

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

A csonttumorok 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**

- Radikális eltávolítás megfelelő margóval

- **Osteosarcoma**

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

Csontdaganatok - kezelés

- **Ewing-sarcoma**

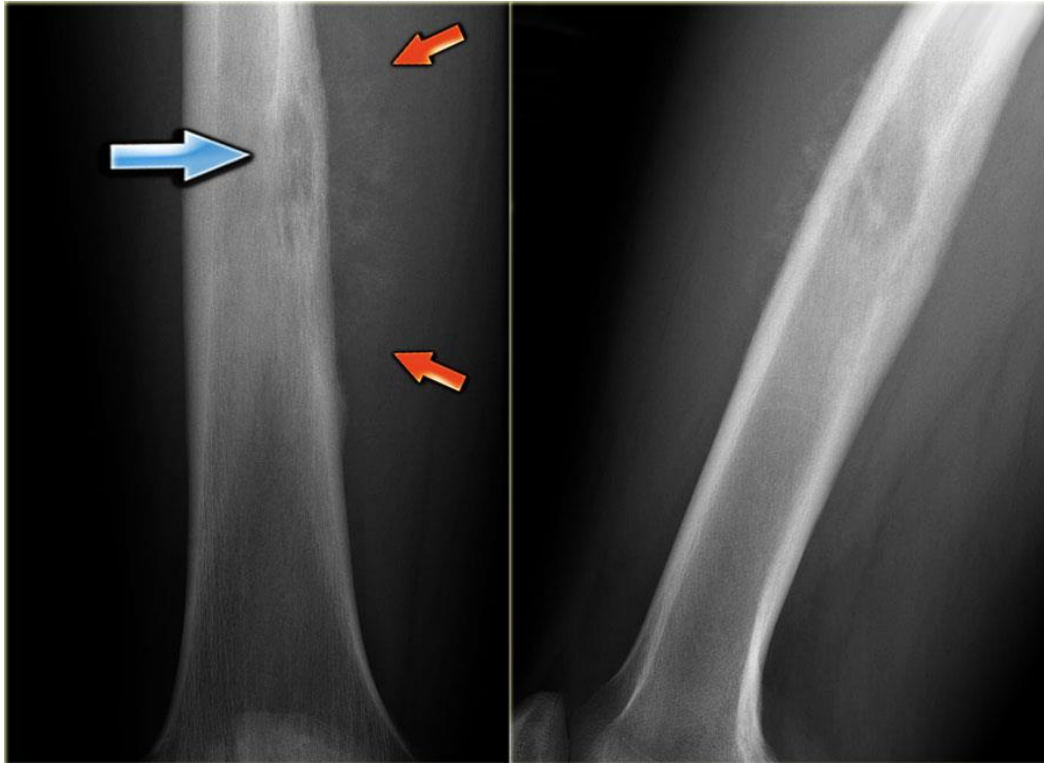
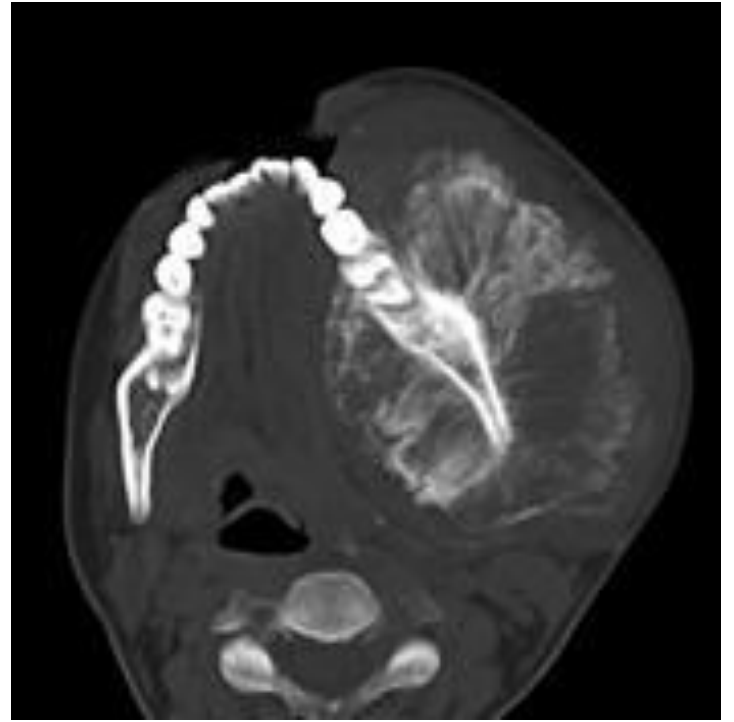
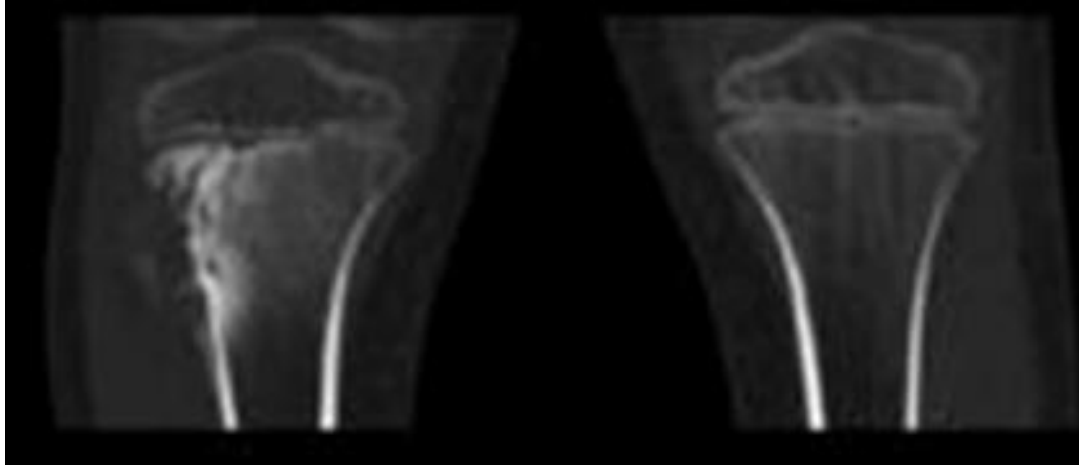
- Sugár és kemoterápia érzékeny
- Neoadjuváns kemoterápia
- Műtét, vagy sugárkezelés (sebészileg nem kezelhető)
- Konzolidációs kemoterápia

- **Chordoma, chondrosarcoma**

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

- **Gyógyszeres kezelés**

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



- Ritka
- Etiológia
 - Genetikai
- Szövegek
 - zsinórok
 - fibrosarcomák
 - myxoid sarcomák
 - peritoneális
 - vaszkuláris
 - idegrendszeri
 - chondrosarcomák
 - gasztrointesztinális
 - difúz (Malignus)

Kis kereksejtes desmoplasticus tumor	t(11;22)(p13;q12), EWS-WT1 fúzió
Extrasceletalis Ewing/PNET	t(11;22)(q23;q12), EWS/FLI1 fúzió t(21;22)(q22;q12), EWS/ERG fúzió t(7;22)(p22;q12), EWS/ETV1 fúzió t(2;22)(q33;q12), EWS/FEV fúzió t(17;22)(q12;q12), EWS/E1AF fúzió inv(22)(q12q12), EWS/ZSG fúzió
Extrasceletalis myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q22;q11), EWS/NR4A3 fúzió t(9;17)(q22;q11) RBP56-NR4A3 fúzió t(9;15)(q22;q21) TCF12-NR4A3 fúzió
Malignus rhabdoid tumor	22q SMARCB1(INI1) biallélikus károsodás
Alveolaris rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q35;q14), PAX3/FKHR fúzió t(1;13)(p36;q14), PAX7/FKHR fúzió
Synovialis sarcoma	t(X;18)(p11;q11), SYT-SSX fúzió
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q21;q13), COL1A1/PDGFB fúzió
Infantilís fibrosarcoma	t(12;15)(p13;q25), ETV6/NTRK3 fúzió
Inflammatoricus myofibroblastos tumor	2p23 génátrendeződés ALK/ -TPM3, -TPM4, -clathrin és más gének fúziójával
Alveolaris lágyrészsarcoma	der(17)t(X;17)(p11;q25), ASPL-TFE3 fúzió
Epithelioid sarcoma	SMARCB1 (INI1) down-reguláció miR 206, 381 és 671-5p miatt
Clear-cell sarcoma	t(12;22)(q13;q12), EWS/ATF1 fúzió
Myxoid liposarcoma	t(12;16)(q13;p11) & DDIT2(CHOP)/FUS t(12;22)(q13;q12) & DDIT3/EWS fúzió
Low-grade fibromyxoid sarcoma	t(7;16)(q34;p11) & FUS/BBF2H7 fúzió
Atípusos lipomatosus tumor	MDM2- és CDK4-amplifikáció
GIST	1p-, 9p-, 14q- és 22q-deléció, c-kit- és PDGFRA- mutáció

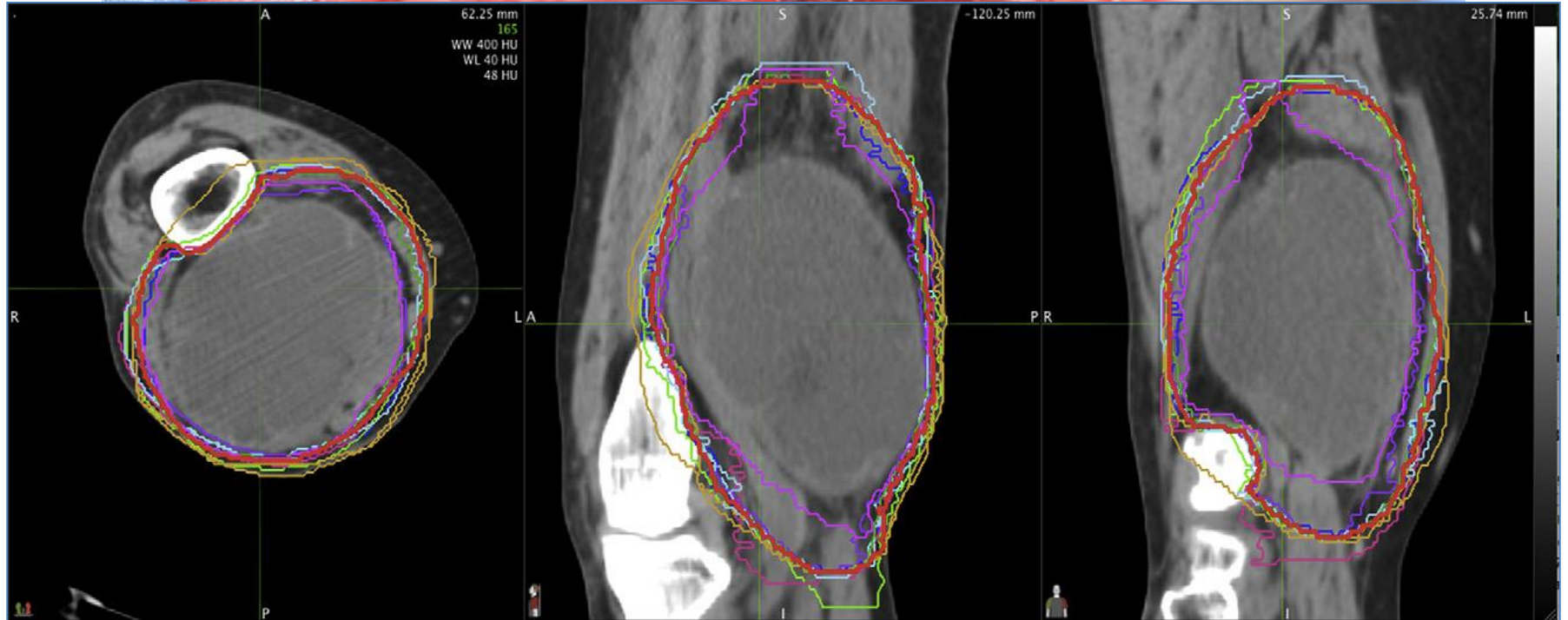
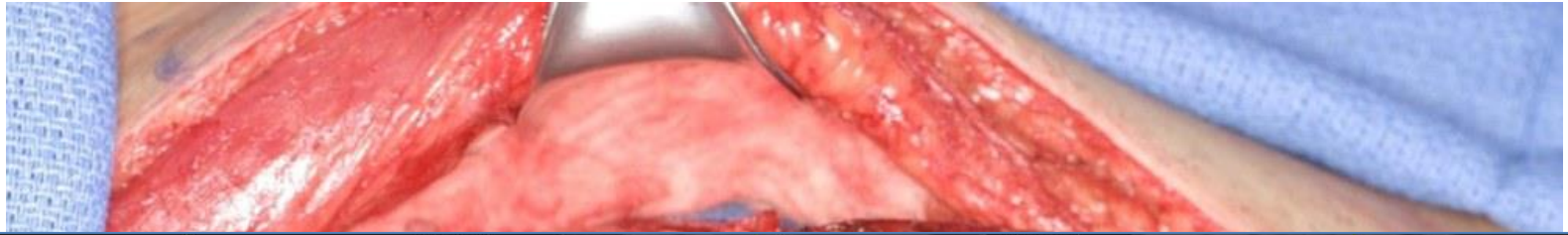
ok
ja

	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 ^a	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



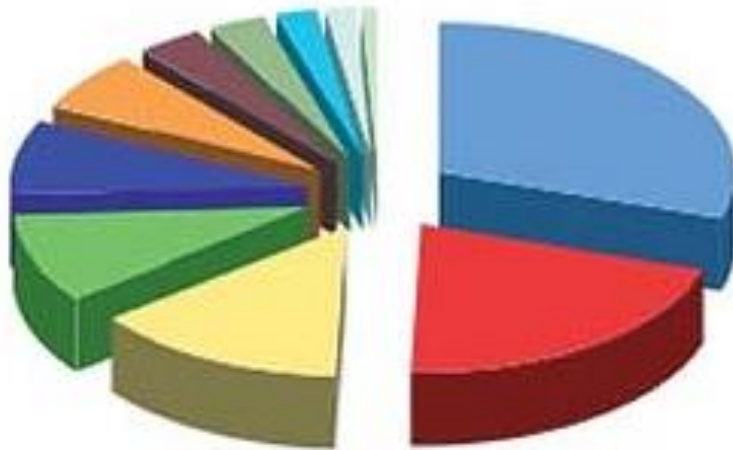
Központi idegrendszer daganatai

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

- NEUR
- Glioma
 - Astri
 - Epe
 - Olig
 - Glic
- Embri
- Medul
- Pineal
- Neuro
 - Gan
 - Neu
- Periféri
 - Sch
 - Neu



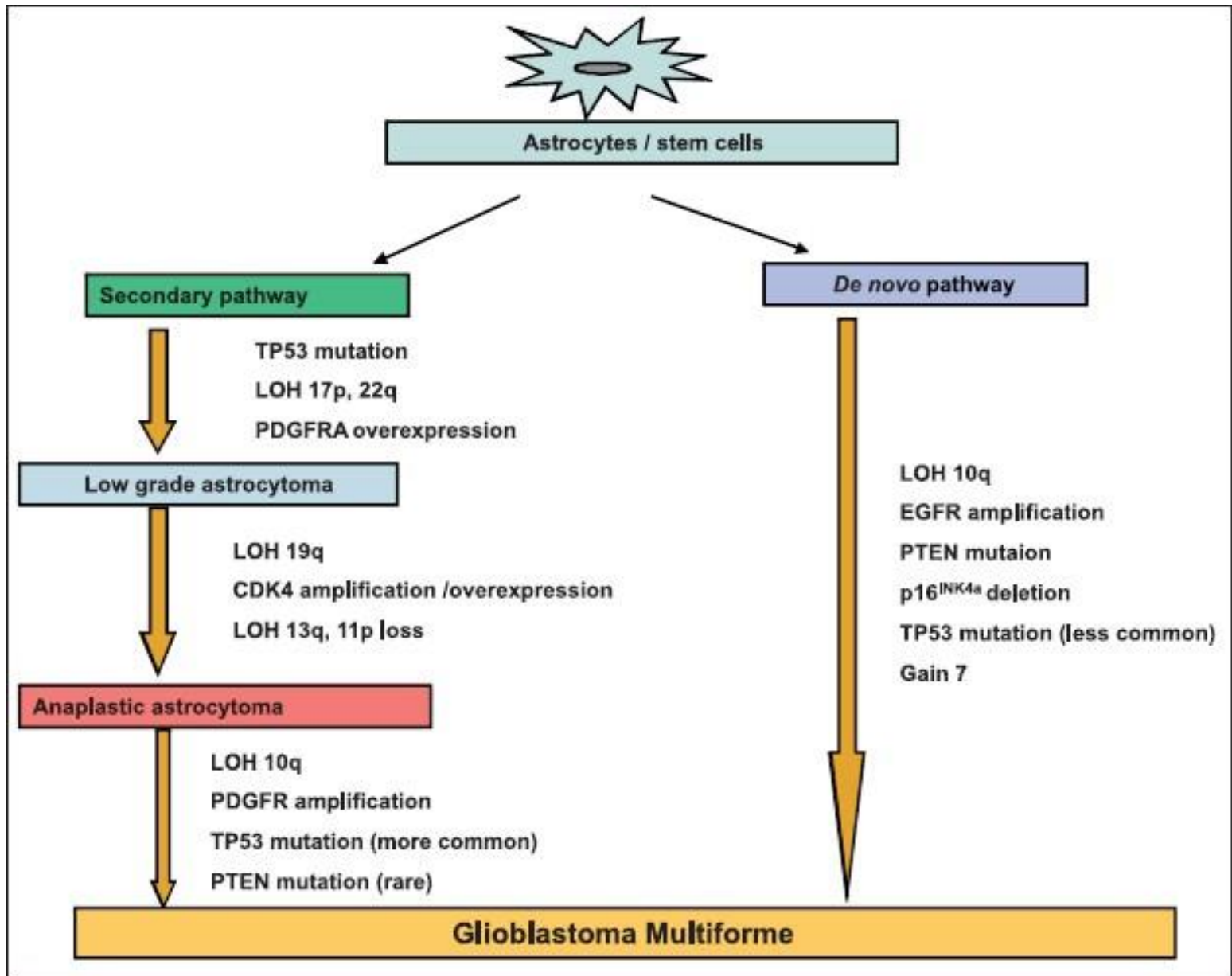
- Meningioma (30.1%)
- Glioblastoma (20.3%)
- All others (13.9%)
- Astrocytomas (9.8%)
- Nerve sheath (8%)
- Pituitary (6.3%)
- Oligodendroglioma (3.7%)
- Lymphoma (3.1%)
- Ependymoma (2.3%)
- Embryonal (1.7%)
- Craniopharyngioma (0.7%)

ELIALIS

ű (a) l.

urok (eg. of the

gica.



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**

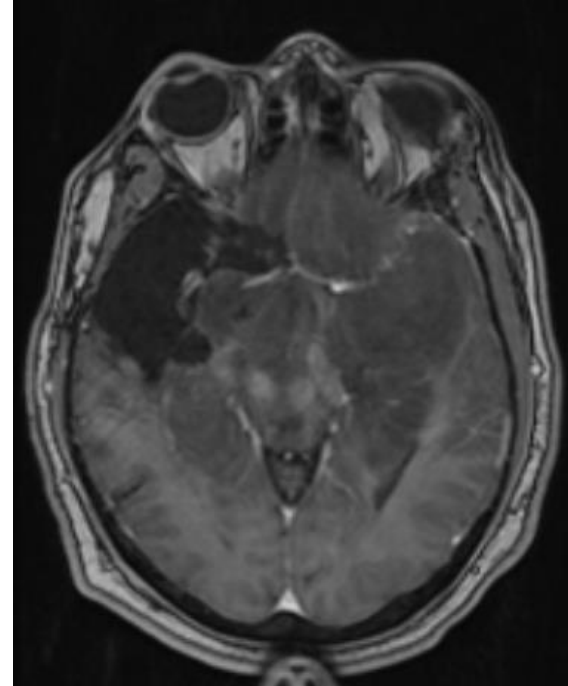
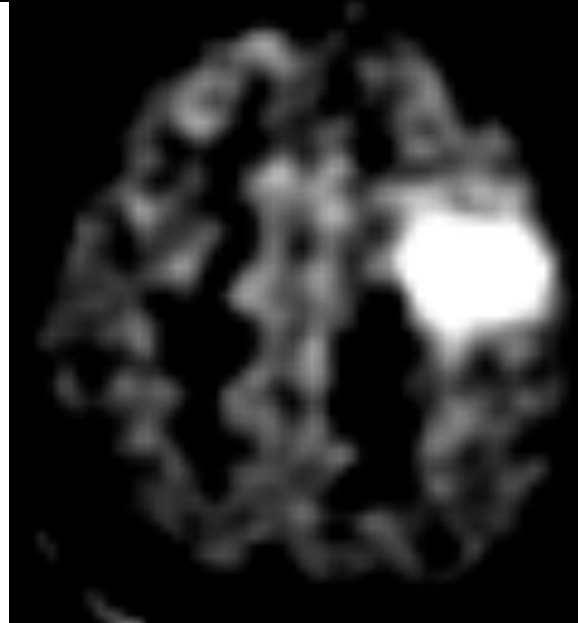
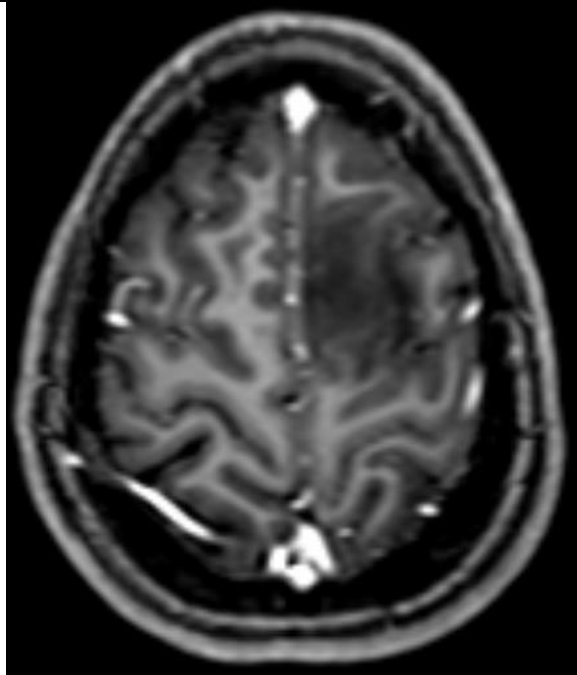
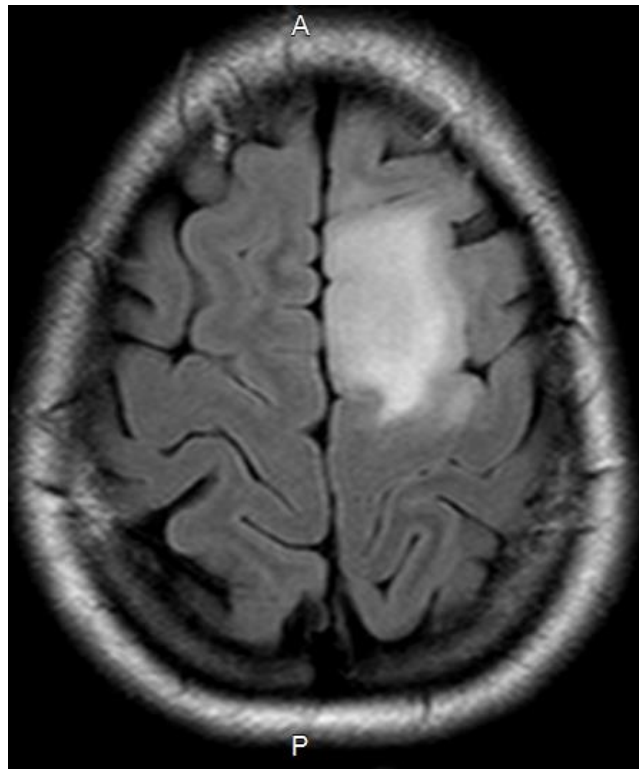
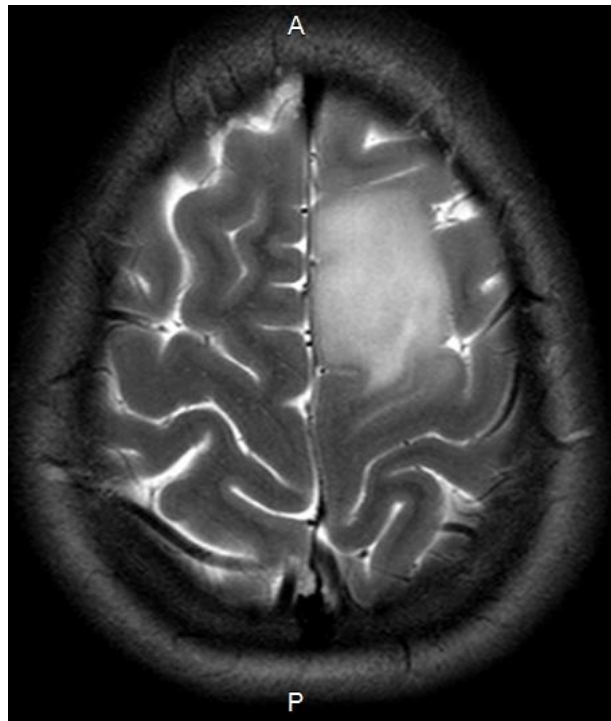
- I. – Pl. pilocitás astrocytoma
- II. – Diffúz glioma, low-grade glioma
- III. – Anaplastic glioma
- IV. – Glioblastoma multiforme

- **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)

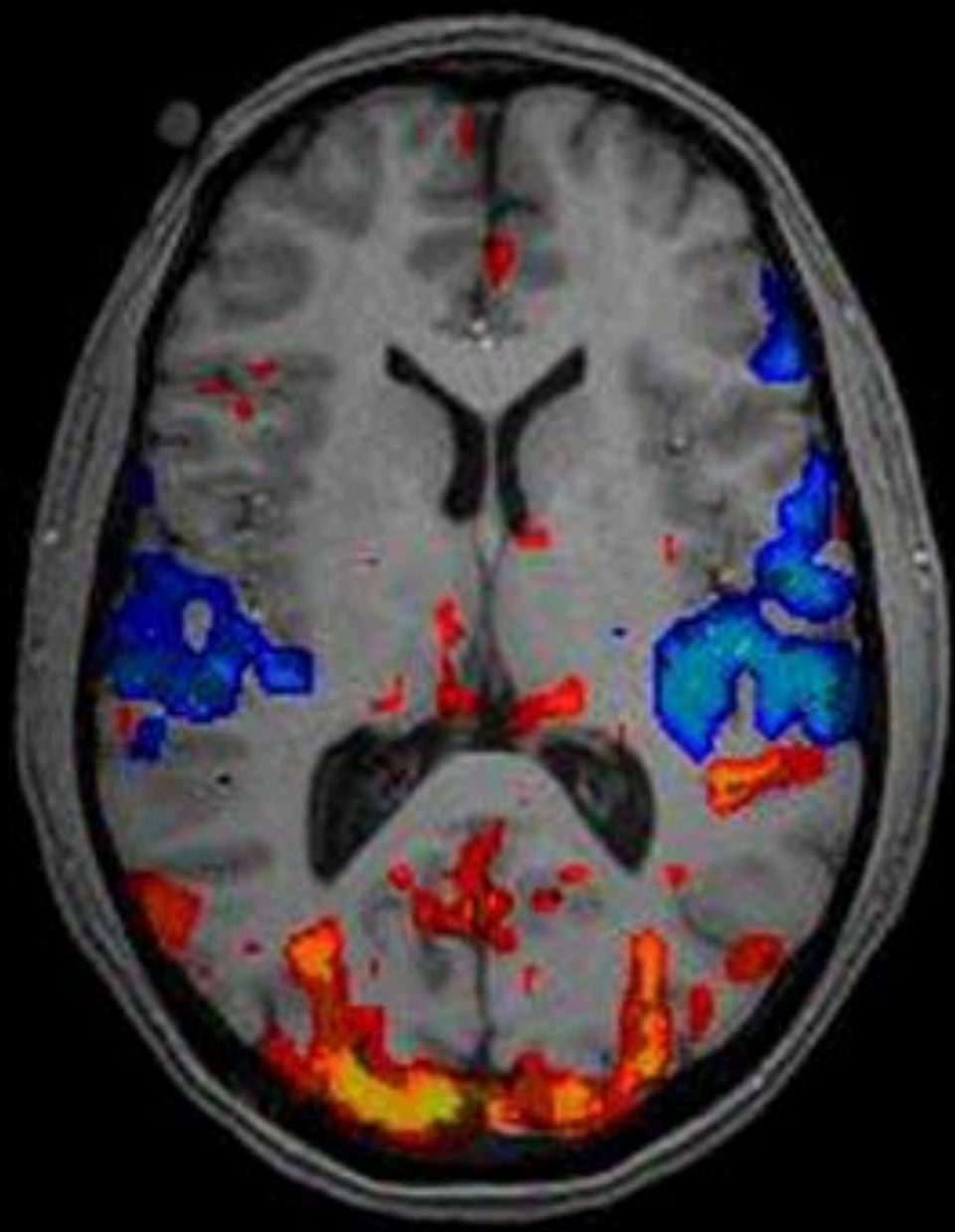
Low-grade glioma

- **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

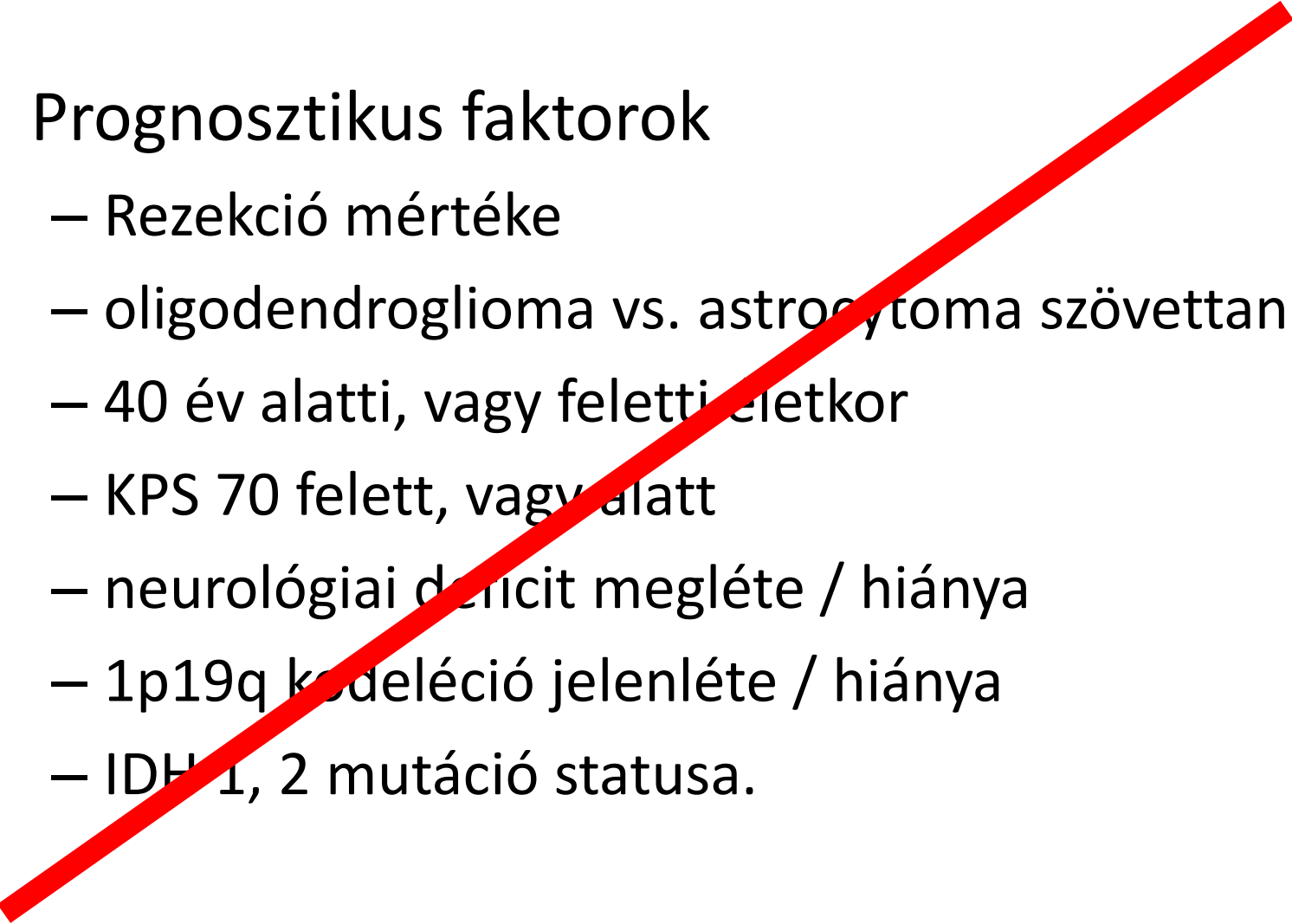
- Aktív követés
 - Műtéti technika sokat fejlődött
- **Maximális biztonságos** rezekció
 - Neuronavigáció
 - Éber műtét
 - fMRI
 - Diffúziós tenzor imaging (DTI)



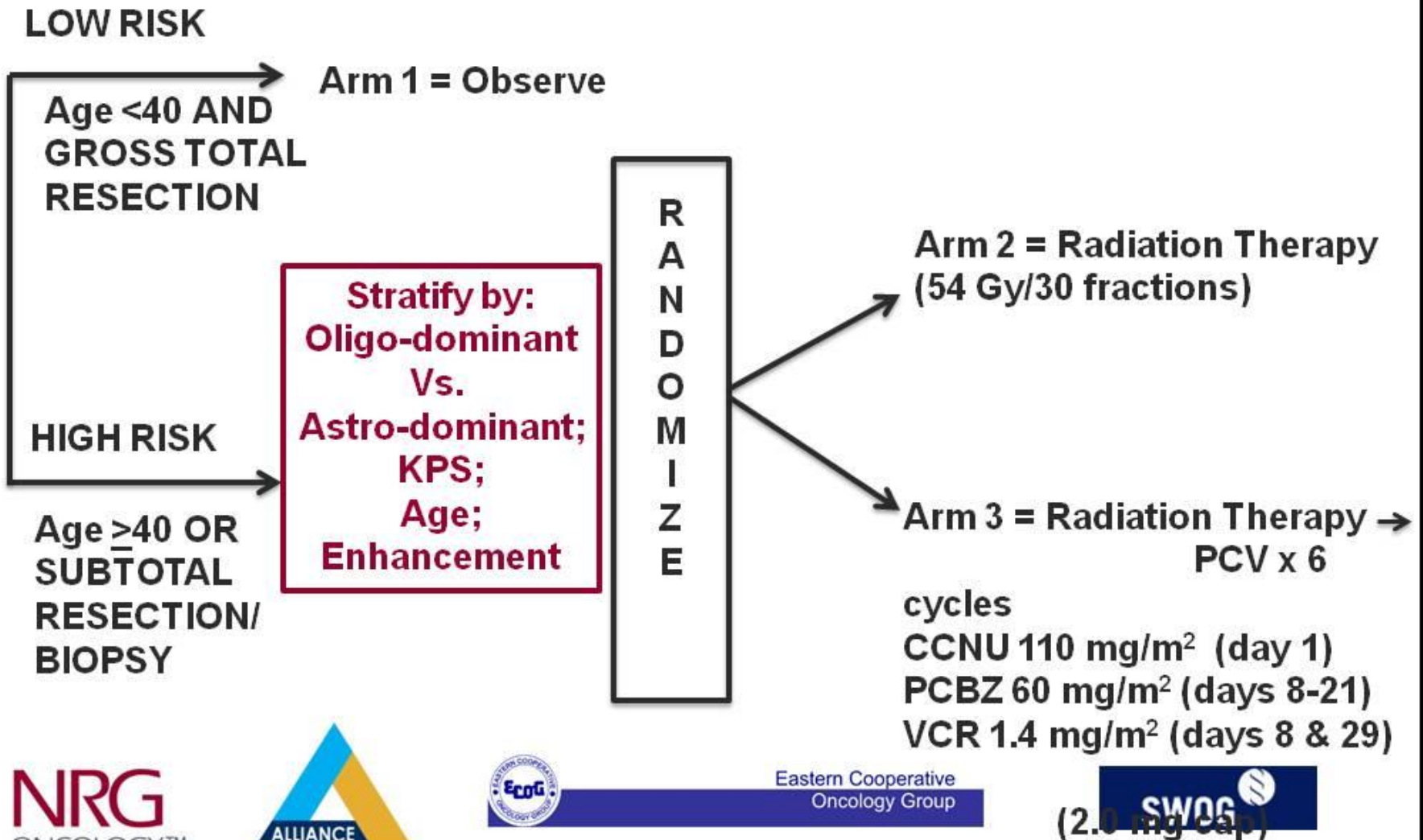
rial

adstone

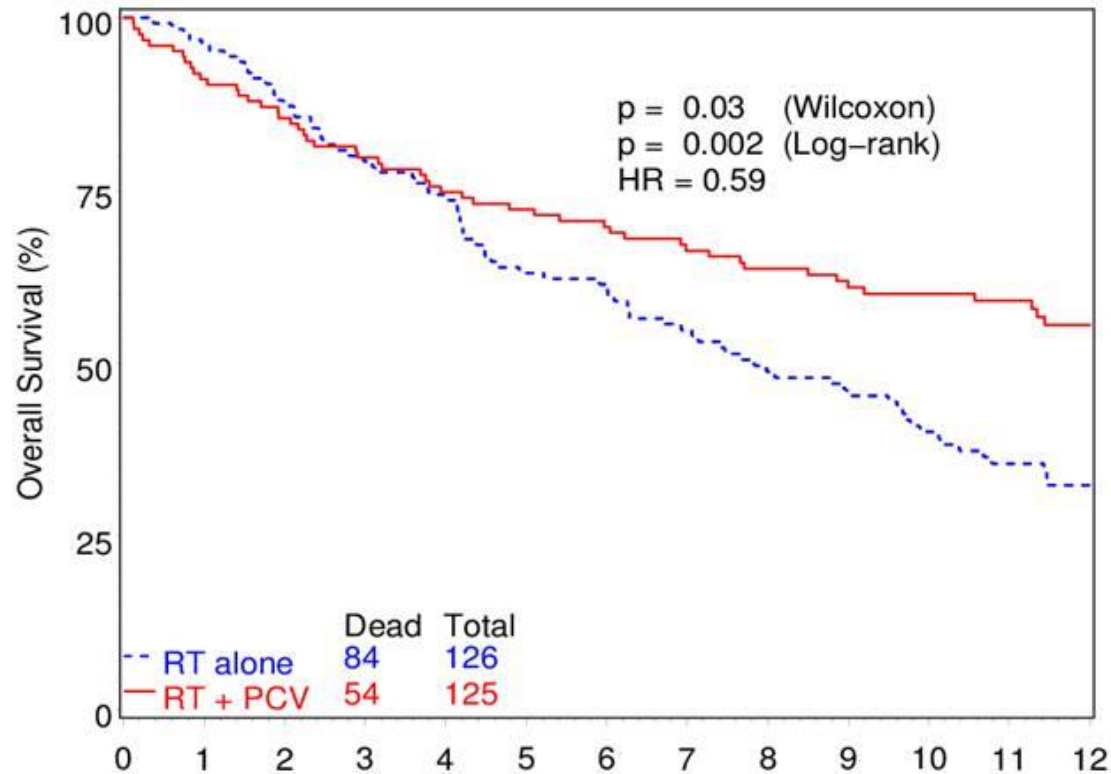
Low-grade glioma- kezelés

- Prognosztikus faktorok
 - Rezekció mértéke
 - oligodendroglioma vs. astrocytoma szövettan
 - 40 év alatti, vagy feletti életkor
 - KPS 70 felett, vagy alatt
 - neurológiai deficit megléte / hiánya
 - 1p19q kodeléció jelenléte / hiánya
 - IDH 1, 2 mutáció statusa.
- 

R9802 SCHEMA



ASCO 2014: Overall Survival



Patients at Risk	Years after Randomization												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
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	RT + PCV
	Estimate (%)	Estimate (%)
Median	7.8 years	13.3 years
5-year	63.1 %	72.3%
10-year	40.1%	60.1%

- **PCV, vagy temozolomide?**



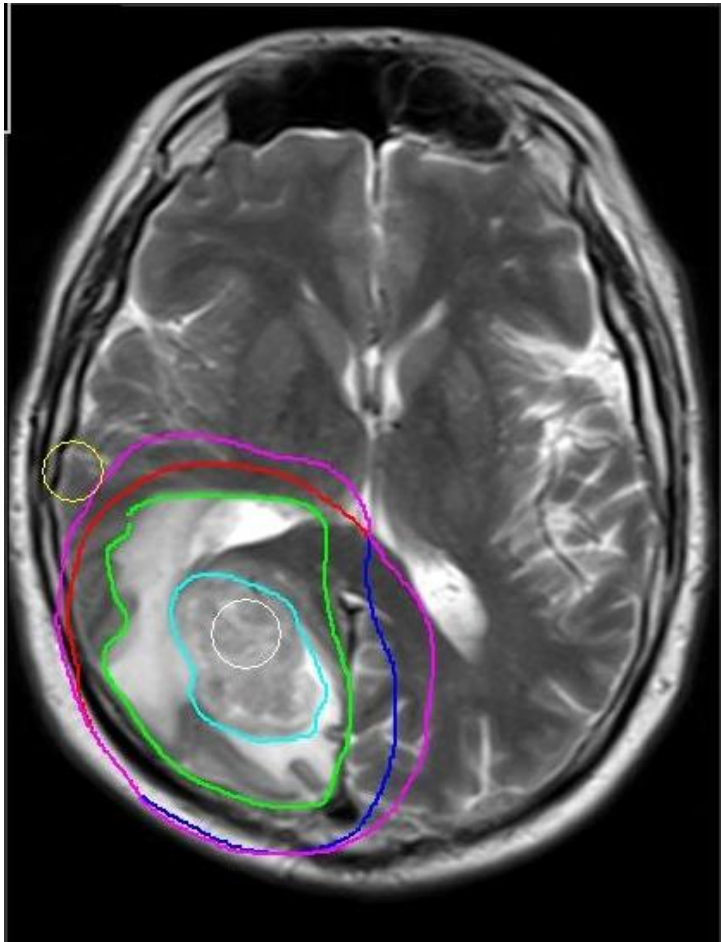
Eastern Cooperative
Oncology Group



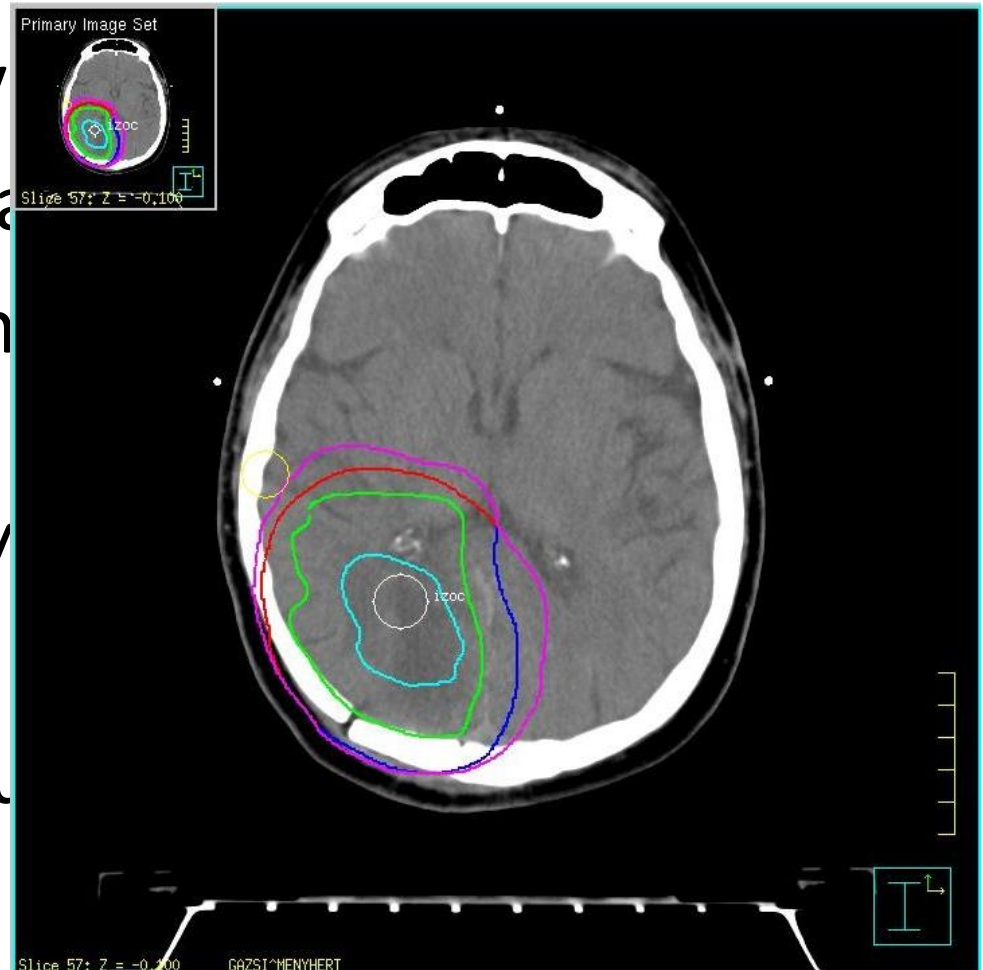
Categorical Change in MMSE Score by Treatment Arm

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



Fused MR image

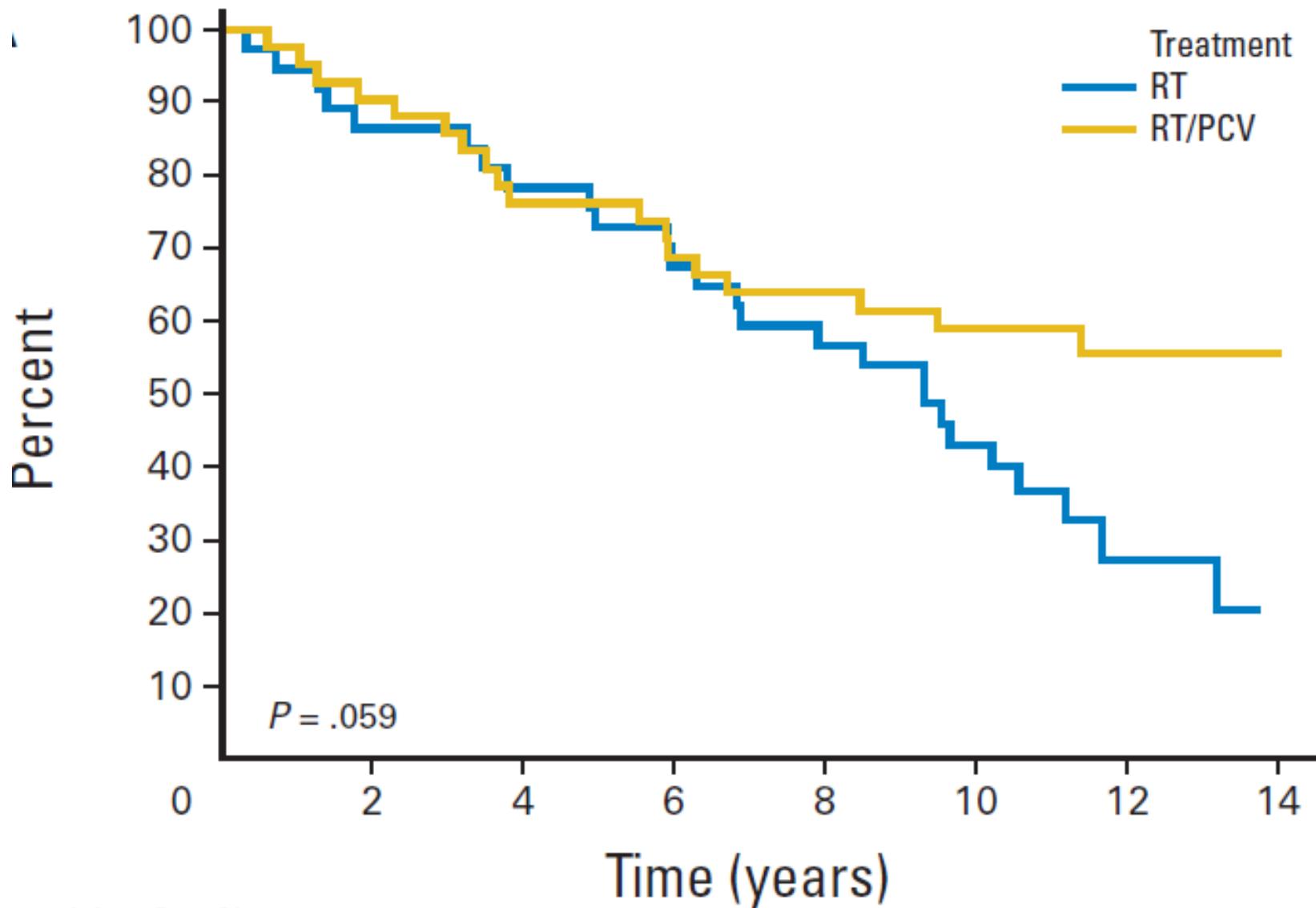


Treatment planning CT

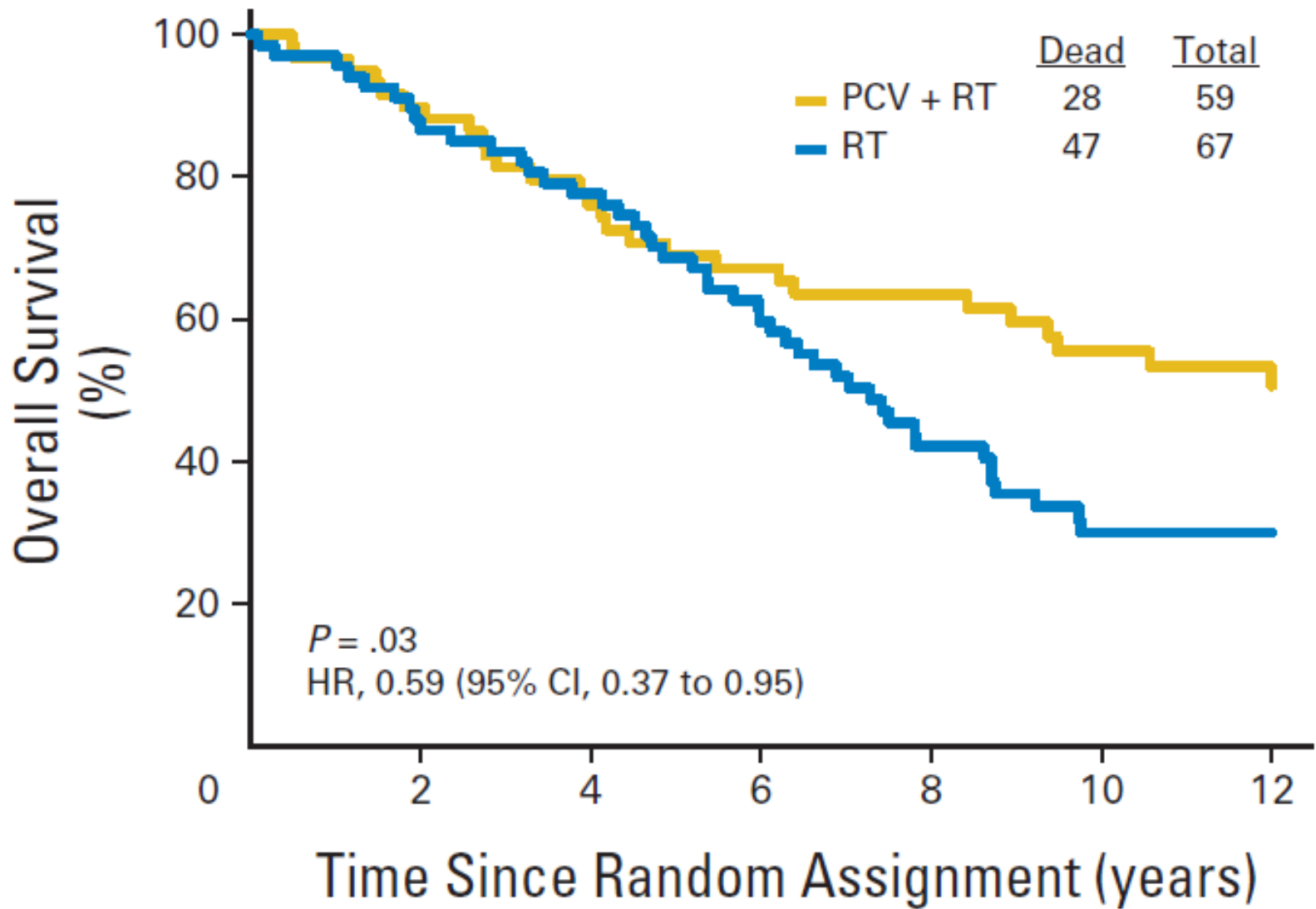
Anaplasticus (gr.III) gliomák

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

EORTC 26951



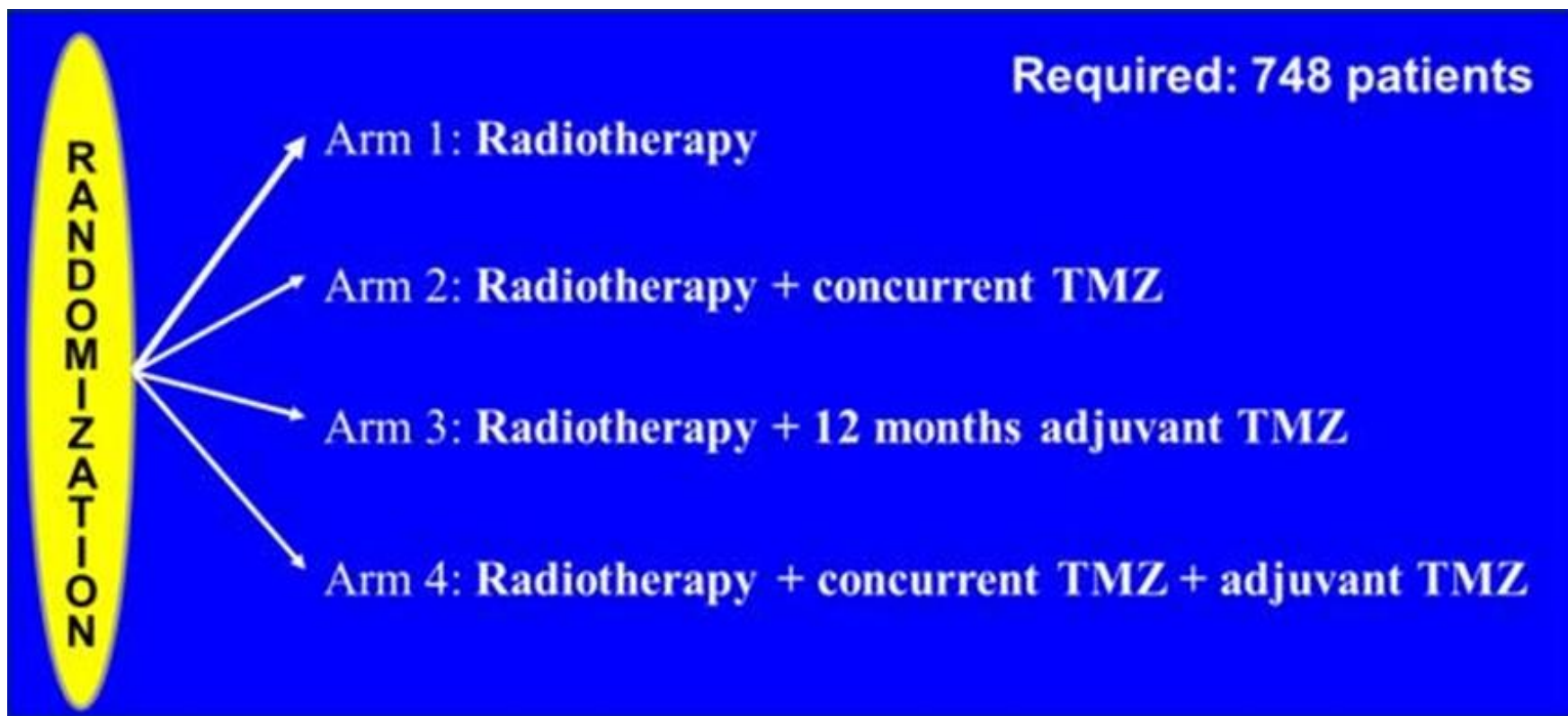
RTOG9402



Anaplasticus (gr.III) gliomák

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

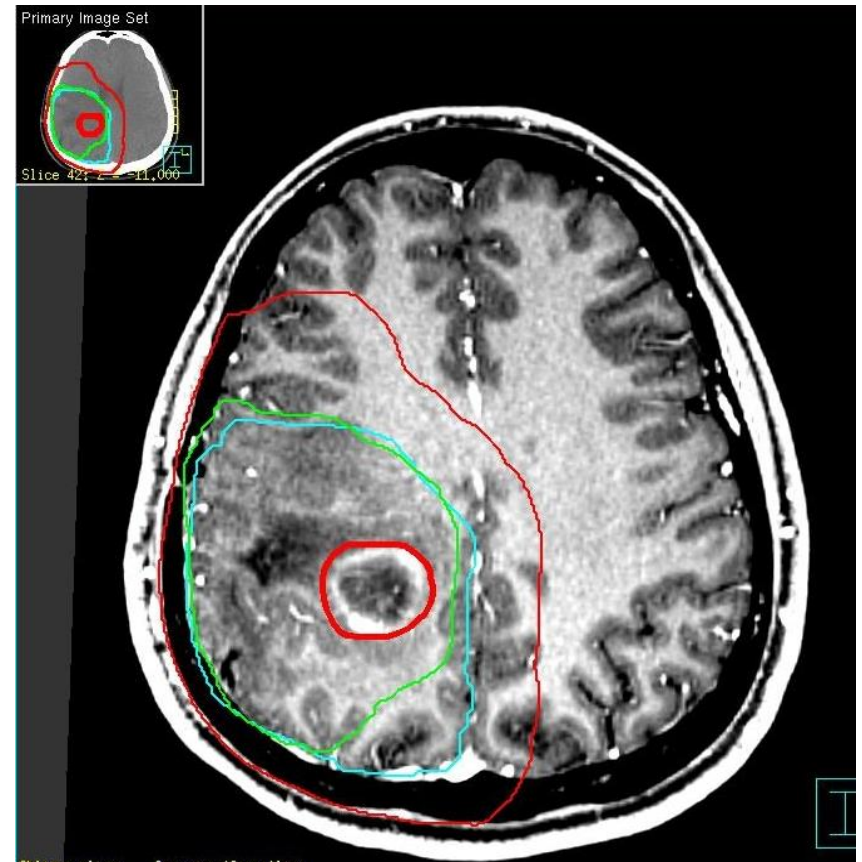
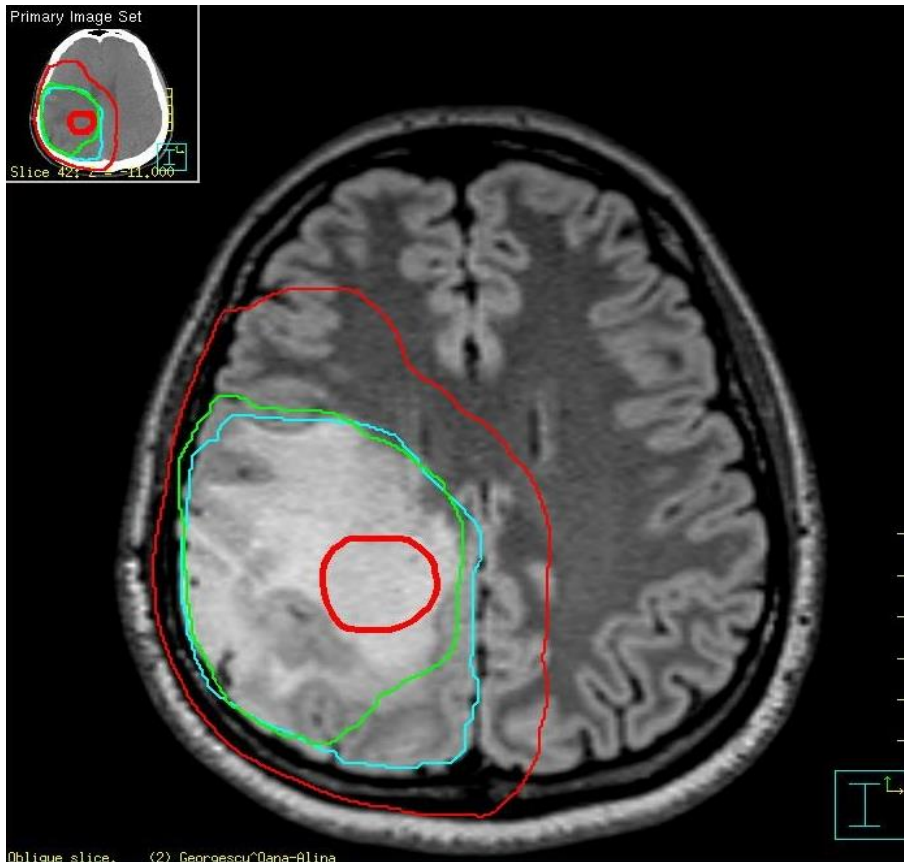
CATNON



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

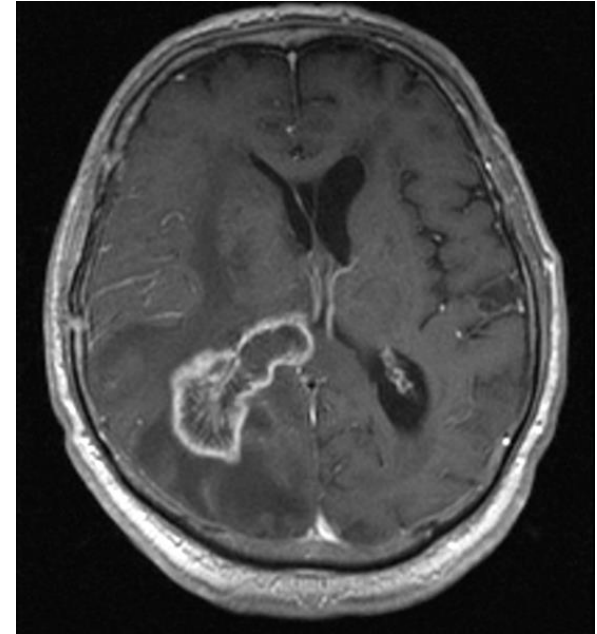
Grade III. Sugárkezelés

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

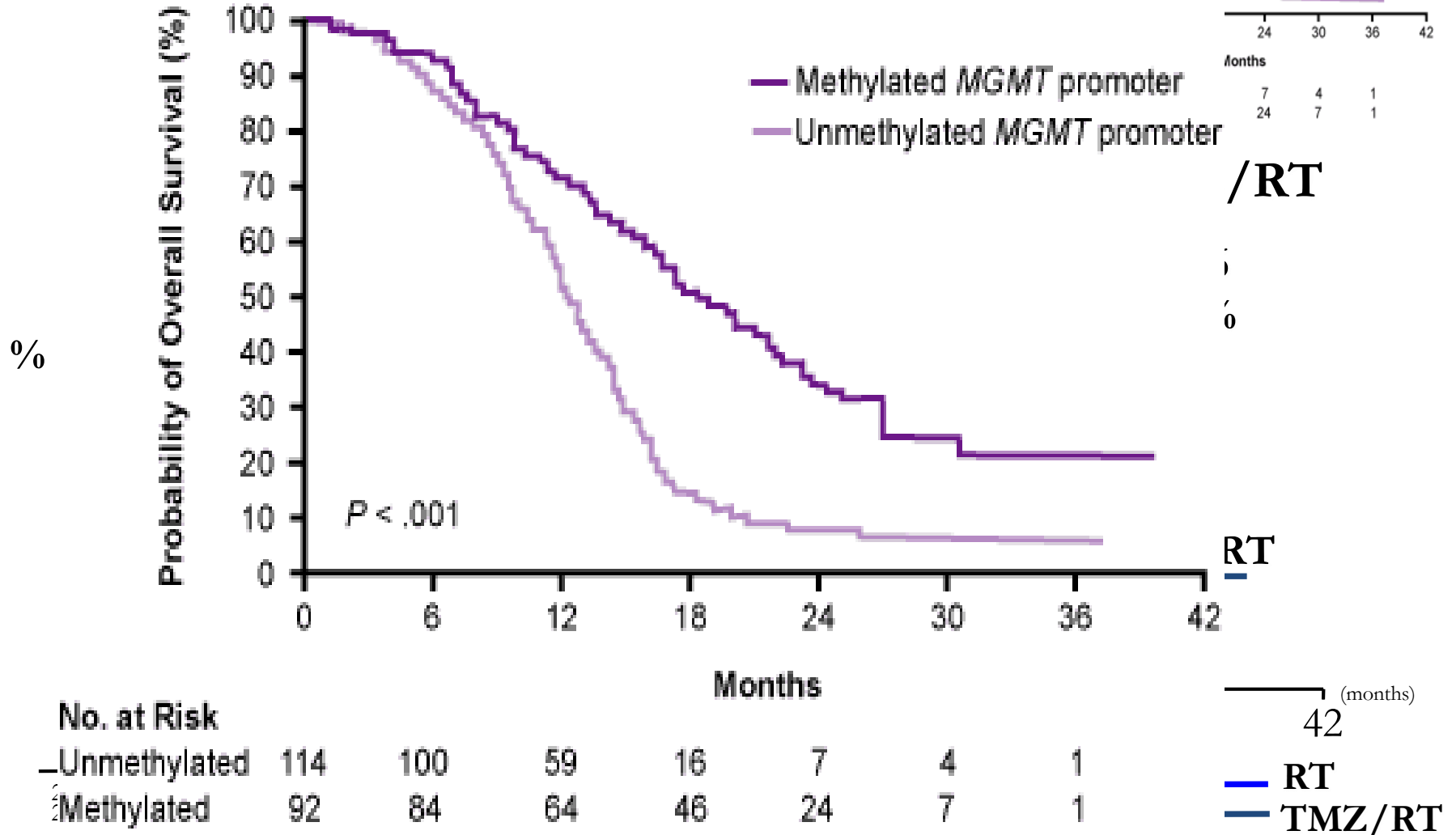


Glioblastoma

- 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/m² 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 (%)
RPA class III							
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)
RPA class IV							
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)
RPA class V							
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)
MGMT unmethylated							
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)
MGMT methylated*							
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)



No.
TT
Te

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

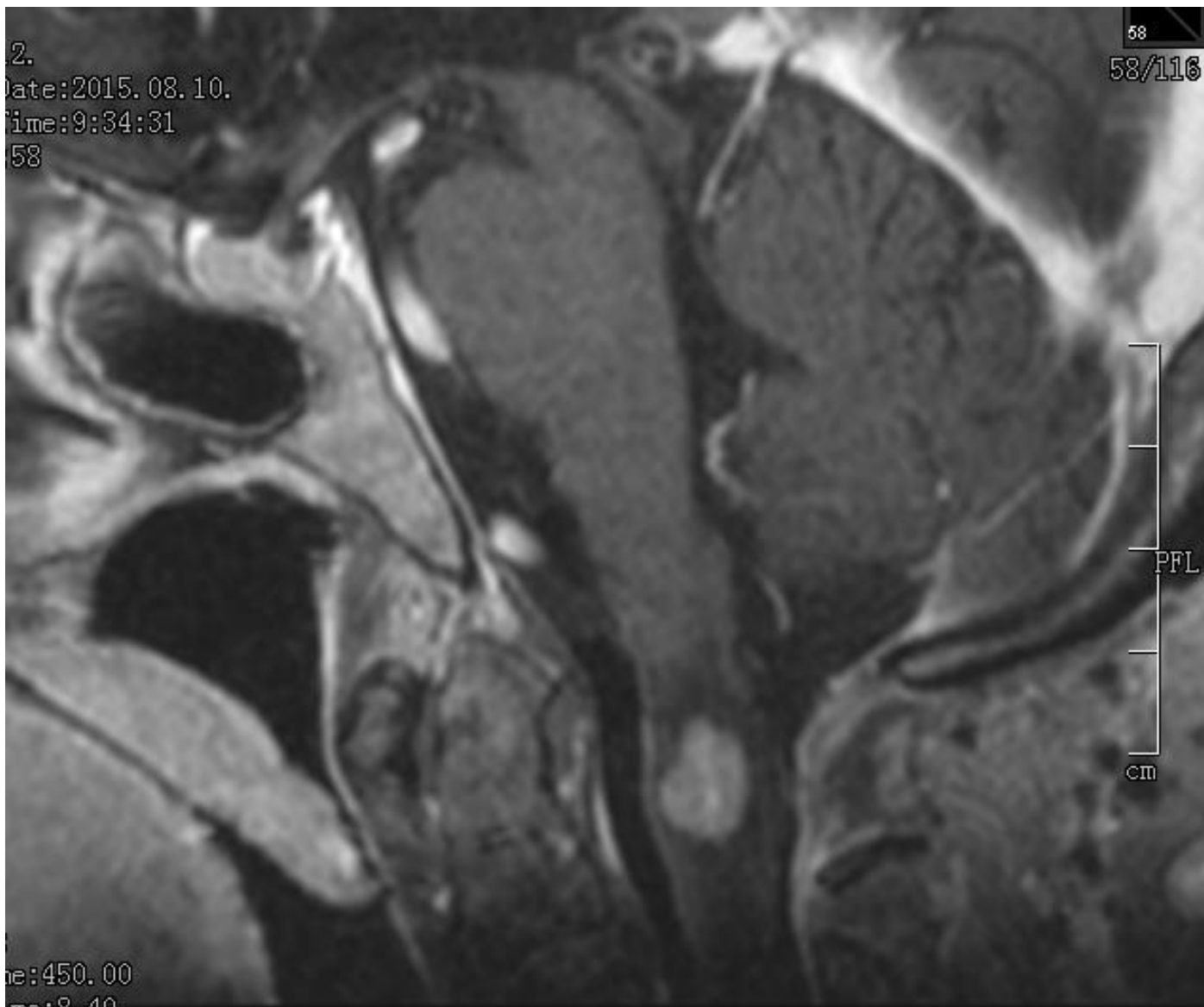
Glióma típus	Kezelés	Medián túlélés
Grade II glióma jó prognózis	obszerváció / RT/ TMZ	>15 év
Grade II. glióma rossz prognózis	RT	7,8 év
	RT + PCV	13,3 év
Grade III. oligo 1p19q kodel	RT	7-8 év
	RT + PCV	14,7 év
Grade III. glióma non 1p19q kodel	RT / TMZ	2-3 év
	RT + PCV/TMZ	2-3 év
Grade IV. glioblastoma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

2.
Date:2015.08.10.
Time:9:34:31
58

58
58/116

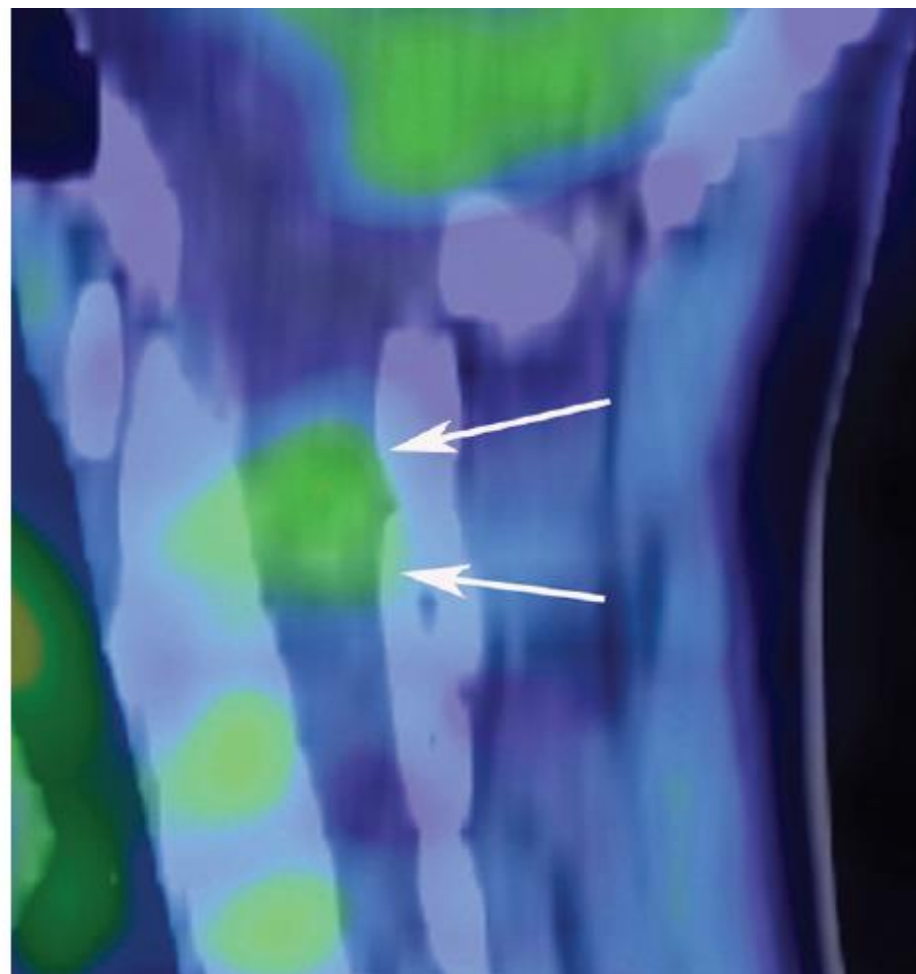
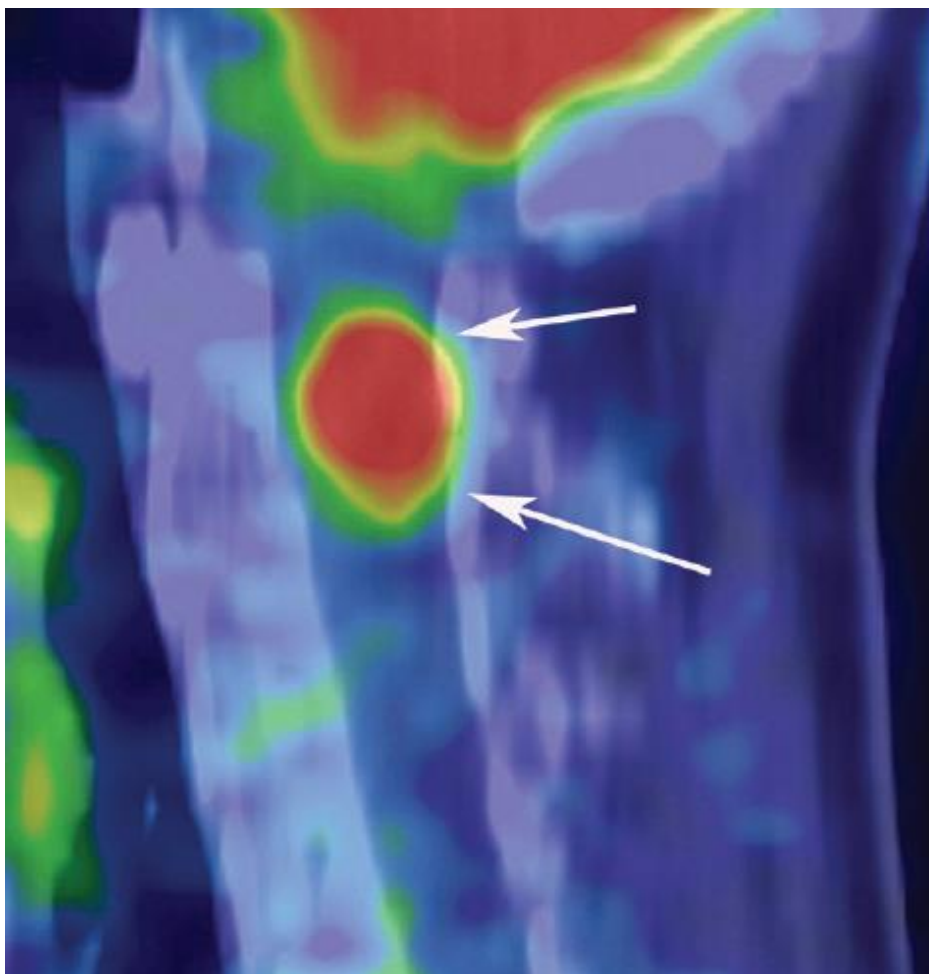


me:450.00
me:8.40
54
on:3.59
ss:2.00

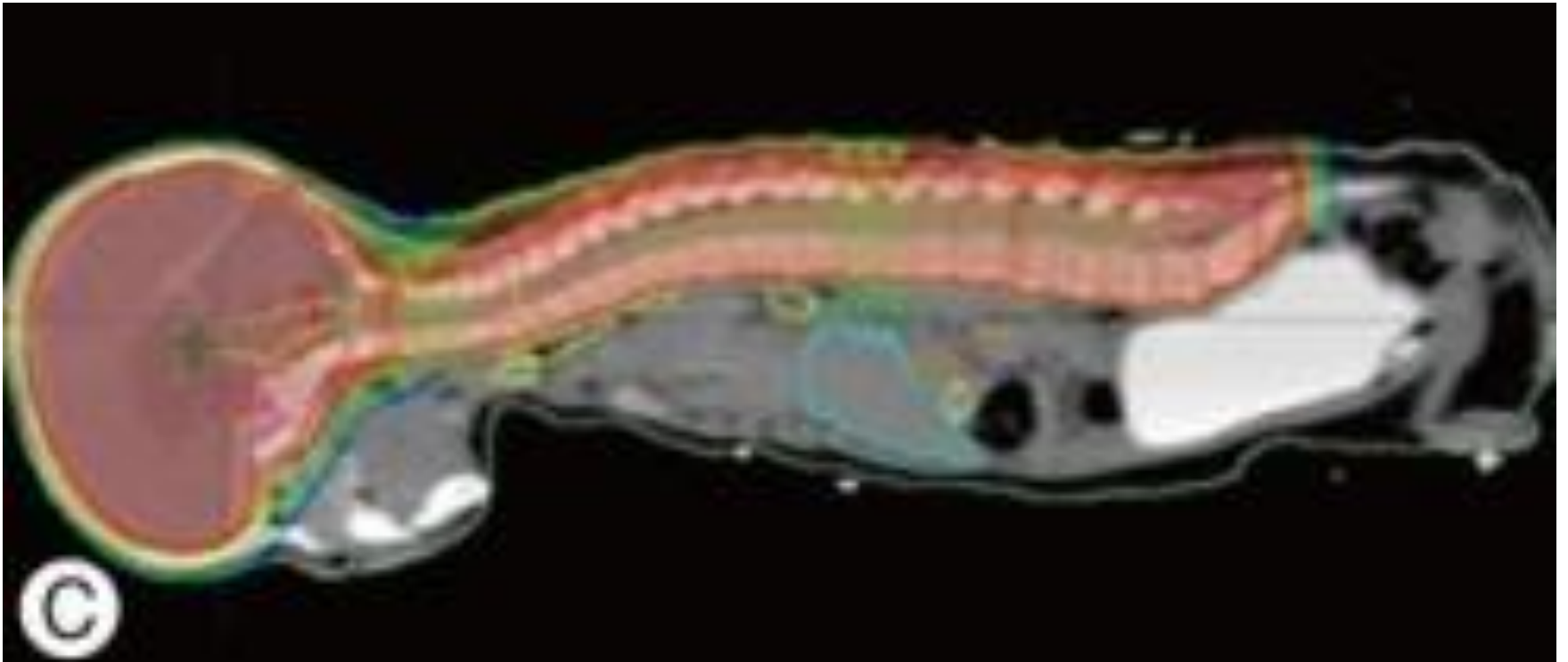
FAL

W : 14249
C : 05905

Tomura et al. AJNR 2013



Craniospinalis irradiatio



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

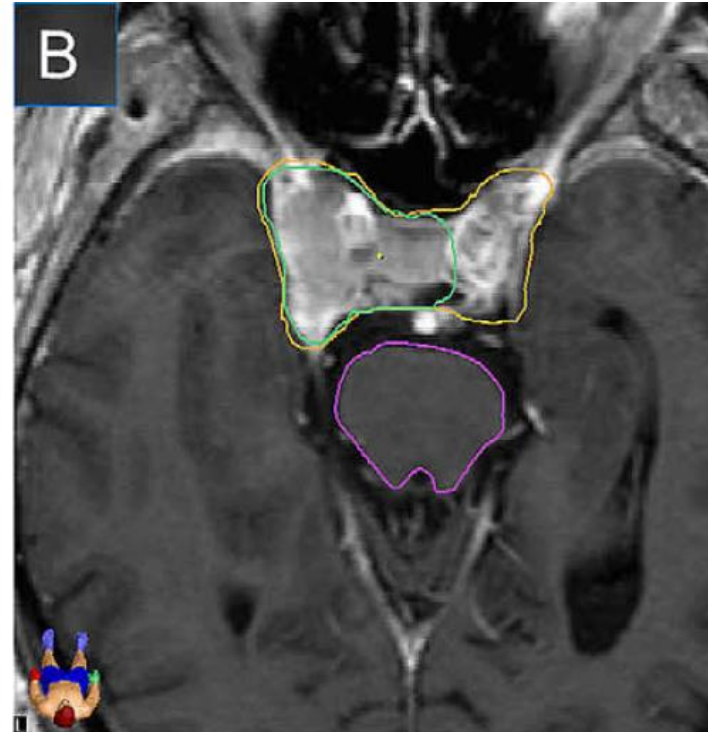
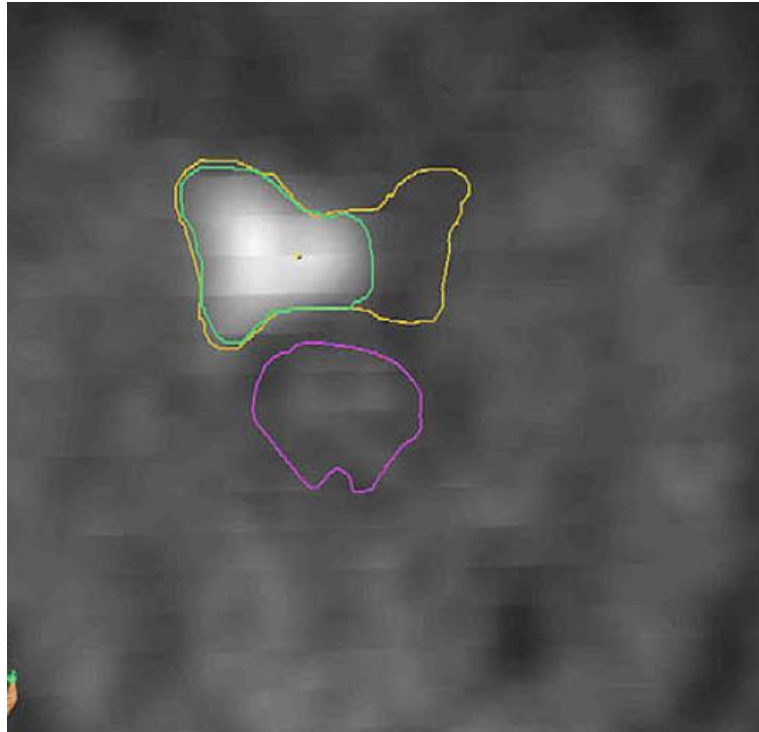
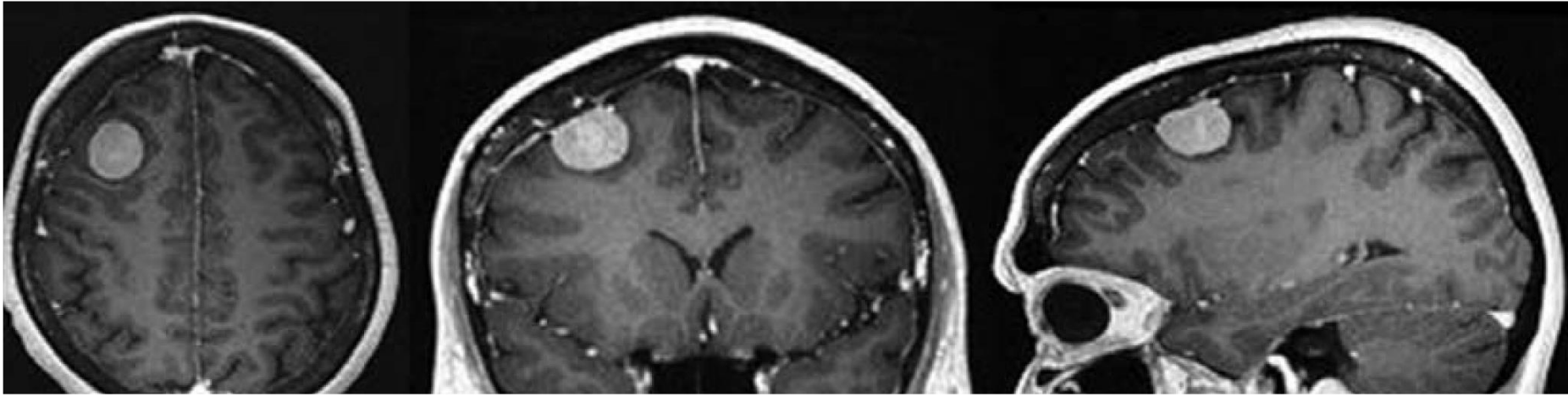
Meningeoma

- **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

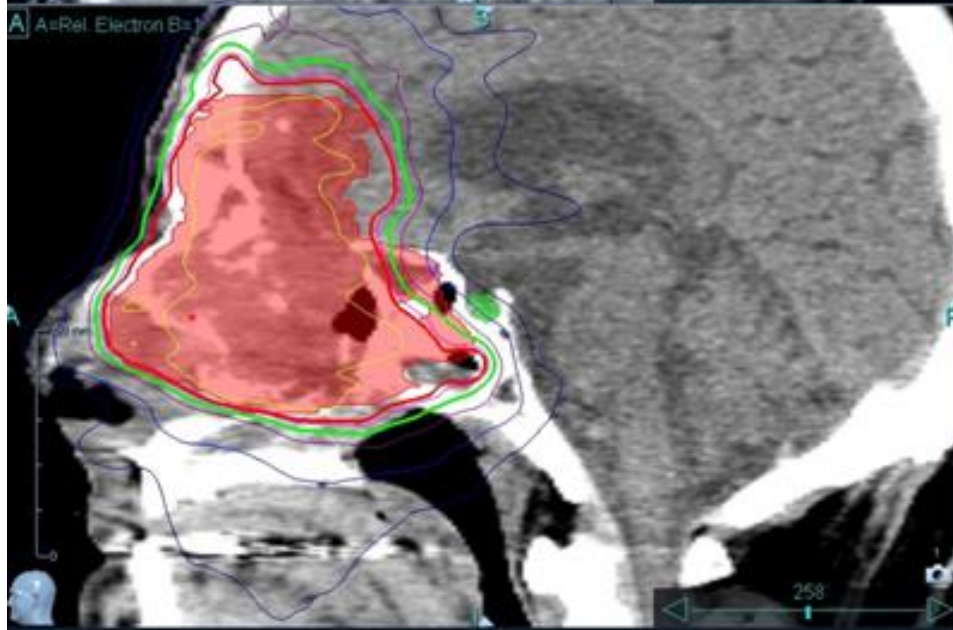
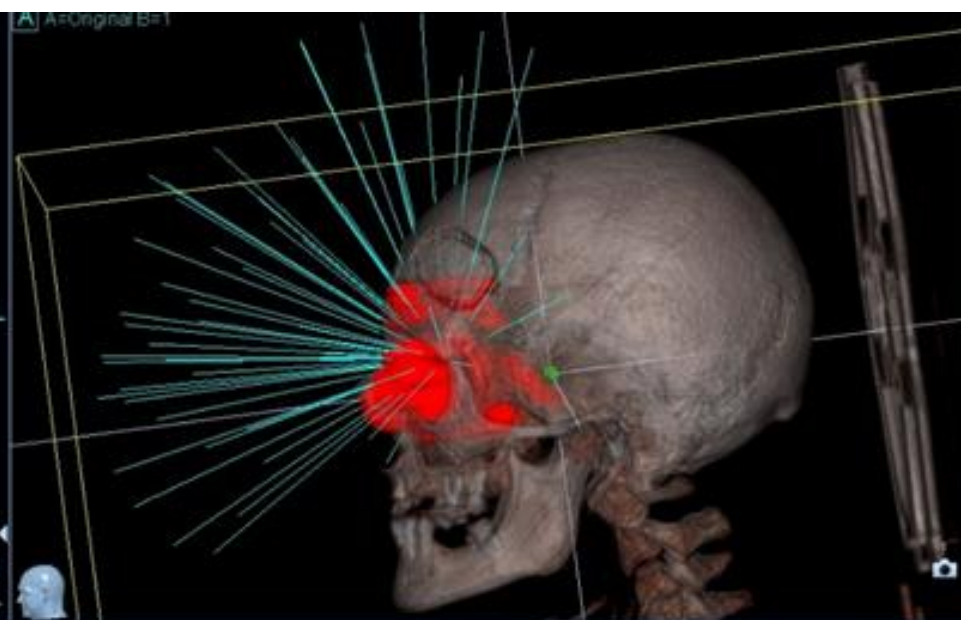
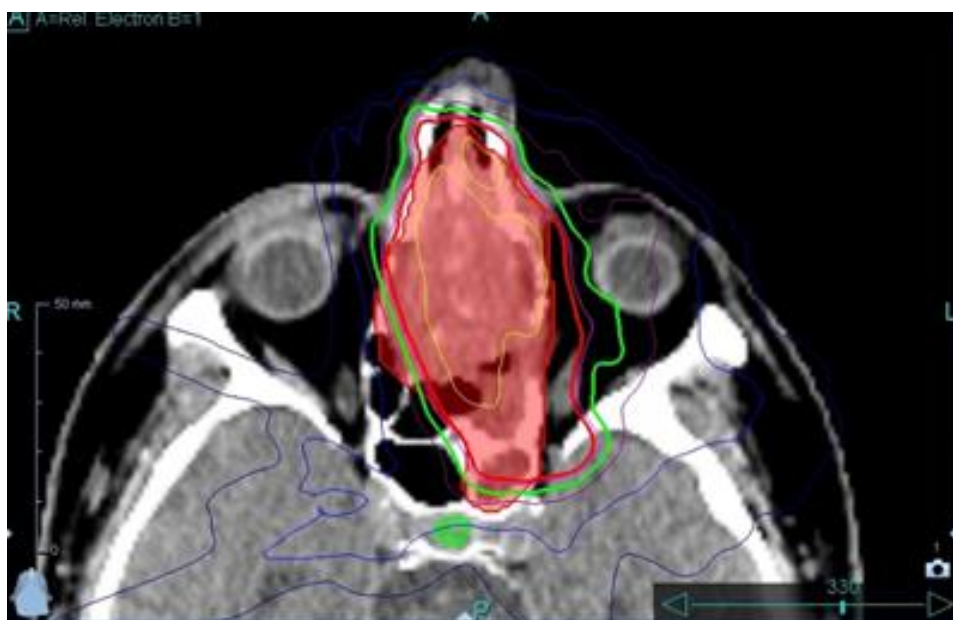


Meningeoma sugárkezelés

- 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!

