

3.3 A képfúzió vezérelt interstitialis besugárzás eredményei

A képfúzió vezérelt IB-kor a sztereotaxiás CT 3D rendszerében jelenítjük meg az agydaganatok 3D CT, MRI, PET képeit. Bármelyik modalitásra manuálisan bevitt adatok (tumor kontúr, céltérfogat, izodózis görbék, védendő szervek stb.) egyikről a másikkra szabadon átvihetők. Az eljárás alkalmazható a sugárforrás behelyezése előtt, a műtét közben és a posztoperatív időszakban akár évek múlva is.

3.3.1 Az interstitialis besugárzás előtt végzett képfúzió jelentősége

Az interstitialis besugárzás előtt végzett képfúzióval a daganatszövet, ill. a céltérfogat határainak, a tervezési céltérfogatnak meghatározása pontosabbá tehető. CT/MR fúziót minden esetben, CT/MR/PET fúziót kb. 50 gliomás és 20 egyéb tumoros esetben végeztünk. Az egyes képalkotó eljárások szerepét az agydaganatok nekrosis szövetközi besugárzás előtti diagnosztikában Derlon 1998 (206) munkájára és saját tapasztalatainkra hivatkozva foglaljuk össze.

Az irodalomban elsősorban CT-vel meghatározott céltérfogatú daganatok szövetközi besugárzásáról vannak adatok. Moringlane 1997 (207), Thalacker 1998(208), Willis 1988 (209). A CT méret torzítás nélkül ábrázolja a daganatokat. A CT vizsgálat hátránya az avascularis gliómák kontúrjainak nehézkes megítélése. A CT képeken történik a besugárzás tervezése, a dózis eloszlás, a céltérfogat, a normál szövetek és a kritikus szervek 2 és 3 dimenziós ábrázolása.

A daganat kontúrok, az oedema és a posztirradiációs elváltozások leginkább MRI képeken elemezhetők Adamson 1998 (210), Castel 1989 (211), Kinoshita 1997 (212), Moringlane 1997 (207), Rudoler 1998 (213), Tada 1998 (214), Wald 1997 (215), különösen T1 kontrasztos és T2 súlyozott képeken ill. MR spektroszkópia segítségével. A low grade gliómák kimutatása MRI-vel könnyebb, de az oedemától történő elkülönítés néha még itt is nehézséget okoz.

Az MR spektroszkópia a daganat, ill. a besugárzott régiók laktát, acetilkolin, aszpartát stb. térképét mutatják.

A PET még további lehetőséget ad az agydaganatok élő, növekedést mutató részének meghatározásához. A leggyakrabban vizsgált tracer a ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükóz intenzitása annál magasabb, minél malignusabb a glioma. Asensio 1998 (216), De Witte 1996 (217), Derlon 1994 (218), DiChiro 1984 (219), Glantz 1991 (220), Janus 1993 (221), Valk 1988 (222), Wahl 1993 (223). Néhány esszenciális aminosav, mint például a ^{11}C metil-methionin még jellemzőbben mutatja ki a gliomákat ill. recidíváikat, különösen az oligodendrogliomáét. Beauchesne 1998 (224), Bernstein 1990 (225), De Witte 1996 (217), Derlon 1998 (206), Derlon 1994 (218), Herholz 1998 (226), Sonoda 1998 (227), Viader 1993 (228). A low grade gliomák kimutatása ^{11}C -Methionin PET-tel 67 %-os pozitivitású. Voges 1999 (229). A CT-PET és CT-SPECT fúziónál a képfelbontás (mátrix) és a szeletvastagság miatt kb. +/- 5 mm-es validációs értéket kell figyelembe venni.

3.3.2 A sugárforrások elhelyezésének ellenőrzése intraoperatív képfúzióval

Mi vezettük be a brachytherápiás műtét minőségi ellenőrzésére az **intraoperatív CT-CT képfúziót**. A betegen a műtét befejezése, azaz a katéterek behelyezése és a sebzárás után, közvetlenül a kerettel és markerekkel együtt újabb CT vizsgálatot végzünk. A 3. ábra A-D képein jól láthatók a behelyezett katéterek és a sugárforrások. E képeken a műtéti terv (katéter és izotópok tervezett helye) és a kontrol CT fúziója után, a katéter tervezett nyomvonala egybeesik a valós katéterrel, a lokalizáció korrekt. Ezek eltérése esetén lehetőség nyílik a sugárforrás behelyezésekor fellépő esetleges pontatlanság korrigálására, a katéter mélységének néhány milliméteres igazítására.

31. táblázat. A tizennégy eset daganatra és ép agyszövetre vonatkozó dózis – térfogat paraméterei, valamint a katéter pozícionálás pontatlanságainak adatai

n	CI (%)		ÉI (%)		KVH / eltérés (mm)
	Terv	Valóság	Terv	Valóság	
1.	89,5	77,1	34,5	45,6	A / 2,5
2.	98,3	94	50,4	50,9	A / 4
3.	90,7	56,7	104,4	125,5	A / 5
4.	93,9	71,2	32,7	35	A / 4
5.	91,7	70,1	58,4	82,5	A / 7
6.	92,9	57,6	32,7	63,2	A / 2, C / 3
7.	89	86,6	116,9	120,8	A / 2
8.	88,7	81	192,3	195	A / 2, C / 3
9.	87,9	84,3	79,3	82	A / 2
10.	92,9	72,1	46,5	67	A / 4
11.	94,8	74,1	112,5	117	A / 5
12.	96,5	80,5	69,6	79,6	B / 2
13.	92,1	86,2	53,6	59,8	A / 2; B / 4, C / 2
14.	94,4	69,1	69,6	101,9	A / 4; A / 4
Átlag	92,4	75,8	76	86,8	A / 3,5, C / 2,7, B / 3
p	< 0,0001		0,001		

Jelmagyarázat: **n** – esetszám, **CI** – lefedési index, **EI** – külső térfogati index, **KVH** – a katéter valódi helyzete, **A** – a katéter vége a célponthoz képest túl volt nyomva, **B** – a katéter vége nem érte el a célpontot - a célponthoz képest sekélyebben volt, **C** – a katéter dőlésszöge eltér a tervben szereplő dőlésszögtől (a tervezett és a katéter végének valódi helyzete közti távolság)

Hetven esetben elvégzett képfúziót követően 14 esetben (20 %) kellett a beültetett katéterek helyzetén változtatni. A korrigálás előtti referencia dózis a daganattérfogatok átlag 75,8% -át (69,1 – 94%) sugározta be, ami 16,6%-al elmaradt a tervezetthez képest (átlag 92,4%, 87,9 – 98,3%). A korrigálás előtti és a tervezett térfogati paraméterek értékei között szignifikáns volt az eltérés ($p < 0,01$). Az implantáció után (a katéterek pozíciójának korrigálása előtt) az ép szövetek DVH átlagértéke 86,4% (35 – 195) volt, ami 10,4%-kal meghaladta a tervek

alapján meghatározott 76% átlagértéket (32,7 – 192,3%). Az eltérés itt is szignifikáns volt ($p < 0,01$).

Vizsgálataink szerint az intraoperatív CT-CT képfúzió különösen fontos a kis térfogatú, valamint szabálytalan alakú daganatok brachyterápiája esetében. Ezekben a tervtől való legkisebb eltérés is jelentősen befolyásolja a DVH adatait, maga után vonva a tumor- kontroll csökkenését, a besugárzás szövődményeinek gyakoribb előfordulását és a betegek életminőségének rosszabbodását. A szövetközi besugárzás intraoperatív CT-CT fúziós ellenőrzése lehetővé tette a sugárforrást tartalmazó katéter diszlokációjának felderítését és korrigálását, így az eljárás pontosabbá és megbízhatóbbá vált - javult a besugárzás konformalitása. A korrigálás a katéter visszahúzását, mélyebbre tolását ritkábban sztereotaxiás célzással történő újra behelyezését jelenti.

Tudomásunk szerint nincs olyan in vivo tanulmány, amely a képfúzió segítségével tanulmányozta volna az agydaganatok sztereotaxiás szövetközi besugárzásának pontossága és a beültetett sugárforrások tervezettől eltérő pozíciójának dozimetriai következményeit.

Az implantáció után lehetőség van röntgen verifikációra is, ami során ellenőrizni lehet az izotópok térbeli pozícióit. Az alapkeretre egy újabb, ún. verifikációs keretet helyezve, kétirányú röntgenfelvétellel meghatározhatók a sugárforrások valódi térbeli koordinátái, majd ezeket össze lehet hasonlítani a tervezett koordinátákkal. A beültetett katéterek pozíciójának verifikációját intraoperatív röntgen felvételekkel Weaver 1990 (230) és Treuer 2005 (231) vizsgálták. Weaver és mtsai. 50 beteg adatait vizsgálták ugyanilyen módszerrel, és azt állapították meg, hogy a sugárforrások tervezett és valódi pozíciói között az átlagos eltérés 3,8 mm volt Weaver 1990 (230). Tapasztalataik alapján javasolták, hogy a végleges besugárzási tervet a források valódi pozíciói alapján célszerű elkészíteni.

Treuer 2005 (231) és mtsai. ugyanezt az eljárást használva, sztereotaxiás úton beültetett ^{125}I „seed”-eket tartalmazó katéterek pozíciójának és a katéterek deviációjának a dózis eloszlására kifejtett hatását 37 randomizált betegen tanulmányozták. Intraoperatív röntgen felvételeken hasonlították össze a ^{125}I sugárforrásokat tartalmazó katéterek tervezett és valós pozícióját. A katéterek csúcsának valós és tervezett pozíciójának átlagos térbeli deviációja 2 mm (maximum 4 mm, SD 0,9 mm) volt. Az esetek 51,4%-ban a tervezettől számított dóziscsökkenés 5%-nál nagyobb volt. Treuer és mtsai. szerint az agydaganatok ^{125}I sztereotaxiás szövetközi besugárzása alkalmas a primer agydaganatok és agyi áttétek

besugárzására, és hasonló konformitás érhető el, mint a gamma-kés és LINAC sugársebészeti eljárásokkal. A besugárzás nagyobb pontossággal végezhető, mint az ún. „frameless” eljárásokkal. A konformitás és dóziseloszlás pontosságának megőrzése érdekében arra kell törekedni, hogy a katéterek csúcsának tervezett és valós pozíciója közt az eltérés ne legyen nagyobb, mint 1,5 mm.

A katéter bevezetéséhez szükséges fúrt lyuk felhelyezésekor a tangenciális közeli dőlésszögek esetében szintén tapasztaltuk a katéterek helyzetének tervtől való gyakori eltérését. Ez a fúrófej koponyacsonton történő megcsúszásából adódik, és az így kialakított fúrt lyuk a koponyába bevezetett katéter dőlésszögének megváltozását eredményezi. Ennek megelőzésére újabban, a koponyaboltozatra nem merőleges katéter behelyezése előtt derékszögű marófejjel vesszük el a lamina externát és a spongiosát a fúrt lyuk elkészítése előtt. A kivitelezés pontatlanságát a katéter koponyacsont lamina externájához történő pontatlan rögzítése is eredményezheti, valamint további ok lehet a keményebb tumor (pl. meszes craniopharyngeoma, 9. sz. eset), (31. táblázat), mely a bevezetett katétert eltérítheti az eredeti irányból.

A szövetközi besugárzás általunk bevezetett intraoperatív CT-CT fúziós ellenőrzése lehetővé teszi a katéter diszlokációjának felderítését és korrigálását, így az eljárás pontosabbá és megbízhatóbbá válik. Ugyanakkor alacsony implantációs kockázat mellett nagyon jó konformitást sikerül elérni. Ez az eredmény megerősíti, hogy a limitált számú katétert alkalmazó ^{125}I sztereotaxiás szövetközi besugárzás során a $^{\text{®}}$ Gamma-kés és LINAC sugársebészethez hasonló dóziseloszlás és konformitás érhető el Viola 2004 (17).

3.3.3 Az interstitialis besugárzás után végzett képfúzió jelentősége

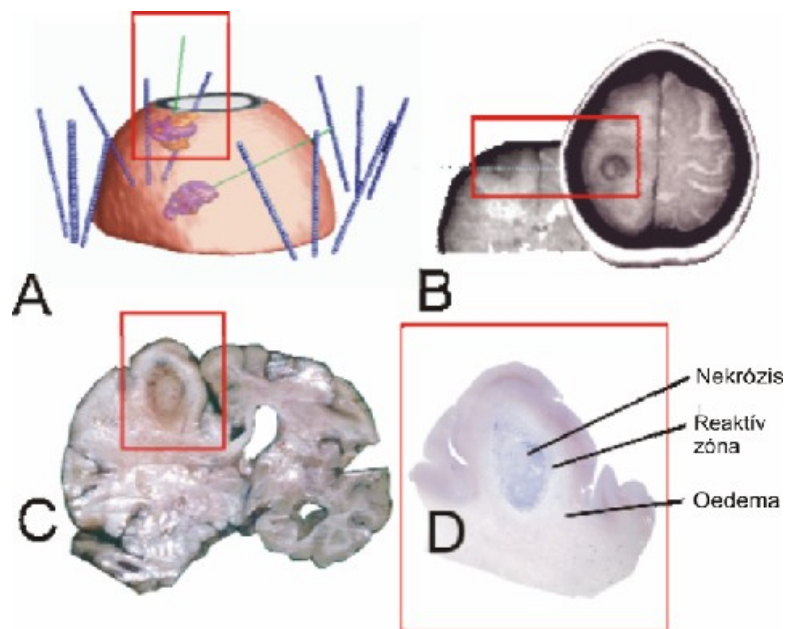
Néhány nappal a műtét után a posztoperatív képeken maga a katéter vagy annak eltávolítása után a szűracsatorna látható. Ha a katéterek tervezett vetülete a képfúzió alkalmával ezzel pontosan egybeesik a beavatkozás sikeres. Ez elsősorban MRI képeken látható jól. Az axiális képeken kívül ilyenkor is ellenőrizhető a katéter pontos helyzete az ún. „multiplanar” és/vagy „needle view” technikával is.

A szövetközi besugárzást követően hónapokkal, évekkel az a klinikai kérdés, hogy a panaszokkal visszatérő beteg daganata kiújult vagy a nekrotizált daganat és az azt övező

oedema okoz térszűkületet. A low grade gliomák kimutatása ^{11}C -methionin PET- tel 67%-os, CT és MRI- vel 33% pozitivitású. Voges 1997 (229). E funkcionális vizsgálati eredmények a sztereotaxiás CT-vel fuzionálva újabb nagy reményeket keltő lehetőségeket adnak a gliomák sugárterápiájában. A fentiek jelentősége a kezelés további formájának megválasztásában van. Ezek először a dehidráció, általában mannitol infúzióval, majd steroid adás, reoperáció és reirradiáció lehetnek. A besugárzás következményei, azaz a nekrosis, a peritumoralis gyulladás és oedema együtt vizsgálhatók a tervezési céltérfogattal és az izodózis görbéekkel. Látható pld. hogy, a recidíva a nem besugárzott területből indul ki, vagy a nagy dózissal besugárzott területben észlelt elváltozás nekrosis és nem recidíva. Az IB után hetek hónapok múlva a 80-100 Gy-nél intenzívebben besugárzott területeken a daganatban sugárnekrosis (koagulációs nekrosis) alakul ki. Ezt határozottan el kell különíteni a külső besugárzások mellékhatásaként kialakuló „agyi, késői sugár nekrozistól”. A daganatos sugár nekrozist reaktív zóna veszi körül melyet még hónapok múlva is, gyakran térfoglalást is jelentő oedema övez. A besugárzás után hónapokkal a daganat térfogatváltozásai is ellenőrizhetők Julow 2005 (19 a, b).

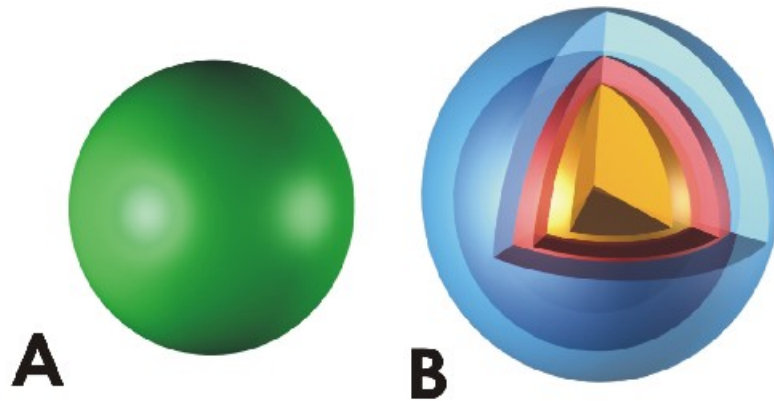
3.3.3.1 Volumetriás vizsgálatok eredményi gliomák ^{125}I brachyterápiája után

Gliómák, elsősorban astrocytomák nekrosis sugárkezelése után néhány hónappal képződő eljárásokkal, elsősorban kontrasztos, T1 szekvenciás MRI vizsgálattal, és a patológiai vizsgálatokkal is az általunk „hármás gyűrű”-nek nevezett elváltozás volt megfigyelhető. A „hármás gyűrű” alkotó elemei a sugárforráshoz közeli területeken nekrosis és az azt körülvevő reaktív gyűrű és oedema voltak. Eset ismertetéseinkkel a gliomák ^{125}I brachyterápiája utáni (térfogat) változásait mutatjuk be.



13. ábra. A „hármás gyűrű” patológiai és MRI képe besugárzás után. Illusztratív eset ismertetés

L.T. nőbeteg, szül: 1953. 2001 januárban fejfájás és fokális rohamok miatt végzett MRI vizsgálat jobboldali paracentralis és thalamus gliomákat igazolt, melyeket a 2002 májusban végzett methionin PET vizsgálat megerősített. 2002 július 4.-én biopszia és szövettani vizsgálat után, a jobboldali 6,5 cm³ térfogatú thalamus glioblastomába 6x10,1 mCi és a 6,8 cm³ térfogatú paracentralis glioblastomába 4x4,7 mCi ¹²⁵I sugárforrást helyeztünk 8 illetve 30 nap időtartamra. A 60 Gy referencia dózis a normális agyszövet referencia dózis térfogathoz viszonyított 93,6% és 106%-át sugározta be (A kép). Az inoperabilis daganatok besugárzása után a beteg 5 hónap múlva meghalt. A 4 és fél hónappal az izotóp kivétele után készült CT felvételeken (B kép) a formalin fixált agyon (C kép) és a jobboldali paracentralis tumor hisztológiai metszetén (D kép) látható a hármás gyűrű (nekrózis, reaktív zóna és oedema). A posztirradiációs térfogat változások, több ezer főleg kontrasztos MRI és CT-MRI fúziós szeleteken végzett terület majd térfogat mérésének eredményeit a 14. ábrán összegezzük Julow 2005 (19 a, b). A folyamat dinamikájával foglalkozó méréseink eredményét a disszertáció lezárása után publikáljuk.



14. ábra A posztirradiációs térfogat változások összegzése

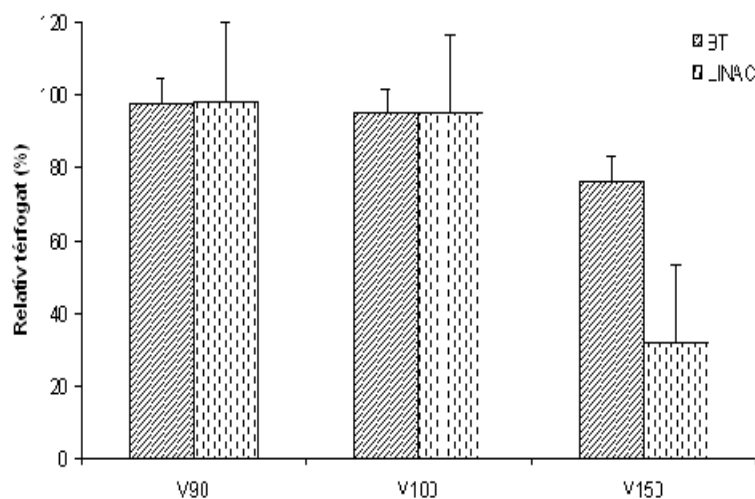
Az ábra a referencia dózissal besugárzott térfogatot (A) és a nekrosis, reaktív zóna és oedema átlagos térfogatát (B) ábrázolja arányos térfogatú gömb és gömbhéjak segítségével 19 beteg a ^{125}I IBT-ja után 14,5 hónappal.

A referencia dózis térfogathoz viszonyítva a tumor-nekrosis térfogata 40,9%, a reaktív zóna 47,1%, az oedema 367,7% volt. A tumor térfogathoz viszonyítva a tumor nekrosis térfogata 68,1%, a reaktív zóna 81,7%, az oedema 604,8% volt. A nekrosis felületén átlag 79,1 Gy dózis értéket észleltünk a besugárzás után, azaz a nekrosis és reaktív zóna határa 79,1 Gy értéknél alakult ki. Ami az ép agyszövet besugárzását illeti pld. egy átlagos 10.4 cm^3 térfogatú glioma besugárzásakor a daganat körül $5-7\text{ cm}^3$ normál agyszövet kapott 60-70 Gy dózisú besugárzást. Az átlagos homogenitási és konformitás index 0, 24, ill. 0,57 volt. Gliómák sugárkezelésénél az IB okozta változások és a dozimetriai tervezés adatainak képfúzióval történő együttes vizsgálatát javasoljuk. A nekrosis-reaktív gyűrű és oedema térfogatának és a dozimetriai adatoknak az összevetése hasznos adatokat nyújt a betegek követésénél, az azzal kapcsolatos klinikai teendők megítélésénél, és a beteg további kezelési formáinak (pl. steroid terápia indikációja ? reoperáció? reirradiáció?) megválasztásánál.

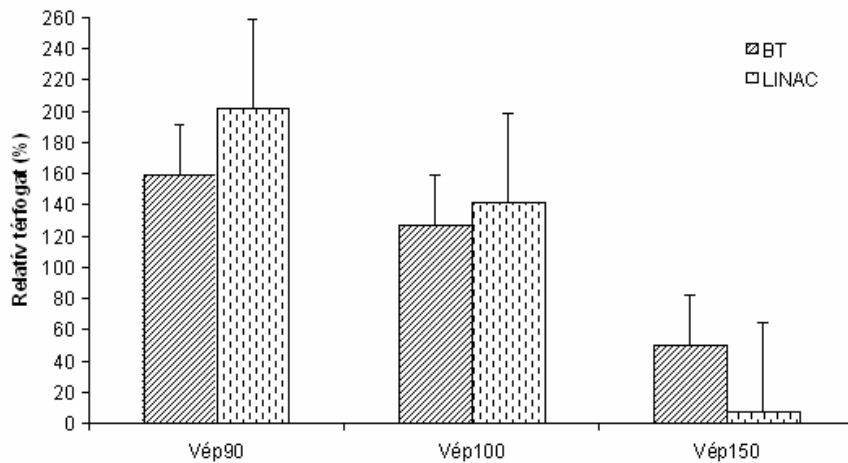
3.3.4 ^{125}I brachyterápiás és sztereotaxiás LINAC sugársebészeti besugárzási tervek dozimetriai összehasonlításának eredményei

Az új referenciadózis a brachyterápiás tervek esetén az eredeti átlag 64,3 Gy-ról átlag 68,4 Gy – re változott (32. táblázat). A LINAC terveknél az új referenciadózis-átlag 16,9 Gy, ami megegyezik az eredeti referencia dózissal (16. és 17. ábra). Az új referencia dózis az ép szövetből a brachyterápiás terveknél a céltérfogatnak átlagosan 127% -át, a LINAC terveknél 141,3%-át sugarazta be. Az új referenciadózis 90 százaléknál az ép szövetek DVH értéke a brachyterápiás és LINAC tervek esetén a céltérfogat átlag 159,1% -a, illetve 201,6% -a volt (33. táblázat). A Student-féle t-próba a két eljárás között szignifikáns különbséget mutatott ($p = 0,02$). Az új referencia dózis 150 százaléknál mind a céltérfogatra, mind az ép szövetre vonatkozó DVH értékek a két eljárás közt szignifikáns eltérést jeleztek (18. ábra), ($p=0,01$).

A 1. és 2. csoportban a LINAC sztereotaxiás besugárzás az ép szövetre nézve kedvezőbbnek bizonyult, azonban szignifikáns különbség nem volt (33. táblázat). A 3. és 4. csoportban a brachyterápiás besugárzás bizonyult kedvezőbbnek, azonban a különbség itt sem volt szignifikáns (33. táblázat). A 5—11. csoportban a brachyterápiás besugárzás szignifikánsan jobbnak bizonyult. A legnagyobb különbséget a két sztereotaxiás eljárás ép szövetre kifejtett biológiai hatása között a 7. ($p = 0,0008$) és 8. ($p = 0,0006$) csoportban mutattuk ki (33. táblázat).



15. ábra. A BT és LINAC sztereotaxiás sugársebészeti tervek során a referenciadózis 90, 100 és 150%-ával besugárzott daganattérfogatok százalékaránya a céltérfogathoz viszonyítva



16. ábra. A BT és LINAC sztereotaxiás sugársebészeti tervek során a referenciadózis 90, 100 és 150%-ával besugározott ép szövettérfogatok százalékaránya a céltérfogathoz viszonyítva

3.3.4.1 A „szabályos” és „szabálytalan” alakú daganatok csoportja

A szabályos alakú daganatok 1. csoportjában a LINAC besugárzás az ép szövetekre nézve szignifikánsan kíméletesebbnek bizonyult, mint a brachyterápia, ($p = 0,03$). A 2. és 3. csoportban a LINAC besugárzás kíméletesebb volt, de szignifikáns eltérést nem találtunk. A szabályos alakú daganatok 4–11. csoportjaiban a brachyterápiás besugárzás bizonyult kíméletesebbnek az ép szövetekre nézve, de szignifikáns különbség nem volt a két eljárás között (34. táblázat).

A szabálytalan alakú daganatok 1—2. csoportjában a két eljárás ép szövetekre kifejtett késői sugárbiológiai hatásában eltérés nem mutatkozott. A 3-4. csoportban a brachyterápiás eljárás bizonyult jobbnak, szignifikáns különbség nélkül. A 5—11. csoportban a brachyterápiás besugárzás a LINAC besugárzással összehasonlítva szignifikánsan jobbnak bizonyult ($p = 0,001-0,03$), (33. és 34. táblázat).

3.3.4.2 Dozimetriai megfontolások

A dóziseloszlások térfogati paramétereit összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a brachyterápiás besugárzásokkal konformálisabban sugározható be a daganat, mint a LINAC eljárással. Az előbbi COIN indexe átlagosan 0,45 volt, míg a LINAC besugárzásoké 0,42 (35. táblázat). Az ép szövetek felesleges besugárzását jellemző EI index is kedvezőbb a brachyterápiánál (1,28 vs. 1,41). Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a különbségek egyik paraméternél sem voltak statisztikailag szignifikánsak. A dóziseloszlások homogenitását nézve azonban a LINAC besugárzások bizonyultak kedvezőbbnek. A HI paraméter szignifikánsan nagyobb volt a sugársebészetnél, mint az interstitialis brachyterápiánál (0,8 vs. 0,19) (35. táblázat). Ez az eredmény várható volt, mert a brachyterápiás dóziseloszlások a sugárforrások körüli meredek dózisesés miatt mindig inhomogén dózisviszonyokat eredményeznek.

32. táblázat. Dózis-térfogat adatok a referenciadózis renormalizálása után

n	V (cm ³)	D _{ref} (Gy)		D _{ref új} (Gy)		V _{ép 100} (%)		V 90 (%)		V _{ép 90} (%)		V 150 (%)		V _{ép 150} (%)	
		BT	LSS	BT	LSS	BT	LSS	BT	LSS	BT	LSS	BT	LSS	BT	LSS
1.	9,6	50	12	45,5	13,1	170,3	43,1	99	98,9	203,5	67,6	75,7	0	85,1	0
2.	1,2	54	16	44,3	18,2	162,7	116,7	96,3	97,3	208,2	220,7	84,5	0	64	0
3.	2,7	80	16	84	17,2	29,5	29,9	98,8	98,2	46,3	57,7	70,5	0	1,5	0
4.	3,4	60	16	64,2	18,6	144,8	233,5	99,1	98,4	182,4	290,9	66,6	26,5	54,2	15
5.	4,1	60	20	76,8	22,4	68,7	130,2	97,6	98,4	89,9	183,5	75,2	0	17,9	0
6.	3,3	70	16	37,8	16,6	307	193,5	97,5	97,8	358,9	241	79,2	15,4	152,4	24,9
7.	12,7	60	20	55,8	18,8	124,4	103,4	96,4	97,1	154	128,4	82,9	33,4	44,3	3,2
8.	19,3	60	20	58,8	18,4	116,5	62,5	96,5	97,7	141,6	86	83,5	44,2	46,6	7,5
9.	4,3	50	16	44	17,4	49,7	63,8	98	98,5	68	101,9	67,4	0	17,3	0
10.	13,1	60	16	61,2	15,3	71,4	125,4	97	97,2	92,2	160,3	77,5	24,2	21,7	8,3
11.	5,8	60	16	82,2	14,7	54,9	68	98	98,2	75	91,2	78,6	39,8	11,7	5,5
12.	5,5	60	16	58,2	18	100,4	119,7	97	97,7	129,6	178,1	84,9	0	32,9	0
13.	2,1	60	20	78	23,5	61,4	113,4	97,9	100	83,9	249,6	76,4	0	12,9	0
14.	6,3	60	20	59,4	19	202,1	204,7	99	98,3	234,7	252,6	72,4	0	82,5	0
15.	5,3	60	20	55,2	16	262,7	339,5	98	96,8	327,3	405	71,5	46,9	111,8	66
16.	0,2	60	12	75	11	156,7	153,9	96,7	100	186,7	296,2	83,3	0	60	0
17.	4,6	60	18	85,2	19,1	94,5	208	98,5	97,6	118,6	252,4	×	0	×	0
18.	0,7	60	12	90	10,9	129,6	270,8	96,6	100	160,2	439,3	×	0	×	0
19.	15,2	60	16	64,2	14	27,6	93,9	98	97,4	41,4	110,8	68,8	0	3,5	0
20.	0,1	80	16	104,8	18,2	190	163,6	100	100	270	281,8	70	0	100	0
21.	1,8	80	20	67,2	22	199,6	194,3	97	98,7	237,1	263,7	81,9	11,5	84,9	9,3
22.	6	60	12	60	8,9	115,5	131,9	97	96,8	143,4	164,2	83,5	79,2	39,4	38,8
23.	4,6	120	20	127,2	19,6	112,1	115,7	98,3	99,3	147,7	169,3	68	11,7	28,5	2,4
24.	2,9	60	20	63	13,8	95,1	111,3	98,2	97,5	118,4	147,2	75,4	11,6	28,2	1,4
Átlag	5,6	64,3	16,9	68,4	16,9	127	141,3	97,8	98,2	159,1	201,6	76,3	14,4	50,1	7,6
p						0,3		0,07		0,02		0,01		0,01	

Jelmagyarázat: **n** – esetszám, **V** – a daganat térfogata, **D_{ref}** – referenciadózis, **BT** – brachyterápia, **LSS** – LINAC sztreotaxiás sugársebészet, **V_{ép 100}** – új referenciadózissal besugarazott ép agyszövet térfogata a daganat térfogatához (céltérfogathoz) viszonyítva, **V 90** – új referencia 90 százalékkal besugarazott daganatrész (céltérfogat) térfogata százalékban kifejezve, **V_{ép 90}** – új referenciadózis 90 százalékkal besugarazott ép agyszövet térfogata a céltérfogathoz viszonyítva, **V 150** – új referenciadózis 150 százalékkal besugarazott daganatrész (céltérfogat) térfogata százalékban kifejezve, **V_{ép 150}** – új referenciadózis 150 százalékkal besugarazott ép agyszövet térfogata a céltérfogathoz viszonyítva, × - nincs adat

33. táblázat. ¹²⁵I brachyterápiás és LINAC sugársebészeti dózisok összehasonlítása

n	1. csoport (Gy)			2. csoport (Gy)			3. csoport (Gy)			4. csoport 30 (Gy)			5. csoport 40 (Gy)			6. csoport 50 (Gy)		
	BT	Új BT	LSS	BT	Új BT	LSS	BT	Új BT	LSS	BT	Új BT	LSS	BT	Új BT	LSS	BT	Új BT	LSS
1.	8	3,5	1,95	12	5,2	2,55	20	9,3	3,75	30	14,4	4,95	40	22,5	6,6	50	31,9	8,25
2.	8	8,7	3,6	12	14,6	5	20	32,8	8,4	30	67,7	13,6	40	90	16,6	50	100,7	18
3.	8	4,2	2,2	12	6	2,8	20	12,1	4,4	30	21,9	6,4	40	33,7	8,4	50	49,9	10,8
4.	8	11,5	4,32	12	15	5,1	20	26,3	7,4	30	45,4	10,56	40	69	14,08	50	96,6	17,92
5.	8	9,3	3,75	12	15,6	5,25	20	29,9	8	30	53,2	11,75	40	86,2	16,5	50	112,1	20
6.	8	8,6	3,5	12	15,6	5,12	20	32,3	8	30	60,5	11,84	40	90,7	15,36	50	114,4	17,92
7.	8	10,3	4	12	13,7	4,8	20	23,6	6,8	30	40,2	9,6	40	59,1	12,4	50	82,4	15,6
8.	8	10,5	4	12	16	5,2	20	30,9	7,8	30	37,6	8,8	40	52,3	10,8	50	68,4	12,8
9.	8	9,6	3,8	12	16,7	5,4	20	36,3	8,8	30	70,8	13,6	40	101,6	17,4	50	111,7	18,6
10.	8	8,7	3,52	12	14,3	4,8	20	24,8	6,72	30	47,3	9,92	40	74,8	13,12	50	99,4	15,68
11.	8	4,8	2,38	12	7,5	3,2	20	11,3	4,16	30	19,1	5,76	40	30,6	7,68	50	41,8	9,28
12.	8	8,2	3,4	12	14,3	4,8	20	27,8	7,2	30	52,8	10,6	40	88,7	14,6	50	117,1	17,4
13.	8	11,6	4,25	12	21,4	6,25	20	43,8	9,75	30	85,2	15	40	135,5	20,5	50	154,7	22,5
14.	8	3,7	2	12	5,4	2,6	20	9,6	3,8	30	16,6	5,4	40	26,1	7,2	50	38,4	9,2
15.	8	3,8	2,05	12	5,9	2,65	20	10,2	3,95	30	18,9	5,82	40	28,3	7,4	50	43,1	9,56
16.	8	0,6	0,48	12	0,9	0,72	20	1,4	0,96	30	22,2	6,6	40	33,6	8,64	50	39,4	9,6
17.	8	8	3,38	12	13,4	4,73	20	23,3	6,75	30	40,7	9,68	40	63,7	13,05	50	90,4	16,65
18.	8	3,4	1,92	12	5,4	2,64	20	10,8	4,2	30	20,2	6,36	40	32,4	8,76	50	39,4	10,08
19.	8	7,4	3,2	12	11,2	4,2	20	20,8	6,2	30	37,6	9	40	61,6	12,4	50	91,6	16,2
20.	8	4,1	2,2	12	7,1	3,2	20	14,5	5,2	30	26,3	7,4	40	40,6	10,6	50	50,4	12,4
21.	8	8,7	3,6	12	13,6	4,8	20	25,4	7,2	30	47	10,8	40	68,5	14	50	94,3	17,6
22.	8	3,4	1,92	12	5,5	2,6	20	8,8	3,6	30	14,8	5,04	40	20,6	6,24	50	28,8	7,68
23.	8	3,7	2	12	4,8	2,4	20	10,6	4	30	18,1	5,6	40	27,3	7,2	50	37,9	8,8
24.	8	5	2,5	12	7,5	3,25	20	13,3	4,75	30	24,3	7	40	40,3	9,75	50	53,2	11,75
Átlag	8	6,7	2,9	12	10,7	3,9	20	20,4	5,9	30	37,6	8,8	40	57,4	11,6	50	74,5	13,9
p	0,06			0,23			0,85			0,07			0,01			0,009		

Jelmagyarázat: **n** – esetszám, **BT** – brachyterápia, **LSS** – LINAC sztereotaxiás sugársebészet

34. táblázat. ¹²⁵I brachyterápiás és LINAC sugársebészeti dózisok összehasonlítása

n	7. csoport (Gy)			8. csoport (Gy)			9. csoport (Gy)			10. csoport (Gy)			11. csoport (Gy)		
	BT	Új BT	LRS	BT	Új BT	LRS	BT	Új BT	LRS	BT	Új BT	LRS	BT	Új BT	LRS
1.	60	40,2	9,6	70	49,1	10,95	80	55,2	11,85	90	60,5	12,6	100	62,6	12,9
2.	60	107	18,8	70	108,6	19	80	110,1	19,2	90	111,7	19,4	100	113,3	19,6
3.	60	70,8	13,6	70	81,9	15	80	94,9	16,6	90	104,9	17,8	100	106,6	18
4.	60	120,4	21,12	70	130,1	22,4	80	135,1	23,04	90	140	23,68	100	144,8	24,32
5.	60	130,9	22,5	70	138,5	23,5	80	140,5	23,75	90	144,4	24,25	100	146,3	24,5
6.	60	126,6	19,2	70	135,9	20,16	80	148,6	21,44	90	161,5	22,72	100	171,1	23,68
7.	60	107	18,8	70	126	21,2	80	135,6	22,4	90	145,3	23,6	100	151,9	24,4
8.	60	85,7	14,8	70	103,8	16,8	80	118,9	18,4	90	138,3	20,4	100	154,3	22
9.	60	116,8	19,2	70	120,3	19,6	80	122	19,8	90	122	19,8	100	123,7	20
10.	60	115,8	17,28	70	126	18,24	80	136,3	19,2	90	146,8	20,16	100	161,1	21,44
11.	60	59,4	11,52	70	76	13,44	80	93,8	15,36	90	109,3	16,96	100	122,1	18,24
12.	60	127,6	18,4	70	134,1	19	80	138,4	19,4	90	140,7	19,6	100	142,8	19,8
13.	60	164,3	23,5	70	169,2	24	80	171,8	24,25	90	174,2	24,5	100	176,6	24,75
14.	60	49,1	10,8	70	72,3	14	80	84,7	15,6	90	92,6	16,6	100	99	17,4
15.	60	54,2	11,08	70	75,1	14,34	80	87,2	15,82	90	93,9	16,68	100	100,2	17,46
16.	60	42,4	10,18	70	48,5	11,04	80	49,3	11,16	90	49,3	11,16	100	49,7	11,28
17.	60	113,1	19,58	70	122	20,7	80	125,6	21,15	90	129,2	21,6	100	131	21,83
18.	60	44,6	10,92	70	46	11,16	80	47,4	11,4	90	48,1	11,52	100	48,8	11,64
19.	60	110	18,4	70	118,5	19,4	80	120,3	19,6	90	122	19,8	100	123,7	20
20.	60	68,3	15,6	70	70,7	16	80	71,8	16,2	90	74,1	16,6	100	74,1	16,6
21.	60	115	20,4	70	130,1	22,4	80	139,3	23,6	90	142,4	24	100	148,6	24,8
22.	60	40,2	9,6	70	49,7	11,04	80	58	12,24	90	66,5	13,44	100	70	13,92
23.	60	49,6	10,4	70	62,4	12	80	76	13,6	90	90,3	15,2	100	105,2	16,8
24.	60	66,7	13,75	70	73,7	14,75	80	80,8	15,75	90	84,5	16,25	100	86,2	16,5
Átlag	60	88,6	15,8	70	98,7	17,1	80	105,9	18	90	112,2	18,7	100	117,2	19,2
p	0,0087			0,073			0,0089			0,009			0,03		

Jelmagyarázat: **n** – esetszám, **BT** – brachyterápia, **LSS** – LINAC sztereotaxiás sugársebészet

35. táblázat. ¹²⁵I brachyterápiás és LINAC sugársebészeti tervek térfogati indexei

n	COIN		HI		EI	
	BT	LSS	BT	LSS	BT	LSS
1.	0,34	0,65	0,19	0,95	1,7	0,43
2.	0,35	0,43	0,11	0,95	1,63	1,17
3.	0,73	0,72	0,25	0,95	0,3	0,3
4.	0,38	0,27	0,29	0,69	1,45	2,34
5.	0,55	0,4	0,2	0,95	0,69	1,3
6.	0,22	0,31	0,16	0,8	3,07	1,94
7.	0,41	0,46	0,12	0,46	1,24	1,03
8.	0,43	0,57	0,11	0,51	1,17	0,63
9.	0,62	0,57	0,28	0,95	0,5	0,64
10.	0,54	0,41	0,17	0,71	0,71	1,25
11.	0,6	0,55	0,16	0,55	0,55	0,68
12.	0,46	0,42	0,1	0,95	1	1,2
13.	0,58	0,43	0,19	0,95	0,61	1,13
14.	0,3	0,3	0,23	0,95	2,02	2,05
15.	0,25	0,21	0,25	0,48	2,63	3,4
16.	0,36	0,36	0,12	0,95	1,77	1,54
17.	0,48	0,3	x	0,95	0,95	2,08
18.	0,4	0,25	x	0,95	1,3	2,71
19.	0,73	0,48	0,26	0,95	0,28	0,94
20.	0,32	0,35	0,25	0,95	1,9	1,64
21.	0,31	0,31	0,13	0,84	2	1,94
22.	0,43	0,4	0,11	0,16	1,16	1,32
23.	0,44	0,43	0,27	0,83	1,12	1,16
24.	0,48	0,44	0,2	0,83	0,95	1,11
Átlag	0,45	0,42	0,19	0,8	1,28	1,41
p	0,24		0,01		0,31	

Jelmagyarázat: **n** – esetszám, **COIN** – konformalitási index, **EI** – külső térfogati index, **HI** – relatív homogenitási index, **ST** - standard deviáció, **BT** – brachyterápia, **LSS** – LINAC sztereotaxiás sugársebészet, **x** - nincs adat

3.3.4.3 A ^{125}I sztereotaxiás brachyterápia és LINAC sztereotaxiás sugársebészeti eljárások dóziseloszlásainak és sugárbiológiai hatásosságának összehasonlítása

A sugárterápia sikerességének fokmérői: 1. tumorkontroll és 2. a sugárzás következtében fellépő szövődmények minimalizálása (agy esetében oedema, gliózis, ép szövetek nekrozisa). Míg a tumorkontrollt a daganatra leadott minimális, addig a szövődmények kialakulását az ép szövetekre leadott maximális dózis határozza meg Cohen 1982 (232). A hyperfrakcionált sugárterápiával kapcsolatos első tanulmányok feltételezték, hogy napi többszöri frakcióval az ép szövetek károsodása nélkül növelhető a tumorra leadott összdózis, és ezáltal a betegek túlélése is. Ezt a feltételezést cáfolta a Pediatric Oncology Group vezetésével megvalósított fázis III. klinikai vizsgálat, amely a késői sugárkárosodás gyakori előfordulásáról számol be Chuba 1998 (124), Mandell 1997 (233).

A jobb tumorkontroll és az ép szövetek megóvása közti egyensúly elérésében segíthet a sztereotaxiás sugársebészeti eljárások eredményeinek összehasonlítása, és az így szerzett ismeretek alkalmazása.

Verhey és társai 1988 (234) öt különböző nagyságú ($1 - 26 \text{ cm}^3$) és alakú céltérfogat ^{60}Co -Gamma-kés, LINAC és proton sztereotaxiás besugárzását szimulálták. Kis és közepes méretű, valamint szabálytalan alakú céltérfogatok esetében a legjobb konformalitást ^{60}Co -Gamma-késsel érték el. Ugyanakkor nagy volt a céltérfogaton belüli inhomogenitás mértéke. Nagy térfogatú, szabályos alakú céltérfogat besugárzásakor protonsugárzással érték el a legjobb konformalitást és leghomogénebb dóziseloszlást. Nagy céltérfogatnál a ^{60}Co -Gamma-kés és LINAC besugárzás alkalmazásakor daganat környezetében a sugárnyalábok átfedése növeli az ép szövetek sugárterhelését.

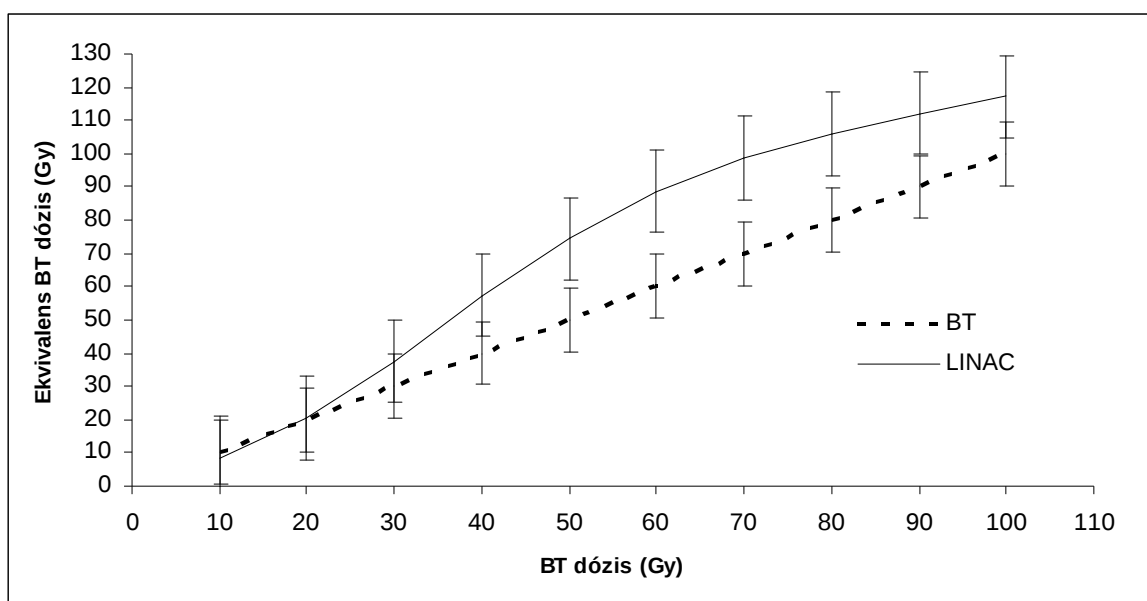
Yu és társai 1999 (235) egy 35 mm legnagyobb átmérőjű ellipszoid alakú daganatnál ^{60}Co -Gamma-késsel, LINAC-kal (multiple arc) és „konformálisan kialakított statikus mezővel - KKSM” (conformally-shaped static field) végzett besugárzások dóziseloszlásait hasonlították össze. A referenciadózis 25—50 százalékos értékeire számítva LINAC és KKSM eljárással nagyobb térfogatú ép szövet volt besugározva, mint a ^{60}Co -Gamma-kés kezeléskor. A referenciadózis 50—100 százalékos értékeire számítva a ^{60}Co -Gamma-kés és KKSM besugárzás, összehasonlítva a LINAC -kal, kisebb térfogatú ép szövetet terhelt.

Az egyszeri frakcióban alkalmazott sugársebészeti eljárások célja a daganat nekrozisát előidéző dózis kiszolgáltatása Verhey 1998 (234). A szövetközi besugárzás előnye, hogy az alkalmazott sugárforrások („seed”-ek) körül kialakuló radionekrozis következményeként csökken a daganatsejtek száma, ami maga után vonja a neurológiai tünetek enyhülését Mundinger 1991 (126), Mundinger 1986 (236), Mundinger 1985 (237), Mundinger 1989

(238), Mundinger 1982 (239), Mundinger 1978 (240), Ostertag 1984 (241), Ostertag 1984 (242). Előnye a sugárforrás körüli meredek dózisesés, mely által az ép szövetek sugárterhelése minimális. A brachyterápiás kezelés alatt kumulálódnak a daganatsejtek a sugárzásra érzékeny sejtciklus fázisban, csökken a daganatsejtek oxigénellátása és reoxigenizációja Hall 1985 (243), Hall 1988 (244), Hall 1966 (245).

Az általunk elkészített 24 brachyterápiás és 24 LINAC-os terv dozimetriai összehasonlítását követően a következő eredményeket találtuk:

➤ Magasabb dózisoknál (40-100 Gy brachyterápiás dózis, ami 11,6 – 19,2 Gy LINAC-os dózissal felel meg, 5-11. csoport) a brachyterápiás besugárzás szignifikánsan kíméletesebb az ép agyszövetre nézve, mint a LINAC besugárzás. Szabálytalan alakú céltérfogatoknál a különbség a két besugárzási eljárás közt már alacsonyabb dózissal megfigyelhető (20 és 30 Gy brachyterápiás dózissal, ami 6,3 és 8,9 Gy LINAC dózissal felel meg, 3-4. csoport), de nem szignifikáns (17. ábra).



17. ábra. A 24 BT és LINAC besugárzási terv során az azonos ép szövet térfogatokhoz rendelt átlagos sugárbiológiailag ekvivalens brachyterápiás dózisok összehasonlítása

A LINAC dózisokat a Brenner és társai által leírt lineáris-quadrátikus modell dózis-idő összefüggése alapján alakítottuk át BT dózissá.

Szabályos alakú céltérfogatoknál (8 Gy brachytherápiás dózissal, ami 2,6 Gy LINAC-os dózissal felel meg, 1. csoport,) a LINAC-os besugárzás szignifikánsan kíméletesebb az ép agyszövetre nézve, mint a brachytherápiás besugárzás.

A brachytherápiás besugárzási terveknel jobb konformalitást értünk el, mint a LINAC-os terveknel, de a különbség nem volt szignifikáns.

Ami a dózishomogenitást illeti, a LINAC-os besugárzás szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a brachytherápia ($p = 0,01$). Ugyanakkor a brachytherápia nagyobb dózis-inhomogenitásának következménye, hogy a céltérfogat centrális részére nekrotizáló dózist lehet kiszolgáltatni.

Az LQ modell alapján végzett számításaink szerint a ^{125}I szövetközi besugárzás összehasonlítva a LINAC sztereotaxiás besugárzással kisebb dózissal terheli meg a céltérfogat közvetlen és közvetett szomszédságában elhelyezkedő ép szöveteket. Különösen fontos ez akkor, amikor a sztereotaxiás sugársebészetet recidív, parciális és szubtotális kimetszést követően, vagy kemoterápiával egyszerre alkalmazzuk. Mivel a fenti esetekben az ép szövetek a sugárterhelésre fokozottan érzékenyek, különösen fontos a dózisterhelés minimalizálása Viola 2006 (15 a, b).

3.4 Hisztológiai elváltozások

3.4.1 ^{90}Y kolloid oldattal történt BT követelményei. A ciszta képződés és zsugorodás mechanizmusa: A ^{90}Y β besugárzás végső eredménye a ciszta tartalom újratermelődésének megakadályozása és a ciszta zsugorodása. E mechanizmus elemzéséhez fontos tudni, hogy miért alakul ki ciszta a craniopharyngeomában. Petito 1976 (246) és munkatársai szerint a ciszta képződéséért a stroma degeneratív elváltozásai, valamint a tumoros hámsejtek proliferációja és exfoliatioja, kémiaiailag a keratin koleszterin átalakulás tehető felelőssé. Szeifert Györggyel 1990 (6) végzett vizsgálataink szerint **a cisztabennék termelődésében a nyáktermelés is szerepet játszik.** A ciszta képződés mechanizmusát illetően a cisztafal és tartalom mucinhisztokémiai analízise a secretum enyhe-mérsékelt PAS pozitivitását mutatta, ami a neutrális glycoproteinek jelenlétére utalt. Határozott pozitivitást adott a pH 2.5-es Alciankéék reakció, demonstrálva a sialomucin komponensét. A HID reakció negatív eredménnyel zárult, ami a szulfatált mucinok hiányát igazolta. Ez a mucin-profil hasonló volt az oropharyngeális nyálkahártya által produkált secretum összetételéhez. A TEM vizsgálatokkal észlelhető zymogen granulumok jelenléte az aktív secretiós tevékenység morfológiai bizonyítéka. A polyacrilamid gél elektroforezis kapcsán a ciszta folyadék elektroforetikus sajátosságai hasonlóak voltak a kontroll normál human széruméhoz, gyakorlatilag a vérplazma fehérjéinek eloszlását mutatták. A polyvalens anti-human szérummal reagáltatott ciszta bennék minták ugyanazokat a precipitációs zónákat adták, mint a humán szérum kontroll. Ezen eredmények arra utalnak, hogy a tumor által secernált ciszta folyadék fehérje összetétele a normál humán plazmájéhoz hasonló és az elektronmikroszkóppal észlelt fenestrált capillaris endothel leletekkel egybevetve arra következtethetünk, hogy **a ciszta folyadék termelődéséhez az éren keresztüli transsudáció is hozzájárul.**

3.4.2 Az ^{90}Y kb. 10 napig tartó intenzív, a szövetekben kb. 1-2 mm mélyre hatoló β sugárzása után az általunk észlelt patológiai **elváltozások a zsugorodott cisztában** a következők voltak:

1. Hámpusztulás: a β sugárzás elpusztítja a ciszta többrétegű el nem szarusodó hámbélését, megakadályozza a bélelő és a stroma sejtek további proliferációját.
2. Stroma eltérések: a lazarusztos kötőszöveti stroma helyét sejtsejtgény, hyalinosan degenerált vaskos kollagénrost felszaporodás, kollagénrost kötegek, másutt fibroblasztok foglalják el (**sugárfibrózis**). Ez különösen a Picrosirius red F3BA festést követő polarizációs

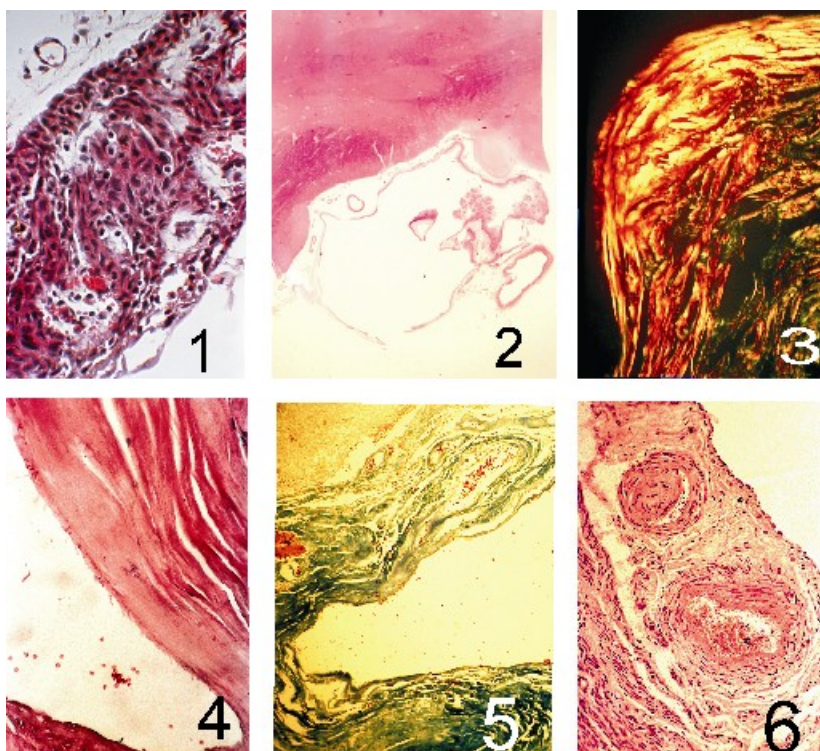
mikroszkópos vizsgálatokkal volt igazolható, mert ez a módszer szelektíven jelzi a kollagén rostok jelenlétét.

3. Vascularis laesiók: kis erek és capillarisok falában a basalmembrán és az érfal megvastagodása, melyhez helyenként az érfal gócos meszesedése társul. A nagyobb artériákon a lument szűkítő intima proliferáció okozza a lumenszűkületet (lásd 18. ábra).

Összefoglalva, ezek a patológiai eltérések azt igazolták, hogy az ^{90}Y sugárzó energiája elpusztítja a ciszta hámbélését, megakadályozva ezzel a további cisztabennék termelődést és a tumor expandáló növekedését. Az irradiáció hatására a ciszta falában hegesedés alakul ki. A hegyszövet contractióra hajlamos. A ciszta falban provokált irradiációs fibrosis a bélelő laphám destructiójával és a vascularis elváltozásokkal együtt magyarázatul szolgálhat a ciszta zsugorodására és a ciszta bennék termelődés megszűnésére Szeifert 1991 (6), Julow 1988 (5 a, b).

18. ábra. ^{90}Y ICB után az összezsugorodott craniopharyngeomás ciszta szövettani vizsgálata

1. Craniopharyngeoma cisztafal besugárzás előtt. HE 100 x; 2. Zsugorodó craniopharyngeoma ciszta ^{90}Y besugárzás után. Szövettani metszet átnézeti képe HE, 10 x; 3. 4. 5 Hámpusztulás, kollagénrost kötegek, fibrosis. Picrosirius red F3BA, H.E., Mallory festések x100; 6. Érfal fibrosis, intima proliferáció okozza a lumenszűkületet. HE. 100x



3.4.3 Késői radionekrózis szövettani vizsgálatának eredményei

Három térfoglaló agyi radionekrózis miatt operált és 29 glioma miatt besugárzott, 102-198 Gy levegő dózist kapott, később meghalt beteg agyát részletes patológiai vizsgálatnak vetettük alá. Utóbbi betegek agyában a vizsgálatok radionekrózis jeleit nem tudták igazolni. Ugyanakkor ezek a betegek közel azonos sugárdózist kaptak, mint a 3 radionekrózis szövődményeiben szenvedő beteg.

Az első nőbeteg 3 és fél év alatt 228,6 Gy dózist +7500 mg*óra üregi rádium-kezelést kapott, epipharynx-carcinoma miatt. A sugárterápia befejezése után 4 évvel bal temporalis tumor tünetei jelentkeztek. Craniotomia és reszekció történt. A szövettani vizsgálat radionekrózist igazolt. A második nőbeteg opticus glioma műtét után 186, 2 Gy sugárdózist kapott. A sugárterápia befejezése után 5 évvel jobb frontális térfoglaló folyamat miatt végzett műtét során radionekrózist távolítottunk el. Harmadik nőbeteg baloldali corpus callosum közeli térfoglaló elváltozását szövettanilag gliomának vélelmezték. Két és egynegyed év alatt 163,5 Gy sugárdózisban részesült. A sugárterápia befejezése után 3 és fél évvel cardio-pulmonalis okok miatt exitált. A sugárnekrózis szekciós lelet volt. Nyomásfokozódás nélkül alakult ki.

A három eset kontrolljaként 29, glioma miatt 102- 198 Gy dózis külső besugárzást kapott, és ezután átlagosan 13.3 (min. 5 -max. 38) hónap után meghalt beteg agyát részletes patológiai vizsgálatnak vetettük alá (36. táblázat). Bár a besugárzás után eltelt idő, a betegek malignus tumor okozta halála miatt átlagosan rövidebb volt, mint a három térfoglaló agyi radionekrózisban szenvedő betegeknél, radionekrózis jeleit egyikőjük agyában sem tudtuk kimutatni. Ugyanakkor a 36. táblázatban közölt túlélési idők közül, több (pld. 29 hónap) elegendő lehetett volna a radionekrózis kialakulásához. Ezek a betegek közel azonos sugárdózist kaptak, mint a radionekrózisban szenvedő 3 beteg. Ebből is következik, hogy a késői agyi sugárnekrózis kialakulásában a dózison és időfaktoron kívül egyéb ma még ismeretlen tényezők is szerepet játszhatnak.

36. táblázat. Malignus tumor miatt sugárkezelt betegeink adatai.
Agyukban a szekciónál és a hisztológiai vizsgálattal radionekrózis jelei nem voltak észlelhetők

Név	Szövettani diagnózis	Lokalizáció	Kapott levegődózis Gy	Túl- élelési idő/ hónap	Reope- ráció
P.Gy.	Glbl.mf.	Jo.frontotemp.	135.3	8	volt
H.L.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	171.6	29	volt
K.J.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	127.4	9	volt
Sz.B.	Glbl.mf.	Jo.parietalis	105.1	5	
L.F.	Glbl.mf.	Jo.occipitalis	117	10	
N.I.Z.	Glbl.mf.	Bo.frontalis	119.5	17	
H.Z.	Astr.mal.	Jo.temporalis	119.5	11	
K.J.	Ependymoma	Pons nyúltvelő	105.1	6	
K.F.	Glbl.mf.	Bo.parietalis	100.3	8	
K.K.	Glbl.mf.	Bo.frontalis	101.6	11	
K.L.	Glbl.mf.	Jo.frontalis	107.7	17	volt
P.F.	Glbl.mf.	Jo.frontalis	115.6	11	
H.Sz.J.	Glbl.mf.	Jo.frontalis	173.4	38	
L.F.	Glbl.mf.	Jo.frontalis	123.5	9	
F.R.	Glbl.mf.	Jo.temporoocc.	134.5	12	
M.K.I.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	113	26	volt
F.J.	Glbl.mf.	Bo.frontalis	92	6	
M.J.	Glbl.mf.	Bifrontalis	134	11	
V.J.	Glbl.mf.	Jo.frontalis	92	6,5	
B.Gy.	Astr.mal.	Bo.frontotemp.	111	12	
H.J.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	89.3	6	
Sz.E.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	103.8	5	
H.K.	Glbl.mf.	Bo.parietalis	113	21	
H.A.	Glbl.mf.	Bo.parieto-occ.	123.5	28	volt
M.I.	Glbl.mf.	Jo.centropariet	123		
R.V.	Glbl.mf.	Bo.parieto-occ.	90	7	
T.K.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	147.6	17	
T.J.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	107.7	20	
L.I.	Glbl.mf.	Bo.temporalis	105.1	8,5	

A késői agyi sugárnekrózis jelentkezhethet klinikailag tünetmentes formában, okozhat góctüneteket, illetve intracranialis nyomásfokozódást. Utóbbi tünetei hasonlítanak az intracerebralis daganatok okozta tünetekre, azoktól főleg az anamnesis alapján különíthetők el. Az angiográfiás, scintigraphiás és CT elváltozások alapján a késői sugárnekrózis nem különböztethető meg a daganatoktól (elsősorban glioblastomától). A radionekrózis 4-50 Gy dózis feletti irradiáció (90 Gy felett biztosan) után 4-40 hónap múlva alakulhat ki. Agyi

nyomásfokozódással járó esetekben a térfoglaló folyamatot alkotó nekrotikus agyállomány reszekciója szükséges, ezen kívül steroid kezelés jön szóba.

Az első agyi posztirradiációs nekrozist (szinonima: késői sugárnekrozis) Fischer és Hohlfelder közölte 1930-ban (247). A radionekrozis **a fehér állomány coagulatios nekrozisa**, elsősorban **a kis erek falának hyalinos megvastagodásával és fibrinoid nekrozisával**. Olyan betegeken lép fel akik 55 Gy-nél nagyobb dózist kaptak 1.8-2 Gy frakciókban.

A posztirradiációs nekrozis (PIN) a besugárzás után hónapokkal-évekkel, az esetek 3-5%-ában alakulhat ki. Néha tünetmentes, gyakran göctüneteket okoz máskor intracranialis nyomásfokozódáshoz vezet. A besugárzás helyétől függően bármelyik lebenyben létrejöhet. Előfordul gliomák nagydózisú besugárzása után, azonban izolált formája az, amikor extracerebrális tumorok (pl. nasopharyngealis cc., orbita vagy cranium tumorok) sugárkezelésének nem kívánt szövödményeként jön létre. Röntgen és kobalt besugárzáson kívül IB, neutron irradiatio is okozhatja.

Kialakulását a kapott sugárdózis, a besugárzások időtartama, a kezelések száma, a besugárzott terület nagysága befolyásolják. A nagydózisú besugárzás hatására elsősorban a fehérállomány nekrotizál, míg a **cortex ellenállóbb**, valószínű bővebb vascularisatiója következtében.

A késői sugárnekrozis patológiai sajátosságai a következők:

1. érfalelváltozások: endothel proliferáció, fal hyalinosis, ér elzáródások és újonképződések.
2. a fehérállomány ischemiás nekrozisa.
3. gyulladásos reakció és a glia fagocitózis.
4. oedema, melyet demyelinizáció követ.

A *patogenezt* illetően Scholz 1935 (248) a késői nekrozist érkárosodással magyarázza, amelynél a környező struktúrák a gátolt oxigén diffúzió következtében tönkremennek. Eredetileg úgy vélték, hogy az erek falának plazmatikus infiltrációja amyloidnak felel meg. Zülch 1969 (249) szerint paraamyloidról van szó. Harder 1965 (250) vizsgálatai alapján, az előzőkkel szemben a myelin destrukció és az astrocyta proliferáció az elsődleges. Arnold és Bailey 1974 (251) feltételezik a myelin direkt sugárkárosodásának lehetőségét. Berg 1958 (252), Lindgren 1958 (253) és Zülch szerint 1969 (249) a patomechanizmus „allergiás”, vagyis az erekből kilépő anyag a myelint megváltoztatja és az ez ellen termelődött autoantitestek a sugárzást nem kapott területeket károsítják.

Saját vizsgálataink nem támasztották alá az autoimmun mehanizmust. Elképzelhető az is, hogy a szövet destrukciót nem antitestek, hanem cellularis reakciók okozzák - erre utalhat az esetenként megjelenő lymphocytás infiltráció.

Lindgren M 1958 (253), Boden 1950 (254), Batley 1973 (255), Takeuchi 1976 (256) radioterápia alkalmával a központi idegrendszer és az agytörzs tolerancia dózisé (a funkcionális vagy anatómiai károsodás nélküli besugárzási dózist) 45-60 Gy-ben adják meg. A terápiás besugárzás és a radionekrózis kialakulása közötti időtartam változó. Eyster szerint (257) a radionekrózis sugárterápia után 4-40 hónappal léphet fel, azokon a betegeken, akiknél a terápia nem glioma, hanem extracranialis tumor miatt történt és így az „izoláltan” jött létre.

A radionekrózist keresve 29 műtéttel és szövettannal igazolt glioma miatt nagy dózisú besugárzást kapott, majd meghalt beteg agyát vizsgáltuk át. Késői sugárnekrózisra utaló jeleket egy esetben sem találtunk, sem makroszkóposan, sem a szövettani vizsgálat során. Ezekben az esetekben a sugárdózis (levegődózis) 102 -19800 Gy-ig terjedt, s ezt mélybesugárzási feltételek mellett (240 kV15 mA 40 cm-es fókusztávolság 1.0 Cu szűrő) adtuk le. Az első sorozatban 4500- 6000 R-t kaptak a betegek. Két hónap múlva a kezelést megismételtük. A harmadik sorozatra a második után 4-6 hónap múlva került sor. A besugárzás adatait az 1. táblázatban ismertetjük. Ha a levegődózszt gócdózissá számoljuk át, akkor az irodalomban közölt tolerancia dózissal kisebb értékeket adtunk le, a számított gócdózis egy-egy szériában 150-200 Gy volt.

A 29 külön vizsgált beteg sugárdózisa kisebb volt annál, mint amit a sugárnekrózisban szenvedők kaptak. Az irodalomban még ezeknél is kisebb dózisok után is leírtak radionekrózist, pl. Takeuchi 1976 (256) 90 , Peck 1966 (257) 81.5 és Pennybacker 1948 (258) 67.3 Gy besugárzás után. Bár a gliomák rövid posztoperatív túlélési ideje is csökkenti a radionekrózis létrejöttének lehetőségét, mégis a táblázatban közölt túlélési idő közül, több (pld. 29 hónap) elegendő lehetett volna a radionekrózis kialakulásához.

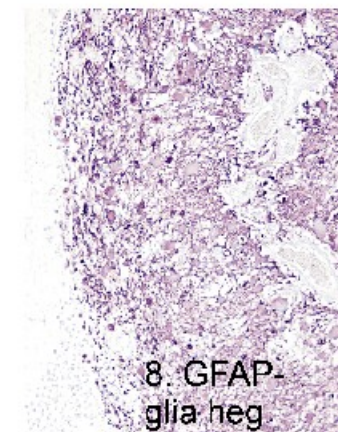
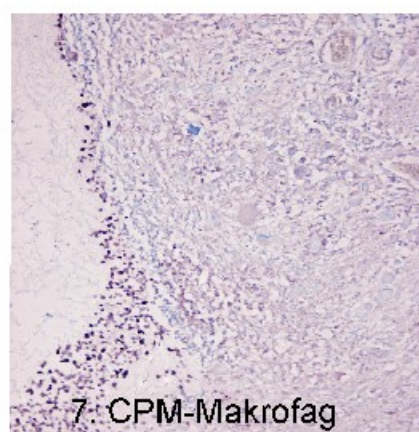
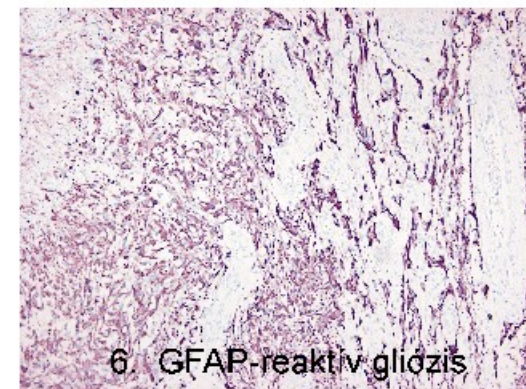
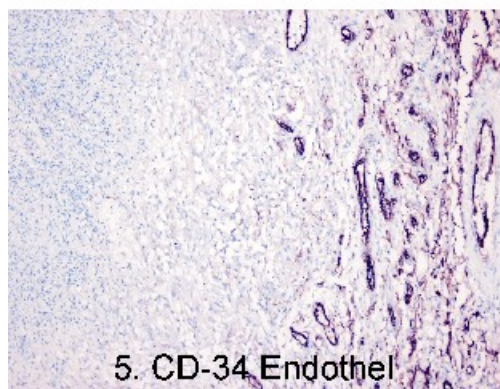
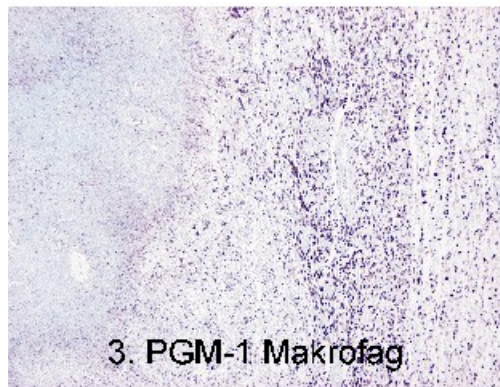
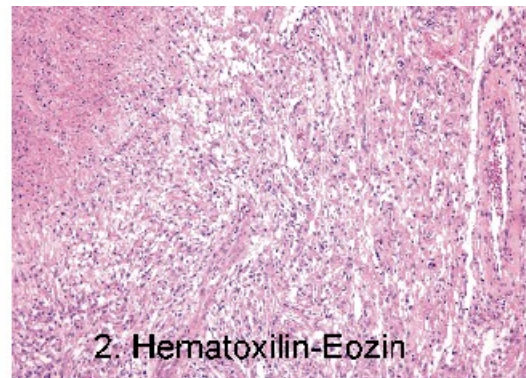
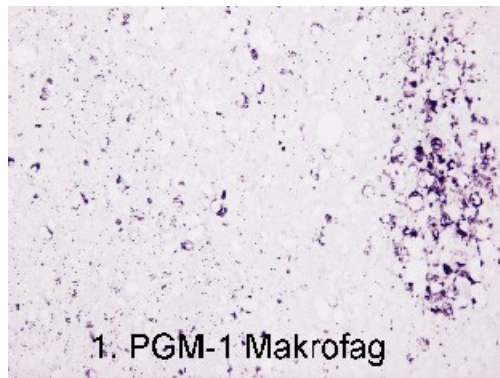
3.4.4 A mikroglia/macrofág rendszer reakciója gliomák nekrosis ¹²⁵I- besugárzása után

Tanulmányunk a besugárzott gliomák posztirradiációs nekrosisát körülvevő szöveti reakcióban a mikroglia/macrofág rendszer időbeli változásaira összpontosult. A besugárzást követően 1-60 hónap múlva elhunyt 10 beteg agyából származó szekciós anyagokat vizsgáltunk (37.táblázat) immunhisztokémiai markerekkel. A következő markereket használtuk: CD 68, PG M-1, HAM 56, CD 34, CD 31, CD 45, HLA-DR, CPM.

A CD 68 erősen glykolizált lyzosomális membrán protein, mely szerepet játszik az endocytosisban és/vagy a lyzosomális anyagforgalomban. Eltérően más CD leukocita antigenektől a CD 68 molekula antigenitása nagyon heterogén. A PG-M1 antitest a legszelektívebb makrofág marker, mely a CD 68 epitópja Falini és mtsai 1993 (259). Nem reagál a granulocytákkal, mint a KP1 Pullford, 1989 (260) és a más endotheliális és lymphoid sejtekkel, mint a HAM 56 Gown 1986 (261).

37. táblázat. A besugárzás utáni szöveti változások immunhisztokémiai vizsgálatának eredménye

Eset	Fagocita migráció	ÉR proliferáció	Astrocyta proliferáció	Mikroglia proliferáció	Végstádiumú makrofágok	Tumor típus	Post-irradiációs idő/hónap
1.	++	-	-	-	-	A3	0,75
2.	-	++	++	++	-	Gb1	5
3.	-	-	+	+/-	++	A2	54
4.	-	+	++	+	-	Gb1	12
5.	-	-	+	-	+	A2	57
6.	-	++	+	+	-	A3	15
7.	-	+	++	++	-	A3	15
8.	-	-	+	-	+	03	60
9.	-	+	++	++	-	03	10
10.	-	-	++	-	+	Gb1	23



19. ábra. A mikroglia/makrofág rendszer reakciója gliomák interstitialis ¹²⁵I besugárzásakor.

19/1. ábra. 1 eset. A besugárzást követő hónapban a tumor nekrosis körüli szövetben elszórtan és perivascularisan elhelyezkedő makrofágok. A cytoplazmában lipid phagocytosis közvetett jelei láthatók. Immunoperoxiáz reakció PGM-1. x 400

19/2. ábra. 2.eset Reaktív zóna 6 hónappal a besugárzás után a posztirradiációs tumor nekrosis körül. Hematoxin-eozin festés. x 200

19/3. ábra 2. eset. A 2. képen bemutatott részlethez közeli terület. Kis csillag alakú mikroglia sejtek gyűrűje (balra), melyet kívülről aktivált makrofágok öveznek. Immunoperoxidáz reakció. PGM-1. x 200

19/4. ábra 2. eset. A 2. képen bemutatott részlethez közeli terület. Kis csillag alakú mikroglia sejtek gyűrűje (balra) melyet kívülről aktivált makrofágok öveznek. Gallyas féle impregnáció. x400

19/5. ábra 2. eset. A 3. képen bemutatott részlettel azonos terület. A reaktív zóna ereit bélelő endothelium intenzív reakciója. Immunoperoxidáz reakció CD 34.x400

19/6. ábra 2. eset. A 3. képen bemutatott részlethez közeli terület. A nekrotikus zóna körüli gyűrű külső részében reaktív astrocyta tömörülés. Immunoperoxidáz reakció. GFAP. x 160

19/7. ábra 3. eset. Reaktív zóna 54 hónappal a besugárzás után, a posztirradiációs tumor nekrotizált körülvívő területről. Erősen festődő, lekerekedett, végstádiumú makrofágok a nekrotizált tumor körül. Immunoperoxidáz reakció. Karboxipeptidáz = CPM x 160

19/8. ábra 3. eset. A 6. képen bemutatott részlethez közeli terület. GFAP pozitív glia heg. Immunoperoxidáz reakció. x 160

A korai posztirradiációs időszakban (1 hónap) a nekrosis körüli reaktív zónát konvencionális szövettani módszerekkel nehéz kimutatni. A korai posztirradiációs időben a nekrosis körül csak monocyta, azaz éreredetű PG M1 pozitív makrofágokat találtunk, melyek nem mutatnak zonális elrendeződést. Diffúzan helyezkednek el a nekrosis körül vagy néha perivascularisan akkumulálódnak. A nekrotikus zónát körülvevő agyállományban nincs gliális, sem vascularis reakció (lásd 20/1 ábra).

Az intermedier 6-60 hónapig terjedő fázisban a nekrosis körül közvetlenül aktivált mikroglia-ból és PG M1, HAM 56 és HLA-DR pozitív makrofágokból álló kevert sejtpopulációt láttunk, ezek körül markáns érproliferációs zóna helyezkedik el, melyet a GFAP pozitív reaktív glioticus gyűrű határol (lásd 20/2-6 ábra).

A késői kb. 5. év utáni stádiumban már nem látható sem vascularis proliferáció, sem aktivált microglia-macrophag reakció, csak tárolást végző, lekerekedett, végstádiumú CPM, HLA-DR, HAM56 és CD31 pozitivitást mutató makrofágok, ill. reaktív gliózis, mely a radiációs nekrosis végstádiuma, és a nekrosis körüli hegképződési folyamatnak felel meg (lásd 20/7,8. ábra).

Összefoglalva: A besugárzás utáni **korai fázisban** a nekrotizált daganatszövet eltávolítását migráló makrofágok végzik. **A kialakult (established phase) reaktív** zónában a nekrosist belső gyűrű övezi, melyet aktivált mikroglia és makrofág sejtek alkotnak. Ezeket astrocyta gliózis és érproliferáció övezi. **A krónikus (burned out) fázisban** a nekrosis elfolyósodik, végstádiumban levő makrofágok és astrocyta gliózis veszi körül, mely a központi idegrendszerben nekrosis körüli heggesedésnek felel meg Julow 2006 (20).

3.5 Az eredmények összefoglalása a „klinikai gyakorlat” szempontjából

Az agydaganatok képfúzióval vezérelt sztereotaxiás brachytherápiás kezelése új idegsebészeti és sugársebészeti eljárás. Nemzetközileg elsőként dolgoztam ki, saját modifikációban és sikeresen alkalmaztam közel 300 műtét során. A betegeket illetően a besugárzás okozta, képalkotó eljárásokkal kimutatható, agyi elváltozásokat éveken, évtizedeken át minden esetben legalább 3 alkalommal CT/MR vagy CT/MR/PET képfúzióval kontrolláltam.

A képfúzió vezérelt brachyterápia előnye, hogy lényegesen **költséghatékonyabb**, mint a [®]Gamma kés vagy a sztereotaxiás sugársebészeti eljárás. CT-MR-PET stb. adatok alapján **pontosabb a céltérfogat kijelölése**. A biopszia és a besugárzás **egy ülésben végezhető** el. Az **ép agyszövet sugárterhelése kisebb**, mint a külső besugárzásoknál. A daganatra adott **dózis magasabb** lehet, mint a külső besugárzásnál. **Ellenőrizhető és igazítható** a sugárforrás elhelyezése. Pontosabban **elemezhető a daganat kiújulásával kapcsolatos teendők**.

Izotóp behelyezéssel műtéteink a **minimálisan invazív eljárások** kritériumának minden tekintetben megfelelnek. Az eljárás gyors, vérvesztéssel egyáltalán nem jár, a betegek altatást, intenzív osztályos kezelést nem igényelnek, így olcsóbb a betegellátás. A beavatkozás a haj levágása nélkül végezhető, kozmetikai defektus átmenetileg sincs, nagyobb a jó klinikai állapotban kibocsátottak aránya, így gyorsabb a beteg reszocializációja.

A műtétek nagy részét a „legnehezebb” idegsebészeti már többször operált, de kiújult vagy inoperabilis betegeken végeztük, ennek ellenére a **morbiditás és mortalitás elhanyagolhatóan alacsony** volt anyagukban.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.