



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

**Σύγκριση ^{18}F -FDG και ^{68}Ga -DOTATATE
PET/CT σε νευροενδοκρινείς όγκους του ήπατος**

ΛΕΟΝΤΙΑ ΖΑΚΟΥ
Αριθμός Μητρώου: 15032

Επιβλέπων Καθηγητής
Μαρία Καλλέργη, Ph.D.

Αθήνα 22/7/2020

Εξεταστική Επιτροπή

Μαρία Καλλέργη, Ph.D. _____
Επιβλέπων Καθηγητής

Νεκτάριος Καλύβας, Ph.D. _____
Μέλος

Παναγιώτης Διαπαρίνος, Ph.D. _____
Μέλος

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Λεοντία Ζάκου του Ιωάννη, με αριθμό μητρώου 15032 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Μηχανικών του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός

Η εργασία αποσκοπεί στο να υποδείξει την αναγκαιότητα της διάγνωσης των νευροενδοκρινών όγκων, που βρίσκονται στο ήπαρ, με το απεικονιστικό σύστημα PET/CT και με τη βοήθεια των ραδιοφαρμάκων ^{18}F -FDG και ^{68}Ga -DOTATATE. Επίσης στοχεύει στην αναφορά των λειτουργιών των δύο αυτών ραδιοφαρμάκων στον οργανισμό του εξεταζόμενου και στις τελικές διαφορές μεταξύ τους.

Υλικά και Μεθοδολογία

Η μέθοδος διάγνωσης βασίζεται σε εξετάσεις 19 ασθενών από το τμήμα PET/CT του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ), στους οποίους χορηγήθηκαν τα ραδιοφάρμακα ^{18}F -FDG και ^{68}Ga -DOTATATE σε διαφορετικές μέρες. Η αρχή λειτουργίας της διαδικασίας ήταν η απόκτηση των εικόνων του PET/CT σε εξετάσεις που δεν ξεπερνούσαν τους 2 ή 3 μήνες μεταξύ τους και η σύγκριση τους με τον δείκτη Ki67 και του βαθμού όγκου. Ανάλυση των εικόνων έγινε με το ImageJ.

Αποτελέσματα

Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των εικόνων PET των ραδιοφαρμάκων ^{18}F -FDG και ^{68}Ga -DOTATATE και οι διαφορές τους στην προσρόφηση στους ιστούς του ήπατος. Από τις τιμές των SUVmax παρατηρείται η τεράστια διαφορά της προσρόφησης του ραδιοφαρμάκου ^{68}Ga -DOTATATE. Από τις τιμές του δείκτη Ki67 έγινε ταξινόμηση των βαθμών των όγκων. Από τους 19 ασθενείς οι 3 έχουν βαθμό όγκου G1, 9 έχουν βαθμό G2 και 1 ασθενής G3. Υπήρχε υψηλή προσρόφηση στην ανίχνευση όγκων από το ^{68}Ga -DOTATATE με 30,8%, από τα δύο ραδιοφάρμακα μαζί με τιμή 46,1% και καμία προσρόφηση μόνο με το ραδιοφάρμακο ^{18}F -FDG.

Συμπεράσματα

Τα συμπεράσματα της έρευνας αναδεικνύουν τη χρησιμότητα του ραδιοφαρμάκου ^{68}Ga -DOTATATE στους νευροενδοκρινείς όγκους του ήπατος στην έκφραση των καλά διαφοροποιημένων όγκων με πιθανώς καλοήγη συμπεριφορά (G1) και των καλά διαφοροποιημένων όγκων με αβέβαιη συμπεριφορά (G2). Αντιθέτως, η χρησιμότητα του ^{18}F -FDG είναι μεγαλύτερη για τα κακώς διαφοροποιημένα νευροενδοκρινή καρκινώματα με υψηλό βαθμό κακοήθειας.

Λέξεις κλειδιά: ^{68}Ga -DOTATATE, ^{18}F -FDG, PET/CT, SUVmax, βαθμοί όγκου, Ki67

ABSTRACT

Purpose

This paper indicates the necessity of diagnosing neuroendocrine tumors, located in the liver, with the imaging system PET/CT and with the help of radiopharmaceuticals ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTATATE. Also, it is aimed at reporting the functions of these two radiopharmaceuticals in the body of the patient and in the final differences between them.

Materials and Methods

A total of 19 patients were included in the study and underwent both ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT at the Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens (BRFAA). The principle of the procedure was the acquisition of PET/CT images in tests not exceeding 2 or 3 months and also the comparison of images of Ki67 index with the volume grade.

Results

The results of PET images of radiopharmaceuticals ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTATATE and their differences in absorption in liver tissues are presented. The values of SUVmax indicate the huge difference in the absorption of radiopharmaceutical ^{68}Ga -DOTATATE. From the ki67 index values, the volume grades were sorted. Of the 19 patients, 3 have a G1 tumor grade, 9 have a G2 grade and 1 G3 patient. There was high absorption in tumor detection from ^{68}Ga -DOTATATE with 30.8%, from the two radiopharmaceuticals together with a value of 46.1% and no absorption with only the radiopharmaceutical ^{18}F -FDG.

Conclusions

The paper showed the enormous usefulness of radiopharmaceutical ^{68}Ga DOTATATE in neuroendocrine liver tumors which in the expression of well differentiated tumors with potentially benign behavior (G1) and well differentiated tumors with uncertain behavior (G2). On the contrary the usefulness of ^{18}F -FDG for poorly differentiated a neuroendocrine carcinoma with a high degree of malignant behavior. There was a significant difference between the two radiopharmaceuticals and SUVmax values.

Keywords: *^{68}Ga -DOTATATE, ^{18}F -FDG, PET/CT, SUVmax, tumor grades, Ki67*

Πίνακας περιεχομένων

Κατάλογος Εικόνων.....	7
Κατάλογος Πινάκων	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ.....	11
1.1 Νευροενδοκρινείς όγκοι.....	11
1.1.1 Τύποι NET	12
1.1.2 Ταξινόμηση NET	12
1.2 Σωματοστατίνη.....	13
1.2.1 Οι υποδοχείς της σωματοστατίνης	13
1.2.2 Αντιμετώπιση των NET με υποδοχείς σωματοστατίνης.....	13
1.3 Πρωτεΐνη Κί67	14
1.3.1 Βαθμολόγηση και μεθοδολογία	14
1.3.2 Η Κί67 ως διαγνωστικός δείκτης.....	14
1.3.3 Η Κί67 ως προγνωστικός δείκτης	15
1.3.4 Η προβλεπτική αξία της Κί67	15
2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ PET/CT	16
2.1 PET/CT.....	16
2.1.1 Απεικονιστικό σύστημα	16
2.1.2 Λειτουργία Απεικόνισης	17
3 ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ.....	18
3.1 Φθοριοδεοξυγλυκόζη ^{18}F –FDG	18
3.1.1 Κύκλοτρο παραγωγής ^{18}F –FDG	18
3.1.2 Το ^{18}F –FDG για απεικονίσεις.....	19
3.2 Γάλλιο-68 (^{68}Ga).....	20
3.2.1 Γεννήτρια παραγωγής ^{68}Ga	20
3.2.2 ^{68}Ga ως ραδιοφάρμακο	20
3.3 Ανίχνευση όγκων	21
4 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	22
4.1 Ασθενείς.....	22
4.1.1 Πρωτόκολλο χορήγησης ραδιοφαρμάκων	22
4.2 Υλικά και λογισμικά	23
6 ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	35
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	38

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 1:Πιθανές θέσεις εύρεσης NETs.	11
Εικόνα 1 2: Διάγραμμα της πρωτεΐνης Ki67	15
Εικόνα 2.1: Ένα σύστημα PET/CT.....	16
Εικόνα 2.2:Διάγραμμα ενός τυπικού συστήματος PET/CT.....	17
Εικόνα 3 1: Η FDG	18
Εικόνα 3 2: Μονάδα Cyclotron.....	18
Εικόνα 3 3:Εξαρτήματα στο εσωτερικό ενός κυκλότρον.....	19
Εικόνα 3 4: Γεννήτρια παραγωγής $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Galli Eo	20
Εικόνα 3 5: Χημικός τύπος DOTA-TATE.	21
Εικόνα 4 1: Τιμές SUVmax για τα ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE.	29
Εικόνα 4.2: Διαφορές στις τομές του PET στο ήπαρ.....	30
Εικόνα 4.3: Τελικό συμπέρασμα αφαίρεσης του ^{68}Ga DOTATATE από το ^{18}F -FDG.	31
Εικόνα 4.4: Περιοχές του ήπατος	33
Εικόνα 4.5: Plot profile του ^{18}F -FDG	33
Εικόνα 4.6: Plot profile του ^{68}Ga DOTATATE.....	34
Εικόνα 4.7: Διαφορές στα surface plots των ραδιοφαρμάκων	34

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 4.1: Ετικέτες DICOM για τον υπολογισμό του SUV.....	24
Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά ασθενών, τιμές χορήγησης και SUVmax	27
Πίνακας 4.3: Κατηγοριοποίηση του όγκου με βάση το δείκτη Ki67 και το SUVmax.....	28
Πίνακας 4.4: Προσρόφιση ραδιοφαρμάκων από τους ιστούς	29
Πίνακας 4.5: Τιμές αφαίρεσης για το τελικό αποτέλεσμα Γα	32
Πίνακας 4.6: Πραγματικές τιμές για το τελικό αποτέλεσμα Γα	32

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος, γνωστός και ως νεόπλασμα ή κακοήθης όγκος, είναι ένας γενικός όρος για μια ευρεία ομάδα ασθενειών, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος.

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα, πράγμα που καθιστά δυνατή την αρχή και εξάπλωση του καρκίνου σχεδόν οπουδήποτε πάνω σε αυτό. Υπό κανονικές συνθήκες, τα ανθρώπινα κύτταρα διενεργούν μίτωση και μείωση για να σχηματίσουν νέα κύτταρα, για την σωστή λειτουργία του ανθρώπινου σώματος. Ωστόσο, όταν ο καρκίνος αναπτύσσεται, αυτή η ομαλή διαδικασία διασπάται. Καθώς τα κύτταρα γίνονται όλο και πιο ανώμαλα, τόσο σχηματικά όσο και λειτουργικά, με τα παλαιά ή κατεστραμμένα κύτταρα να επιβιώνουν όταν πρέπει να αποβληθούν, σχηματίζονται νέα κύτταρα όταν δεν χρειάζονται. Τα επιπλέον κύτταρα μπορούν να διαιρούνται και να αυξάνονται χωρίς διακοπή.

Ένα καθοριστικό χαρακτηριστικό όλων των τύπων του καρκίνου είναι η αδιάκοπη διαίρεση και η ταχεία δημιουργία των ανώμαλων κυττάρων. Αναπτύσσονται πέρα από τα συνήθη όρια τους και μπορούν στη συνέχεια να εισβάλλουν σε περιβάλλοντες ιστούς και να εξαπλωθούν σε άλλα όργανα. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως μετάσταση του όγκου. [1].

Οι όγκοι όταν είναι κακοήθεις, μπορούν να μετασταθούν. Επιπλέον, καθώς αυτοί οι όγκοι αναπτύσσονται, ορισμένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να φτάσουν σε άλλα μέρη του σώματος, μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος και να σχηματίσουν νέους όγκους μακριά από τον αρχικό όγκο.

Σε αντίθεση με τους κακοήθεις όγκους, οι καλοήθεις όγκοι δεν εξαπλώνονται ή εισβάλλουν σε κοντινούς ιστούς. Ωστόσο, οι καλοήθεις όγκοι μπορεί μερικές φορές να είναι αρκετά μεγάλοι. Όταν αφαιρούνται, συνήθως δεν επανεμφανίζονται, ενώ οι κακοήθεις όγκοι μπορεί να επανεμφανιστούν.

Ο καρκίνος προκαλείται τόσο από εσωτερικούς παράγοντες (όπως κληρονομικές μεταλλάξεις, ορμόνες και ανοσολογικές παθήσεις) και την γενική κατάσταση του ασθενούς, όσο και από άλλους παράγοντες (όπως το κάπνισμα, η διατροφή, η ακτινοβολία και οι μολυσματικοί οργανισμοί). [2] Ως αποτέλεσμα, η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου έχει μεγάλη σημασία για την πρόληψη της θνησιμότητας και της νοσηρότητας στον καρκίνο. Οι πιο κοινές αιτίες θανάτου από καρκίνο είναι οι πιο κάτω:

- Πνεύμονα (1.76 εκατομμύρια θανάτοι)
- Ορθοκολικός (862 000 θανάτοι)
- Στομάχι (783 000 θανάτοι)
- Ήπαρ (782 000 θανάτοι)
- Στήθος (627 000 θανάτοι) [3]

Η επιβίωση μετά την ασθένεια του καρκίνου συνδέεται με διάφορους παράγοντες όπως το στάδιο που είχε φτάσει ο όγκος, το χρόνο που έγινε η διάγνωση, τη μορφή θεραπείας, τα μορφολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου και την γενική κατάσταση του ασθενούς. Ως αποτέλεσμα, η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου έχει μεγάλη σημασία για την πρόληψη της θνησιμότητας και της νοσηρότητας στον καρκίνο [4]. Αν και έχει υπάρξει πρόοδος στη διάγνωση και τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου, η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα [4].

Ο καρκίνος του ήπατος όπως φαίνεται και πιο πάνω είναι η τέταρτη πιο κοινή αιτία θανάτου. Το ήπαρ έχει μέγεθος έως και μία μπάλα ράγκμπι που βρίσκεται στο πάνω δεξί τμήμα της κοιλιάς, κάτω από το διάφραγμα και πάνω από το στομάχι [3]. Το ήπαρ φιλτράρει συνεχώς το αίμα που κυκλοφορεί μέσω του σώματος, μετατρέποντας θρεπτικά συστατικά και φάρμακα που απορροφώνται από το πεπτικό σύστημα σε έτοιμες προς χρήση χημικές ουσίες. Εκτελεί πολλές άλλες σημαντικές λειτουργίες, όπως την αφαίρεση τοξινών και άλλων χημικών αποβλήτων από το αίμα και την προετοιμασία τους για απέκκριση.

Οι περισσότεροι καρκίνοι του ήπατος είναι δευτερογενής ή μεταστατικοί, που σημαίνει ότι ξεκίνησαν αλλού στο σώμα [5]. Ο νευροενδοκρινής καρκίνος του ήπατος προέρχεται από το γαστρεντερικό και είναι καρκίνος με αργή ανάπτυξη που συχνά ανακαλύπτεται σε μεταστατική φάση. Η κλινική επιδείνωση των ασθενών που πάσχουν από νευροενδοκρινείς όγκους σε προχωρημένα στάδια, σχετίζεται σχεδόν αμετάβλητα με ηπατομεγαλία (αύξηση στο μέγεθος του ήπατος) [2]. Η πρόγνωση είναι ανεπαρκής λόγω της περίσσειας παραγωγής ορμόνης, το πλήθος των ηπατικών βλαβών, και την τελική ηπατική νόσο. Ωστόσο, οι μεταστάσεις των νευροενδοκρινών όγκων παραμένουν συνήθως περιορισμένες στο ήπαρ για μεγάλο χρονικό διάστημα, οδηγώντας σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα [6].

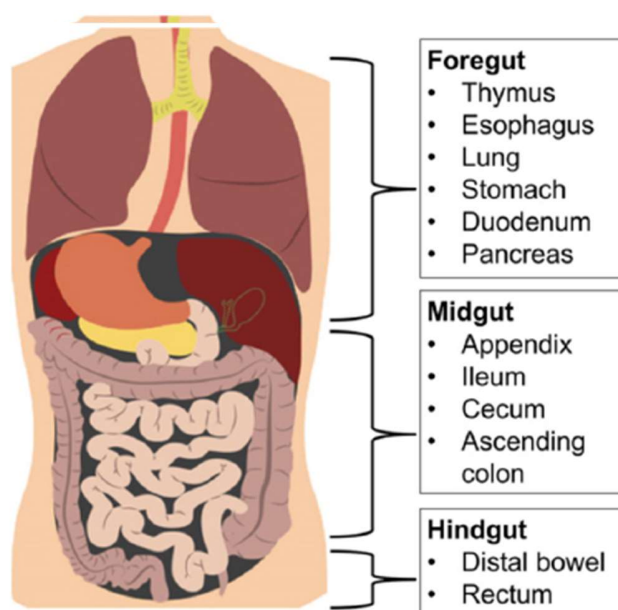
Τα τελευταία χρόνια, η σημασία της πυρηνικής ιατρικής με τη μέθοδο της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία (PET/CT) που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και τη παρακολούθηση της θεραπείας διαφόρων καρκίνων έχει αυξηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο [4]. Η λειτουργική απεικόνιση PET/CT, κυρίως με ^{18}F -FDG, έχει έναν καθιερωμένο ρόλο για την εύρεση των επιθετικών και υψηλών βαθμών όγκου και το PET/CT με το ^{68}Ga -DOTATATE έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμο για την οριοθέτηση των χαμηλών βαθμών όγκου. Ο συνδυασμός των δύο ραδιοφαρμάκων με το απεικονιστικό σύστημα PET/CT είναι χρήσιμο για την εύρεση της σταδιοποίησης του όγκου και έπειτα τον προσδιορισμό της θεραπείας. Ως εκ τούτου, η μέθοδος PET/CT με τα ραδιοφάρμακα ^{18}F -FDG και ^{68}Ga -DOTATATE είναι εξαιρετικά αποδοτική για την απεικόνιση της περιοχής του σώματος που βρίσκονται, και μπορεί να είναι συμπληρωματική των συμβατικών μεθόδων απεικόνισης, για την σωστή και πρόωγη διάγνωση των όγκων του ήπατος [7] [8].

Σκοπός μας είναι να υποδείξουμε την αναγκαιότητα της διάγνωσης των νευροενδοκρινών όγκων, που βρίσκονται στο ήπαρ, με το απεικονιστικό σύστημα PET/CT και με τη βοήθεια των ραδιοφαρμάκων ^{18}F -FDG και ^{68}Ga -DOTATATE. Πιο συγκεκριμένα θα παρθούν δεδομένα από ασθενείς που έχουν κάποιο βαθμό όγκου του ήπατος και θα αναλυθούν μέσω προγραμμάτων έτσι ώστε να παρθούν κάποιες τομές του ήπατος από κάθε ασθενή για να μπορούν να επεξεργαστούν. Έπειτα θα παρθούν κάποια συμπεράσματα στις διαφορές των δύο ραδιοφαρμάκων μεταξύ τους αλλά και στο αν τελικά αυτή η μέθοδος απεικόνισης μπορεί να είναι χρησιμότερη για τη διάγνωση από άλλες και εν τέλει αν είναι εφικτό να θέσουμε τη συγκεκριμένη μέθοδο ως την κύρια για διάγνωση στους όγκους του ήπαρ και στο μέλλον.

1. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

1.1 Νευροενδοκρινείς όγκοι

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (Neuroendocrine tumors, NETs) αποτελούν μία γενετικά ετερογενή οικογένεια νεοπλασμάτων που προκύπτουν από κύτταρα του διάχυτου νευροενδοκρινικού συστήματος με μεγάλο εύρος μορφολογικών στοιχείων, βιολογικής συμπεριφοράς και λειτουργικών δυνατοτήτων. Αναπτύσσονται από εκκριτικά κύτταρα και συχνότερα εντοπίζονται στη γαστρεντερική οδό και στο πάγκρεας (gastroenteropancreatic, GEP-NET), καθώς και στους πνεύμονες όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.1.[9] Σε αντίθεση με τους νευρώνες, τα νευροενδοκρινικά κύτταρα δεν έχουν συνάψεις. Η «ενδοκρινική» τους ικανότητα αναφέρεται στη σύνθεση και έκκριση μονοαμινών. Το νευροενδοκρινικό σύστημα αποτελείται από ενδοκρινείς αδένες, όπως η υπόφυση, οι παραθυροειδείς και ο νευροενδοκρινικός επινεφριδιακός αδένας. Αποτελείται επίσης από ενδοκρινικό ιστό νησίδων, ενσωματωμένο σε αδενικό ιστό (θυροειδικό ή παγκρεατικό) και διάσπαρτα κύτταρα στο εξωκρινές παρέγχυμα, για παράδειγμα ενδοκρινικά κύτταρα του πεπτικού και ανανευστικού συστήματος που ανήκουν στο διάχυτο ενδοκρινικό σύστημα.



Εικόνα 1 1:Πιθανές θέσεις εύρεσης NETs. Το ήπαρ υποδεικνύεται με κίτρινο τόξο. [10]

Ο όρος “νευροενδοκρινής” υποδηλώνει ότι αυτά τα κύτταρα λαμβάνουν νευρικές συνδέσεις (“neuro”) και έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν ορμόνες (“endocrine”). [11] Ωστόσο, σε αντίθεση με τους νευρώνες, τα νευροενδοκρινικά κύτταρα δεν περιέχουν συνάψεις.

Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα αναπτύσσονται σχεδόν σε όλους τους ιστούς. Μπορεί να συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα λόγω της παραγωγής βιολογικών αμινών ή πεπτιδικών ορμονών (όπως σωματοστατίνης), ενώ άλλα μπορεί να είναι

κλινικώς σιωπηλά και οι ουσίες αυτές ανευρίσκονται μόνο στον νεοπλασματικό ιστό, με ανοσοϊστοχημικές ή άλλες τεχνικές.

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι, οι οποίοι προέρχονται από διαφορετικά μέρη του ευρέως διαδεδομένου νευροενδοκρινικού συστήματος, είναι πολύ σπάνιοι και περίπου το 85% των περιπτώσεων βρίσκεται στο γαστρεντερικό σωλήνα. [12] Επίσης αντιπροσωπεύουν περίπου το 0,5% όλων των νεοδιαγνωσθέντων κακοηθειών. Η συχνότητα εμφάνισης, η οποία είναι σε άνοδο, πιθανώς λόγω της βελτιωμένης ευαισθητοποίησης, είναι περίπου 5,86/100.000 ανά έτος με την πλειονότητα εμφάνισης, περίπου 2,5:1, στις γυναίκες. [10]

1.1.1 Τύποι NET

Τα γαστρεντεροπανκρεατικά νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα (GEP-NENs) είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων που προκύπτουν από τα κύτταρα του ενδοκρινικού συστήματος. Τα GEP-NENs εμφανίζονται στην ηλικία των 50-60, είναι σπάνια και παρουσιάζουν πολλές κλινικές προκλήσεις. Λόγω της απρόβλεπτης βιολογικής τους συμπεριφοράς, ιδιαίτερα εάν είναι ασυμπτωματικά, ανακαλύπτονται τυχαία συνήθως κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης για άλλο λόγο και η διάγνωση συνήθως λαμβάνει χώρα μόνο αφού ο όγκος έχει προχωρήσει. Εάν υπάρχουν συμπτώματα είναι συνήθως ασαφή και μη ειδικά, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει σημαντική καθυστέρηση και δυσκολία στη διάγνωση. [8] [11]

Υποδιαιρούνται σε δύο κατηγορίες: στους καρκινοειδείς όγκους στο εσωτερικό του γαστρεντερικού σωλήνα και στα παγκρεατικά NETs.

1.1.2 Ταξινόμηση NET

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, ανατομικά και κλινικά. Κυμαίνονται από καλά διαφοροποιημένους, αργά αναπτυσσόμενους όγκους έως κακώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα, τα οποία είναι επιθετικά και λιγότερο συχνά. Οι NET ταξινομούνται με βάση:

- a) την ανατομική θέση
- b) το βαθμό διαβάθμισης διαφοροποίησης: εκφράζει την ικανότητα πολλαπλασιασμού του όγκου και συνεπώς την επιθετικότητά του: χαμηλού βαθμού (G1 – καλά διαφοροποιημένος νευροενδοκρινής όγκος με πιθανώς καλοήγη συμπεριφορά), ενδιάμεσου βαθμού (G2 - καλά διαφοροποιημένος νευροενδοκρινικής όγκο με αβέβαιη συμπεριφορά), και υψηλού βαθμού (G3 - κακώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές καρκίνωμα με υψηλό βαθμό κακοήθους συμπεριφορά). Όσο πιο πτωχή η διαφοροποίηση ενός όγκου, τόσο υψηλότερος βαθμός του αποδίδεται, κάτι που κατά κανόνα προοιωνίζει και επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά
- c) τις ιστοπαθολογικές παραμέτρους: η βιολογική συμπεριφορά της καλά διαφοροποιημένης ομάδας είναι συχνά μάλλον νωθρή, ενώ τα πτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινή καρκινώματα είναι ιδιαίτερος επιθετικά
- d) το σύστημα σταδιοποίησης TNM (tumor – node – metastasis): εκτιμά το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (Tumor), τον αριθμό των λεμφαδενικών (Nodes) και τον αριθμό των απομακρυσμένων μεταστάσεων (Metastasis)
- e) τη λειτουργικότητα: οι όγκοι μπορεί να εκκρίνουν ορμόνες ή πεπτίδια (λειτουργικοί) και να προκαλούν ποικιλία συμπτωμάτων, αλλά ενδέχεται να είναι μη λειτουργικοί, οπότε προκαλούν συμπτώματα λόγω αυξημένης μάζας [9].

1.2 Σωματοστατίνη

Η σωματοστατίνη (SS ή SST) είναι ένα ρυθμιστικό, ανασταλτικό πεπτίδιο με εξωκρινή, ενδοκρινή, παρακρινή και αυτοκρινή δραστηριότητα. Η δράση της σωματοστατίνης επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσής της στους εξειδικευμένους μεμβρανικούς υποδοχείς (somatostatin receptors, SSTR). Διαθέτει ένα ευρύ φάσμα ανασταλτικών λειτουργιών που περιλαμβάνουν τα εξής:

- α) την αναστολή του πολλαπλασιασμού φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων
- β) την αναστολή της σύνθεσης και της έκκρισης νευροδιαβιβαστών και ορμονών από νευροενδοκρινή κύτταρα
- γ) τον έλεγχο προτύπων συμπεριφοράς [13].

Έχουν ανιχνευθεί 2 μορφές της σωματοστατίνης: η σωματοστατίνη-14 και η σωματοστατίνη-28 ή προ σωματοστατίνη. Έχουν πολύ σύντομο χρόνο ημιζωής, περίπου 3 λεπτά, έτσι έπρεπε να αναπτυχθούν μεγαλύτερης διάρκειας ανάλογα σωματοστατίνης και η πρώτη ήταν η οκτρεοτίδη [14].

1.2.1 Οι υποδοχείς της σωματοστατίνης

Η βιολογική δράση της σωματοστατίνης στον ανθρώπινο οργανισμό έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζεται μέσω μιας οικογένειας 5 υποδοχέων που αναγράφονται ως εξής: SSTR1, SSTR2, SSTR2, SSTR4 και SSTR5, οι οποίοι κωδικοποιούνται από πέντε διαφορετικά γονίδια, το καθένα σε ένα ξεχωριστό χρωμόσωμα. Όλοι είναι G πρωτεΐνης συζευγμένοι υποδοχείς. Από αυτούς τους υποδοχείς, το SSTR2 είναι το μόνο που έχει 2 ισομορφές, τις SSTR2a και SSTR2b [14].

Μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν αποκαλύψει τους ειδικούς υποδοχείς της σωματοστατίνης στην υπόφυση, το θυρεοειδή αδένα, τα επινεφρίδια, την ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος, τον γαστρεντερικό σωλήνα, τον εγκέφαλο, τους νεφρούς και τα λεμφοκύτταρα, καθώς επίσης και σε μεγάλο αριθμό καρκινικών κυτταρικών σειρών.

Η υπερέκφραση των SSTR από τους νευροενδοκρινείς όγκους, καθιστά δυνατή την απεικόνισή τους σε θεραπεία με ραδιοεπισημασμένα συνθετικά ανάλογα σωματοστατίνης. Κάθε μόριο επισημασμένου αναλόγου της σωματοστατίνης δεσμεύεται στον κυτταρικό υποδοχέα αυτής, ο οποίος εσωτερικεύεται στη κυτταρική μεμβράνη. Στη συνέχεια, ο υποδοχέας SSTR εξωτερικεύεται στην κυτταρική μεμβράνη, για να συνεχίσει τη λειτουργία του.

1.2.2 Αντιμετώπιση των NET με υποδοχείς σωματοστατίνης

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των NET προσαρμόζεται ανάλογα με τον τύπο του, το στάδιο της νόσου και την κατάσταση του ασθενούς.

Κάθε ραδιοεπισημασμένο ανάλογο σωματοστατίνης αποτελείται από ένα πεπτιδικό σύμπλοκο, στοχευμένο προς τους SSTR, το οποίο είναι επισημασμένο με ένα θεραπευτικό νουκλίδιο. Συνεπώς, όταν το ραδιοφάρμακο συνδέεται με τους SSTR, η εκπεμπόμενη ακτινοβολία είναι θανατηφόρα για τον όγκο. Έχει αποδειχθεί η υψηλή συνάφεια του ραδιοφαρμάκου προς συγκεκριμένους υποτύπους SSTR.

Η υψηλού επιπέδου έκφραση των υποδοχέων σωματοστατίνης 2 και 5 στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων στην πλειοψηφία των νευροενδοκρινών όγκων παρέχει τη βάση όχι μόνο για την λειτουργική απεικόνιση, αλλά επίσης, για μία θεραπεία με όγκο-στόχο με ραδιοϊσημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης [15].

Έτσι οι σαρώσεις PET/CT που χρησιμοποιούν ανάλογα σωματοστατίνης με επισήμανση ^{68}Ga έχουν γίνει η συνήθης διαγνωστική πρακτική για τα NET σύμφωνα με

τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών [16].

1.3 Πρωτεΐνη Ki67

Το αντιγόνο Ki67 κωδικοποιεί δύο ισομορφικές πρωτεΐνες με μοριακά βάρη 345 και 395 kDa.

Η πρωτεΐνη Ki67 έχει χρόνο ημιζωής ~1-1.5 ώρες, παρουσιάζεται κατά την διάρκεια όλων των ενεργών φάσεων του κυτταρικού κύκλου (G1/s,G2 και M) αλλά απουσιάζει στην φάση ηρεμίας (G0) [17]. Κατά την διάρκεια της ανάφασης και της τελόφασης παρατηρείται απότομη μείωση των επιπέδων του Ki67. Η έκφραση της πρωτεΐνης Ki67 σχετίζεται με την πολλαπλασιαστική δράση των ενδογενών κυτταρικών πληθυσμών σε κακοήθεις όγκους, επιτρέποντας της να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επιθετικότητας του όγκου.

Η πυρηνική πρωτεΐνη Ki67 (pKi67) είναι ένας δείκτης πρόγνωσης και πρόβλεψης για την εκτίμηση βιοψιών σε ασθενείς με καρκίνο. Κλινικά, η pKi67 έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τη μετάσταση και το κλινικό στάδιο των όγκων. Η pKi67 συμπίπτει με τη μεταφορά των κυττάρων μέσω μίτωσης και κατά τη διάρκεια αυτή, υποβάλλεται σε φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση σε *in vivo*, καθιστώντας την υπερευαίσθητη στην υποβάθμιση πρωτεάσης [17].

1.3.1 Βαθμολόγηση και μεθοδολογία

Τα συστήματα βαθμολόγησης βασίζονται στο ποσοστό των χρώσεων των καρκινικών κυττάρων από ένα αντίσωμα και προσδιορίζουν τη διαβάθμιση και το στάδιο του όγκου, ανάλογα με το ποσοστό της Ki67.

Το σκορ καθορίζεται από διάφορες πτυχές της μεθοδολογίας, οι οποίες ομαδοποιούνται σε τρεις κύριες κατηγορίες: το επιστημονικό σχέδιο, την περιγραφή των εργαστηριακών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της παρουσίας της pKi67 και ορισμένες κλινικές αναφορές που έχουν χρησιμοποιήσει τις τεχνικές για την ανίχνευση της Ki67.

Οι τεχνικές προετοιμασίας και οι χρώσεις του δείγματος δεν είναι σε συμφωνία και υπάρχει συζήτηση για το πώς να αξιολογηθεί η Ki67 μόλις ένα δείγμα υποστεί χρώση.

Η αξιολόγηση της Ki67 περιγράφεται ως βέλτιστη ενός αριθμού 2.000 καρκινικών κυττάρων σε μια περιοχή με την υψηλότερη επισήμανση των πυρήνων των κυττάρων ("hot spot"). Ωστόσο, ενώ αυτή η τεχνική είναι η πιο διαδεδομένη, είναι χρονοβόρα και οι παθολόγοι συχνά βασίζονται αντ' αυτού σε εκτιμήσεις μικρότερης καταμέτρησης με οπτική προσέγγιση ("eyeballing") ή με ψηφιακή ανάλυση εικόνας [18].

Στο τέλος οι όγκοι, μπορούν να ταξινομηθούν ως χαμηλοί, ενδιάμεσοι, και ιδιαίτερα υψηλοί στον πολλαπλασιασμό κυττάρων και με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές της ENETS το Ki67 κατηγοριοποιείται ως: G1 ($\leq 2\%$), G2 (3–20%), και G3 ($>20\%$).

1.3.2 Η Ki67 ως διαγνωστικός δείκτης

Η Ki67, χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ενώ τείνει να αυξάνεται με την μείωση της διαφοροποίησης των ιστών και σχετίζεται με την παρουσία μη ανιχνεύσιμων μεταστάσεων και το κλινικό στάδιο του όγκου.

Η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα σε όγκους μπορεί να προσδιοριστεί με την μειωτική μέτρηση, τον προσδιορισμό της κυτταρομετρίας ροής και την

ανοσοιστοχημεία, χρησιμοποιώντας αντιδραστικά αντισώματα έναντι διαφόρων πολλαπλασιαστικών κυτταρικών αντιγόνων.

Ειδικότερα η έκφραση της Ki67 αντανακλά τον ρυθμό πολλαπλασιασμού του όγκου και σχετίζεται με την έναρξη, την εξέλιξη, και την πρόγνωση ενός συγκεκριμένου αριθμού όγκων [19].

1.3.3 Η Ki67 ως προγνωστικός δείκτης

Ο δείκτης της Ki67 είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για το ποσοστό επιβίωσης, συμπεριλαμβανομένων όλων των σταδίων και κατηγοριών.

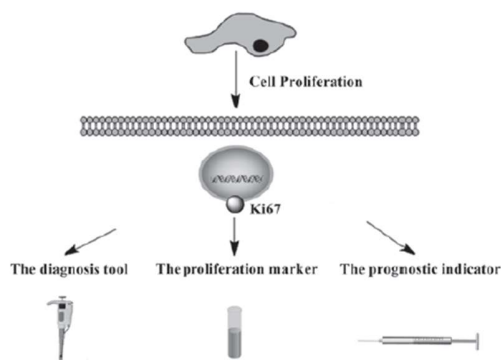
Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας των κακοήθων κυττάρων της pKi67 και της επιβίωσης των ασθενών [17].

Ενώ το ποσοστό του πολλαπλασιασμού διάδοσης έχει αποδειχθεί ότι έχει αξία ως προγνωστικός παράγοντας και ότι είναι έγκυρος αντικαταστάτης της βιολογικής συμπεριφοράς των NETs, εξακολουθεί να υπάρχει διαφωνία σχετικά με το αν η Ki67 θα πρέπει να καθορίζεται για όλες τις περιπτώσεις.

1.3.4 Η προβλεπτική αξία της Ki67

Η έκφραση της Ki67 συνδέεται στενά με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και χρησιμοποιείται ευρέως στην παθολογία ενώ η pKi67 χαρακτηρίζεται καλά στο μοριακό επίπεδο και χρησιμοποιείται εκτενώς ως προγνωστικός δείκτης στον καρκίνο (Εικόνα 1.2.).

Με βάση τις μελέτες που παρουσιάζονται, η Ki67 ως δείκτης πολλαπλασιασμού των κυττάρων σε ανθρώπινους όγκους, μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη μοριακή μέθοδος για τη διάγνωση και θεραπεία ενός ευρέως φάσματος κακοηθειών [17].

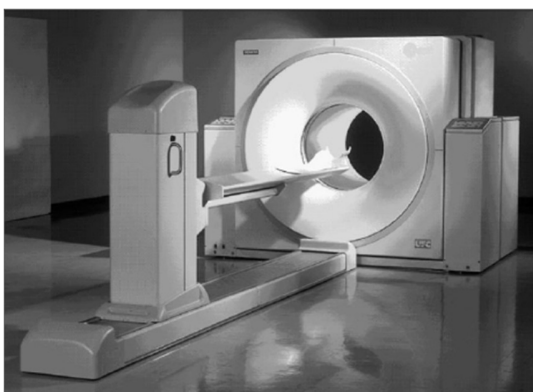


Εικόνα 1 2: Διάγραμμα της πρωτεΐνης Ki67 ως υποσχόμενος μοριακός δείκτης στη διάγνωση του καρκίνου. Η έκφραση της Ki67 συνδέεται με την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και χρησιμοποιείται στην παθολογία ως δείκτης πολλαπλασιασμού και ως διαγνωστικό εργαλείο. Η pKi67 είναι ένας προγνωστικός δείκτης για την αξιολόγηση των κυττάρων στις βιοψίες ασθενών με καρκίνο. [17]

2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ PET/CT

2.1 PET/CT

Το PET/CT (Positron Emission Tomography – Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων)/(Computed Tomography – Αξονικός Τομογράφος) είναι ένα σύγχρονο υβριδικό σύστημα που εμφανίστηκε στον τομέα της ιατρικής τα τελευταία χρόνια. Ο συνδυασμός αυτός μας δίνει λειτουργικές (PET) και ανατομικές (CT) πληροφορίες, σε μία μόνο συνεδρία για την εύρεση και την αντιμετώπιση όγκων [7][20]. Το σύστημα PET/CT που φαίνεται στην Εικόνα 2.1 είναι αυτό που χρησιμοποιήθηκε για την απόκτηση των εικόνων που θα δούμε παρακάτω.



Εικόνα 2.1: Ένα σύστημα PET/CT – Biograph της εταιρίας Siemens Medical Solutions [21].

2.1.1 Απεικονιστικό σύστημα

Ο συνδυασμός των συστημάτων PET και CT σε ένα, έφερε αλλαγές στο πως είναι τα συστήματα ξεχωριστά, έτσι ώστε να μπορέσουν να λειτουργήσουν αρμονικά χωρίς προβλήματα. Το απεικονιστικό σύστημα απαρτίζεται από τρία κύρια χαρακτηριστικά: (1) ένα σύστημα PET, (2) ένα σύστημα CT και (3) ένα κρεβάτι που ξαπλώνει ο εξεταζόμενος.

Το σύστημα του PET αποτελείται από ανεξάρτητους ανιχνευτές, ηλεκτρονικά, και ένα σύστημα απόκτησης δεδομένων και το σύστημα CT με το δικό του σύνολο ανεξάρτητων ενοτήτων [22][23].

Τα εξαρτήματα του PET όσο και τα εξαρτήματα του CT είναι τοποθετημένα στο ίδιο συγκρότημα, με τα εξαρτήματα του PET να βρίσκονται στην αντίθετη πλευρά του περιστρεφόμενου υποστηρίγματος του αξονικού.

Ολόκληρη η συναρμολόγηση στεγάζεται μέσα σε ένα ενιαίο ατσάλινο σώμα/ικρίωμα (gantry), με τα κέντρα των 2 τομογράφων να είναι αξονικά μεταξύ τους κατά 60 εκατοστά [24]. Ο τομογράφος έχει διάμετρο θύρας 70 εκατοστών για τη διευκόλυνση της μετακίνησης του κρεβατιού και της σάρωσης των εξεταζομένων [22]. Το μεγάλο άνοιγμα αυξάνει επίσης την άνεση του εξεταζόμενου.

Σε ένα τυπικό πρωτόκολλο του PET/CT, γίνεται πρώτα μία σάρωση αξονικής τομογραφίας σε ολόκληρο το σώμα για περίπου 2-10 δευτερόλεπτα, για να επιλέξει την περιοχή ενδιαφέροντος και να αποφύγει την ακτινοβολία σε όλο το σώμα [25]. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται μία ελικοειδής σάρωση CT ολόκληρου σώματος για περίπου 30 δευτερόλεπτα με 2 λεπτά, η οποία προηγείται της σάρωσης PET η οποία μπορεί να έχει διάρκεια από 5 μέχρι 45 λεπτά [26].

2.1.2 Λειτουργία Απεικόνισης

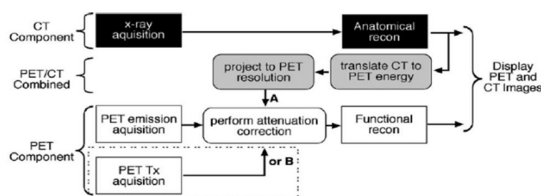
Για να δημιουργηθεί η εικόνα χρησιμοποιούνται διάφοροι αλγόριθμοι ευθυγράμμισης. Οι αλγόριθμοι ευθυγράμμισης χρησιμοποιούν συγκεκριμένα, ένα μέτρο που συλλέγει ίδιες πληροφορίες των συνόλων εικόνων, των δύο τομογραφιών και θα αποτύχουν να συγχωνευτούν όταν το περιεχόμενο των δύο συνόλων είναι πολύ διαφορετικό. Αυτό θα προκύψει συνήθως όταν είτε η λειτουργική εικόνα περιέχει ελάχιστες ή καθόλου συσχετιζόμενες ανατομικές πληροφορίες είτε όταν οι ανατομικές πληροφορίες στη λειτουργική εικόνα αντιπροσωπεύουν μια διαφορετική ανατομία λόγω, για παράδειγμα, της κίνησης του ασθενούς ή των αποκλίσεων του ασθενούς στην τοποθέτηση των δύο σαρώσεων.

Τα προβλήματα που οφείλονται στην κίνηση του ασθενούς περιλαμβάνουν ακούσια και ανεξέλεγκτη κίνηση των εσωτερικών οργάνων που αναπόφευκτα προκύπτουν όταν ένας ασθενής θα απεικονιστεί σε διαφορετικούς σαρωτές και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, ακόμη και όταν λαμβάνεται προσοχή για να εξασφαλιστεί η ίδια τοποθέτηση του ασθενούς, σε επαναλαμβανόμενες ή καινούργιες εξετάσεις [21][27].

Η απεικόνιση PET βασίζεται στην ανίχνευση φωτονίων που απελευθερώνονται μέσα στο σώμα του εξεταζόμενου. Καθώς ένα φωτόνιο ταξιδεύει μέσα στο σώμα του εξεταζόμενου για να φτάσει σε έναν ανιχνευτή, υπάρχει η πιθανότητα εξασθένησης του. Αυτή η εξασθένηση φωτονίων έχει ως αποτέλεσμα την καταγραφή εσφαλμένου χάρτη της τοποθεσίας της ενεργότητας των ραδιοφαρμάκων. Χωρίς τις διορθώσεις της εξασθένησης των φωτονίων, η ανακατασκευασμένη εικόνα υποβαθμίζεται, επηρεάζοντας τόσο την οπτική ποιότητα όσο και την ποσοτική ακρίβεια των δεδομένων [28].

Με το σύστημα PET/CT, η διόρθωση εξασθένησης των δεδομένων του PET, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα της εικόνας 2.2, μπορεί να πραγματοποιηθεί με τα δεδομένα εικόνας που αποκτήθηκαν από τον αξονικό, επειδή μια εικόνα του CT είναι χάρτης των γραμμικών συντελεστών εξασθένησης, αλλά σε ενέργεια ακτίνων X. Επειδή οι τιμές εξασθένησης στην αξονική βασίζονται σε ακτίνες X ενέργειας 70 keV (δηλαδή, περίπου μισό kVp), πρέπει να μετατραπούν οι τιμές της εικόνας που αποκτήθηκαν από το CT σε ένα χάρτη εξασθένησης 511 keV για να ταιριάζουν με τις τιμές εκπομπής των δεδομένων του PET. [29][30]

Η διαδικασία μετατροπής βασίζεται στην τμηματοποίηση της εικόνας CT σε περιοχές που αντιστοιχούν σε διαφορετικούς τύπους ιστών και εφαρμόζοντας την κλίμακα γραμμικής εξασθένησης η οποία είναι κατάλληλη για περιοχές μαλακών ιστών και περιοχές οστών. Αυτή η προσέγγιση τείνει να υπερδιορθώνει την εξασθένηση σε περιοχές όπου υπάρχουν μεταλλικά εμφυτεύματα ή σε περιοχές υψηλής συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου με αποτέλεσμα την εσφαλμένη τιμή SUV στην διορθωμένη εικόνα του PET [28].



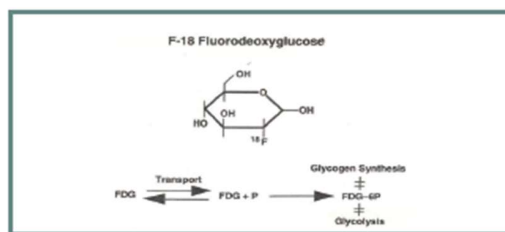
Εικόνα 2.2: Διάγραμμα ενός τυπικού συστήματος PET/CT. Οι συντελεστές διόρθωσης εξασθένησης μπορούν να παρθούν είτε από το (A) CT ή από το (B) συμβατική μετάδοση PET [22].

3 ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

3.1 Φθοριοδεοξυγλυκόζη ^{18}F -FDG

Η Φθοριοδεοξυγλυκόζη (Fluorodeoxyglucose) είναι το ευρέως χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο στην απεικόνιση με την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων/αξονική τομογραφία (PET/CT) [31]. Το χημικό στοιχείο είναι το 2-[^{18}F] φθοριο-2-δεοξύ-D-γλυκόζη. Είναι ανάλογο της γλυκόζης, επισημασμένο με το ραδιοϊσημασμένο φθόριο-18 με χρόνο ημιζωής 109,8 λεπτά και εκπέμπει σωμάτια β^+ .

Το ραδιοσημασμένο ^{18}F μεταφέρεται εντός των κυττάρων με πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης και φωσφορυλιώνεται από την εξοκινάση. Στην Εικόνα 3.1 παρουσιάζεται η φάση μετά τη φωσφορυλίωση. Η γλυκόζη εισέρχεται κανονικά στο μονοπάτι της γλυκόλυσης όμως το φωσφορυλιωμένο μόριο παραμένει αδιάσπαστο, παγιδευμένο εντός του κυττάρου και εγκλωβισμένο στους ιστούς, γιατί δεν μεταβολίζεται από το CO_2 και το νερό. Επομένως, τα κύτταρα με αυξημένο μεταβολισμό, όπως τα καρκινικά κύτταρα, έχουν αυξημένη συγκέντρωση της ^{18}F -FDG [32] [33].



Εικόνα 3 1: Η FDG αρχικά μεταβολίζεται όπως η γλυκόζη, αλλά μετά τη φωσφορυλίωση δεν υπάρχει περαιτέρω μεταβολισμός προς γλυκόλυση ή σύνθεση γλυκογόνου, με αποτέλεσμα η φωσφορυλιωμένη FDG να παραμένει παγιδευμένη στα κύτταρα .

3.1.1 Κύκλοτρο παραγωγής ^{18}F -FDG

Δύο σημαντικά χαρακτηριστικά των κύκλοτρων που σχετίζονται με την παραγωγή του ^{18}F είναι η ενέργεια δέσμης πρωτονίων και η ένταση της δέσμης που χρησιμοποιείται. Αυτοί οι δύο παράγοντες, μαζί με τον στόχο, θα καθορίσουν πόσο ^{18}F μπορεί να παραχθεί σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Ένα κύκλοτρο παραγωγής εκπομπών β^+ παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.2.



Εικόνα 3 2: Μονάδα Cyclotron παραγωγής εκπομπών β^+ από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Γενεύης [32].

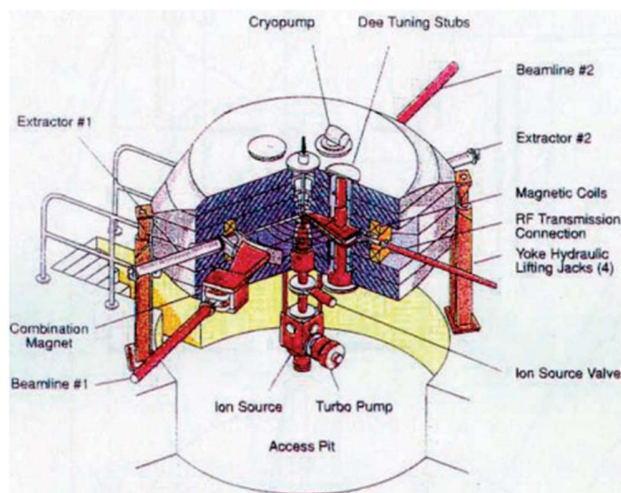
Μια δέσμη πρωτονίων εξάγεται με την αποδέσμευση των ηλεκτρονίων από των ιόντων H^- και τη δημιουργία ενός ιόν H^+ , το οποίο κινείται προς την αντίθετη κατεύθυνση εντός του μαγνητικού πεδίου και, ως εκ τούτου, ωθείται από ένα μηχανήμα. Αυτός ο τύπος εξαγωγής είναι πολύ αποτελεσματικός, και υπάρχει μικρή εναπομένουσα ενεργότητα των σωματιδίων του εσωτερικού μιας μηχανής. Οι στόχοι είναι η κύρια πηγή δόσης ακτινοβολίας στα κύκλωτρα.

Ο στόχος της ^{18}F μπορεί να κατασκευαστεί από ασήμι, τιτάνιο, νιόβιο ή ταντάλιο.

Η παραγωγή FDG είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων που αρχίζει με ένα σωματίδιο επιταχυντή (συνήθως ένα μικρό ή μεσαίο κύκλοτρο ενέργειας) που παράγει ^{18}F ραδιονουκλεΐδια φθορίου μέσω ακτινοβολίας πρωτονίων του οξυγόνου-18 εμπλουτισμένο με νερό (υλικό-στόχος) σε μικρό κλειστό όγκο (συνήθως, 0,5–2,5 mL), όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.3. [31]

Μετά τον επαρκή χρόνο ακτινοβολίας (συνήθως όχι περισσότερο από τρεις ώρες), το ραδιενεργό ^{18}F μεταφέρεται σε εργαστήριο ραδιοφαρμακευτικής παραγωγής για περαιτέρω επεξεργασία σε FDG για να είναι κατάλληλο για χορήγηση.

Το φθόριο ^{18}F συλλέγεται μέσα σε ένα synthesizer του FDG σε ένα hot cell (θάλαμο υψηλής ακτινοβολίας). Αρκετοί αυτοματοποιημένοι χημικοί χειρισμοί πραγματοποιούνται μέσα στο synthesizer, προϊόν το οποίο τελικά διαμορφώνεται σε διάλυμα και υποβάλλεται είτε σε αποστείρωση με διήθηση είτε σε αποστείρωση με ατμό. Το τελικό προϊόν FDG, μπορεί στη συνέχεια να συλλεχθεί απευθείας σε αποστειρωμένο φιαλίδιο ή σύριγγες. [34]



Εικόνα 3 3:Εξαρτήματα στο εσωτερικό ενός κυκλότρον [31].

3.1.2 Το ^{18}F -FDG για απεικονίσεις

Η αρχική εφαρμογή της ^{18}F -FDG ήταν για τη χαρτογράφηση του μεταβολισμού της γλυκόζης στον εγκέφαλο για την κατανόηση και την παρακολούθηση νευρολογικών παθήσεων. Πλέον χρησιμοποιείται για την εύρεση και απεικόνιση στην ογκολογία.

Παίζει ένα πολύ μικρό ρόλο και έχει χαμηλή ευαισθησία σε μικρούς και διανεμισμένους νευροενδοκρινικούς όγκους (G1 και G2), αλλά ο ρόλος της αναδύεται στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των νευροενδοκρινών όγκων υψηλού βαθμού (G3). Επίσης εμφανίζει μία συσχέτιση μεταξύ της πρωτεΐνης Ki-67 και της τυποποιημένης τιμής πρόσληψης (SUVmax). [4]

Λόγω της υψηλής προγνωστικής της αξίας και της υψηλής ευαισθησίας της στην οριοθέτηση του όγκου, ειδικά σε επιθετικούς και υψηλού βαθμού όγκους, μπορεί να διατηρήσει ένα σημαντικό ρόλο στη διαχείριση των ασθενών που εμφανίζουν νευροενδοκρινείς όγκους. [35]

3.2 Γάλλιο-68 (^{68}Ga)

Το γάλλιο-68 παράγει ποζιτρόνια με β^+ διάσπαση (89%), ενώ παράγει και γ ακτινοβολία ενέργειας 1.08 MeV με σύλληψη ηλεκτρονίου. Το ^{68}Ga είναι ισότοπο που παράγει ποζιτρόνια κατά την διάσπαση του και είναι ιδανικό για την παρασκευή ραδιοφαρμάκων για απεικόνιση PET.

3.2.1 Γεννήτρια παραγωγής ^{68}Ga

Η παραγωγή του ^{68}Ga γίνεται από ειδική γεννήτρια Γερμανίου-68/Γαλλίου-68, παράδειγμα φαίνεται στην Εικόνα 3.4.

Το μητρικό ισότοπο του ^{68}Ge έχει χρόνο ημιζωής 271 ημέρες, ενώ το θυγατρικό ^{68}Ga έχει χρόνο ημιζωής 68 λεπτά. [36][37]

Η γεννήτρια που χρησιμοποιήθηκε στο ΠΒΕΑΑ είναι αυτή που φαίνεται στην εικόνα 3.4 και έχει μέση ακτινοβολία μικρότερη από $0,054\mu\text{Sv/h}$ ανά Bq του ^{68}Ge . Έχει διάρκεια ζωής 1 χρόνο ή 450 εκλούσεις και η διάρκεια της έκλυσης είναι 3 λεπτά. Είναι κατάλληλη για χειροκίνητη χρήση με φιαλίδιο κενού/ περισταλτική αντλία ή αυτόματη χρήση με μονάδα σύνθεσης.

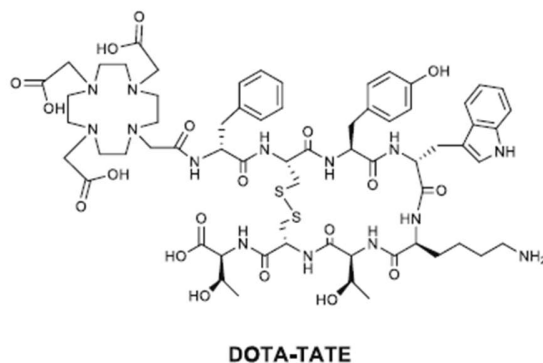
Μετά την παραγωγή του ^{68}Ga , γίνεται επεξεργασία στη γεννήτρια, ώστε με την έκλυση να λαμβάνεται καθαρό ^{68}Ga χωρίς πρόσμειξη με ^{68}Ge και μεταλλικές προσμείξεις, με διαθέσιμες επιλογές δόσης 20/30/40/50mCi . Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση ενός μέσου ανταλλαγής κατιόντων και με την έκλυση εν συνεχεία με HCl σε συνδυασμό με ακετόνη, αιθανόλη ή NaCl.

Για την παρασκευή ραδιοφαρμάκων, το ^{68}Ga πρέπει να συνδεθεί μέσω ενός χηλικού υποκαταστάτη με το βιολογικά ενεργό μόριο. Ως χηλικοί υποκαταστάτες έχουν χρησιμοποιηθεί μακροκυκλικά μόρια (π.χ. DOTA), ακυκλικά μόρια, ενώ ιδιαίτερα αποτελεσματικά δείχνουν μέχρι στιγμής να είναι υβριδικά μόρια όπως το DATA, το οποίο επιτρέπει τη σύνθεση του ραδιοφαρμάκου σε θερμοκρασία δωματίου.



Εικόνα 3 4: Γεννήτρια παραγωγής $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Galli Eo, κατασκευασμένη από την εταιρία IRE Elit. [38]

Το ^{68}Ga μπορεί να εκφράσει τα καρκινικά κύτταρα των νευροενδοκρινών όγκων, επιτρέποντας την απεικόνιση τους, όταν ένα από τα κύρια πεπτίδια, DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) Tyr3-Octreotate (TATE), το οποίο είναι ανάλογο υποδοχέα σωματοστατίνης-2 (SSTR2), είναι ραδιοσημασμένο με ένα ποζιτρόνιο του ^{68}Ga . [39]. Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται ο χημικός τύπος DOTATATE.



Εικόνα 3 5: Χημικός τύπος του αναλόγου υποδοχέα σωματοστατίνης DOTA-TATE [15].

Το ^{68}Ga -DOTATATE έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία για την ανίχνευση καλά διαφοροποιημένων, λιγότερο επιθετικών νευροενδοκρινών όγκων (G1, G2) από το CT ή το σπινθηρογράφημα. [40] Ακόμα έχει υψηλή συσχέτιση με τον SSTR2, αποβάλλεται γρήγορα από μη στοχευμένες τοποθεσίες, προσφέρει καλό στόχο σε απεικονίσεις χωρίς καθορισμένη περιοχή-στόχο, και γι' αυτό είναι ένας ιδανικός υποψήφιος ιχνηλάτης για την απεικόνιση των όγκων.

3.3 Ανίχνευση όγκων

Για την ανίχνευση των όγκων χορηγείται ένας ιχνηθέτης ραδιονουκλεϊδίων γλυκόζης στο ανθρώπινο σώμα, συνήθως στην κυκλοφορία του αίματος.

Τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από υψηλότερη κατανάλωση γλυκόζης από τα υγιή κύτταρα. [41] Ως εκ τούτου, όπου και αν βρίσκεται ο καρκινικός ιστός, τα καρκινικά κύτταρα καταναλώνουν τη γλυκόζη από τον ιχνηθέτη, ο οποίος απελευθερώνει θετικά φορτισμένα σωματίδια, που ονομάζονται ποζιτρόνια, τα οποία είναι τα αντισωματίδια των ηλεκτρονίων.

Κάθε ποζιτρόνιο βρίσκεται σε επαφή με ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο μέσα στο σώμα, και τα δύο σωματίδια εξαπλώνονται, παράγοντας ένα ζευγάρι φωτονίων ενέργειας μεγαλύτερης από 0,511 MeV (ενέργεια που αντιστοιχεί στη μάζα του ηλεκτρονίου ή του ποζιτρονίου). Τα φωτόνια κινούνται σε αντίθετες κατευθύνσεις, σχεδιάζοντας μια ευθεία γραμμή, εάν κανένα από αυτά δεν είναι διασκορπισμένο. Εκατομμύρια ζεύγη φωτονίων εκπέμπονται και φθάνουν στον ανιχνευτή του PET, σημειώνοντας τα άκρα των ευθειών γραμμών τους [42][43].

Η τομή πολλών γραμμών σηματοδοτεί την ακριβή θέση της υψηλής συγκέντρωσης ισοτόπων. Όσο πιο ενεργά είναι τα καρκινικά κύτταρα τόσο περισσότερη γλυκόζη καταναλώνουν, τόσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση των ισοτόπων και ως εκ τούτου τόσο υψηλότερο είναι το ποσοστό των εκπομπών ποζιτρονίων. Η συλλογή εκατοντάδων εκατομμυρίων σημείων επιτρέπει στο λογισμικό υπολογιστών να δημιουργήσει τις εικόνες, στην περιοχή ενδιαφέροντος.

4 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Ασθενείς

Για τη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκαν συνολικά 19 ασθενείς, 8 εκ των οποίων είναι γυναίκες και οι υπόλοιποι 11 είναι άντρες. Το ηλικιακό εύρος είναι από 34 μέχρι 76 χρονών και η μέση ηλικία είναι 61 χρονών. Όλοι οι ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη έχουν υποβληθεί σε εξέταση ^{18}F -FDG-PET/CT και ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT στο τμήμα PET/CT του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ) κατά το χρονικό διάστημα από 04/2018 έως και σήμερα.

4.1.1 Πρωτόκολλο χορήγησης ραδιοφαρμάκων

Οι εξεταζόμενοι οδηγήθηκαν πριν από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου σε ήσυχο δωμάτιο και παρέμειναν σε καθιστή θέση σε αναπαυτική πολυθρόνα μέχρι την έναρξη της απεικόνισης.

Κατά την παραμονή τους στην αίθουσα χορηγήσεων πραγματοποιήθηκε μέτρηση της τιμής του σακχάρου του αίματος ενόψει μόνο της εξέτασης ^{18}F -FDG-PET/CT. Τοποθετήθηκε ενδοφλέβια οδός και αμέσως μετά ακολούθησε ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου σε δόση ίση με 8-12 mCi για εξέταση ^{18}F -FDG-PET/CT και 4-6 mCi για ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT.

Ο κάθε ασθενής παρέμεινε στο δωμάτιο για 60 λεπτά σε συνθήκες ηρεμίας. Στη συνέχεια ζητήθηκε κένωση της ουροδόχου κύστης στην τουαλέτα του τμήματος ώστε αφενός να μην επηρεαστεί η ποιότητα της απεικόνισης από πλήρη ουροδόχο κύστη και αφετέρου να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα τάσης προς ούρηση κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Αμέσως μετά, ξεκίνησε η απεικόνιση με τους ασθενείς να τοποθετούνται σε ύπτια θέση με τα χέρια ανασηκωμένα πάνω από το επίπεδο των ώμων αν αυτό ήταν εφικτό. Σε πρώτη φάση διενεργήθηκε αξονική τομογραφία (6-slice CT) και μετέπειτα τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με τομογράφο PET/CT (Siemens Biograph 6 High Resolution PET/CT), από την κορυφή του κρανίου έως και το άνω τριτημόριο των μηρών.

Η εξέταση ^{18}F -FDG-PET/CT εκτελέστηκε έπειτα από νηστεία τουλάχιστον 6 ωρών. Η εξέταση ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT εκτελέστηκε έπειτα από διακοπή αναλόγων σωματοστατίνης βραχείας δράσης για 48-72 ώρες και διακοπή αναλόγων σωματοστατίνης μακράς δράσης για 28 ημέρες. Δεν χορηγήθηκε σκιαγραφικό μέσο είτε ενδοφλέβια, είτε από του στόματος σε κανέναν ασθενή.

Η τελευταία φάση της διαδικασίας περιλάμβανε διόρθωση των εικόνων PET για εξασθένηση (CT attenuation correction) και σύντηξη των εικόνων (fusion). Ο χρόνος απόκτησης των δεδομένων είχε οριστεί σε 3-5 λεπτά ανά θέση του εξεταστικού κρεβατιού.

Η ανάκτηση των εικόνων έγινε με το σύστημα PET Siemens Biograph 6 High Resolution PET/CT με υλικό ανιχνευτή: LSO, μέγεθος κρυστάλλων: 4.0 x 4.0 x 20, διάμετρο θύρας: 70cm, αξονικό οπτικό πεδίο: 162mm, εγκάρσιο οπτικό πεδίο: 585mm και ευαισθησία: 4,8cps/Bq. Ενώ με το σύστημα CT με 11,776 ανιχνευτές, ισχύς: 50kW, διάμετρο θύρας 70mm, ένταση 30mA, τάση: 130kV και εγκάρσιες τομές των 5mm.

4.2 Υλικά και λογισμικά

Αρχικά, αφού χωρίστηκαν οι εικόνες σε φακέλους που περιελάμβαναν χωριστά τις εξετάσεις του ^{18}F -FDG και του ^{68}Ga , όπως και τις εικόνες PET και CT για κάθε ασθενή ξεχωριστά, τότε χρησιμοποιήθηκε το DicomCleaner ώστε να γίνει ανωνυμοποίηση των στοιχείων που εμφανίζονται στις εικόνες. Έπειτα χρησιμοποιήθηκε το RadiAnt DICOM View, εμφανίζοντας και τις δύο εξετάσεις του κάθε ασθενή ^{18}F -FDG και ^{68}Ga , έτσι ώστε να μπορούν να συγκριθούν και να μελετηθούν για την απόκτηση μόνο 4 εικόνων από όλες τις τομές που ανακτήθηκαν μέσω των εξετάσεων του PET/CT.

Οι εικόνες που αποκτήθηκαν έπρεπε να είναι της ίδιας τομής και αυτή η διαδικασία δεν μπορούσε να γίνει αυτόματα από το πρόγραμμα γιατί οι μέρες εξέτασης των ραδιοφαρμάκων ^{18}F -FDG και ^{68}Ga ήταν διαφορετικές, όπως και η θέση που ξάπλωσε ο ασθενής στην εξεταστική τράπεζα.

Αφού βρέθηκαν τα σωστά σημεία και οι τομές στις δύο απεικονίσεις, πάρθηκαν 2 εικόνες PET, μία για το ραδιοφάρμακο ^{18}F -FDG και μία για το ^{68}Ga , στις οποίες εμφανίζονταν το ήπαρ με τη μεγαλύτερη επιφάνεια και 2 εικόνες στις οποίες το ήπαρ ήταν μικρότερης επιφάνειας.

Αυτή η διαδικασία έγινε σε όλους τους ασθενείς προσπαθώντας να παρθούν εικόνες οι οποίες να είναι ίσης επιφάνειας στο ήπαρ έτσι ώστε να μπορούν να συγκριθούν ίδια σημεία και να μην υπάρξουν διαφορές στην ανάλυση και στα αποτελέσματα.

Αφού καταγράφηκαν οι τομές, χρησιμοποιήθηκε το ImageJ για την επεξεργασία τους. Οπότε χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο που αναφέρεται πιο κάτω:

Βήμα 1^ο: Image→Adjust/Window Level

Βήμα 2^ο: Straight Line→ μία γραμμή κατά μήκος της τομής

Βήμα 3^ο: Plugins→Registration→Align image by line ROI→source: ^{18}F -FDG, target: ^{68}Ga → OK

Βήμα 4^ο: Process→Image Calculator→Image1: FDG aligned to Ga, operation: subtract Image2: Ga → OK

Βήμα 5^ο: Analyze→Tools→ROI manager→ με το wand (tracing) tool εντοπίστηκαν τα σημεία ενδιαφέροντος →add [t]→ measure

Αρχικά, αφού πάρθηκαν οι τομές που καταγράφηκαν προηγουμένως, εμφανίστηκαν στο πρόγραμμα οι εικόνες PET, μία του ραδιοφαρμάκου ^{18}F -FDG και μία του ^{68}Ga . Οι εικόνες που εμφανίστηκαν έπρεπε να επεξεργαστούν για την εμφάνιση όλων των λεπτομερειών τους ώστε να είναι κατάλληλες για την σύγκριση. Γι' αυτό έγινε το πρώτο βήμα, στο οποίο εφαρμόστηκε το κατάλληλο επίπεδο φωτεινότητας για την ανάδειξη των λεπτομερειών και των περιοχών ενδιαφέροντος για την κάθε εικόνα ξεχωριστά.

Έπειτα χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο της δημιουργίας οριζόντιας γραμμής στις τομές, έτσι ώστε να εκτελεστεί σωστά η ευθυγράμμιση. Με αυτό τον τρόπο, έγινε εύκολα η συνκαταχώρηση της εικόνας του ^{18}F -FDG με βάση την εικόνα του ^{68}Ga . Τότε λοιπόν, εμφανίστηκε μία καινούργια ευθυγραμμισμένη εικόνα του ^{18}F -FDG που μπορεί να συγκριθεί με την εικόνα του ^{68}Ga . Η εικόνα του ^{68}Ga λοιπόν, αφαιρέθηκε με τη λειτουργία “subtract” από την καινούργια εικόνα του ^{18}F -FDG.

Το αποτέλεσμα που πάρθηκε είναι μία τελική εικόνα έχοντας στοιχεία και από τις δύο. Οι περιοχές που είναι πιο κοντά στο λευκό ή έχουν θετικές τιμές είναι οι περιοχές από την εικόνα του ^{18}F -FDG, δηλαδή αυτές που έχουν απορροφήσει περισσότερο αυτό το

ραδιοφάρμακο σε σχέση με το γάλλιο. Αντιθέτως, οι περιοχές που έχουν αρνητικές τιμές ή είναι πιο κοντά στο μαύρο, είναι αυτές που κατά την αφαίρεση των δύο εικόνων κυριάρχησε το ραδιοφάρμακο ^{68}Ga . Ενώ οι τιμές που έχουν γκρι τόνο είναι οι περιοχές που φαίνεται ότι έγινε περίπου ίση προσρόφηση και από το ραδιοφάρμακο του ^{18}F -FDG όσο και από το ^{68}Ga .

Έπειτα εφαρμόστηκε το τελευταίο βήμα, στο οποίο βρέθηκαν οι περιοχές που ήταν πιο λευκές ή πιο μαύρες σε σχέση με το υπόλοιπο περιεχόμενο και καταγράφηκε η περιοχή ROI. Η όλη διαδικασία έγινε δύο φορές για κάθε ασθενή, μία φορά για το πρώτο σύνολο, με το ήπαρ να εμφανίζεται στη μεγαλύτερη του επιφάνεια και μία σε μικρότερη επιφάνεια. Έτσι έγινε εφικτή η καταγραφή των τιμών των κακοηθειών.

Τέλος, καταφέραμε να καταγράψουμε όλες τις πληροφορίες που φαίνονται στον πίνακα πιο κάτω με την βοήθεια των τύπων που πήραμε από το DicomViewer.


Πίνακας 4.1: Πεδία DICOM για τον υπολογισμό του SUV [44].

Παράμετρος	Αριθμός ετικέτας	Περιγραφή	Μονάδες
W	0010,1030	Patient's weight	Kg
At	0008,0032	Radionuclide acquisition time	(hhmmss)
m	0028,1053	Rescale slope	(Bq/ml)
b	0028,1052	Rescale intercept	0
St	0018,1072	Radionuclide start or injection or administration time	(hhmmss)
$T_{1/2}$	0018,1075	Radionuclide half-life	(s)
d	0018,1074	Radionuclide total dose	(Bq) (at start time)

Για να γίνει κατάταξη των ευρημάτων των εικόνων για την εύρεση των τιμών SUV, έπρεπε να χρησιμοποιήσουμε τους πιο κάτω τύπους:

$$SUV = \frac{Y}{D/W}$$

όπου:

 το Y είναι η ενεργότητα του ιστού και βρίσκεται από τον τύπο:

$$Y = m \cdot PV + b$$

- Το m συμβολίζει την κλίση επαναπόλωσης (rescale slope). Εξαρτάται από την συγκεκριμένη τομή που έχουμε πάρει και μπορεί να διαφέρει από τομή σε τομή. Στην συγκεκριμένη περίπτωση η τιμή αυτή παρέμεινε ίδια σε όλες τις τομές του ίδιου ραδιοφαρμάκου στον κάθε ασθενή ξεχωριστά.
- Το PV είναι η τιμή των pixel στην περιοχή ROI και μπορεί να εφαρμοστεί είτε η μέγιστη τιμή ή ο μέσος όρος των τιμών της περιοχής ενδιαφέροντος.

- Το b συμβολίζει το rescale intercept που είναι στην περίπτωση μας είναι πάντα μηδέν.

✚ Το D είναι η πραγματική ενεργότητα ή δόση κατά την σάρωση και έχει τύπο:

$$D = d_{inj} \cdot e^{-\left(\frac{\log 2}{T_1/2}\right)t_{diff}}$$

- Το d_{inj} είναι η ολική δόση ή ο χρόνος έναρξης σε Bq.
- Το $T1/2$ είναι ο χρόνος ημιζωής του ραδιονουκλιδίου. Στο DICOM δίνεται σε δευτερόλεπτα
- Το t_{diff} είναι η διαφορά στο radionuclide acquisition time και στο radionuclide start time του ραδιοφαρμάκου. Αυτές οι δύο τιμές εμφανίζονται στο DICOM με την μορφή hhmmss (ώρα/λεπτά/δευτερόλεπτα) και πρέπει να μετατραπούν σε δευτερόλεπτα.

✚ Το W είναι το βάρος του κάθε ασθενή και πρέπει να μετατραπεί σε γραμμάρια.

Οι τιμές των τύπων καταγράφηκαν σε ένα excel. Οι μετρήσεις που πήραμε για τον κάθε ασθενή ήταν τέσσερις, δύο για το ραδιοφάρμακο ^{18}F -FDG και δύο για το ραδιοφάρμακο ^{68}Ga DOTATATE, γιατί όπως αναφέρθηκε και παραπάνω αναλύσαμε τομές του PET όπου εμφανιζόταν μία μεγάλη περιοχή του ήπαρ όπως επίσης και μία μικρή.

5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των εικόνων PET, των ραδιοφαρμάκων ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE καθώς και τα αποτελέσματα των επεξεργασιών που πάρθηκαν.

Από τις εξετάσεις που πάρθηκαν βλέπουμε ότι οι τιμές χορήγησης των ραδιοφαρμάκων διαφέρουν. Για το ^{18}F -FDG είναι 8-12 mCi και για το ^{68}Ga DOTATATE 4-6 mCi. Δεν χρειάζεται απαραίτητα σε κάθε ασθενή να χορηγείται η ίδια ποσότητα, αρκεί η χορηγούμενη ποσότητα να βρίσκεται μεταξύ των τιμών αυτών.

Στον πίνακα 4.3 παρουσιάζεται το μέγεθος του όγκου αν υπάρχει στον ασθενή, ο πρωτεϊνικός δείκτης Ki67, οι τιμές SUVmax και για τα δύο ραδιοφάρμακα και τέλος ο βαθμός όγκου. Όπου υπάρχει η παύλα (-) στον βαθμό όγκου σημαίνει ότι ο ασθενής δεν έχει όγκο, και καθόλου νεοπλάσματα. Όπως αναφέρθηκε και αρχικά το G1 συμβολίζει τους καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους με πιθανώς καλοήγη συμπεριφορά, το G2 που είναι ενδιάμεσου βαθμού, τους καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινικής όγκους με αβέβαιη συμπεριφορά και το G3 είναι υψηλού βαθμού και συμβολίζει τα κακώς διαφοροποιημένα νευροενδοκρινείς καρκινώματα με υψηλό βαθμό κακοήθης συμπεριφορά.

Στον πίνακα 4.4 παρουσιάζεται η προσρόφηση των ραδιοφαρμάκων με βάση τις τιμές SUVmax. Υπάρχει προσρόφηση μόνο στο ραδιοφάρμακο ^{68}Ga DOTATATE σε 4 ασθενείς, οι 3 εμφανίζουν βαθμό όγκου G1 και ο τέταρτος βαθμό G2. Προσρόφηση επίσης γίνεται και από τα δύο ραδιοφάρμακα ταυτόχρονα σε έξι ασθενείς, οι οποίοι οι πέντε έχουν βαθμό όγκου G2 και ο έκτος βαθμό G3. Δεν παρατηρείται προσρόφηση μόνο από το ραδιοφάρμακο ^{18}F -FDG. Αντιθέτως παρατηρείται ότι υπάρχουν ασθενείς με όγκους που δεν έχουν τιμές SUVmax.

Στην εικόνα 4.1 φαίνονται οι διαφορές στις τιμές των SUVmax όλων των ασθενών μεταξύ των ^{68}Ga DOTATATE (πορτοκαλί) και ^{18}F -FDG (μπλε).

Στην Εικόνα 4.2 φαίνονται αντιπροσωπευτικές τομές PET από έναν ασθενή. Στην 1^η σειρά παρουσιάζονται τα ραδιοφάρμακα ^{18}F -FDG (Α) και ^{68}Ga DOTATATE (Β) τομής που εμφανίζεται το ήπαρ με το μεγαλύτερο εμβαδόν και στην 2^η σειρά στις εικόνες Γ και Δ τα ραδιοφάρμακα με την αντίστοιχη σειρά, εμφανίζοντας το ήπαρ με μικρότερο εμβαδόν. Στην εικόνα 4.3 παρουσιάζεται το τελικό αποτέλεσμα (Γα και Γβ) της αφαίρεσης των ίδιων τομών των εικόνων ^{18}F -FDG (Α) και ^{68}Ga DOTATATE (Β). Στις εικόνες Γ το λευκό χρώμα παρουσιάζει την προσρόφηση του ^{18}F -FDG περισσότερο από του ^{68}Ga DOTATATE, ενώ οι περιοχές με μαύρο χρώμα παρουσιάζουν ακριβώς το αντίθετο.

Στον πίνακα 4.5 παρουσιάζονται οι τιμές των εμβαδού, μέσης τιμής, τυπικής απόκλισης, min και max των σημείων της τελικής εικόνας Γ.

Στην εικόνα 4.4 παρουσιάζονται ίδιες τομές διαφορετικών ραδιοφαρμάκων. Οι τετραγωνισμένες περιοχές είναι οι περιοχές του ήπαρ και από αυτές βασίστηκαν οι επόμενες εικόνες 4.5, 4.6 και 4.7. Μας δείχνει την διαφορά της οπτικής πυκνότητας (optical density, O.D.), δηλαδή το μέτρο της προσρόφηση και ορίζεται ως ο λόγος της έντασης που πέφτει πάνω σε ένα υλικό και της έντασης που μεταδίδεται, και την απόσταση που βρίσκονται οι συγκεκριμένες τιμές O.D. Το σημείο μηδέν ξεκινάει από την αριστερή κάτω γωνία του τετραγώνου και για τις δύο εικόνες.

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά ασθενών, τιμές χορήγησης και SUVmax

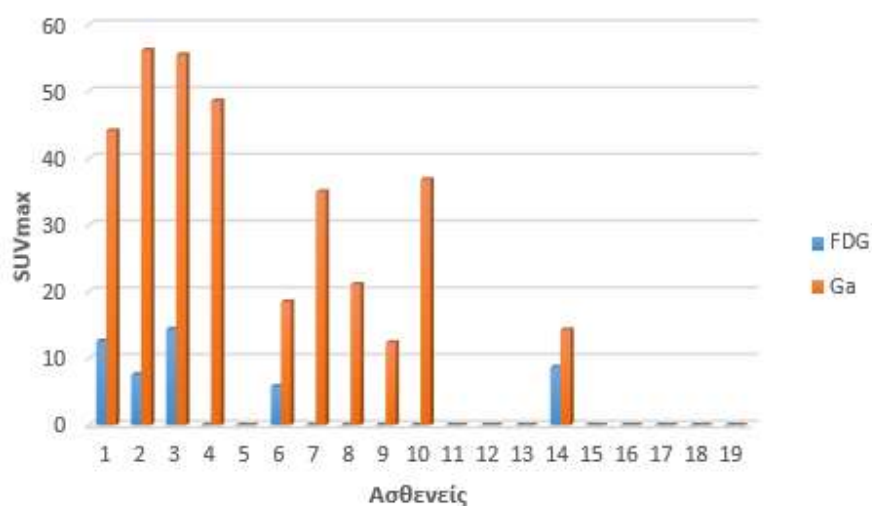
Ασθενείς	Ηλικία	Γλυκόζη (mg/dl)	mCi		SUVmax	
			^{18}F - FDG	^{68}Ga DOTATATE	^{18}F - FDG	^{68}Ga DOTATATE
1	76	87	10,6	5,0	12,6	44,1
2	61	107	10,7	4,3	7,6	56,2
3	34	93	10,7	5,8	14,4	55,5
4	60	110	10,6	5,2	-	48,6
5	69	126	9,8	4,8	-	-
6	64	102	10	3,0	5,8	18,5
7	59	110	10,3	3,9	-	35
8	73	111	11,1	6,5	-	12,4
9	67	108	15,1	9,9	-	36,8
10	51	108	13,0	6,5	-	-
11	34	99	11,8	5,7	-	-
12	66	129	11,7	5,0	-	-
13	65	122	10,7	5,0	8,7	14,3
14	62	102	10,6	3,4	-	-
15	62	102	14,8	7,7	-	-
16	74	92	10,1	3,4	7,5	5,7
17	65	102	10,7	5,2	3,9	83,1
18	65	102	10,6	3,9	4,9	33,5
19	49	128	9,6	4,3	10,6	57,8

Πίνακας 4.3: Κατηγοριοποίηση του όγκου με βάση το δείκτη Ki67 και το SUVmax

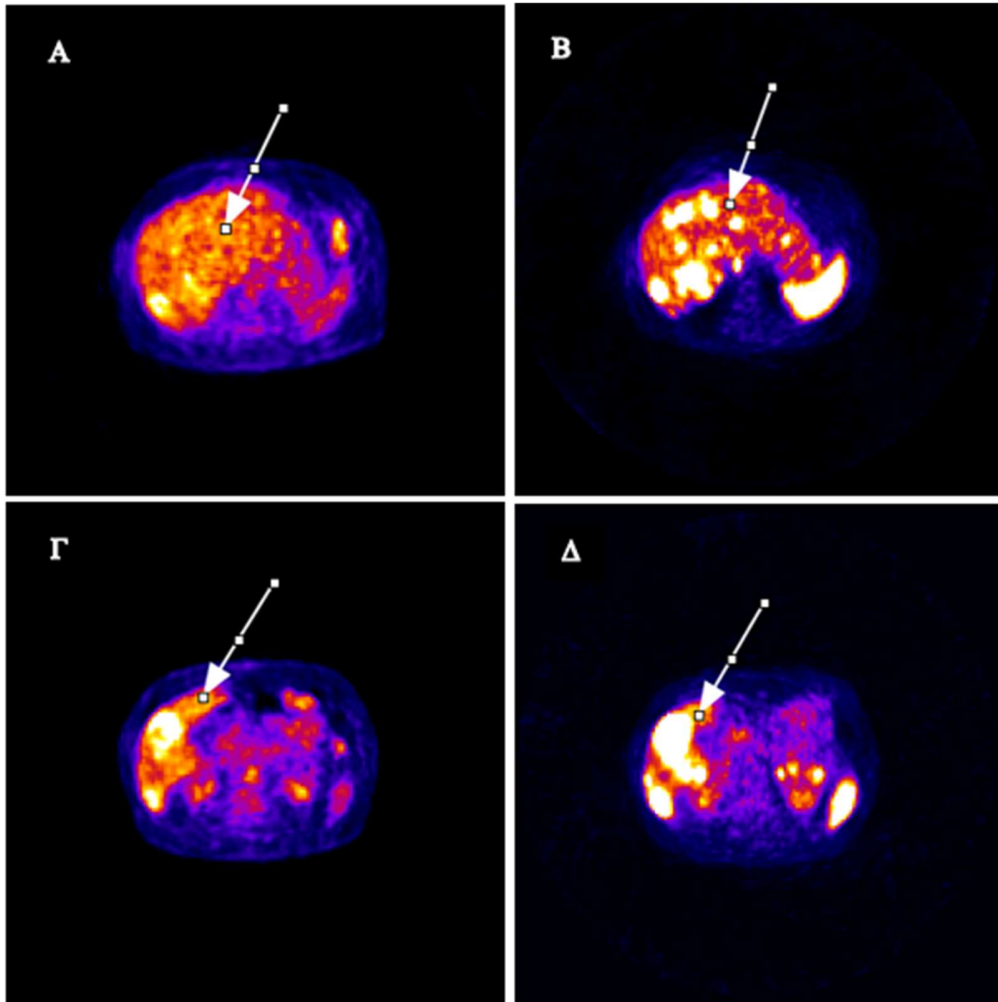
Ασθενείς	SUVmax		Ki67 (%)	Βαθμός όγκου
	¹⁸ F-FDG	⁶⁸ Ga DOTATATE		
1	12,6	44,1	0	-
2	7,6	56,2	0	-
3	14,4	55,5	12	G2
4	-	48,6	1	G1
5	-	-	-	-
6	5,8	18,5	3	G2
7	-	35	5	G2
8	-	12,4	2	G1
9	-	36,8	2	G1
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	-	-	<20	G2
13	8,7	14,3	30	G3
14	-	-	10,6	G2
15	-	-	3	G2
16	7,5	5,7	<5	G2
17	3,9	83,1	8-10	G2
18	4,9	33,5	8	G2
19	10,6	57,8	-	-

Πίνακας 4.4: Προσρόφηση ραδιοφαρμάκων από τους ιστούς

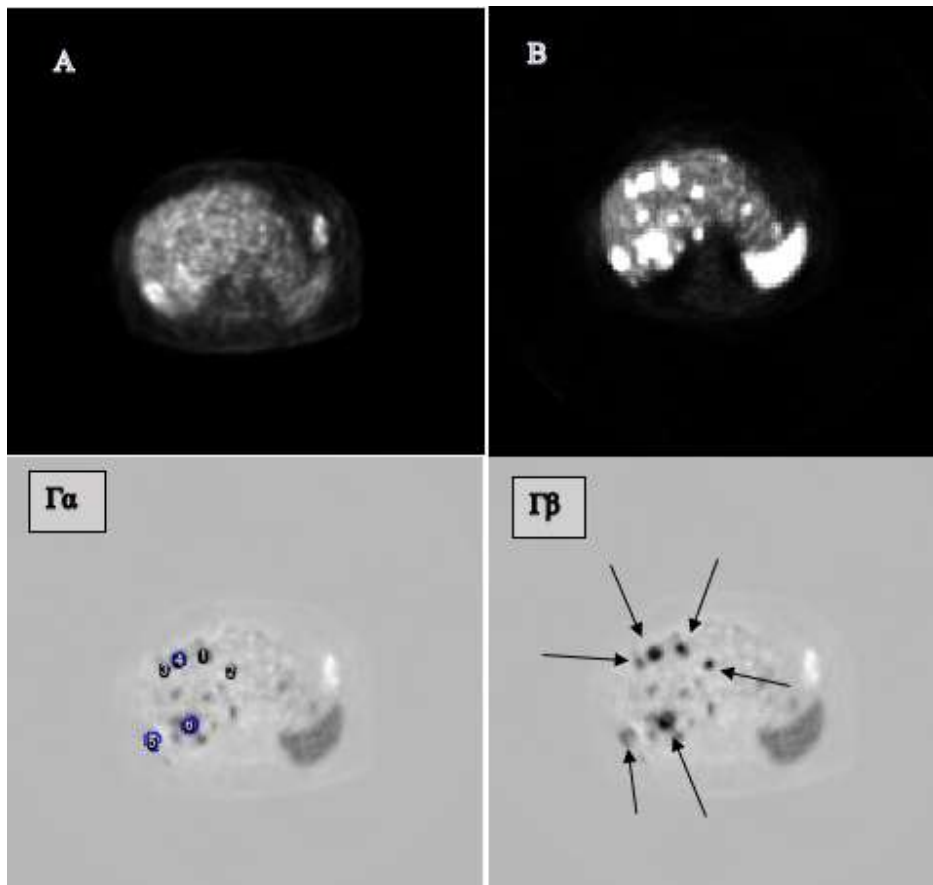
	Βαθμός όγκου			Σύνολο
	Χαμηλού βαθμού - G1	Ενδιάμεσου βαθμού – G2	Υψηλού βαθμού – G3	
Προσρόφηση μόνο ^{68}Ga DOTATATE	3	1	0	4 (30,8%)
Προσρόφηση ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE	0	5	1	6 (46,1%)
Προσρόφηση μόνο ^{18}F -FDG	0	0	0	0
Καμία προσρόφηση, αλλά ύπαρξη όγκου	0	3	0	3 (23,1%)
Σύνολο	3	9	1	13



Εικόνα 4.1: Τιμές SUVmax για τα ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE.



Εικόνα 4.2: Διαφορές στις τομές του PET στο ήπαρ (βλέπε βέλη) στα ραδιοφάρμακα ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE. Στην 1η σειρά παρουσιάζονται από την ίδια τομή για ανάλυση μεγάλης περιοχής του ήπαρ, στο A: ^{18}F -FDG, στο B: ^{68}Ga DOTATATE και στην 2η σειρά στο Γ: ^{18}F -FDG και Δ: ^{68}Ga DOTATATE, για μικρή περιοχή του ήπαρ. Για ανάλυση.



Εικόνα 4.3: Τελικό συμπέρασμα αφαίρεσης του ^{68}Ga DOTATATE από το ^{18}F -FDG: Παρουσιάζονται οι τομές του ^{18}F -FDG και του ^{68}Ga DOTATATE στα Α και Β αντίστοιχα. Στο Γα έχουμε την τελική εικόνα αφαίρεσης των δύο ραδιοφαρμάκων μεταξύ τους και στο Γβ παρουσιάζεται η ίδια εικόνα με τα βελάκια να προσδιορίζουν τα σημεία που εμφανίζονται οι όγκοι στο ήπαρ.

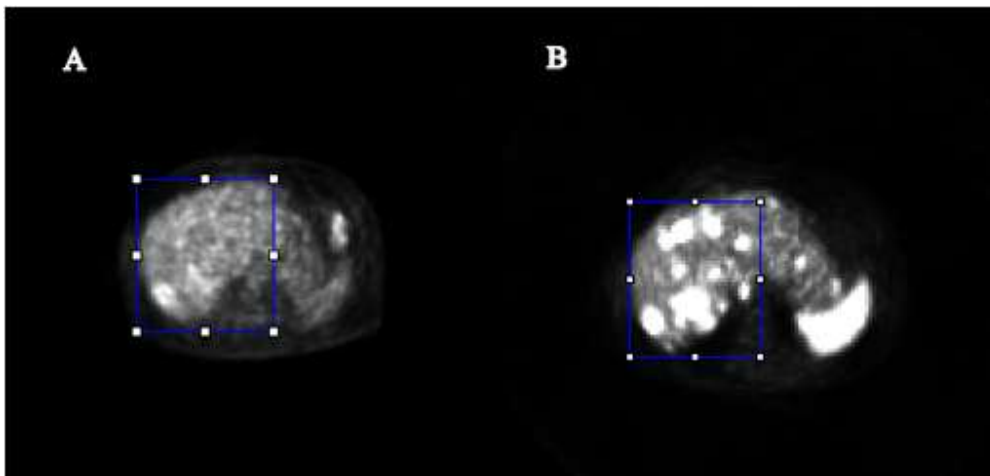
Πίνακας 4.5: Τιμές αφαίρεσης για τα σημεία του τελικού αποτελέσματος Γα στην Εικόνα 3.

Σημείο	Εμβαδόν (pixels/mm)	Μέση τιμή (τόνοι του γκρι)	Τυπική απόκλιση (τόνοι του γκρι)	Min (τόνοι του γκρι)	Max (τόνοι του γκρι)
1	181.562	-23564.17	6899.324	-35393.84	-13215.21
2	49.517	-29611.26	4710.156	-34990.41	-26225.91
3	99.034	-15087.22	2207.447	-18769.27	-12932.38
4	231.079	-28134.35	6050.881	-36493.92	-19156.67
5	379.629	-10201.03	3166.123	-16589.87	-5308.992
6	990.338	-17594.65	8386.131	-39030.77	-7578.887

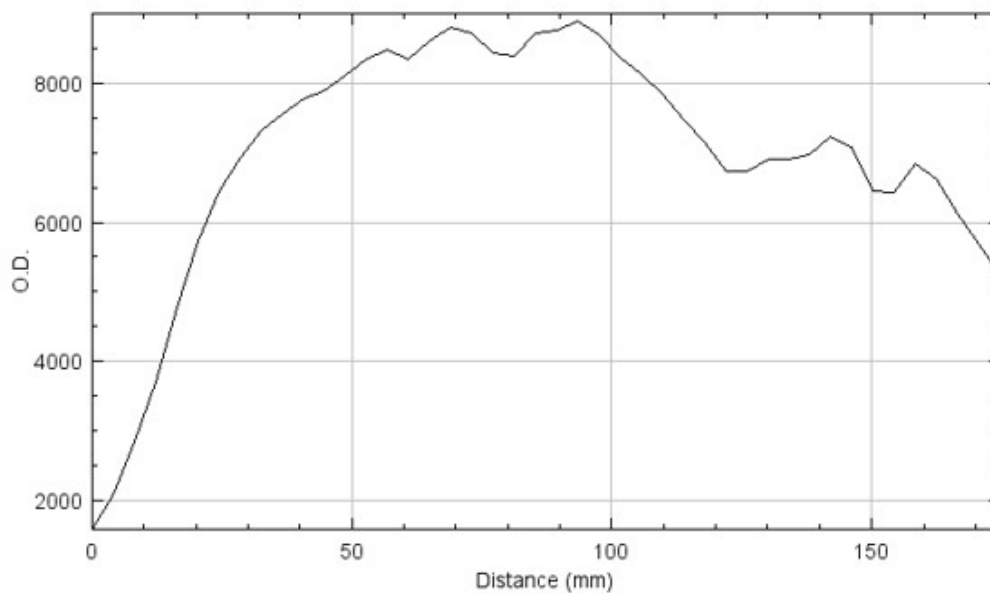
Πίνακας 4.6: Πραγματικές τιμές για τα σημεία του τελικού αποτελέσματος Γα στην Εικόνα 3.

Σημείο	Εμβαδόν (pixels/mm)	Μέση τιμή (τόνοι του γκρι)	Τυπική απόκλιση (τόνοι του γκρι)	Min (τόνοι του γκρι)	Max (τόνοι του γκρι)
1	181.562	23564.17	6899.324	13215.21	35393.84
2	49.517	29611.26	4710.156	26225.91	34990.41
3	99.034	15087.22	2207.447	12932.38	18769.27
4	231.079	28134.35	6050.881	19156.67	36493.92
5	379.629	10201.03	3166.123	5308.992	16589.87
6	990.338	17594.65	8386.131	7578.887	39030.77

Συγκρίσεις μεταξύ ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE σε ενδοκρινείς όγκους του ήπατος

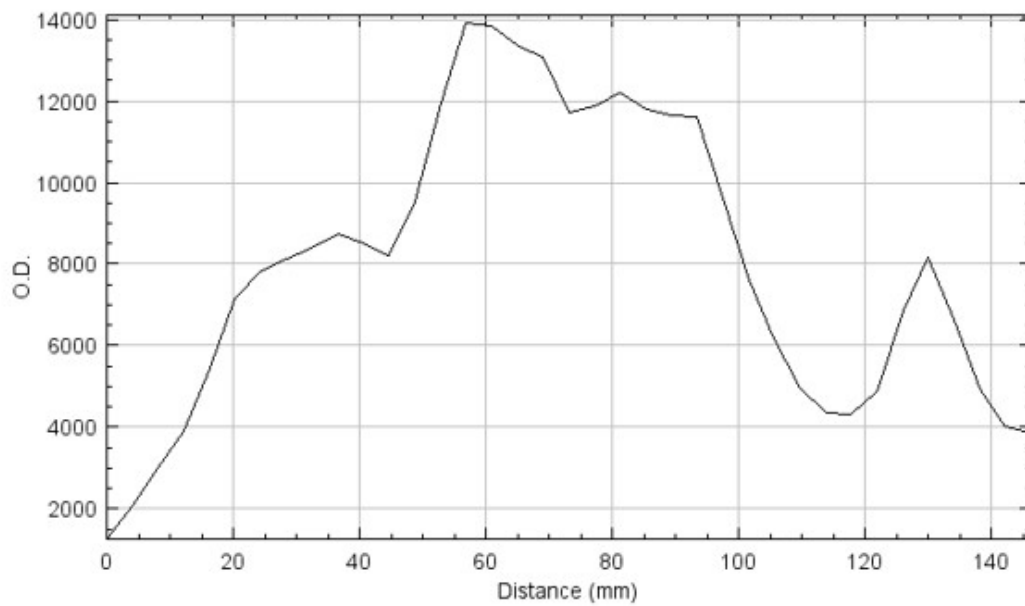


Εικόνα 4.4: Περιοχές του ήπατος. (A) ^{18}F -FDG και (B) ^{68}Ga DOTATATE

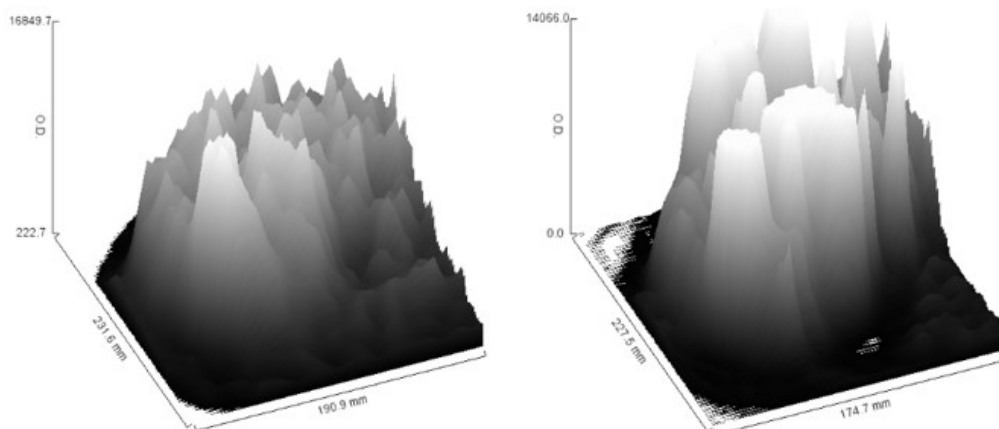


Εικόνα 4.5: Plot profile του ^{18}F -FDG

Συγκρίσεις μεταξύ ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE σε ενδοκρινείς όγκους του ήπατος



Εικόνα 4.6: Plot profile του ^{68}Ga DOTATATE



Εικόνα 4.7: Διαφορές στα surface plots των ραδιοφαρμάκων: Αριστερά το ραδιοφάρμακο ^{18}F -FDG και δεξιά το ^{68}Ga DOTATATE.

6 ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση την μεθοδολογία που ακολουθήσαμε και τα αποτελέσματα που εξηγάγαμε στους πίνακες 4.2 και 4.3 παρατηρούμε στις διαγνώσεις που πάρθηκαν στον πρώτο ασθενή ότι έχουμε 10,6mCi και 5,0 mCi, στο ^{18}F -FDG και στο ^{68}Ga αντίστοιχα, ενώ στον 2^ο ασθενή 10,7 mCi και 4,3 mCi, όμως η τιμή SUVmax στον 1^ο ασθενή είναι 12,6 και 44,1 ενώ στον 2^ο ασθενή είναι 7,6 και 56,2 αντίστοιχα. Έτσι προκύπτουν τα πιο κάτω συμπεράσματα:

- i. η τιμή χορήγησης (mCi) των ραδιοφαρμάκων δεν παίζει κάποιο ρόλο στην τιμή SUV, αρκεί να είναι στα επιτρεπτά όρια.
- ii. Παρατηρείται ότι πάντα οι τιμές SUVmax του ραδιοφαρμάκου ^{68}Ga είναι πάντα μεγαλύτερες, και στις περισσότερες περιπτώσεις περίπου τριπλάσιες από τις τιμές SUVmax του ραδιοφαρμάκου ^{18}F -FDG.
 - ο Αυτό δηλώνει την τεράστια προσρόφηση του ^{68}Ga στην περιοχή του ήπατος και γενικότερα την μεγάλη ιατρική ευκολία που παρέχει στην διάγνωση των νευροενδοκρινών όγκων.
 - ο Επίσης δείχνει ότι το SUVmax επηρεάζεται από την συγκέντρωση των ραδιοφαρμάκων στους ιστών των κυττάρων του κάθε εξεταζόμενου.
- iii. Ακόμα ένα συμπέρασμα είναι ότι οι προσροφήσεις και των δύο ραδιοφαρμάκων και εν τέλει οι τιμές SUV, δεν παίζουν καθοριστικό ρόλο για τον βαθμό όγκου και για τον πρωτεϊνικό δείκτη Ki67, καθώς παρατηρείται ότι ενώ στον 4^ο ασθενή έχουμε μεγαλύτερες τιμές από τον 7^ο, ο δείκτης Ki67 και άρα ο βαθμός όγκου του 7^{ου} είναι μεγαλύτερος από του 4^{ου}.
- iv. Επίσης φαίνεται ότι η ηλικία δεν παίζει κανέναν ρόλο ούτε στην προσρόφηση των ραδιοφαρμάκων, δηλαδή στις τιμές SUV, αλλά ούτε και στους βαθμούς του όγκου.
- v. Τέλος παρατηρείται ότι υπάρχουν περιπτώσεις με διαφορετικούς βαθμούς όγκου. Έχουμε αναφέρει και πιο πάνω ότι οι συγκεκριμένοι βαθμοί είναι αντίστοιχοι των τιμών της πρωτεϊνικής Ki67 (%). Στο G1 πρέπει να έχουμε τιμή κάτω από 2, στο G2 οι τιμές κυμαίνονται από 3 μέχρι 20 και για το G3 οι τιμές πρέπει να είναι πάνω από 20. Έτσι και στα δεδομένα που πάρθηκαν στους πίνακες φαίνεται ότι ο 4^{ος} ασθενής φαίνεται ότι έχει όγκο πρώτου βαθμού και άρα Ki67=1%. Ο 3^{ος}, 6^{ος}, 7^{ος} έχουν δεύτερου βαθμού όγκο και βρίσκονται και αυτοί στα όρια με Ki67=12, 3, 5% αντίστοιχα. Η τρίτη περίπτωση με τρίτου βαθμού όγκο, έχει πρωτεϊνικό δείκτη Ki67=25-30%.

Στον πίνακα 4.4 παρουσιάζεται το σύνολο των απορροφήσεων του κάθε ραδιοφαρμάκου ξεχωριστά και των δύο μαζί. Από τα δεδομένα που έχουμε πάρει βγάζουμε τα παρακάτω συμπεράσματα:

- i. το σύνολο των βαθμών των όγκων εξαρτάται από την προσρόφηση του ^{68}Ga μαζί με του ^{18}F -FDG ή μόνο του ^{68}Ga ξεχωριστά.
- ii. Δεν φαίνεται σε κανέναν βαθμό του όγκου το ^{18}F -FDG να προσροφάται καλύτερα και σε ικανοποιητικό επίπεδο από το ^{68}Ga .
- iii. Όπως έχει αναφερθεί πιο πάνω το ^{68}Ga παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία για την ανίχνευση καλά διαφοροποιημένων, λιγότερο επιθετικών

νευροενδοκρινών όγκων (G1, G2). Αντιθέτως το ^{18}F -FDG παίζει πολύ μεγάλο ρόλο στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των νευροενδοκρινών όγκων, βαθμού G3.

Στην εικόνα 4.2 στις διαφορές στις τομές του PET στα ραδιοφάρμακα ^{18}F -FDG και ^{68}Ga DOTATATE βλέπουμε:

- i. ότι ακόμα και σε διαφορετικές τομές, μικρές ή μεγάλες περιοχές του ήπατος, οι απεικονίσεις των εικόνων PET, με το ραδιοφάρμακο ^{68}Ga έχουν καλύτερη ανάλυση και εμφανίζονται όλοι οι όγκοι σε σχέση με τις τομές του PET, στο ραδιοφάρμακο ^{18}F -FDG που δεν εμφανίζονται οι περισσότεροι, γιατί δεν προσροφάται καλά το ραδιοφάρμακο στην περιοχή αυτή.

Στην συνέχεια, στην εικόνα 4.3 παρατηρείται το τελικό συμπέρασμα αφαίρεσης του ^{18}F -FDG από το ^{68}Ga DOTATATE. Παρουσιάζονται οι τομές του ^{18}F -FDG και του ^{68}Ga DOTATATE στα Α και Β αντίστοιχα. Στο Γα έχουμε την τελική εικόνα αφαίρεσης των δύο ραδιοφαρμάκων μεταξύ τους με τα βελάκια να προσδιορίζουν τα σημεία που εμφανίζονται οι όγκοι στο ήπαρ.

- i. Όπως έχει αναφερθεί πιο πάνω κατά την αφαίρεση της εικόνας, οι τόνοι του γκρι που θα είναι πιο κοντά στο μαύρο συμβολίζουν τις τιμές που υπερίσχυαν της εικόνας του γαλλίου, παράλληλα οι τόνοι του γκρι που είναι κοντά στο λευκό παρατίθενται στις τιμές του ^{18}F -FDG.
- ii. Φαίνεται ξεκάθαρα ότι οι τιμές που υπερίσχυαν ήταν αυτές του γαλλίου, γιατί στην τελική εικόνα οι όγκοι (εκεί που δείχνουν τα βελάκια) είναι μεγαλύτερης έντασης, δηλαδή κοντά στο μαύρο. Η γύρω περιοχή έχει ένα πιο γκρι χρώμα που δηλώνει ότι κατά την αφαίρεση των δύο εικόνων, τα σημεία στην εικόνα του ^{18}F -FDG και τα ίδια σημεία στην εικόνα του ^{68}Ga είχαν περίπου τις ίδιες τιμές έντασης.

Ο πίνακας 4.5 δείχνει τα σημεία της τελικής εικόνας Γα και εμφανίζει για το κάθε σημείο το εμβαδόν, την μέση τιμή, την τυπική απόκλιση και τα min, max.

- i. Η μέση τιμή, τα min και max είναι οι αληθινές τιμές που πάρθηκαν από το ImageJ, κατευθείαν από την εικόνα και έχουν μπροστά τους το μείον (-). Αυτό το πρόσημο δηλώνει την αφαίρεση των εικόνων και όπως έχει αναφερθεί νωρίτερα εκφράζει την μεγαλύτερη προσρόφηση και την υπεροχή του ραδιοφαρμάκου του γαλλίου από του ^{18}F -FDG. Αυτό συμβαίνει γιατί κατά την αφαίρεση γίνεται η εξής πράξη: $A-B=\Gamma$.
 - ο Εάν το Α είναι το ^{18}F -FDG και το Β είναι το ^{68}Ga και το Β έχει πολύ μεγαλύτερες τιμές από το Α τότε το αποτέλεσμα Γ θα είναι αρνητικό. Για παράδειγμα στην περιοχή 6 που δείχνει ο πίνακας και η εικόνα 4.5 στο Γα, η τιμή που εμφανίζεται στο min είναι 39030.77. Από το ImageJ αν πάμε στην περιοχή 6 της αρχικής εικόνας ^{18}F -FDG θα δούμε ότι η τιμή είναι 11686.21, ενώ στο σημείο για το ^{68}Ga η τιμή είναι 50716.98. Έτσι εάν κάνουμε την αφαίρεση ($11686.21-50716.98=-39030.77$ ($A-B=\Gamma$)) έχουμε το αποτέλεσμα που φαίνεται.
 - ο Αυτό έγινε αυτόματα από το πρόγραμμα μέσω της αφαίρεσης και βρήκε δύο σημεία (min,max) για την περιοχή 6 που εμφανίζεται όγκος. Το σημείο max φαίνεται ότι έχει μικρότερη τιμή γιατί προφανώς το πρόγραμμα κατά την αφαίρεση θεωρεί το μείον (-) ως αρνητική τιμή.

- ο Γι' αυτό έχουμε δημιουργήσει έναν πίνακα 4.6, με τις πραγματικές τιμές των περιοχών που βρίσκονται οι όγκοι στις τελικές εικόνες. Αυτές οι τιμές είναι σε απόλυτα και θεωρούμε το min ως max και αντίστροφα. Για παράδειγμα στο 6, στον πίνακα 5 το max πλέον θα είναι το 39030.77 και το min θα είναι η τιμή 7578.887.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι εικόνες 4.4-4.7 που δείχνουν τις διαφορές στην ίδια τομή του ήπαρ, στα δύο ραδιοφάρμακα. Επίσης τα surface plots και τα plot profiles. Οι διαφορές των εικόνων 4.5 με 4.7 βασίζονται στην τετραγωνισμένη περιοχή της εικόνας 4.4.

- Ta plot profiles, είναι δισδιάστατα διαγράμματα που δείχνουν την οπτική πυκνότητα (Y) και την απόσταση σε χιλιοστά. Βλέπουμε την τεράστια διαφορά της οπτικής πυκνότητας του γαλλίου σε σχέση με του ^{18}F -FDG.
- Παρατηρείται ότι στο διάγραμμα της εικόνας του ^{18}F -FDG έχουμε περίπου σταθερές τιμές O.D. για όλες τις αποστάσεις, ενώ στο διάγραμμα του γαλλίου οι τιμές αλλάζουν δραματικά πολύ για κάθε απόσταση ξεχωριστά.
 - ο Αυτό συμβαίνει γιατί τα καρκινικά κύτταρα προσροφούν περισσότερο το ραδιοφάρμακο από τα υπόλοιπα κύτταρα γι' αυτό και έχουν τεράστιες τιμές O.D.
- Στα surface plots έχουμε τα τρισδιάστατα διαγράμματα της επιφάνειας, τα οποία δείχνουν τη σχέση μεταξύ της μεταβλητής O.D. και της απόστασης. Το λευκό χρώμα κυριαρχεί περισσότερο στο διάγραμμα του γαλλίου. Αντιθέτως, στο ^{18}F -FDG υπάρχουν περισσότερο οι τόνοι του γκρι και αυτό το αποτέλεσμα είναι το συμπέρασμα από τις γραφικές plot profiles.

Συμπερασματικά φαίνεται η καλύτερη απόδοση του ραδιοφαρμάκου ^{68}Ga -DOTATATE από του ^{18}F -FDG στους νευροενδοκρινείς όγκους και στην περίπτωση μας στο ήπαρ. Μπορεί να προσροφηθεί καλύτερα στους ιστούς των κυττάρων παρουσιάζοντας καλύτερη ευκρίνεια από το ραδιοφάρμακο ^{18}F -FDG. Έτσι έχει καλύτερη ανάλυση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ασθενείς που παρουσιάζουν νευροενδοκρινείς όγκους για μία σωστή και καλή διάγνωση.

Το ^{68}Ga -DOTATATE φαίνεται να είναι χρήσιμο ραδιοφάρμακο για απεικονίσεις σε καλοήγη και λιγότερο επιθετικούς όγκους χωρίς την βοήθεια κάποιου άλλου υλικού ή ραδιοφαρμάκου. Ωστόσο δεν μπορούμε να πούμε με βεβαιότητα εάν μπορεί να εμφανίσει επιθετικούς όγκους βαθμού G3 χωρίς την βοήθεια του ^{18}F -FDG.

Από τις μετρήσεις και τα αποτελέσματα βλέπουμε ότι ο ρόλος του ^{18}F -FDG αναδύεται στην αξιολόγηση και τη διαχείριση των νευροενδοκρινών όγκων βαθμού G3 και μαζί με το ραδιοφάρμακο ^{68}Ga -DOTATATE μπορούν να παρθούν πλήρης εικόνες και σωστές διαγνώσεις. Επιπρόσθετα, ο ρόλος του πρωτεϊνικού δείκτη Ki67 στην ταξινόμηση των όγκων παρέχει πρόσθετη διαγνωστική πληροφορία και μπορεί να είναι σημαντικός δείκτης στην αξιολόγηση της θεραπείας αυτών των όγκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] “What Is Cancer? - National Cancer Institute.” <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (accessed Feb. 07, 2021).
- [2] P. Anand *et al.*, “Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes,” *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 9, pp. 2097–2116, 2008, doi: 10.1007/s11095-008-9661-9.
- [3] WHO, “Cancer,” 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed Feb. 07, 2021).
- [4] F. Çelik, Y. Z. Tan, S. Özdemir, and F. Sılan, “Comparison of SUVmax values obtained from F-18 FDG PET/CT and cell-free DNA levels measured from plasma in oncology patients,” *Mol. Imaging Radionucl. Ther.*, vol. 28, no. 2, pp. 46–52, 2019, doi: 10.4274/mirt.galenos.2019.60352.
- [5] “Liver Cancer Causes, Survival Rate, Tumor Types, and More.” <https://www.webmd.com/cancer/understanding-liver-cancer-basic-information> (accessed Feb. 07, 2021).
- [6] T. R. Harring, N. T. N. Nguyen, J. A. Goss, and C. A. O’Mahony, “Treatment of Liver Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Review,” *Int. J. Hepatol.*, vol. 2011, pp. 1–11, 2011, doi: 10.4061/2011/154541.
- [7] P. Decazes, S. Thureau, B. Dubray, and P. Vera, “How to use PET/CT in the evaluation of response to radiotherapy,” *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 62, no. 2, pp. 152–164, 2018, doi: 10.23736/S1824-4785.17.03033-3.
- [8] P. Zhang *et al.*, “Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of 68 Ga-DOTATATE and 18 F-FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms,” *Contrast Media Mol. Imaging*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/2340389.
- [9] Ελευθεριάδου Ελλάδα, “Η σημασία των υποδοχέων της σωματοστατίνης στην αντιμετώπιση του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα,” 2016.
- [10] B. Oronsky, P. C. Ma, D. Morgensztern, and C. A. Carter, “Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas,” *Neoplasia (United States)*, vol. 19, no. 12, pp. 991–1002, 2017, doi: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
- [11] D. L. H. Chan *et al.*, “Dual somatostatin receptor/FDG PET/CT imaging in metastatic neuroendocrine tumours: Proposal for a novel grading scheme with prognostic significance,” *Theranostics*, vol. 7, no. 5, pp. 1149–1158, 2017, doi: 10.7150/thno.18068.
- [12] V. Mazzaferro, A. Pulvirenti, and J. Coppa, “Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation?,” *J. Hepatol.*, vol. 47, no. 4, pp. 460–466, 2007, doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.004.
- [13] Χριστακούδη Δήμητρα, “Ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης των υποδοχέων

- σωματοστατίνης 1 (SSTR1) και 2A (SSTR2A) στον οδοντικό πολφό,” 2010.
- [14] A. K. Stueven *et al.*, “Somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumors: Past, present and future,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 12, 2019, doi: 10.3390/ijms20123049.
- [15] R. Mansi, K. Abid, G. P. Nicolas, L. Del Pozzo, E. Grouzmann, and M. Fani, “A new ^{68}Ga -labeled somatostatin analog containing two iodo-amino acids for dual somatostatin receptor subtype 2 and 5 targeting,” *EJNMMI Res.*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s13550-020-00677-3.
- [16] A. Childs *et al.*, “Expression of somatostatin receptors 2 and 5 in circulating tumour cells from patients with neuroendocrine tumours,” *Br. J. Cancer*, vol. 115, no. 12, pp. 1540–1547, 2016, doi: 10.1038/bjc.2016.377.
- [17] L. T. Li, G. Jiang, Q. Chen, and J. N. Zheng, “Predic Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review),” *Mol. Med. Rep.*, vol. 11, no. 3, pp. 1566–1572, 2015, doi: 10.3892/mmr.2014.2914.
- [18] A. Nadler *et al.*, “Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors,” *Virchows Arch.*, vol. 462, no. 5, pp. 501–505, 2013, doi: 10.1007/s00428-013-1410-8.
- [19] Π. Νεκτάριος, “Η κλινική σημασία του Ki67 στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα,” 2017.
- [20] Β. Σπυρόπουλος, “Κεφάλαιο 4: Η σύγχρονη Ιατρική Απεικόνιση,” in *Το σύγχρονο νοσοκομείο*, 2015, pp. 1–26.
- [21] D. W. Townsend and T. Beyer, “A combined PET/CT scanner: The path to true image fusion,” *British Journal of Radiology*, vol. 75, no. SPEC. ISS. 2002, doi: 10.1259/bjr.75.suppl_9.750024.
- [22] A. M. Alessio, P. E. Kinahan, P. M. Cheng, H. Vesselle, and J. S. Karp, “PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions,” *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 42, no. 6, pp. 1017–1032, 2004, doi: 10.1016/j.rcl.2004.08.001.
- [23] D. W. Townsend, “Combined Positron Emission Tomography-Computed Tomography: The Historical Perspective,” *Semin. Ultrasound, CT MRI*, vol. 29, no. 4, pp. 232–235, 2008, doi: 10.1053/j.sult.2008.05.006.
- [24] T. Beyer *et al.*, “A combined PET/CT scanner for clinical oncology,” *J. Nucl. Med.*, vol. 41, no. 8, pp. 1369–1379, 2000.
- [25] T. M. Blodgett, B. M. McCook, and M. P. Federle, “Positron emission tomography/computed tomography: Protocol issues and options,” *Semin. Nucl. Med.*, vol. 36, no. 2, pp. 157–168, 2006, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2005.12.004.
- [26] Ε. Π. Μόσα, “Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET/CT SCAN) στο Λέμφωμα Hodgkin. Συσχέτιση με τη θεραπευτική στρατηγική και την ακτινοθεραπεία,” 2017.

- [27] P. Hogg, G. Testanera, A. Heathcote, and A. Meadows, “Principles and Practice of PET/CT, Part 1 of A Technologist’s Guide,” p. 5, 2010, [Online]. Available: http://www.google.com/url?q=http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_Principles_and_Practice_of_PET-CT_Part_1.pdf&sa=D&sntz=1&usg=AFQjCNE94RDvaeLQPLp2vA3Q3TuEYZWuJA.
- [28] D. W. Townsend, “Positron Emission Tomography/Computed Tomography,” *Semin. Nucl. Med.*, vol. 38, no. 3, pp. 152–166, 2008, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.01.003.
- [29] D. Papathanassiou, C. Bruna-Muraille, J. C. Liehn, T. D. Nguyen, and H. Curé, “Positron Emission Tomography in oncology: Present and future of PET and PET/CT,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 72, no. 3, pp. 239–254, 2009, doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.10.006.
- [30] X. Wang and S. Koch, “Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Potential Pitfalls and Artifacts,” *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, vol. 38, no. 4, pp. 156–169, 2009, doi: 10.1067/j.cpradiol.2008.01.001.
- [31] IAEA, “Cyclotron Produced Radionuclides: Guidance on Facility Design and Production of [^{18}F]Fluorodeoxyglucose (FDG),” *IAEA Radioisot. Radiopharm. Ser.*, no. 3, p. 153, 2012.
- [32] Μαρία Θ. Κρατημένου, “Μελέτη και Αξιολόγηση 4-Διαστάσεων (4-D) Τεχνικών Ανακατασκευής Εικόνων Ποζιτρονιακής Τομογραφίας (PET),” 2016.
- [33] L. Carideo, D. Prospero, F. Panzuto, and A. S. Magi, Ludovica Maria Sole Pratesi, Maria Rinzivillo, Bruno Annibale, “Role of Combined [^{68}Ga] Ga-DOTA-SST Analogues and [^{18}F] FDG PET / CT in the Management of GEP-NENs : A Systematic Review,” 2019.
- [34] F. Rösch, “Past, present and future of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators,” *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 76, no. August 2012, pp. 24–30, 2013, doi: 10.1016/j.apradiso.2012.10.012.
- [35] Y. Xia, C. Zeng, Y. Zhao, X. Zhang, Z. Li, and Y. Chen, “Comparative evaluation of ^{68}Ga -labelled TATEs: the impact of chelators on imaging,” *EJNMMI Res.*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s13550-020-00620-6.
- [36] International Atomic Energy Agency, “Radiopharmaceuticals : Production and Availability,” *Online*, no. 3, pp. 1–10, 2008, [Online]. Available: https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC51/GC51InfDocuments/English/gc51inf-3-att2_en.pdf.
- [37] E. Romero, A. Martínez, M. Oteo, M. Ibañez, M. Santos, and M. Á. Morcillo, “Development and long-term evaluation of a new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator based on nano-SnO₂ for PET imaging,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-69659-8.
- [38] “- IRE - IRE ELIT.” <https://www.ire.eu/en/our-activities/ire-elit/galli-eo> (accessed Mar. 03, 2021).

- [39] I. Kayani *et al.*, “Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (Dota-DPhe1, Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG,” *Cancer*, vol. 112, no. 11, pp. 2447–2455, 2008, doi: 10.1002/cncr.23469.
- [40] E. Panagiotidis *et al.*, “Comparison of the impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on clinical management in patients with Neuroendocrine tumors,” *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 1, pp. 91–96, 2017, doi: 10.2967/jnumed.116.178095.
- [41] T. M. Blodgett, C. C. Meltzer, and D. W. Townsend, *PET/CT: Form and Function*, vol. 242, no. 2. 2007.
- [42] J. L. Humm, A. Rosenfeld, and A. Del Guerra, “From PET detectors to PET scanners,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 30, no. 11, pp. 1574–1597, 2003, doi: 10.1007/s00259-003-1266-2.
- [43] Κοντάρης Νικόλαος, “Σχεδιασμός και Ανάλυση Αλγορίθμων Τομογραφικής Ανακατασκευής σε Ιατρικές Εφαρμογές,” 2012.
- [44] Clear Canvas Inc, “No Title.” 2012, [Online]. Available: https://documentation.clearcanvas.ca/Documentation/UsersGuide/Personal/7_0/index.html?suv.htm.