

■ دکتر مریم مشایخی

رادیولوژیست، مسئول فنی
مرکز تصویربرداری پرتو طب آزما
و تابش پرتو

تصویربرداری در تومورهای مغز با گرید بالا

چکیده:

تصویربرداری تومورهای مغز در طی زمان پیشرفت قابل ملاحظه‌ای کرده است و در حال حاضر تا حدود زیادی متکی بر تصاویر فیزیولوژیک و تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری می‌باشد. در این مقاله ما به بررسی متدهای تصویربرداری در تومورهای مغز برای تشخیص، طراحی درمان و مانیتورینگ بیمار می‌پردازیم.

کلیدواژگان: گلیوم گرید بالا، گلیوبلاستوما مولتی فورم، نوروایمیجینگ.

پیشگفتار:

هدف از تصویربرداری در تومورهای مغز متعدد است و در واقع عبارت است از رسیدن به یک تشخیص، طرح تشخیص‌های افتراقی و نیز امکان گریدینگ صحیح ضایعه. تصویربرداری همچنین به تصمیم‌گیری برای درمان و نیز طراحی درمان از نظر جراحی و ریدیشن تراپی کمک کننده است. پس از درمان نیز تکنیک‌های تصویربرداری برای مانیتورینگ بیماری و نیز عوارض جانبی احتمالی مربوط به درمان ضروری است. به دلیل افتراق نسبی بالا و غیرتهاجمی بودن، MRI به عنوان حساس‌ترین متد برای بررسی تومورهای مغز پذیرفته شده است. رد احتمال تومور مغز در بیماری که با علائم نورولوژیک غیر اختصاصی مراجعه می‌کند یکی از شایع‌ترین اندیکاسیون‌های انجام MRI در نوروایمیجینگ می‌باشد و MRI تکنیک تصویربرداری انتخابی در ارزیابی تومورهای اینتراکرانیا است. تومورهای مغز بر حسب منشأ آنها به دو گروه اولیه و ثانویه و از نظر منشأ رشد نیز به دو گروه اینتراگزالیال و اکستراگزالیال تقسیم می‌شوند.

شایع‌ترین تومورهای اینتراگزالیال مغز، تومورهای نوروایمیجینگ هستند که شامل آستروسایتوما، اولیگودندروگلیوما، میکسد گلیوما و سایر تومورهای نوروگلیال است. گلیوبلاستوما مولتی فورم شایع‌ترین تومور مغز است. مننژیوم شایع‌ترین تومور اولیه اکستراگزالیال مغز است. در بالغین تومورهای ثانویه متاستاتیک مغز از منشأ کانسره‌های سیستمیک شیوع خیلی بیشتری از تومورهای اولیه دارند.

آناپلاستیک آستروسایتوما و گلیوبلاستوما

نظر به شیوع بیشتر این تومورها در بین تومورهای اولیه مغز و نیز اهمیت آن در این مقاله بیشتر به بررسی این گروه از تومورهای مغز می‌پردازیم. آناپلاستیک آستروسایتوما در تقسیم‌بندی WHO یک تومور گرید III و گلیوبلاستوما مولتی فورم گرید IV می‌باشد. گلیوبلاستوما ممکن است به صورت خود به خود و یا متعاقب ترانسفورماسیون مالینگنت در یک آستروسایتوما با گرید پایین ایجاد گردد. این دو مسیر متفاوت ایجاد تومور ممکن است فقط با آنالیز ژنتیک مولکولی قابل افتراق باشد و به صورت گراس و یا در امتحانات هیستوپاتولوژیک قابل افتراق نیستند.

نئوواسکولاریزاسیون کردند که عبارتند از: vascular endothelial growth factor، لذا وقتی که تومور به سائز مشخص رسید عروق پاتولوژیک جدیدی ایجاد می‌شوند. برخلاف عروق سالم و نرمال، این عروق دارای سد خونی-مغزی بسیار ضعیف‌تر با نسوج مغز اطراف هستند که منجر به ادم و نیز کنتراست آنها نسمنتم می‌گردند. این دو خصوصیت مهم یعنی ظرفیت مهاجرت و نئوواسکولاریزاسیون پایه و اساس هیستوپاتولوژیک نمای تصویربرداری در گلیوبلاستوماها را ایجاد می‌کند. در عین حال گلیوبلاستوماها همانطور که از اسمشان مشخص است می‌توانند نماهای بسیار متغیری داشته باشند.

سه پاترن اصلی رشد تومور عبارتند از:

- تومور اولیه سولید
- پاترن انفیلتریتینگ
- نکروز سترال

گلیوبلاستوماها معمولا در قسمت عمقی ماده سفید و عمدتا در لوب‌های فرونتال و تمپورال ایجاد می‌شوند. رشد آنها اغلب در طول مسیر تراکت فایبرهای اصلی اتفاق می‌افتد. ادم پری تومورال اغلب یک عامل تسهیل کننده برای رشد تومور سولید در نظر گرفته می‌شود. ادم باعث بهم ریختن و انقطاع تداوم و کوهرنس گروه‌های سلولی بافت مغز شده و در نتیجه راه‌های جدید برای مهاجرت سلول‌های گلیوما فراهم می‌کند. انتشار مولتی لوبولار و بای همیسفریک تومور که شامل انتشار از طریق کورپوس کالوزوم است در مراحل پیشرفته دیده می‌شود گلیوبلاستوما ندرتا در فوسای خلفی مغز ایجاد می‌شود.

یافته‌های MRI:

گلیوبلاستوماها یک رنج وسیع از علائم و یافته‌ها را در MRI دارد که منطبق بر تنوع در هیستوپاتولوژی آنهاست، اما تمام گلیوبلاستوماها بعد از تزریق ماده حاجب آنها نس می‌شوند که منطبق بر گرید هیستولوژیک و نئوواسکولاریتی آنهاست.

در تصاویر بعد از تزریق معمولا یک تومور با مارژین‌های scalloped و نکروز سترال دیده می‌شود که توسط ادم و اوزونیک احاطه شده است. خونریزی‌های punctate ممکن است در تومور وجود داشته باشد. سه پاترن مختلف GBM شامل سولید، انفیلتریتینگ و یا تومور با نکروز سترال را اغلب می‌توان با MRI افتراق داد.

گلیوبلاستوما مولتی فورم شایع‌ترین تومور اولیه مغز است و همانطور که از اسم آن مشخص است از نظر مشخصات میکروسکوپی و ماکروسکوپی بسیار متغیر هستند.

اپیدمیولوژی:

گلیوبلاستوما مولتی فورم و آناپلاستیک آستروسایتوما با هم جمعا حدود ۶۵-۷۵٪ از کل گلیوماها را شامل می‌شوند. گلیوبلاستوما یک انتشار سنی bimodal، با یک پیک اصلی بعد از سن ۵۰ سالگی و یک پیک کوچک‌تر قبل از ۳۰ سالگی دارد.

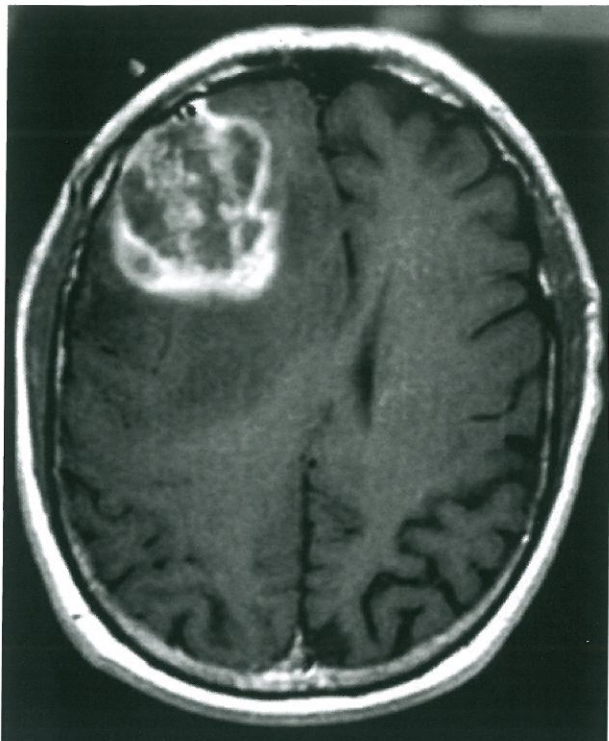
تظاهرات بالینی و درمان:

سابقه این تومورهای با رشد سریع اغلب نسبتا کوتاه بوده و معمولا چند هفته یا چند ماه طول می‌کشد. نشانه‌های اولیه شامل نقص نورولوژیک فوکال، علائم شبیه استروک و یا تشنج است. تومورهای پیشرفته‌تر باعث ایجاد اثر فشاری شده و ممکن است باعث انسداد ثانویه در جریان مایع مغزی نخاعی گردد. درمان استاندارد اولیه در زمان تشخیص حداکثر رزکسیون جراحی است و تنها محدودیت آن ارتباط تومور با نواحی eloquent مغز (مثل مرکز speech و یا کورتکس حرکتی) می‌باشد و تمرکز رزکسیون بر روی بخش neovascularized تومور است که با کمپاننت‌های آنها تسینگ تومور در MRI مطابقت دارد.

متعاقب رزکسیون پارشیال تومور حتما باید ریدیشن و نیز ادجوانت کموتراپی با temozolomide انجام شود. در مواردی که عود به صورت با حدود مشخص باشد یک جراحی دوم و ندرتا جراحی سوم برای کاهش توده گراس تومور ممکن است انجام شود. با این وجود بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما ندرتا بیش از ۱۲ ماه پس از تشخیص عمر می‌کنند. البته مطالعات متعددی اخیرا نشان داده که در صورت برداشتن کامل بخشی از تومور که در MRI آنها نس می‌شود می‌توان سوروایوال را به طور قابل ملاحظه‌ای طولانی‌تر کرد.

پاتولوژی:

سلول‌های گلیوما دارای یک ظرفیت مهاجرت فعال هستند به این معنا که آنها می‌توانند در نسج مغز در طول راه‌های آناتومیک مثل غلاف‌های میلین و یا مامبران‌های سلولی رشد کنند. مثل خیلی دیگر از تومورهای بدخیم، گلیوماها نیز می‌توانند باعث تولید فاکتورهای محرک



T1-weighted axial gadolinium-enhanced magnetic resonance image demonstrates an enhancing tumor of the right frontal lobe

میزان ادم پری فوکال بسیار متغیر است اما نکته بسیار مهم این است که از نظر هیستولوژیک همیشه سلول‌های مالینگنت در داخل این ادم و حتی گاهی فراتر از این ادم وجود دارد.

وقتی که تومور رشد بیشتری می‌کند شبکه‌ها و گروه‌هایی از سلول‌های تومورال جدید را می‌توان دور از هسته اصلی تومور و گاهی حتی در نوک انگشت‌های ادم پری تومورال دید. این گروه‌های سلولی نئوسکولاریتی و انهناسمنت در MRI نشان می‌دهند.

گلیوبلاستوماها ممکن است مولتی فوکال یا ندرتا مولتی سنتریک باشند. ضایعات مولتی فوکال ضایعاتی هستند که حداقل با ادم هم که باشد به یکدیگر متصل و مرتبط هستند، در حالیکه ضایعات مولتی سنتریک توسط ماده سفید نرمال از یکدیگر جدا شده‌اند اما به صورت سین کروئوس ایجاد شده‌اند که ناشایع‌ترند.

در اوایل ساب کورتیکال U-fiberها یک سد مشخص را در برابر مهاجرت سلول‌های گلیوما ایجاد می‌کنند اما در مراحل پیشرفته این سد شکسته شده و سلول‌های تومورال می‌توانند به فضای ساب آراکنوئید تهاجم کرده و از طریق CSF انتشار پیدا کنند اما انفیلتراسیون پاکی مننژال (دورال) غیر معمولی است.

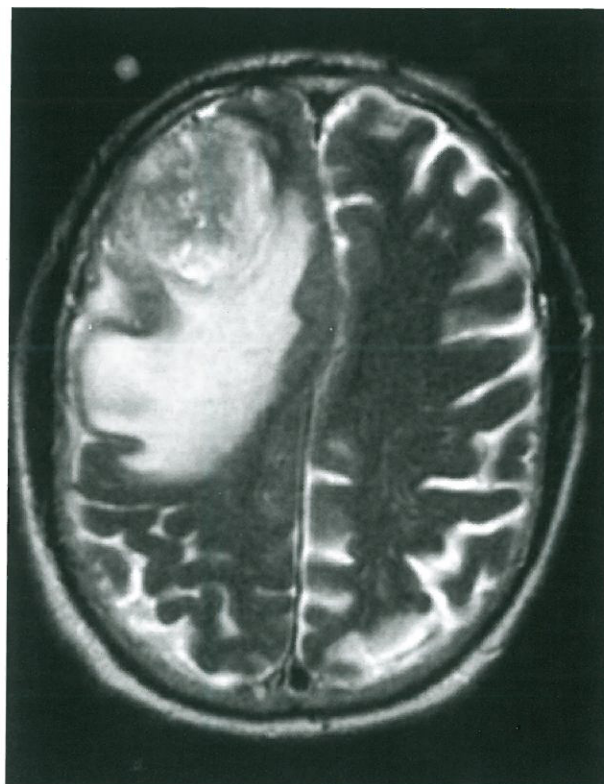
در تصویربرداری از تومورهای مغز چند سوال کلیدی توسط رادیولوژیست باید جواب داده شود:

۱. آیا یک ضایعه وجود دارد؟
۲. آیا این ضایعه یک تومور است؟
۳. آیا هر نوع عوارضی که نیاز به مداخله سریع و اورژانسی داشته باشد وجود دارد؟
۴. و محتمل‌ترین تشخیص افتراقی چیست؟

اولین سوال را با استفاده از پروتوکل تصویربرداری تومورهای مغز در MRI می‌توان به راحتی پاسخ داد که شامل تصاویر Conventional قبل و بعد از تزریق ماده حاجب می‌باشد.

اما در سال‌های اخیر، تکنیک‌های advanced باعث ایجاد یک نگرش جدید نسبت به پاتوفیزیولوژی تومورهای مغز و به ویژه گلیوماها گردیده است. این تکنیک‌ها عبارتند از ام آر اسپکتروسکوپی مغز (MRS)، پرفیوژن MRI (PWI) و دیفیوژن تنسور MRI (DTI).

این تکنیک‌ها می‌توانند به پاسخ سوال دوم کمک کنند، اینکه آیا این ضایعه یک تومور است؟



T2-weighted image demonstrates the same lesion as in the previous image, with notable edema and midline shift. This finding is consistent with a high-grade or malignant tumor.

در رزکشن مارژین‌های ناشی از جراحی ممکن است ایجاد گردد. محصولات ناشی از تجزیه خون در تصاویر بعد از جراحی ممکن است شبیه رزیدورال تومور گردد. متعاقب رزکسیون جراحی گلیوبلاستوما معمولاً رادیوتراپی همراه با کموتراپی انجام می‌شود. لذا بسیار مهم است که در فالوآپ بتوان بین عود تومور و ریدیشن نکروزیس که به آن پسودوپروگرشن گویند افتراق دارد.

پسودوپروگرشن (Pseudo progression) معمولاً بین ۴ تا ۶ ماه بعد از رادیوتراپی ایجاد می‌شود. ریدیشن نکروزیس در واقع با بهم خوردن و تخریب BBB (سد خونی مغزی) و در نتیجه ایجاد ادم قابل ملاحظه و نیز اکستراواژیشن ماده کنتراست به نسج اطراف مشخص می‌شود.

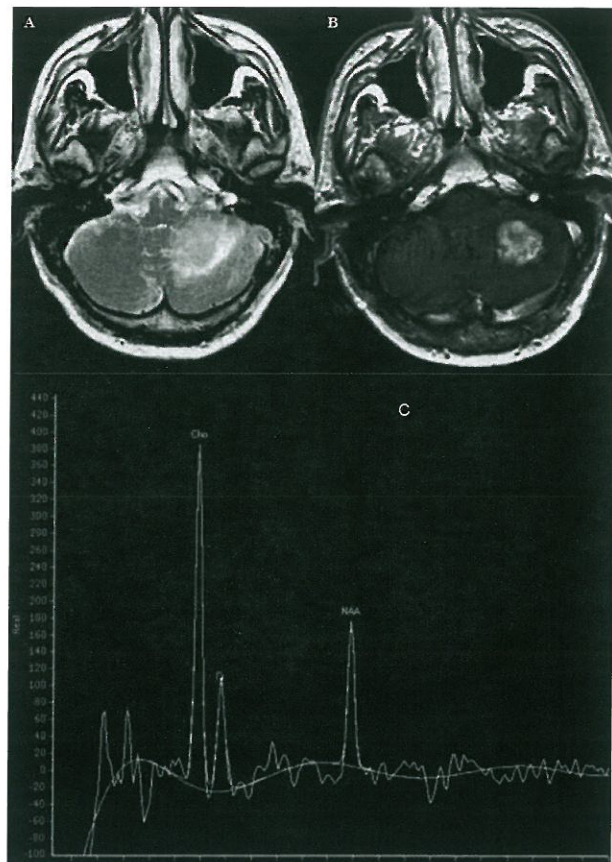
پرفیوژن ایمجینگ (PWI)، اسپکتروسکوپی و SWI می‌تواند به افتراق تومور از ریدیشن نکروزیس کمک کند. خصوصیت برجسته ریدیشن نکروزیس، نئوسکولاریزاسیون نیست بلکه در اینجا افزایش پرمتابلیتی و افزایش نشت (Leakage) وجود دارد که در تصاویر PWI قابل بررسی است و در این موارد افزایش rCBV وجود ندارد. اسپکتروسکوپی در این موارد افزایش لیپید و لاکتات و پیک‌های کوچک کولین را نشان می‌دهد در حالی که در ریکارنس ما پیک بلند کولین خواهیم داشت.

اما در نهایت هیچ کرایتریای قطعی در MRI وجود ندارد که با اطمینان بتواند باعث افتراق عود از ریدیشن نکروزیس گردد و این در واقع فقط با تصویربرداری فالوآپ امکان پذیر خواهد بود. کرایتریاهای RANO (Response Assessment in Neuro Oncology) برای فالوآپ گلیوبلاستوما مشخص شده است و موارد زیر مورد توجه قرار گرفته است:

- Pseudo Progression: ایجاد نئوسکولاریزاسیون در پاسخ به رادیوتراپی و نئودجونت کموتراپی که می‌تواند پروگرشن واقعی را تقلید کند.

- Pseudo regression: رشد تومور با کاهش کمپاننت انهناسینگ در حالی که بخش‌های مرتبط با تومور در تصاویر T2WI بزرگتر شده است که متعاقب درمان با داروهای آنتی آتزیوتنیک به وجود می‌آید.

لذا به دلیل عدم قطعیت در کسانی که درمان آنتی کنسر شده‌اند، پروگرشن تومور فقط باید براساس فالوآپ تشخیص داده شود. اگرچه در این مسیر می‌توان از MRS و PWI کمک گرفت.



High grade (III) cerebellar astrocytoma. T2-weighted (A) and post-contrast image (B) with intense lesion's enhancement, while spectroscopy (C) shows Cho peak increasing and NAA one decreasing with respect to creatine.

اگر وجود تومور مشخص شد، باید بهترین تشخیص‌های افتراقی ممکن مطرح گردد که البته علاوه بر استفاده از روش‌های تصویربرداری، عوامل زیر نیز در تعیین تشخیص‌های افتراقی کمک کننده هستند:

- سن بیمار (که این در بچه‌ها فاکتور مهم‌تری است)
- شرح حال بالینی مرتبط با وضعیت فعلی بیمار
- سوابق بیمار بخصوص تصویربرداری‌های قبلی

Early postoperative follow-up

امروزه هدف اولیه از درمان جراحی گلیوم‌های با گرید بالای مغز، برداشتن کامل و رادیکال تمام تومور گراس (یعنی توموری که در MRI انهناس می‌شود) می‌باشد.

تصویربرداری سریع پس از جراحی می‌تواند میزان دستیابی به این هدف درمانی را مستند کند. تصویربرداری باید در سه یا چهار روز اول پس از جراحی انجام شود چرا که از ۴ روز تا تقریباً ۳ ماه بعد از جراحی انهناسمنت

Table 1 : RANO Criteria for the radiologic assessment of tumor response

Criteria	Complete response	Partial response	Stable disease	Progression
Enhancing lesions on T1W MRI	None	$\geq 50\%$ decrease	$< 50\%$ decrease but $< 25\%$ increase	$\geq 25\%$ increase (1)
FLAIR/T2w lesions	Stable or decreasing	Stable or decreasing	Stable or decreasing	Increase(1)
New lesions	None	None	None	Any new lesions(1)
Corticosteroids	None	Stable or reduced	Stable or reduced	NA(2)
Clinical status	Stable or improved	Stable or improved	Stable or improved	Deterioration(1)
Necessary criteria	All	All	All	At least one criterion(1)

NA = not applicable

Source: Radbruch A, Bendszus M. RANO-criteria for high grade glioma. Radiology up2date 2012;3:267-269

(1) Progression is present if this criterion is met.

(2) Increased steroid dosing alone does not justify classification as "progressive disease" if clinical deterioration is not present.

Reference:

1. Forestering M, Jansen O, et al. MR Neuroimaging: Brain, Spine, and Peripheral Nerves. Thieme, 2017
2. Small J., Schaefer P.W. Neuroimaging: Key Differential Diagnoses and Clinical Questions. Elsevier; 2013
3. Naidich T., Castillo M., Cha S., et al. Imaging of the brain. 1st ed. Elsevier; 2012
4. Law M., Som P.M., Naidich T.P. Problem solving in Neuroimaging. Elsevier; 2011
5. Rodriguez L., Dominguez R.C., Gasparetto E.L. et al. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the Assessment of posttreatment glioma. AJNR, 2011
6. Parvez K., Parvez A., Zadeh G. The Diagnosis and Treatment of Pseudoprogression, Radiation Necrosis and Brain Tumor Recurrence. Int J Mol Sci. 2014
7. Grossman R., Yousem D. Neuroimaging. 3rd. Mosby 2010.