



MRI značilnosti stranskih učinkov radioterapije centralnega živčevja

MRI features of side effects of central nervous system radiotherapy

Goran Mitrović, dr.med.^{1,2}

1. Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V sklopu radiološke obravnave bolnikov z možganskim tumorjem je temeljna slikovna preiskava magnetno resonančno slikanje (MR) glave. Na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani je večina preiskav pri bolnikih z možganskimi tumorji opravljena v fazi sledenja, torej po predhodnem operativnem posegu in radioterapiji.

Radioterapija ostaja standardna modaliteta zdravljenja možganskih tumorjev. Kljub razvoju radioterapevtskih tehnik v zadnjih desetletjih se po obsevanju pogosto srečujemo s stranskimi učinki. Z radiološkega vidika sta posebej zanimiva psevdoprogres in radiacijska nekroza, ki se jih na klasičnih MR sekvencah ne da ločiti od recidiva oz. progressa osnovne bolezni. Uporaba dopolnilnih MR tehnik, kot so difuzijsko slikanje, MR perfuzija ter MR spektroskopija, glede na opravljene študije bistveno poveča specifičnost in senzitivnost.

Ključne besede: psevdoprogres, radiacijska nekroza, postradiacijska levkoencefalopatija, sekundarni tumorji

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is the most frequently used method in evaluating patients with brain tumors. At the Institute of Oncology Ljubljana majority of MRIs of patients with brain tumors are carried out in the follow-up phase after prior surgery and radiotherapy.

Radiotherapy remains the standard treatment for brain tumors. Despite the development of radiotherapy techniques in recent decades, side effects are often encountered after radiation. From a radiological point of view, pseudoprogression and radiation necrosis are particularly interesting, because they cannot be distinguished from relapse or progression on anatomical MRI sequences alone. According to studies use of complementary MR techniques, such as diffusion imaging, MR perfusion and MR spectroscopy, significantly increases specificity and sensitivity,

Key words: pseudoprogression, radiation necrosis, radiation induced leucoencephalopathy, radiation induced brain tumors

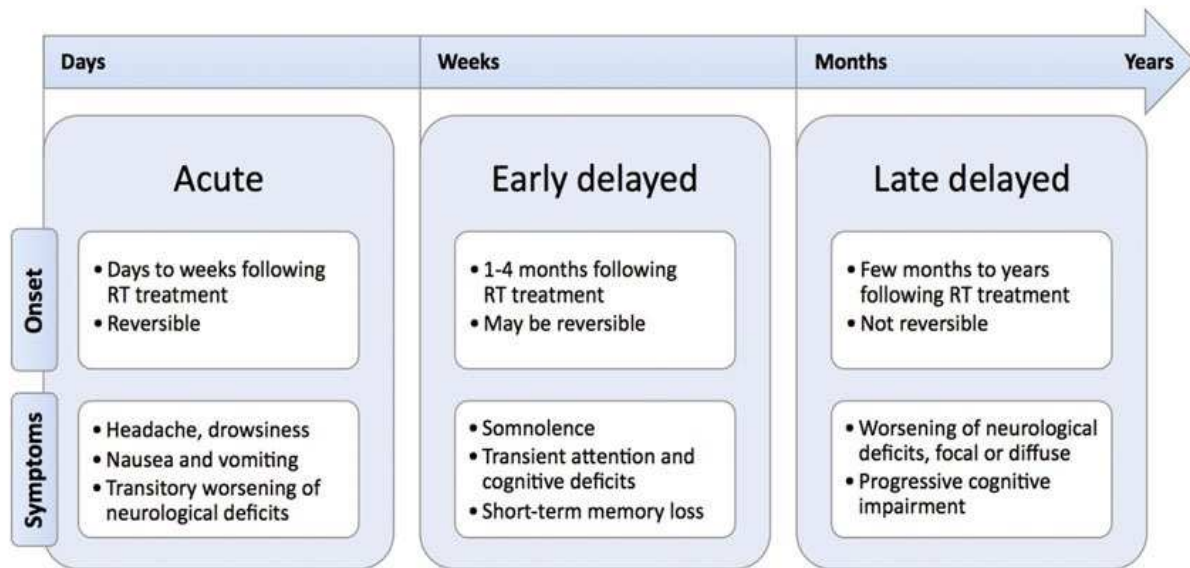
1. Uvod

V sklopu radiološke obravnave bolnikov z možganskim tumorjem je tako za opredelitev novo-odkritih tumorjev kot za sledenje temeljna slikovna preiskava magnetno resonančno slikanje (MRI) glave, ki temelji na klasičnih anatomskih sekvencah, dopolnjeno z naprednejšimi tehnikami kot so difuzijsko slikanje (DWI in DTI), MR spektroskopija, različne tehnike perfuzijskega slikanja in tudi funkcionalni MRI (fMRI). Na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani je večina preiskav pri bolnikih z možganskimi tumorji opravljena v fazi sledenja, torej po predhodnem operativnem posegu in radioterapiji.

Radioterapija ostaja standardna modaliteta zdravljenja možganskih tumorjev in žilnih malformacij v centralnem živčnem sistemu (CŽŠ). Kljub bistvenemu razvoju in napredku radioterapevtskih tehnik v zadnjih desetletjih so strukture, ki ležijo ob tarčni leziji izpostavljene sevanju, kar lahko povzroči številne stranske učinke.

Patofiziološko so okvare pri obsevanju CŽŠ posledica *poškodbe vaskularnega endotela ali pa okvare nevroglialnih celic*, predvsem oligodendrocitov, ki so najbolj radiosenzitivni. Najverjetneje pa k okvari tkiv po obsevanju pripomorejo še drugi patološki procesi kot so vnetje v CŽŠ in poškodba progenitornih nevroglialnih celic, kar lahko igra vlogo pri poznih zapoznelih stranskih učinkih radioterapije, predvsem kognitivnem upadu. Pri kar 50-90% bolnikov, ki preživijo več kot 6 mesecev od obsevanja pride do kognitivnega upada.

Glede na čas pojava lahko stranske učinke obsevanja razdelimo na *akutne*, ki nastanejo nekaj dni do tednov po obsevanju in so reverzibilni, na *zgodnje zapoznele* stranske učinke, ki nastanejo nekaj tednov do mesecev po obsevanju in so praviloma prehodne narave oz. reverzibilni ter na *pozne zapoznele* stranske učinke. Pozni stranski učinki se razvijejo od več mesecev do več let po obsevanju in so ireverzibilni. (slika 1).

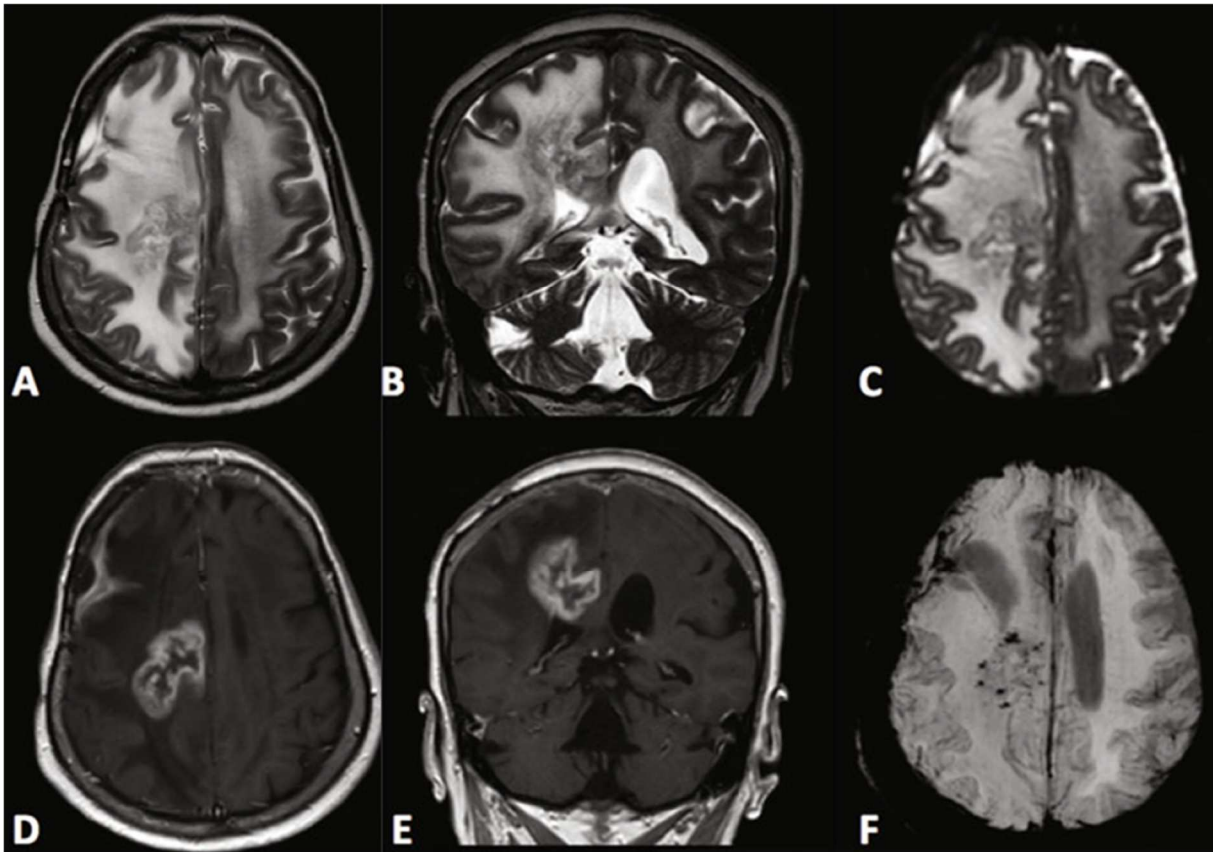


Slika 1: (povzeto po Clinical Neuroradiology, 2019). Shematičen prikaz razdelitve stranskih učinkov

2. V klinični praksi se najpogosteje srečujemo s spodaj opisanimi stranskimi učinki radioterapije CŽŠ

2.1. Pseudoprogres je subakuten zaplet, ki se razvije v prvih 3-6 mesecih po obsevanju, najpogosteje ob kombinaciji radio- in kemoterapije. Na klasični MRI preiskavi so značilno vidni znaki progressa, torej povečanje obsega patološkega obarvanja in peritumorskega edema bele možganovine, ki pa se spontano razreši oz. izboljša brez dodatne terapije. Pomembni dejavniki povezani z razvojem pseudoprogresa so MGMT metilacija in IDH-1 mutacija tumorjev ter višina doze. Pseudoprogres je ugoden prognostičen dejavnik.

2.2. Radiacijska nekroza oz. radionekroza je pozen stranski učinek obsevanja, ki se lahko razvije po latentnem obdobju več mesecev do več let po zaključenem zdravljenju. Radionekroza se od pseudoprogresa razlikuje v času nastanka, patofiziologiji razvoja, histopatoloških značilnosti in tudi kot negativen prognostični dejavnik. Dejavniki tveganja so visoka doza, sočasna kemoterapija in tudi 1p19q kodelecija tumorjev. Incidenca radionekroze je ocenjena na 3%-24%. Razvije se lahko kjerkoli v obsevalnem polju, največkrat v predelu z najvišjo prejeto dozo, pogosto nastane tudi v periventrikularni beli možganovini. Na MR so lezije v sklopu radionekroze lahko multiple, skozi čas lahko progredirajo, stagnirajo ali pa se tudi spontano razrešijo. Radionekroza se na klasičnih sekvencah robno, heterogeno obarva, solidni del ima na T2 sekvencah nizek signal, centralni del, ki se ne obarva ima na T2 pogosto visok signal. Na SWI so v leziji lahko prisotni depoziti hemosiderina po mikrokrvavitvah. (slika 2).



Slika 2: (povzeto po *Clinical Neuroradiology*, 2019). Primer radionekroze, potrjen na patološki preiskavi. A.,B. – T2 sekvenci aksialno in koronalno, solidni del radiacijske nekroze je heterogen, izointenzivnega signala glede na sivo možganovino, vazogeni edem

Na klasični MR preiskavi se slikovne značilnosti tako psevdoprogresa kot radiacijske nekroze prekrivajo s progresom ali recidivom tumorja, kar povzroča obilo težav pri interpretaciji. Uporaba dopolnilnih MR tehnik, kot so difuzijsko slikanje, MR perfuzija ter MR spektroskopija, glede na opravljene študije bistveno poveča specifičnost in senzitivnost. Generalno gledano so za progres tumorja značilne zvišane oz. patološke vrednosti na perfuzijskem slikanju (pri DSC tehniki je povišan volumen krvi oz. CBV v predelu tumorja, na DCE tehniki pa sta povišana parametra K_{trans} in volumen plazme oz. V_p); znižane vrednosti na ADC mapi v predelu tumorja na difuzijskem slikanju ter povišana razmerja med holinom/kreatinom in holinom/N-acetil aspartatom (NAA) in znižano razmerje NAA/kreatin na MR spektroskopiji.

2.3. Postradiacijska levkoencefalopatija je pozen stranski učinek radioterapije, ki se pojavi več mesecev po zaključenem obsevanju in ga spremlja kognitivni upad, ki skozi leta napreduje. Incidenca je visoka, tipično se povečuje pri daljšem intervalu sledenja, tri leta po obsevanju celotne glave po več raziskavah dosega 100%.

Po obsevanju celotne glave je signal bele možganovine na T2 in Flair sekvenci simetrično zvišan v obeh cerebralnih hemisferah, predvsem periventrikularno, brez pomembnega učinka mase. Korpus kalozum, siva možganovina in subkortikalna u-vlakna niso prizadeta.

2.4. Po obsevanju lahko pride tudi **arteritisa intrakranialnih arterij**, ki se v kasnejši fazi kaže kot stenozanta/okluzivna **vaskulopatija**. Najpogosteje so prizadete arterije Willisovega kroga na lobanjski bazi, sploh distalni del obeh ACI in debla obeh ACM. **Anevrizme** povzročene z obsevanjem so pogosteje sakularnega tipa, lahko ležijo distalneje kot sporadične, lahko se pojavijo tudi izven razcepišč intrakranialnih arterij.

2.5. Radioterapija je povezana tudi z razvojem **kavernoznih malformacij (kavernomov)**, telangiektazij in nastankom mikrokrvavitev v možganih. Kumulativna incidenca kavernomov po radioterapiji je visoka in se večja skozi čas – 10 let po radioterapiji je 3-4 %, po 20 letih 7-14%, po 25 letih pa celo do 60%.

2.6. Radioterapija poveča tveganje tudi za *razvoj sekundarnih neoplazem oz. tumorjev*, najpogosteje meningiomov, poleg tega tudi gliomov, sarkomov in tumorjev živčnih ovojnic.

Manj pogosti stranski učinki radioterapije so atrofija možganov, SMART sindrom, prizadetost hipofize (atrofija hipofize s hipopituitarizmom) in prizadetost možganskih živcev (najpogosteje optičnega trakta in optičnih živcev).

3. Zaključek

Za natančno interpretacijo sprememb po radioterapiji CŽS je pomembno tudi poznavanje obsega obsevalnega polja, čas od radioterapije ter izhodiščno stanje, v primeru možnosti psevdoprogrsa ali radionekroze pa je potrebna multimodalna MR preiskava.

Literatura

- Barkhof F, Rolf H, Majda J, Thurnher M, Rovira À. Clinical Neuroradiology - The ESNR Textbook [Internet]. 2019. <https://link.springer.com/referencework/10.1007%2F978-3-319-61423-6#toc>
- Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. Nat Rev Neurol [Internet]. 2016;13(1):52–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.185>
- Katsura M, Sato J, Akahane M, Furuta T, Mori H, Abe O. Recognizing radiation-induced changes in the central nervous system: Where to look and what to look for. Radiographics. 2021;41(1):224–48.
- Dalesandro MF, Andre JB. Posttreatment Evaluation of Brain Gliomas. Neuroimaging Clin N Am [Internet]. 2016;26(4):581–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2016.06.007>
- Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. Radiol Clin North Am [Internet]. 2019;57(6):1199–216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.003>