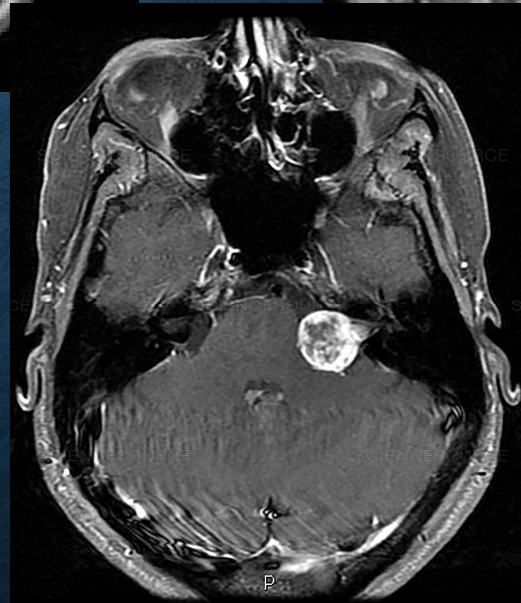
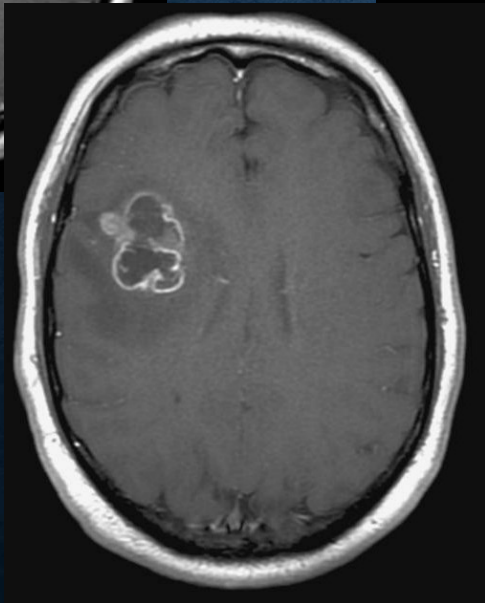
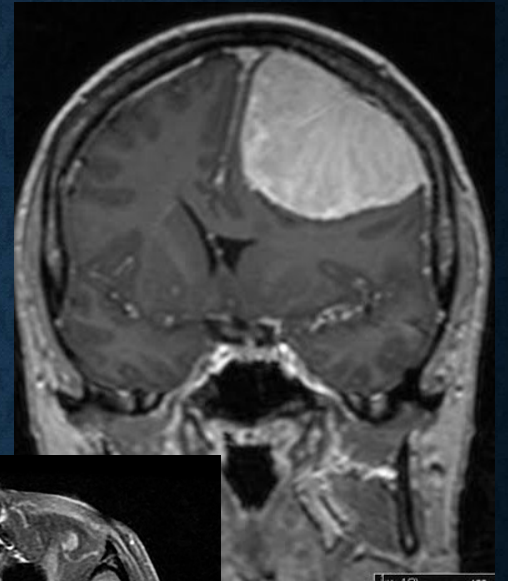
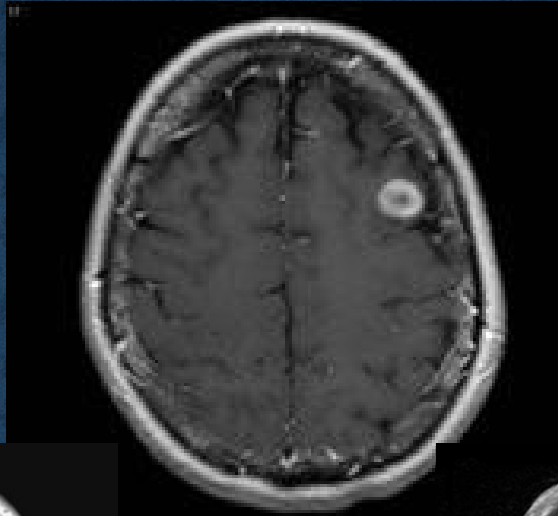


Guzów mózgu ciąg dalszy....

OBRAZOWANIE GLEJAKÓW PO LECZENIU

Edyta Maj

II Zakład Radiologii Klinicznej WUM



1. Metody leczenia guzów mózgu
2. Co to jest radioterapia, rodzaje radioterapii
3. Protokół Stuppa
4. Zmiany w mózgowiu po radioterapii
5. Pseudoprogresja, martwica popromienne, progresja guza, pseudoodpowiedź
6. Metody diagnostyczne
7. Zmiany indukowane promieniowaniem

LECZENIE GUZÓW MÓZGU

- Resekcja totalna / subtotalna / biopsja
- Radioterapia
- Chemioterapia

CO TO JEST RADIOTERAPIA ?

Metoda leczenia za pomocą promieniowania jonizującego mająca na celu niszczenie komórek nowotworowych lub spowolnienie ich wzrostu równocześnie powodując jak najmniejsze uszkodzenie otaczających tkanek

Uzupełniająca (Adiuwantowa) ,
Monoterapia

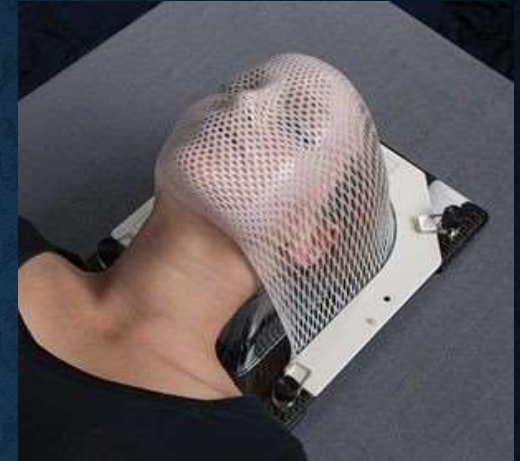
Zastosowanie:

1. Przerzuty do mózgu
2. Pierwotne gębowe guzy mózgu
3. Guzy zewnątrzmożgowe (oponiaki i osłoniaki przedsiolkowe) oraz inne nowotwory zewnątrzczaszkowe oraz nowotwory głowy i szyi

Rodzaj promieniowania :

- pośrednio jonizujące, elektromagnetyczne: X i gamma
- bezpośrednio jonizujące: elektron, proton, cząstka alfa, ciężkie jony (tlenu, węgla)

RADIOTERAPIA



- Całkowita dawka zależy od wielkości, rodzaju i lokalizacji guza.
- Jest podzielona na **frakcje (małe dawki)** :
 1. Czułość komórki na promieniowanie zależy od jej cyklu wzrostu, podając wiele mniejszych dawek zwiększamy szansę na napromienienie w najbardziej czułym stadium
 2. Komórki guza rosną i dzielą się szybciej i są bardziej wrażliwe na promieniowanie od prawidłowych komórek , przerwa pomiędzy frakcjami daje szansę na naprawę prawidłowym komórkom podczas gdy komórki guza wciąż ulegają destrukcji

RODZAJE RADIOTERAPII

➤ **Intensity-modulated radiation therapy (IMRT):**

- dostarcza precyzyjne dawki promieniowania do guza przy jednoczesnym zminimalizowaniu ekspozycji na promieniowanie zdrowych komórek

➤ **Radioterapia stereotaktyczna:**

- **Radiochirurgia stereotaktyczna (SRS, stereotactic radiosurgery)** podanie pojedynczej wysokiej dawki promieniowania jonizującego w obszarze wewnątrzczaszkowej zmiany chorobowej, zlokalizowanej za pomocą techniki stereotaktycznej przy jednoczesnej maksymalnej ochronie zdrowych tkanek.

- **Frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna** napromienianie kilkoma lub kilkadziesiątoma dawkami frakcyjnymi z wykorzystaniem technik stereotaktycznych

- **Brachyterapia:** tymczasowe umieszczenie promieniotwórczego źródła (źródeł) w ciele, zwykle stosowane w celu uzyskania dodatkowej dawki lub zwiększenia promieniowania w obszarze miejsca wycięcia lub w dowolnym nowotworze resztkowym.

➤ **Radioterapia całego mózgu (WBRT):**

- jest podstawą leczenia pacjentów zarówno z rozpoznawalnymi przerzutami do mózgu, jak i z profilaktyką rozsiewu mikroskopowego,
- jest opcją w przypadku wielu nowotworów lub guzów, których nie można łatwo ukierunkować za pomocą ogniskowej terapii.

Slide 7

E7 precyzyjna forma radioterapii, która kieruje wąskie wiązki promieniowania do guza pod różnymi kątami. W tej procedurze pacjent może nosić sztywną ramę głowy. Tomografia komputerowa (CT) lub rezonans magnetyczny (MRI) pomagają lekarzowi określić dokładną lokalizację guza, a komputer pomaga lekarzowi regulować dawkę promieniowania.

Edyta; 25.10.2018

E8 Technika stereotaksji opiera się na precyzyjnym zlokalizowaniu wewnątrzczaszkowego ogniska chorobowego przy użyciu przestrzennie rozłożonych znaczników tworzących system trójwymiarowych współrzędnych.

Edyta; 25.10.2018

PROTOKÓŁ STUPPA

Standard w leczeniu glioblastoma (GB) od 2005 roku

Po możliwie maksymalnej, bezpiecznej resekcji guza

1. Radiotherapia

- Całkowita dawka 60 Gy
- Dzienna frakcja 2 Gy (poniedziałek-piątek) przez sześć tygodni

2. Temozolomid

- w czasie radioterapii : 75 mg /m²/ dzień, 7 dni w tyg.
- Po radioterapii (adjuwanta): sześć cykli składających się z 150-200 mg/m²/5 days w ciągu każdego 28 dniowego cyklu

Wyniki:

- 26.5% 2- letnie przeżycie z protokołem Stuppa
- 10.4% 2-letnie przeżycie tylko radioterapia

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et-al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N. Engl. J. Med. 2005;352 (10): 987-96.

CHEMIOTERAPIA

Temozolomid

- Indukuje uszkodzenie DNA dzielących się komórek i zakłóca naprawę DNA,
- Zwiększa częstość uszkodzeń mózgu w kombinacji z radioterapią,
- Utrudnia interpretację odpowiedzi na leczenie

TERAPIA ANTYANGIOGENNA

Bevacizumab (Avastin)

- Druga linia leków w nawrocie glioblastoma
- Terapia biologiczna wykorzystuje system immunologiczny żeby rozpoznać i zwalczać komórki raka
- Inhibitor angiogenezy skierowany przeciwko VEGH (naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu).

ZMIANY PO RADIOTERAPII

Aktualne koncepcje patofizjologii uszkodzeń wywołanych promieniowaniem:

- Uszkodzenie naczyń
- Uszkodzenie gleju
- Wpływ na układ enzymów fibrynolitycznych
- Wpływ na system immunologiczny

ZMIANY PO RADIOTERAPII

| Ostre | Podostre i opóźnione | Późne |
|--------------------------------|-------------------------------|---|
| w czasie i tuż po radioterapii | do 12 tygodni po radioterapii | miesiące i lata po zakończeniu radioterapii |

Czynniki:

- rodzaj promieniowania
- całkowita dawka
- wielkość frakcji
- czas między frakcjami
- równoległa/ następowe chemioterapie

OSTRA REAKCJA POPROMIENNA

Uwalnianie cytokin, poszerzenie naczyń, ostry obrzęk, przerwanie bariery krew mózg

Klinicznie: ostra encefalopatia spowodowana wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego

bóle głowy, nudności wymioty , zmiany stanu psychicznego

MRI: bez zmian, rozlane obrzmienie mózgu

Leczenie: nie wymaga, deksametazon, rzadko operacja

Uwaga : przy dużych dawkach (np. > 6 Gy) zwłaszcza obejmujących cały mózgu śmierć wskutek ostrej neurotoksyczności

PODOSTRA I OPÓŹNIONA REAKCJA POPROMIENNA

Okres stabilizacji i ustępowania objawów

Klinicznie: bez objawów,

zespół senności (zmęczenie, ospałość) wskutek demielinizacji zwłaszcza u dzieci
leczonych równoległe metotreksatem

MRI: obrzęk, wzmocnienie kontrastowe w obszarze napromieniania wskutek uszkodzenia
bariery krew- mózg

Leczenie: nie wymaga

Uwaga: zmiany są na ogół odwracalne, ale mogą postępować prowadząc do martwicy
popromiennej

PÓŹNA REAKCJA POPROMIENNA

Zmiany w istocie białej, leukoencefalopatia

Martwica popromienna,

Zmiany naczyniowe (udary lacunarne),

Zwapnienia

Klinicznie: bez objawów/ spadek zdolności poznawczych

MRI: podwyższony sygnał T2 istoty białej, wzmocnienie kontrastowe, zwapnienia, atrofia,

Leczenie: nie wymaga,

usunięcie operacyjne ognisk martwicy

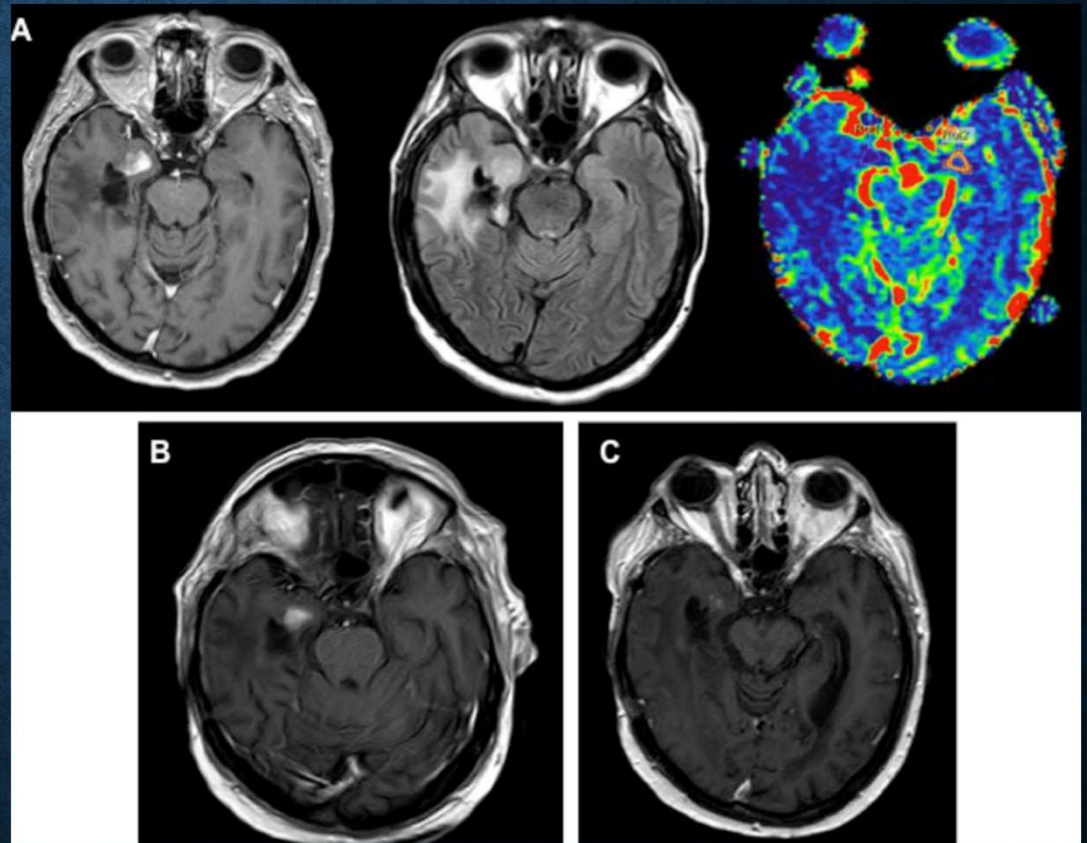
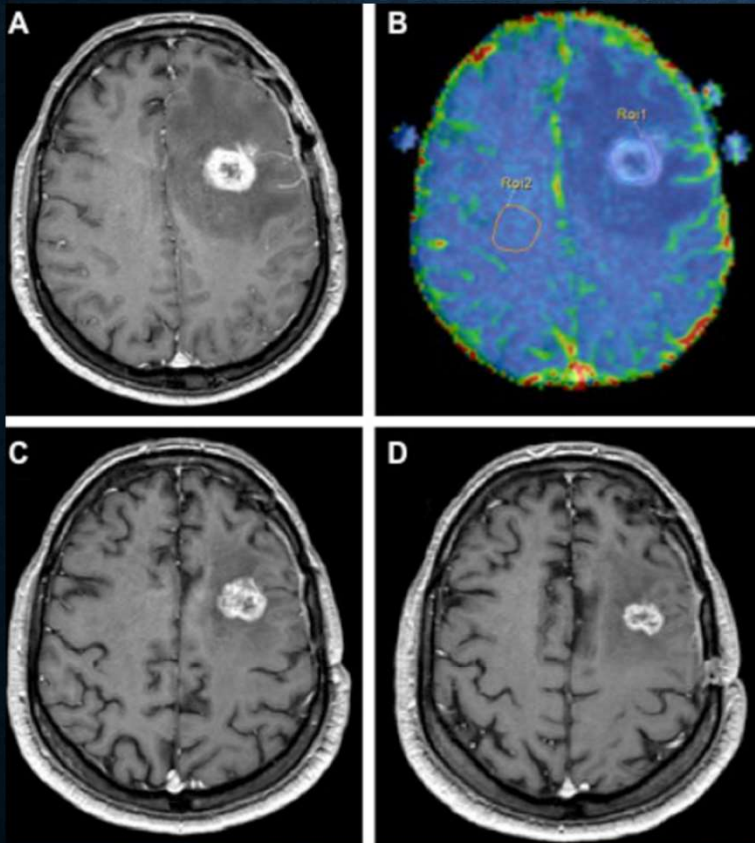
- 1. PSEUDOPROGRESJA**
- 2. MARTWICA POPROMIENNA**
- 3. PROGRESJA GUZA**
- 4. PSEUDOODPOWIEDŹ**

PSEUDOPROGRESJA

- Podostra reakcja rozwijająca się od 3 do 6 miesięcy po leczeniu
- Może być bezobjawowa klinicznie
- W MR zmiany wzmacniające się kontrastem wtórne do reakcji lokalnej tkanki z przesadną odpowiedzią zapalną przeciw guzowi
- Spontaniczna regresja lub stabilizacja bez leczenia
- Follow-up bez przerywania leczenia
- Rozpoznanie retrospektywnie
- Proces samoograniczający się, nie wymaga specjalnego leczenia

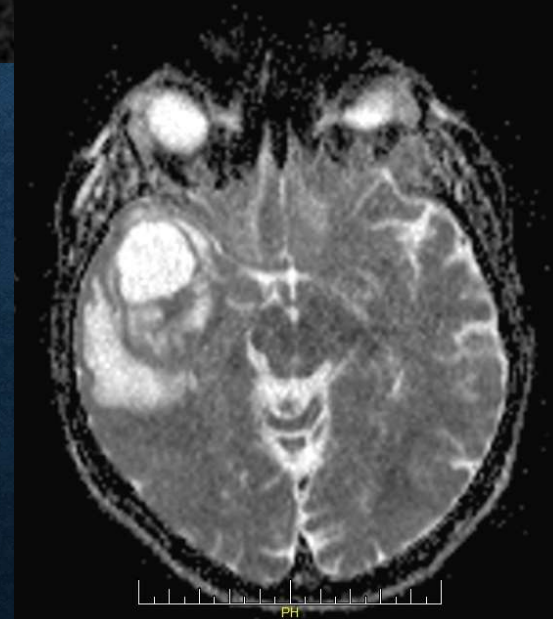
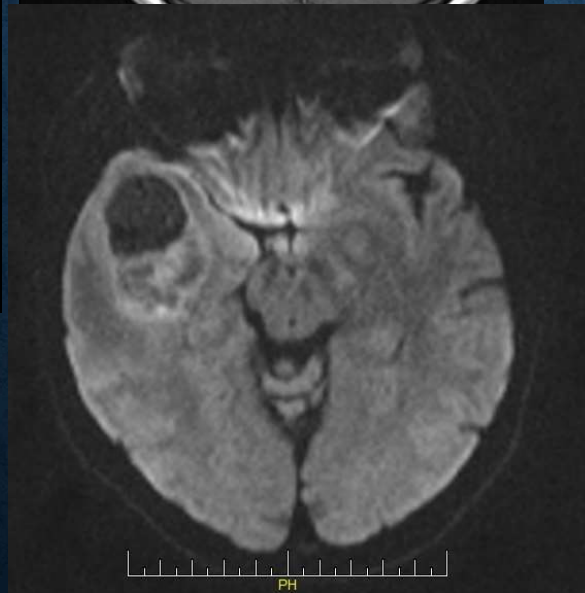
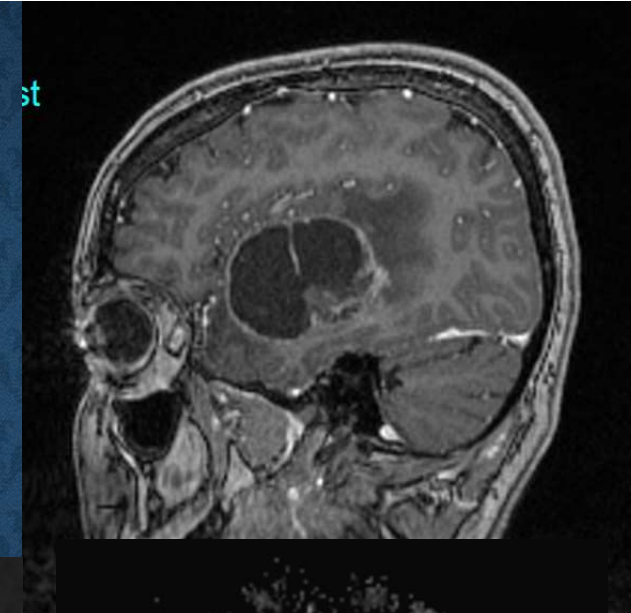
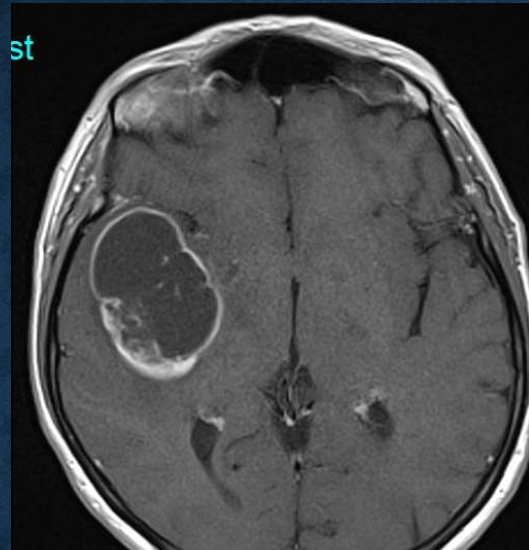
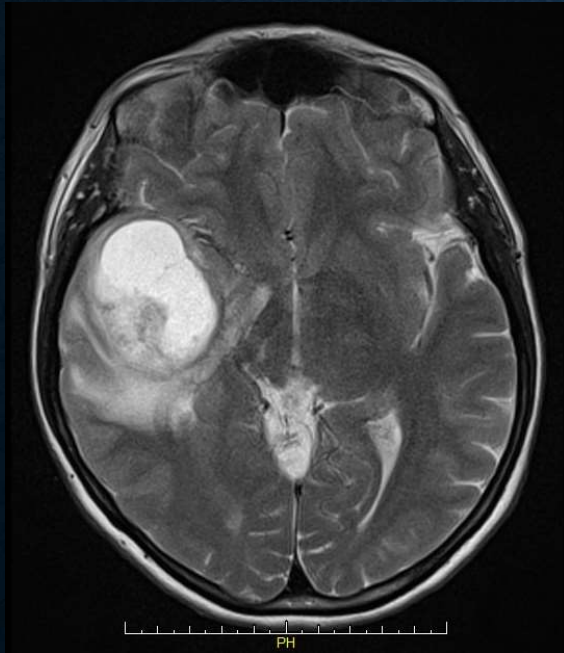
Świadczy o odpowiedzi nowotworu na leczenie i lepsze ogólne przeżycie

PSEUDOPROGRESJA

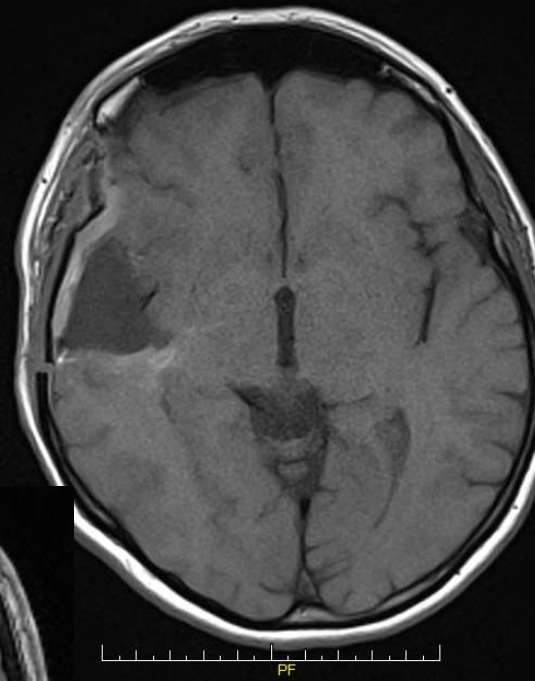


References: Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Madrid/ES

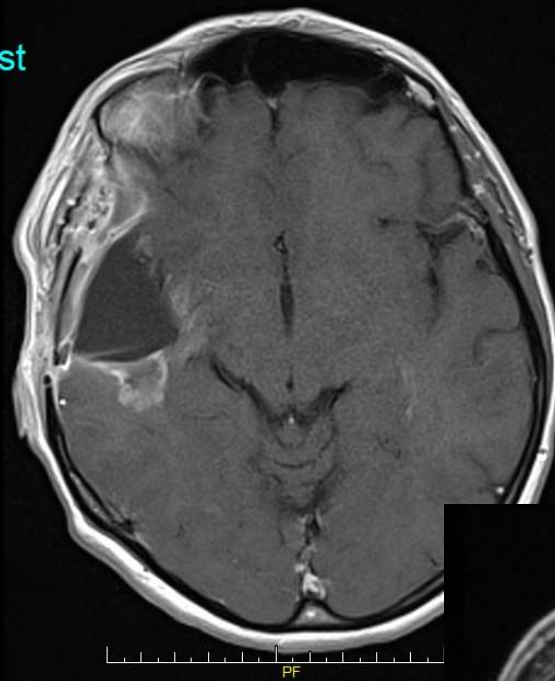
GBM



Pacjentka S.K.
1.48



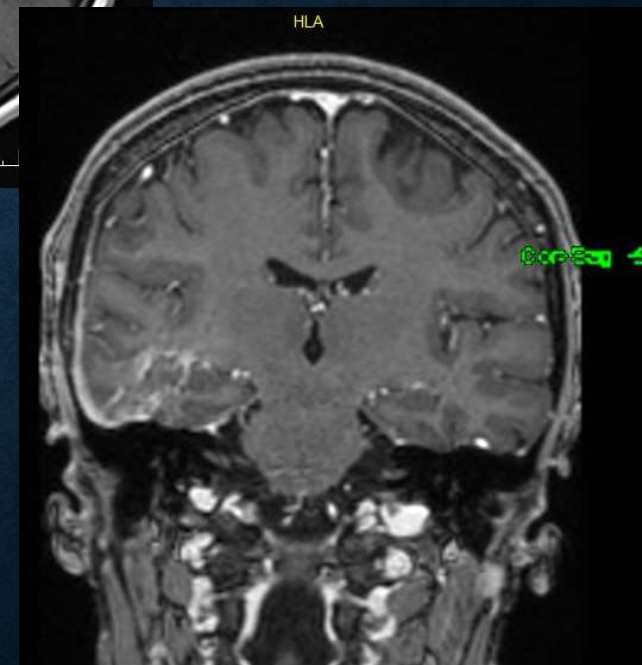
1st



I KONTROLA 02.2018



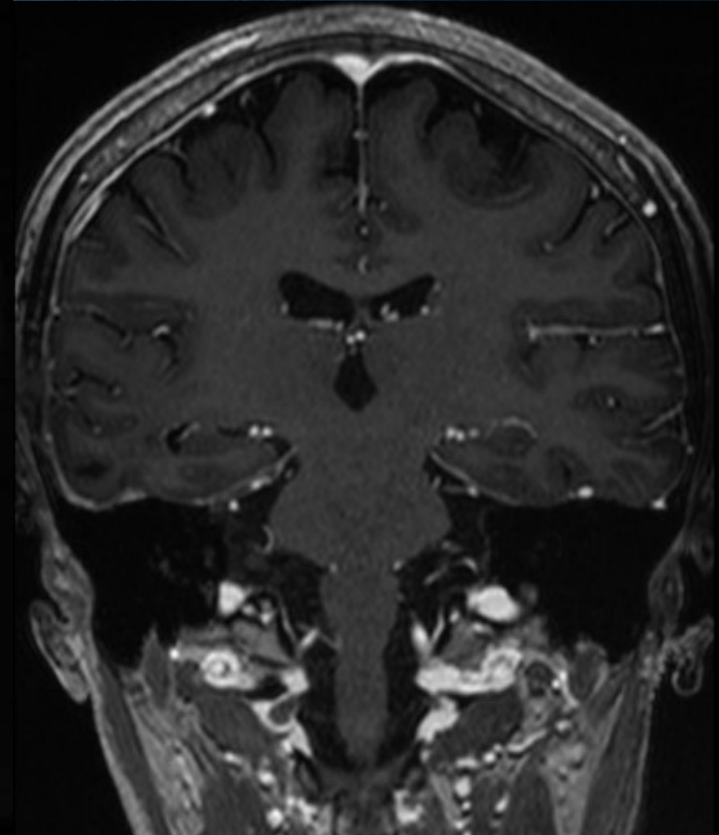
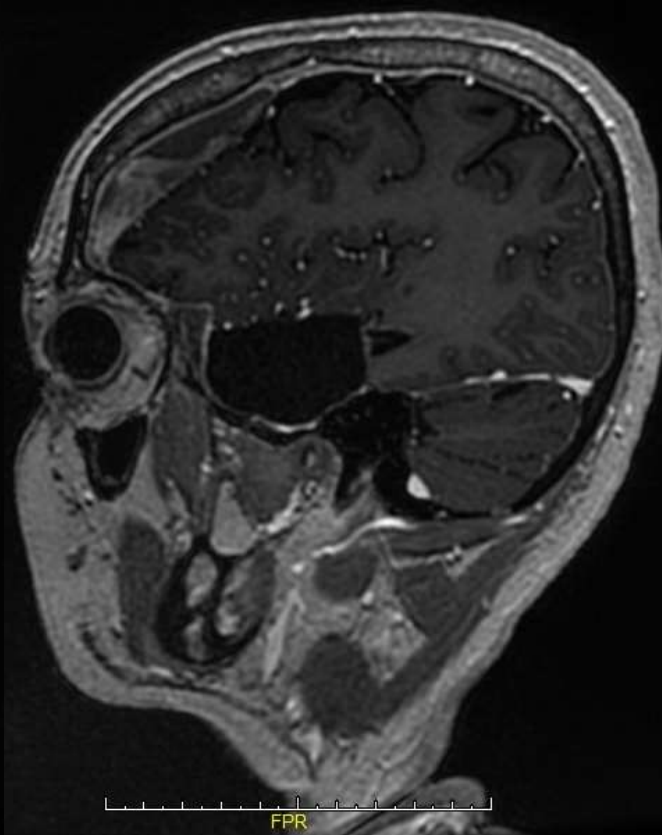
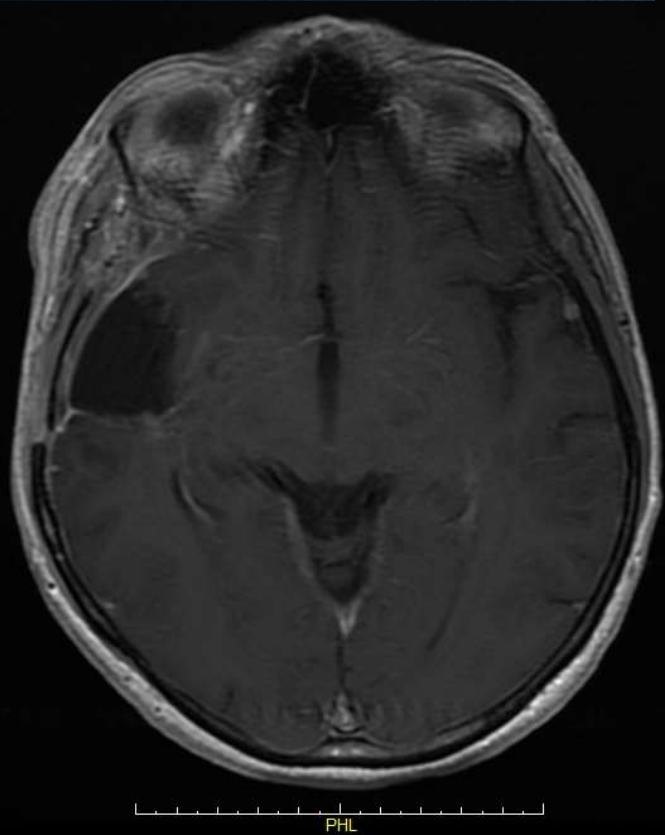
FRP



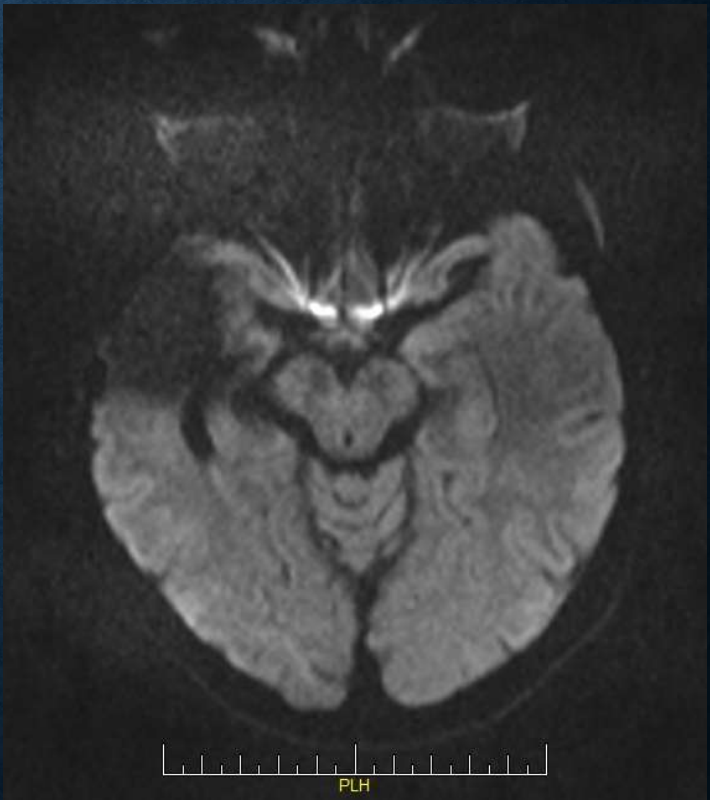
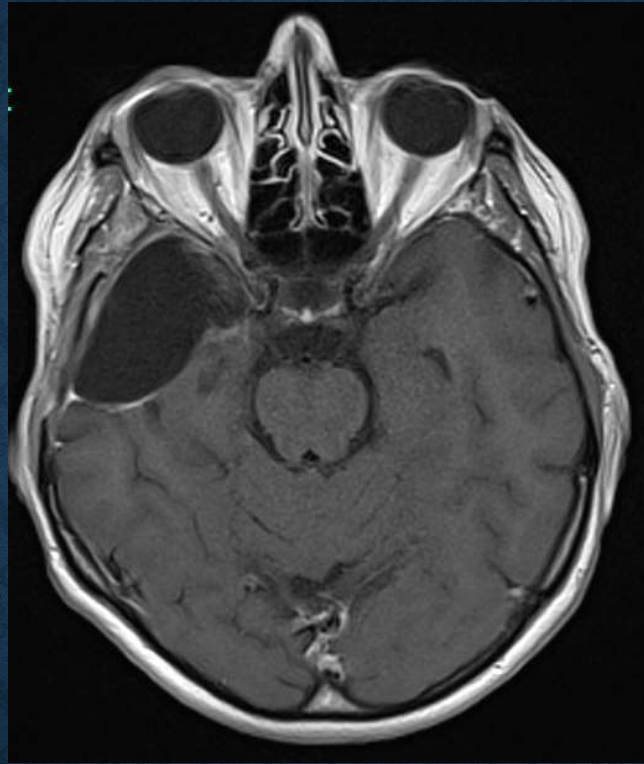
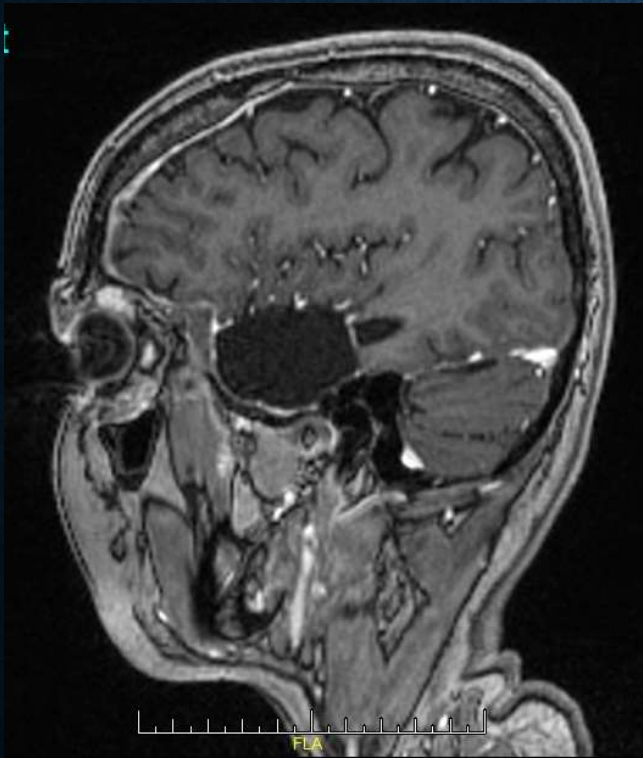
HLA

Cor E20 5

II KONTROLA 05.2018

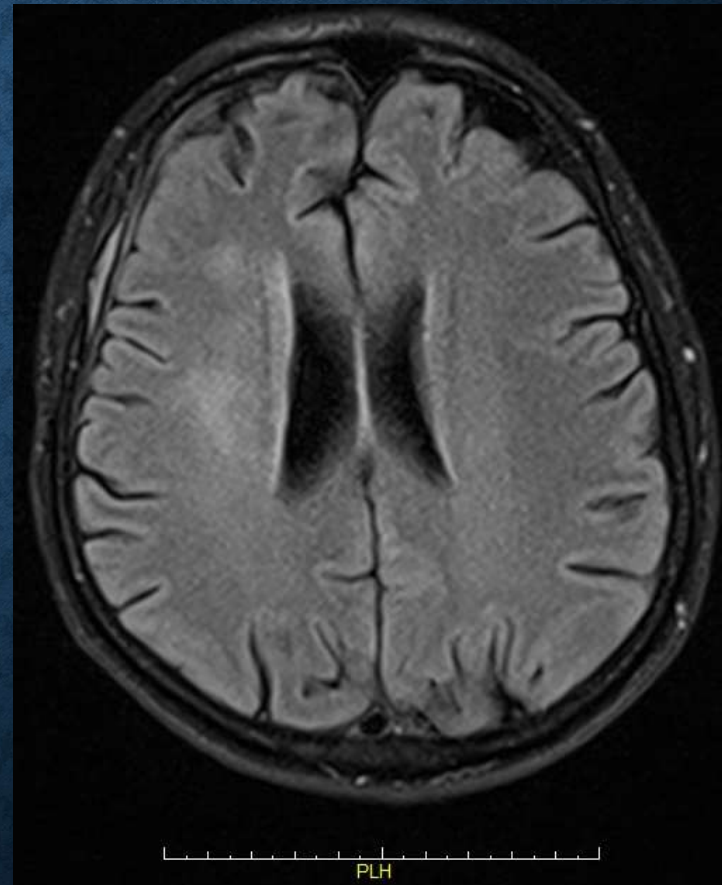
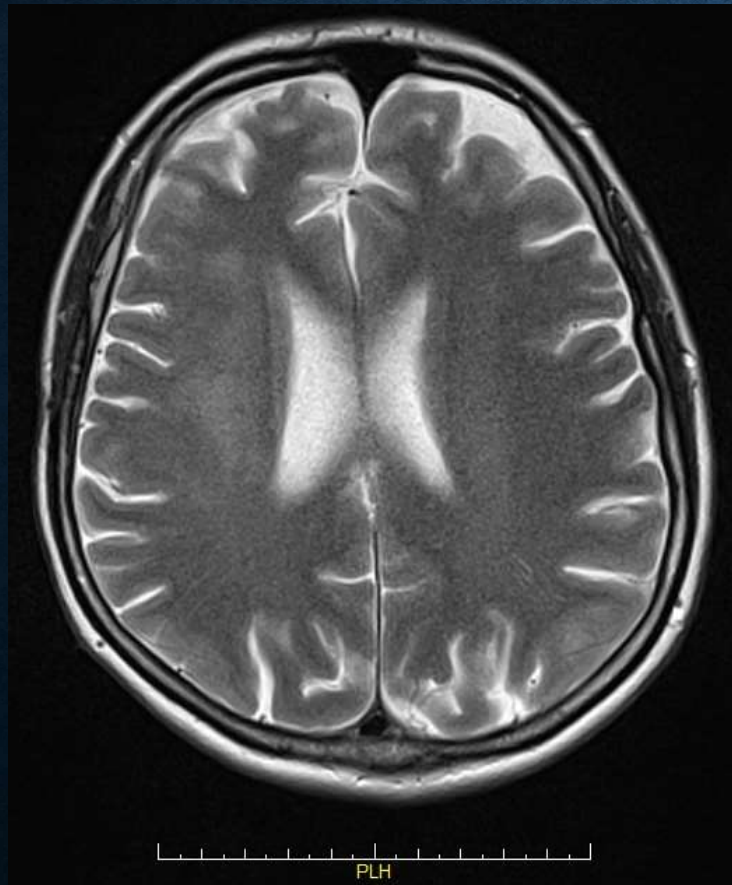


III KONTROLA
10.2018



III KONTROLA

10.2018

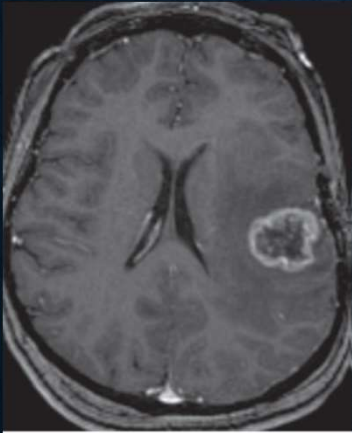


MARTWICA POPROMIENNA

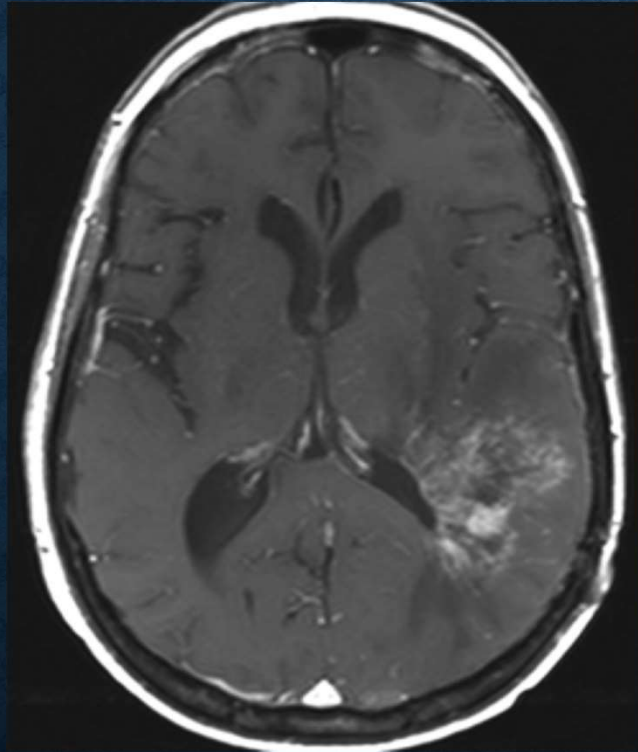
- Późna reakcja po leczeniu, wiele miesięcy a nawet lat po zakończeniu terapii (zwykle 3-18 m-cy)
- Ciężka, lokalna reakcja tkankowa, z przerwaniem bariery krew – mózg, obrzękiem i martwicą
- Najgorszy, niekorzystny efekt radioterapii (5-25% pacjentów z konwencjonalną radioterapią)
- W MR: konwersja zmian nie wzmacniających się kontrastem w ogniska ulegające wzmocnieniu (cut green pepper , soap-bubble, Swiss-cheese), lokalizacja ognisk odległa od miejsca resekcji guza, zajęcie okołokomorowej istoty białej, wysoki stosunek obrzęku do wielkości ogniska
- Czynniki ryzyka : dawka >54 Gy , wysokie dawki frakcyjne, brachyterapia , chemoterapia, ponowne napromienianie

O ile PsP uważa się za reakcję przeciw guzowi i jest odwracalna i bezobjawowa , o tyle martwica jest uszkodzeniem prawidłowej tkanki mózgu i jest to uszkodzenie trwałe oraz objawowe

MARTWICA POPROMIENNA



cut green pepper



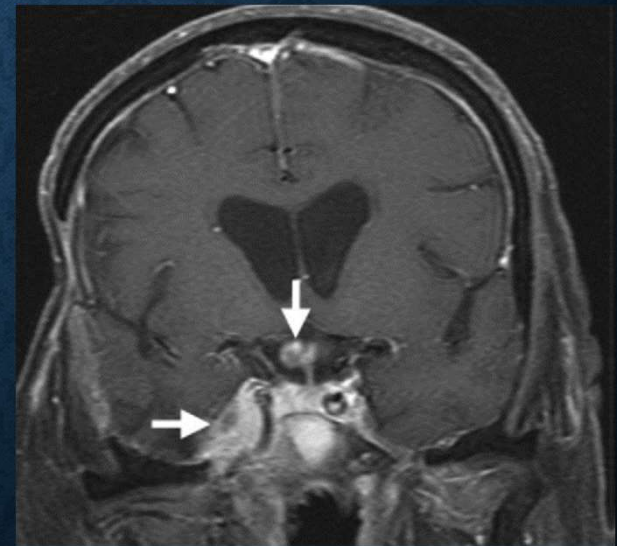
spreading wavefront



soap bubble

MARTWICA POPROMIENNA

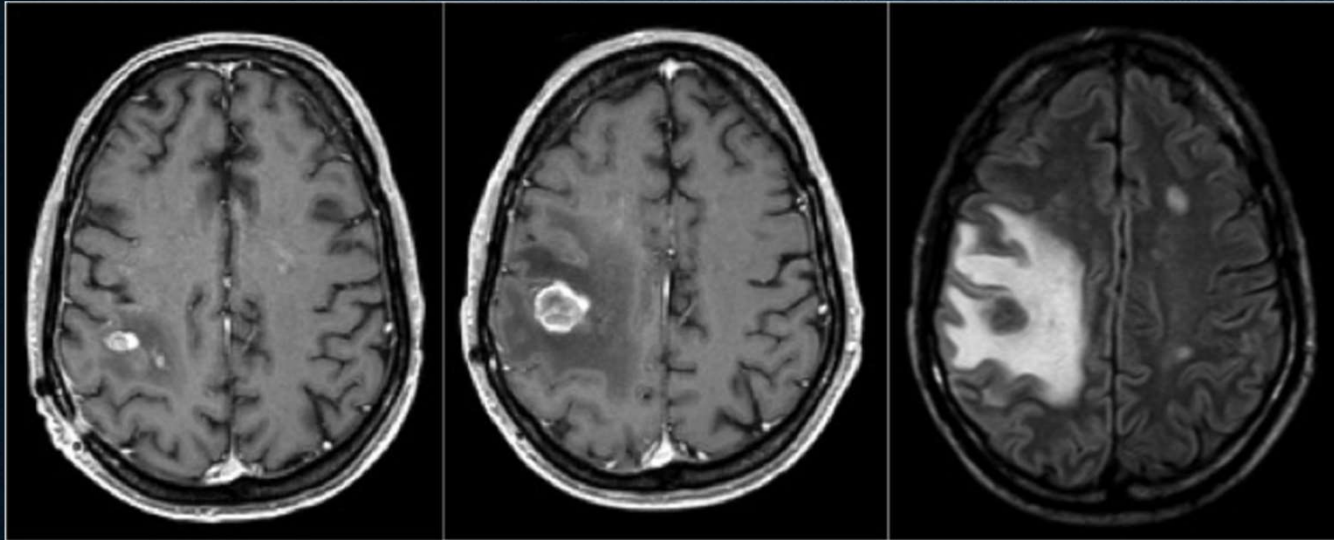
- *Radiation-induced necrosis of the white matter*
- *Radiation-induced enhancement of the white matter and cortex (swiss-chees pattern)*
- *Radiation-induced necrosis of the cranial nerves*



PROGRESJA GUZA

- Wzrost tkanki nowotworowej
- Może wystąpić w każdym czasie od zakończenia leczenia
- W MR ogniska wzmocnienia kontrastowe, które są stabilne lub zwiększają się w kolejnych badaniach (w przeciwieństwie do PsP), wzmocnienie podwyściółkowe , wzmocnienie ciała modzelowatego, liczne ogniska wzmocnienia, przekraczanie linii środkowej

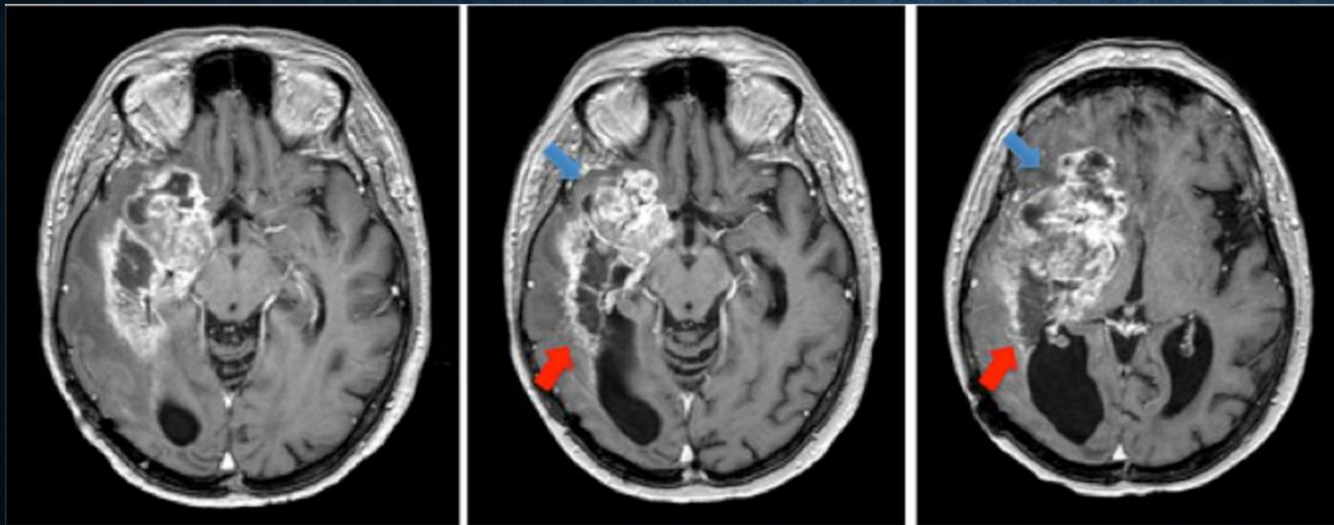
Osteteczna diagnoza - biopsja mózgu (ryzyko powikłań)



Progresja guza

pacjent po resekcji przerzutu raka płuca, progresja po 3 miesiącach

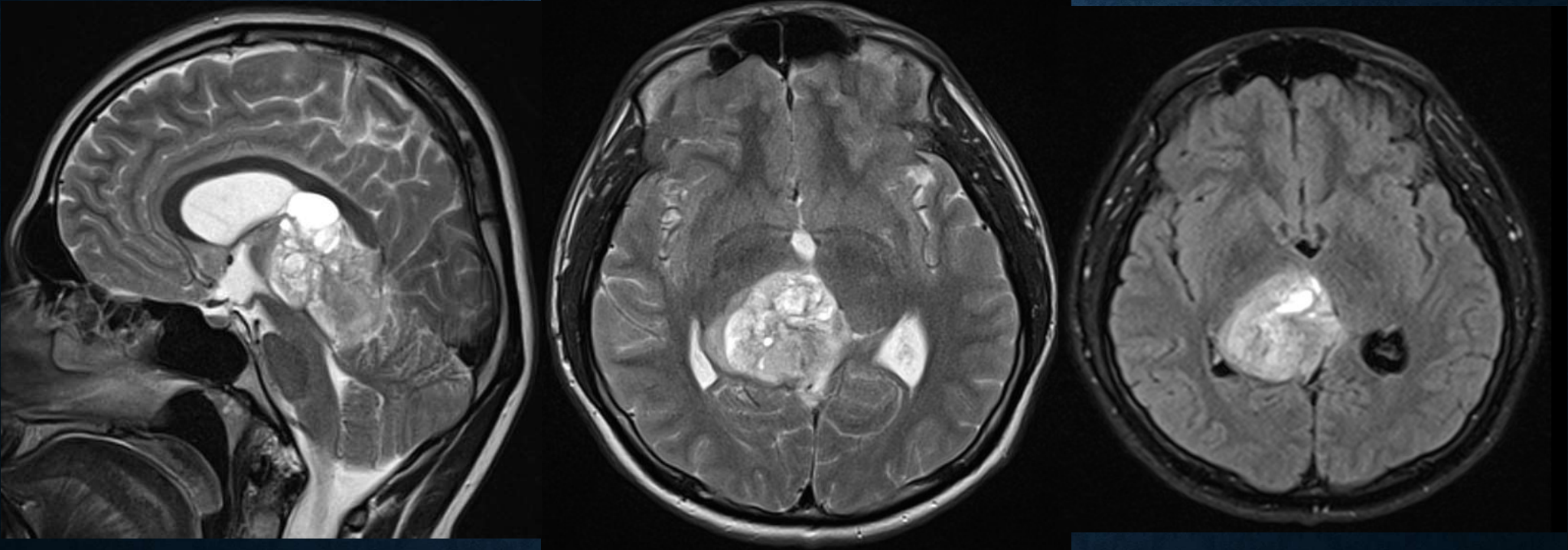
Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Madrid/ES



Progresja guza + martwica popromienna

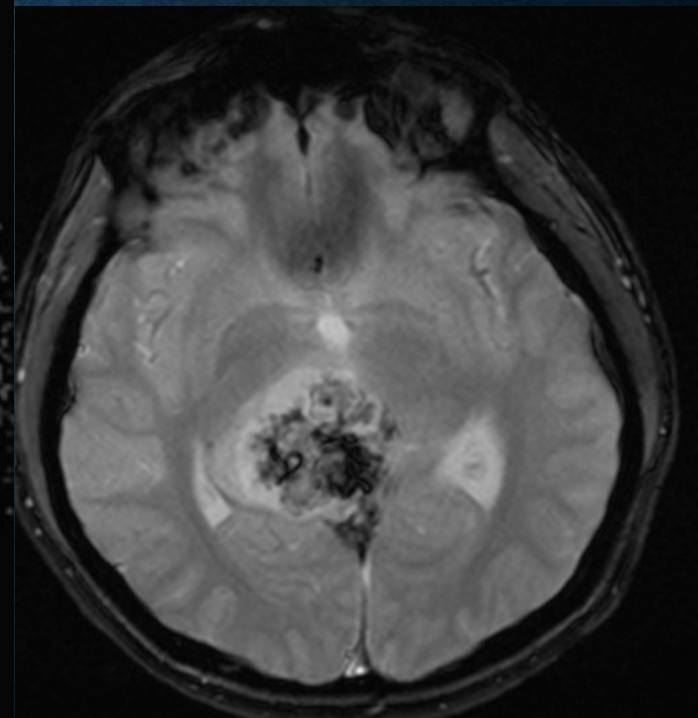
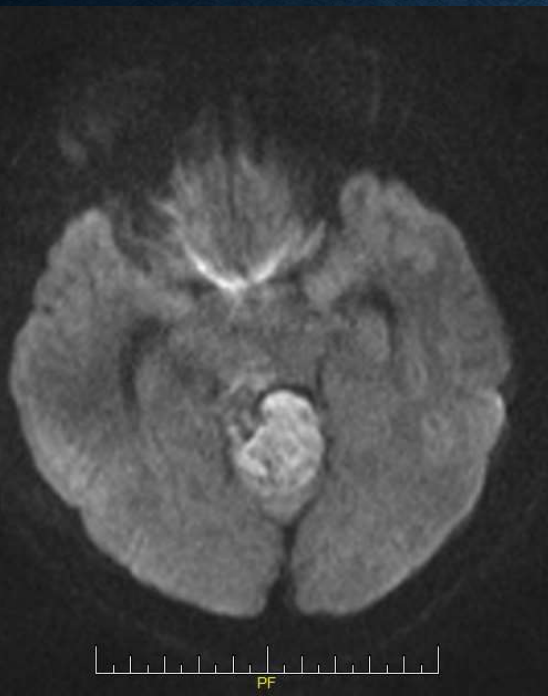
pacjent z GBM

08.2014



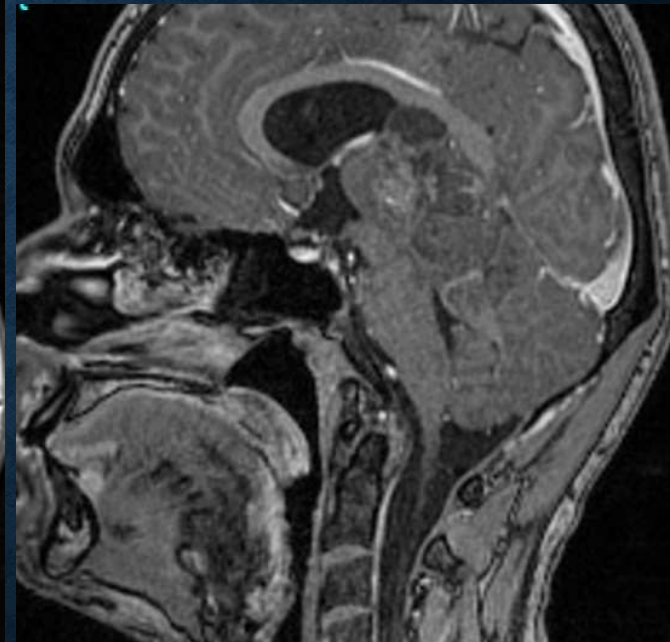
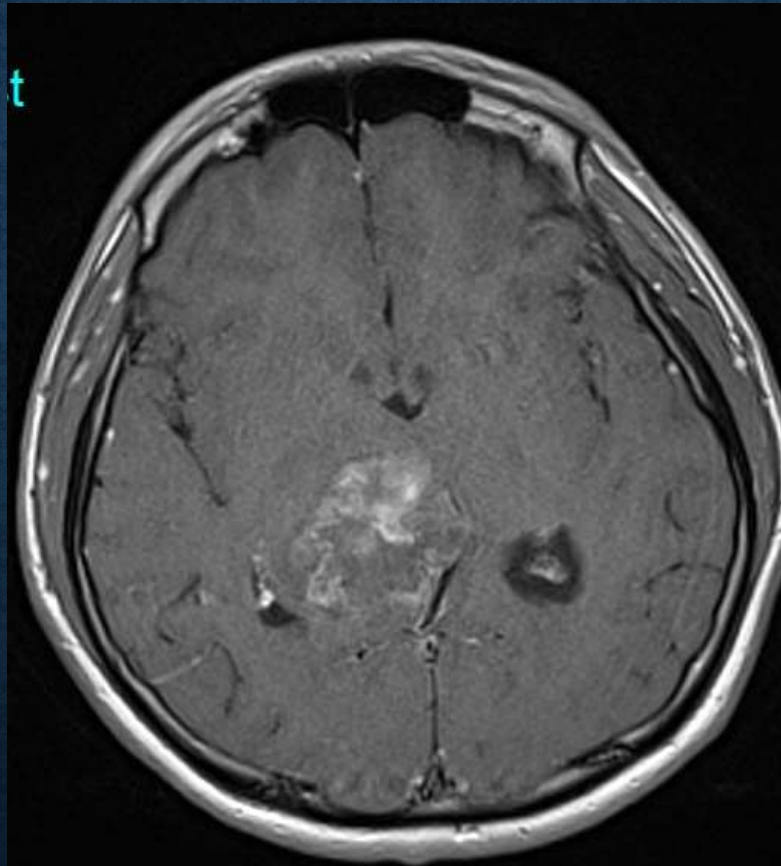
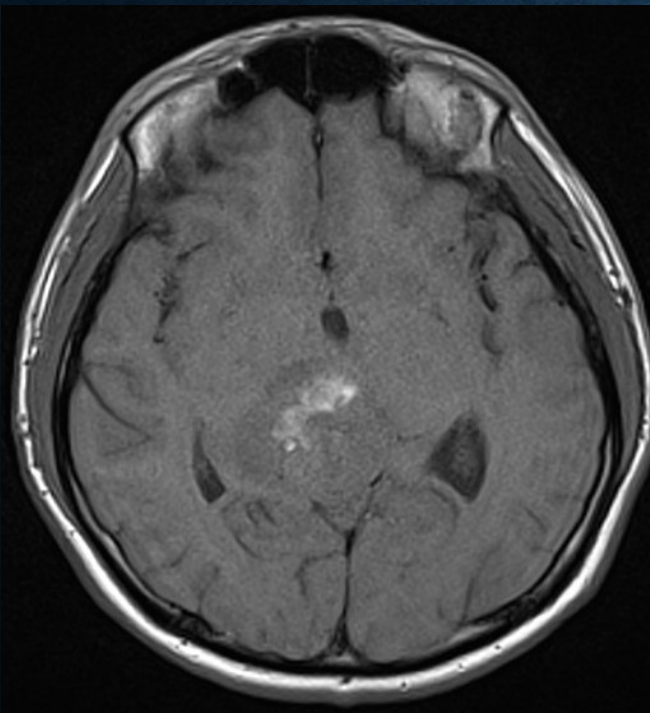
Pacjent P.M.
1.23

08.2014

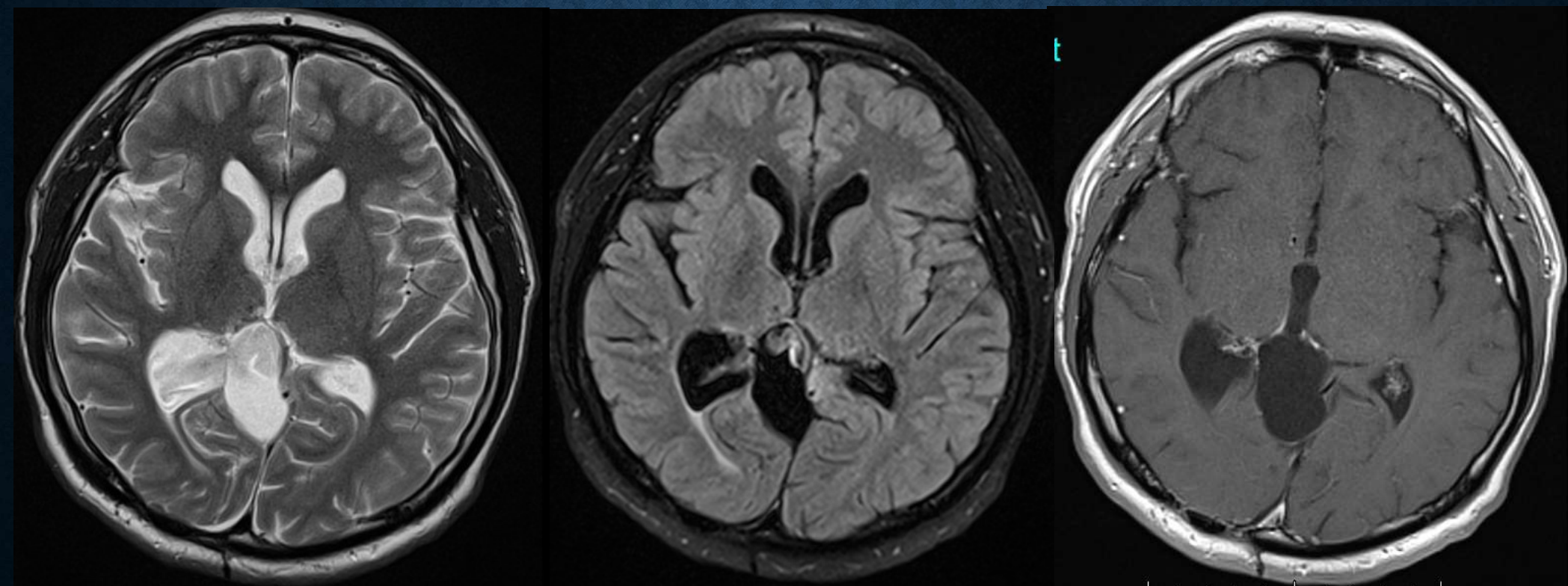


GBM

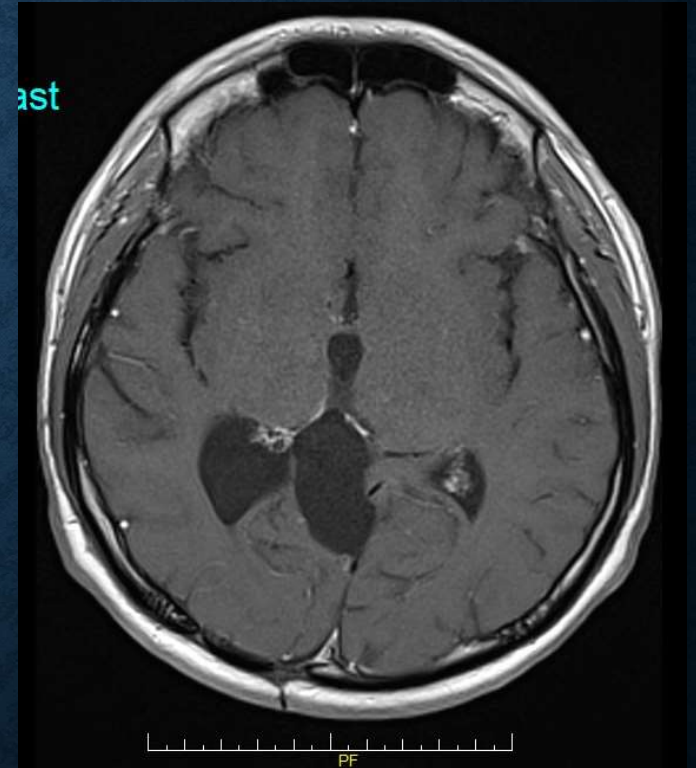
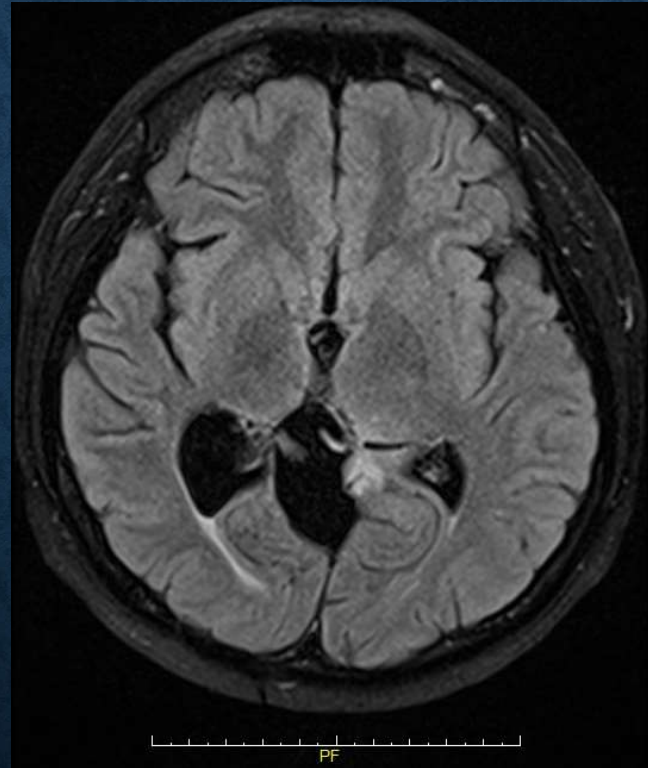
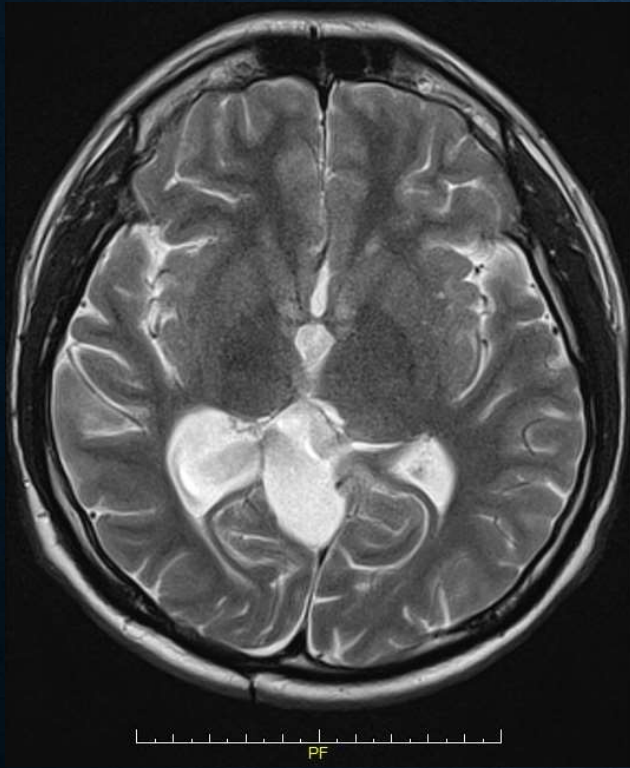
08.2014



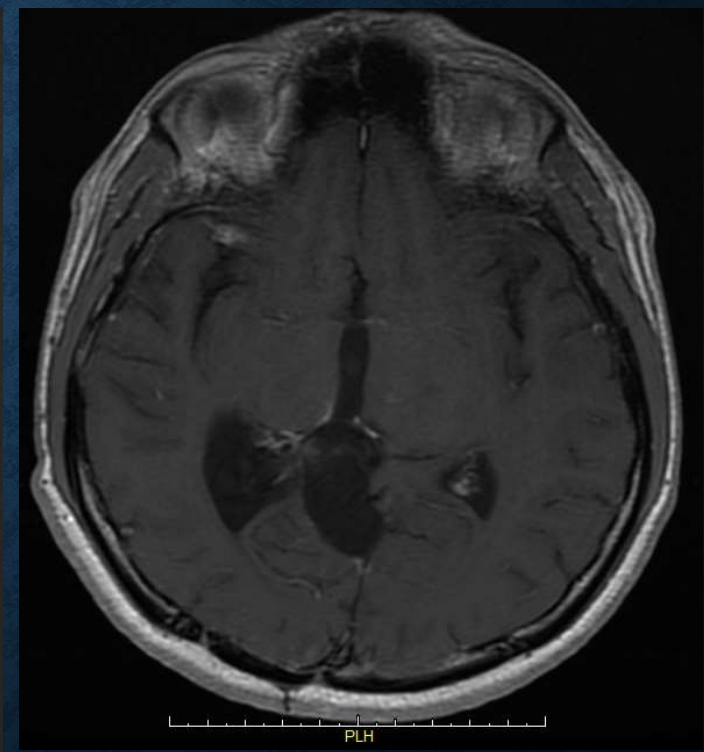
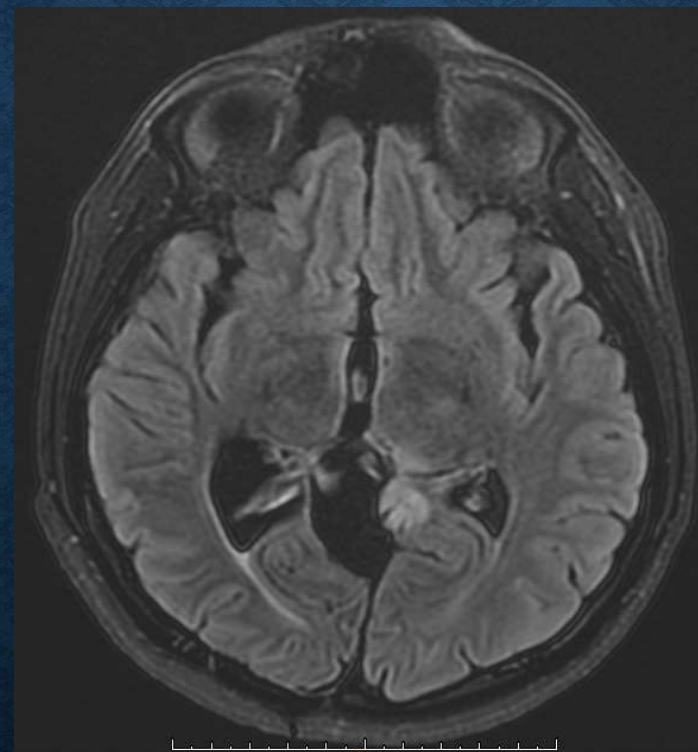
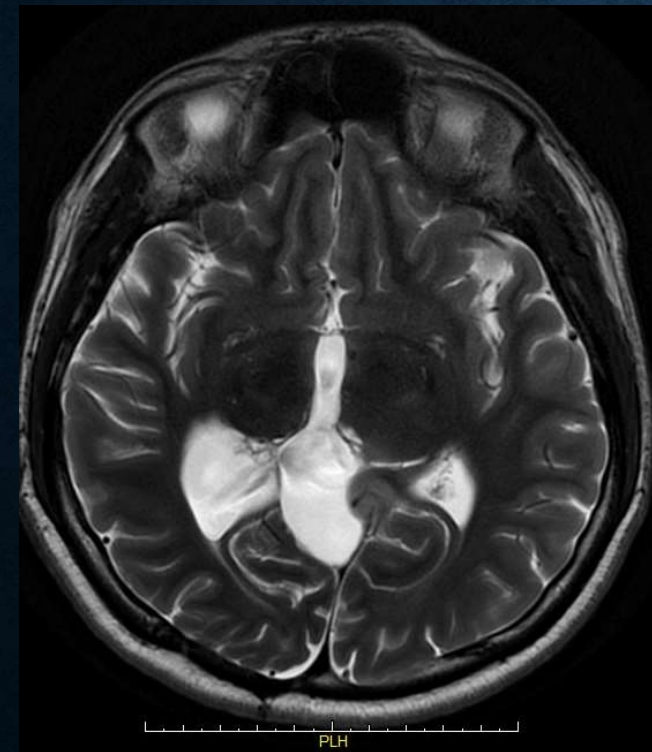
12.2017



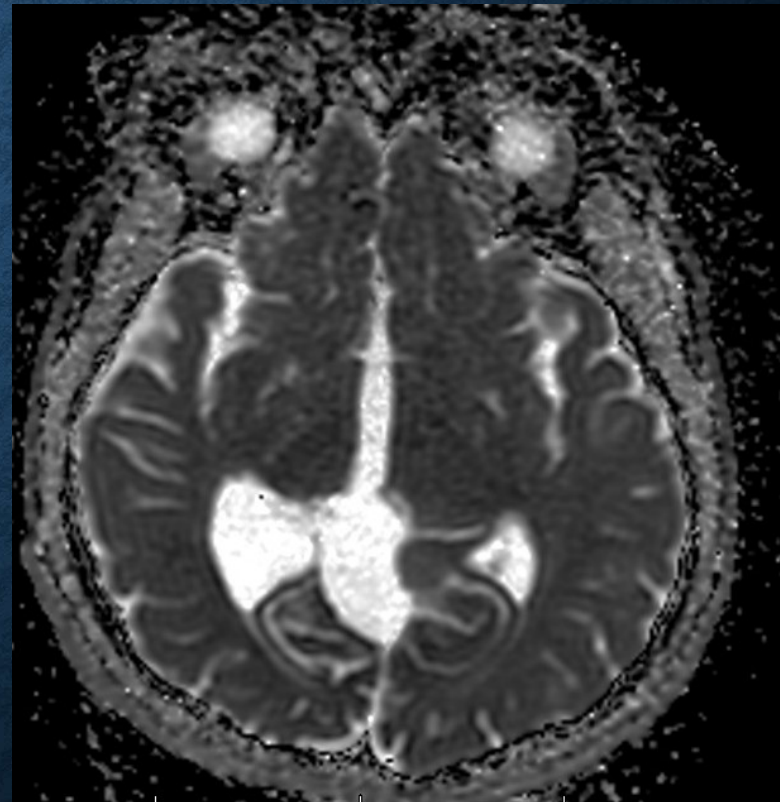
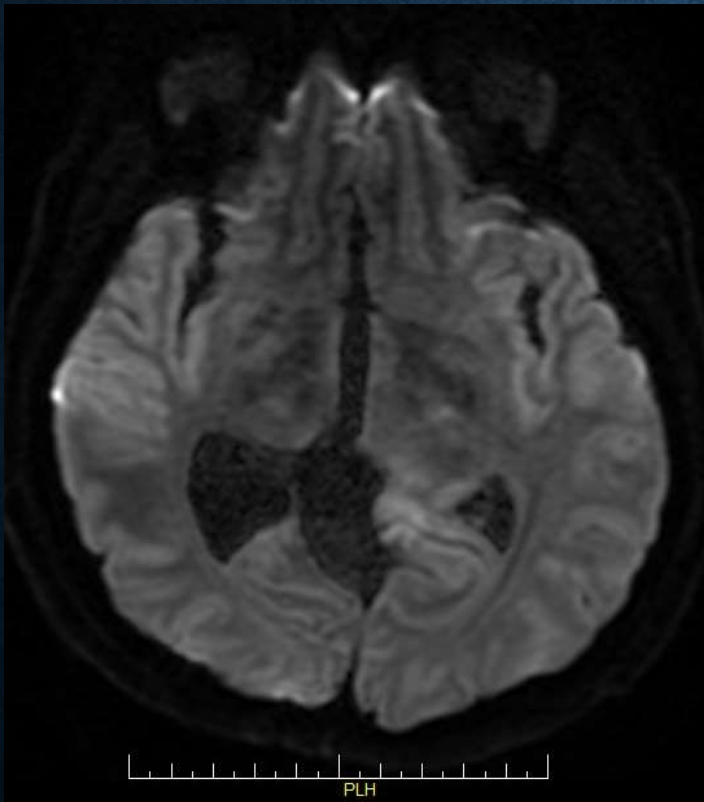
04.2018



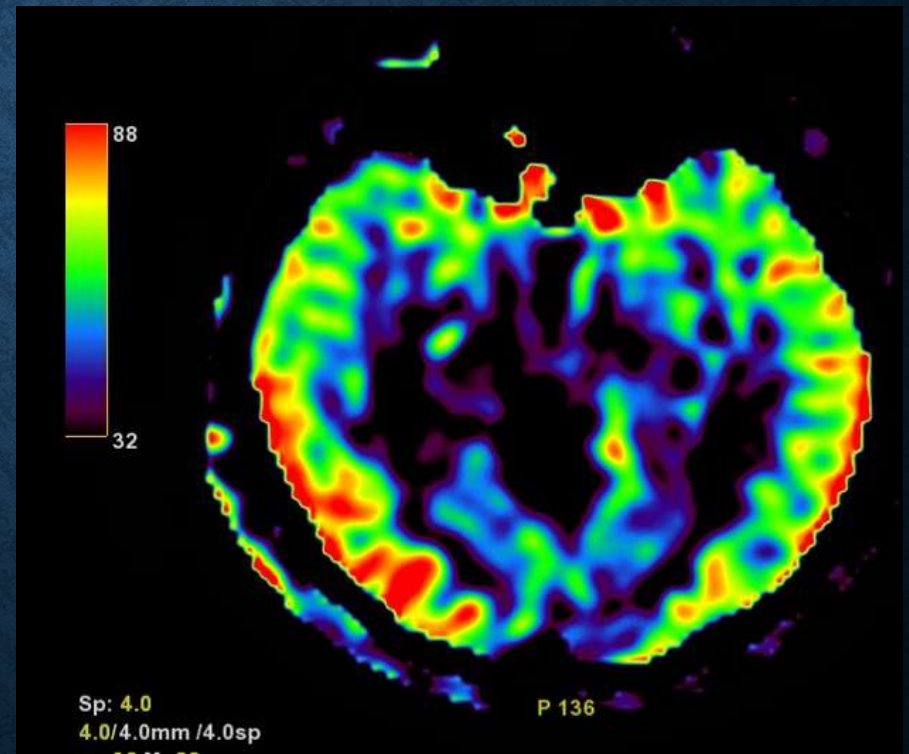
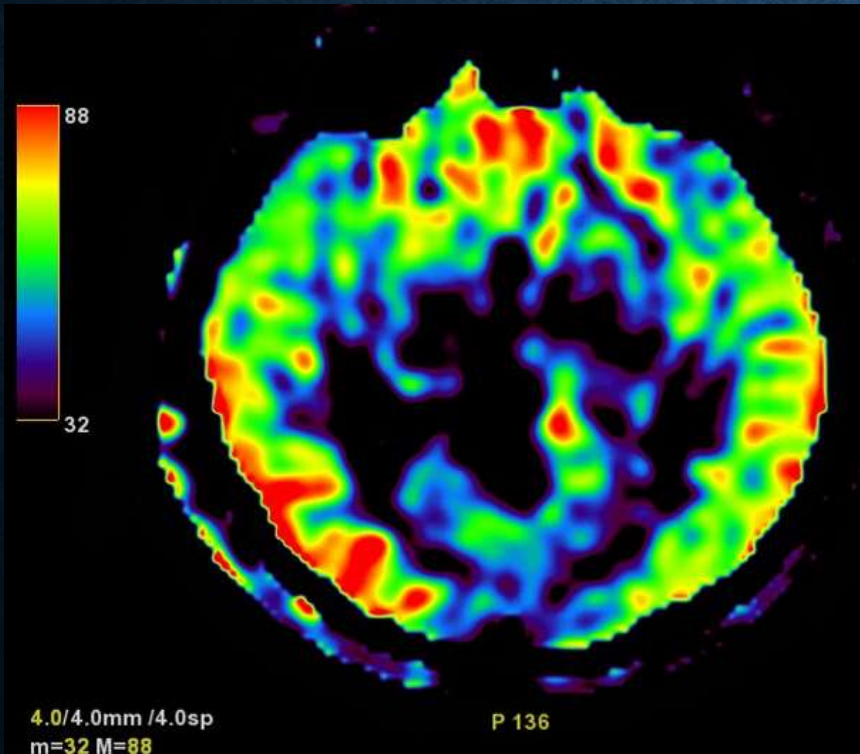
10.2018



10.2018

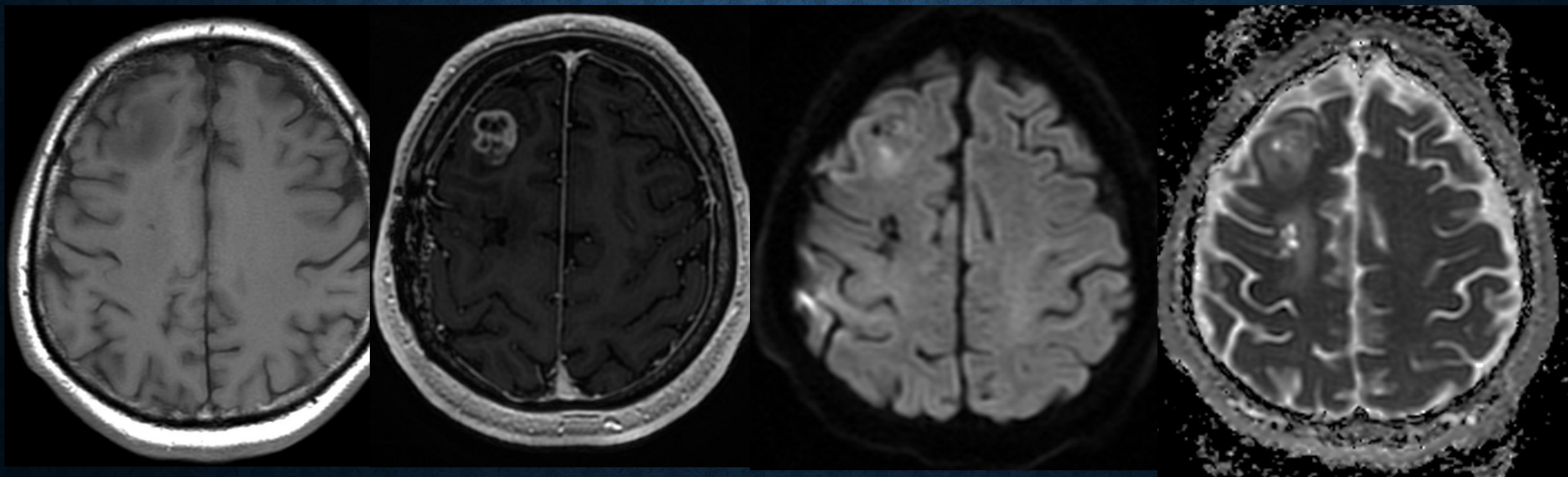


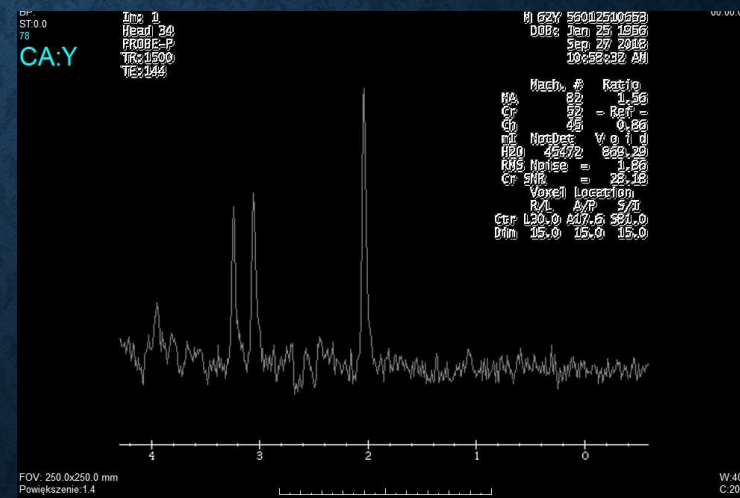
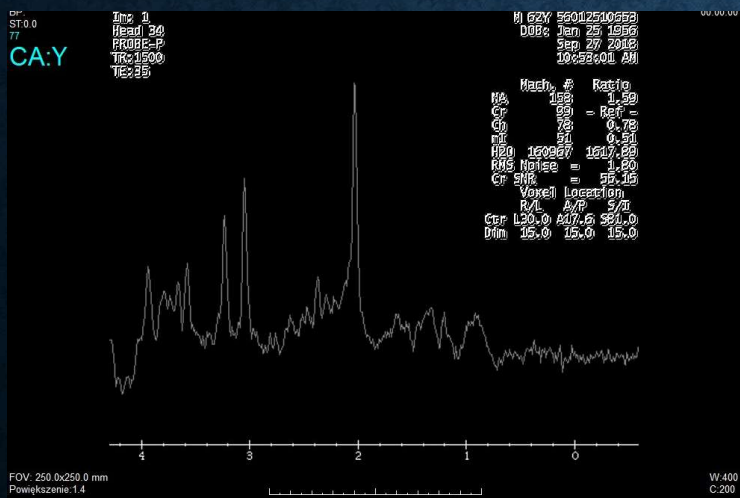
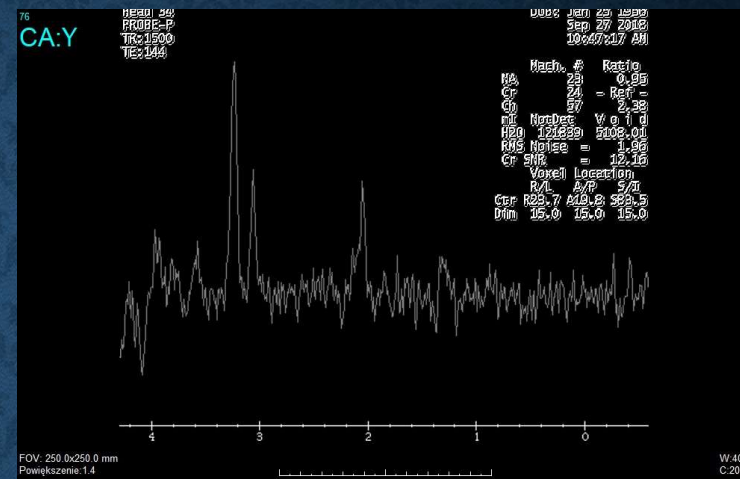
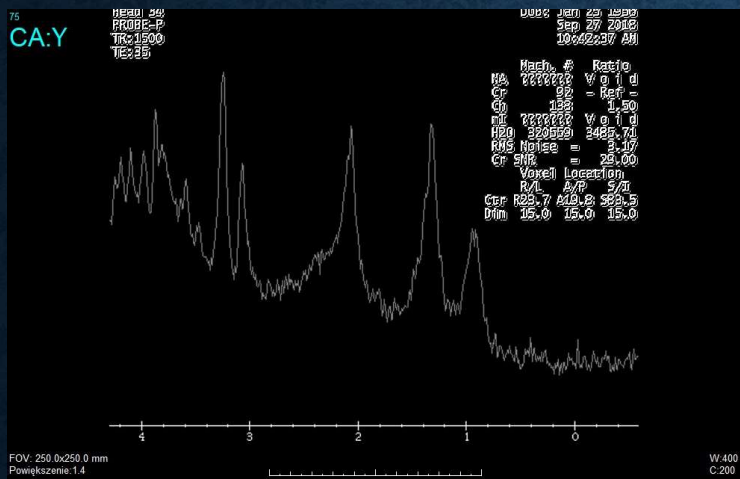
10.2018



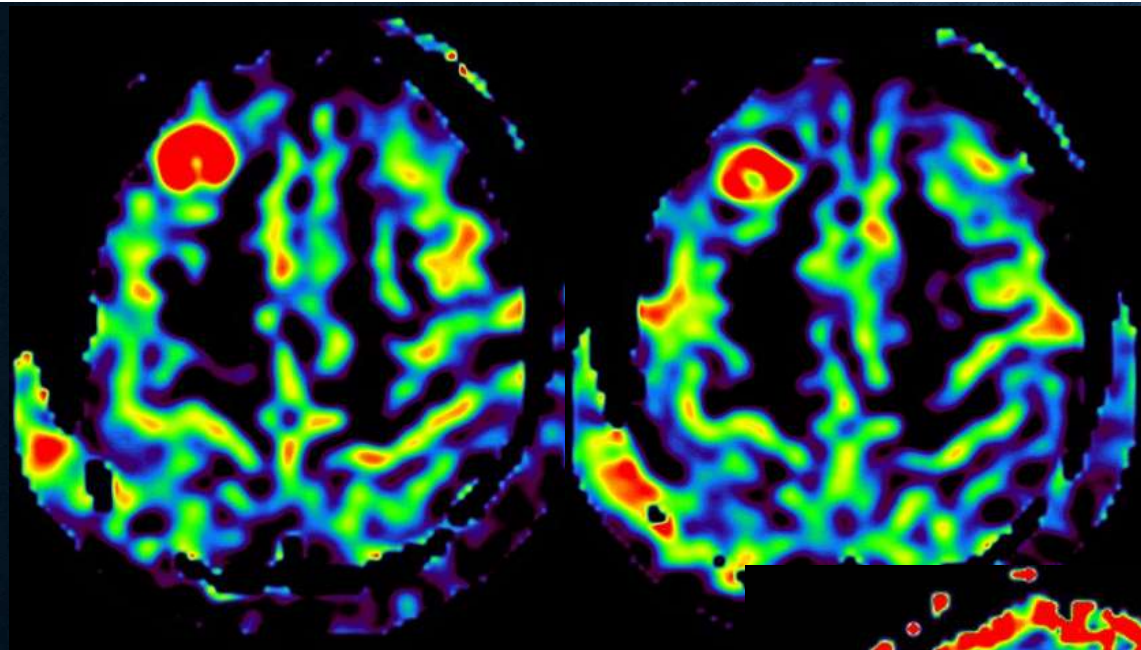
Pacjent Ch.J.

Lat 62, po resekcji złośliwego glejaka z następową radioterapią zakończoną przed rokiem

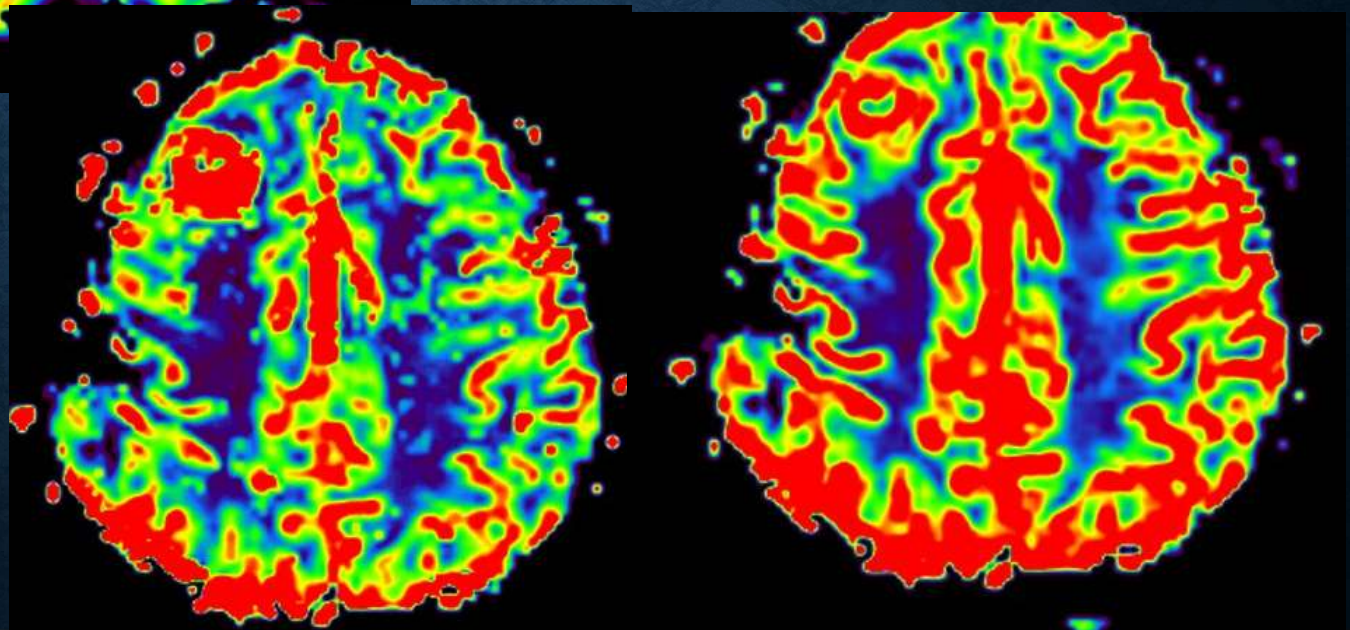




CBF



rCBV



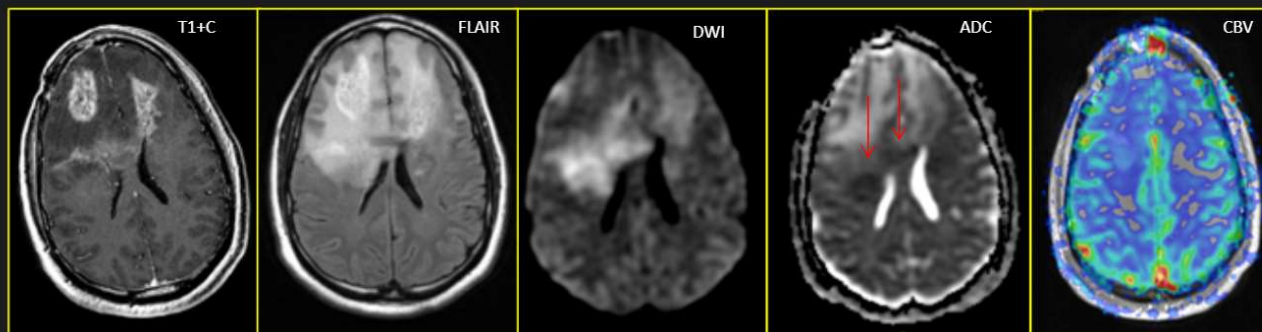
PSEUDOODPOWIEDŹ

- Po leczeniu środkami antyangiogennymi (Bewacizumab -Avastin)
- „Stabilizuje” unaczynienie guza i barierę krew – mózg, ale może stymulować inne szlaki rozsiewu nowotworu
- W MR szybka poprawa w postaci zmniejszenia się obszarów wzmocnienia kontrastowego (nawet w kilka godzin po rozpoczęciu leczenia do 18 dni), wtórnie do normalizacji bariery krew - mózg, paradoksalne zwiększenie się obszarów hiperintensywnych w T2 i FLAIR

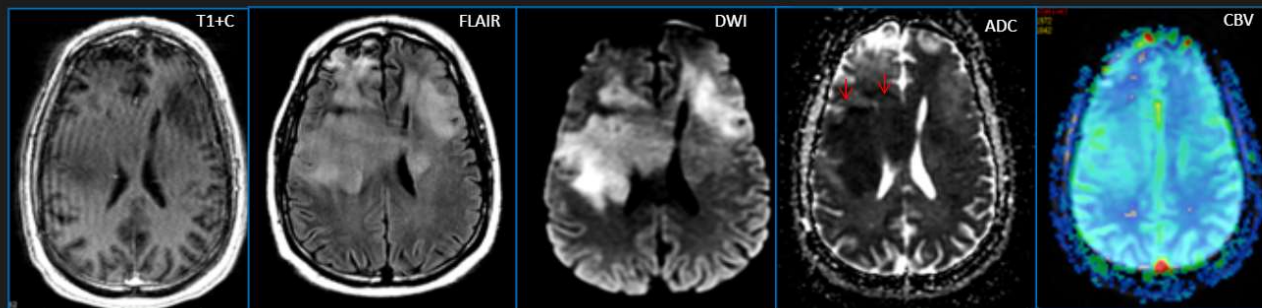
Poprawia objawy związane z efektem masy i jakość życia, ale nie wpływa na przeżycie

PSUEUDOODPOWIEDŹ

Baseline recurrent GBM: Bifrontal enhancing tumor with extensive FLAIR hyperintensity, small focal areas of restricted diffusion (↑), and no significant increased perfusion.



2 months after Avastin: Resolution of enhancement with worsening areas of restricted diffusion (↑).



Treatment-Related MR Imaging Findings in Patients with Glioma after Radiotherapy and Chemotherapy

Baylor
College of
Medicine

Xiao Li, MD (xiaol@bcm.edu)

Fanny Morón, MD

Baylor College of Medicine, Houston, Texas

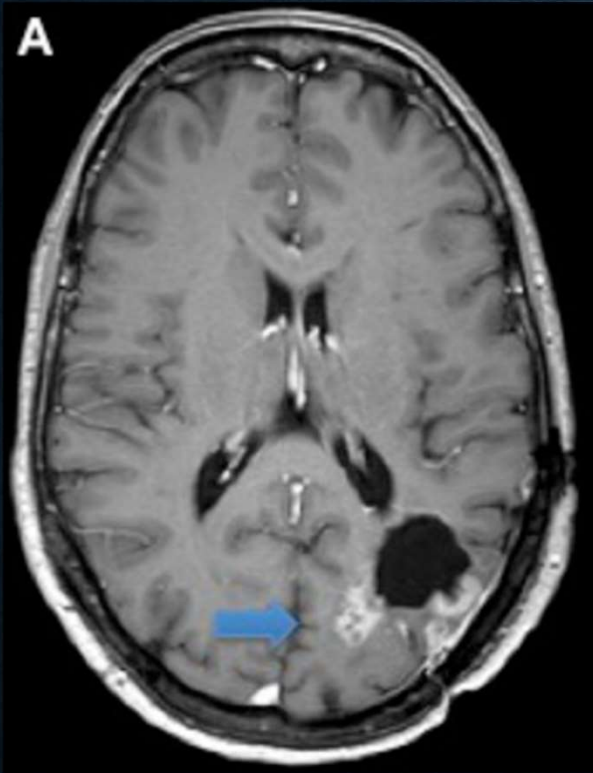
DIAGNOSTYKA ZMIAN POPROMIENNYCH

MR jest metodą z wyboru

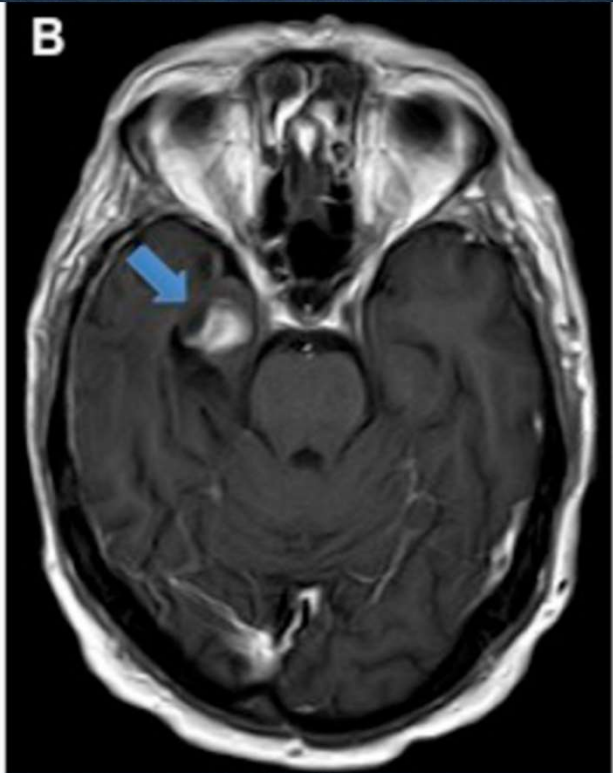
Psudoprogresja, martwica popromienna i rzeczywista progresja guza

wspólne cechy charakterystyczne w standardowych sekwencjach MRI

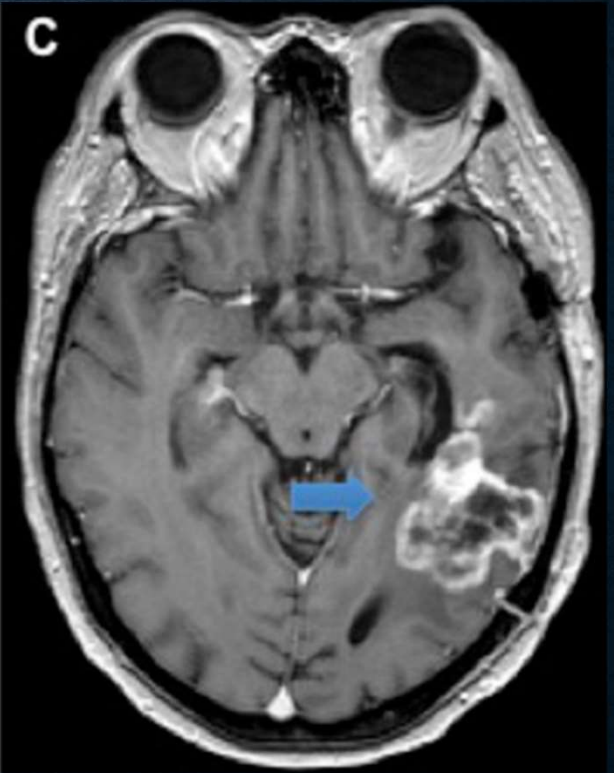
- Hiperintensywność w obrazowaniu T2W i FLAIR.
- Silne, często niejednorodne wzmocnienie kontrastu z efektem masowym z / bez pojawienia się nowych wzmacniających zmian.



Progresja guza



Pseudoprogresja



Martwica popromienna

References: Hospital General Universitario Gregorio Marañon - Madrid/ES

| | DWI | MRS | PWI |
|-----------------------------|---|--|--|
| Progresja rzekoma | Nie ma ograniczenia dyfuzji Możliwy wzrost ADC wskutek obrzęku | Brak jednoznacznych cech | Bez wzrostu rCBV i rCBF Max CBV < 1 |
| Odpowiedź rzekoma | Możliwe ograniczenie dyfuzji (jeśli jest progresja guza, który nie wzmacnia się kontrastem) | Obniżony pik NAA, podwyższony stosunek Chol/Cr (jeśli jest progresja guza) | Bez wzrostu rCBV i rCBF |
| Martwica popromienna | Nie ma ograniczenia dyfuzji Możliwy wzrost ADC wskutek obrzęku | Wzrost piku Lip i Lac, Możliwy wzrost Chol we wczesnej martwicy, Brak NAA | Bez wzrostu rCBV i rCBF Max CBV < 1 |
| Progresja | Ograniczenie dyfuzji na mapach ADC | Podwyższona cholina, Podwyższony stosunek Chol/Cr (jeśli jest progresja guza), Obniżony pik NAA, | Wzrost rCBV i rCBF Max CBV > 1.25-1.35 PSR(Percentage Signal Recovery) < 90% |

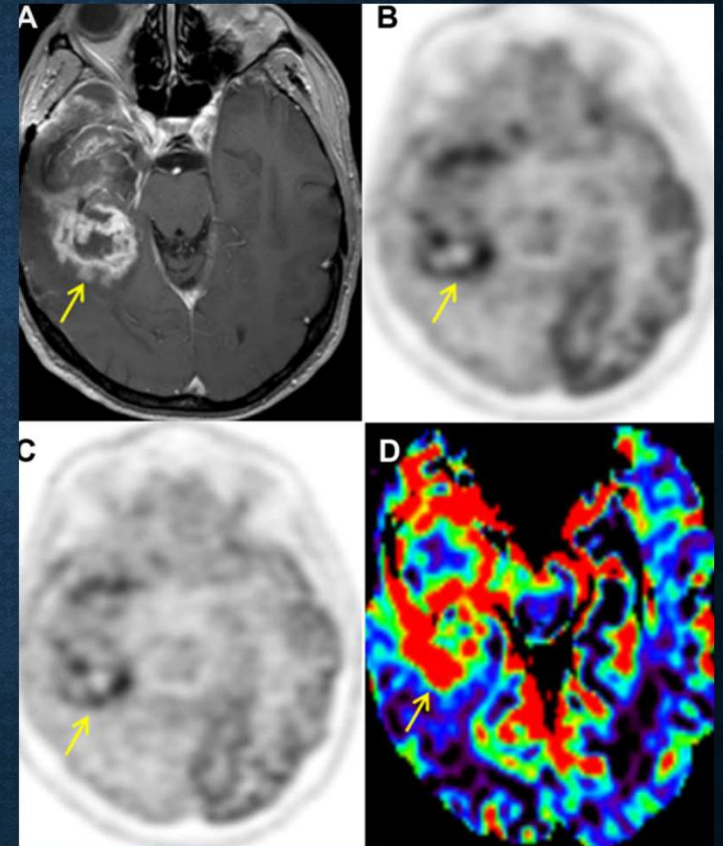
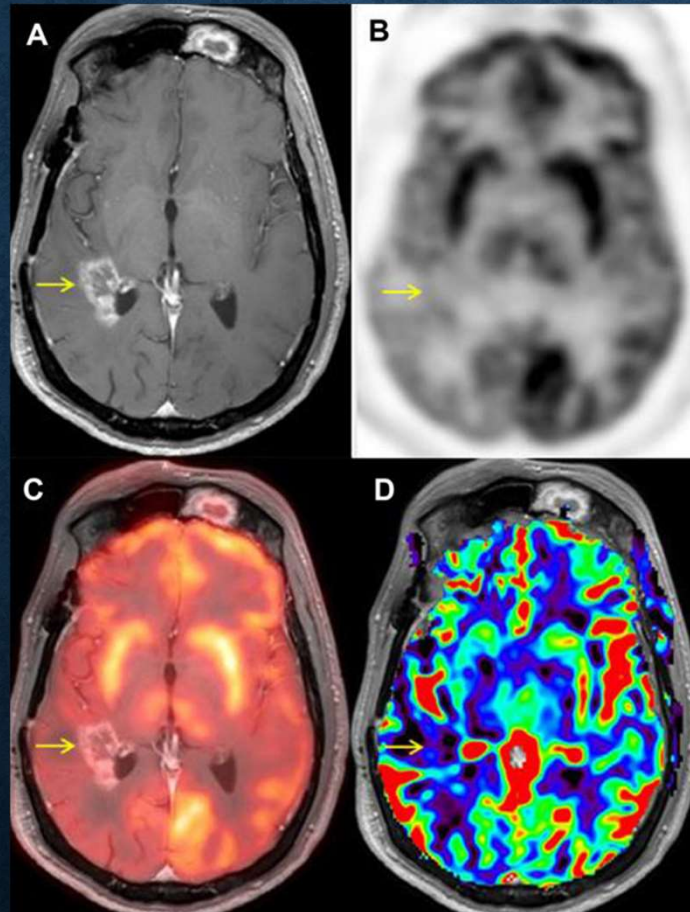
E2
E3
E4
E5

Slide 44

- E2** szybko rosnące guzy mogą przerodzić się w martwicę,
Edyta; 24.10.2018
- E3** Artefakty od materiałów metalicznych w polu operacyjnym mogą utrudniać ocenę
Edyta; 24.10.2018
- E4** także przerzuty melanoma mogą zaburzać interpretację obrazu
Edyta; 24.10.2018
- E5** przy współistnieniu dwóch rodzajów zmian : martwicy i wznowy guza DWI, MRS, PWI nie jest jednoznaczne
Edyta; 24.10.2018

FDG-PET

Martwica promieniowa jest zwykle hipometaboliczna



Guz jest hipermetaboliczny

Role of FDG-PET/MRI, FDG-PET/CT, and Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in Differentiating Radiation Necrosis from Tumor Recurrence in Glioblastomas
Mojgan Hojjati, Chaitra Badve, Vasant Garg, Curtis Tatsuoka, Lisa Rogers, Andrew Sloan, Peter Faulhaber, Pablo R. Ros, Leo J. Wolansky *J Neuroimaging* 2018;28:118-125.

| Parameter | Pseudoprogression | Treatment effect after radiosurgery | Radionecrosis | Tumor progression |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| Time to onset | 2–6 months after RT | 3–12 months after RT | 6–12 months after RT (but can be decades) | Any |
| Characteristic imaging appearance | Contrast enhancement with FLAIR hyperintensity | Contrast enhancement with FLAIR hyperintensity | Contrast enhancement with FLAIR hyperintensity; ‘soap bubble’ or ‘Swiss cheese’ sign | Contrast enhancement with FLAIR hyperintensity |
| Treatment | Observation with close follow-up | Observation with close follow-up | Steroids, bevacizumab, surgical resection | Tumor-directed therapy |
| Usually symptomatic? | No | No | Yes | Yes |
| MRI spectroscopy | Not clearly radionecrosis or tumor progression | Not clearly radionecrosis or tumor progression | Relatively less choline | Relatively less NAA and creatine; more choline and lactate |
| Diffusion weighted imaging | Not clearly radionecrosis or tumor progression | Not clearly radionecrosis or tumor progression | Less restricted diffusion (lower signal) | More restricted diffusion (higher signal) |
| Dynamic contrast imaging | Relatively low mean cerebral blood volume compared with true tumor progression | Relatively low mean cerebral blood volume compared with true tumor progression | Relatively low mean cerebral blood volume compared with true tumor progression | Relatively high mean cerebral blood volume |

RANO RESPONSE ASSESSMENT IN NEURO-ONCOLOGY CRITERIA

| | Complete Response | Partial Response | Stable Disease | Progression |
|--|--|---|---|---|
| Enhancing disease | Disappearance of all enhancing disease sustained for > 4 weeks | >50% decrease in measurable enhancing lesions sustained > 4 weeks | Does not qualify for complete response, partial response or progression | 25% or more increase in enhancing lesions |
| Non-enhancing disease T2/Flair lesions | Stable/improved | | Stable | Increase |
| New lesions | No new lesions | | | Present |
| Clinical Features | Stable or reduced corticosteroids (compared to baseline) clinically stable or improved | | | Clinical deterioration |

- E6** published in 2010 1, are used to assess response to first-line treatment of glioblastoma (as well as lower grade astrocytoma 3)
Edyta; 24.10.2018

ZMIANY INDUKOWANE RADIOTERAPIĄ

- **Oponiaki**
- **Malformacje naczyniowe**
 - naczylniaki jamiste
 - telangiektazje
- **Mikrokrwawienia**

OPONIAKI

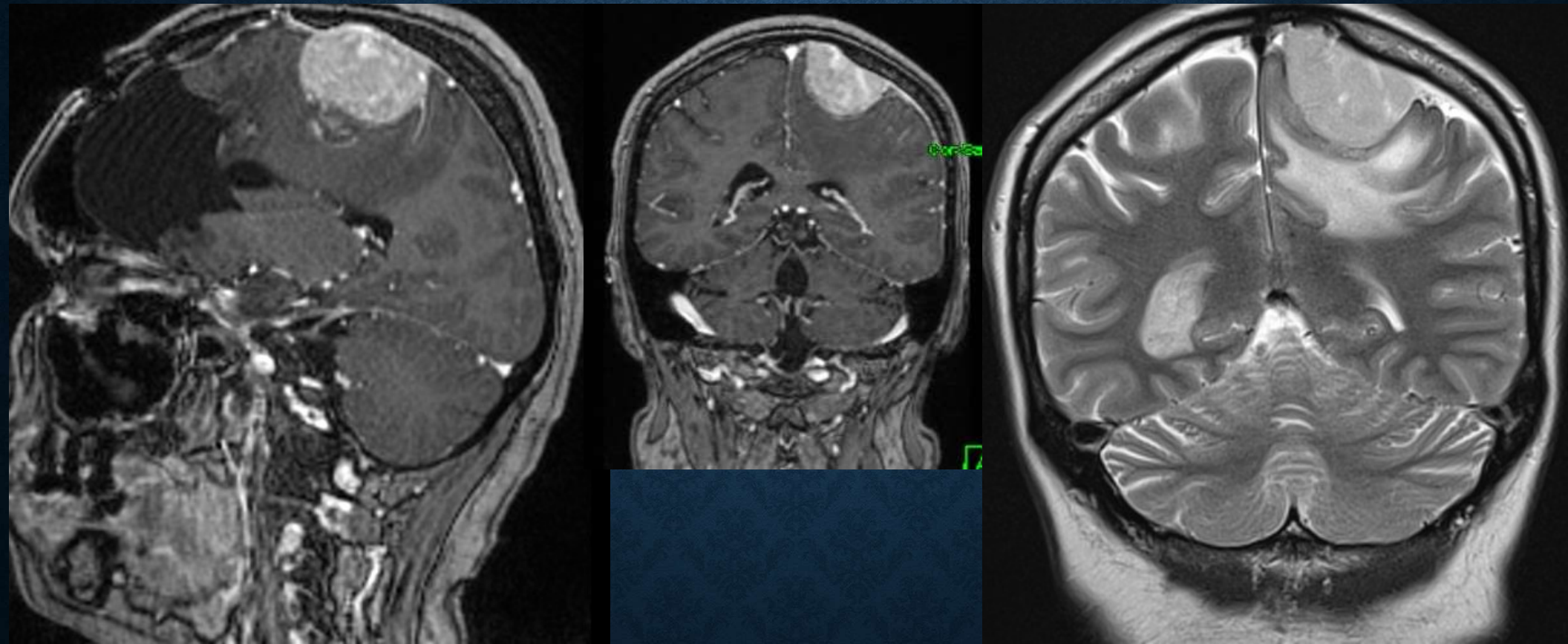
Najczęstszy nowotwór CSN indukowany promieniowaniem jonizującym

- Nawet małe dawki zwiększają ryzyko wystąpienia
- Wzrost ryzyka ze wzrostem dawki
- Zwykle mnogie, atypowe i anaplastyczne

W młodszym wieku w porównaniu do tych występujących spontanicznie

Pacjentka C.J.

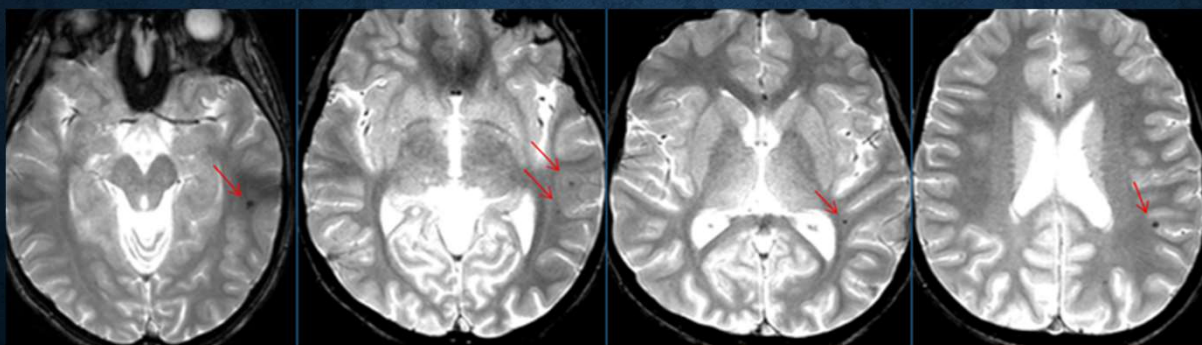
l. 39, po operacji gwiazdki anaplastycznego 4 lata temu i rtg terapii



MALFORMACJE NACZYNIOWE

- Mechanizm: wzrost przepuszczalności naczyń włosniczkowych, poszerzenie, następnie niedrożności, udary, zmiany proliferacyjne
- Naczyniaki włosniczkowe 3-9 mcy po napromienianiu
- Naczyniaki jamiste kilka lata po napromienianiu
- **Obraz MR typowy**

MIKROKRWAWIENIA



DO ZAPAMIĘTANIA

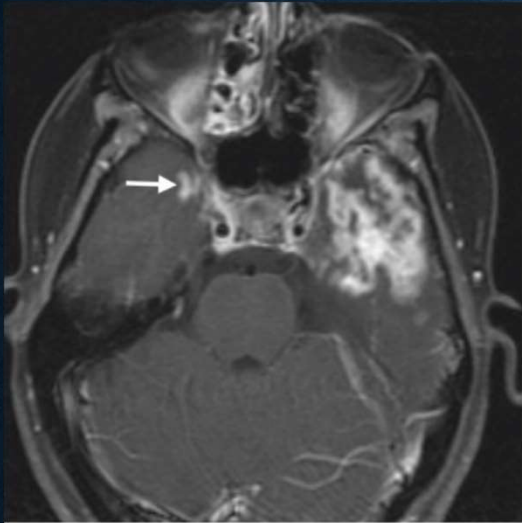
1. Nie zawsze wzmocnienie kontrastowe oznacza progresję guza
(pseudoprogresja, martwica popromienna)
2. Regresja wzmocnienia nie zawsze oznacza regresję guza
(psudoodpowiedź)
3. Ważne : informacje na temat sposobu leczenia !!!



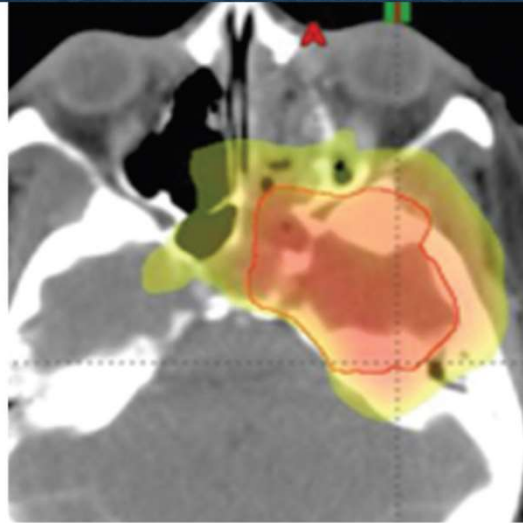
Dziękuję

SPEKTROSKOPIA MR

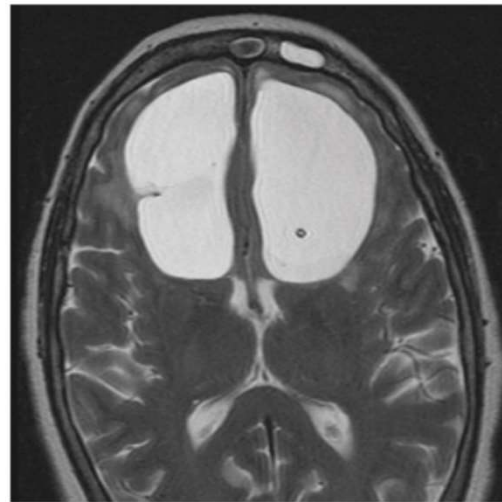
PERFUZJA MR



4a.



4b.



5.

in a patient with a history of
T1-weighted MR image shows a
temporal lobe. **(b)** Radiation
necrosis lesion. Review of the
lesion (outlined in red) included the left
temporal lobe. **(5)** Axial
T2-weighted MR image for nasal carcinoma shows
radiation necrosis.

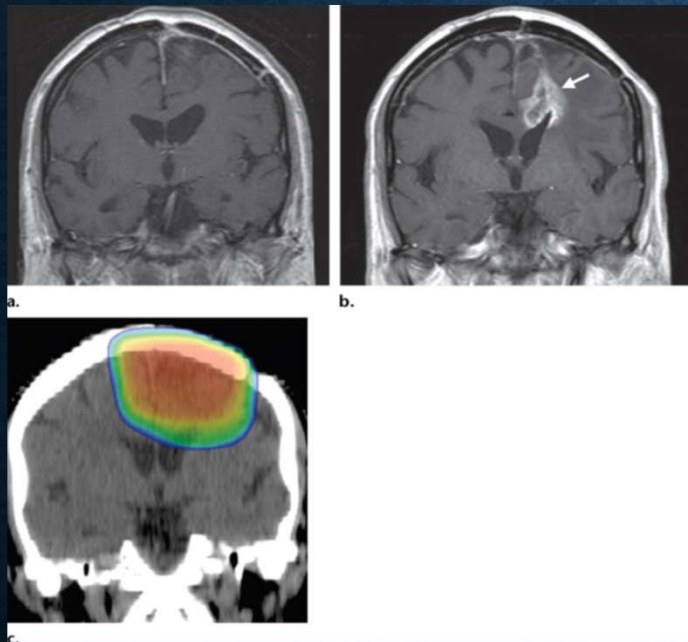


Figure 6. (a) Coronal postcontrast T1-weighted MR image obtained after resection of an atypical left frontal meningioma shows no residual enhancement. The patient underwent radiation therapy. (b) Coronal postcontrast T1-weighted MR image obtained 16 months later shows a new enhancing lesion (arrow) in the deep left frontal white matter with extension to the periventricular region and corpus callosum. (c) Coronal CT scan helps confirm that the abnormal area was included in the radiation port. The patient received 54 Gy to the tumor bed in the left frontoparietal region, followed by a 6-Gy boost to a reduced volume of tissue. Treatment was delivered in 2-Gy fractions. Color wash display shows dose distribution, with red, orange, yellow, green, and blue indicating progressively decreasing dose levels.

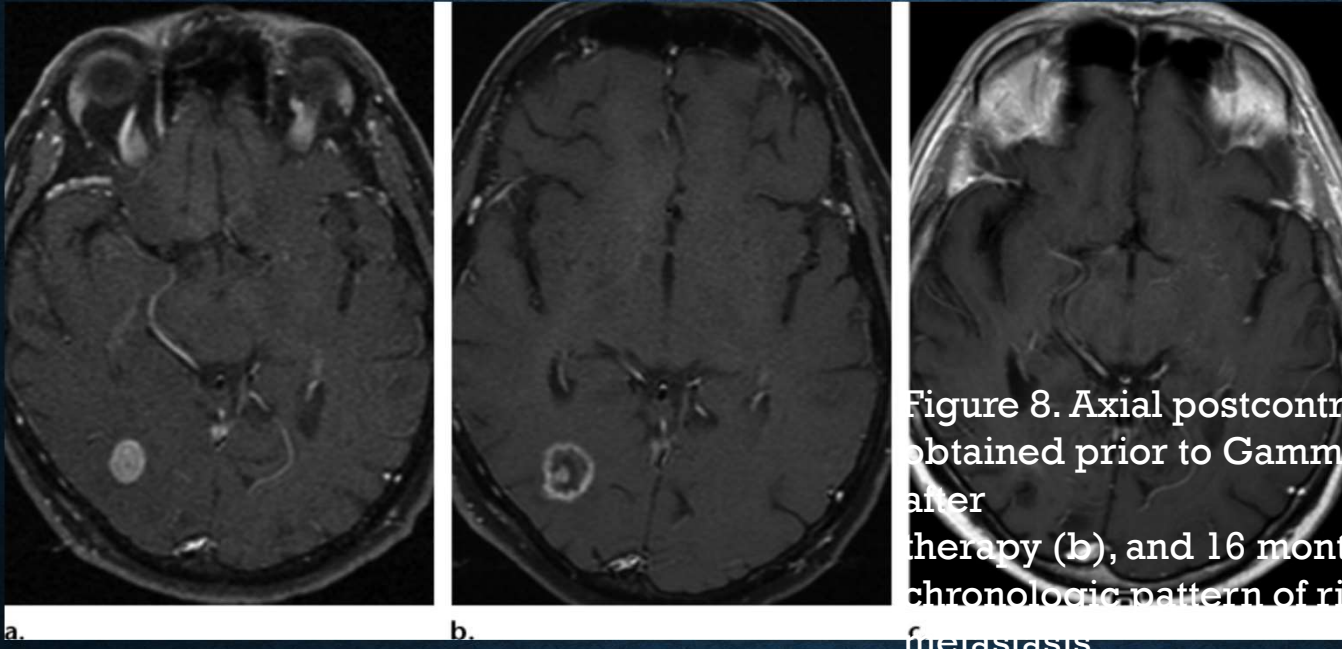


Figure 8. Axial postcontrast T1-weighted MR images obtained prior to Gamma Knife therapy (a), 4 months after therapy (b), and 16 months after therapy (c) show a chronologic pattern of right parieto-occipital brain metastasis, with a transient increase in size due to Gamma Knife therapy and resolution after a few months. The size increase tends to develop 3–12 months after Gamma Knife therapy and subsides within 5–7 months after onset.