* 2009;69(13):5296-5300. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-0814
- Clarke JL, Chang S. Pseudoprogression and pseudoresponse: Challenges in brain tumor imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9(3):241-246. doi:10.1007/s11910-009-0035-4
- 211. Schmainda KM, Prah M, Connelly J, et al. Dynamic-susceptibility contrast agent MRI measures of relative cerebral blood volume predict response to

bevacizumab in recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014;16(6):880-888. doi:10.1093/neuonc/not216

- 212. Artzi M, Bokstein F, Blumenthal DT, et al. Differentiation between vasogenicedema versus tumor-infiltrative area in patients with glioblastoma during bevacizumab therapy: A longitudinal MRI study. *Eur J Radiol.* 2014;83(7):1250-1256. doi:10.1016/j.ejrad.2014.03.026
- Artzi M, Blumenthal DT, Bokstein F, et al. Classification of tumor area using combined DCE and DSC MRI in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2015;121(2):349-357. doi:10.1007/s11060-014-1639-3
- 214. Jain R, Poisson L, Narang J, et al. Genomic mapping and survival prediction in glioblastoma: Molecular subclassification strengthened by hemodynamic imaging biomarkers. *Radiology*. 2013;267(1):212-220. doi:10.1148/radiol.12120846
- 215. Akbari H, Macyszyn L, Da X, et al. Imaging Surrogates of Infiltration Obtained Via Multiparametric Imaging Pattern Analysis Predict Subsequent Location of Recurrence of Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2016;78(4):572-580. doi:10.1227/NEU.00000000001202
- 216. Yang I, Aghi MK. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(11):648-657. doi:10.1038/nrclinonc.2009.150
- 217. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. In: *Acta Oncologica*. Vol 44. ; 2005:13-22. doi:10.1080/02841860510007440
- 218. Barajas RF, Chang JS, Segal MR, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility- weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2009;253(2):486-496. doi:10.1148/radiol.2532090007
- 219. Hu LS, Baxter LC, Smith KA, et al. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect:

direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(3):552-558. doi:10.3174/ajnr.A1377

- Larsen VA, Simonsen HJ, Law I, Larsson HBW, Hansen AE. Evaluation of dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MRI in the differentiation of tumor recurrence from radiation necrosis. *Neuroradiology*. 2013;55(3):361-369. doi:10.1007/s00234-012-1127-4
- 221. Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology*. 2008;247(1):170-178. doi:10.1148/radiol.2471062089
- 222. Law M, Young RJ, Babb JS, et al. Gliomas: Predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibilityweighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2008;247(2):490-498. doi:10.1148/radiol.2472070898
- 223. Kickingereder P, Wiestler B, Burth S, et al. Relative cerebral blood volume is a potential predictive imaging biomarker of bevacizumab efficacy in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2015;17(8):1139-1147. doi:10.1093/neuonc/nov028
- 224. Jain R, Poisson LM, Gutman D, et al. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor. *Radiology*. 2014;272(2):484-493. doi:10.1148/radiol.14131691
- 225. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *Nuclear Medicine: The Requisites*. Mosby Elsevier; 2006.
- 226. Yeong C-H, Cheng M, Ng K-H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(10):845-863. doi:10.1631/jzus.B1400131

- 227. Kuhl DE, Edwards RQ. Image Separation Radioisotope Scanning. *Radiology*. 1963;80(4):653-662. doi:10.1148/80.4.653
- 228. Minn H. PET and SPECT in low-grade glioma. *Eur J Radiol*. 2005;56(2):171-178. doi:10.1016/j.ejrad.2005.03.020
- Bénard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2003;33(2):148-162. doi:10.1053/snuc.2003.127304
- Lee JTD, Kim DI, Lee JTD, Chang JW, Park CY. Indium-111-pentetreotide imaging in intra-axial brain tumors: comparison with thallium-201 SPECT and MRI. J Nucl Med. 1995;36(4):537-541. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699438. Accessed August 18, 2019.
- Schillaci O, Filippi L, Manni C, Santoni R. Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Brain Tumors. Semin Nucl Med. 2007;37(1):34-47. doi:10.1053/j.semnuclmed.2006.08.003
- 232. Gao H, Jiang X. Progress on the diagnosis and evaluation of brain tumors. *Cancer Imaging*. 2013;13(4):466-481. doi:10.1102/1470-7330.2013.0039
- 233. MIYAKE K, OGAWA D, OKADA M, HATAKEYAMA T, TAMIYA T. Usefulness of positron emission tomographic studies for gliomas. *Neurol Med Chir* (*Tokyo*). 2016;56(7):396-408. doi:10.2176/nmc.ra.2015-0305
- Lawrence EO, Livingston MS. The Production of High Speed Light Ions Without the Use of High Voltages. *Phys Rev.* 1932;40(1):19-35. doi:10.1103/PhysRev.40.19
- 235. Herholz K. Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas. *Semin Nucl Med.* 2017;47(1):5-17. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.09.004
- 236. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1959-1985. doi:10.1007/s00259-010-1390-8
- 237. Del Sole A, Moncayo R, Tafuni G, Lucignani G. Position of nuclear medicine 136

techniques in the diagnostic work-up of brain tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48(2):76-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15243405. Accessed August 21, 2019.

- 238. Pietrzyk U, Herholz K, Heiss WD. Three-dimensional alignment of functional and morphological tomograms. *J Comput Assist Tomogr.* 1990;14(1):51-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2298997. Accessed August 21, 2019.
- Filippi L, Schillaci O, Santoni R, Manni C, Danieli R, Simonetti G. Usefulness of SPECT/CT with a Hybrid Camera for the Functional Anatomical Mapping of Primary Brain Tumors by [Tc99m] Tetrofosmin. *Cancer Biother Radiopharm*. 2006;21(1):41-48. doi:10.1089/cbr.2006.21.41
- 240. Cornelis F, Silk M, Schoder H, et al. Performance of intra-procedural 18fluorodeoxyglucose PET/CT-guided biopsies for lesions suspected of malignancy but poorly visualized with other modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(12):2265-2272. doi:10.1007/s00259-014-2852-1
- Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, et al. 18F-FDOPA PET/CT-Guided Radiofrequency Ablation of Liver Metastases from Neuroendocrine Tumours: Technical Note on a Preliminary Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(9):1315-1321. doi:10.1007/s00270-016-1334-1
- 242. Cazzato RL, Garnon J, Shaygi B, et al. PET/CT-guided interventions: Indications, advantages, disadvantages and the state of the art. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2018;27(1):27-32. doi:10.1080/13645706.2017.1399280
- 243. Tonami N, Shuke N, Yokoyama K, et al. Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med*. 1989;30(6):997-1004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2544698. Accessed August 21, 2019.
- 244. Ochi H, Sawa H, Fukuda T, et al. Thallium-201-chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and/or malignant nodules: usefulness of the delayed scan. *Cancer.* 1982;50(2):236-240. doi:10.1002/1097-0142(19820715)50:2<236::aid-</p>

cncr2820500213>3.0.co;2-v

- 245. Ancri D, Basset JY, Lonchampt MF, Etavard C. Diagnosis of cerebral lesions by Thallium 201. *Radiology*. 1978;128(2):417-422. doi:10.1148/128.2.417
- 246. Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL. Thallium-201 brain tumor imaging: a comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med.* 1987;28(1):47-52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3467030. Accessed August 21, 2019.
- Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D. Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg*. 1989;71(3):342-346. doi:10.3171/jns.1989.71.3.0342
- 248. Ishibashi M, Taguchi A, Sugita Y, et al. Thallium-201 in brain tumors: relationship between tumor cell activity in astrocytic tumor and proliferating cell nuclear antigen. J Nucl Med. 1995;36(12):2201-2206. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8523105. Accessed August 21, 2019.
- 249. Lorberboym M, Baram J, Feibel M, Hercbergs A, Lieberman L. A prospective evaluation of thallium-201 single photon emission computerized tomography for brain tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(1):249-254. doi:10.1016/0360-3016(95)00580-R
- 250. Oriuchi N, Tamura M, Shibazaki T, et al. Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. *J Nucl Med.* 1993;34(12):2085-2089. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254391. Accessed August 21, 2019.
- 251. Slizofski WJ, Krishna L, Katsetos CD, et al. Thallium imaging for brain tumors with results measured by a semiquantitative index and correlated with histopathology. *Cancer*. 1994;74(12):3190-3197. doi:10.1002/1097-0142(19941215)74:12<3190::aid-cncr2820741218>3.0.co;2-#
- 252. Taki S, Kakuda K, Kakuma K, et al. 201TI SPET in the differential diagnosis of brain tumours. *Nucl Med Commun*. 1999;20(7):637-645.

- 253. Tonami N. Thallium-201 SPECT in the evaluation of gliomas. J Nucl Med.
 1993;34(12):2089-2090. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254392.
 Accessed August 21, 2019.
- 254. Ueda T, Kaji Y, Wakisaka S, et al. Time sequential single photon emission computed tomography studies in brain tumour using thallium-201. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(2):138-145. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8440270. Accessed August 21, 2019.
- 255. Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander E, Loeffler JS, Folkerth R, Holman BL. Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma: differentiation by using dual-isotope SPECT with 201TI and 99mTc-HMPAO. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(6):1187-1192. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1763749. Accessed August 21, 2019.
- 256. Tomura N, Kobayashi M, Oyama Y, et al. [Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of therapeutic response for brain tumors]. *Kaku Igaku*. 1994;31(8):951-956. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7933684. Accessed August 21, 2019.
- 257. Moustafa HM, Omar WM, Ezzat I, Ziada GA, el-Ghonimy EG. 201TI single photon emission tomography in the evaluation of residual and recurrent astrocytoma. *Nucl Med Commun*. 1994;15(3):140-143. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8190401. Accessed August 21, 2019.
- Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, Kruuv J. Correlation of (Na+K+)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. *Exp Cell Res*. 1974;87(2):233-240. doi:10.1016/0014-4827(74)90475-3
- 259. Yoshii Y, Satou M, Yamamoto T, et al. The role of thallium-201 single photon emission tomography in the investigation and characterisation of brain tumours in man and their response to treatment. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(1):39-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420781. Accessed August 21, 2019.
- 260. Hirano T, Otake H, Kazama K, et al. Technetium-99m(V)-DMSA and thallium-201 in brain tumor imaging: correlation with histology and malignant grade. *J*

Nucl Med. 1997;38(11):1741-1749. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9374344. Accessed August 21, 2019.

- 261. Motoyama K, Suga K, Kume N, et al. Relationship between thallium-201 kinetics and proliferative activity assessed by monoclonal antibody MIB-1 in brain tumours. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(10):1471-1481. doi:10.1007/s002590100587
- Källén K, Heiling M, Andersson AM, Brun A, Holtås S, Ryding E. Preoperative grading of glioma malignancy with thallium-201 single-photon emission CT: comparison with conventional CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(5):925-932. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8733968. Accessed August 21, 2019.
- 263. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, et al. Technetium-99m hexakis 2methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med. 1989;30(3):301-311. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2525610. Accessed August 21, 2019.
- Mousa SA, Williams SJ, Sands H. Characterization of in vivo chemistry of cations in the heart. *J Nucl Med.* 1987;28(8):1351-1357. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3302134. Accessed August 21, 2019.
- 265. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Holman BL, Lister-James J, Davison A, Jones AG. Hexakis(carbomethoxyisopropylisonitrile) technetium(I), a new myocardial perfusion imaging agent: binding characteristics in cultured chick heart cells. *J Nucl Med.* 1988;29(1):55-61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335928. Accessed August 21, 2019.
- 266. Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbeele AD, Holman BL, Davison A, Jones AG. Uptake of the cation hexakis(2methoxyisobutylisonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res.* 1990;50(7):2198-2202. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317808. Accessed August 21, 2019.

- 267. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res.* 1993;53(5):977-984. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094997. Accessed August 21, 2019.
- 268. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(4):375-385. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9553167. Accessed August 21, 2019.
- 269. Földes I, Lévay A, Stotz G. Comparative scanning of thyroid nodules with technetium-99m pertechnetate and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(4):330-333. doi:10.1007/BF00169809
- 270. Adams BK, Fataar A, Nizami MA. Technetium-99m-sestamibi uptake in myeloma. J Nucl Med. 1996;37(6):1001-1002. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683291.
- 271. O'Tuama LA, Treves ST, Larar JN, et al. Thallium-201 versus technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of childhood brain tumors: a within-subject comparison. *J Nucl Med.* 1993;34(7):1045-1051. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315477. Accessed August 21, 2019.
- 272. Tomura N, Hirano H, Watanabe O, et al. Preliminary results with technetium-99m MIBI SPECT imaging in patients with brain tumors: correlation with histological and neuroradiological diagnoses and therapeutic response. *Comput Med Imaging Graph.* 21(5):293-298. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475435. Accessed August 21, 2019.
- 273. Yokogami K, Kawano H, Moriyama T, et al. Application of SPET using technetium-99m sestamibi in brain tumours and comparison with expression of the MDR-1 gene: is it possible to predict the response to chemotherapy in patients with gliomas by means of 99mTc-sestamibi SPET? *Eur J Nucl Med.* 1998;25(4):401-409. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9553170. Accessed August 21, 2019.

- 274. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Fukunaga K, Satoh K, Kunishio K, Ohkawa M. Comparison of 99Tcm-MIBI with 201Tl chloride SPET in patients with malignant brain tumours. *Nucl Med Commun*. 2001;22(6):631-639. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11403173. Accessed August 21, 2019.
- 275. Soler C, Beauchesne P, Maatougui K, et al. Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(12):1649-1657. doi:10.1007/s002590050344
- 276. Ambrus E, Kuncz A, Jánoki G, et al. [Evaluation of the nature of brain tumors using methods of nuclear medicine]. *Orv Hetil.* 1999;140(36):1979-1983. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506821. Accessed August 21, 2019.
- 277. Petrovic NS, Grujicic D, Artiko VM, et al. Investigation of blood perfusion and metabolic activity of brain tumours in adults by using 99mTcmethoxyisobutylisonitrile. *Nucl Med Commun*. 2010;31(11):962-973. doi:10.1097/MNM.0b013e32833ea6cc
- 278. Jeune FP –Le, 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;77(2):177-183. doi:10.1007/s11060-005-9018-8
- 279. Beauchesne P, Soler C. Correlation of 99m Tc-MIBI brain SPECT (functional index ratios) and survival after treatment failure in malignant glioma patients. *Anticancer Res.* 2002;22:3081-3085.
- 280. Fan Y-X, Luo R-C, Li G-P, Zheng H, Huang K. [Evaluation for degree of malignancy and prognosis of patients with brain glioma using 99Tcm-MIBI brain SPECT]. *Ai Zheng*. 2004;23(6):689-692. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191672. Accessed August 21, 2019.
- 281. Feun LG, Savaraj N, Landy HJ. Drug resistance in brain tumors. *J Neurooncol*. 1994;20(2):165-176. doi:10.1007/BF01052726
- 282. Lehnert M. Multidrug resistance in human cancer. J Neurooncol.

142

1994;22(3):239-243. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760101. Accessed August 21, 2019.

- Andrews DW, Das R, Kim S, Zhang J, Curtis M. Technetium-MIBI as a glioma imaging agent for the assessment of multi-drug resistance. *Neurosurgery*. 1997;40(6):1323-1332; discussion 1333-4. doi:10.1097/00006123-199706000-00047
- 284. Ballinger JR, Sheldon KM, Boxen I, Erlichman C, Ling V. Differences between accumulation of 99mTc-MIBI and 201TI-thallous chloride in tumour cells: role of P-glycoprotein. *Q J Nucl Med.* 1995;39(2):122-128. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8574806. Accessed August 21, 2019.
- 285. Shibata Y, Matsumura A, Nose T. Effect of expression of P-glycoprotein on technetium-99m methoxyisobutylisonitrile single photon emission computed tomography of brain tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002;42(8):325-330; discussion 330-1. doi:10.2176/nmc.42.325
- 286. Cuocolo A, Soricelli A, Nicolai E, et al. Technetium-99m-tetrofosmin regional myocardial uptake at rest: relation to severity of coronary artery stenosis in previous myocardial infarction. *J Nucl Med.* 1995;36(6):907-913. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769445. Accessed August 21, 2019.
- Barai S, Rajkamal, Bandopadhayaya GP, et al. Thallium-201 versus Tc99mglucoheptonate SPECT for evaluation of recurrent brain tumours: a withinsubject comparison with pathological correlation. *J Clin Neurosci*.
 2005;12(1):27-31. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16568553. Accessed August 21, 2019.
- 288. Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, et al. Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computerized tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors. *J Neurosurg.* 2005;102 Suppl:266-271. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15662823. Accessed August 21, 2019.
- 289. Gómez-Río M, Martínez Del Valle Torres D, Rodríguez-Fernández A, et al.
(201)TI-SPECT in low-grade gliomas: diagnostic accuracy in differential diagnosis between tumour recurrence and radionecrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(9):1237-1243. doi:10.1007/s00259-004-1501-5

- Yamamoto Y, Nishiyama Y, Toyama Y, Kunishio K, Satoh K, Ohkawa M.
 99mTc-MIBI and 201TI SPET in the detection of recurrent brain tumours after radiation therapy. *Nucl Med Commun.* 2002;23(12):1183-1190. doi:10.1097/01.mnm.0000046210.83338.45
- 291. Fotopoulos AD, Alexiou GA, Goussia A, et al. 99mTc-Tetrofosmin brain SPECT in the assessment of meningiomas - Correlation with histological grade and proliferation index. *J Neurooncol*. 2008;89(2):225-230. doi:10.1007/s11060-008-9611-8
- 292. Fukumoto M. Single-photon agents for tumor imaging: 201TI, 99mTc-MIBI, and 99mTc-tetrofosmin. *Ann Nucl Med*. 2004;18(2):79-95.
 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15195755. Accessed August 24, 2019.
- 293. Platts EA, North TL, Pickett RD, Kelly JD. Mechanism of uptake of technetiumtetrofosmin. I: Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. *J Nucl Cardiol*. 1995;2(4):317-326. doi:10.1016/S1071-3581(05)80076-5
- 294. Fjeld JG, Erichsen K, Pfeffer PF, Clausen OP, Rootwelt K. Technetium-99mtetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a comparison with sestamibi. J Nucl Med. 1997;38(6):831-834. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9189124. Accessed August 24, 2019.
- 295. Le Jeune N, Perek N, Denoyer D, Dubois F. Study of monoglutathionyl conjugates TC-99M-sestamibi and TC-99M-tetrofosmin transport mediated by the multidrug resistance-associated protein isoform 1 in glioma cells. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(3):249-259. doi:10.1089/cbr.2005.20.249
- 296. Le Jeune N, Perek N, Denoyer D, Dubois F. 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. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19(4):411-421. doi:10.1089/cbr.2004.19.411

- 297. Zhao P, Zhang Y, Sun M, He Y. Reversion of multidrug resistance in human glioma by RNA interference. *Neurol Res.* 2008;30(6):562-566. doi:10.1179/174313208X297869
- Shervington A, Lu C. Expression of multidrug resistance genes in normal and cancer stem cells. *Cancer Invest*. 2008;26(5):535-542. doi:10.1080/07357900801904140
- Zhao P, Hu W, Zhang Y, Sun M, He Y. [Reversion of multidrug resistance (MDR) in human glioma cells by RNA interference (RNAi)]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006;28(3):183-187. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875601. Accessed August 24, 2019.
- 300. Calatozzolo C, Gelati M, Ciusani E, et al. Expression of drug resistance proteins Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 and GST-pi in human glioma. J Neurooncol. 2005;74(2):113-121. doi:10.1007/s11060-004-6152-7
- 301. Perek N, Le Jeune N, Denoyer D, Dubois F. MRP-1 protein expression and glutathione content of in vitro tumor cell lines derived from human glioma carcinoma U-87-MG do not interact with 99mTc-glucarate uptake. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005;20(4):391-400. doi:10.1089/cbr.2005.20.391
- 302. Kong J, Song Q, Liu Y, Wang C, Zhang Q. [Inhibition of multidrug resistance gene 1 expression in glioma by antisense oligodeoxynucleotides]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2005;27(2):211-215. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15960268. Accessed August 24, 2019.
- 303. Declèves X, Fajac A, Lehmann-Che J, et al. Molecular and functional MDR1-Pgp and MRPs expression in human glioblastoma multiforme cell lines. Int J cancer. 2002;98(2):173-180. doi:10.1002/ijc.10135
- 304. Demeule M, Shedid D, Beaulieu E, et al. Expression of multidrug-resistance Pglycoprotein (MDR1) in human brain tumors. *Int J cancer*. 2001;93(1):62-66. doi:10.1002/ijc.1306

- 305. Langen KJ, Mühlensiepen H, Holschbach M, Hautzel H, Jansen P, Coenen HH. Transport mechanisms of 3-[123I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [3H]methyl]-L-methionine. *J Nucl Med*. 2000;41(7):1250-1255. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10914918. Accessed August 24, 2019.
- 306. Schmidt D, Gottwald U, Langen KJ, et al. 3-[123I]lodo-alpha-methyl-L-tyrosine uptake in cerebral gliomas: relationship to histological grading and prognosis. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(7):855-861. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504082. Accessed August 24, 2019.
- 307. Weber WA, Dick S, Reidl G, et al. Correlation between postoperative 3-[(123)I]iodo-L-alpha-methyltyrosine uptake and survival in patients with gliomas. J Nucl Med. 2001;42(8):1144-1150. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483672. Accessed August 24, 2019.
- 308. Weber W, Bartenstein P, Gross MW, et al. Fluorine-18-FDG PET and iodine-123-IMT SPECT in the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med*. 1997;38(5):802-808. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9170450. Accessed August 24, 2019.
- 309. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, et al. A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(9):1261-1269. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9724375. Accessed August 24, 2019.
- 310. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20(3):157-198. doi:10.1006/frne.1999.0183
- 311. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):184-189. doi:10.1159/000225946
- 312. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the

clinician. Int J Endocr Oncol. 2015;2(2):159-168. doi:10.2217/ije.14.40

- Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, et al. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(2):433-438. doi:10.1210/jcem-63-2-433
- 314. Reubi JC, Lang W, Maurer R, Koper JW, Lamberts SW. Distribution and biochemical characterization of somatostatin receptors in tumors of the human central nervous system. *Cancer Res.* 1987;47(21):5758-5764. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2889527. Accessed August 24, 2019.
- 315. Reubi JC, Horisberger U, Lang W, Koper JW, Braakman R, Lamberts SW. Coincidence of EGF receptors and somatostatin receptors in meningiomas but inverse, differentiation-dependent relationship in glial tumors. *Am J Pathol.* 1989;134(2):337-344. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537015. Accessed August 24, 2019.
- Lamberts SW, Koper JW, Reubi JC, Krenning EP. Endocrine aspects of the diagnosis and treatment of primary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(1):1-10. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02276.x
- 317. Mawrin C, Schulz S, Pauli SU, et al. Differential expression of sst1, sst2A, and sst3 somatostatin receptor proteins in low-grade and high-grade astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(1):13-19. doi:10.1093/jnen/63.1.13
- 318. Dutour A, Kumar U, Panetta R, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer*. 1998;76(5):620-627. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19980529)76:5<620::AID-IJC2>3.0.CO;2-S
- 319. Kiviniemi A, Gardberg M, Kivinen K, et al. Somatostatin receptor 2A in gliomas: Association with oligodendrogliomas and favourable outcome. Oncotarget. 2017;8(30):49123-49132. doi:10.18632/oncotarget.17097
- 320. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(6):803-818. doi:10.1016/j.bpg.2012.12.004

- Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39 Suppl 1:S52-60. doi:10.1007/s00259-011-1989-4
- 322. Wrenn FR, Good ML, Handler P. The Use of Positron-emitting Radioisotopes for the Localization of Brain Tumors. *Science (80-)*. 1951;113(2940):525-527. doi:10.1126/science.113.2940.525
- Di Chiro G. Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose in brain tumors. A powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest Radiol.* 1987;22(5):360-371. doi:10.1097/00004424-198705000-00002
- Colavolpe C, Guedj E, Metellus P, et al. FDG-PET to predict different patterns of progression in multicentric glioblastoma: a case report. *J Neurooncol*. 2008;90(1):47-51. doi:10.1007/s11060-008-9629-y
- 325. Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks RA, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*. 1982;32(12):1323-1329. doi:10.1212/wnl.32.12.1323
- 326. Herholz K, Coope D, Jackson A. Metabolic and molecular imaging in neurooncology. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):711-724. doi:10.1016/S1474-4422(07)70192-8
- 327. Kawai N, Miyake K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. 18F-FDG PET in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Biomed Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/247152
- 328. Hübner KF, Purvis JT, Mahaley SM, et al. Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using 11C-labeled amino acids. *J Comput Assist Tomogr.* 1982;6(3):544-550. doi:10.1097/00004728-198206000-00020
- 329. Isselbacher KJ. Sugar and amino acid transport by cells in culture--differences between normal and malignant cells. N Engl J Med. 1972;286(17):929-933. doi:10.1056/NEJM197204272861707
- 330. Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, et al. [11C]L-Methionine uptake in gliomas.

Neurosurgery. 1989;25(5):720-728. doi:10.1227/00006123-198911000-00006

- Wester HJ, Herz M, Weber W, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med.* 1999;40(1):205-212. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9935078. Accessed August 24, 2019.
- 332. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* 2006;47(6):904-911. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16741298. Accessed August 24, 2019.
- 333. Nakagawa M, Kuwabara Y, Sasaki M, et al. 11C-methionine uptake in cerebrovascular disease: a comparison with 18F-fDG PET and 99mTc-HMPAO SPECT. Ann Nucl Med. 2002;16(3):207-211. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12126046. Accessed August 24, 2019.
- 334. Torii K, Tsuyuguchi N, Kawabe J, Sunada I, Hara M, Shiomi S. Correlation of amino-acid uptake using methionine PET and histological classifications in various gliomas. *Ann Nucl Med.* 2005;19(8):677-683. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444993. Accessed August 24, 2019.
- 335. Okubo S, Zhen H-N, Kawai N, Nishiyama Y, Haba R, Tamiya T. Correlation of L-methyl-11C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *J Neurooncol*. 2010;99(2):217-225. doi:10.1007/s11060-010-0117-9
- Langen K-J, Hamacher K, Weckesser M, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-Ltyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol.* 2006;33(3):287-294. doi:10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002
- 337. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro Oncol.* 2014;16(3):434-440. doi:10.1093/neuonc/not199
- 338. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas.

149

Neuro Oncol. 2011;13(3):307-316. doi:10.1093/neuonc/noq196

- 339. Ono M, Oka S, Okudaira H, et al. Comparative evaluation of transport mechanisms of trans-1-amino-3-[¹⁸F]fluorocyclobutanecarboxylic acid and L-[methyl-¹¹C]methionine in human glioma cell lines. *Brain Res.* 2013;1535:24-37. doi:10.1016/j.brainres.2013.08.037
- 340. Ono T, Sasajima T, Doi Y, et al. Amino acid PET tracers are reliable markers of treatment responses to single-agent or combination therapies including temozolomide, interferon-β, and/or bevacizumab for glioblastoma. *Nucl Med Biol.* 2015;42(7):598-607. doi:10.1016/j.nucmedbio.2015.01.008
- 341. Doi Y, Kanagawa M, Maya Y, et al. Evaluation of trans-1-amino-3-¹⁸Ffluorocyclobutanecarboxylic acid accumulation in low-grade glioma in chemically induced rat models: PET and autoradiography compared with morphological images and histopathological findings. *Nucl Med Biol.* 2015;42(8):664-672. doi:10.1016/j.nucmedbio.2015.04.008
- 342. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med.* 1998;4(11):1334-1336. doi:10.1038/3337
- 343. Seitz U, Wagner M, Neumaier B, et al. Evaluation of pyrimidine metabolising enzymes and in vitro uptake of 3'-[18F]fluoro-3'-deoxythymidine ([18F]FLT) in pancreatic cancer cell lines. *Eur J Nucl Med*. 2002;29(9):1174-1181. doi:10.1007/s00259-002-0851-0
- 344. Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y, et al. 11C-methionine (MET) and 18Ffluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(11):2009-2017. doi:10.1007/s00259-008-0847-5
- 345. Toyohara J, Okada M, Toramatsu C, Suzuki K, Irie T. Feasibility studies of 4'-[methyl-(11)C]thiothymidine as a tumor proliferation imaging agent in mice. *Nucl Med Biol.* 2008;35(1):67-74. doi:10.1016/j.nucmedbio.2007.10.001
- 346. Toyota Y, Miyake K, Kawai N, et al. Comparison of 4'-[methyl-(11)C]thiothymidine ((11)C-4DST) and 3'-deoxy-3'-[(18)F]fluorothymidine
- 150

((18)F-FLT) PET/CT in human brain glioma imaging. *EJNMMI Res.* 2015;5:7. doi:10.1186/s13550-015-0085-3

- 347. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [18F]fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res.* 2004;10(7):2245-2252. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073099. Accessed August 24, 2019.
- 348. Brat DJ, Castellano-Sanchez AA, Hunter SB, et al. Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population. *Cancer Res.* 2004;64(3):920-927. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14871821. Accessed August 24, 2019.
- 349. Fischer I, Gagner J-P, Law M, Newcomb EW, Zagzag D. Angiogenesis in gliomas: biology and molecular pathophysiology. *Brain Pathol.* 2005;15(4):297-310. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389942. Accessed August 24, 2019.
- 350. Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):393-410. doi:10.1038/nrc3064
- 351. Denny WA. Prodrug strategies in cancer therapy. *Eur J Med Chem*. 2001;36(7-8):577-595. doi:10.1016/S0223-5234(01)01253-3
- 352. Swanson KR, Chakraborty G, Wang CH, et al. Complementary but distinct roles for MRI and 18F-fluoromisonidazole PET in the assessment of human glioblastomas. J Nucl Med. 2009;50(1):36-44. doi:10.2967/jnumed.108.055467
- 353. Whitmore GF, Varghese AJ. The biological properties of reduced nitroheterocyclics and possible underlying biochemical mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(1):97-103. doi:10.1016/0006-2952(86)90565-4
- 354. Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular Imaging of Hypoxia. *J Nucl Med*. 2008;49(Suppl_2):129S-148S. doi:10.2967/jnumed.107.045914

- 355. Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, et al. Correlation of biological aggressiveness assessed by 11C-methionine PET and hypoxic burden assessed by 18Ffluoromisonidazole PET in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):441-450. doi:10.1007/s00259-010-1645-4
- 356. Kawai N, Lin W, Cao W-D, et al. Correlation between ¹⁸F-fluoromisonidazole PET and expression of HIF-1α and VEGF in newly diagnosed and recurrent malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(10):1870-1878. doi:10.1007/s00259-014-2776-9
- 357. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA.
 Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med*. 2001;42(3):432-445.
 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337520. Accessed August 24, 2019.
- 358. Pauleit D, Floeth F, Tellmann L, et al. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-Ltyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. *J Nucl Med*. 2004;45(3):374-381. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001676. Accessed August 24, 2019.
- 359. Hoffman JM. New advances in brain tumor imaging. *Curr Opin Oncol.* 2001;13(3):148-153. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307056. Accessed August 24, 2019.
- 360. Del Sole A, Falini A, Ravasi L, et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(12):1851-1872. doi:10.1007/s002590100604
- 361. Samnick S, Bader JB, Hellwig D, et al. Clinical value of iodine-123-alphamethyl-L-tyrosine single-photon emission tomography in the differential diagnosis of recurrent brain tumor in patients pretreated for glioma at followup. J Clin Oncol. 2002;20(2):396-404. doi:10.1200/JCO.2002.20.2.396
- 362. Henze M, Mohammed A, Schlemmer HP, et al. PET and SPECT for detection of tumor progression in irradiated low-grade astrocytoma: a receiver-operatingcharacteristic analysis. J Nucl Med. 2004;45(4):579-586.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073253. Accessed August 24, 2019.

- 363. Santarosa C, Castellano A, Conte GM, et al. Dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging for glioma grading: Preliminary comparison of vessel compartment and permeability parameters using hotspot and histogram analysis. *Eur J Radiol.* 2016;85(6):1147-1156. doi:10.1016/j.ejrad.2016.03.020
- 364. Park K-JJ, Kang S-HH, Park D-HH, Cho T-HH, Choe JG, Chung Y-GG. Usefulness of thallium-201 SPECT for prediction of early progression in lowgrade astrocytomas diagnosed by stereotactic biopsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(3):223-229. doi:10.1016/j.clineuro.2011.10.023
- 365. Shinkins B, Thompson M, Mallett S, Perera R. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results. *BMJ*. 2013;346:f2778. doi:10.1136/BMJ.F2778
- 366. Boxerman JL, Shiroishi MS, Ellingson BM, Pope WB. Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging in Glioma: Review of Current Clinical Practice. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2016;24(4):649-670. doi:10.1016/j.mric.2016.06.005
- 367. Olivero WC, Dulebohn SC, Lister JR. The use of PET in evaluating patients with primary brain tumours: is it useful? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(2):250-252. doi:10.1136/jnnp.58.2.250
- 368. Pötzi C, Becherer A, Marosi C, et al. [11C] Methionine and [18F]
 Fluorodeoxyglucose PET in the follow-up of glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2007;84(3):305-314. doi:10.1007/s11060-007-9375-6
- 369. Choi JY, Kim SE, Shin HJ, Kim BT, Kim JH. Brain tumor imaging with 99mTctetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18Ffluorodeoxyglucose. *J Neurooncol.* 2000;46(1):63-70. doi:10.1023/a:1006391701818
- 370. Soricelli A, Cuocolo A, Varrone A, et al. Technetium-99m-tetrofosmin uptake in brain tumors by SPECT: comparison with thallium-201 imaging. *J Nucl Med*.

1998;39(5):802-806. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9591579. Accessed September 24, 2018.

- 371. Abrigo JM, Fountain DM, Provenzale JM, et al. Magnetic resonance perfusion for differentiating low-grade from high-grade gliomas at first presentation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. doi:10.1002/14651858.CD011551.pub2
- 372. Arevalo-Perez J, Peck KK, Young RJ, Holodny AI, Karimi S, Lyo JK. Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion MRI and Diffusion-Weighted Imaging in Grading of Gliomas. *J Neuroimaging*. 2015;25(5):792-798. doi:10.1111/jon.12239
- Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol.* 2005;60(4):493-502. doi:10.1016/j.crad.2004.09.009
- Fotopoulos AD, Kyritsis AP, Tsiouris S, et al. Characterization of intracranial space-occupying lesions by99mTc-Tetrofosmin SPECT. *J Neurooncol*. 2011;101(1):83-89. doi:10.1007/s11060-010-0230-9
- Alexiou GA, Zikou A, Tsiouris S, et al. Correlation of diffusion tensor, dynamic susceptibility contrast MRI and99mTc-tetrofosmin brain SPECT with tumour grade and Ki-67 immunohistochemistry in glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014. doi:10.1016/j.clineuro.2013.11.003