

Otrzymano: 2004.09.15

Zaakceptowano: 2004.11.20

## Differentiation between radionecrosis and malignant brain tumor recurrence in patients treated by Ir192 HDR brachytherapy: H1-MRS analysis of the brain metabolic spectrum

Różnicowanie popromiennej martwicy i wznowy złośliwego guza mózgu u pacjentów leczonych przy pomocy brachyterapii Ir 192 metodą HDR w oparciu o analizę spektroskopową widma metabolitów z użyciem H1-MRS

Monika Barczewska<sup>1</sup>, Wojciech Maksymowicz<sup>1</sup>, Jerzy Walecki<sup>2</sup>, Jarosław Łyczek<sup>3</sup>, Jarosław Beta<sup>1</sup>, Tomasz Bulski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Neurochirurgii CSK MSWiA, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego – (CSK MSWiA), Warszawa, Polska

<sup>3</sup> Zakład Brachyterapii Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

Adres autora: Monika Barczewska, Klinika Neurochirurgii CSK MSWiA w Warszawie, 02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137, Polska

### Summary

**Background:**

Computerized tomography (CT) with contrast infusion and Magnetic Resonance Imaging (MRI) do not differentiate radionecrosis and malignant tumor recurrence. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy seems to be a new radiological method that could solve this problem. The aim of the study was to evaluate the usability of H1-MRS in patients after brachytherapy.

**Material/Methods:**

Sixty patients were treated by Ir 192 HDR brachytherapy because of malignant brain tumors (gliomas and brain metastases). Prospectively, 4 months after brachytherapy, 24 patients underwent MRI and H1-MRS examinations. All patients qualified for the prospective study were in good general condition before and after the brachytherapy (Karnofsky Performance Score (KPS) > 60%).

**Results:**

Combined assessment of MRI and H1-MRS gave us the possibility to differentiate the observed pathological changes. In 18 cases (75%) there was a decrease in tumor volume. The tumor infiltration area was larger than the necrotic area in 5 cases. An isolated recurrence mass was observed in only one case. Neurosurgical brain decompression with pathological mass resection was needed in 6 patients with increased intracranial pressure and enhanced neurological deficits. Histopathological examination confirmed the diagnosis revealed in the H1-MRS examination in each case.

**Conclusions:**

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy is helpful in evaluating the influence of radiation on the tumor and the surrounding brain tissue. Moreover, it solves the problem of differentiating between radionecrosis and tumor recurrence.

**Key Words:**

H1-MRS • spectroscopy • post-radiation necrosis • brachytherapy

**PDF file:**

[http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol\\_70/nr\\_1/6384.pdf](http://www.polradiol.com/pub/pjr/vol_70/nr_1/6384.pdf)

## Wstęp

Główną ideą stosowania brachyterapii jako metody leczenia guzów mózgu była możliwość zastosowania dużej dawki promieniowania, która swym zakresem obejmie cały guz oraz ewentualnie niewielki margines tkanek zdrowych, a jednocześnie oszczędzi pozostałe obszary mózgu. Niestety, u części pacjentów nie udaje się uniknąć toksycznego efektu śródmiaższowego napromienienia mózgu otaczającego guz. Cechy demielinizacji mogą być obserwowane już w pierwszych tygodniach i miesiącach po zastosowanej brachyterapii. Martwica popromienna może być obecna po pół roku od procedury brachyterapii. Różnicowanie martwicy popromiennej z obrazem typowym dla wznowy procesu nowotworowego jest niemożliwe w oparciu o objawy kliniczne i klasyczne metody obrazowania – tomografię komputerową i klasyczny magnetyczny rezonans jądrowy [1,2].

W poszukiwaniu precyzyjniejszych metod sięgnięto po spektroskopową analizę widma metabolitów powstających w obszarze chorego mózgu. Protonowa Spektroskopia Rezonansu Magnetycznego (H1-MRS) pozwala na taką ocenę, a tym samym na odróżnienie zdrowego fragmentu tkanek mózgu od obszaru zmienionego nowotworowego lub popromiennie. Wykładnikiem zachodzących procesów metabolicznych jest analiza spektroskopowa widma metabolitów choliny (Cho), kreatyny (Cr), asparaginianów (NAA) lipidów (Lip) i mleczanów (Lac) [3,4,5,6,7]. Bardzo istotnym okazało się zbiorcze zestawianie analizy poszczególnych widm związków. Na przykład wysokie sygnały Cho, spadek wartości NAA oraz szczyty mleczanów i lipidów sugerują proces nowotworowy wywodzący się z komórek gąbczastych, natomiast obniżenie sygnału choliny przy jednoczesnych niskim sygnale NAA i bardzo wysokich dwugarbnych krzywych wartości lipidów (w literaturze anglosaskiej „double-peak”) i wysokich poziomów mleczanów przemawia za martwicą. W interpretacji obrazów spektroskopii równie ważną okazała się analiza wzajemnych stosunków poszczególnych metabolitów. Istotną rolę odgrywają współczynniki Cho/Cr, NAA/Cr, Lip/Cr, Lac/Cr. W procesie nowotworzenia wywodzącym się z gleju wzrasta proporcja Cho/Cr myoinozytol (MI), Lac, Lip, natomiast w przypadkach guzów prze-

rzutowych notowano bardzo niskie wartości współczynnika NAA/Cr. W martwicy popromiennej maleje stosunek Cho/Cr [8,9,4,10]. W naszych badaniach zastosowaliśmy metodę H1-MRS do monitorowania stopnia rozrostu nowotworowego u pacjentów, którzy przeszli pomyślnie zabieg brachyterapii guza mózgu. Ponadto mogliśmy analizować wpływ brachyterapii na guz i otaczające go tkanki mózgowia oraz różnicować procesy zachodzące w obszarze napromienienia mózgu, co pociągało za sobą implikacje kliniczne.

## Materiał i metoda

W latach 1999–2003 w Klinice Neurochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie poddano zabiegowi brachyterapii 60 chorych (30 kobiet i 30 mężczyzn). Spośród tych osób, 24 skorzystało z zaproponowanej metody kontroli przy pomocy spektroskopii rezonansu magnetycznego procesów zachodzących w mózgu po zastosowanym leczeniu (ryc. 1).

Wszyscy zakwalifikowani do prospektywnego badania byli w dobrym stanie ogólnym i neurologicznym (powyżej 60 punktów według skali Karnofsky'ego).

Badania kontrolne były przeprowadzane 3–4 miesiące od zastosowanej brachyterapii aparatem EDGE Marconi 1,5 Tesli.

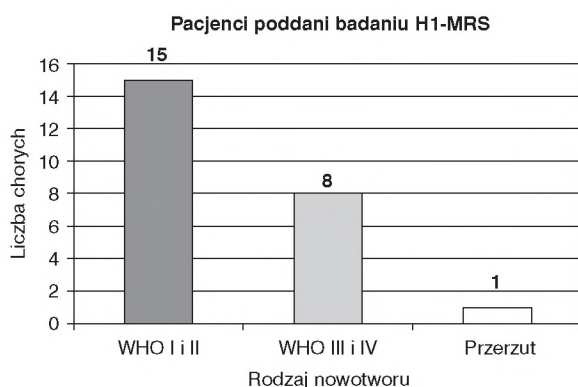
W interpretacji obrazu MRI i H1-MRS uwzględniano następujące kryteria:

1. Bez rozrostu guza: bez cech morfologicznych infiltracji nowotworowej, współczynniki Cho/Cr < 2 i Cho/NAA < 2
2. Cechy rozrostu: morfologiczne cechy infiltracji nowotworowej, współczynniki Cho/Cr < 2 i Cho/NAA < 2 LUB

współczynniki Cho/Cr > 2 i Cho/NAA > 2 bez względu na cechy morfologiczne

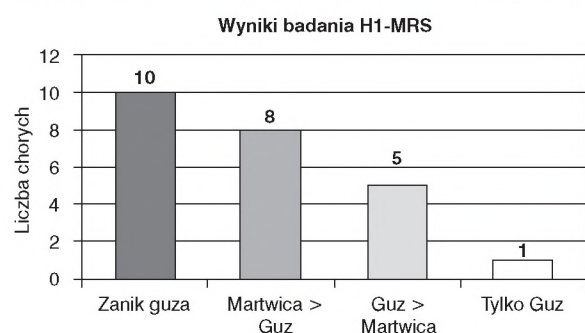
3. Cechy martwicy: współczynniki Cho/Cr < 2 i Cho/NAA < 2, współczynnik Lip/NAA > 0,5 z podwójnym szczytem widma lipidów

Biorąc pod uwagę że metoda polega na przeprowadzeniu analizy spektroskopowej w oparciu o wybrane drobne objętości mózgu, brano pod uwagę zarówno obszary o naj-



**Figure 1.** No of patients qualified for the H1-MRS Study. Histopathological diagnosis (WHO I and II, WHO III and IV, Metastasis).

**Rycina 1.** Pacjenci zakwalifikowani do badania H1-MRS. Rozpoznania histopatologiczne.



**Figure 2.** H1-MRS results (Tumor disappeared, Necrosis > Tumor Mass, Tumor Mass > Necrosis, Only Tumor Mass visible).

**Rycina 2.** Uzyskane wyniki podczas badania H1-MRS.

**Table 1.** Summary of results.**Tabela 1.** Zbiorcze zestawienie uzyskiwanych wyników.

Rozpoznanie	Bez cech martwicy i guza	Tylko cechy martwicy	Masa martwicy > masy guza	Masa guza > masy martwicy	Tylko cechy guza	Weryfikacja operacyjna i histopatologiczna
Glejaki Typ I i II WHO	1	5	4	5	0	4 (3 przypadki rozpoznania martwicy i guza, jeden przypadek potwierdzający jedynie martwicę)
Glejaki Typ III i IV WHO	1	2	4	0	1	1 (rozpoznanie martwicy z guzem III stopnia WHO)
Przerzut	1	0	0	0	0	
<b>Razem</b>	<b>3</b> <b>12,5%</b>	<b>7</b> <b>29,2%</b>	<b>8</b> <b>33,3%</b>	<b>5</b> <b>20,8%</b>	<b>1</b> <b>4,2%</b>	<b>5</b> <b>20,8%</b>

wyższych wartościach widma poszczególnych metabolitów, jak i obszary sąsiednie w zakresie widocznych morfologicznie zmian.

## Wyniki

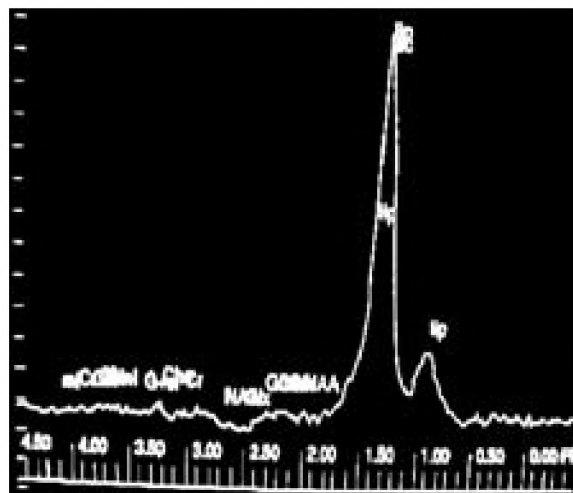
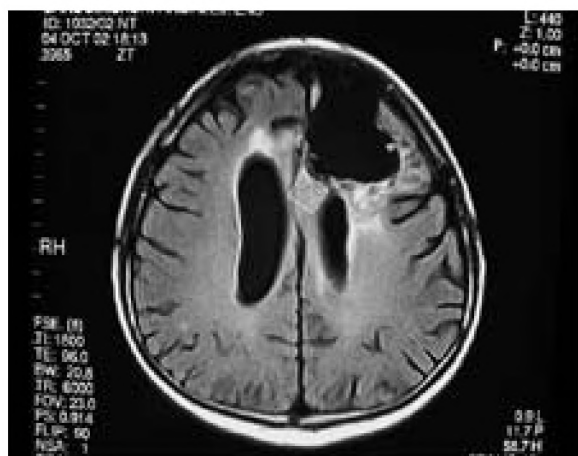
Przebadano 15 chorych z rozpoznaniem glejakiem wysokozróżnicowanym (WHO I i II), 8 z glejakiem niskozróżnicowanym (stopień III i IV według WHO) oraz jednego chorego z guzem przerzutowym mózgu (gruczolakorak płuca). U wszystkich badanych chorych stwierdzano morfologiczne cechy zmienionego mózgu, bez możliwości jednoznacznego różnicowania istoty zmian w klasycznym obrazie MRI.

Połączenie oceny morfologicznej w MRI z jednoczesną spektroskopową oceną metabolitów za pomocą H1-MRS pozwoliło na dokładniejsze określenie charakteru obserwowanych zmian. W 18 przypadkach odnotowano zmniejszenie masy guza (10 przypadków całkowitego zaniku guza – 41,7% i 8 przypadków przewagi obszaru martwicy

nad obszarem nowotworu – 33,3%). Cechy przewagi wzrostu guza nad masą martwicy stwierdzono u 5 chorych (20,8%). We wszystkich tych przypadkach nowotwór miał duże rozmiary i zajmował więcej niż jeden płat mózgu. Tylko u jednego chorego zaobserwowano izolowany rozrost niskozróżnicowanego guza glejopochodnego o III stopniu złośliwości wg WHO (ryc. 2).

U 6 chorych wystąpiły objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, któremu towarzyszyły narastające deficyty neurologiczne mimo stosowania leczenia przeciwobrzękowego. Prowadziło to do konieczności wykonania kolejnej operacji odbarczenia wewnętrznego mózgu oraz usunięcia zmienionych fragmentów mózgu.

Obraz operacyjny i ponowne badanie histopatologiczne w każdym przypadku w pełni potwierdziły diagnozę postawioną przy pomocy obrazu spektroskopowego magnetycznego rezonansu jądrowego H1-MRS (Tabela 1).

**Figure 3, 4.** MRI of patient 4 months after brachytherapy and metabolite spectrum with radionecrosis.

**Rycina 3, 4.** Obraz MRI u pacjenta 4 miesiące po zastosowaniu brachyterapii wraz z widmem metabolitów sugerującym martwicę popromienną.

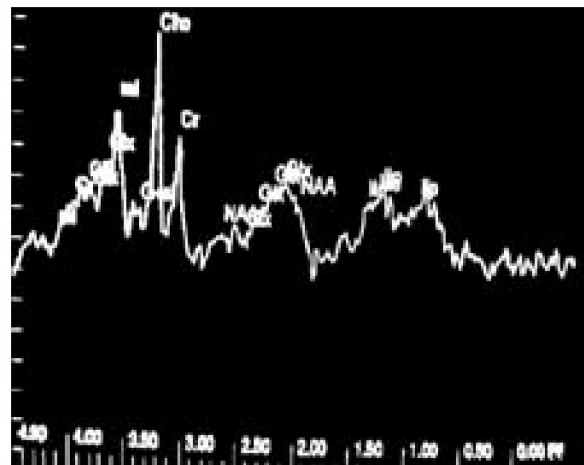


Figure 5, 6. Metabolite examination from another part of the same patient's brain shows tumor recurrence.

Rycina 5, 6. Badanie metabolitów z innego obszaru mózgu tego samego pacjenta pokazuje ognisko wznowy nowotworowej.

Badanie protonowego rezonansu magnetycznego ze spektroskopową analizą metabolitów, wykorzystywano do różnicowania martwicy popromiennej ze wznową procesu nowotworowego.

Przedstawione ilustracje pokazują, że zbliżone w obrazie morfologicznym sąsiadujące obszary mózgu, u tego samego chorego, w jednym miejscu wykazują w badaniu MRS cechy martwicy (ryc. 3 i 4), a w innym wznowy procesu nowotworowego (ryc. 5 i 6).

Najdłuższe okresy przeżycia obserwuje się w grupie chorych z bardziej zróżnicowanym glejakiem (WHO I i II, ryc. 7).

Biorąc pod uwagę wnioski z analizy H1 MRS, u chorych poddanych brachyterapii dłuższe przeżycie obserwuje się w grupach, gdzie nie stwierdzono cech martwicy i wznowy guza, gdzie rozpoznano tylko martwicę oraz w mniejszym stopniu w grupie, w której masa martwicy przewyższała masę wznowy nowotworu (ryc. 8).

### Dyskusja

Największym problemem wśród potencjalnych powikłań brachyterapii pozostaje nadal oddziaływanie tworzącej się martwicy popromiennej. Największe ryzyko związane jest z możliwością rozwinięcia tego procesu na przestrzeni od 4 do 18 miesięcy [11]. Częstość w czasie występowania martwicy popromiennej według niektórych doniesień przekracza 40% leczonych chorych i u części z nich, jak w prezentowanym materiale, wymaga neurochirurgicznych interwencji [11,12,13]. Priorytetem staje się więc poszukiwanie nieinwazyjnych metod oceny wpływu brachyterapii na sam nowotwór i otaczający go mózg. Analiza taka staje się możliwa dzięki zastosowaniu spektroskopii rezonansu magnetycznego H1-MRS. Metoda ta daje szansę monitorowania zmian jakie zachodzą w obrębie napromienianego mózgu zarówno na skutek działania potężnej energii śródtkankowego napromieniania guza jak i powstających na skutek ewentualnej postępującej infiltracji guza powodującego ucisk. Oba te procesy nie dają się jednoznacznie zróżnicować ani na podstawie analizy obrazu klinicznego ani przy wykorzystaniu morfologicznej oceny neuroradiologicznej w tomografii komputerowej i w zwykłym badaniu magnetycznego

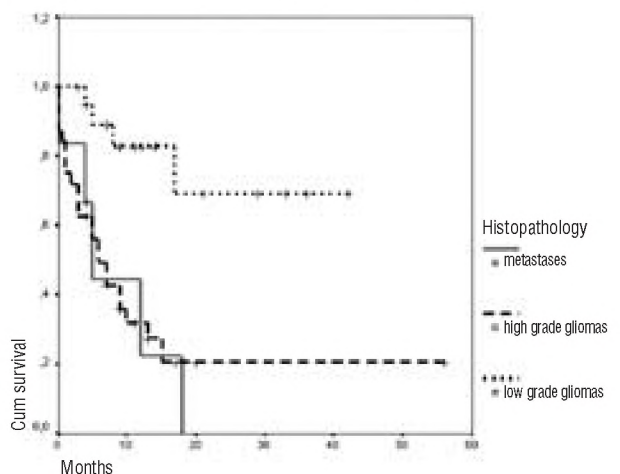
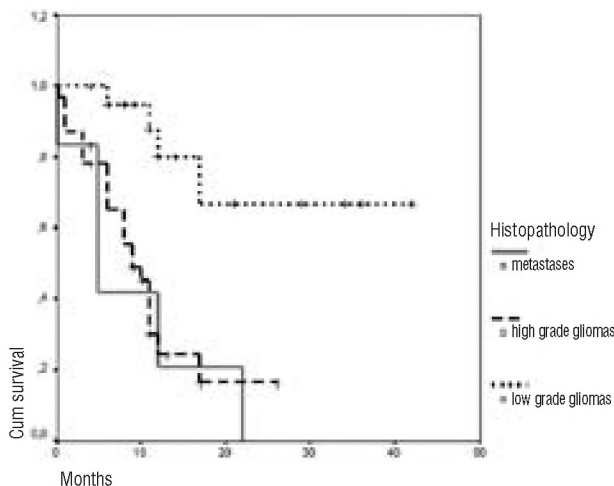


Figure 7, 8. Survival time depending on: kind of tumor, necrosis, and recurrence area.

Rycina 7, 8. Czas przeżycia w zależności od: rodzaju guza, obszaru martwicy, wznowy.

rezonansu jądrowego [14,1,2]. Badanie H1-MRS umożliwia odróżnienie na podstawie analizy widma metabolitów zdrowego fragmentu mózgu od obszarów zmienionych nowotworowo lub popromiennie [15,16]. Poza aspektem poznawczym, przeprowadzenie planowego kontrolnego badania spektroskopowego po przeprowadzonej brachyterapii ma wyraźnie praktyczne znaczenie. Większy obszar martwicy popromiennej budzi dodatkową czujność i pozwala na włączenie leczenia przeciwobrzękowego oraz zlecenie dodatkowych badań obrazowych przed wystąpieniem objawów narastającego obrzęku. Ponadto daje lekarzowi możliwość zaplanowania i wdrożenia wcześniej neurochirurgicznych procedur odbarczających. Okazuje się, że problem różnicowania wznowy guza z martwicą popromienną jest na tyle istotny że niektórzy autorzy wykonują rutynowe biopsje stereotaktyczne w celu weryfikacji niejednoznacznego obrazu [17]. Coraz liczniejsze badania nad znaczeniem

protonowej spektroskopii H1-MRS otwierają „nieinwazyjne okno na neurometabolizm” [18]. Ważnym staje się fakt, że trafność interpretacji wyników badania oceniana jest na ponad 80% [18]. Przeprowadzona przez nas weryfikacja operacyjna i histologiczna w każdym przypadku potwierdziła diagnozę stawianą wcześniej przy pomocy badania H1-MRS.

## Wnioski

W ocenie odległego wpływu brachyterapii na nowotwór i otaczający go zdrowy mózg pomocne jest badanie za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego H1-MRS. Stanowi ono wiarygodne narzędzie do nieinwazyjnego monitorowania procesów zachodzących w mózgu po zastosowanym napromienianiu oraz pozwala na zróżnicowanie pomiędzy martwicą popromienną a wznową procesu nowotworowego.

## Piśmiennictwo

1. Nelson S. J.: Imaging of brain tumors after therapy. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 801-819.
2. Pardo E. S., Aronen M. J., Kennedy D., et al.: Functional cerebral imaging in the evaluation and radiotherapeutic treatment planning of patients with malignant glioma. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 663-669.
3. Esteve H., Rubin C., Grand S et al.: Transient metabolic changes observed with proton MR spectroscopy in normal human brain after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 279-286.
4. Frahm J., Bruhn H., Hancicke W. et al.: Localised proton NMR spectroscopy of brain tumors using short echo time STEAM sequences. *J Comp Assist Tomogr* 1991; 15: 915-922.
5. Grieb P., Pieniazek P., Sokol M., et al.: Proton MR of the healthy human brain: metabolite ratios at different echo times. *Book of Abstracts, 2<sup>nd</sup> Cracow - Winnipeg Workshop on Biomedical Applications of MRI and MRS, October 2000.*
6. Kugel H., Heindel W., Ernstus R. L., et al.: Human brain tumors: spectral patterns detected with localised H1-MRS. *Radiology* 1992; 183: 701-709.
7. Walecki J., Sokol M., Pieniazek P.: Uncertain zone in brain tumors: approximation of experimental metabolic profiles obtained by means of proton MR in vivo spectroscopy. *Eur Radiol* 2000; 10 (1) (2): 405.
8. Alger J., Frank J., Bizzi A.: Metabolism of human gliomas: assessment with H1 - MRS and F-18-fluoro-deoxy-glucose PET. *Radiology* 1990; 177: 633-641.
9. Demaerel P., Johannik K., Van Hecke P.: Localised H1 -MRS in fifty cases of newly diagnosed intracranial tumours. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15: 67-76.
10. Fullham M. J., Bizzi A., Dietz M. J., et al.: Mapping of brain tumours metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992; 185: 675-6 (Summary).
11. Dyck P., Bouzaglou A., Gruskin P.: Stereotactic biopsy and brachytherapy of brain tumours. *Neurol Res* 1987; (2): 69-90.
12. Gutin P. H., Philips T. L., Wara W. M., et al.: Brachytherapy of recurrent malignant brain tumours with removable high activity Iodine 125 sources. *J Neurosurg* 1984; 60: 61-68.
13. Leibel S. A., Gutin P. H., Wara W. M., et al.: Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high activity Iodine 125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (6): 1129-1139.
14. Bruhn H., Frahm J., Gyngell M.: Noninvasive differentiation of tumours with use of localised H1-MRS in vivo: initial experiment in patient with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 172: 541-548.
15. Henriksen O., Wieslander S., Gierris E., et al.: In vivo H1 spectroscopy of human intracranial tumors at 1,5 Tesla. Preliminary experience at a clinical installation. *Acta Radiol* 1991; 32: 95-99.
16. Kamada K., Houkin K., Abe H., et al.: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med. Chir* 1997; 37: 250-256.
17. Zamorano L., Katanick D., Dujovny M., et al.: Tumor recurrence vs radionecrosis an indicator for multitrajectory serial stereotactic biopsies. *Acta Neurochir Suppl (Wienn)* 1989; 46: 90-93.
18. Schlemmer H. E., Bachert P., Herfarth K. K., et al.: Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiotherapy. *AJNR* 2001; 22 (7): 1316-1324.