

# Újdonságok és új lehetőségek az agydaganatok radiológiai diagnosztikájában

Várallyay Péter

Országos Idegtudományi Intézet, Neuroradiológiai Osztály, Budapest

*Az agydaganatok vizsgálatában az anatómiai és morfológiai információt szolgáltató hagyományos MR-szekvenciák mellett egyre nagyobb szerepet kapnak a modern módszerek, a diffúziós és perfúziós technikák, a spektroszkópia és a funkcionális MR. E fejlett technikákból olyan paraméterek, biomarkerek származtathatók, amelyek a szövetek bizonyos tulajdonságait tükrözik és jó radiopatológiai összefüggéseket mutatnak. Információt kaphatunk a tumorok összetételéről, mikrostruktúrájáról, sejtdenzitásáról, vaszkuláris jellemzőiről és anyagcsere-folyamatairól. Így a tumordiagnosztikában nagyobb szenzitivitás és specifitás érhető el, jobban megtervezhető és kivitelezhető a műtét és a sugárterápia, valamint lehetségessé válhat a terápiás hatás pontosabb nyomon követése. Magyar Onkológia 58:261–268, 2014*

**Kulcsszavak:** biomarker, diffúziósúlyozott MR, diffúziós tenzor MR, perfúziósúlyozott MR, spektroszkópia

*Modern MR imaging with advanced techniques such as diffusion, perfusion and functional imaging as well as spectroscopy have improved the characterization of brain tumors. Unlike conventional imaging providing mainly anatomical or structural information, these advanced applications give insight into the microstructure and physiology of brain tumors. Several biomarkers are available which correlate with tumor cellularity, microstructure, vascularity and metabolism. These techniques not only aid in the imaging diagnosis and treatment planning of brain tumors, but they also play a role in clinical management and monitoring treatment effect.*

Várallyay P. Novelty and new possibilities in radiological diagnostics of brain tumors. Hungarian Oncology 58:261–268, 2014

**Keywords:** biomarker, diffusion-weighted MR, diffusion tensor MR, perfusion-weighted MR, spectroscopy

Levelezési cím: Dr. Várallyay Péter, Országos Idegtudományi Intézet, Neuroradiológiai Osztály,  
1145 Budapest, Amerikai út 57., telefon: +36-1-4679-355/356, mobil: +36-30-6894-148, e-mail: pvarallyay@gmail.com

Közlésre érkezett: 2014. szeptember 17. • Elfogadva: 2014. október 1.

## BEVEZETÉS

Az agydaganatok vizsgálata manapság nem merül ki a morfológiai és lokalizációs képalkotásban. Bár a tumor helyzete és makroszkópos szerkezete az elsődlegesen nyerhető információ az MR-képeken, jelenleg rendelkezésre állnak olyan modern technikák is, amelyekkel a szövetek intrinzik tulajdonságairól kaphatunk adatot. A diffúziósúlyozott képalkotással (DWI) a vízmolekulák diffúziójának mértéke alapján, melyet a látszólagos diffúziós koefficienssel (apparent diffusion coefficient; ADC) jellemezhetünk, következtethetünk a cellularitásra. A diffúziós tenzor képalkotással (DTI) a diffúzió anizotrópiáját mérjük, számszerű leírására a frakcionált anizotrópia (FA) használatos. Az MR-spektroszkópiával (MRS) detektált fő metabolitok és eredetük: lipidek (Lip, nekrozis), tejsav (Lac, anaerob metabolizmus), N-acetil-aszpartát (NAA, neuronális integritás), glutamin/glutaminsav (Glx, neurotranszmissziós folyamatok, neuron-astrocyta kommunikáció), kreatin/foszfo-kreatin (Cr, energiametabolizmus), kolin (Cho, membránlebomlás és -szintézis/membránturnover) és mioinozitol (mI, gliomaker és ozmolit). A perfúziós képalkotás (PWI) során a tumorok vaszkularizációját és az erek permeabilitását lehet vizsgálni. A vértérfogat (cerebral blood volume; CBV) mérésére alkalmas a dinamikus szuszceptibilitás kontrasztos T2-súlyozott perfúziós technika (DSC). A kóros permeabilitás detektálására leginkább a dinamikus kontrasztalmozós T1-súlyozott (DCE) módszer használható, melynek fő parametere a  $K_{trans}$  (volume transfer constant). Az artériás spinmegjelölés módszer (arterial spin labeling; ASL) óriási előnye, hogy gadolíniumos kontrasztanyag nélkül, a vér protonjainak gerjesztésével mérhetjük a vérátáramlást (cerebral blood flow; CBF). A szuszceptibilitásúlyozott képalkotással (SWI) a vénákra, vérdegradációs termékekre és meszesedésre való érzékenység rendkívül megnövekszik. Az ezekkel a módszerekkel nyert különféle paramétereket joggal nevezhetjük képalkotói biomarkereknek, mivel velük alapvető szöveti tulajdonságokra (cellularitás, mikrostruktúra, vaszkularizáltság és metabolizmus) tudunk következtetni, sőt bizonyos biomarkerekkel a tumorok genotípusával való összefüggést is tanulmányozhatjuk.

A modern technikák alkalmazhatók: a) differenciáldiagnosztikában; b) a tumor malignitásának meghatározásában (grading); c) preoperatív, preterápiás tervezésben (tumorkiterjedés, biopszia, sugársebészeti/radioterápiás target); d) posztoperatív, posztterápiás értékelésben (terápia hatásosságának nyomon követése, recidíva és a terápiás eltérések, mint pszeudoprogresszió, pszeudoregresszió, sugárnekrozis elkülönítése, és e) prognosztikai információk szolgáltatásához.

## DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKA

A hagyományos szekvenciákkal készült képeken látott elváltozásról nem mindig mondható meg könnyen, hogy tumorral vagy más kóros folyamattal, pl. gyulladással állunk-e szemben. Különösen nehéz lehet a tumefaktív demielinizáció (TD) és a malignus glioma elkülönítése, sőt ezekben az esetekben a szövettan is megtévesztő lehet, ugyanis mindkét folyamatban hipercellularitás, atípusos reaktív astrocyták és emelkedett mitotikus aktivitás látható. Viszont jól ismert, hogy míg a malignus glioma hipervaszkularizált, addig a TD hipovaszkularizált, a perfúziós MR-rel tehát nagy rCBV mérhető a malignus gliomákban. Ezenkívül DTI-vel a TD halmozó peremében alacsonyabb diffuzivitást és nagyobb FA-t lehet mérni, mivel a gyulladással sejtek infiltrációja és a reaktív astrocyták jelenléte miatt a sejtdenzitás nagy, ami gátolja a diffúziót. A nagy FA-érték részben a hipercellularitás, részben a még nem teljesen demielinizált fehérállomány következménye lehet. A halmozás melletti oedemás peremben viszont a malignus gliomákban mértek jelentősen magasabb FA-t, feltehetőleg részben a fehérállomány kompressziója és részben gliotikus reakció következményeként, és ez az FA-térképen látható hiperintenz perem bizonyult a legerősebb elkülönítő jelnek (1). A TD és a ritkán előforduló, foltosan vagy egyáltalán nem halmozó atípusos lymphoma között is problémás lehet a differenciálás, ebben az esetben elsősorban a lymphomákban lévő nagy Lip-Lac lehet a segítségünkre (2).

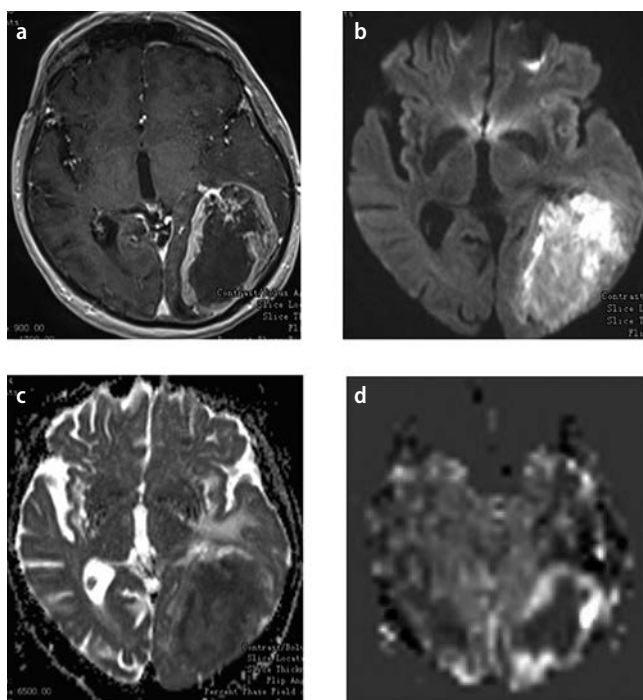
Ismert, hogy a DWI rendkívül hatásos a hagyományos MR-képeken hasonlóan megjelenő abscessus (alacsony ADC a viszkózus genny miatt) és nekrotikus tumor (magas ADC) elkülönítésében. Néha azonban a nekrotikus tumorok belseje is mutathat diffúziós gátlást a még éppen nekrotizálódó, citotoxikus részeknek és/vagy viszkózus nekrotikus tartalomnak köszönhetően, de ilyenkor az ADC-csökkenés heterogénebb és általában nem olyan nagy mértékű, mint tályogban (1. ábra). Ha mégsem egyértelmű a különbség, akkor spektroszkópiával detektálni lehet a tályogokban típusosan előforduló bakteriális és gyulladással sejtek anyagcsere-végtermékeit: aminosavakat, szukcinátot, tejsavat. Vigyázni kell azonban, mert antibiotikus kezelés ezt a típusos spektrumot megzavarja, és tumorhoz hasonlóvá teheti.

Ha halmozó peremű nekrotikus tumort találunk, akkor a fő kérdés annak eldöntése, hogy glioblastomával (GBM) vagy metastasisal állunk-e szemben. Bár bizonyos morfológiai jellemzők segítségével lehetnek a hagyományos szekvenciákkal is, biztonságos elkülönítésük nem lehetséges. Az ADC értékében nem lehet különbséget kimutatni a két tumor halmozó része között, viszont az FA a GBM szolid halmozó részében és közvetlenül mellette szignifikánsan nagyobb: GBM-ben a tumorspecifikus extracelluláris mátrixkomponensek (a sejtek infiltrációját segítik) túltermelődése, míg metastasisban

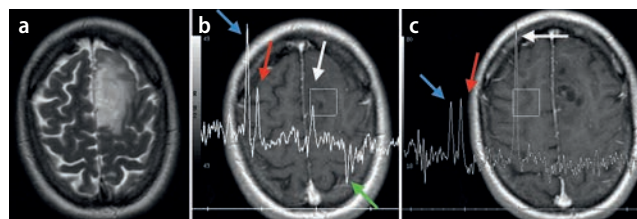
degradációja figyelhető meg, és ezek a felhalmozódott mátrixmolekulák bizonyos orientációt és strukturáltságot vesznek fel következményes anizotrópiafokozódással (3). Spektroszkópiával a GBM és metastasis között nem egyértelmű az elkülönítés, mivel mindkettő szolid részében alacsony NAA-, magas Cho-, valamint Lac- és Lip-csúcsok mérhetők, viszont a peritumorális régióban malignus gliomákban nagyobb Cho/Cr arány lehet a tumorinfiltráció következményeként (4). Perfüzióval a metastasisok rCBV-értéke a primer tumor vaszkularizáltságának függvényében változó nagyságú lehet, és átfedést mutathat GBM-mel. Viszont, ha az általánosan alkalmazott gradiens-echo (GE) technikával szemben spin-echo (SE) alapú szekvenciával mérünk, akkor a high-grade gliomák szignifikánsan nagyobb rCBV-t mutatnak (5). Ennek oka az, hogy a két technika más-más vaszkuláris méret-érzékenységi profillal rendelkezik. A SE-perfüzió a vértérfogatot csaknem teljesen a kisebb átmérőjű (<8  $\mu\text{m}$ ) mikroerekből (GBM-re jellemző) méri, szemben a GE technikával, ami a kis és közepes nagyságú erek (metastasisban) keverékéből származó rCBV-t tükrözi.

A glioma vagy lymphoma kérdés felmerülésekor segíthet az, hogy lymphomákra a nagy mennyiségű lipid jellemző az emelkedett Cho/NAA arány mellett, és alacsonyabb ADC-t

**1. ábra.** Metastasis. A bal occipitalis tumor egyetlen széli halmozást mutat (a). A DWI-képen (b) a tumor belseje inhomogén hiperintenzív, és ez az ADC-térképen (c) láthatóan valós inhomogén diffúziós gátlás következménye. Az ASL perfúziós képen (d) a tumor halmozó pereme erősen hiperintenzív a fokozott vaszkularizáció miatt



**2. ábra.** Anaplasztikus astrocytoma érdemi halmozás nélkül. A bal magas fronto-parasagittalis tumor (a) érdemi halmozást nem mutat (c), de a spektroszkópiával malignus tumorra jellemző kifejezetten magas Cho-csúcsot (kék nyíl) és alacsony NAA-t (fehér nyíl), valamint prominens Lac-csúcsot lehet detektálni. A Cr (piros nyíl) viszonylag stabil (b). A Cho/NAA és Cho/Cr hányados tehát kórosan nagy. Referenciaként az ellendoldalról vett spektrum (c) normális metabolitárányokat mutat



és FA-t mutatnak, mint a gliomák (6), DCE-vizsgálattal pedig jelentősen nagyobb permeabilitást ( $K_{\text{transz}}$ ) lehet mérni a lymphomákban (7).

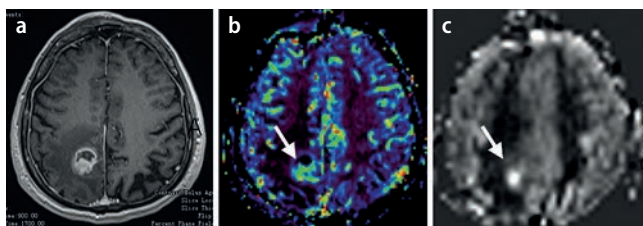
Úgy tűnik, hogy szoliter halmozó folyamatok differenciálására az SWI is használható: GBM-ben több intratumorális, szuszceptibilitásból (vérdegradációs termékek, meszesedés és vénás vaszkulátúra) származó csökkent jelintenzitást lehetett találni, mint metastasisban. A GBM-et a lymphomáktól és a nem tumoros lézióktól (SM és granuloma) pedig 100%-os specificitással lehetett elkülöníteni (8).

PET-vizsgálattal, szelektív tumortracer után kutatva a tumorok 83%-ában lehetett fokozott  $^{13}\text{N-NH}_3$ -felvételt látni. A gadolíniumot (Gd-DTPA) nem halmozó tumorok 56%-a is mutatott  $^{13}\text{N-NH}_3$ -felvételt, ennek oka valószínűleg az  $^{13}\text{N-NH}_3$  kisebb mérete a Gd-DTPA-hoz képest (16 Da vs. 470 Da). A nem tumoros elváltozások (melyek nagy része gadolíniumhalmozást mutatott: sugárnekrózis, abscessus, tuberculoma, infarctus) egyikében sem lehetett fokozott  $^{13}\text{N-NH}_3$ -akkumulációt látni, vagyis a specificitás 100%-os (9).

## GLIOMAGRADING

Ismeretes, hogy a tumorhalmozás nem megbízható jelzője a malignitásnak: a low-grade gliomák kb. 20%-a halmoz, és a nem halmozó gliomák kb. 1/3-a malignus. A helyzetet bonyolítja, hogy a tumorok heterogének, azaz különböző malignitású részeket tartalmazhatnak, és nem teljesen biztos, hogy a halmozó tumorrész a legmalignusabb. Ezért egyáltalán nem mindegy, hogy a biopszia a tumor mely részéből származik. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a malignus gliomákban alacsonyabb ADC (nagy cellularitás) és magasabb rCBV (neovaszkularizáció), valamint nagyobb Cho/NAA, Cho/Cr (fokozott membránturnover) és Lac/Cr arány (nekrózis, hypoxia) mérhető a low-grade gliomákhoz képest (2. ábra). A minimum ADC – maximális rCBV vgy

**3. ábra.** Glioblastoma. A jobb parietalis kis tumorban (a) a DSC-perfúzióval nyert rCBV-térképen (b) erősen – a cortexhez hasonló mértékben – vaszkularizált tumor látható (nyíl), mely malignus tumorra jellemző. Az ASL perfúziós (kontrasztanyag nélküli) CBF-képen (c) szintén jól megfigyelhető a hipervaszakularizáció (nyíl), és ez jól korrelál az rCBV-vel



a minimum ADC – Cho/Cr együttes használata biztosíthatja a legjobb diszkriminációt. Ezen felül fordított arányosságot találtak a minimum ADC és a Ki67-index között, míg pozitív korrelációt a Cho/Cr, Lac/Cr és Ki67 között, vagyis ezek a paraméterek a proliferáció és a malignitás noninvazív módon megszerezhető biomarkerei (10, 11). Nemcsak az rCBV, hanem az ASL perfúzióból nyert CBF is alkalmas lehet a low- és high-grade gliomák elkülönítésére (3. ábra) (11, 12). Az is elfogadott, hogy astrocytomákban az rCBV-n kívül a permeabilitás és a hisztológiai malignitás között is erős korreláció van. A permeabilitásból várható malignitási fokozat prediktív értéke azonban kisebb, mint az rCBV-é, mivel a permeabilitást a neovaszkularizáción kívül egyéb tényezők is befolyásolhatják, pl. lokális gyulladásos reakció a tumor körül, tumorischaemia, toxikus metabolitok, kortikoszteroidok, kemoterápia és sugárkárosodás. A permeabilitás és a vértérfogat egymástól független tényezők, mégis a high-grade gliomákban a permeabilitás és az rCBV jól korrelál egymással, valószínűleg a VEGF és más proangiogenetikus faktorok hatása miatt (13).

Gliománál az FA megváltozása alapvetően két irányba történhet: egyrészt az idegrost-destrukció és az oedema miatt az FA csökkenhet, másrészt viszont a nagy cellularitás és/vagy vaszkularitás és az extracelluláris mátrix komponensek felhalmozódása miatt az anizotrópia nőhet, és valószínűleg e változások eredője a ténylegesen mért FA. Úgy tűnik, hogy a szolid tumorrészen az FA szignifikánsan alacsonyabb grade II gliomákban, mint grade III és IV gliomákban, ami elsősorban a cellularitással sejtek összefüggést (14). Viszont a tumorok széli részein grade II gliomák esetében magasabb FA-t mértek, mint grade III tumoroknál, ami arra utalhat, hogy a low-grade gliomák határában a fehérállományi rostok jobban megőrződnek (15).

Egy új MRI-módszer az intravoxel inkoherens mozgást (intravoxel incoherent motion; IVIM) mérő technika, ami egyszerre képes perfúziós és diffúziós adatokkal szolgálni. A teória szerint a spinek inkoherens mozgása két részből

tevédik össze: egyrészt a hőmozgás miatti diffúzióból, másrészt az élő szövetekben a mikroerekben történő vér folyásából. Az inkoherens jelnek a mikrovaszkulaturából származó része a perfúziós frakció, mely jelentősen nagyobb a high-grade, mint low-grade gliomákban (16).

Oligodendrogliomák esetében is szignifikáns különbséget találtak a grade II és III tumorok rCBV-értékei között (grade III-ban magasabb), sőt emellett magasabb rCBV-t mértek azokban a grade II oligodendrogliomákban, amelyek 1p19q-kodelécióval rendelkeztek (17). A differenciálás az altípusok között azért alapvető fontosságú, mert az 1p19q-deléció nélküli oligodendrogliomák rosszabb prognózisúak, ezek azonosításával viszont a betegek esetleg agresszívabb terápia felé irányíthatók. Más szerzők különböző grádusú gliomákban az rCBV-t és az intratumorális szuszceptibilitás jelintenzitást hasonlították össze, melyek szignifikánsan korreláltak egymással, és az SWI-grádus meghatározásának diagnosztikus pontossága a DSC perfúzióhoz hasonló (18). PET-vizsgálattal Kato és mtsai MET, FDG és Cho tumor/normális agy felvétel arányát mérték grade II, III és IV gliomákban. Mindhárom tracer akkumulációja szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az astrocytás tumorok grádusával és MIB-1 proliferációs indexével, és a MET-uptake oligodendrogliás tumorok esetében szignifikánsan nagyobb volt, mint az ugyanolyan grádusú astrocytás tumorokban. A MET-felvételt tehát a tumor típusa és grádusa egyaránt meghatározta (19).

## PREOPERATÍV, PRETERÁPIÁS TERVEZÉS

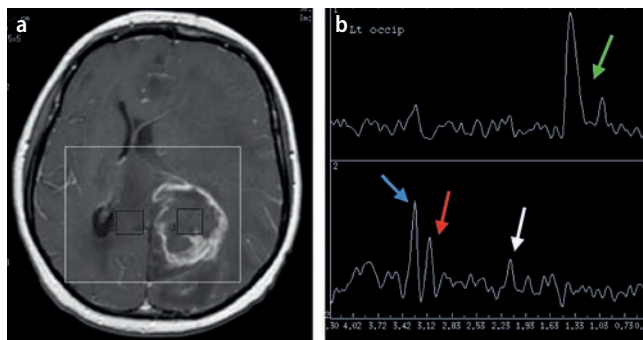
A tumorkiterjedés pontos meghatározása alapvető feltétele annak, hogy a terápia a megfelelő célterületet érintse, valamint, hogy a kezelés hatékonysága – azaz a tumorvolumencsökkenés – észlelhető legyen. Ismeretes, hogy a gliomák a perifokális T2-hiperintenz területet különböző mértékben infiltrálják, sőt a normálisnak kinéző fehérállományban is lehet infiltráló tumorsejteket találni. A gliomainfiltráció vizsgálatára alkalmas lehet a DTI technika. A peritumorális régióban az anizotrópia változását illetően eltérő eredményeket publikáltak (20), de több adat szól amellett, hogy az FA-csökkenés a T2-hiperintenz területben, sőt a normálisnak kinéző fehérállományban is infiltráció jeleként értékelhető: pl. Deng és mtsai a tumortól távolodva az oedemában nemcsak egyre magasabb FA-t mértek, hanem az FA negatív korrelációt mutatott a szövettanilag észlelt infiltrációval (21). A DTI másik alkalmazása, a tractographia kimutatja a kulcsfontosságú pályák helyzetét és diszlokációját vagy infiltrációját. Ha a tractographiát funkcionális MRI-vel ötvözik, és a tractographia indító pontját az aktív precentrális gyrusba helyezik, akkor a corticospinalis tractuson belül elkülöníthetővé válhatnak akár a kéz és láb mozgásáért

felelős rostok, sőt a rostok félrenyomását, valamint a tumoron keresztül való lefutását is azonosítani lehet. A technikák ötvözésének jelentősége az is, hogy a csak anatómiai markerekkel való tractographiás indítópont meghatározása nem ideális, mivel mind a primer motoros area, mind a cortico-spinalis tractus lokalizációja és belső organizációja is variábilis lehet, térszűkület esetén pedig az anatómiai képletek azonosítása nehéz vagy néha lehetetlen (22).

A spektroszkópia két- vagy háromdimenziós multivoxel technikával alkalmas lehet arra, hogy feltérképezzük egyrészt a tumor heterogenitását, másrészt pedig a peritumorális nem halmozó jelzavart, melyen belül metaboliteltérések, elsősorban az emelkedett Cho/NAA arány jelezheti az infiltráló tumor jelenlétét (4. ábra), akár a normálisnak kinéző fehérállományban is (23). Perfúzióval az rCBV infiltráló tumorra jellemző fokozott vaszkularizációt mutathat a halmozó tumorrészen túl is gliomákban, szemben a metastasisokkal (4). Borbély és mtsai FDG-vel és MET-tel vizsgáltak primer és recidív gliomás betegeket, és a tumoruptake-et több területhez viszonyították. Az FDG a legtöbb uptake-arány tekintetében jobbnak bizonyult, mint a MET, és a legjobbnak az FDG tumor/normális fehérállomány arány adódott a gliomák malignitásának meghatározására. A MET kiegészítő tracerként a tumorok kiterjedésének a megítélésére használható (24).

A biopsziás mintavétel helye kulcsfontosságú, mivel a tumorok heterogenitása és a biopsziás mintavétel számának korlátozottsága miatt megvan a lehetősége annak, hogy a tumorok grádusa helytelenül lesz meghatározva, és így a beteg nem a megfelelő kezelést kapja.

**4. ábra.** Kemo-radioterápiával kezelt primitív neuroectodermális tumor (PNET). A bal occipitoparietális nekrotikus tumor mellett a spleniumban és az ellenoldalon is jelzavar látható halmozás nélkül (a). A tumor középső részéből nyert spektrum (b, felső kép) típusos nekrozist mutat nagy Lip-Lac-csúccsal (zöld nyíl). A ellenoldalról vett spektrumban (b, alsó kép) kórosan emelkedett Cho (kék nyíl) és erősen csökkent NAA (fehér nyíl) látható, tehát a Cho/NAA arány kóros, ami arra utal, hogy nem csak oedemás jelzavarról van szó, hanem tumorinfiltrációról



A képkötés előnye az, hogy az egész tumorvolumen fel tudja térképezni, és így megtalálhatjuk a tumor grádusát meghatározó legmalignusabb területet. A fentiek értelmében a legmalignusabb része a tumornak gliomák esetén ott várható, ahol az ADC a legalacsonyabb, az FA pedig a legnagyobb a nagy sejtsűrűség miatt, az rCBV és a permeabilitás a legmagasabbak a neovaszkularizáció és a vér-agy gát zavar következtében, és ahol a Cho/NAA arány a legnagyobb a fokozott membránturnover miatt.

## POSZTOPERATÍV-POSZTTERÁPIÁS ÉRTÉKELÉS

A közvetlen posztoperatív MR-vizsgálatba mindenképpen javasolt beépíteni a DWI-t: a műtét miatt az üreg környezetében kis ischaemiás károsodások és vér-agy gát zavar jöhet létre, melyek diffúziós gátlást és halmozást okozhatnak. A későbbiekben viszont ezek a területek encephalomalaciás/glioticus átalakulást mutatnak. Ha tehát a halmozást nem együtt értékelnénk a posztoperatív diffúziós abnormalitással, akkor összetéveszhető lenne reziduális vagy recidív tumorról (25).

A klinikai gyakorlatban a terápiás válasznak a halmozó tumorméret változása alapján történő, nyilvánvalóan elégtelen megítélését (Macdonald-kritériumok) fel kell, hogy váltsa a RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology), mely a halmozás mellett a T2-hiperintenz terület változását is figyelembe veszi. A különböző biomarkerek bevetésének a jelentősége az, hogy már a tumor nagyságának megváltozása előtt detektálhatják az intratumorális mikroszkopikus és metabolikus változásokat, és ezzel nagyon korán jelezhetik a terápiás választ, lehetővé téve a szükség szerinti terápiamódosítást. Általánosságban a terápiára való jó reagálás esetén, a tumorok cellularitásának, vaszkularizáltságának, permeabilitásának és mitotikus aktivitásának csökkenése miatt, az ADC megemelkedése, az rCBV és  $K_{trans}$  valamint a Cho csökkenése tapasztalható.

A pszeudoprogresszió helyes interpretálása alapvető fontosságú, mert a beteg megfelelő kezelése függhet tőle. Pszeudoprogresszióról akkor beszélünk, amikor tumorok kezelése után – leggyakrabban GBM konkomittáló radio-kemoterápiás kezelését követően – az irradiáció előtt készült MR-hez képest nagyobb vagy új halmozás jelenik meg általában oedemával kísérvé, mely aztán a terápia megváltoztatása nélkül spontán regrediál. Ennek oka a radio- és kemoterápia által okozott szubakut szöveti károsodás, melynek hátterében kifejezett lokális szöveti reakció áll gyulladáshoz hasonló komponenssel, az erek permeabilitásának fokozódásával és oedemával. Ez a nem tumoros halmozás az esetek kb. 30%-ában az első 3-6 hónapban fordul elő, és ha tévesen progresszióként értékeljük, akkor megszakíthatjuk

a beteg – egyébként hatásos – temozolamid- (TMZ) kezelését. A jelenség jóval gyakoribb az MGMT-metilált tumorokban, amiknek a kemoterápiára való érzékenysége nagyobb. A pszeudoprogesszió tehát jó prognosztikai jelnek tekinthető. Nincs elfogadott biztos módszer a recidív tumoros és pszeudoprogessziós halmozás elkülönítésére. 4–6 hetes kontrollvizsgálatok szükségesek, melyeken pszeudoprogesszió esetében a halmozás csökkenését láthatjuk. Fentiek alapján a legújabb ajánlás szerint a sugárterápia utáni első 3 hónapban készült MR-vizsgálaton megjelenő új vagy nagyobb halmozás, ha az a besugárzási mezőben látható, inkább pszeudoprogesszióként minősíthető. Csak akkor lehet recidívát valószínűsíteni, ha a halmozás a sugárterületen kívül van (26).

Számtalan próbálkozás történt különböző biomarkerek bevonásával a pszeudoprogesszió és valódi progresszió elkülönítésére. Leginkább az rCBV-mérések ígéretek: Mangla és mtsai a pre- és posztirradiációs rCBV-értékeket összehasonlítva pszeudoprogesszióban 42%-os csökkenést, míg progresszióban 12%-os növekedést találtak (27). Legújabbban multiparametrikus (rCBV és ADC) hisztogramanalízissel 82%-os szenzitivitást és 100%-os specificitást értek el a valódi tumorprogresszió megjósolásában: a tumorprogresszió növekvő rCBV-t és heterogenitást mutatott, míg pszeudoprogesszióban az alacsony rCBV és magas ADC-jű voxelek aránya emelkedett a kontrollvizsgálaton a kiindulási MR-hez képest (28). Ugyancsak hisztogrammal, de DCE technikával a permeabilitásra és az extracelluláris tér volumenére utaló paraméterekkel szintén el tudták különíteni a két folyamatot 90%-os szenzitivitással és 83%-os specificitással (29). Egy másik lehetőség egy újfajta kontrasztanyag, a ferumoxitol (ultrakicsiny paramagnetikus vas-oxid nanorészecske) használata, amivel nagyon pontos rCBV-mérések végezhetők, mivel a kontrasztanyag blood-pool anyagként viselkedik, azaz csak nagyon hosszú idő (24–48 óra) alatt lép át a sérült vér-agy gáton (30). Az FDG-PET-vizsgálat szenzitivitása és specificitása nem elég jó, mivel egyrészt az agy háttéraktivitása nagy, másrészt pszeudoprogesszióban az aktív gyulladás szintén FDG-akkumulációt okoz.

A pszeudoregresszió jelensége az antiangiogenetikai terápia, az anti-VEGF (bevacizumab) kezelésekként alakul ki. Recidív malignus gliómás betegek bevacizumabkezelése során a vér-agy gát kóros permeabilitása normalizálódik, ezért a halmozás akár 1-2 nap alatt csökken, és mérséklődik az oedema is, ami miatt a beteg klinikuma javulhat. A halmozás csökkenése azonban sajnos nem jelenti a tumorvolumen csökkenését, mint ahogyan az nyilvánvaló a T2-súlyozott, FLAIR vagy DWI képeken. A betegek egy részénél bizonyos idő után a nem halmozó tumor agresszív progressziója jön létre, ugyanis

az angiogenezis gátlása a tumordisszemináció egyéb lehetőségeit stimulálhatja. Másrészt viszont a halmozás mértékének csökkenése 1 nappal a terápia után korrelál a túléléssel, vagyis a pszeudoregresszió a pszeudoprogesszióhoz hasonlóan jó jelnek tekinthető (31).

A sugárnekrózis, mint késői sugárhatás, a kezelés után hónapokkal-évekkel alakulhat ki részben frakcionált irradiáció, részben sztereotaxikus sugársebészeti kezelés után. Bár a hagyományos MR-szekvenciákkal van néhány jellegzetességük (kamra melletti lokalizáció, szemcsés szerkezet/halmozás, lángnyelvszerű perem), a biztonságos elkülönítésük nem lehetséges. A hagyományos szekvenciákon segítségünkre lehet az ún. T1/T2 mismatch: sugárnekrózisban a T1-súlyozott képen lévő halmozásnak megfelelő lézió a T2-súlyozott képeken csak elmosódott kontúrral azonosítható, vagy szinte „belevész” az oedemás állományba (32). Újabbban különböző perfúziós paraméterekkel hatásosan el tudták különíteni gamma-késsel kezelt metastasisok esetében a recidívát és a sugárnekrózist: mérték az rCBV-t, valamint PSR-t (percentage of signal intensity recovery – vér-agy gát integritásának markere) és rPH-t (relative peak height – maximális jelintenzitás-változás a kontrasztanyag áthaladása során). A metastasisokat hisztopatológiailag nagyobb vaszkuláris denzitás és permeabilitás különíti el a besugárzott agyszövetől. Ennek megfelelően a PSR-értékek szignifikánsan alacsonyabbak, az rCBV- és rPH-értékek pedig magasabbak voltak recidíva esetében (33). Egy másik tanulmányban high-grade gliomarecidíva és radiációs effektus/nekrózis között rCBV=0,71 küszöbértékkel lehetett a legjobban különbséget tenni; szenzitivitás 91,7% és specificitás 100% (34). Spektroszkópiával a lipidek és tejsav jelenléte önmagában nem jelent sugárnekrózist, hiszen malignus, nekrotikus részeket is tartalmazó tumorban is láthatjuk őket. Ha azonban ez az NAA és Cho teljes hiányával társul, vagy még inkább, sorozatvizsgálatokkal az NAA és Cho folyamatos csökkenését tapasztaljuk, akkor ez sugárnekrózisra utal, főleg, ha mindez az ADC emelkedésével is együtt jár. Ezzel ellentétben a Cho/NAA arány emelkedése recidívát jelent.

## PROGNOSZTIKA

Agytumoros beteg esetében a szövettani diagnózis, a WHO-grádus, a reszekció kiterjedése, az életkor és a Karnofsky-pontérték ismert prognosztikai tényezők. Az is ismert, hogy az azonos WHO-grádusú gliómás betegek igen eltérő túlélést mutathatnak, és bizonyos alcsoportok különíthetők el, melynek háttérében molekuláris és genetikai különbségek találhatók: 1p19q-kodeláció, az O6-metilguanin DNS-metiltranszferáz (MGMT) gén promotermetilációja és az izocitrát-dehidrogenáz (IDH1) gén mutációja a három legfontosabb olyan marker, amelyek esetén jobb terápiás válasz

és túlélés várható. Mostanában egyre több közlemény jelenik meg, amik összefüggést mutatnak ki valamilyen képalkotói és molekuláris biomarker között. Így pl. Chwla és mtsai perfúziós és spektroszkópiás mérésekkel a maximális rCBV területből nyert metabolitárányokkal elkülönítették az oligodendroglioma-genotípusokat, aszerint, hogy van vagy nincs 1p19q-kodeláció (35). Az IDH1-mutációs státuszra DTI-vel lehet következtetni: az ADC alacsonyabb, míg az FA magasabb értéket adott a mutáció nélküli grade II és III gliomákban, feltehetőleg a nagyobb sejtsűrűség és/vagy vaszkularitás miatt, ami viszont rosszabb prognózist jelent (36). Mások kimutatták, hogy az IDH1-mutáns GBM-ek nem halmoznak, valószínűleg kisebb VEGF-expresszió és következményes kisebb vér-agy gát zavar miatt, és többségük a frontális lebenyben helyezkedik el (37). Law és mtsai igazolták, hogy azok a gliomák, amikben az rCBV >1,75, hamarabb progrediáltak, mint az azonos WHO-grádusú, de alacsony rCBV-jű tumorok (38). DCE perfúzióval vizsgálva rövidebb túlélést mutattak azok a gliomás betegek, akiknél a tumorban nagyobb  $K_{trans}$  (permeabilitás) és plazmavolumen volt mérhető, és ez külön-külön is igaznak bizonyult a low- és high-grade gliomás csoportokban (39). Egy másik tanulmányban az rCBV mellett az ADC prediktív hatását is tanulmányozták grade II–IV gliomákban: a minimális ADC és a maximális rCBV a WHO-grádustól függetlenül megjósolta a túlélést, és az ADC ráadásul jobban korrelált a túléléssel (40).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A lokalizációs/morfológiai képalkotás kiegészítéseként a modern technikákkal különböző biomarkerek nyerhetők, melyek mikrostrukturális és fiziológiai/biokémiai adatokat szolgáltatnak. Az így szerzett információ nagyban segíti a tumorok jellemzését és befolyásolhatja a terápiás döntéshozatalt: csökkenthetők a differenciáldiagnosztikai problémák, pontosítható a tumor grádusa, javítható a műtét előtt a tumor határainak megállapítása és viszonya az elokvens szürke- és fehérállományi struktúrákhoz, pontosabban tervezhető a sugárterápiás target és jobban értelmezhető a terápiás monitorizálás során kialakuló jelenségek. Az eddigi kutatások alapján erős radio-patológiai összefüggések derültek ki, vagyis a biomarkerekkel következtetni tudunk valamilyen intrinzik szöveti tulajdonságra vagy a tumorok biológiai viselkedésére. Multiparametrikus tumoranalízissel növelhetjük az esélyt az adott probléma megoldására. Különösen fontos, hogy a biomarkerekkel az azonos WHO-grádusú tumorokon belül alcsoportokat is meg lehet különböztetni eltérő prognosztikai mutatókkal, sőt korreláció figyelhető meg bizonyos biomarkerek és a tumor genotípusa között is. A jövőbeni WHO-klasszifikáció revíziója való-

színűleg nemcsak a molekuláris markereket, hanem a képalkotói biomarkereket is magába foglalja majd, melyekkel különválaszthatók az eltérő biológiai viselkedésű gliomák, és ezzel a betegek specifikusabb terápia felé irányíthatók.

## IRODALOM

- Toh CH, Wei KC, Ng SH, et al. Differentiation of tumefactive demyelinating lesions from high-grade gliomas with the use of diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:846–851, 2012
- Lu SS, Kim SJ, Kim HS, et al. Utility of proton MR spectroscopy for differentiating typical and atypical primary central nervous system lymphomas from tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:270–277, 2014
- Wang S, Kim SJ, Poptani H, et al. Diagnostic utility of diffusion tensor imaging in differentiating glioblastomas from brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:928–934, 2014
- Law M, Cha S, Knopp EA, et al. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 222:715–721, 2002
- Young GS, Setayesh K. Spin-echo echo-planar perfusion MR imaging in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: distinguishing solitary metastases from primary glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:575–577, 2009
- Taillibert S, Guillemin R, Menuel C, et al. Brain lymphoma: usefulness of the magnetic resonance spectroscopy. *J Neurooncol* 86:225–229, 2008
- Kickingeder P, Sahm F, Wiestler BE, et al. Evaluation of microvascular permeability with dynamic contrast-enhanced MRI for the differentiation of primary CNS lymphoma and glioblastoma: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:1503–1508, 2014
- Kim HS, Jahng GH, Ryu CW, et al. Added value and diagnostic performance of intratumoral susceptibility signals in the differential diagnosis of solitary enhancing brain lesions: preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1574–1579, 2009
- Xiangsong Z, Xinjian W, Yong Z, et al.  $^{13}\text{N-NH}_3$ : a selective contrast-enhancing tracer for brain tumor. *Nucl Med Commun* 29:1052–1058, 2008
- Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A, et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:701–707, 2012
- Fudaba H, Shimomura T, Abe T, et al. Comparison of multiple parameters obtained on 3T pulsed arterial spin-labeling, diffusion tensor imaging, and MRS and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 [Epub ahead of print]
- Furtner J, Schöpf V, Schewzow K, et al. Arterial spin-labeling assessment of normalized vascular intratumoral signal intensity as a predictor of histologic grade of astrocytic neoplasms. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:482–489, 2014
- Provenzale JM, York G, Moya MG, et al. Correlation of relative permeability and relative cerebral blood volume in high-grade cerebral neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 187:1036–1042, 2006
- White ML, Zhang Y, Yu F, Jaffar Kazmi SA. Diffusion tensor MR imaging of cerebral gliomas: evaluating fractional anisotropy characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:374–381, 2011
- Goebell E, Paustenbach S, Vaeterlein O, et al. Low-grade and anaplastic gliomas: differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 239:217–222, 2006
- Federau C, Meuli R, O'Brien K, et al. Perfusion measurement in brain gliomas with intravoxel incoherent motion MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:256–262, 2014
- Fellah S, Caudal D, De Paula AM, et al. Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): is it possible to distinguish oli-

- godendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1326–1333, 2013
18. Park MJ, Kim HS, Jahng GH, et al. Semiquantitative assessment of intratumoral susceptibility signals using non-contrast-enhanced high-field high-resolution susceptibility-weighted imaging in patients with gliomas: comparison with MR perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1402–1408, 2009
19. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, et al. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1176–1182, 2008
20. Sternberg EJ, Lipton ML, Burns J, et al. Utility of diffusion tensor imaging in evaluation of the peritumoral region in patients with primary and metastatic brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:439–444, 2014
21. Deng Z, Yan Y, Zhong D, et al. Quantitative analysis of glioma cell invasion by diffusion tensor imaging. *J Clin Neurosci* 17:1530–1506, 2010
22. Smits M, Vernooij MW, Wielopolski PA, et al. Incorporating functional MR imaging into diffusion tensor tractography in the reoperative assessment of the corticospinal tract in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 28:1354–1361, 2007
23. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, et al. Proton MR spectroscopy of cerebral gliomas at 3 T: spatial heterogeneity, and tumour grade and extent. *Eur Radiol* 18:1727–1735, 2008
24. Borbély K, Nyáry I, Tóth M, et al. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *J Neurol Sci* 246:85–94, 2006
25. Smith JS, Cha S, Mayo MC, et al. Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg* 103:428–438, 2005
26. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 28:1963–1972, 2010
27. Mangla R, Singh G, Ziegler D, et al. Changes in relative cerebral blood volume 1 month after radiation-temozolomide therapy can help predict overall survival in patients with glioblastoma. *Radiology* 256:575–584, 2010
28. Cha J, Kim ST, Kim HJ, et al. Differentiation of tumor progression from pseudoprogression in patients with posttreatment glioblastoma using multiparametric histogram analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:1309–1317, 2014
29. Suh CH, Kim HS, Choi YJ, et al. Prediction of pseudoprogression in patients with glioblastomas using the initial and final area under the curves ratio derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:2278–2286, 2013
30. Gahramanov S, Raslan AM, Muldoon LL, et al. Potential for differentiation of pseudoprogression from true tumor progression with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging using ferumoxytol vs. gadoteridol: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:514–523, 2011
31. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, et al. A “vascular normalization index” as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res* 69:5296–5300, 2009
32. 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
33. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, et al. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:367–372, 2009
34. Hu LS, Baxter LC, Smith KA, et al. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:552–558, 2009
35. Chawla S, Krejza J, Vossough A, et al. Differentiation between oligodendroglioma genotypes using dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1542–1549, 2013
36. Tan WL, Huang WY, Yin B, et al. Can diffusion tensor imaging non-invasively detect IDH1 gene mutations in astroglomas? A retrospective study of 112 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:920–927, 2014
37. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:1349–1355, 2012
38. Law M, Young RJ, Babb JS, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 247:490–498, 2008
39. Nguyen TB, Cron GO, Mercier JF, et al. Preoperative prognostic value of dynamic contrast-enhanced MRI-derived contrast transfer coefficient and plasma volume in patients with cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014 [Epub ahead of print]
40. Hilaro A, Sepulveda JM, Perez-Nuñez A, et al. A prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:1096–1102, 2014