

Tumort utánzó barrierzavarok a neuroonkológiai terápia során

Bagó Attila György¹, Osztie Éva², Várallyay Péter², Fedorcsák Imre¹

Országos Idegtudományi Intézet, ¹Neuroonkológiai és ²Neuroradiológiai Osztály, Budapest

A prolongált, gyakran több terápiás modalitást (sebészet, sugár- és kemoterápia, sugársebészet) is használó neuroonkológiai kezelések kapcsán rendkívül fontos a kezelés eredményességét lemérő képalkotó vizsgálatok helyes értelmezése. Az MR-képeken megjelenő új, kóros halmozások nem feltétlenül jelentenek valódi tumorprogressziót, hanem számos esetben épp az alkalmazott terápia következtében alakulnak ki. Ilyenkor kulcsfontosságú a helyes interpretáció, hiszen a progresszív betegség kimondása az aktuális onkoterápia felfüggesztését is jelenti. A leggyakrabban látott, tumorprogressziót utánozó kóros halmozások a következők: malignus gliomák radio-kemoterápiát követően kialakult pszeudoprogrediója, a gliomák frakcionált sugárkezelését követően, akár évekkel később jelentkező valódi sugárnekrózis, valamint a sztereotaxiás sugársebészeti kezeléseket követően kialakult sugárnekrózis. Ezenkívül fontos a műtétet követően, a felszívódó vézescsillapító anyagok miatt kialakult vér-agy gát zavar okozta kóros halmozás vagy egyéb (például cerebrovascularis) kórképek következtében kialakult nem tumoros halmozások felismerése. A képalkotó vizsgálatok eredményeinek helyes értékelése speciális jártasságot, gyakran multidiszciplináris konzultációt igényel, ezért a betegek gondozását és kezelését nagy forgalmú neuroonkológiai centrumban célszerű végezni, ahol kellő idegsebészeti, neuroonkológiai és neuroradiológiai tapasztalat rendelkezésre áll. Magyar Onkológia 57:240–250, 2013

Kulcsszavak: agydaganat, radio-kemoterápia, pszeudoprogredió, sugárnekrózis, sztereotaxiás sugársebészet

The proper interpretation of imaging changes in the course of multimodal neurooncological therapy (neurosurgery, radiotherapy, chemotherapy, stereotactic radiosurgery) is crucial. The appearance of abnormal or new contrast-enhancing lesions does not indicate obvious tumor progression, in the contrary they are frequently induced by the oncological therapy itself. The differentiation of real tumor progression from therapy-induced lesions is essential, since the diagnosis of progressive disease results in the termination of the current regimen and initiation of second or third line therapy, if possible. The most common frequent therapy-induced tumor-like lesions include the followings: pseudoprogrediion seen at 1-3 months after the completion of concomittant radiochemotherapy of high-grade gliomas, real radiation necrosis which can develop even years after the completion of fractionated external beam radiotherapy of gliomas, and radiation necrosis seen after stereotactic radiosurgery delivered to metastatic brain tumors. The absorbable hemostatic materials applied to the wall of resection cavity during brain tumor surgery might cause delayed disturbances in the blood brain barrier, inducing abnormal signal changes and contrast enhancement mimicking residual or recurrent tumor. Cerebrovascular ischemic lesions might cause cortical enhancement in the subacute stage, which may be misinterpreted as leptomenigeal tumor spread. The correct assessment of imaging findings requires special knowledge and multidisciplinary consultation, therefore the treatment and follow-up of brain tumor patients should be linked to brain tumor centers staffed by experts in the field of neurosurgery, neurooncology and brain tumor imaging.

Bagó AG, Várallyay P, Osztie É, Fedorcsák I. Treatment-induced tumor-like lesions in the course of neurooncological therapy. Hungarian Oncology 57:240–250, 2013

Keywords: brain tumor, radiochemotherapy, pseudoprogrediion, radiation necrosis, stereotactic radiosurgery

Levelezési cím: Dr. Bagó Attila PhD, Országos Idegtudományi Intézet, Neuroonkológiai Osztály
H-1145 Budapest, Amerikai út 57. Tel.: 36-1-251-2999, fax: 36-1-251-5678, e-mail: bagoatt@hotmail.com

Közlésre érkezett: 2013 november 25. • Elfogadva: 2013. december 16.

BEVEZETÉS

Az agydaganatos betegek modern kezelése gyakran hosszú, többéves, több terápiás modalitásra (műtéti eltávolítás, sugársebészet, sugárterápia, kemo- és biológiai terápia) épülő folyamat. Az egyes terápiás lépések eredményességének felmérését, illetve a terápiaváltások szükségességét rendszeres, általában 3 havonta végzett klinikai és képalkotó vizsgálatok alapján határozzuk meg, a központi idegrendszer szöveti sajátosságai miatt non-invazív módon, az egyéb szervekhez képest rendkívül nagy érzékenységű MR-képalkotással. Az MR-vizsgálatok elterjedésével és a betegkövetésben rutinszerűvé válásával betekintést kaptunk az operált, irradiált vagy kemoterápiával kezelt agy MR-rel is detektálható finom morfológiai változásaiba.

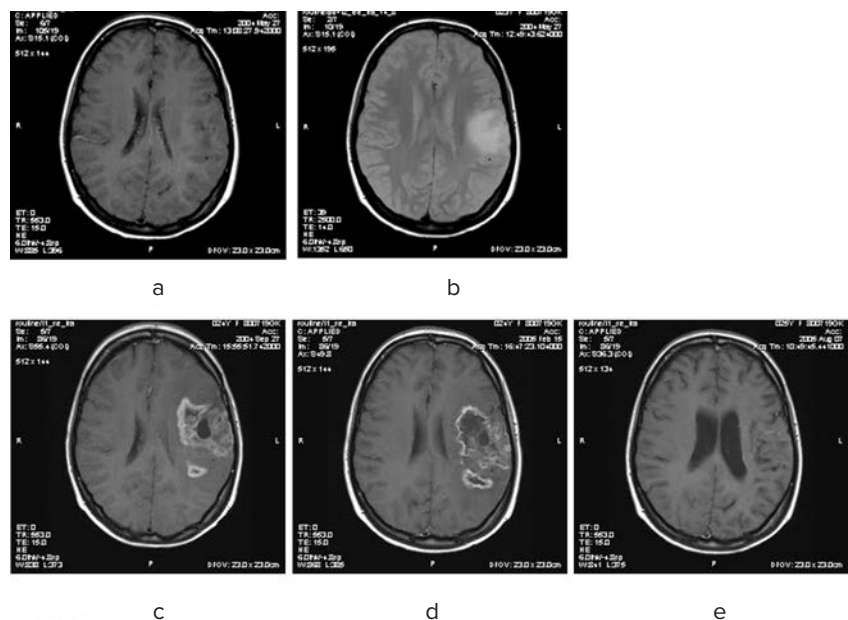
Az egyes terápiaváltásokat általában a képalkotó vizsgálaton észlelt progresszió alapján indikáljuk, mely gyakran nem jár szükségszerűen klinikai változással (például remisszióban levő glioblastomával gondozott betegen egy új, apró manifesztáció megjelenése). A képalkotók alapján észlelt változások esetén a progresszió kimondása a klinikai használatban elterjedt kitériumrendszerek szerint történhet (WHO, RANO, Macdonald, RECIST) (1). Ezeket a kitériumrendszereket elsősorban szolid tumorok követésére fejlesztették ki az általános onkológiai gyakorlatban, és a központi idegrendszeri, különösen az intrinzik, infiltratív daganatok esetén csak fenntartásokkal használhatóak. Az agyi malignomák többségének egyik legfontosabb képalkotó-morfológiai attribútuma a kóros kontrasztanyag-halmozás megjelenése vagy jelenléte, mely döntően a vér-agy gát lokális permeabilitászavarát jelzi. A malignus idegrendszeri tumorok méretének kiszámolásakor – még a legtöbb klinikai vizsgálatban is – a halmozó tumortömeg kiterjedését veszik alapul. Tudjuk, hogy a vér-agy gát nemcsak daganatokban válik permeábilissá, hanem trauma, ischaemia, gyulladás esetén, sőt az agyat terápiás célból ért noxák is különböző mértékű barrierzavart, ennek megfelelően kontraszthalmozást okozhatnak. Mivel a jelentős költségvonzattal járó agyi kemoterápiás kezelések folytatásáról, felüggesztéséről vagy akár reoperációról is képalkotók alapján döntünk, nagyon fontos ezek pontos értékelése, ugyanis ennek közvetlen terápiás konzekvenciája van. Az OITI neuroonkológiai programjának keretein belül az elmúlt tíz évben

vált általánossá a rendszeres, szinte kivétel nélküli MR-követés, valamint ebben az időszakban vált standarddá a malignus gliomák, elsősorban glioblastomák kezdetben relapszusban, később adjuváns indikációban is folytatott prolongált kemoterápiás kezelése is. Mindezek bőséges tapasztalatot nyújtottak mind a neuroradiológusok, mind az idegsebészek és neuroonkológusok számára, hogy megtanulják az MR-en látott „progresszió” helyesebb onkológiai értelmezését. Munkánkban saját anyagunkkal illusztrálva a klinikai gyakorlatban leggyakrabban előforduló, tumorprogressziót utánzó klinikai entitásokat mutatjuk be, melyek a következők: 1) radio-kemoterápiás kezelés során kialakult pszeudoprogredió; 2) valódi sugárnekrozis, melynek a klinikai gyakorlatban két különböző formáját látjuk: a) frakcionált sugárkezelés/radio-kemoterápia után kialakult sugárnekrozis és b) sztereotaxiás sugársebészeti kezelés után kialakult sugárnekrozis; 3) egyéb halmozó posztoperatív eltérések.

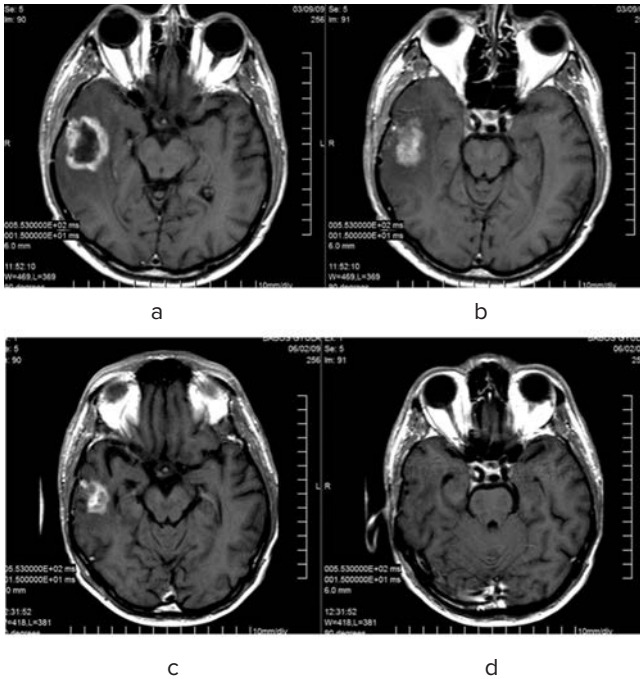
PSZEUDEOPROGRESSZIÓ

2005-től a glioblastomás betegeket világszerte Stupp-protokoll szerint kezelik, mely az átlagos betegpopulációt figyelembe véve a betegek 5-10%-ában tartós túlélésjavulást eredményezett, de szelektált betegcsoportban (RPA III: 50 évnél fiatalabb, radikálisan operált, jó neurológiai állapo-

1. ábra. Bal oldali centralis infiltratív malignus tumor (anaplasticus oligoastrocytoma) T1-súlyozott (a) és protondenzitású (b) axialis síkú MR-képe. Sztereotaxiás mintavétel, majd radio-kemoterápiás kezelés történt. Az MR-képeken pszeudoprogredió típusos képe látható 1 hónappal (c), 4 hónappal (d), majd 10 hónappal (e) a kezelés befejezése után. Teljes morfológiai regresszió látható



2. ábra. Jobb temporalis glioblastoma teljes eltávolítása és radio-kemoterápiás kezelése után 6 héttel készített T1-súlyozott axialis kontrasztos MR-képeken pszeudoprogrediós lezió jelent meg a temporalis lebenyben (a), mely a 3 (b), 6 (c) és 9 (d) hónap múlva készített MR-képeken teljes regressziót mutatott. A beteg 60 hónappal a műtét után recidívmentes



tű betegekben) az 5 éves túlélés eléri a 25%-ot (2). A Stupp-protokoll első szakasza 60/2 Gy frakcionált konformális sugárkezelés napi 75 mg/m² *per os* temozolomid adása mellett, melyet először 150 mg/m², majd 200 mg/m² dózisban 5/23 napos ciklusokban adott temozolomidkezelés követ (2). Az eredeti protokollban 6 havi kemoterápiát kaptak a betegek, de jelenleg az általánosan elterjedt gyakorlat szerint a kemoterápiát általában 12-24 hónapig vagy progresszióig folytatják. A terápia folytatásának kritériuma, hogy a betegség képalkotó vizsgálaton nem progrediálhat (SD vagy PR).

A radio-kemoterápia elterjedésével jelentek meg közlések olyan szubakut, általában a sugárkezelést követően 2 hónapon belül kialakult, viszonylag nagy méretű, a besugárzott területben megjelenő, szabálytalan kontraszthalmozást mutató, ödémával kísért leziókról, melyek később regressziót mutatnak és az esetek nagy részében érdemi klinikai tünetekkel nem járnak (1. és 2. ábra). A pszeudoprogrediós elnevezés Taal és munkatársaitól származik 2008-ból. 85 betegen végzett vizsgálatukban a betegek 42%-ában találtak progressziót a radio-kemoterápiát követő MR-vizsgálaton, ám e betegek felében a látott radiológiai elváltozások a kö-

vetkező 6 hónapban regrediáltak és a betegek klinikailag is stabilak maradtak (3).

A pszeudoprogrediós gyakorisága az irodalom szerint 9–31%, az esetek egyharmadában tünetképző (4). A klaszszikus, frakcionált sugárkezelés után kialakult sugárnekrozissal szemben korábban, a szubakut szakban jelentkezik. MGMT-metilált tumoroknál (melyekben az MGMT-promoter metilált, így az enzim nem expresszálódik, és a kemoszenzitivitás megtartott) a pszeudoprogrediós gyakorisága kétszeres a nem metilált tumorokhoz képest, ezért jelenléte kedvező prognosztikai faktornak tekinthető (5). Pszeudoprogredióval általában a radio-kemoterápia komplettálását 4-8 héttel követően készített státuszrögzítő MR-vizsgálaton találkozunk leggyakrabban. Ilyenkor nagyon fontos a beteg megfelelő tájékoztatása, hiszen a korai radiológiai vizsgálatokban észlelt progresszió az esetek felében nem jelent valódi progressziót. A jelen gyakorlat szerint recidív glioblastomás klinikai vizsgálatokba nem lehet bevonni olyan beteget, aki a standard kezelés első 3 hónapjában progrediált (4).

A pszeudoprogrediós és a valódi tumorprogressziós elkülönítése rutinvizsgálatokkal nem lehetséges. A képet bonyolítja, hogy a státuszrögzítő MR-eken gyakran nemcsak pszeudoprogrediót, hanem a radio-kemoterápia indukálta barrierzavar és a viabilis reziduális vagy recidív tumor együttesét láthatjuk. Klinikai támpontot adhat rutin MR-vizsgálaton a corpus callosum érintettsége (természetesen, ha az eredeti tumor ezt nem infiltrálta), a subependymalis lap szerinti halmozás megjelenése vagy a sugármezőn kívüli manifesztáció, ezek mind inkább jellemzőek a valódi tumorprogresszióra. Mivel a pszeudoprogrediót csak az esetek kisebb hányadában kíséri klinikai állapotrosszabbodás, ez utóbbi jelenléte is inkább valószínűsíthet progresszív betegséget. Kiegészítő MR-technikák, mint DWI, MR-perfúzió vagy MR-spektroszkópia, ferumoxitol nanopartikulák kontrasztanyagként való használatával, metionin és FDG PET-vizsgálatokkal biztató közlemények jelentek meg, de evidenciaalapú ajánlások még nem léteznek.

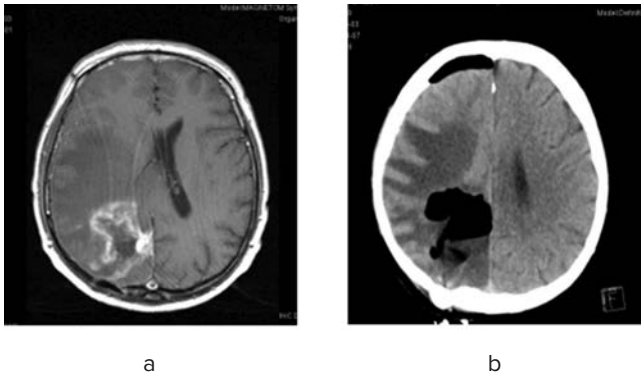
Gyakorlatunkban a korai MR-en észlelt, a klinikum és a morfológia alapján pszeduprogrediósértékelhető eltérések esetén a kemoterápiát folytatjuk, neurológiai rosszabbodás esetén megfelelő tüneti kezeléssel kiegészítve. Rapid klinikai rosszabbodás és körülírt, operábilis lezió esetén a beteget reoperáljuk (3. ábra), esélyt adva a Stupp-protokoll szerinti terápia folytatására.

SUGÁRNEKRÓZIS

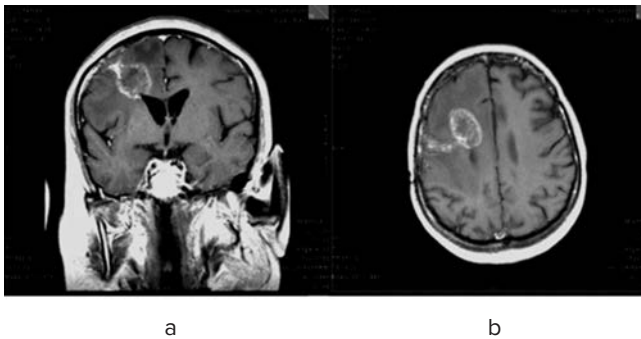
Frakcionált sugárkezelés után kialakuló sugárnekrozis

Az agyszövet sugárkezelése kapcsán akut, szubakut és késői mellékhatások alakulhatnak ki. A sugárnekrozis a késői sugárterápiás mellékhatások közé tartozik (4, 6).

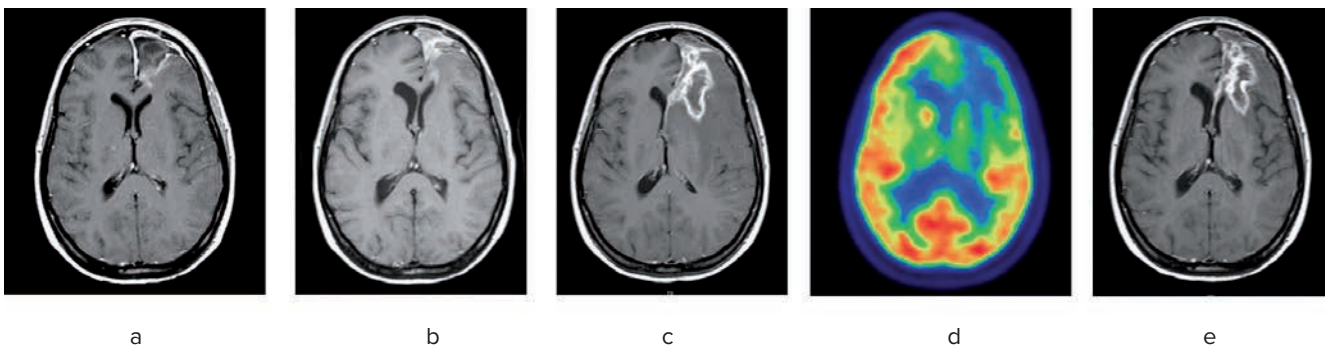
3. ábra. Jobb parietalis glioblastoma műtéte és radio-kemoterápiás kezelése után 6 héttel kialakult progresszív lézió axialis síkú T1-súlyozott kontrasztos MR-képe (a). A halmozó lézió a romló klinikum miatt eltávolításra került, posztoperatív natív CT-kép (b). A szövettani vizsgálat radiogén eltéréseket és recidív glioblastomát igazolt. A javuló klinikum miatt kemoterápiáját folytattuk



4. ábra. Jobb frontális, szövettanilag is igazolt sugárnekrotikus lézió glioblastoma műtéte és radio-kemoterápiás kezelése után egy évvel coronalis (a) és axialis (b) kontrasztos T1 MR-képeken. Jellemző a periventricularis elhelyezkedés



5. ábra. Bal frontomedialis glioblastoma radio-kemoterápiás kezelése után a műtét utáni 5 (a), 8 (b) hónappal készített T1-súlyozott axialis kontrasztos MR-képein posztoperatív halmozás látható. A 11 hónapos kontrollon (c) periventricularisan és a törzsdúcokban halmozó lézió jelent meg, ödémával. A sztereotaxiás mintavétel sugárnekrotizist igazolt, az FDG-PET (d) hipometabolikus képet mutatott, így az onkoterápiáját folytattuk. Szteroidterápia mellett a 13 hónapos kontroll (e) kezdődő regressziót mutat



Az akut mellékhatások a sugárterápia alatt, gliomák esetén típusosan a sugárkezelés utolsó harmadában alakulnak ki, amikor a leadott kumulatív dózis közelíteni kezd a végleges terápiás céldózishoz, míg a szubakut mellékhatások a sugárterápia befejeztét követően észlelhetőek. Az akut és szubakut szak elváltozásai általában átmenetiek és reverzibilisek, háttérükben vazodilatáció, vér-agy gát zavar és ödéma állhat. Morfológiailag általában diffúz ödémát találunk, a betegek ödémacsökkentő kezelésre jól reagálnak.

Ezzel szemben a sugárnekrotizist irreverzibilis és progresszív állományi károsodás jellemzi, melyet markáns MR-morfológiai és szövettani eltérések kísérnek. Az irodalom a sugárnekrotizis gyakoriságát 3–24%-ra teszi (4, 6), megjelenése szorosan összefügg a besugárzott térfogattal és az alkalmazott dózissal. A sugárnekrotizis rizikója jelentősen növekedik, amennyiben a standard 1,8–2 Gy frakciókkal leadott dózis meghaladja a 65 Gy-t. Megjelenhet a besugárzás után 3 hónappal, de akár évekkel később is. A sugárnekrotizis általában legkifejezettebben a leadott dózis maximuma környékén jelenik meg, de nagyon jellegzetes a periventricularis, akár a kamrát ívszerűen körbeölelő megjelenés is (4. ábra). MR-képeken irreguláris, szemcsés, nemegyszer sugaras megjelenésű halmozó lézió látható, masszív ödémával, térszűkülettel.

Amennyiben műtetre kerül sor, intraoperatíven a sugárnekrotikus lézió általában avaszkuláris, leginkább a kiérett, nekrotizált glioblastomák középső területeire emlékeztet. Szövettanilag fehérállományi ödéma, demielinizáció, gliosis, szöveti nekrotizis, az érendothel megvastagodása, az érfalak hialinizációja, spontán trombózis, helyenként cisztaképződés jellemzi.

A klinikai lefolyás nagyon változatos lehet, sugárnekrotizis kialakulhat akár klinikailag tünetmentesen, de a betegek egy részében a tumorhoz hasonló térfoglalás-

6. ábra. Bal frontális oligoastrocytoma (Gr II) műtétét és sugárkezelését (56/2 Gy) követően (a) 9 hónappal kialakult sugárnekrotikus lézió (b), mely spontán regressziót (c), majd szinte teljes reszorpciót mutatott (d) 12 hónap alatt a T1-súlyozott coronalis síkú kontrasztos MR-képeken. Újabb 12 hó múlva kemoterápia ellenére az üreg falában és a corpus callosumban szövettanilag is verifikált malignus recidíva jelent meg (e)



sal lokális tünetek, valamint az intrakraniális nyomásfokozódás általános tünetei is megjelenhetnek. Dinamikájában a sugárnekrozis lassabban progrediál, mint egy tumorrecidíva, lehet önlimitáló a folyamat, de a progresszió gyakran csak sebészi reszekció árán állítható meg, vagy még azáltal sem.

A sugárnekrozis és a valódi tumorprogresszió elkülönítése az onkoterápia szempontjából rendkívül fontos lehet. Ha egy temozolomidterápián levő, korábban remisszióban levő betegben halmozó lézió jelenik meg, nagyon fontos tudnunk, hogy mivel állunk szemben. Valódi tumorprogresszióban nincs értelme folytatni a korábbi onkoterápiát, viszont nekrozis esetén ez eredménnyel folytatható. Amennyiben szimptomatikus térszűkítő jellegű, viszonylag körülírt lézióról van szó, reoperációval megoldható a nyomásfokozódás, és biztonsággal nyerhetünk bőven szövetet a további, már szövettani evidencián alapuló kezeléshez. Nehezebb a helyzet, ha elokvens területek, esetleg középilonali vagy ellenoldali érintettség alakul ki, amikor újabb műtéttel csak ronthatnánk a beteg klinikai állapotán. Ilyenkor a differenciáldiagnosztikában a jellegzetes MR-morfológia, esetleg MR-spektroszkópia (7), vagy FDG-, illetve metionin-PET-vizsgálatok segíthetnek, bár ezek specifikitása nem kellően megbízható. Sztereotaxiás mintavétel is opció lehet, de a lézió heterogenitása miatt akár nekrotikus tumort is biotálhatunk tévesen radiogén nekrozisnak. A legmegbízhatóbb megoldás lehet a rutin klinikai és MR-vizsgálatok mellett legalább egy vagy két metabolikus képkalkotó, vagy biopszia és metabolikus képkalkotó eredményének egybevetése, amit egy esetünk kapcsán az ábrán illusztráltunk (5. ábra).

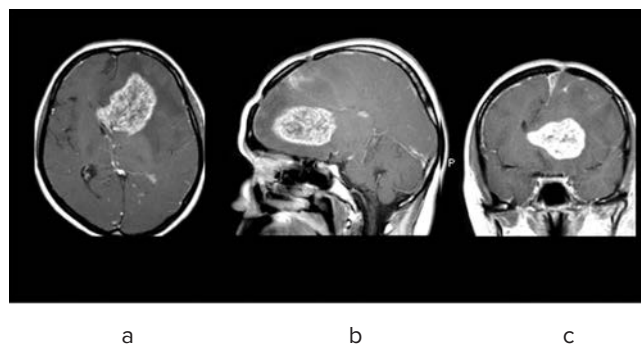
Sugárnekrozis esetén – ha a beteg onkoterápiát kap – ennek folytatása javasolt, szteroidterápia mellett. Ismert, hogy a sugárnekrozisok környékén VEGF-upreguláció mutatható ki, így a sugárnekrozis indukálta ödéma és barrierzavar racionálisan kezelhető anti-VEGF terápiával (bevacicumab), de erre hazánkban ilyen indikációban egyelőre nem nyílik

lehetőség. Amennyiben a sugárnekrozis tumorszerűen tovább progrediál, sebészi reszekcióra van szükség, ezután az onkoterápia tovább folytatható.

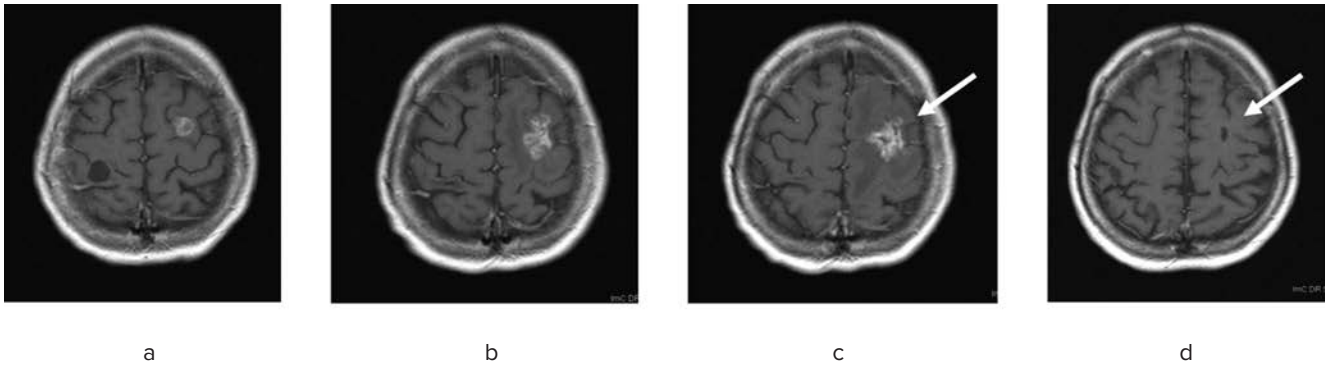
A legfontosabb mégis a klinikum és a szteroidterápiára adott radiológiai és klinikai válasz. Nagy radiogén lézió esetén is dönthetünk konzervatív terápia mellett (6. ábra), de romló klinikum és operábilis lézió esetén reoperálni kell a beteget (7. ábra).

Sugárnekrozis nemcsak agyi sugárterápia után alakulhat ki, hanem a fej-nyak régió tumorainak sugárkezelését követően is előfordulhat, elsősorban a parotisz régió, az epipharynx tumorainak besugárzását követően. Ilyenkor a sugárnekrotikus lézió leggyakrabban a temporalis lebenyt, a cerebellumot, de akár az agytörzset is érintheti. Felkeltheti sugárnekrozis gyanúját, ha például az azonos oldali temporalis lebeny, valamint a pyramis másik oldalán, a cerebellumban látunk kóros, atípusos halmozást, mert két külön anatómiai kompartmentről van szó, melyben intrinzik módon terjedő tumor megjelenése nagyon valószínűtlen, viszont egy parotistáji sugárkezelés mezőjébe együttesen beleesnek. Szteroidterápia mellett a nemegyszer tünetképző léziók teljesen regrediálnak. Intenzitásmodu-

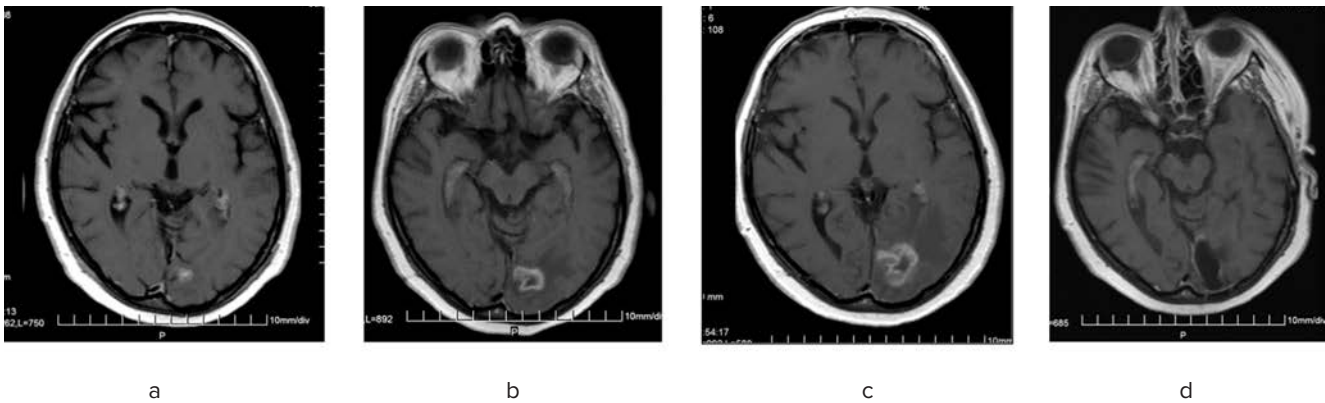
7. ábra. Bal frontális sugárnekrozisnak imponáló, de a reoperáció során szövettanilag recidív glioblastomának bizonyuló tumor axialis (a), sagittalis (b) és coronalis síkú (c) MR-képeken



8. ábra. Duplex mammacarcinoma metasztázisa. A jobb centralis tumor eltávolításra került, bal frontálisan kisméretű metasztázis látható (a) az axialis síkú T1-súlyozott MR-képen. Sztereotaxiás sugársebészeti kezelés történt, átmeneti remisszió után ismételve (20+18 Gy). A reirradiáció után kialakult csillagszerű sugárnekrotikus lézió (b) miatt szteroidterápiát javasoltunk, de a beteg a szteroidkezelést nem fogadta el. Progresszív ödéma (c) és a fokális rohamok miatt reoperáltuk, a szövettan sugárnekrozist igazolt. Azóta tünet- és rohammentes, teljes remisszióban (d)



9. ábra. Bal occipitalis hypernephroma áttétének sztereotaxiás sugársebészeti kezelése (20 Gy) után átmeneti regressziót követően (a) a 3 (b), illetve 6 (c) hónapos kontrollokon észlelt progresszió axialis síkú T1-súlyozott kontrasztos MR-képeken. Onkológiai javaslatra reoperáltuk a beteget (egyetlen manifesztáció az agyi volt), a szövettan sugárnekrozist igazolt, aktív tumort nem talált. 24 hónap elteltével is teljes neuroonkológiai remisszióban (d)



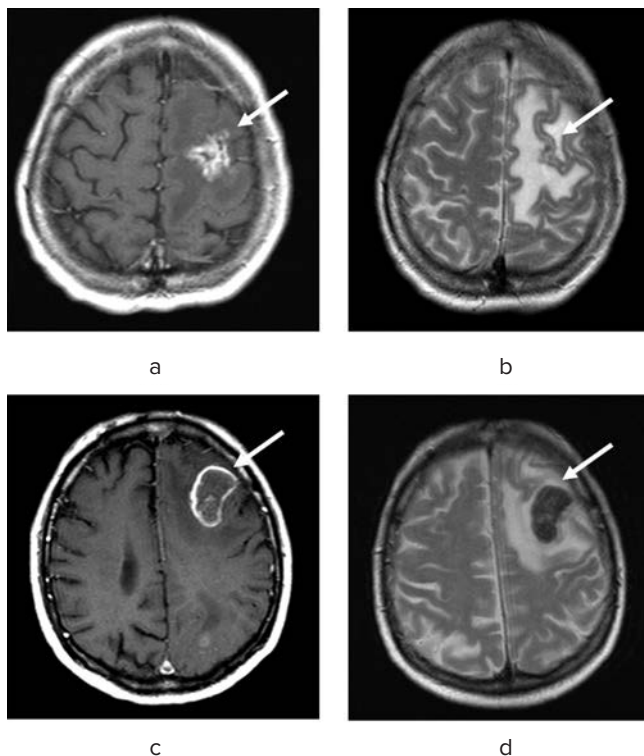
lált és magasan konformális besugárzások használatával az agyat ért sugárterhelés, így a sugárnekrozis kialakulásának valószínűsége is csökkenthető.

Sztereotaxiás sugársebészeti kezeléseket követően kialakult sugárnekrozis

Kisméretű szoliter és oligometasztázisok modern kezelésének legfontosabb módszere a sztereotaxiás sugársebészet, mely során magas dózisu, sztereotaxiás célzással általában egy frakcióban leadott pontbesugárzást értünk. A sztereotaxiás sugársebészeti gyakorlatban a legnagyobb tapasztalat lineáris gyorsítóra (Linac) adaptált rendszerekkel és Gamma-késsel gyűlt össze. A sugársebészeti kezeléseket követően gyakran találkozunk átmeneti remisszióval vagy stagnálással követően kialakult progresszív léziókkal, melyek kóros kontraszthalmozást mutatnak, nemegyszer a környe-

ző fehérállományi ödéma miatt térszűkületet is okozhatnak. Az irodalomban is ismert, hogy e léziók jelentős része sugárnekrozis, mely a pontbesugárzást követően alakult ki. Gyakoriságát az irodalom 10–50% közé teszi, természetesen függ a leadott dózistól, a céltérfogattól és az adott területet ért korábbi sugárdózisoktól (8). A léziók típusosan 3-6 hónappal a korai kontrollon sikeres kezelést (általában radiológiai remissziót) követően láthatóak. Számos jellegzetességük van, mely megkülönbözteti őket az igazi recidív metasztázisoktól. Növekedési dinamikájuk jóval lassabb, mint az aktív tumoroké, halmozásuk inkább tócsa- vagy foltszerű, a halmozás MR-en kifejezettebb, mint CT-vizsgálaton. Egyszeri besugárzást követően nagyon ritkán látjuk, ilyenkor magasabb dózis és nagyobb besugárzási mező esetén kell számolni kialakulásával, de az egyéni sugárérzékenységtől függően kisebb dózissal is előfordulhat. Sokkal

10. ábra. Bal frontális sugárnekrotikus lézió T1-súlyozott kontrasztos (a) és T2-súlyozott (b) axialis MR-képeken. A halmozó lézió nem azonosítható a T2-súlyozott képeken, T1/T2 mismatch. Bal frontális coloncarcinoma-áttét képe T1 kontrasztos (c) és T2-súlyozott (d) axialis MR-képeken. A halmozó tumorkontúr jól azonosítható a T2 képeken is, a határok egyeznek, T1/T2 match



gyakrabban észleljük teljes koponyabesugárzást (WBRT) vagy preventív koponyabesugárzást (PCI) követően leadott sztereotaxiás boost irradiáció, vagy pedig sztereotaxiás reirradiáció után.

A sztereotaxiás irradiáció után kialakult radionekrózisok, figyelembe véve a kezelt léziók eleve kisebb méretét, ritkábban okoznak sebészi megoldást szükségessé tevő progresszív neurológiai képet vagy térszűkületet. Természetesen ilyen esetben, amennyiben konzervatív terápia ellenére progresszív a klinikum, sebészi eltávolítás válhat szükségessé (8. ábra). A másik eset, amikor sebészi reszekció válik szükségessé, ha felmerül, hogy mégsem radiogén lézióval, hanem sugársebészetre valóban csak részlegesen reagáló tumor recidívájával állunk szemben, vagy ha a kezelő onkológus javaslata alapján vagy egy potenciális klinikai vizsgálatba való bekerüléshez szükséges a teljes idegrendszeri regresszió elérése – ilyen esetekben a műtéti indikáció akár kisebb tumorok esetén is elsősorban onkológiai (9. ábra).

Még az előbb részletezett jellegzetességek ellenére is a sztereotaxiás irradiáció után bekövetkező progresszív

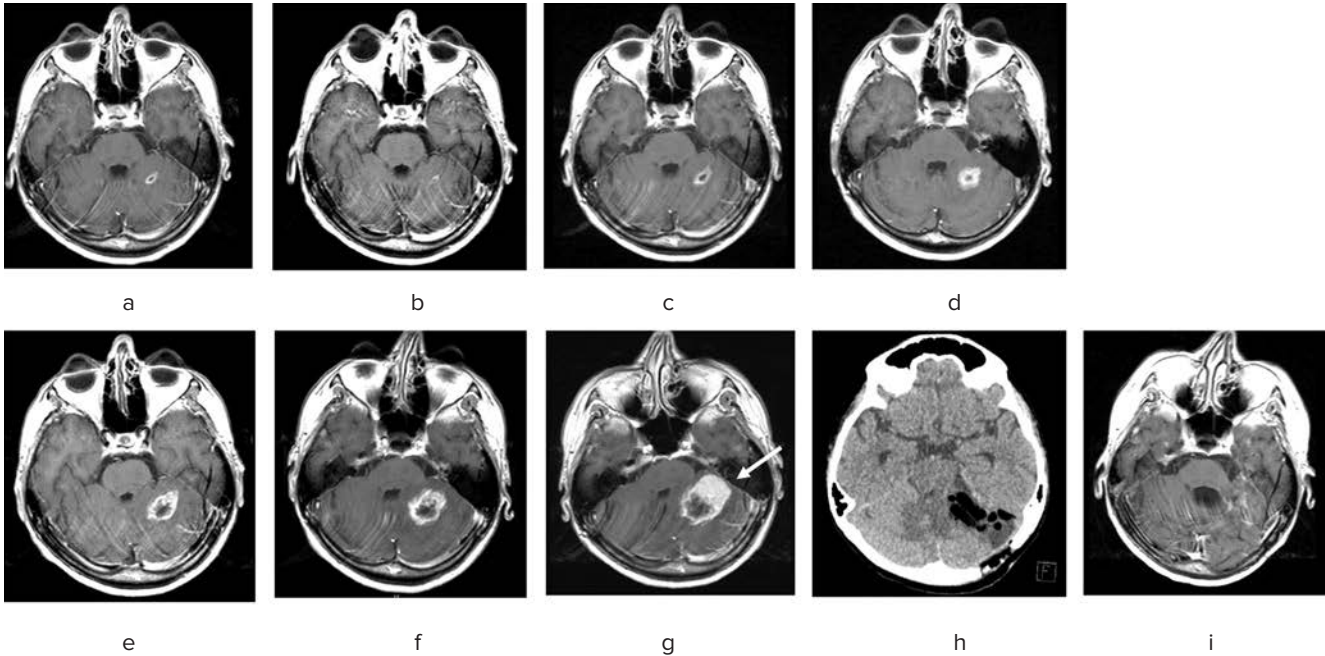
esetén nagyon nehéz vagy néha gyakorlatilag lehetetlen a radionekrózis és recidív tumor elkülönítése. MR-spektroszkópia az általában kisméretű tumorok miatt rutinszerűen nem alkalmazható, valamint a PET-vizsgálatok specificitása is alacsony a kérdés eldöntésében. Kano, Kondziolka és munkatársaik sztereotaxiás sugársebészeti kezelést követően kialakult progresszív léziók miatt műtéten átesett 68 beteg MR-képeinek és szövettani eredményének elemzése alapján egy olyan, a rutin MR-vizsgálatok során is jól alkalmazható technikát közöltek (9), mely támpontot adhat a klinikai döntés kapcsán. Ez a T1/T2 match ellenőrzése, mely során a T1 képeken látott halmozó elváltozás kontúrjait vetjük össze a T2-súlyozott képeken a környező magas jelű ödémával kontúrozott lézió határaival. Radiogén lézió esetén a lézió körvonalai nem egyeznek meg a T1- és T2-súlyozott képeken, sőt néha T2 képeken a T1 képeken halmozó területek el sem különíthetőek a környező ödémás állománytól (T1/T2 mismatch). Recidív tumor jelenléte esetén a T1- és T2-súlyozott képeken észlelhető határok egyezést mutatnak (T1/T2 match) (10. ábra).

A klinikusnak mindenképpen az agyi lézió növekedésének dinamikája ismeretében kell értékelnie a képalkotó leletet. A 3 havi követések során millimétereket progrediáló lézió nagyon nagy valószínűséggel sugárnekrozisként kezelendő, nem progresszív tumorként. Természetesen egy sugárnekrotikus lézióban, vagy akár mellett is megjelenhet új valódi tumor, amint az ábrán illusztrált saját esetünk is bizonyítja (11. ábra), de ennek növekedési dinamikája egészen más, mint a radiogén eltéréseké.

Az OITI és OOI (Országos Onkológiai Intézet) sugársebészeti programjában a 2008. február és 2012. február közötti időszakban kezelt 600 metasztázisos beteg közül 9 esetben (1,5%) végeztünk sebészi reszekciót sugársebészet után progrediált lézió miatt. A 9 esetből 7 (78%) esetben sugárnekrozist, 2 (22%) esetben sugárnekrózis és recidív tumor együttesét találtunk. Ezek alapján és az irodalom szerint is az adekvát sugársebészeti ellátás után kialakuló progresszív radiológiai kép inkább sugár indukálta barrierzavart jelez, mint valódi progressziót (10). Ennek ismeretében ilyen esetekben először szteroidterápiát és szorosabb képalkotó követést javaslunk. Sztereotaxiás irradiáció utáni lokális recidíva gyanúja esetén azért is fontos a sugárnekrózis lehetőségével számolni, mivel ez esetben esetleges sztereotaxiás reirradiációval csak ronthatunk a helyzeten.

A sugár indukálta nekrotikus lézió méretében lassan, fokozatosan progrediál, de a folyamat legtöbbször önlimitáló és legnagyobb kiterjedésében is általában csak kevésbé haladja meg a besugárzott céltérfogatot, és alakját követi, gyakorlatunkban gömb morfológiájú. A maximális méret elérése után a lézió zsugorodik, halmozása regrediál, az esetek egy részében teljesen regrediál. Ilyenkor a posztoperatív

11. ábra. Kissejtes tüdőcarcinoma profilaktikus teljes agybesugárzást (PCI) követően kialakult bal cerebellaris metasztázisának T1-súlyozott axialis síkú kontrasztos MR-képe (a). Sztereotaxiás sugársebészeti boost kezelést követően (17 Gy) kialakult regresszió (b) után 3 (c), 6 (d), 9 (e), 12 (f) hónapos kontrollon látható lassan progrediáló lézió sugárnekrózisnak felel meg. 3 hónap múlva, a 15 hónapos kontrollon a lézió cranialis lateralis részénél nagyméretű szolid kontraszthalmozás jelent meg, melyet recidívának értékeltünk (g). Egy képen látható a lassan növekvő radiogén lézió és a gyorsan kialakult tumorrecidíva (g). Reoperáció történt, posztoperatív natív CT-kép (h), a szövettan sugárnekrózist és recidív tumort igazolt. Posztoperatív frakcionált szűkített mezős boost irradációt kapott a hátsó scala területére. Egy évvel a műtét után recidívamentes (i)

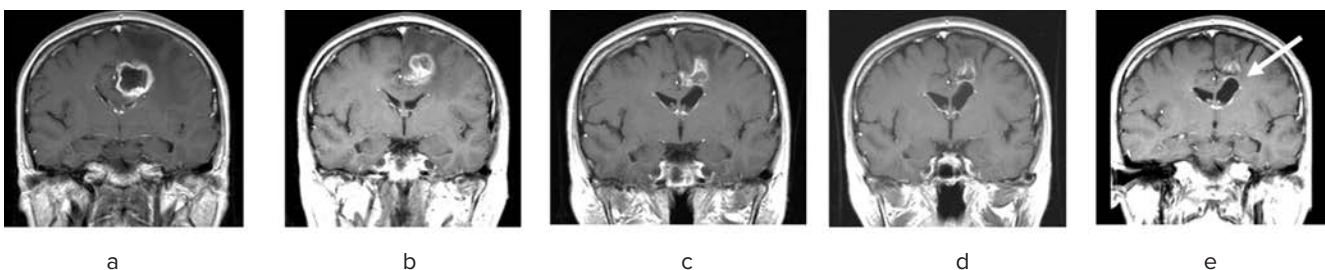


állományvesztéshez hasonlóan általában szomszédos struktúrák (elsősorban a kamrarendszer) rátágulását láthatjuk, ahogy ez a 12. ábrán is megfigyelhető. Ha teljes regresszió nem is következik be, maradványlézió progresszió nélkül perzisztálhat az MR-képeken (13. ábra). Összességében a sugársebészetet követő radiogén eltérések körülírta, kisebbek és jobban menedzselhetőek, mint például a gliomák frakcionált kezelését vagy radio-kemoterápiás kezelését követően kialakult kiterjedtebb formák.

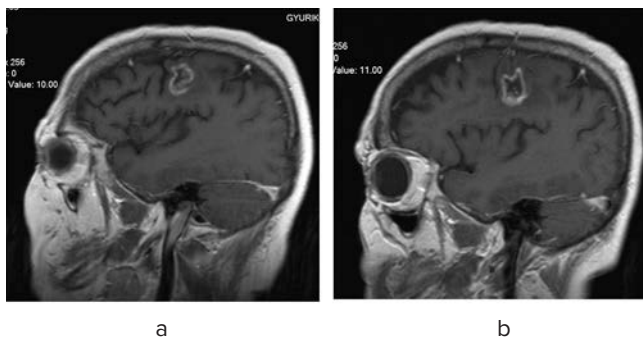
EGYÉB LÉZIÓK

Az idegsebészeti műtétek utolsó, a korai szövödmények megelőzésének szempontjából talán viszont a legfontosabb fázisa a sebészi vérzéscsillapítás, mely során a tumorágy, illetve a környező struktúrák, elsősorban a pialis felszín és sulcus erek vérzéseit kontrolláljuk. A vérzéscsillapítást finom bipoláris koagulációval, vattás tamponáddal, hidrogén-peroxidos öblítéssel, illetve a műtéti üreg falán visszaha-

12. ábra. Bal cingularis tüdő-adenocarcinoma metasztázis sztereotaxiás sugársebészeti kezelése (20 Gy) után 4 hónappal kialakult sugárnekrotikus lézió (a) coronalis síkú T1-súlyozott kontrasztos MR-képen, ödémával, térszűküléssel, ellenoldali alsó végtagi tünetekkel. Szteroidterápia mellett a 3 (b), 6 (c), 9 (d) hónapos kontrollon jelentős regresszió látható. Azóta is remisszióban, megfigyelhető a nekrotizist követő állományvesztés miatt a bal frontális kamraszarv rátágulása (e)

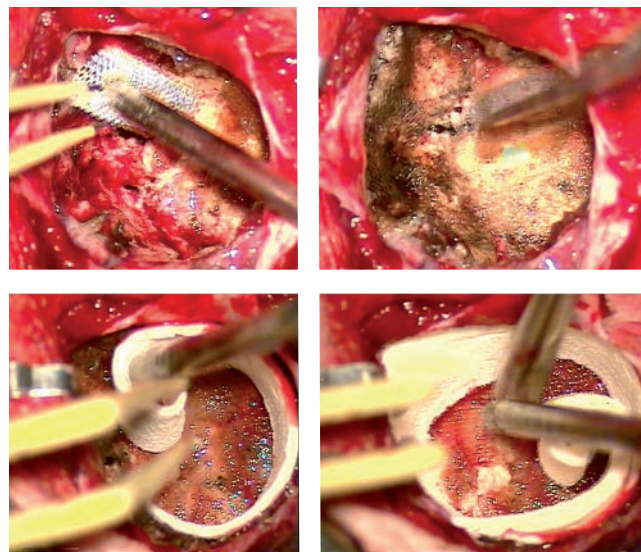


13. ábra. Tüdő-adenocarcinoma bal centrális metasztázisa miatt 3 alkalommal sztereotaxiás sugársebészeti kezeléssel átesett beteg stabil reziduális sugárnekrotikus léziója T1-súlyozott kontrasztos sagittális síkú MR-képeken. Az a és b képek között eltelt követési idő 24 hónap

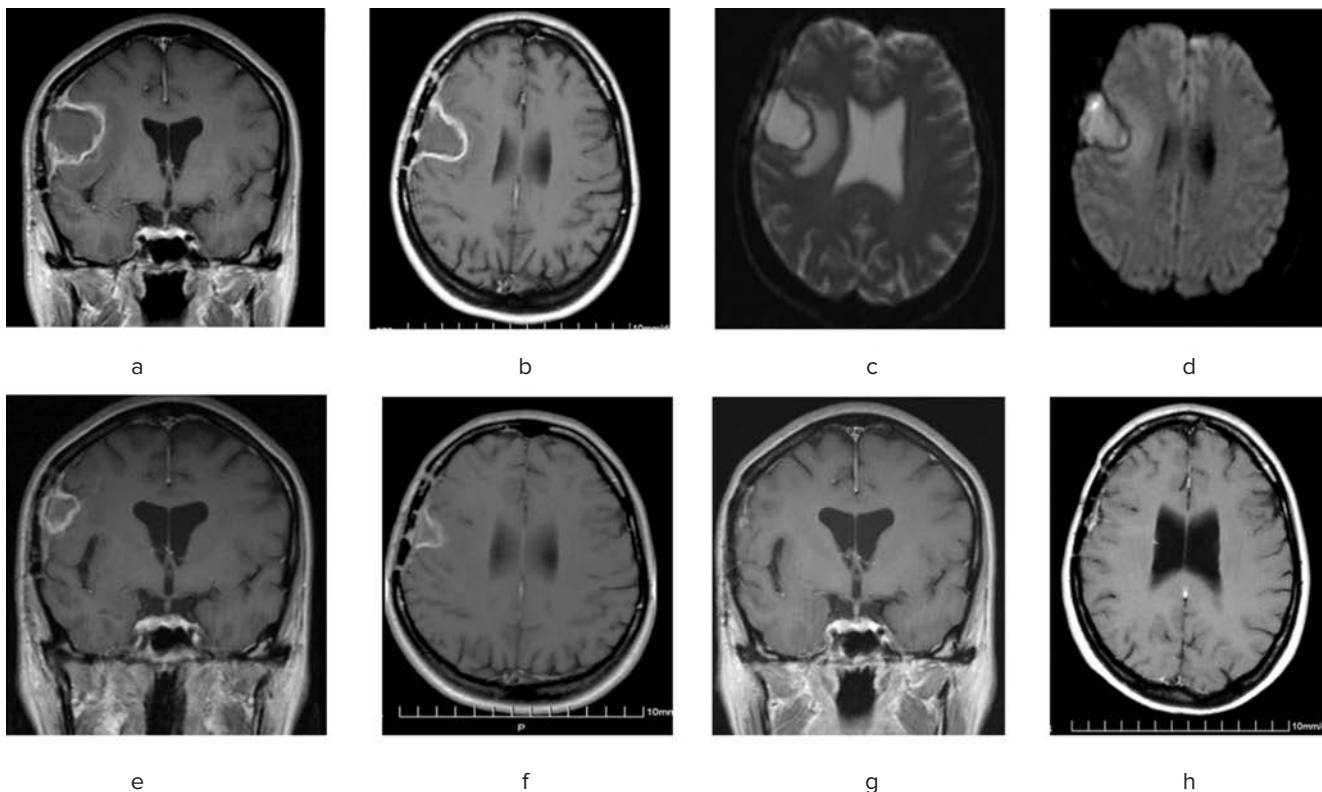


gyott, felszívódó vérzéscsillapító anyagokkal végezzük. Leggyakrabban a cellulózpolimer-alapú, a reszekciós felszínre könnyen rásimítható, laza szövésű szövethez hasonló lapokkal (Surgicel) és zselatinból készült szivacszerű lapokkal (Spongostan) végezzük (14. ábra). Az idegsebészeti gyakor-

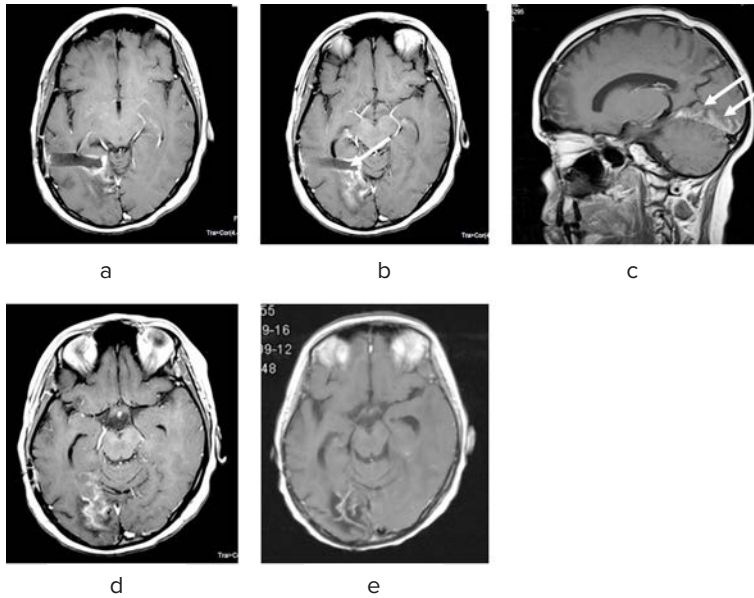
14. ábra. Intraoperatív pillanatfelvételek. Jobb temporalis vértékeny glioblastoma eltávolítása után a tumorágyat Surgicel lapokkal béleljük ki (felül), majd egy Spongostan-hengerrel támasztjuk meg (alul)



15. ábra. Bal oldali suprasylvian meningeoma (Gr I) radikális eltávolítása után 2 hónappal készített coronalis (a), axialis (b) kontrasztos T1, axialis T2 (c) és diffúziós (d) MR-képei tályog gyanúját vetették fel. A látott eltéréseket az üreget bélelő Surgicel által indukált barrierzavarnak tartottuk, a 3 (e, f) majd 6 (g, h) hónapos követés során készített MR-képeken teljes regresszió látható. A beteg mindvégig tünet- és panaszmentes maradt



16. ábra. Sugársebészeti kezelésre refrakter jobb oldali hátsó temporo-medialis melanomaáttét eltávolítása utáni állapot (a). Látható a neuro-navigáció vezérelte beavatkozás sebészi munkacsatornája (b, nyíl). A posztoperatív 2 hónapos státuszrögzítő MR-vizsgálaton (b, c) a műtéti terület mögött girlandszerű corticalis halmozás jelent meg, melyet leptomeningealis progresszióknak vélelményeztek. 3 (d) és 6 (e) hónapos követés során a progresszióként leírt lézió regressziója és definitív ischaemiás lézió képe látható. A b és c képeken progresszióknak leírt halmozás a műtét után, a műtéti terület mögött kialakult temporobasalis ischaemia szubakut szakban megjelenő halmozása volt. Onkoterápiát nem módosítottunk



latban régen ismert, hogy ezek az anyagok, különösen vérrel érintkezve, mind az intraoperatív, mind a posztoperatív képalkotókon kóros jelmenetű réteggént ábrázolódhatnak, melyek a követéses vizsgálatok során reziduális vagy recidív tumort, vagy egyéb gyulladásos folyamatot (tályog) utánozhatnak. A szöveti reakció nemcsak a képalkotókon látható kóros eltérésként jelentkezik, hanem közlemények is ismertek, amikor a vérzéscsillapító anyag által okozott steril granuloma és az általa generált perzisztáló ödéma miatt került sor reoperációra és szövettani verifikációra (11).

A képalkotó vizsgálatok eredményének helyes interpretációjához elengedhetetlen a műtéti szituáció, az alkalmazott vérzéscsillapító módszerek és az üregben hagyott felszívódó anyagok ismerete, ezért optimális esetben e vizsgálatok értékelése az operált agy vizsgálatában jártas neuroradiológus által történjék, szükség esetén az operátor bevonásával. A mellékelt példában egy operált meningeoma (WHO Gr I) posztoperatív képalkotóin észlelt, még a tályog diffúziós MR-képet is utánozó lézió képeit közöljük, mely mindenféle terápia nélkül 6 hónap alatt teljes spontán regressziót mutatott (15. ábra).

Az agydaganatok miatt gondozott betegekben is kialakulhatnak vaszkuláris léziók, melyek, ha klinikailag néma

területet érintenek, nem feltétlenül az akut szakban, hanem a rendszeres neuroradiológiai kontroll kapcsán szubakut szakban kerülnek felfedezésre – kontrasztanyag, tumorra fókuszált vizsgálatok kapcsán. A vaszkuláris léziók a szubakut szakban girlandszerű, girális kontrasztfelvételt mutatnak, melyek tévesen leptomeningealis tumorszóródásként is interpretálhatóak, ahogy azt a 16. ábrán is bemutatjuk. Itt is rendkívül fontos a helyes értelmezés (az ischaemiás lézióban a natív T1-súlyozott képeken nagyon gyakran megfigyelhető intrinzik giroform hiperintenzitás, ami döntően lamináris nekrosis következménye), mert a tévesen értékelt halmozás és progresszió miatt onkológiai kezelés szakadhat meg.

MEGBESZÉLÉS

A neuroonkológiai betegkövetés során a képalkotó vizsgálatokon észlelt, növekedést mutató vagy új kóros halmozások alapján tumorprogressziót csak gondos körültekintéssel, a klinikum figyelembevételével, szükség esetén rövid intervallumú követés és/vagy metabolikus képalkotók alkalmazása alapján szabad kimondani, hiszen az esetek egy részében nem valódi tumorprogresszióról, hanem a terápia okozta barrierzavarról van szó. Magas malignitású gliomák radio-kemoterápiás követését követően gyakori a pseudoprogesszió,

mely általában stabil klinikai képpel jár, a betegség lefolyását tekintve kedvező prognosztikai jelként szolgálhat, és semmiképpen sem indokolja a kemoterápia felfüggesztését, általában specifikus terápia nélkül regrediál. Gliomák frakcionált sugárkezelését akár évekként követően is megjelenhet radiogén nekrosis, mely jellemzően érinti a periventricularis fehérállományt, fokozódó, súlyos neurológiai tünetekkel járó térszűkítő folyamat képében. Klinikailag progresszív esetekben szteroid- és anti-VEGF-terápia, ezek eredménytelensége esetén sebészi reszekció válhat szükségessé. Frakcionált kezelést követően kialakult sugárnekrosis esetén törekedni kell a rutin képalkotók mellett metabolikus képalkotó vizsgálat vagy biopszia elvégzésére, mivel valódi tumorrelapszus esetén másodvonalbeli onkoterápiát kell indítani.

Metasztázisok sztereotaxiás sugársebészeti kezelését követően kialakult radiológiai progresszió nagyobb valószínűséggel jelez radiogén léziót, mint valódi recidívát, az esetek jelentős részében szteroidterápia mellett jelentős, akár teljes regresszió észlelhető. Műtetre csak a terápia ellenére progrediáló szimp-tomatikus esetekben vagy recidíva erős gyanújakor kerül sor. Az elkülönítésben segíthet a környező ödémához képest a T2 képeken hipointenz léziók körvonalának a T1-súlyozott kont-

raszto képeken látottal való összevetése, mely valódi tumorok esetén egyezést mutat (T1/T2 match), míg sugárnekrózisok esetén nem mutat pontos megfelelést (T1/T2 mismatch).

Agydaganat miatt operált betegek késői képkeltő kontrolljain a műtét során az üregben használt, felszívódó vérszilapító anyagok okozhatnak perzisztáló kóros halmozást, mely elkülönítendő reziduális vagy recidív tumortól, illetve egyéb vaszkuláris kórképek is járhatnak kóros halmozással, melyek nem keveredőek össze új tumoros léziókkal vagy tumorprogresszióval.

KÖVETKEZTETÉS

A neuroonkológiai betegek kezelése, a terápiaváltások indikációja speciális jártasságot igényel a képkeltő vizsgálatok interpretációját illetően mind a kezelő neuroonkológus, mind a radiológus részéről. Ismerni kell azokat az eseteket, amikor nem igazi daganatprogressziót látunk. Bizonytalan-ság esetén speciális képkeltők vagy rövid követés segíthet a klinikai döntésben, de az onkoterápia korai felfüggesztése nem egyértelmű progresszió esetén nem javasolt. A korrekt terápiavezetéshez komoly neuroonkológiai, idegsebészeti és neuroradiológiai tapasztalat szükséges, ezért a neuroonkológiai betegek követését, kezelését mindenképpen nagy forgalmú idegsebészeti vagy onkológiai (optimálisan neuroonkológiai) centrumban célszerű végezni.

IRODALOM

1. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. *Am J Neuroradiol* 29:419–424, 2008
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996, 2005
3. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudoprogression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 113:405–410, 2008
4. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9:453–461, 2008
5. Kruser TJ, Mehta MP, Robins HI. Pseudoprogression after glioma therapy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 13:389–403, 2013
6. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, et al. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol* 2:73, 2012
7. Sundgren PC. MR spectroscopy in radiation injury. *Am J Neuroradiol* 30:1469–1476, 2009
8. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol* 6:48, 2011
9. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, et al. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 66:486–491, 2010
10. Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol* 115:469–475, 2013
11. Kothbauer KF, Jallo GI, Siffert J. Foreign body reaction to hemostatic materials mimicking recurrent brain tumor. Report of three cases. *J Neurosurg* 95:503–506, 2001