

# Oligometasztatikus vesesejtes karcinóma idegsebészi ellátásának technikái és indikációi agyi áttétek esetén

MENCSER ZOLTÁN<sup>1</sup>, TÓTH TAMÁS<sup>1</sup>, KIS DÁVID<sup>1</sup>, VARGA ÁDÁM<sup>1</sup>, TISZLAVICZ LÁSZLÓ<sup>2</sup>, BARZÓ PÁL<sup>1</sup>

Szegedi Tudományegyetem, <sup>1</sup>Idegsebészeti Klinika, <sup>2</sup>Pathológiai Intézet, Szeged

**Levelezési cím:**

Dr. Mencser Zoltán, Szegedi Tudományegyetem,  
Idegsebészeti Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 6.,  
e-mail: mencser@hotmail.com, tel.: +36-20-319-0079

**Közlésre érkezett:**

2023. január 24.

**Elfogadva:**

2023. február 14.

Az agyi áttéti daganatok terápiás megközelítése az elmúlt harminc évben döntően megváltozott. A sebészeti technika fejlődése, a műtéti tervezést forradalmasító MRI-technikák és az intraoperatív navigáció használata csökkentette a műtéti megterhelést és a javította az eredményeket. Az agresszív vesesejtes daganatok esetén is viszonylag gyakran találkozunk agyi áttétekkel, amelyek nehezen kezelhetők, de a javuló sebészeti és sugársebészeti technikák ezeknél is sikerrel alkalmazhatók. Közleményünkben egy eset kapcsán bemutatjuk ezen idegsebészeti kezelések alkalmazását a vesesejtes daganatok agyi áttétei esetén. A modern műtéti tervkészítés és kíméletesebb feltárások a modern sugársebészeti technikákkal együtt képesek a vesekarcinómák agresszív, agyi áttéteket is adó típusainál is javítani a kimenetelt, meghosszabbítva a túlélést. Súlyosabb esetek, akár többszörös agyi metasztázisok esetén is lehet szerepe a koponyaműtétnek, javítva az onkológiai kezelés eredményét. *Magy Onkol* 67:32-37, 2023

**Kulcsszavak:** agyi áttétek, vesekarcinóma, agyműtét, sugársebészet

*The therapeutic approach to brain metastases has changed significantly in the last 30 years. The development of surgical technique, the use of new MRI techniques, preoperative surgical planning and the administration of intraoperative navigation reduced the risks of surgery and improved the results. In the case of aggressive renal cell carcinomas, we detect brain metastases relatively often, which are difficult to treat, but the improved surgical and radiosurgery techniques can also be used with success. In our report, we present the neurosurgical management of metastatic spreading of renal cell carcinoma to the brain. Modern surgical planning and more precise, tailored approach with modern radiosurgery techniques are able to improve the outcome and prolong survival even in aggressive types of renal cell carcinomas that give rise to brain metastases. In more severe cases and even in the case of multiple brain metastases, cranial surgery can be recommended.*

Mencser Z, Tóth T, Kis D, Varga Á, Tiszlavicz L, Barzó P. Neurosurgical management for metastatic brain tumors in renal cell carcinoma. *Magy Onkol* 67:32-37, 2023

**Keywords:** brain metastases, renal cell carcinoma, brain surgery, radiosurgery

## BEVEZETÉS

A rosszindulatú daganatok agyi áttéteinek megjelenése évtizedekkel ezelőtt megpecsételően rossz prognosztikai jel volt, megkérdőjelezve a további kezelések létjogosultságát. Sajnos a daganatos betegek legalább 20-30%-ánál megjelennek agyi áttétek (1).

A teljes agyi besugárzás (whole brain radiation therapy, WBRT) jelentős áttörést hozott a kezelésben, de önmagában csak 3–6 hónapra tudta meghosszabbítani a túlélést (2), az agyi áttétek kemoterápiás kezelése pedig továbbra is vitatott hatékonyságú maradt. A döntő változást a stratégiában és a gondolkodásban az hozta, amikor bebizonyosodott, hogy az agyi monometasztázisok sebészeti eltávolítása és teljes agyi besugárzás kombinálása jelentősen megnöveli a betegek túlélését és javítja az életminőséget (3).

A metasztatikus agydaganatok terápiája inentől fogva egyre inkább a fenti kombinált kezelés felé terelődött, de a módszer korlátai is fokozatosan körberajzolódtak. A rossz általános állapotú tumoros betegek sokszor nehezen viselték a nagy kraniotómiával, gyakran szignifikáns vérvesztéssel járó koponyaműtétet, így a 70% alatti Karnofsky-féle teljesítményszűrtésű betegek túlélését nem javította az új kezelési protokoll. Ráadásul a WBRT rutinná válásával lettek egyre nyilvánvalóbbá annak kognitív funkciókat rontó hatásai is (4). Összességében a 65 évnél fiatalabb életkor, kontroll alatt tartott koponyán kívüli betegség esetén a jól eltávolítható agyi monometasztázis kombinált kezelése (műtét + WBRT) adta leginkább a várt jó eredményt.

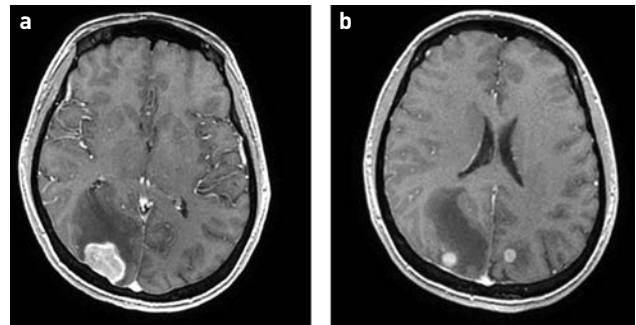
Az elmúlt két évtizedben azonban mind a sugárterápiás lehetőségek, mind a műtéti technikák jelentős fejlődése zajlott le, illetve a modern technikák váltak rutinná (5). A hétköznapi sugárterápiás gyakorlatba bekerült a sugársebészet, a célzott irradáció, amely nagymértékben lehetővé teszi az égyterületek kíméletét. A sebészeti oldalon pedig rendszeressé vált az intraoperatív számítógépes navigáció és a műtét tervezéséhez az MRI-traktográfia, valamint a funkcionális MRI (6). Ezen utóbbi technikák sokkal pontosabb és ezáltal kisebb műtéti feltárást tesznek lehetővé, csökkentve a műtéti megterhelést, ráadásul a funkcionális MRI-technikák és az MRI-traktográfia használata elokvens területi vagy azzal közvetlenül szomszédos agyterületek műtétét is lehetővé teszi. Mindez azt jelenti, hogy kisebb megterhelést és kisebb kockázatot jelent a műtét, azaz rosszabb általános állapotú betegeknél is jó hatású lehet. Alkalmazható akár többszörös agyi metasztázis esetén is, amely korábban klasszikus műtéti ellenjavallat volt. Fontos megjegyezni még, hogy a sugársebészet bizonyos mérethatárig helyettesítheti a direkt sebészi reszekciót és egyre inkább kiszorítja a teljes agyi besugárzást is. A vesesejtes daganatok áttétei esetében ugyanis a hatékonysága messze felülmúlja a konvencionális sugárkezelés hatékonyságát. Ezen kezelési elvek alkalmazását egy eset ismertetése révén szeretnénk szemléltetni egy vesekarcinóma agyi áttéteinek kezelése kapcsán.

## ESETISMERTETÉS

A betegsége felfedezésekor 37 éves nőbetegnek a kezelés megkezdésekor eltávolították a daganatos bal veséjét. A szövettani vizsgálat magas malignitású világossejtes karcinómát igazolt, ISUP grade IV, pT3a (vena renalis és adiposa invázió), pNx. Komplet reszekció történt (R0).

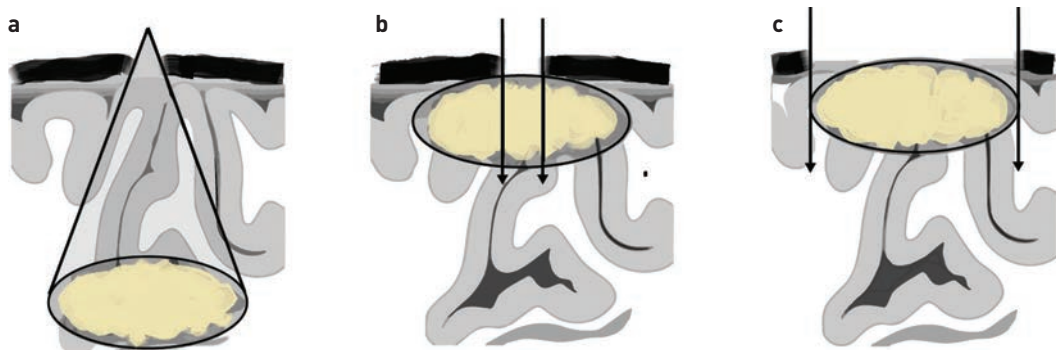
A PD-L1-expresszió szerint (22C3, BondMax): TPS 60%, CPS 70 (7). A c-MET gén pedig a UCCC- és a Capuzzo-féle kritériumok alapján amplifikált kategóriába esett.

A veseeltávolítás után a beteg fél évig jól volt, majd váratlanul véres köpet kapcsán mellkasi CT áttéti daganatok megjelenését igazolta mindkét tüdőfélben. Ezt követő héten került sor idegsebészeti referálására. A beteg arról panaszkodott, hogy a bal oldalával gyakran nekimegy tárgyainak. A vizsgálatok kapcsán jelentős bal látótérszűkület igazolódott, amely miatt koponya-MRI készült. A képeken a jobb tarkólebenyben egy kb. 3 cm-es, a bal oldaliban pedig egy kisebb, alig fél cm-es kontraszthalmozó térszűkítő folyamat igazolódott, ahol az utóbbi a felszín alatt másfél cm-rel helyezkedett el. A kép megfelelt többszörös agyi áttét típusos MRI-képének (1. ábra). A beteg jó általános állapotú volt, és ekkor leginkább az

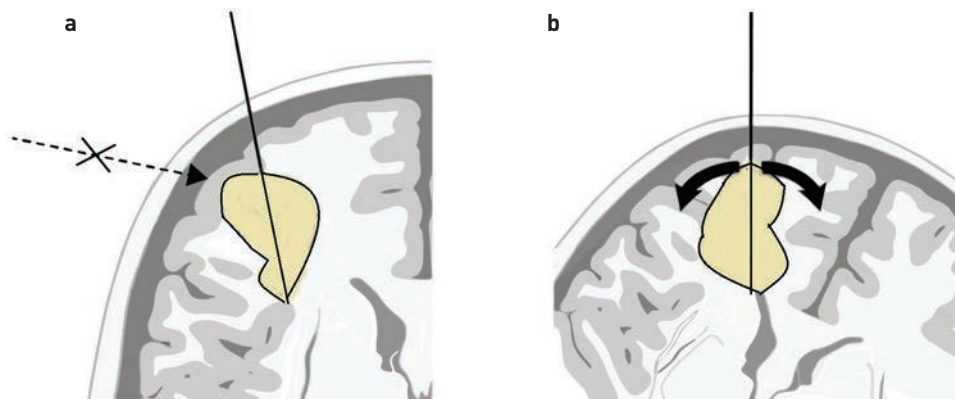


1. ÁBRA. a) A nagyobb jobb tarkólebeny-daganat legnagyobb átmérője szintjében készített koponya-MRI-kép. b) A másik szeletben a jobb oldali tumor kis részlete mellett látszik a lényegesen kisebb bal oldali metasztázis is

agyi áttétek határozták meg a klinikai állapotát, ezért műtét mellett döntöttünk (Karnofsky-érték >70). A műtét során a neuronavigáció (Medtronic StealthStation S8) használatával mindkét daganat eltávolítására lehetőség volt célzott, kisebb feltárások alkalmazásával. Általánosságban a műtét során a beteg elaltatása, pozicionálása után navigációval megkeresjük a daganatot és a hozzá vezető feltárási optimális helyét. Felszíni daganatoknál a daganat szélességének, durális tapadásának megfelelően jelöljük a kraniotómia nagyságát, de a mélyebben fekvő daganatoknál jóval kisebb feltárási is elég lehet, mint maga a daganat, így csökkentve tovább a műtéti szövetsértést, a beteget érő terhelés nagyságát (2. ábra). Ez azt is jelenti, hogy a fej beállítással lehetőség szerint a daganat hossz tengelyébe essen a feltárási tengelye (3. ábra).



**2. ÁBRA.** a) Mélyen fekvő daganatok esetében a daganat méreténél akár lényegesen kisebb csontos feltárás is elég lehet, ha navigációval pontosan meg tudjuk tervezni az ideális kraniotómia helyét. b, c) A felszíni daganatok esetén a daganat szélét el kell érnie a feltárás szélének



**3. ÁBRA.** A daganat hossz tengelyében operálva az ép, környező agyszövetet jobban kímélve, kisebb feltárásból is biztonságosan el lehet távolítani a daganatot. a) Amennyiben figyelmen kívül hagyjuk a daganat hossz tengelyét a műtét alatt, könnyebben sérül az ép agy. b) A megfelelő irányú feltárással ez elkerülhető

Ezzel az ép agyszövetet ért mechanikai stresszt jelentősen tovább tudjuk csökkenteni.

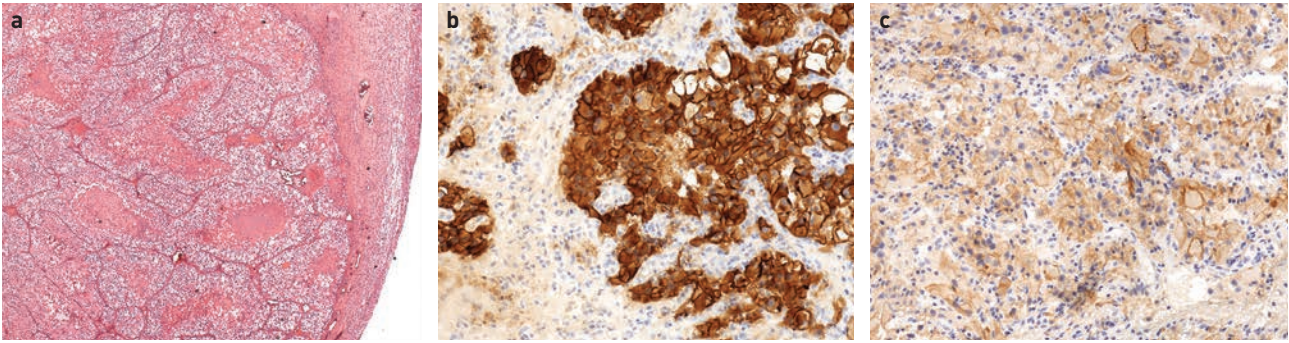
A szövettani vizsgálat igazolta a világossejtes veserák agyi áttétét. Világos citoplazmájú, éles sejthatárú, növényi sejtekre emlékeztető sejtekből felépülő, (nem nagy számban) mitózisokat is tartalmazó tumor lobularizált szerkezettel, gócos elhalásokkal. A tumorsejtekben PAX-8 diffúzan (100%) erős (3+) pozitív, a CD10 a tumorsejtek kevesebb mint 5%-ában mérsékelt (1-2+) membranózus, illetve citoplazmatikus pozitivitású. Mindezek mellett az agyból kivett tumor erős MET-pozitivitást és nagyrészt PD-L1-pozitivitást mutatott (4. ábra).

A műtétet követően a beteg az ép agyszövetet kímélendő mindkét tumorágra sugársebészeti célzott besugárzást kapott 3×9 Gy dózisban. Egyetemünkön lineáris akcelerator (LINAC) áll rendelkezésre mint sugársebészeti eszköz. A sugársebészet limitált kezelési számmal (akár egy ülésben)

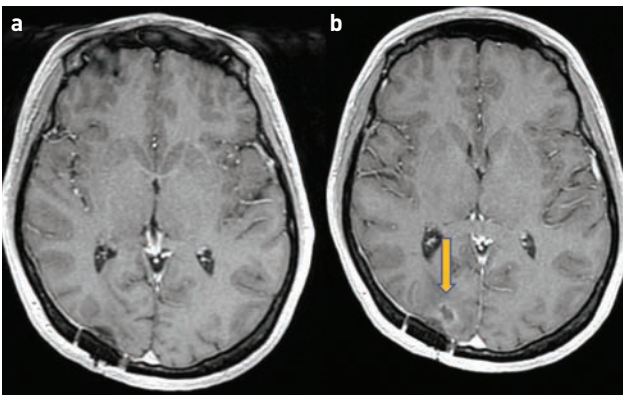
képes a számítógépbe táplált céltérfogatra a hatékony sugárdózist leadni a környező, ép struktúrák kíméletével. A térfogat széli részein esetlegesen megjelenő, nemkívánatos, ép szövetet ért károsodások esélye a sugárdózis frakcionálásával csökkenthető. Ennek azonban határt szab a sugárkezelés biológiai hatékonyságának ezzel járó csökkenése magát a céltérfogatot illetően.

A továbbiakban folytatódott a beteg szisztémás onkológiai kezelése. Fél évvel a műtét után jól volt, a lezajlott sugársebészeti kezelés után a kontroll koponya-MRI jobb oldalon tumormentesnek mutatta, a bal oldalon pedig szintén stabil állapotot véleményezett. A beteg jól érezte magát, egyedül a lezajlott sugárkezelés után tapasztalt átmenetileg rosszabbodást a látótérszűkületében. Fél évvel később sürgősségi betegellátó osztályon jelentkezett egy napja tartó szikralátás és jobb oldali halántéktáji fejfájás miatt. Az akut MRI-vizsgálat jobb oldalon a műtési területben kontraszthalmozás meg-



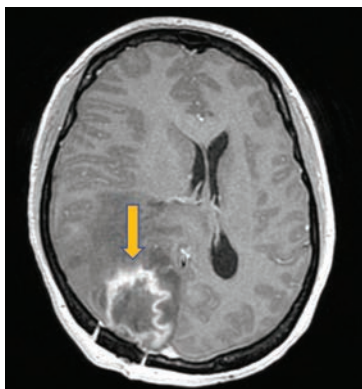


**4. ÁBRA.** a) Bal okcipitális lebenyből eltávolított daganat: áttéti világossejtes vesekarcinóma (HE, 10×). b) Az áttéti tumor erős MET-pozitivitást mutat (IHC, MET [D1C2, 20×). c) A tumorsejtek jó része PD-L1-pozitív (IHC, PD-L1 22C3, 20×)



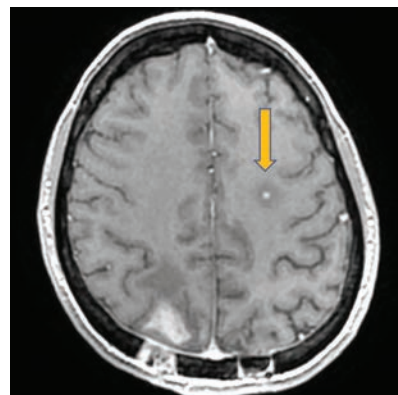
**5. ÁBRA.** A bal oldalon változatlan állapot, jobb oldalon egy kis kontraszthalmozó góc jelent meg

jelenését igazolta, amely felvetette recidíva lehetőségét (5. ábra). Műtét nem történt, onkológiai bemutatás javaslatával engedték el a beteget. Két hónappal később generalizált



**6. ÁBRA.** Jobb tarkólebenyben a korábban operált és sugársebészeti technikával besugárzott területen új, inhomogén kontraszthalmozást mutató, ödémával körülvett térfoglaló elváltozás alakult ki, amely sugár okozta nekrozisnak bizonyult

epilepsziás roszullét miatt került sürgősségi betegellátó osztályra, ahol az akut koponya-CT a jobb tarkólebenyben agyvízenyő kifejezett progresszióját igazolta. A néhány nappal későbbi MRI-vizsgálat szabálytalan alakú, kiterjedt kontraszthalmozást is mutató térszűkítő folyamatot igazolt a jobb oldalon, jelentős ödémával körülvéve (6. ábra). Ismét műtéti kezelés mellett döntöttünk, az elváltozást eltávolítottuk. Az elküldött szövettani mintában tumorszövet nem igazolódott, csak radiációs nekrozis. A műtét után a beteg hónapokig jól volt, de a két hónapos kontroll koponya-MRI-képeken már egy újabb bal frontális góc jelent meg (7. ábra).



**7. ÁBRA.** Bal frontálisan jelent meg egy újabb kontraszthalmozó góc

### MEGBESZÉLÉS

Esetünkben egy kifejezetten agresszív viselkedésű, folyamatos kontrollt és beavatkozást igénylő daganatos kórlefolyás epizódjait ismertettük szemléltetésképpen. A vesedaganatos betegek kb. 2–17%-ánál jelennek meg agyi metasztázisok. Kezelésük során a bevezetőben röviden leírt, agyi áttéti daganatokkal kapcsolatos idegsebészeti irányelveket alkalmazzuk a teljes agyi besugárzás kivételével, amely ezen daganattípus esetében kevésbé hatékony (6). A közismert



**8. ÁBRA.** A leírt alapelvek szerint végzett, minimalizált feltárások gyógyuló sebei láthatók a képeken néhány beteg kapcsán, illetve az első képen egy néhány cm-es tervezett bemetszés látszik izolálva

alapelvekhez képest az agyi áttétek sebészeti megközelítése a sebészeti technikák fejlődésével megváltozott az elmúlt évtizedben. A beteg általános állapota és az alapbetegség kezelhetősége egyre kevésbé szab határt az idegsebészeti műtétek, ráadásul az egyéb onkológiai terápiaik fejlődése folyamatosan javítja a betegség általános kimenetelét [8, 9]. Ez azt jelenti, hogy a sebészileg eltávolítható agyi metasztázisok esetén akár egyszerre több elváltozás műtéti eltávolítása is ajánlott lehet megfelelő preoperatív tervezés és intraoperatív navigáció használata mellett, mivel az új, célzott, testreszabott feltárások kisebb megterhelést okoznak [8. ábra]. A traktográfia a fontos és nagy rostvastagságú pályarendszereket nagy biztonsággal ábrázolni képes, így azok navigáció használatával elkerülhetők lehetnek akár elokvens területi lokalizáció esetén is. Esetünkben a daganatok lokalizációja nem tette szükségessé traktográfia használatát, de a centrális régió közelében kialakult áttéti góccok eltávolításakor szükségessé válhat a piramispálya helyének meghatározása és a navigációs térképen láthatóvá tétele.

A vesekarcinóma agyi áttéte a konvencionális sugárkezelésekre jelentős rezisztenciát mutat, így a betegünk kapcsán is bemutatott sugársebészeti kezelés műtét helyett és posztoperatív irradiációs kezelés részeként is használható [10, 11]. Az esetleges negatív sugársebészeti következmények

is lehetnek kezelhetők sebészeti módszerrel, mint a jelen ismertetésben bemutatott irradiációs nekrozis eltávolítása kapcsán is láttuk. Ez azonban még inkább aláhúzza a koponyaműtét helyét a terápiában, amely után ilyen hosszú távú mellékhatás nem várható.

A műtéti megterhelés csökkenését eredményező modern idegsebészeti műtéti technikák mellett növekedett a koponyaműtéttel hatékonyan kezelhető betegek aránya agyi metasztázisok esetében is. Az elmúlt harminc évben kialakult irányelvek mechanisztikusan már nem alkalmazhatók. A betegek egyéni elbírálást igényelnek, rosszabb általános állapot (Karnofsky <70) és többszörös metasztázis esetén is lehet túlélést javító hatása az idegsebészeti beavatkozásnak. Ennek alternatívája lehet a sugársebészet, főleg mélyálló-mányi, 2 cm-nél kisebb agyi áttétek esetén. Recidíva vagy posztirradiációs sugárnekrozis egy esetleges újabb műtéttel lehet kezelhető. Ezekhez az időben felállított korrekt diagnózis nagyon fontos, ezért a rendszeres képalkotó kontroll (koponya-MRI 3-4 havonta) egyre inkább megkövetelt [12].

A vesesejtes daganatok agyi áttéteket okozó típusai gyakran rendkívül agresszívek, rossz prognózisúak [13]. A modern idegsebészeti műtéti stratégiák és sugársebészeti módszerek ezért továbbra is rendkívül hasznos és hatékony kiegészítői a rendelkezésre álló onkológiai kezeléseknak, hiszen gyakran nincs más eszköz a kezünkben.

## IRODALOM

1. Cairncross JG, Posner JB. The management of brain metastases. In: *Oncology of the Nervous System*. Ed. Walker MD. Martinus Nijhoff, Boston, 1983. Vol. 12, Cancer Treatment and Research. pp. 341–377
2. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB, et al. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 7:529–541, 1980
3. Patchell RA, Tibbs PA, Wahls J W, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322:494–500, 1990
4. Brown PD, Ahluwalia MS, Kahn OH, et al. Whole-brain radiotherapy for brain metastases: evolution or revolution? *J Clin Oncol* 36:483–491, 2018
5. Yoo J, Park HH, Kang SG, et al. Recent update on neurosurgical management of brain metastasis. *Brain Tumor Res Treat* 10:164–171, 2022
6. Derks S, Veldt A, Smits M, et al. Brain metastases: the role of clinical imaging. *Br J Radiol* 95:20210944, 2022
7. Tímár J, Ladányi A. A daganatok immunterápiájának prediktív markerei, a PD-L1-meghatározás gyakorlati kérdései. *Magy Onkol* 61:158–166, 2017
8. Chevreau, C, Ravaud, A, Escudier B, et al. A phase II trial of sunitinib in patients with renal cell cancer and untreated brain metastases. *Clin Genitourin Cancer* 12:50–54, 2014
9. Yekedüz E, Arzu YH, Utkan G, et al. A systematic review: Role of systemic therapy on treatment and prevention of brain metastasis in renal cell carcinoma. *J Oncol Pharm Pract* 26:972–981, 2020
10. Shuto T, Inomori S, Fujino H, et al. Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. *J Neurosurg* 105:555–560, 2006
11. Bates JE, Youn P, Peterson CR, et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell carcinoma in the targeted therapy era: The University of Rochester experience. *Am J Clin Oncol* 40:439–443, 2017
12. Hanzly M, Abbotoy D, Creighton T, et al. Early identification of asymptomatic brain metastases from renal cell carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 32:783–788, 2015
13. Sun M, De Velasco G, Brastianos P K, et al. The development of brain metastases in patients with renal cell carcinoma: Epidemiologic trends, survival, and clinical risk factors using a population-based cohort. *Eur Urol Focus* 5:474–481, 2019