

**MTA DOKTORA PÁLYÁZAT**

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS**

# **AZ AGYDAGANATOK KÉPFÚZIÓ VEZÉRELT BRACHYTERÁPIÁJA**

**DR. MED. HABIL. JULOW JENŐ**

**Budapest 2007**

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK</b>	<b>5</b>
1.1 Tudományos előzmények: fogalmak, történeti áttekintés, műtéteink	5
1.2 A vizsgálatok célkitűzései	9
<b>2. A BETEGEK ÉS A FELDOLGOZÁS MÓDSZEREI</b>	<b>11</b>
2.1 Craniopharyngeomás ciszták <sup>90</sup> Y kolloid besugárzásának módszere	11
2.2. <sup>125</sup> I sugárforrással történő szövetközi besugárzás módszere	14
2.2.1 Inoperabilis gliomákban	17
2.2.2 Agytörzsi tumorokban	18
2.2.3 Meningeomákban	19
2.2.4 Pinealis parenchymális daganatokban	20
2.2.5 Acusticus neurinomákban	20
2.3 A képfúziós eljárás módszere sztereotaxiás agyműtéteknél	21
2.3.1 Intraoperatív képfúzió a sugárforrások elhelyezésének ellenőrzésére	24
2.3.2 A <sup>125</sup> I brachyterápia következményeinek volumetriás vizsgálata	26
2.3.3 <sup>125</sup> I sztereotaxiás brachyterápia és a lineáris gyorsítóval végzett sugársebészeti eljárás dózis eloszlásainak és sugárbiológiai hatásosságának összehasonlítása	27
2.4 Hisztológiai elváltozások vizsgálatának módszerei	33
2.4.1 <sup>90</sup> Y szilikát kolloid besugárzás következményeinek vizsgálati módszerei cisztás craniopharyngeomákon	33
2.4.2 Késői agyi radionekrózis kialakulásának vizsgálati módszere	33
2.4.3 A mikroglia/makrofág rendszer reakcióinak vizsgáló módszerei gliomák interstitialis <sup>125</sup> I-besugárzásakor	33

<b>3. VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK</b>	<b>35</b>
3.1 Craniopharyngeomás ciszták <sup>90</sup> Y besugárzásának eredményei	35
3.2 Agydaganatok sztereotaxiás <sup>125</sup> I brachyterápiájának eredményei	46
3.2.1 Inoperabilis gliomákban	46
3.2.2 Agytörzsi tumorokban	54
3.2.3 Meningeomákban	55
3.2.4 Pinealis tumorokban	61
3.2.5 Acusticus neurinomákban	67
3.3 Képfúzió vezérelt intersticiális besugárzás eredményei	70
3.3.1 Az intersticiális besugárzás előtt végzett képfúzió jelentősége	70
3.3.2 A sugárforrások elhelyezésének ellenőrzése intraoperatív képfúzióval	71
3.3.3 Az intersticiális besugárzás után végzett képfúzió jelentősége	74
3.3.3.1 Volumetriás vizsgálatok eredményei gliomák <sup>125</sup> I brachyterápiája után	75
3.3.4 <sup>125</sup> I brachyterápiás és sztereotaxiás LINAC sugársebészeti besugárzási tervek dozimetriai összehasonlításának eredményei	78
3.4 Hisztológiai elváltozások	88
3.4.1 és 3.4.2 Az <sup>90</sup> Y kolloid besugárzás következményei. A craniopharyngeomás ciszta képződés és zsugorodás mechanizmusa	88
3.4.3 Késői radionekrózis kialakulásának vizsgálata agyi besugárzás után	90
3.4.4 A mikroglia/makrofág rendszer reakciója gliomák intersticiális <sup>125</sup> I-besugárzás után	94
3.5 Az eredmények összefoglalása a „klinikai gyakorlat” szempontjából	98
<b>4. KÖVETKEZTETÉSEK ÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK</b>	<b>99</b>
<b>5. IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>102</b>

# GYAKORIBB RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

**CRF** - craniopharyngeoma

**CCRF** - cisztás craniopharyngeoma

**<sup>90</sup>Y** – <sup>90</sup>Ittrium szilikát kolloid oldat

**<sup>125</sup>I** – <sup>125</sup>Jód sugárforrás ( „seed”, pálcika)

**II v IB** - interstitialis irradiáció v besugárzás

**ICB** – intracavitalis (üregi) besugárzás

**BT** – brachyterápia

**CI** - lefedési index

**CT** – komputertomográf

**DVH** - dózis-térfogat hisztogram

**EI** - külső térfogati index

**HI** - relatív dózis homogenitási index

**LINAC** - lineáris gyorsító

**SRS** - sztereotaxiás sugársebészet

**LQ** modell – lineáris quadratikus modell

**MRS** - MR Spektroszkópia

**FMR** - funkcionális MR

**SPECT** - single photon emission tomograph

**PET** - pozitron emissziós tomograph

**PPD** - pinealis parenchymális daganat

**PRD** - pinealis régió daganat

**PTV** – tervezési céltérfogat

**V<sub>ref</sub>** - a referenciadózis által besugarazott térfogat

**3 D** – három dimenzió

**PAS** – perjódsavas, Shiff f. mukopoliszaharid festés

**TEM** – transzmissziós elektron mikroszkóp

**HID** – high iron diamin (nyákfestés)

**VP** - ventriculo peritonealis shunt

**HDR AL** - high dose rate after loading, nagy dózisteljesítményű utántöltéses besugárzás

**LGG** - low grade glioma

**HGG** - high grade glioma

# 1. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉS

## 1.1 Tudományos előzmények: fogalmak, történeti áttekintés, műtéteink

Az ionizáló sugárzások neuro-onkológiában való alkalmazása sejtpusztító hatásukon alapszik. A sikeres kezelés azt jelenti, hogy a besugárzás után nincs észlelhető tumor, azaz klinikailag komplett remisszió alakul ki. Az ennél kedvezőtlenebb gyakorlatban képalkotó ellenőrző vizsgálatokkal kell a kiújuló burjánzást minél korábban felismerni. Értekezésünk fő célja, hogy az agydaganatok képfúziós eljárásokkal segített, brachyterápiájával kapcsolatos úttörő munkáinkat mutassa be.

A **sztereotaxiás műtéttel** az agy és a daganat képalkotó eljárásokkal megjelenített és megcélzott területeiből, vektor geometriai szabályok alapján, célzó készülék segítségével, szövettani minta vehető és oda **sugárforrás helyezhető** nagy pontossággal és kis kockázattal. A besugárzás tervezését és ellenőrzését régebben teleradiographiával, ma CT-vel és képfúzió vezérléssel, 3 D-ben végezzük. A beavatkozást helyi érzéstelenítésben történik. Másnap a beteg mobilizálható és hamarosan emittálható. A sugárforrással töltött katéterek eltávolítása még ennél is kisebb megterhelés. A sztereotaxiás műtét és besugárzás a beteg számára egy idegsebészeti műtétnél összehasonlíthatatlanul kisebb megterhelést jelent, ezért idős és rossz általános állapotú betegeken is indikálható.

A **képfúzió** a CT, MR, MRS, fMR, SPECT, PET, UH, anatómiai atlasz stb. képei közül legalább kettő, sokszor több együttes megjelenítése egy 3D-s sztereotaktikus rendszerben, mely a morfológiai és funkcionális adatok együttes megjelenítésén kívül az időbeli eltérések vizsgálatát is lehetővé teszi. Bármelyik modalításra manuálisan bevitt adatok (tumor kontúr, besugárzás tervek és az izodózis térfogatok, a normál szövetek és a kritikus szervek képi adatai) 2 és 3D- egyik vizsgálat képeiről a másikkra szabadon átvihetők. Az eljárás alkalmazható a sugárforrás behelyezése előtt, a műtét közben és a posztoperatív időszakban.

A **brachyterápia** (közel besugárzás) (brachy gör. közel) a daganatba vagy a daganat közelébe - többnyire operatív úton behelyezett - sugárforrással történő irradiáció. A radioaktív forrás behelyezése történhet magába a daganat szövetbe, ez az **interstitialis brachyterápia**. A testüregekbe vagy a daganat cisztába v. cisztáiba juttatott sugárforrások által történő sugárterápia az **intracavitális brachyterápia**. Saját gyakorlatunkban a daganat cisztájába itrium-90 szilikát kolloid oldatot (továbbiakban <sup>90</sup>Y); a daganat szövetbe katéterekben jódt-125 izotóp (továbbiakban <sup>125</sup>I) vagy Iridium-192 (<sup>192</sup>Ir)- radioizotópokat helyezünk. Ha a

sugárforrást nem vesszük ki a daganatból **permanens**, ha megadott idő után onnan eltávolítjuk **időleges (temporary)** besugárzásról van szó.

Az eljárásnak az a legfőbb előnye, hogy az ép agyszövetet a sugárzástól megkíméli, ugyanis sugárzás intenzitásának a távolság négyzetével arányos csökkenése következtében a sugárforrás környezetében a dózis grádiens (fall off) meredek. A magas dózisértékek a tumor közelében találhatóak, az alacsonyabb dózisek pedig attól távolabb, a normális szövetekben. Az eljárás további előnye, hogy a biopszia és az utána végzett szövettani vizsgálattal egy ülésben elvégezhető és olcsó. Az interstitialis besugárzással agyanakkor nem lehet homogén dózisviszonyokat kialakítani.

A brachyterápiának, a különböző dózisteljesítmények alapján több lehetséges módszere ismert. A **HDR**-(high dose rate) kezelésnél a dózis teljesítmény 1-2 Gy/min és a besugárzás egy óránál rövidebb ideig tart. A **LDR**- (low dose rate) sugárzás 0.3-0.6 Gy/min dózis teljesítménnyel, napokig, néha hetekig tartó, a **VLDR-BT** (very low dose rate brachyterápia) 0,05-0,1 Gy/min dózissal 1,5-2,5 hónapig tartó sugárkezelést jelent.

A **konformalitás** azt jelenti, hogy a meghatározott izodózis térfogat 3D-ben mennyire illeszkedik a céltérfogathoz. A konformalitás a sugárforrás geometriájának és a besugárzás idejének változtatásával biztosítható.

A sztereotaxiás sebészet és a szövetközi besugárzás történeti áttekintését az 1 és 2. táblázatban foglaljuk össze.

Amióta Mundinger, Talairach és Szikla bevezették az agydaganatok kezelésében a CT vezérelt IBT alkalmazását, több, forradalmian új képalkotási eljárás született (MRI, PET), mely elősegítette a szövetközi besugárzás tökéletesítését. A digitális képalkotó eljárások és a sztereotaxiás rendszerek integrálása lehetővé tette a sugárforrásoknak a LINAC és a gamma kés pontosságával vetekedő elhelyezését a céltérfogatba. Értekezésem ilyen irányú nemzetközileg is elsőként végzett tevékenységünket mutatja be.

**1. táblázat. A sztereotaxiás sebészet történetének mérföldkövei**

Szerzők	Eredmény	Mikor	Hivatkozás
Descartes	a tér pontjainak háromdimenziós (3D) matematikai lokalizálása	17. század	23
Horsley és Clarke	az első állatkísérlet sztereotaxiás célzókészülék segítségével	1907	24
Mussen	emberre tervezett, de nem használt sztereotaxiás célzókészülék megépítése	1918	25
Spiegel és Wycis	emberen végzett sztereotaxiás sebészeti beavatkozás, PEG segítségével	1947-	26
Talairach és Szikla	sztereoszkópiás angiográfia	1970	27,28
Hounsfield	computertomográf (CT)	1968-73	29
Phelps	pozitron emissziós tomográf (PET)	1973	30
Lauterbur és Mansfield	mágneses magrezonanciás (MR) készülék	1980	31,32
Kelly	CT-vezérelt agyi sztereotaxiás beavatkozás	1979	33

**2.táblázat. A brachyterápia – szövetközi besugárzás történetének mérföldkövei**

Danlos (a Curie házaspár barátja)	rádium tűzdelés nem daganatos bőrbetegségek kezelésére	1901	34
Shrivastava	az első európai brachyterápiás kezelés basalioma esetében ( Szentpétervár)	1903	35
Hirsch	az orron keresztül behelyezett rádiummal sugarazta be a sella turcica környékét	1912	36
Frazier	meningeomák rádiummal történő, nem sztereotaxiás szövetközi besugárzása	1920	37
Kisfaludy (magyar)	„high dose rate” utántöltéses eljárással végzett emlő tűzdelés	1932	38
Talairach és Szikla	hypophysis tumorok <sup>198</sup> Au, gliomák besugárzására; <sup>192</sup> Ir, cisztás tumorok falának besugárzására; <sup>90</sup> Y és <sup>186</sup> Rh sugárforrások.	1950-től, 1956-tól	39
Murtagh (USA)	craniopharyngeomás ciszta sztereotaxiás <sup>32</sup> P intracavitalis besugárzása	1953	40
Backlund	craniopharyngeomás ciszták intracavitalis besugárzása <sup>90</sup> Y kolloiddal	1972	41
Mundinger	agydaganatok sztereotaxiás interstitialis besugárzása <sup>125</sup> I-el	1974	42
Julow	craniopharyngeomás ciszták intracavitalis besugárzása <sup>90</sup> Y kolloiddal	1975	2 a,b
Julow, Major	„low grade gliomák” és más agydaganatok <sup>125</sup> I és „high grade gliomák” <sup>192</sup> Ir sztereotaxiás interstitialis besugárzása	1997	7-9
Julow, Major	agydaganatok képfúzió vezérelt sztereotaxiás interstitialis besugárzása	1999	10 a, b

Az általam alkalmazott sztereotaxiás módszerrel végzett brachytherápia leggyakrabban cisztás craniopharyngeomák és cisztás gliomák  $^{90}\text{Y}$  intracavitalis; valamint gliomák és egyéb tumorok  $^{125}\text{I}$  és  $^{192}\text{Ir}$ -HDR AL interstitialis brachytherápiás besugárzása volt, melyet 1998 óta képfúzióval kontrolláltunk. Különböző daganatokon sztereotaxiás 3D-s LINAC sugársebészeti beavatkozásokkal jelentős tapasztalatokat szereztünk.

A központi idegrendszer bonyolult anatómiai struktúráira tekintettel, ahogyan ez világszerte elfogadott a céltérfogat és a védendő területek kijelölését idegsebész végezte onkora-  
radiológussal és sugárfizikussal szoros együttműködésben (7, 11, 13). Értekezésem ugyanakkor a brachytherápia után a betegek éveken, sokszor évtizedeken át tartó klinikai; CT/MR és gyakran PET képfúziós, valamint patológiai adatai elemzésének eredménye. Amikor a sztereotaxiás brachytherápiás  $^{125}\text{I}$  beavatkozásokat elkezdjük,  $^{\circledR}$ Gamma kés használata és LINAC sugársebészet végzésének lehetősége távolinak tűnt. Módszerünkkel, betegeinknek ezzel egyenértékű és jóval gazdaságosabb kezelés körülményeit teremtettük meg, s azóta a brachytherápiát tréfásan a „szegény ember  $^{\circledR}$ Gamma késének” nevezzük. A  $^{90}\text{Y}$  ICB-t illetően magunk sem reméltük akkor még, hogy inoperábilis, recidív, cisztás craniopharyngeomás betegeink közül több 20-25 évet fog túlélni.



## 1.2 A VIZSGÁLATOK CÉLKITŰZÉSEI

Kitűzött kutatási feladatok rövid összefoglalása:

**1.1** Célul tűztük ki a cisztás craniopharyngeomás betegeken  $^{90}\text{Y}$  szilikát és citrát kolloid oldattal létrehozott ICB meghonosítását és eredményességének vizsgálatát, továbbá a ciszták zsgorodásának időbeli, objektív meghatározását.

**1.2**  $^{125}\text{I}$  interstitialis (szövetközi) besugárzás meghonosítását és eredményességének vizsgálatát agydaganatos betegeken. E műtéteket és vizsgálatokat:

1.2.1 Inoperabilis low és high grade gliomákon

1.2.2 Agytörzsi tumorokon

1.2.3 Meningeomákban

1.2.4 Pinealoblastomákban

1.2.5 Acusticus neurinomákban végeztük.

A módszer technikai továbbfejlesztésén túl (képfúzió vezérlés) célul tűztük ki a betegek ellenőrzésekor a szövetközi besugárzást követő túlélés vizsgálatát, a komplikációk kezelését és a szöveti elváltozások képalkotó eljárásokkal, szövettani és immunhisztokémiai módszerekkel történő elemzését.

**1.3** A képfúziót nemzetközileg elsőként alkalmaztuk agydaganatok szövetközi besugárzásnak vezérlésére és ellenőrzésére. Célul tűztük ki alkalmazhatóságának vizsgálatát agydaganatok brachyterápiája során, műtétek előtt, alatt és hónapokkal sőt évekkel a besugárzás után a betegek kontrollvizsgálatakor.

**1.3.1** Műtétek előtt képfúzió alkalmazásával a céltér fogat pontosabb meghatározását értük el.

**1.3.2** Műtétek alatt az intraoperatív CT-CT képfúzió segítségével a behelyezett katéterek és sugárforrások 3D térbeli lokalizációjának, illetve a sugárforrás behelyezésekor fellépő esetleges pontatlanság korrigálásának lehetőségeit vizsgáltuk.

**1.3.3** Célul tűztük ki a besugárzás után a gliomák képalkotó eljárásokkal történő vizsgálatát esetleges térfogat változások kimutatására. Ezen belül elsősorban a low grade gliomák, szövetközi besugárzása után, a sugárzás következményeit: a nekrozist, reaktív gyűrűt és az oedema térfogatát, valamint a dozimetriai adatok kvantitatív összehasonlítását elemeztük képfúzió alkalmazásával. Megkíséreltük meghatározni a daganat nekrozist létrehozó dózis nagyságát.

1.3.4 Célul tűztük ki a  $^{125}\text{I}$  sztereotaxiás szövetközi besugárzás és LINAC sztereotaxiás besugárzás dózis-térfogat paramétereinek és ép szövetekre kifejtett késői sugárbiológiai hatásának összehasonlítását saját eseteinkben.

## **1.4 Patológiai vizsgálatok**

1.4.1 Célul tűztük ki annak a vizsgálatát, hogy miért alakul ki ciszta a craniopharyngeomákban? A stroma degeneratív elváltozásain, a tumoros hámsejtek proliferációján és exfoliációján továbbá a keratin koleszterinné történő átalakuláson kívül van-e szerepe a cisztabennék termelődésében a nyáktermelésnek és az éren keresztüli transsudationak? Vizsgáltuk továbbá azt a kérdést, hogy mi a béta sugárzás hatására létrejövő ciszta zsugorodás mechanizmusa?

1.4.2 Célul tűztük ki késői agyi sugár nekrosisban szenvedő és hasonlóan magas dózisú sugárzásnak kitett, de nekrosis nélkül meghalt (agydaganatos) betegek agyának vizsgálatát annak elemzésére, hogy a sugárdózis önmagában okoz-e a radionekrozist?

1.4.3 Célul tűztük ki agyi gliomák  $^{125}\text{I}$  interstitialis besugárzása után létrejövő szöveti válasz időbeli változásainak szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatát, különös tekintettel a mikroglia/makrofág rendszer szerepére.

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.