

L28 NEUROONKOLÓGIA

L28-1 WHO klasifikácia tumorov centrálného nervového systému 2007 – porovnanie s klasifikáciou z roku 2000

Rychlý B

Cytopathos, spol. s r. o.

WHO klasifikácia tumorov centrálného nervového systému z roku 2007 prináša radu konceptuálnych modifikácií, zmien v terminológii a sedem novo kodifikovaných samostatných jednotiek. Novú klasifikáciu porovnávame s predchádzajúcou z roku 2000 najmä z hľadiska chirurgickej neuropatológie. Novo kodifikované jednotky sú: angiocentrický glióm, pilomyxoidný astrocytóm, papilárny glioneuronálny tumor, rozety tvoriaci glioneuronálny tumor štvrtej komory, papilárny tumor pineálnej oblasti, vretenobunkový onkocytóm a pituicytóm. Prevažne sa jedná o raritné jednotky už známe z publikovanej literatúry. Na základe nových poznatkov z molekulárnej patológie boli výrazne prepracované odseky o genetike príslušných nádorov. Komplexnosť a diverzita tumorov centrálného nervového systému je enormná, a preto, nie neočakávane, viacero problémových otázok klasifikácie a stupňovania ostáva v súčasnosti nezodpovedaných.

L28-2 Rozšírené MR vyšetrenie gliových nádorov

Belan V, Pružincová L, Srbecký M, Rýchly B, Novotný M, Kalina P, Šteňo J

Rádiodiagnostická klinika SZU a Nemocnica akad. L. Déreza, FNsP Bratislava

Cieľ: MR vyšetrenie, popri detekcii mozgových lézií, významne prispieva k diferenciálnej diagnostike mozgových lézií. I keď histopatologické posúdenie je najvýznamnejšie v určení charakteru lézie, MR vyšetrenie môže prispieť, najmä pomocou nových MR postupov, k predoperačnej charakteristike, prípadne je vhodným doplnkom k histopatologickému posúdeniu. Cieľom nášho sledovania bolo určenie predoperačného gradingu gliových tumorov pomocou rozšíreného MR vyšetrenia, ako je perfúzne a difúzne vážené zobrazovanie (pMR a DVO), ako aj MR spektroskopia (MRS).

Súbor a metódy: Od marca 2005 do júna 2008 bolo vyšetrených 187 pacientov pomocou rozšíreného MR vyšetrenia, ktoré zahŕňalo popri konvenčnom MR vyšetrení pMR s vypočítaným relatívnym Cerebral Blood Volume (rCBV), DVO s vypočítaným Apparent Diffusion Coefficient (ADC) a single voxel MRS, ktoré bolo vyjadrené ako pomer metabolitov. V súbore bolo 22 pacientov s histologicky dokázaným glioblastoma multiforme (GBM, WHO grade IV) a 20 pacientov s histológiou gliových nádorov grade II.

Výsledky: Predoperačné rozšírené MR vyšetrenie môže nielen prispieť k odlíšeniu nádoru a abscesu, prípadne akútnej mozgovej ischémie a lézie nádorového charakteru, ale môže byť nápomocné v diferenciácii gliových nádorov s nízkym stupňom a GBM.

L28-3 Využitie ¹⁸FDG/PET mozgu v diagnostike mozgových gliómov – naše skúsenosti

Pročka V¹, Makaiová I¹, Šteňo J², Kalina P³, Belan V⁴, Pružincová L⁴, Lehotská V⁵, Ďurkovský A⁵, Rychlý B⁶, Novotný M², Bolješíková E⁷, Chorváth M⁷

¹ *Klinika nukleárnej medicíny LF UK, SZU a Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava*

² *Neurochirurgická klinika LF UK a FNsP Bratislava*

³ *II. Neurologická klinika LF UK a FNsP Bratislava*

⁴ *I. Rádiologická klinika LF UK a FNsP Bratislava*

⁵ *II. Rádiologická klinika LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava*

⁶ *Cytopathos, spol. s r. o., Bratislava*

⁷ *Klinika radiačnej onkológie SZU a Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava*

Pozitronová emisná tomografia (PET) ponúka viaceré možnosti metabolického zobrazenia mozgových nádorov. ¹⁸F-fluórodeoxyglukóza (¹⁸FDG) je v súčasnosti najrozšírenejším a najdostupnejším pozitronovým rádiofarmakom a umožňuje metabolické zobrazenie malígnych nádorov na podklade zvýšenej využitia glukózy v nádorovom tkanive. Dôležitým faktorom pri ¹⁸FDG/PET mozgu je vysoká miera a variabilita glukózového metabolizmu v zdravej šedej hmote (kortex a bazálne gangliá). U mozgových gliómov je miera využitia ¹⁸FDG v priamej závislosti na grade nádoru – stanovenie najviabilnejšieho miesta nádoru umožňuje odhadnúť grade nádoru a upresniť optimálnu lokalizáciu pre biopsiu. ¹⁸FDG/PET má tiež význam pri sledovaní pacientov po rôznych liečebných modalitách a spolu s MR vyšetrením mozgu napomáha v posúdení progresie (recidívy) primárneho tumoru, resp. v oddiferencovaní postradiačnej nekrózy od aktivity nádoru. Naše skúsenosti s ¹⁸FDG/PET u mozgových gliómov prezen-

tujeme na vybraných pacientoch zo súboru pacientov vyšetrených na našom pracovisku(1) v rokoch 2006–2009. Za najvýznamnejší prínos považujeme stanovenie metabolickej viability nádoru a upresnenie optimálnej lokalizácie pre biopsiu, kde významne napomáha metóda softvérovej fúzie (koregistrácie) tomografických obrazov PET/MR. Pri postterapeutickom sledovaní pacientov môže byť hodnotenie ^{18}F FDG/PET komplikované prítomnosťou rôznych metabolických aktivácií. Preto je vždy nutné vstupné PET vyšetrenie u pacienta pred aplikáciou akejkoľvek liečby. Výťažnosť ^{18}F FDG/PET mozgu sa zvyšuje použitím metódy dvojfázového snímania.

L28-4 Súčasné princípy chirurgického liečenia mozgových gliómov

Šteňo J

Neurochirurgická klinika LF UK a FNŠP Bratislava

V chirurgickom liečení gliómov mozgu sa v priebehu v posledných dvoch desaťročí uplatnil celý rad nových postupov, ktoré viedli ku zlepšeniu liečebných výsledkov. Mikrochirurgická technika, ktorá sa predtým používala len pri operáciách extraaxiálnych nádorov, sa začala používať aj na odstraňovanie nádorov vyrastajúcich z mozgového tkaniva. Napomohla tomu najmä Yaşargilova operačná technika preparácie mozgových sulkov a fisúr umožňujúca výlučne alebo prevažne extracerebrálny prístup do hĺbky mozgu. Gliómy rastúce v talame alebo v stenách či v dutine tretej mozgovej komory možno tak dosiahnuť bez nasledného neurologického deficitu. Umožnila sa tiež presnejšia preparácia nádorového tkaniva od okolitých nervových štruktúr aj vypreparovanie a ušetrenie drobných tepienok prebiehajúcich vo vnútri nádoru, ktoré zásobujú krvou okolité mozgové štruktúry. Zároveň sa ušetrila aj ich drénujúce žily. Šetrná mikrochirurgická technika tak dovoľuje odstránenie nádorového tkaniva aj z funkčne významných tzv. elokventných oblastí mozgu. Resekciu mozgových gliómov makroskopickou operačnou technikou možno v súčasnosti považovať za obsolentnú. Zobrazovanie mozgových gliómov sa rozšírilo o zobrazenie ich vzťahu s kôrovými centrami riadiacimi mechanizmy reči a vôľového pohybu (funkčná magnetická rezonancia, fMR) a s nervovými dráhami pomocou Diffusion Tensor Imaging (DTI), tzv. traktografie. Lokalizácia nervových štruktúr pomocou fMR nie je úplne spoľahlivá, v spojení s neuronavigáciou je však mimoriadne nápomocná pri výbere chirurgického prístupu k nádoru a pri vypracovaní chirurgickej taktiky. Skutočná poloha nervových štruktúr sa upresňuje neurofyziologickými metódami. Identifikácia kôrových centier a nervových dráh je možná neurofyziologickými prostriedkami. Motorická reakcia na elektrickú stimuláciu mozgovej kôry registrovaná vizuálne alebo elektromyograficky dovoľuje presne lokalizovať precentrálny závit. Na resekciu nádorov rastúcich v rečovných centrách a v ich bezprostrednej blízkosti sa využívajú operácie pri vedomí (awake craniotomy). Reč kontroluje logopéd a upozorňuje na poruchy vyvolané stimuláciou kôrových centier aj nervových dráh v hĺbke mozgu, ktorým sa treba vyhnúť. Prípadne poruchy reči v dôsledku chirurgickej manipulácie sú signálom na zmenu chirurgickej taktiky. Priama elektrostimulácia je spoľahlivým prostriedkom aj na lokalizáciu motorických jadier hlavových nervov pri operáciách vo vnútri mozgového kmeňa. Anatomická aj funkčná integrita nervových dráh sa monitoruje registráciou senzorických a motorických evokovaných potenciálov. Neurofyziologické metódy dovoľujú prekonať niektoré problémy, ktoré boli v minulosti prakticky neriešiteľné. Identifikácia kôrových centier pohľadom na mozgové závit, často zmenené prítomnosťou nádoru, nebola pri zvyčajných rozmeroch kraniotómie možná. Ich poloha sa dala predpokladať len podľa vzťahu so štruktúrami lebky a kraniotómia sa umiestňovala tak, aby boli počas operácie skryté. Priebeh nervových dráh v bielej hmote mozgu sa nedá zistiť ani pri pohľade cez operačný mikroskop. Ich vizualizácia pomocou traktografie a identifikácia neurofyziologickými metódami je kvalitatívnym skokom. Peroperačné zobrazovanie pomocou MR alebo 3D sonografie zvyšuje radikalitu resekcie najmä pri gliómoch nižšieho stupňa malignity. Ich tkanivo je totiž často ťažko odlišiteľné od bielej hmoty mozgu aj pri pohľade cez operačný mikroskop. Patologické tkanivo sa niekedy nedá identifikovať ani podľa konzistencie. Hranice využiteľnosti môžu mať aj neurofyziologické metódy. Motorická odpoveď sa totiž môže získať aj pri stimulácii pyramídovej dráhy cez tenkú vrstvu zvyšku nádorového tkaniva. Priame zobrazenie v priebehu operácie znižuje frekvenciu neúmyselného ponechania nádorového tkaniva. Radikalitu resekcie maligných gliómov zvyšuje fluorescenčné zobrazenie ich tkaniva pod operačným mikroskopom za pomoci aminolevulovej kyseliny. Zhodnotenie výsledkov chirurgickej liečby ukázalo, že radikálnejšie odstránenie gliómov zvyšuje celkovú dobu prežitia a pri low grade gliómoch sa dokonca otvárajú perspektívy zabránenia ich malignej dediferenciácii. Základnou podmienkou bezpečnej radikálnej resekcie mozgových gliómov je i naďalej adekvátne pripravenosť neurochirurga, zvládnutie mikrochirurgickej operačnej techniky a dobrá anatomická predstavivosť. Vyššiu kvalitu chirurgického liečenia mozgových gliómov však možno dosiahnuť len za pomoci technického vybavenia pre modernú diagnostiku a operačnú techniku a tímu zloženého zo skúseného rádiodiagnostika, anesteziológa, neurológa-neurofyziológa a logopéda.

L28-5 Postavenie stereotaktickej rádiochirurgie a frakcionovanej stereotaktickej rádioterapie v liečbe gliómov mozgu

Bolješíková E, Chorváth M

Klinika rádioterapie, Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava

Incidencia primárnych gliových nádorov CNS na Slovensku za rok 2004 bola nasledovná: muži 230 (8,8/100 tis.), ženy 190 (6,9/100 tis.). Základnými liečebnými modalitami sú: chirurgická resekcia a rádioterapia u low-grade gliómov (LGG). U pacientov pod 40 rokov, po radikálnej operácii alebo so stabilizovanou chorobou a kontrolovanou symptomatológiou je možná prísna observácia. Dôvod uvedeného postupu u LGG je vyhnúť sa možným neskorým postterapeutickým zmenám (neurokognitívne zmeny, leukoencefalopatia, radiačná nekróza). Prínos stereotaktickej rádiochirurgie (SRS) spočíva v jednorázovom ožiarení cieľového objemu vysokou dávkou s presnosťou pod 1 mm. V liečbe LGG stereotaktická rádiochirurgia nie je štandardom, postavenie uvedenej metodiky nie je presne etablované. U high-grade gliómov (HGG) je štandardným postupom maximálna chirurgická resekcia s následnou rádiochemoterapiou. Napriek pokrokom v rádiochemoterapii – používanie 3D konformálnej rádioterapie (3D-CRT), intenzitou modulovanej rádioterapie (IMRT) v konkomitancii s Temodalom, u glioblastómu multiforme je 5-ročné prežívanie 10,9 %. V adjuvantnej liečbe stereorádiochirurgický boost (dosycovacia dávka po predchádzajúcej rádiochemoterapii) nepriniesol zlepšenie prežívania. SRS možno použiť u pacientov s dobre ohraničenou rekurenciou ochorenia do priemeru 3 cm ideálne s využitím fúzie obrazov PET/MR. Pri léziách nad 3 cm možno zvážiť aplikáciu frakcionovanej stereotaktickej rádioterapie, teda aplikáciu viacerých dávok žiarenia s vysokou presnosťou.

L28-6 MR a FDG-PET mozgu v dlhodobom sledovaní pacientov s gliómami nižšieho stupňa malignity

Kalina P¹, Belan V², Pružincová L², Makaiová I³, Pročka V³, Rychlý B⁴, Bolješíková E⁵, Chorváth M⁵, Novotný M⁶, Šteňo J⁶

¹ II. Neurologická klinika LF UK a FNsP Bratislava

² Rádiodiagnostická klinika LF UK a FNsP Bratislava

³ Klinika nukleárnej medicíny Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava

⁴ Cytopathos, spol. s r. o.

⁵ Klinika radiačnej onkológie Onkologického ústavu sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava

⁶ Neurochirurgická klinika LF UK a FNsP Bratislava

Cieľ: Identifikácia markerov progresie u dospelých pacientov so supratentoriálnymi gliómami nižšieho stupňa malignity WHO II (Low-Grade Glioma, LGG) v stratégii dlhodobého sledovania pomocou rozšíreného MR a ¹⁸FDG-PET vyšetrenia.

Klinický súbor a metódy: Súbor 25 pacientov (17 mužov, 8 žien), vo veku 20 až 66 rokov (medián 37 rokov), s histologicky verifikovaným nálezom supratentoriálneho LGG (10 difúzných astrocytómov, 8 oligodendroglíomov, 5 oligoastrocytómov a 2 atypické pilocytické astrocytomy) sledovaných prospektívne pooperačne (bez ďalšej onkologickej liečby ako rádioterapia alebo chemoterapia), klinicky, magnetickou rezonanciou štandardnými a rozšírenými multiparametrickými technikami (difúzne váženie-DWI/ADC, perfúzne MR-PWI, s kalkuláciou relatívneho cerebrálneho objemu-rCBV, single-voxel spektroskopia-MRS) a ¹⁸FDG-PET (dvojfázová metóda) s vizuálnym a semikvantitatívnym hodnotením, tri mesiace po operácii a následne každých šiest mesiacov.

Výsledky: Klinicky MR a/alebo PET stabilizovaných pacientov bolo 16 (64 %), s dĺžkou sledovania 16–48 mesiacov (medián 32 mesiacov). Z 9 pacientov (36 %) s neurorádiologicky a/alebo PET dôkazom progresie nádora 7–30 mesiacov po operácii (medián 15 mesiacov) len u jednej pacientky bola klinicky progresia (krvácanie do nádora), pre ktorú reoperovaná (histologicky anaplastický oligodendroglíom gr. III). U klinicky stabilizovaných 8 pacientov progresia MR a PET vyšetreniami, bez histologickej verifikácie, s následnou externou rádioterapiou u 6 pacientov. Objavenie sa hypermetabolizmu ¹⁸FDG (s jeho pretrvávaním aj v 2. fáze vyšetrenia po 4 hod) v predtým hypometabolickej oblasti u 6 pacientov, zvyšovanie perfúzie (rCBV) u 5 pacientov pri akcelerácii rastu (6 pacienti) sme hodnotili ako presvedčivé skoré markery progresie. Zmeny v ADC/DWI a MRS neboli presvedčivé.

Záver: Štandardné, ale najmä rozšírené MR a ¹⁸FDG-PET vyšetrenia pacientov s gliómami nižšieho stupňa malignity sú prínosom pri určení prognózy a následne aj liečby relatívne zriedkavých mozgových nádorov. Podľa našich predbežných výsledkov, v korelácii s literárnymi údajmi, možnými markermi transformácie na vyšší stupeň malignity, s potrebou ďalšej onkologickej liečby, sú okrem akcelerácie rastu nádora zvyšovanie perfúzie (rCBV) a objavenie sa hypermetabolizmu ¹⁸FDG.

Podporené grantom VEGA 1/3430/06.

L28-7 Postterapeutické zmeny v CNS – nové trendy v zobrazovacích metódach a ich vplyv na externú rádioterapiu

Chorváth M¹, Bolješiková E¹, Pružincová L², Pročka V³, Rychlý B⁴, Novotný M⁵, Kalina P⁶, Belan V², Makaiová I³, Šteňo J⁵

¹ Klinika rádioterapie Onkologického ústavu sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava

³ Klinika nukleárnej medicíny Onkologického ústavu sv. Alžbety, s. r. o., Bratislava

⁴ Cytopathos, spol. s r. o.

⁵ Neurochirurgická klinika LF UK a FNsP Bratislava

⁶ II. Neurologická klinika LF UK a FNsP Bratislava

Autori analyzovali súbor pacientov, ktorí absolvovali externú rádioterapiu na oblasť CNS od roku 2003 do 2006 na Rádioterapeutickej klinike Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave. Cieľ práce bola identifikácia rizikových faktorov vedúcich k neskorým postterapeutickým zmenám v CNS. Pacienti boli v pravidelných časových intervaloch vyšetrení konvenčným a rozšíreným MR vyšetrením, ktoré zahŕňalo vyšetrenie perfúzie (pMR), difúzie (DWI), magneticko-rezonančnej spektroskopie (MRS). Výsledky z MR boli porovnávané s výsledkami z ¹⁸FDG-PET, keďže ani jedna z uvedených metód nie je samostatne dostatočne senzitivná a špecifická. Analyzované boli taktiež ožarovacie plány a klinický stav pacientov. Identifikovaných bolo šesť pacientov s neskorými postterapeutickými zmenami, z toho štyria pacienti spĺňali kritériá charakteristické pre radiačnú nekrózu, ktorá bola potvrdená opakovanými MR, PET vyšetreniami a klinickým stavom pacienta. V jednom prípade bola prevedená biopsia, ktorá potvrdila radiačnú nekrózu.

L28-8 MR postterapeutických zmien gliových mozgových nádorov

Pružincová L, Kalina P, Šteňo J, Rychlý B, Chorváth M, Pročka V, Belan V

Rádiodiagnostická klinika SZU a Nemocnica akad. L. Déreza, FNsP Bratislava

Cieľ: Posúdenie prínosu MR spektroskopie (MRS), perfúzneho MR (PMR) a difúzne váženého obrazu (DVO) pri diferenciacii v dôsledku progresie/recidívy nádoru, alebo v dôsledku zmien podmienených terapiou u pacientov s gliovými nádormi mozgu s následnou rádioterapiou, resp. chemoterapiou.

Súbor a metódy: 38 pacientov (24 HGG, 14 LGG) z 52 pacientov s gliovými nádormi mozgu s následnou rádioterapiou, resp. chemoterapiou, vyšetrených na našom pracovisku v období 2004–2008 rozšíreným MR protokolom, boli hodnotené novovzniknuté farbiace sa lézie v priebehu kontrolných vyšetrení. Na základe merania boli hodnotené ako progresia/recidíva, postterapeutické zmeny (PTZ), resp. zmiešané zmeny. V DVO boli hodnoty merané v mieste najnižšej difúzie v lézii na mape difúzných koeficientov (ADC), v PMR bol meraný relatívny objem krvi (rCBV) v mieste najvyššej perfúzie lézie vztiahnutý na nepostihnutú bielu/šedú hmotu (BH/SH), v MRS boli posudzované relatívne koncentrácie metabolitov v lézii a zodpovedajúcej nepostihnutej oblasti. Radiologické závery boli korelované s priebehom ochorenia, PET, biopsiou/reoperáciou.

Výsledky: Pri kvantitatívnom hodnotení výsledkov v PMR, DVO a MRS boli zistené výrazné rozdiely nameraných hodnôt pri recidíve nádoru a PTZ. Pri recidíve nádoru v PMR boli rCBV hodnoty ekvivalentné, resp. vyššie ako šedá hmota (medián pre rCBV nádor/SH 2), pri PTZ nižšie (medián nádor/SH 0,4). V DVO pri recidíve nádoru boli nižšie ADC hodnoty vo farbiacej sa zložke lézie (medián 96,4. 10–5 mm²/s) ako v nefarbiacej sa zložke (medián 193. 10–5 mm²/s). Pri radiačnej nekróze boli nízke ADC hodnoty v nefarbiacej sa nekrotickej/cystickej zložke (medián 74,1. 10–5 mm²/s), vo farbiacej sa zložke vyššie hodnoty (medián 141,2. 10–5 mm²/s). V MRS boli prítomné variabilné pomery relevantných metabolitov, pri recidíve so stúpajúcim pomerom cholínu k ostatným metabolitom, pri PTZ so znižujúcimi sa metabolitmi, so zvyšujúcim sa píkom z lipidov pri kontrolných vyšetreniach.