

# Központi idegrendszeri daganatok Csont és légyszdaganatok

Dr.Lövey József

Országos Onkológiai Intézet



# Csontdaganatok

- **Ritkák** (0,8 / 100 000)
- **Etiológia**
  - Metaphysis
  - Sugárzás
  - Vegyi anyagok?
  - Ritka genetikai szindrómák
- **Szövettan**
  - **60 különböző** entitás
- **Specializált** centrumok
- Nemzetközi együttműködés
- Csontképző tumorok
  - benignus pl.osteoma, malignus: pl. osteosarcoma.
- Porcképző tumorok:
  - benignus, pl.chondroma, malignus, pl. chondrosarcoma.
- Óriássejtes tumor, intermedier malignitású.
- Csontvelő eredetű tumorok:
  - Ewing-sarcoma.
- Ér eredetű tumorok:
  - benignus, pl. haemangioma, semimalingus pl. haemangioendothelioma, malignus, malignus haemangioendothelioma, angiosarcoma
- Egyéb kötőszöveti eredetű tumorok:
  - benignus, pl. desmoplasticus fibroma, malignus, pl. fibrosarcoma.
- Egyéb tumorok
  - alacsony malignitású, pl. chordoma, aktív, agresszív, pl. Schwannoma.

# Csontdaganatok

**AJCC (American Joint Committee of Cancer) stádium besoroló rendszer csont tumoroknál**

Stádium	Grádus	Helyi kiterjedés (cm)	Áttét
IA	1	≤8	nincs
IB	1	> 8 vagy nem egybefüggő	nincs
IIA	2-3	≤8	nincs
IIB	2-3	> 8	nincs
III	2-3	nem egybefüggő	nincs
IVA	bármely	bármely	tüdőáttét
IVB	bármely	bármely	nem tüdőáttét

**A csonttumorkok Enneking-féle beosztása**

Stádium	Grádus	Elhelyezkedés	Áttét
IA	G1	intracompartmentalis	nincs
IB	G1	extracompartmentalis	nincs
IIA	G2-3	intracompartmentalis	nincs
IIB	G2-3	extracompartmentalis	nincs
III	G2-3	bármely	van

# Csontdaganatok - kezelés

- **Benignus**

- Excochleatio – spongioplasztika
- Radikális eltávolítás (agresszív benignus tumorok)

- **Alacsony malignitású daganatok**

- Radiális eltávolítás megfelelő margóval

- **Osteosarcoma**

- Funkciómegtartás (70%) (sugárrezisztens)
  - Neoadjuváns kemoterápia-műtét –adjuváns kemoterápia
- Extra-radikális műtétek (pl. hemipelvectomy)
- Metasztatectomia

# Csontdaganatok - kezelés

- **Ewing-sarcoma**

- Sugár és kemoterápia érzékeny
- Neoadjuváns kemoterápia
- Műtét, vagy sugárkezelés (sebészileg nem kezelhető)
- Konzolidációs kemoterápia

- **Chordoma, chondrosarcoma**

- Műtét
- Axiális (pl koponya alap) tumoroknál adjuváns sugárkezelés
- Egyedüli sugárkezelés (proton, nehézion)

- **Gyógyszeres kezelés**

- MTX, doxorubicin, ciszplain, ifoszfamid
- Vincristin, ifoszfamid, MESNA, doxorubicin cyclophosphamid, actinomycin D
- ASCT

# Lágyrészdaganatok

- Ritka daganat ~ 1500 új eset Magyarországon
- Etiológia
  - Genetikai syndromak, sugárkezelés, HSV, vegyszerek
- Szövettanilag vegyes csoport ~ 80 entitás
  - zsírszöveti
  - fibroblastos/ myofibroblastos
  - myogen
  - pericitaer
  - vascularis
  - ideghüvely
  - chondroossealis differenciációt mutató sarcomák
  - gastrointestinalis stromalis tumor (GIST)
  - tisztázatlan hisztológiai differenciációt mutató daganatok
  - differenciálatlan/nem klasszifikálható sarcomák csoportja (MFH),

# Lágyrészdaganatok -staging

- **Képalkotás**

- CT, MR, PET-CT
- 65% végtag-torso
- 15 retroperitoneum
- 10% fej-nyak

- **Staging**

	Végtag/törzs	Retroperitoenum	Fej-nyak	Mellkasi, hasi zsigerek
T1	<5 cm	<5 cm	<2 cm	Egy szervre terjed
T2a	5-10 cm	5-10 cm	2-4 cm	Serosa, visceralis peritoneum
T2b				Mikroszkópos serosa invázió
T3	10-15 cm	10-15 cm	>4cm	Makroszkópos serosa / szomszédos szerv invázió
T4a	>15 cm	>15 cm	Orbita, koponyabasis	Multifokális max 2 góc
T4b			Agy, carotis	Multifokális 3-5 góc
T4c				Multifokális >5 góc

Stage IA	T1	N0	M0	G1, GX Low Grade
Stage IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX Low Grade
Stage II	T1	N0	M0	G2, G3 High Grade
Stage IIIA	T2	N0	M0	G2, G3 High Grade
Stage IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3 High Grade
Stage IIIB	Any T	N1 <sup>a</sup>	M0	Any G
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G



# Lágyrészdaganatok - kezelés

- **Kizárólag** tapasztalt centrumban (gyógyulás)
- **Szövettan, mielőtt** bármi történik
- Teljes eltávolítás ha rezekábilis
- Neoadjuváns kemoterápia / sugárterápia
- Műtét után nagy kockázat (grade, centralitás)
  - Adjuváns kemoterápia
- Kicsi ép szél, R1, R2, G3
  - Adjuváns sugárkezelés
- Irrezekábilis
  - Kemoterápia + sugárterápia
- Áttétes: kemo és célzott terápia

# Központi idegrendszer daganatai

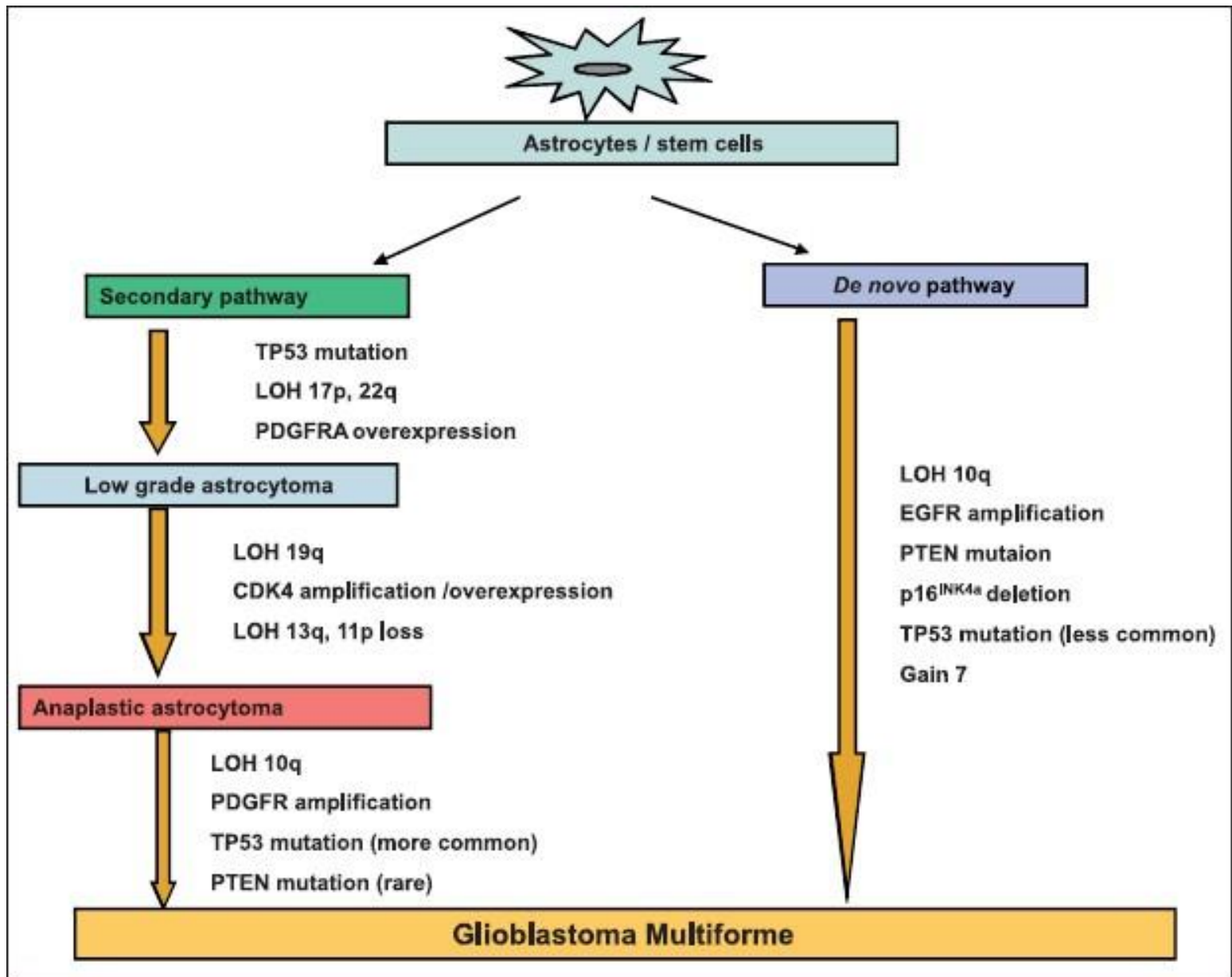
# Epidemiológia, etiológia

- 1800 új eset
  - 50% glióma, 600-700 glioblastoma
- Kiváltó tényezők
  - Öröklött (<5%) v Hippel-Lindau, Li-Fraumeni, neurofibromatosis, sclerosis tuberosa
  - Sugárzás
  - Allergia / atópia csökkenti (gliomak)
  - Mobiltelefon: nem okozza

# Szövetteni beosztás

- **NEURO-EPITHELIALIS**
- **Glioma:**
  - Astrocytoma (A1-3)
  - Ependymoma (E2-3)
  - Oligodendrogliomas(O2-O3)
  - Glioblastoma (GBL): GradeIV!!
- **Embrionalis: PNET, Medulloblastoma.....**
- **Pinealoma**
- **Neuronalis eredetű**
  - Ganglioglioma
  - Neurocytoma
- **Perifériás idegek**
  - Schwannoma
  - Neurofibroma
- **NEM-NEUROEPITHELIALIS**
- **Meningioma**
- **Choroid plexus**
- **Germinoma**
- **Haematologiai eredetű (primer agyi lymphoma)**
- **Hyophysis tumorok (pl. adenoma)**
- **Mesenchymalia tumourok (eg. Sarcomas of the base of the skull)**
- **Egyéb**

WHO 2016 (Acta neuropathologica. 2016;131:803-820)



# Molekuláris patológia-Haarlem konszenzus

- A molekuláris patológiai a diagnosztika **integráns** része
- A morfológiai diagnózis mellé kell helyezni a molekuláris patológiát
- „Rétegeket” kell megkülönböztetni és értelmezni az eredményeket
- PL. High-grade glioma mikorszkópos képe, az IDH vad típus alapján glioblastoma fenotípusnak megfelel

# Gliomák

- **Sejt szerint**

- Astrocyta
- Oligodendroglia
- Ependymoma

- **Grade szerint**

- I. – Pl. pilocitás astrocytoma
- II. – Diffúz glioma, low-grade glioma
- III. – Anaplastic glioma
- IV. – Glioblastoma multiforme

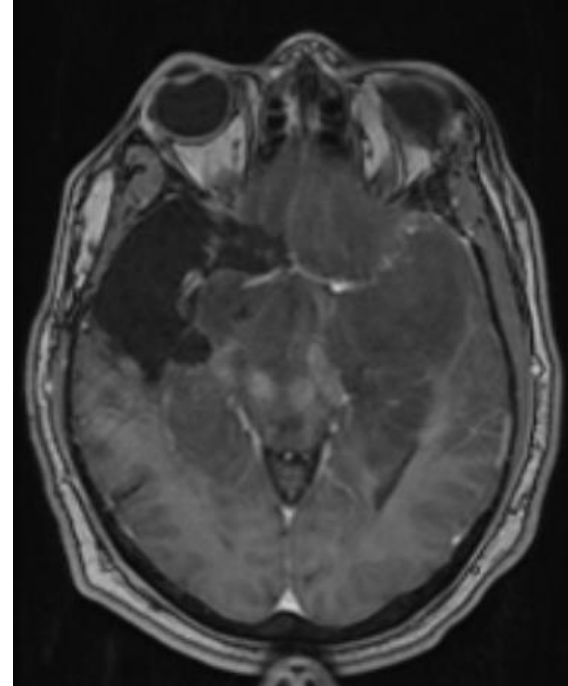
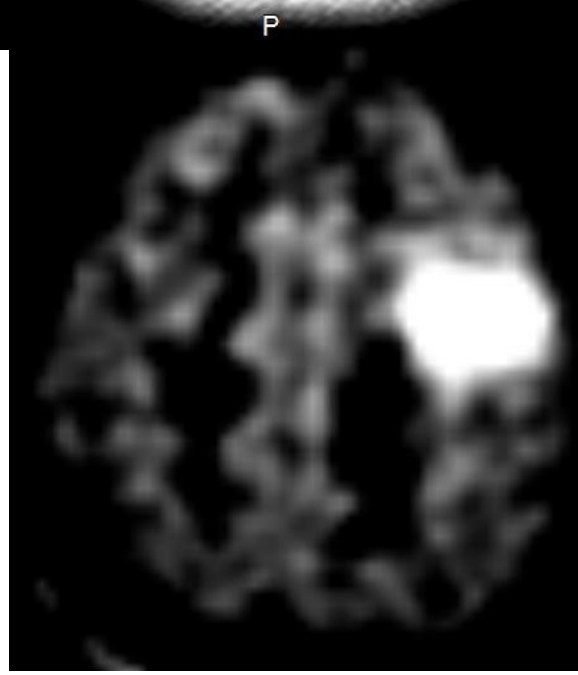
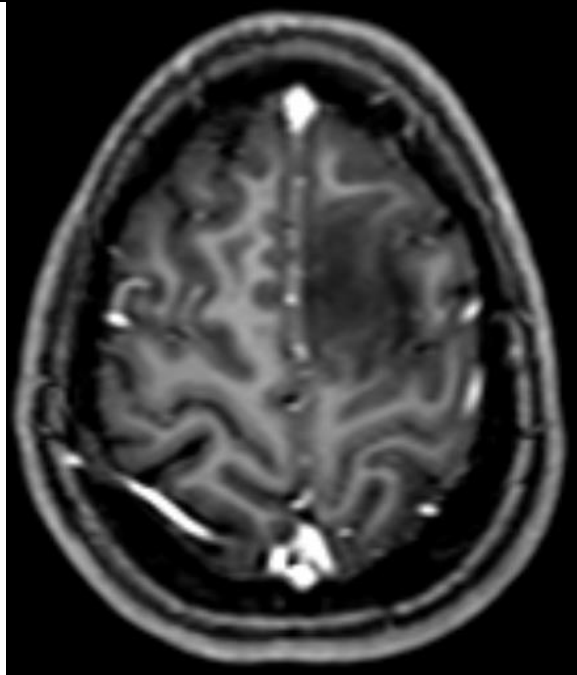
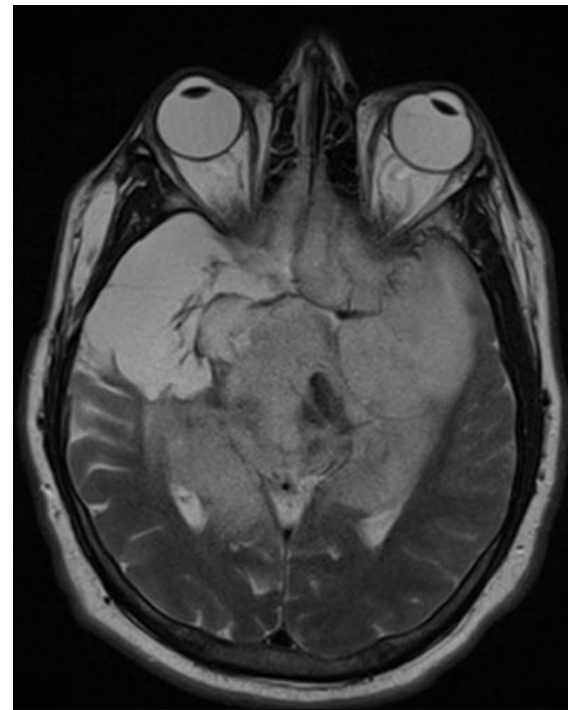
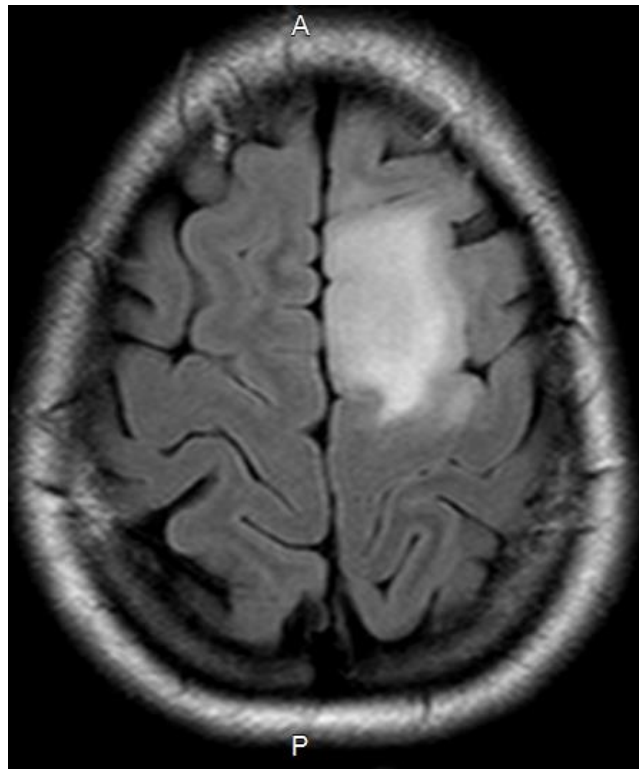
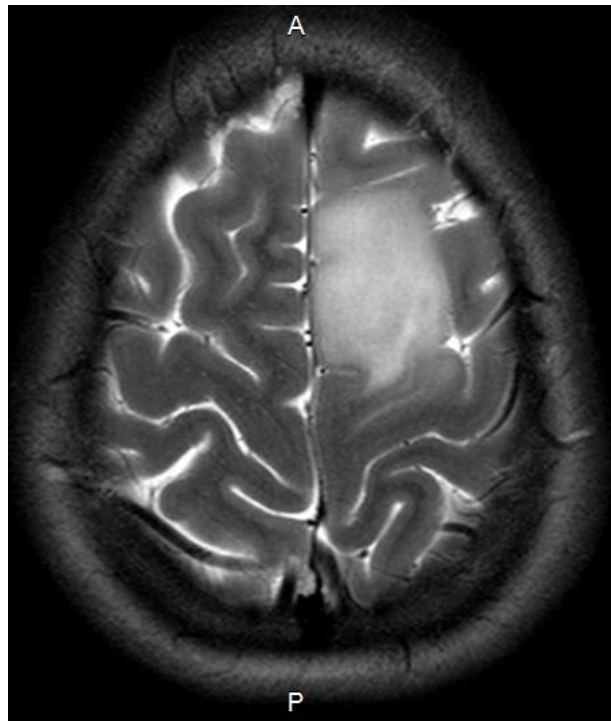
- **Molekuláris markerek**

- IDH 1-2 mutáció (prog)
- 1p19q kodel (diag/prog/pred)
- MGMT promoter metilatio status (pred, prog?)
- ATRX vesztés (diag/prog)
- H3-K27M mutáció (diag)
- TERT mutáció (diag/prog)

# Low-grade glioma

- **Lassan** nőnek
- Medián túlélés **5-15** év
- Sok a **fiatal** beteg
- **Diffúzan** infiltrálnak
- Gyakran csak részleges műtét végezhető
- Kezelés vs. **életminőség**
- Legtöbb esetben nem gyógyítható

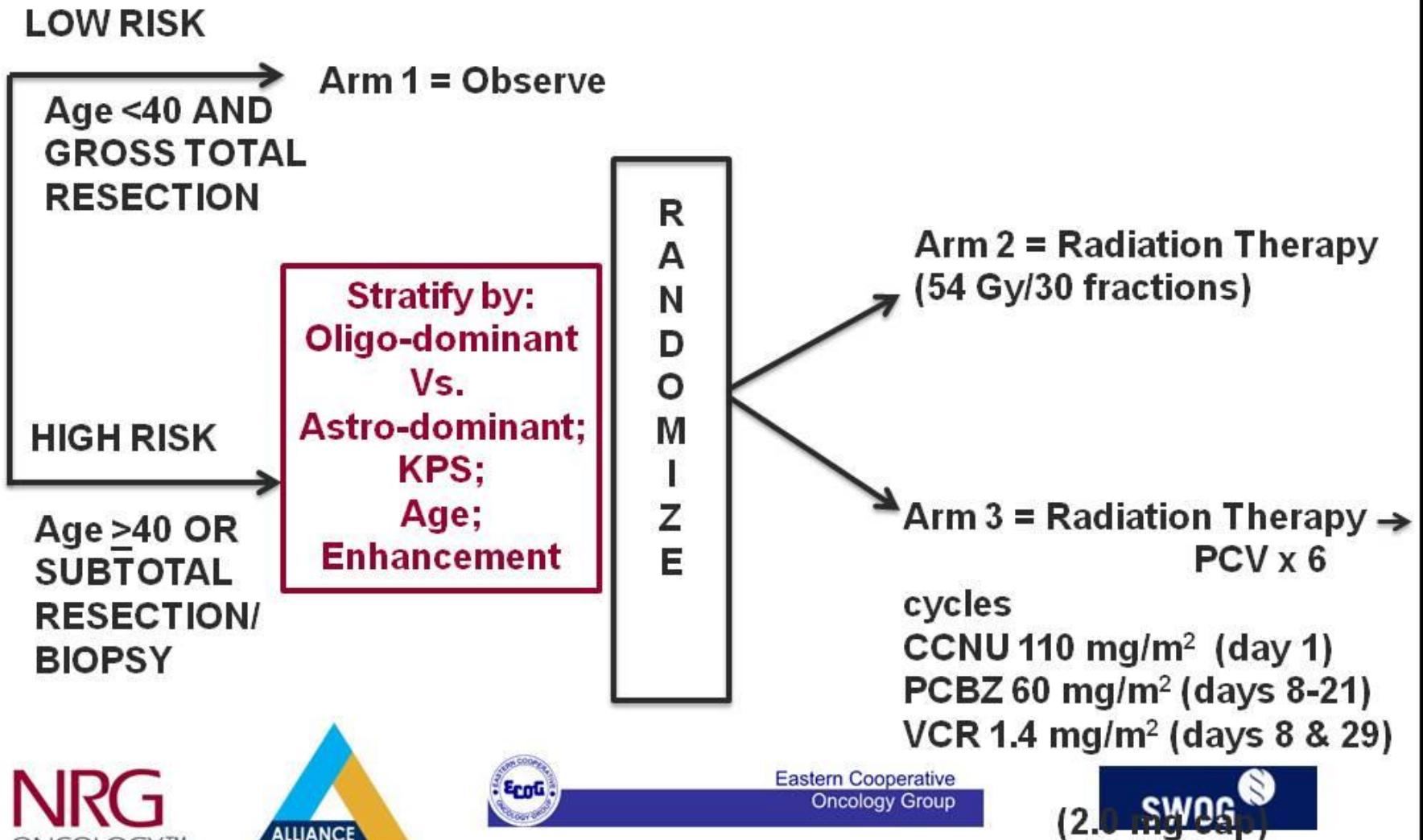




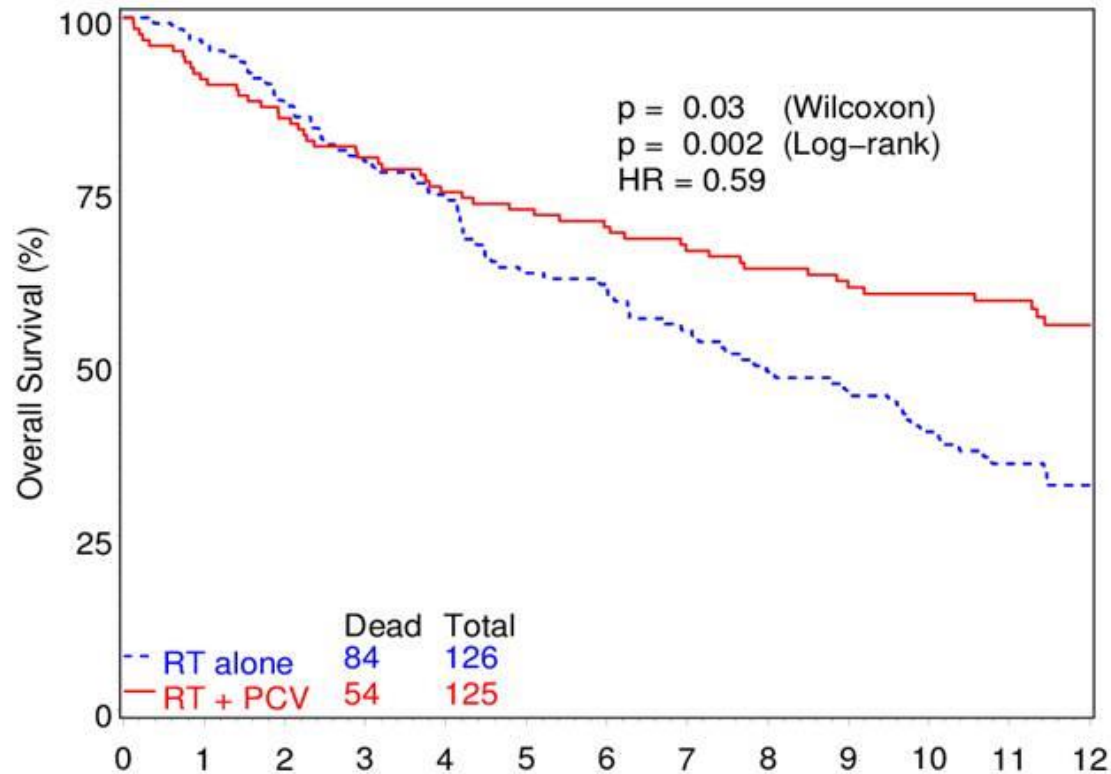
# Low-grade glioma- kezelés

- Aktív követés
  - Műtéti technika sokat fejlődött
- **Maximális biztonságos** rezekció
  - Neuronavigáció
  - Éber műtét
  - fMRI
  - Diffúziós tenzor imaging (DTI)

# R9802 SCHEMA



# ASCO 2014: Overall Survival



	Patients at Risk						
	0	1	2	3	4	5	6
RT alone	126	109	91	75	56	45	16
RT + PCV	125	105	90	82	72	62	35



Eastern Cooperative  
Oncology Group



# Overall Survival ASCO 2014

	RT Alone Estimate (%)	RT + PCV Estimate (%)
Median	7.8 years	13.3 years
5-year	63.1 %	72.3%
10-year	40.1%	60.1%

- **PCV, vagy temozolomide?**



Eastern Cooperative  
Oncology Group



# Categorical Change in MMSE Score by Treatment Arm

MMSE Score Change	RT Alone		RT + PCV		P
	No.	%	No.	%	
Year 3	n=48		n=43		.5
Decline	1	2	0	0	
No change	45	94	38	88	
Gain	2	4	5	12	
Year 5	n=22		n=25		.99
Decline	0	0	2	8	
No change	21	96	20	80	
Gain	1	5	3	12	

# Grade II. Sugárkezelés

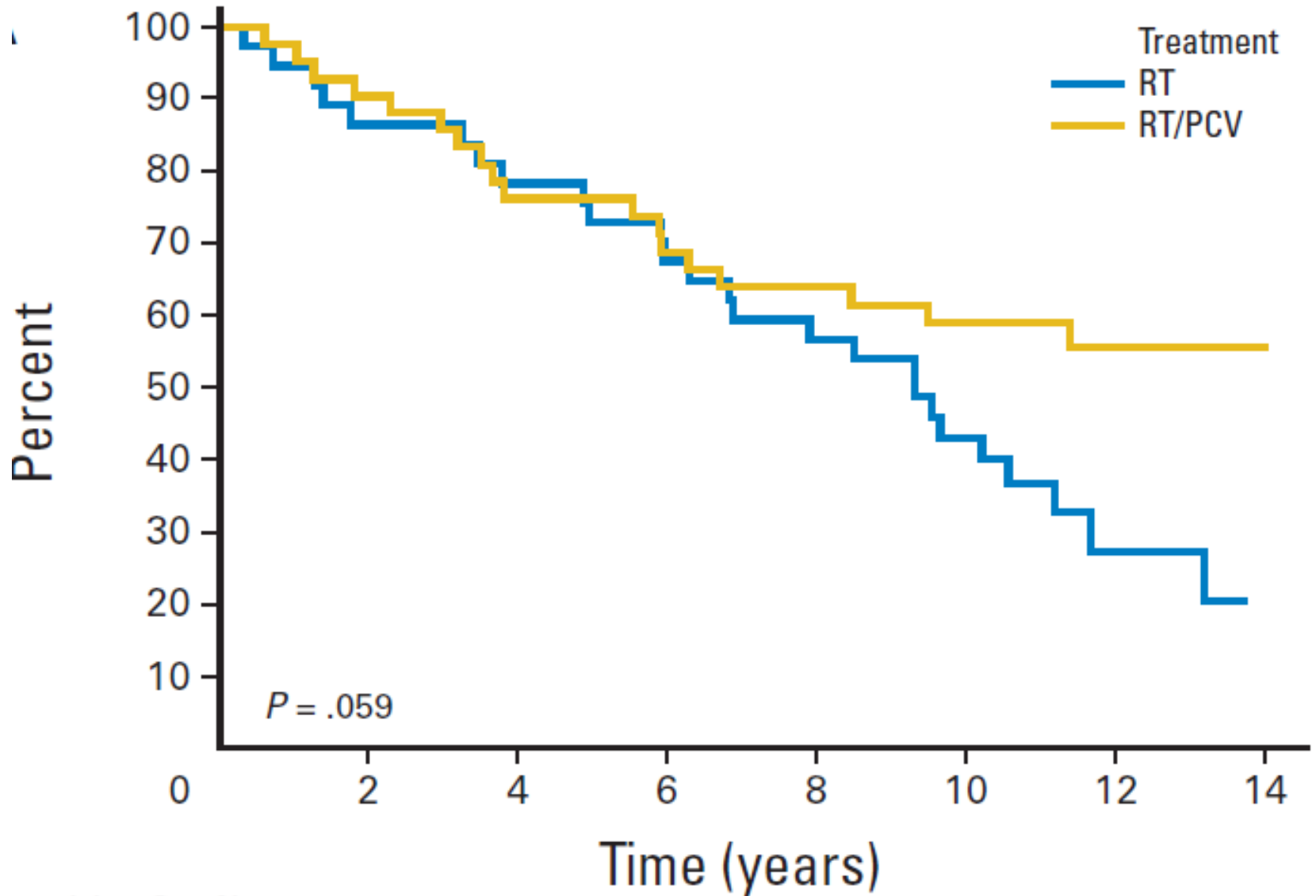
- 45-54 Gy / 1,8-2 Gy frackió
- Csak képfúzió alapján tervezhető
- FLAIR, T2, általában kontrasztanyagot nem halmoz
- 3D konformális / IMRT / hippocampus védelem
- Kiterjesztés maximum 1,5 cm

# Anaplasticus (gr.III) gliomák

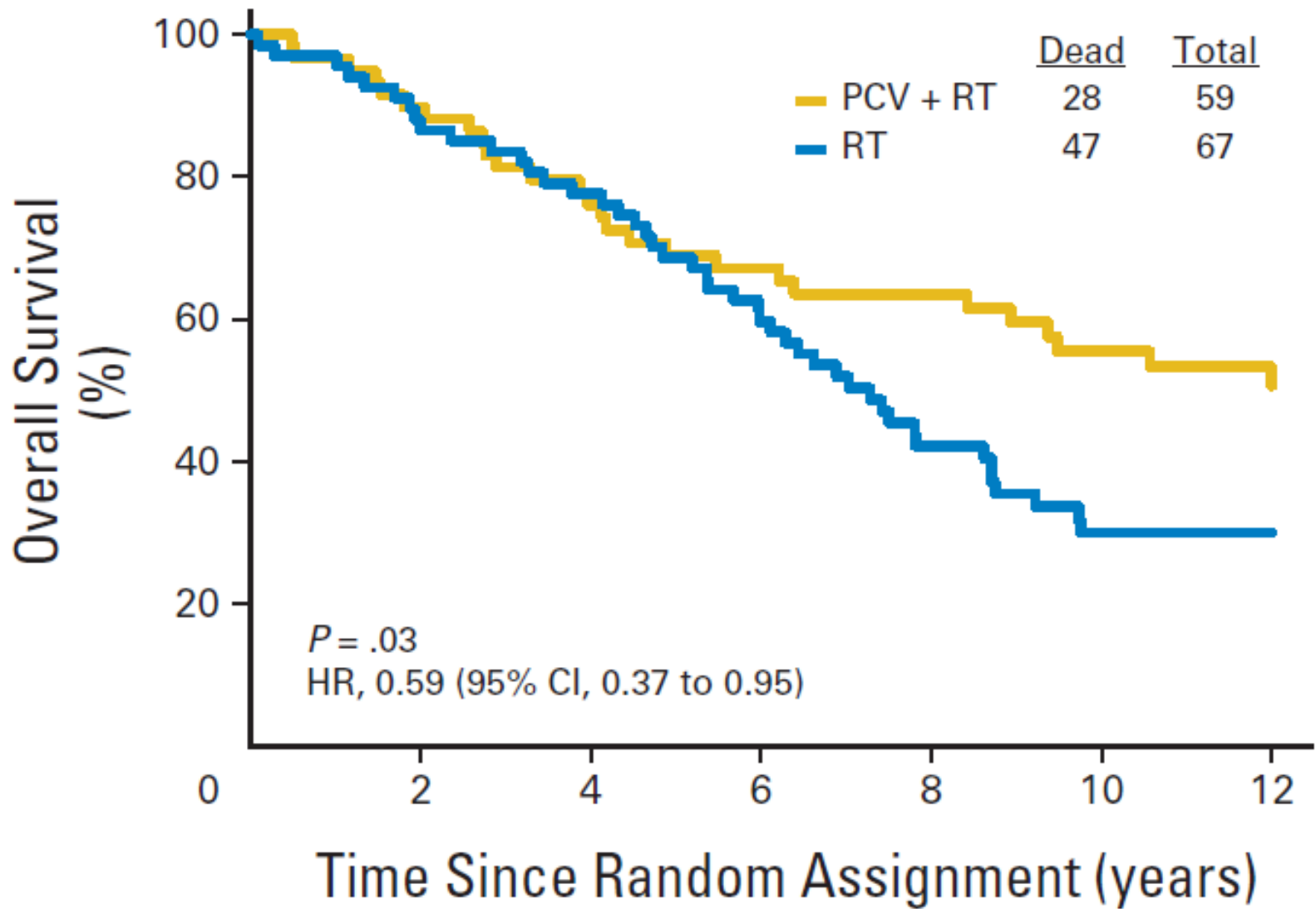
Grade III. glióma	IDH vad (GBL szerű)	1p19q non kodel	MGMT metilált	RT vagy TMZ/PCV
			MGMT nem metilált	RT + TMZ?
	IDH mutáns	1p19q kodel		RT +6x PCV (TMZ) TMZ / PCV
		ATRX vesztés (astrocytoma)		RT TMZ
		1p19q kodel (oligodenroglioma)		RT +6x PCV (TMZ)



# EORTC 26951



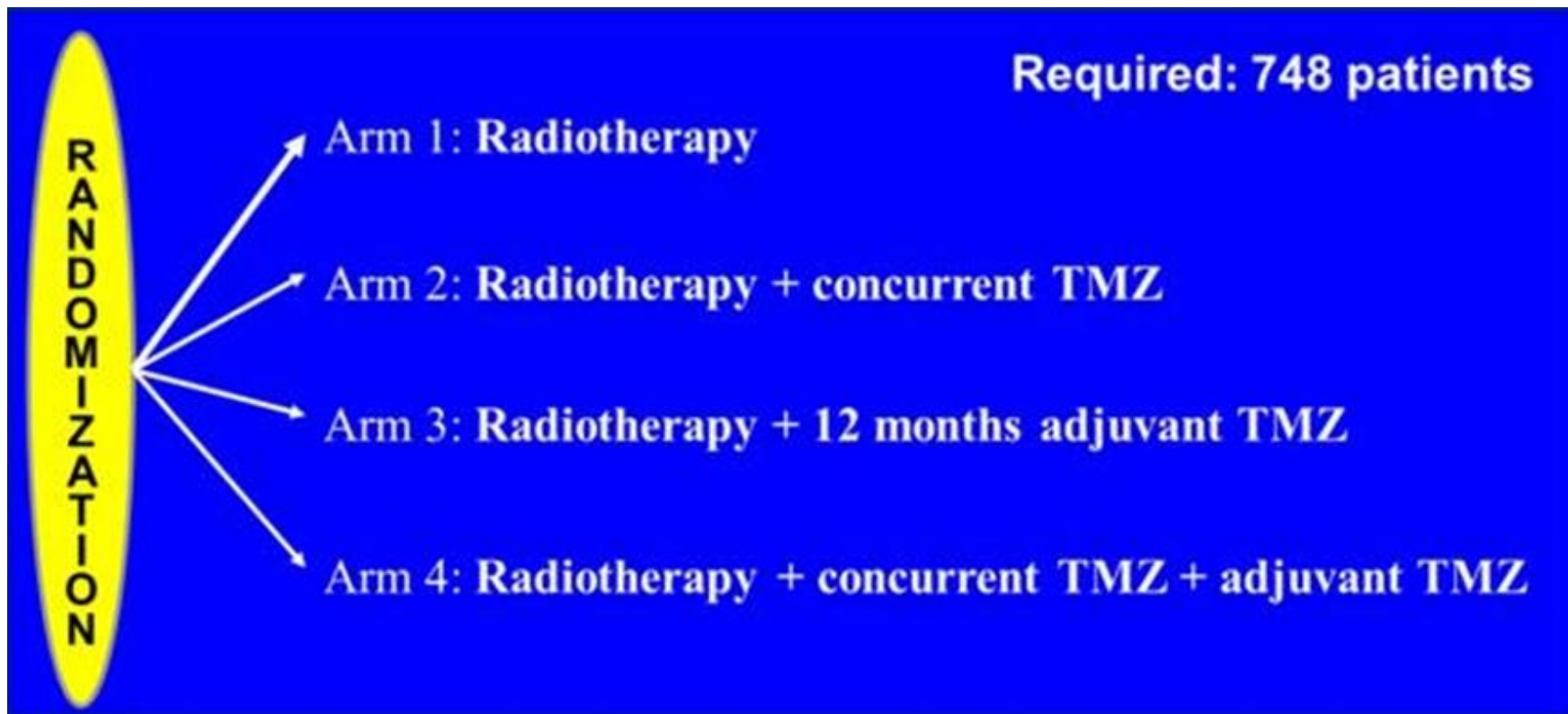
# RTOG9402



# Anaplasticus (gr.III) gliomák

Grade III. glióma	IDH vad (GBL szerű)	1p19q non kodel	<b>CATNON</b>
		1p19q kodel	RT +6x PCV (TMZ) TMZ / PCV
	IDH mutáns	<b>CATNON</b>	RT TMZ
		1p19q kodel (oligodenroglioma)	RT +6x PCV (TMZ)

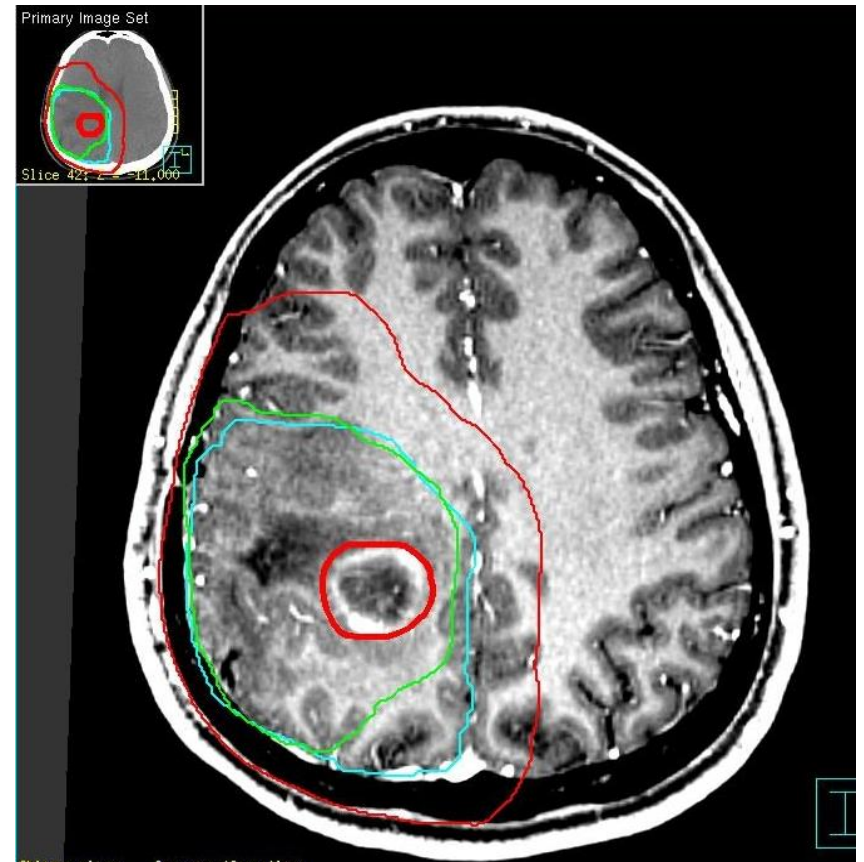
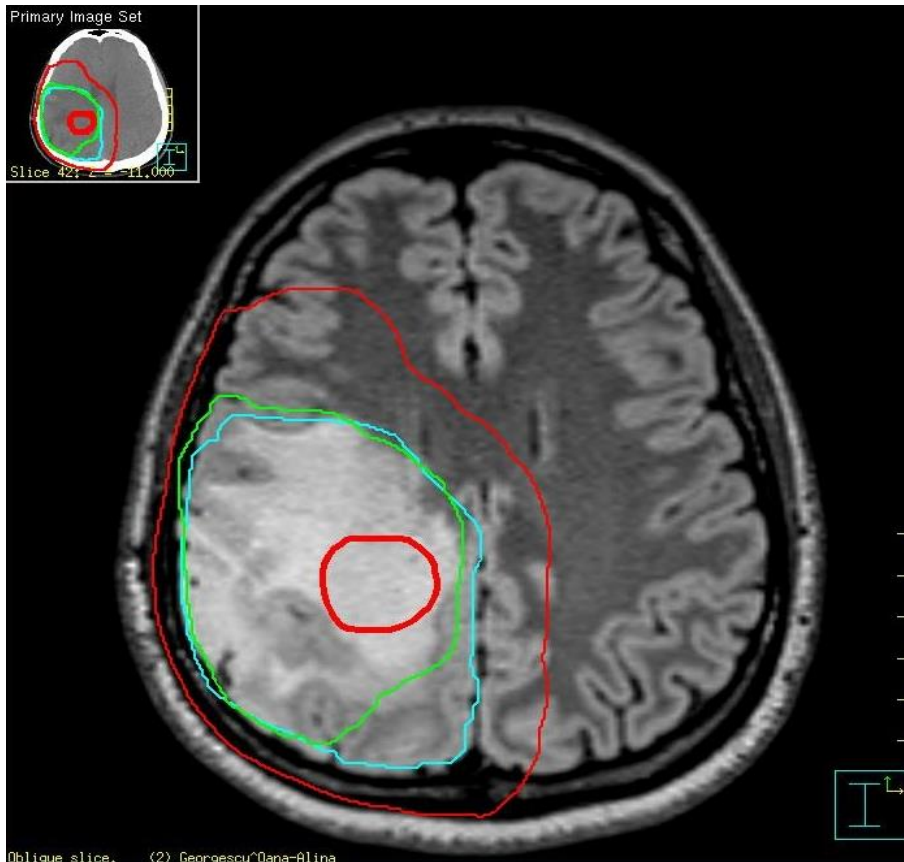
# CATNON



	OS		PFS
Adjuváns TMZ	median	5év (%)	median
Nem (372)	41,1 hó	44,1%	19 hó
Igen (373)	NR	55,9%	42,8 hó

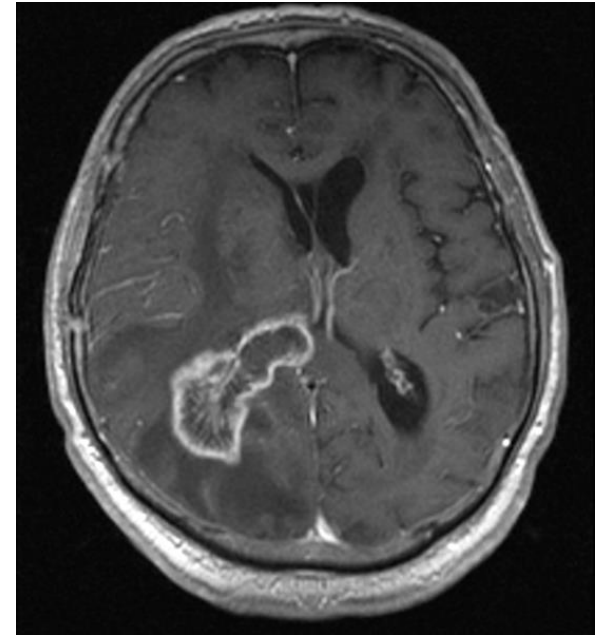
# Grade III. Sugárkezelés

- 60 Gy (50-54 Gy low grade komponensre)
- Konformális, MR / PET-CT fúzió alapján
- GTV-CTV : 1,5- 2 cm

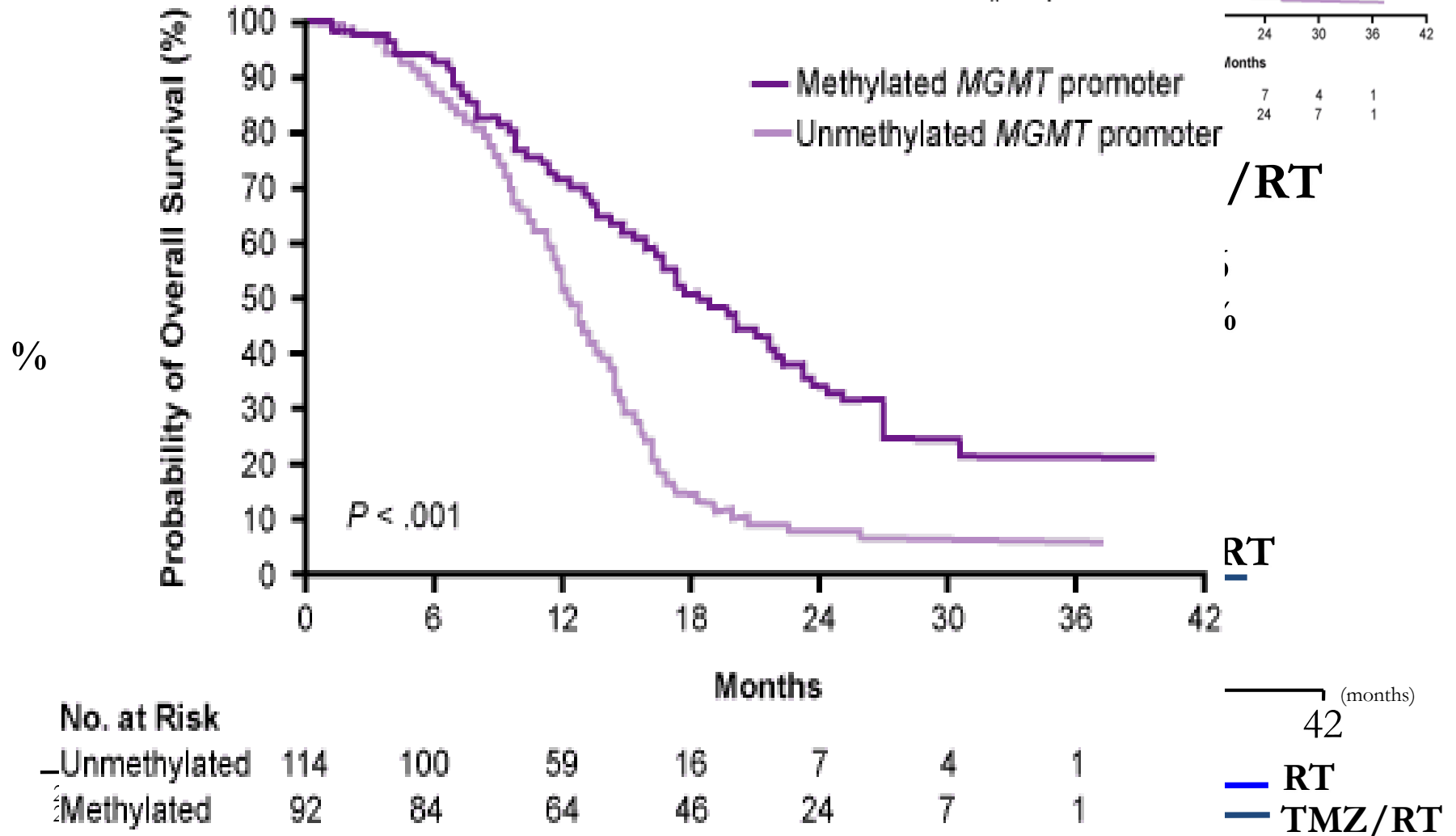


# Glioblastoma

- Leggyakoribb glióma
- Primer / szekunder
- Rossz prognózis
- Műtét / biopszia
  - Túlélés 4-7 hónap
- Adjuváns sugárkezelés (70-es évektől)
  - 8-10 hónap
- Adjuváns kemoradiációs + fenntartó kemoterápia (60 Gy + 75mg/m<sup>2</sup> temozolomide + 6x temozolomide)
  - 14,6 hónap



# TMZ and RT in primer GBM-ben teljes túlélés



# RPA (rekurzív partíció analízis)

- RPA III: < 50 év, PS 0, MMSE >27, komplett rezekció
- RPA IV: <50 év, PS 1-2, / > 50 é, MMSE >27, komplett / parciális rezekció
- RPA V: >50, MMSE <27, csak biopisza

	Deaths/ patients	Hazard ratio (95% CI)	Median (months; 95% CI)	2 years (%)	3 years (%)	4 years (%)	5 years (%)
<b>RPA class III</b>							
Radiotherapy	36/39	1.0	14.8 (11.1-17.0)	20.5 (9.6-34.2)	10.3 (3.3-22.0)	6.8 (1.5-18.3)	6.8 (1.4-18.3)
Combined	31/42	0.5 (0.3-0.9)	18.7 (16.4-36.0)	40.5 (25.7-54.7)	31.5 (17.8-46.2)	28.0 (14.8-42.9)	28.0 (14.8-43.0)
<b>RPA class IV</b>							
Radiotherapy	146/150	1.0	13.3 (12.2-15.0)	11.3 (6.9-17.0)	4.1 (1.6-8.4)	3.3 (1.2-7.4)	1.6 (0.2-6.5)
Combined	136/152	0.6 (0.5-0.8)	16.3 (14.1-18.4)	29.1 (22.1-36.5)	15.8 (10.5-22.0)	11.3 (6.8-17.1)	8.9 (4.7-14.7)
<b>RPA class V</b>							
Radiotherapy	96/97	1.0	9.1 (7.9-11.8)	6.3 (2.6-12.3)	2.1 (0.4-6.6)	1.0 (0.1-5.1)	0
Combined	87/93	0.7 (0.5-0.9)	10.7 (9.0-12.6)	18.2 (11.1-26.6)	9.9 (4.8-17.3)	6.8 (2.6-13.9)	3.4 (0.7-9.9)
<b>MGMT unmethylated</b>							
Radiotherapy	54/54	1.0	11.8 (10.0-14.4)	1.8 (0.1-8.6)	0	0	0
Combined	54/60	0.6 (0.4-0.8)	12.6 (11.6-14.4)	14.8 (7.2-25.0)	11.1 (4.7-20.7)	11.1 (4.7-20.7)	8.3 (2.7-18.0)
<b>MGMT methylated*</b>							
Radiotherapy	43/46	0.5 (0.3-0.7)	15.3 (13.0-20.9)	23.9 (12.9-36.9)	7.8 (2.2-18.3)	7.8 (2.2-18.3)	5.2 (1.0-15.0)
Combined	37/46	0.3 (0.2-0.4)	23.4 (18.6-32.8)	48.9 (33.7-62.4)	27.6 (15.4-41.4)	22.1 (11.0-35.7)	13.8 (4.5-28.2)

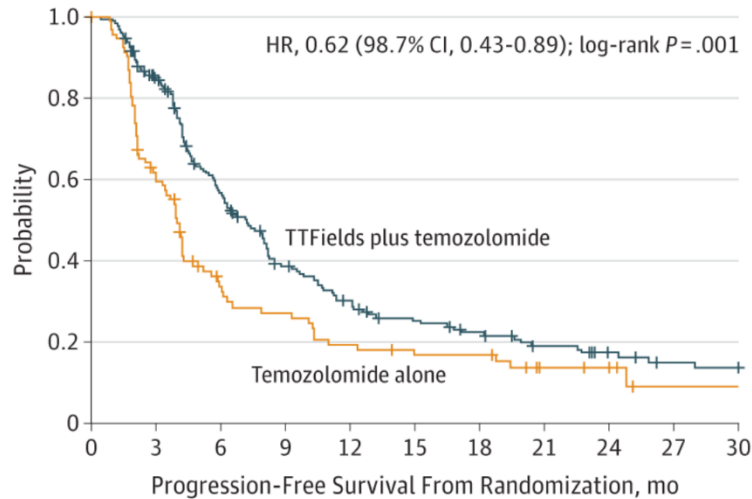


# További lehetőségek GBL-ben

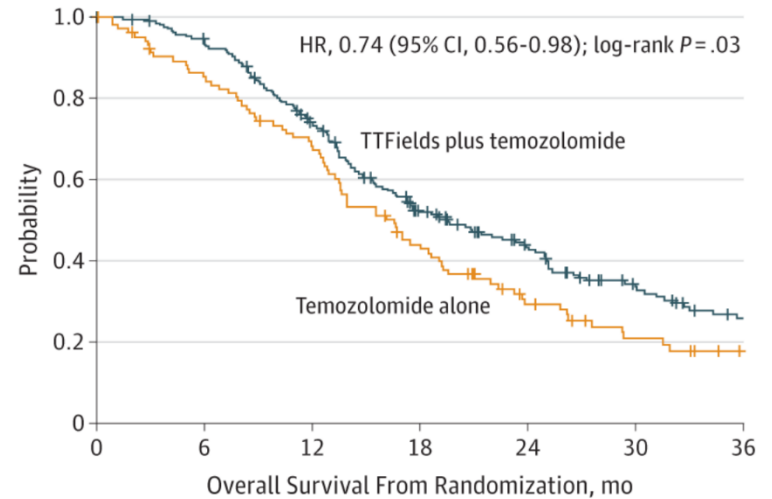
- **Avastin** hozzáadása a standard kezeléshez
  - RTOG 08-25, AVAglio
    - PFS jobb és az életminőség, OS változatlan
- Egyéb **célzott** kezelés
  - Nincs eredmény
- **Immunterápia**
  - Számos stratégia egyelőre csak klinikai vizsgálat
- EF-14 vizsgálat : **alternáló elektromágneses mező**
  - 16,6 – 19,6 hónap

# EF-14: Stupp + TTF (JAMA 2015)

**A** Progression-free survival



**B** Overall survival



No. at risk

TTF plus temozolomide	210	149	94	60	45	35	29	22	16	12	11
Temozolomide alone	105	55	26	21	15	12	12	6	5	1	1

	210	195	147	94	65	43	28
	105	86	68	42	23	14	8

# Időskori GBL / gyengébb erőállapot

- 5 randomizált vizsgálat
  - BSC rosszabb, mint a kezelés
  - Nagydózisú radiokemoterápia csak kivételesen jó állapotú idős betegeknél javasolt
  - 60 Gy rosszabb, mint az akcelerált sugárkezelés
  - Akcelerált sugárkezelés + TMZ jobb, mint az egyedüli sugárkezelés
  - MGMT promóter metilált tumoroknál temozolomide ugyanolyan jó, mint a sugárkezelés (NOA-08)

# Recidív GBL

- **Reoperáció**
- **Reirradiáció**
  - Ideális esetben 2 év után, lokális progresszióra
- **Bevacizumab** (Avastin)
  - Off label, medián túlélés ~ 9 hónap
- **Lomustin /CCNU**
  - Egyedi import, medián túlélés ~9 hónap

# Túlélés

Glióma típus	Kezelés	Medián túlélés
Grade II glióma jó prognózis	obszerváció / RT/ TMZ	>15 év
Grade II. glióma rossz prognózis	RT	7,8 év
	RT + PCV	13,3 év
Grade III. oligo 1p19q kodel	RT	7-8 év
	RT + PCV	14,7 év
Grade III. glióma non 1p19q kodel	RT / TMZ	2-3 év
	RT + PCV/TMZ	2-3 év
Grade IV. glioblastoma	RT-TMZ + TMZ	14-16 hónap

# Ependymoma

- Ritka
- Műtét
- Low risk (Grade II, komplett rezekció)
  - Obszerváció
- Közepes rizikó (grade III. egy fókusz, rezekált)
  - Lokális sugárkezelés
- Magas rizikó (multifokális betegség)
  - CNS axis irradiatio + boost a prime tumorra
- Recidíva: temozolomide, platina alapú kemoterápia

# Medulloblastoma / PNET

- Rezekció
- Magas rizikó (>1,5ccm reziduum, anaplasticus / nagysejtes, supratentoriális kiindulás, molekuláris típus?)
  - CNS axis irradi + boost + kemoterápia (36 + 24)
  - Kemoterápia gyerekkori trialen alapszik (VCR)
- Alacsony rizikó
  - CNS axis irradi + boost +/- kemoterápia
- Recidiva: reoperáció, kemoterápia, ASCT

# Meningeoma

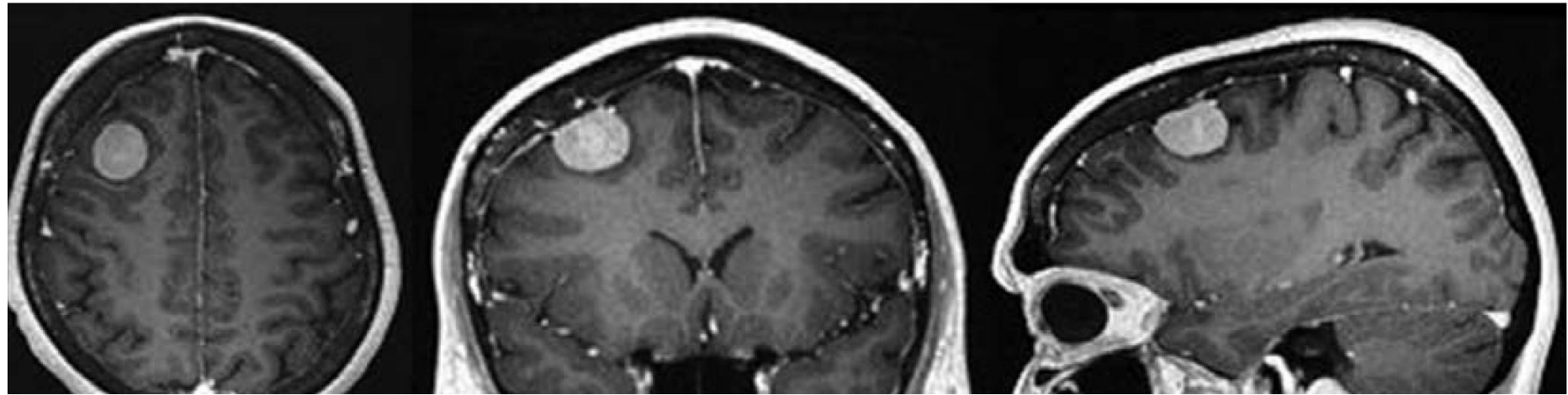
- **Méret** és **tünetek** alapján kezeljük
- Kicsi nem okoz tünetet
  - Obszerváció
  - Műtét +/- RT (grade III, inkomplett grade II)
  - RT, ha műtét neurológiai deficitet okozna
- Nagy, nem okoz tünetet
  - Műtét +/- RT (grade III, inkomplett grade I-II)
  - RT, ha műtét neurológiai deficitet okozna
  - Obszerváció



# Meningeoma

- Kicsi, tünetet okoz
  - Műtét +/- RT (grade III)
  - RT, ha műtét neurológiai deficitet okozna
- Nagy, tünetet okoz
  - Műtét +/- RT (grade III, inkomplett grade I-II)
  - RT, ha műtét neurológiai deficitet okozna

# Meningeoma

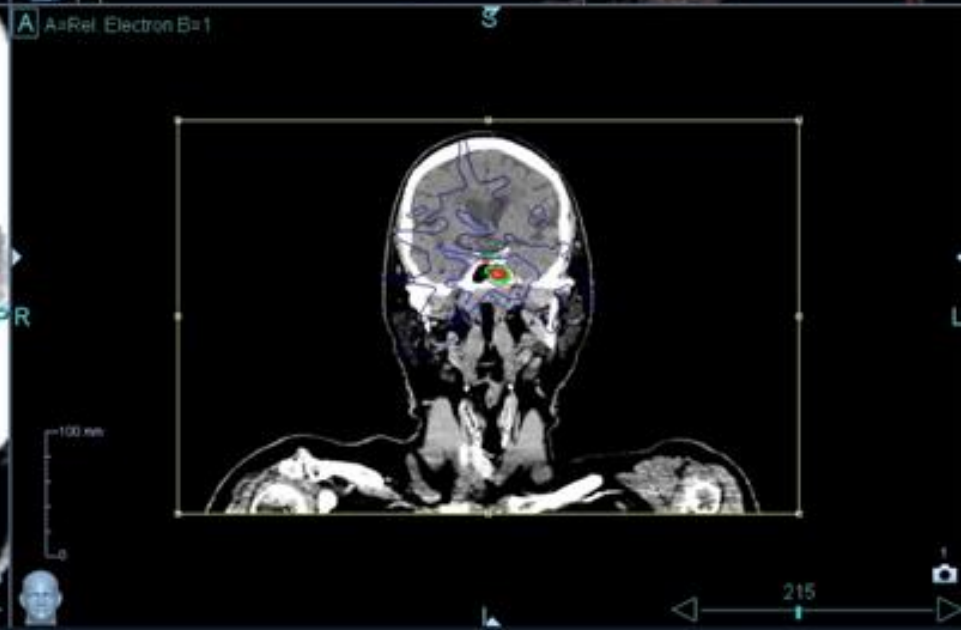
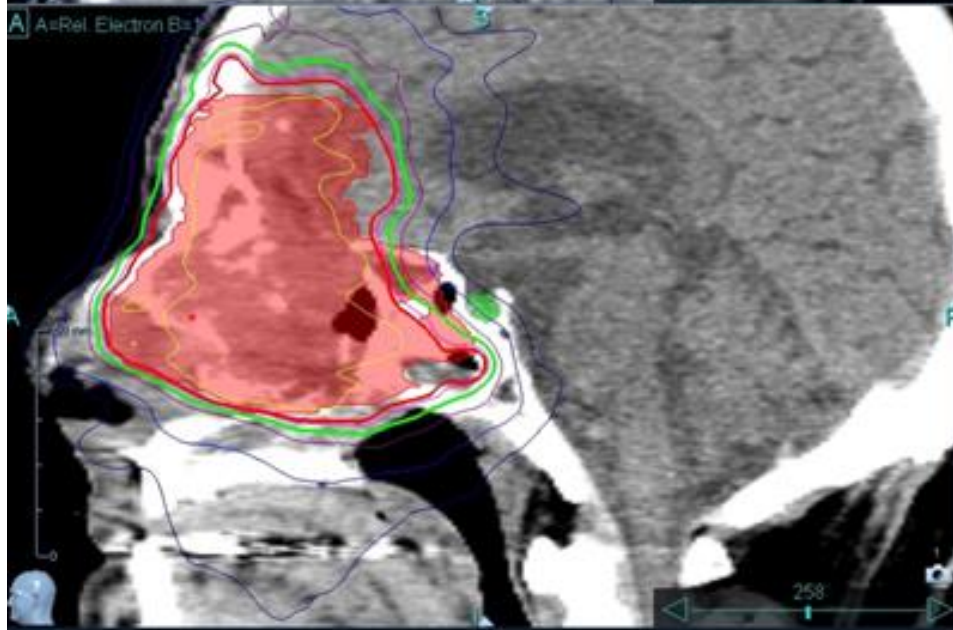
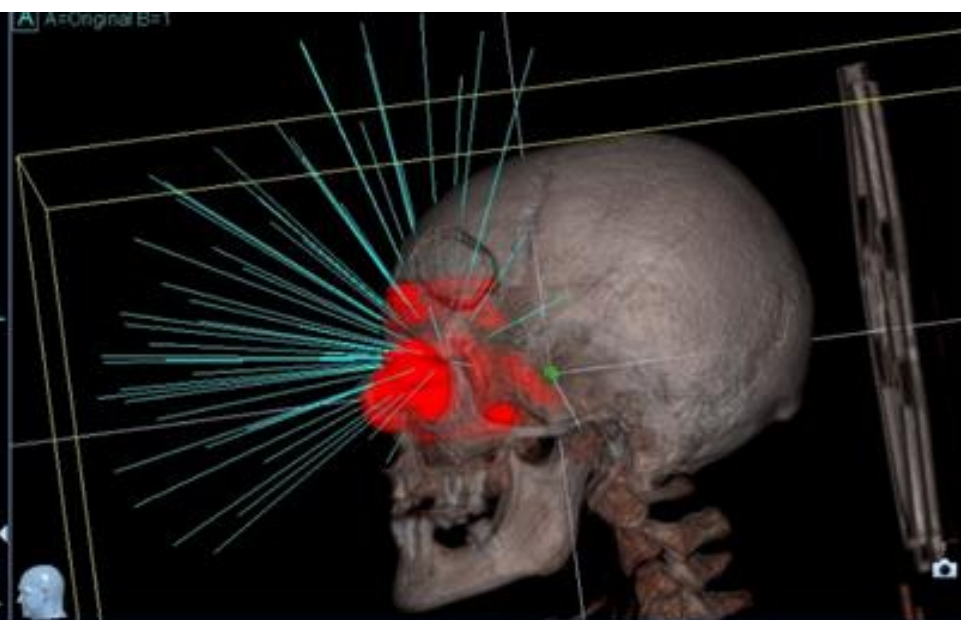


# Meningeoma sugárkezelés

- Grade I
  - 45-54 Gy frakcionált sugárkezelés
- Grade II
  - 54-60 Gy frakcionált sugárkezelés
- Grade III
  - 60 Gy frakcionált sugárkezelés
- Grade I
  - Stereotaxiás sugárkezelés 1x12-16 Gy
- Minden grade
  - Frakcionált stereotaxiás sugárkezelés, ép szövetek kímélete!

# Recidív meningeoma

- Reoperáció
- Reirradiáció (stereotaxia?)
- Gyógyszeres kezelés
  - IF-alfa
  - Somatosztatin analóg (ha octreotide pozitív)
  - Sunitinib



# Köszönöm a figyelmet!

