



ÚJ MEGKÖZELÍTÉSEK PRIMÉR KÖZPONTI IDEGRENSZERI DAGANATOK KEZELÉSÉBEN

Ph.D. tézis

dr. Mózes Petra

Témavezető

dr. Hideghéty Katalin Ph.D., habil.

Onkoterápiás Klinika

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Szeged, Magyarország

2018

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája

- I. **Mozes P**, Dittmar JO, Habermehl D, Tonndorf-Martini E, Hideghety K, Dittmar A, Debus J, Combs SE.
Volumetric response of intracranial meningioma after photon or particle irradiation.
Acta Oncol. 2017 Mar;56(3):431-437.
Impact factor: 3,473

- II. Daróczi B, Szántó E, Tóth J, Barzó P, Bognár L, Bakó G, Szántó J, **Mózes P**, Hideghéty K.
Post-operative management of primary glioblastoma multiforme in patients over 60 years of age.
Ideggyogy Sz. 2013 Nov 30;66(11-12):391-8.
Impact factor: 0,343

- III. **Mozes P**, Hauser P, Hortobágyi T, Benyó G, Peták I, Garami M, Cserhádi A, Bartyik K, Bognár L, Nagy Z, Turányi E, Hideghéty K.
Evaluation of the good tumor response of embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR).
J Neurooncol. 2016 Jan;126(1):99-105.
Impact factor: 2,98

- IV. **Mozes P**, Szanto E, Tiszlavicz L, Barzo P, Cserhati A, Fodor E, Hideghety K.
Clinical course of central neurocytoma with malignant transformation-an indication for craniospinal irradiation.
Pathol Oncol Res. 2014 Apr;20(2):319-25.
Impact factor: 1,855

1. Bevezetés

A központi idegrendszer (CNS) különböző sejttípusaiból változatos primér központi idegrendszeri daganatok alakulhatnak ki. Ezek közül a leggyakoribbak az (anaplasztikus) asztrocitóma, glioblastoma, meningióma és egyéb mesenchymális daganatok.

Az elsődleges agydaganatok kezelése interdiszciplináris csapatmunkát igényel. A teljes vagy közel teljes tumor eltávolítás káros CNS következmények nélkül számos esetben kivitelezhető. Szövet-tani típustól függetlenül a külső sugárterápiás kezelés központi szerepet játszik a primér agydaganatok elsődleges vagy adjuváns kezelésében. Hatása mind lokális tumor kontroll (LC), mind általános túlélés (OS) növelése tekintetében elismert. Különböző technikák célja, hogy a lehető legjobb szelektivitást biztosítsák a dóziseloszlásban, pl. 3D-konformális sugárterápia (RT), intenzitás-modulált sugárterápia (IMRT), frakcionált sztereotaktikus sugárterápia (FSRT) vagy sugársebészet. Töltött részecskékkel (proton vagy a szénion) végzett sugárkezelés sajátos fizikai és biológiai tulajdonságainak köszönhetően előnyösebb a legjobb foton technikákkal szemben. A maximális mértékű dózisleadás a sugárnyaláb végén az ún. Bragg peak régióban történik. A Bragg peak-ek egymás utáni sorozata adja ki a megfelelő kezelési térfogatot, ez az úgynevezett Bragg peak kiszélesítés (SOBP). A kezelési térfogat mögött elhelyezkedő normál szövetek így maximálisan kímélhetőek. A töltött részecskék nagy lineáris energiaátadással rendelkeznek, így nagyobb relatív biológiai hatékonyságot (RBE) eredményeznek a céltérfogatban létrehozott sűrű ionizáció révén.

LC és OS növelése céljából a kemoterápia (ChT), mint sugárérzékenyítő szer egyidejűleg vagy adjuvánsan kombinálható RT-val. Például magas grádusú primer gliális tumorok kezelésében temozolomid (TMZ) sugárkezeléssel egyidejűleg és adjuvánsan való kombinálása a standard terápia részét képezi.

Ritka CNS tumorok esetében, speciális korcsoportok, például idős vagy nagyon fiatal betegek esetében további randomizált klinikai vizsgálatokra van szükség bizonyítékokon alapuló terápiai javaslatok megalkotásához.

A meningióma (agyhártyadaganat) a felnőtteknél leggyakrabban előforduló nem-gliális primér agydaganat, az összes CNS daganatok 15-30%-át teszi ki. Általában jóindulatú lefolyása ellenére gyakran olyan idegrendszeri struktúrák mellett helyezkedhet el vagy infiltrál, melyek károsodása neurológiai vagy neurokognitív deficitet okozhat, ami jelentős életminőség romláshoz vezethet. A teljes tumor reszekció (GTR) sok esetben hosszú távú recidíva mentes túlélést biztosít. Adjuváns RT-re nem teljes reszekció (STR), recidíva vagy II. grádusú tumorok

esetében lehet szükség. Anaplasztikus meningiómák esetén a sugárkezelés mindig része a terápiának. A nagy pontosságú foton RT technikák közül például FSRT és IMRT használata ajánlott. Ezek a technikák magas arányú LC-t (75-100%) és alacsony mellékhatási arányokat eredményeznek.

A glioblasztóma multiforme (GBM) egy rosszindulatú primér gliális agydaganat, és felnőtteknél az összes koponyaűri daganatok 12-15% -át teszi ki. Tumor reszekció és RT esetén a medián OS 15 hónap. GBM előfordulási gyakorisága a népesség általános elöregedésével együtt növekszik, így a kor jelentős kockázati tényező. A túlélési arány az utóbbi években javult köszönhetően a TMZ RT-val konkomittánsan és/vagy adjuvánsan való gyakoribb alkalmazásának.

Egy központi idegrendszeri embrionális tumor speciális típusát (embryonal tumor with abundant neuropils and true rosettes-t [ETANTR]), melyet az Egészségügyi Világszervezet (WHO) újabban "embryonal tumor with multilayered rosettes" [ETMR) –ként osztályoz, szövettanilag differenciálatlan neuroepiteliális sejtek, jól differenciált neuropil szigetek széles kötegei, ependimoblasztos rozetták és C19MC gén amplifikációja jellemzik. Ez a tumor típus egy ritka, és rossz prognózisú változata az embrionális agydaganatoknak. Leggyakrabban csecsemőket és a kisgyermekeket érinti 4 éves kor alatt.

A neurocitóma (NC) az agydaganatok mindössze 0,1-0,5%-át teszi ki, lassú és jóindulatú klinikai lefolyást mutat, a recidíva- és áttétképződés ritka. Szövettanilag bipotenciális prekurzor sejtek jellemzik, melyek mind gliális, mind neuronális differenciálódást mutatnak. Főként fiatal felnőttek körében alakul ki 30 éves kor körül. GTR-rel általában magas progressziómentes túlélés (PFS) és OS érhető el. Atipikus NC-ra jellemző például a nukleáris atípiá, anaplázia, vaszkuláris endothelialis proliferáció, fokális nekrozis és/vagy megnövekedett mitotikus index. Magas $\geq 2\%$ vagy $> 3\%$ proliferációs index (MIB-1 LI) szignifikánsan rosszabb túlélést és magas recidíva hajlamot jelez; ezenfelül MIB-1 LI $> 4\%$ érték rossz prognózist jelez. Az ilyen magas proliferációs index az elsődleges diagnózis idején nagyon ritka.

2. Célkitűzés

Az értekezés fő célja, olyan kezelési stratégiák keresése, amelyek magasabb terápiás indexet eredményeznek a különböző primér CNS daganatok esetében.

2.1. Az első kutatásunk célja meningiómák esetében különböző technikájú és RBE-ú besugárzással végzett kezelést követően azok volumetrikus változásainak értékelése. Retrospektívan összehasonlítottuk különböző tulajdonságokkal rendelkező RT-k (foton, proton és szén ion) tumor térfogat (TV) csökkentő hatását, melyet sorozatos mágneses rezonancia képalkotás (MRI) vizsgálattal értékeltünk különböző grádusú meningiómával diagnosztizált betegeknél.

2.2. Célunk volt GBM-mel diagnosztizált időskorú betegeknél kivételezett kombinált kezelés toleranciájának és hatékonyságának értékelése, a klinikai előnyök és a Stupp protokoll alkalmazhatóságának meghatározása. Egy 60 év feletti betegcsoport retrospektív elemzését végeztük el, mely betegek idegsebészeti beavatkozáson, adjuváns radio(kemo)terápián (RChT) és adjuváns ChT-án estek át annak meghatározása érdekében, hogy ez a kombinált kezelés hogyan tolerálható és előnyös-e ebben az öregedő csoportban, valamint életminőségre és az általános túlélésre vonatkozó prognosztikai tényezőket kerestünk.

2.3. A bizonyítékokon alapuló terápiás ajánlások hiányában két ritka CNS tumor (ETMR és NC) esetében, széles körű szakirodalmi kutatásokat végeztünk a legjobb kezelési stratégia biztosítása érdekében.

2.3.1. Célunk volt egy új komplex terápiás megközelítés bemutatása gyermekkori ETMR esetében a terápiás index javítása érdekében a legújabb technikai lehetőségekkel. Hosszú távú recidíva mentes túlélést értünk el ismételt nem-teljes tumor reszekció után végzett kraniospinális axis besugárzásával (CSI), melyet a tumorágy besugárzása és egyidejű ChT adása követett, és egy módosított metronómikus ChT-a.

2.3.2. Egy agresszív NC eset kapcsán készítettünk szakirodalmi áttekintést különböző kezelési lehetőségekről azzal a céllal, hogy klinikailag hasznos útmutatást nyújtsunk e ritka betegség hatékony kezelésére. Megvizsgáltuk a CSI, az ismétlődő besugárzás, recidíva esetén a sugárkezelés ChT-vel való kombinálásának szerepét az atipikus központi NC kezelésében.

3. Betegek és módszerek

3.1. Intrakraniális meningiómák térfogati változása foton vagy részecske besugárzás hatására.

Meningiómával diagnosztizált (inoperábilis ismeretlen szövettanú, reziduális vagy recidív), két, összesen 77 betegből álló csoportot elemeztünk és értékeltünk ki retrospektív módon, akik kezelése két különböző időperiódusban, különböző RT technikával zajlott. Az A csoport 38 betegből állt, akiket a Heidelberg Ion-Beam Therapy Centerben (HIT) kezeltek 2010 szeptembere és 2012 januárja között inoperábilis (10/38), reziduális (6/38) vagy recidív (22/38) meningióma miatt. Szövettani WHO grádus 10/38 esetben volt ismeretlen, I° volt 17/38, II° volt 10/38 és III° volt 1/38 betegben. A medián életkor az RT időpontjában 52.5 év volt (32.1-76.8 év). A férfi-nő arány 9:29 volt. A daganatok a koponyaalapon (31/38), a szaglópályán (4/38), a falxon (2/38) vagy a szemüregben (1/38) helyezkedtek el. Proton RT jóindulatú esetekben (ismeretlen és I° 27/38), átlagosan 56 GyE (54-58 Gy) 1,8 vagy 2 GyE napi frakcióban történt. II° és III° (11/38) meningiómák esetében a MARCIE protokoll alapján történt a kezelés: kevert foton/szénion RT séma: 50 Gy napi 2 Gy dózisével IMRT melyet 18 GyE napi 3 GyE dózisével boost követett a makroszkopikus daganat régiójában.

A B csoportba 39 beteget választottunk, akik kezelése 2000 novembere és 2009 júliusa között zajlott, és a klinikai paraméterek (életkor, nem, tumor térfogat stb.) a legjobban hasonlítottak az A csoport betegeihez. Inoperábilis (12/39), reziduális (10/39) vagy recidív (17/39) meningióma miatt részesültek kezelésben. A WHO grádus ismeretlen volt (12/39) esetben, I° volt (16/39), II° volt (7/39) és III° volt (4/39) betegben. A medián életkor az RT időpontjában 55.2 év (20.6-80.8 év). A férfi-nő arány 11:28 volt. A meningiómák a koponyaalapon (25/39), a konvexitásban (5/39), a sinus cavernosusban (4/39), a falxon (2/39), a látóidegen (2/39) vagy a craniocervical átmenetben (1/39) helyezkedtek el. IMRT vagy FSRT medián dózisa 56 Gy (39,6-60 Gy) volt 1,8 vagy 2 Gy napi frakcióban. A betegeket rögzítése individuális maszkokkal történt. A rizikószervek és a makroszkópos tumor térfogat (GTV) meghatározásához trimodális képfúziót használtunk: kontrasztos komputertomográfia (CT)- 3 mm-es szeletekkel, T1 súlyozott, kontrasztos MRI és DOTATOC-pozitron emissziós tomográfia. A foton és a proton RT esetében a klinikai céltérfogat (CTV) tartalmazta a GTV-t valamint szövettantól függően egy biztonsági zónát (1-3 mm alacsony grádusú esetekben és 10-20 mm atipikus és anaplasztikus tumorokban), az anatómiai határok figyelembe vételével. A MARCIE-protokollban a GTV-hez egy 5 mm-es biztonsági zónát alkalmaztunk a szénion boost RT-kor.

A tervezési céltérfigat (PTV) thermoplasztikus maszk esetében 2-3 mm-rel, Scoth Cast Mask esetében 1-2 mm-rel volt nagyobb a CTV-nél.

A RT előtti MRI felvételeket hasonlítottuk össze a terápiát követő első és második évi MRI felvételekkel. Mind a három MRI felvételen berajzoltuk a GTV-t a Siemens Dosimetrist (Siemens Medical Solutions, Concord, CA) program alkalmazásával. Ezután a három GTV (terápiás, első és második éves követés) térfogatát cm^3 -ben hasonlítottuk össze (Masterplan Oncentra, Nucletron, Columbia, MD). A statisztikai elemzést SPSS 20 programmal végeztük. Páros és két mintás t-tesztet, valamint ANOVA tesztet végeztünk.

3.2. Glioblasztoma multiforme postoperatív kezelése 60 éves kor feletti betegeknél.

75 újonnan diagnosztizált és hisztológiailag igazolt GBM-el kezelt beteg (férfi:nő = 34:41) adatait elemeztük retrospektívan, akiket a Debreceni Egyetemen és a Szegedi Tudományegyetemen kezeltek 2001 februárja és 2010 decembere között. A betegek legalább 60 évesek voltak (medián 65,1 év, 60-80 év) és megfelelő vese-, májfunkcióval és vérképpel rendelkeztek. Minden beteg esetében idegsebészeti beavatkozás, 29 esetben (38,7%) GTR, 32 esetben (42,7%) STR és 10 esetben (13,3%) biopszia történt. A reszekció mértékét 4 betegnél nem lehetett meghatározni. Hetvenegy beteg kapott standard RT-t (60 Gy 30 frakcióban), három betegnél alacsonyabb besugárzási dózist alkalmaztunk (48 Gy vagy 30-33 Gy) és egy beteg nem kapott RT-t. A 74 sugárkezelt betegből 10 nem kapott ChT-t. A fennmaradó betegek közül 62-en egyidejűleg és/vagy adjuváns TMZ-terápiában részesültek, és két beteg adjuváns 1,3-bisz (2-klór-etil) -1-nitrozoureátot (BCNU) kapott. A betegeket három korcsoportra osztottuk: 60-64, 65-69 és ≥ 70 év. A vizsgálati végpontok az OS és a PFS voltak. Az OS időtartama az idegsebészeti beavatkozás időpontja és a halál vagy az utolsó vizit között eltelt időként határoztuk meg. A PFS-t az idegsebészeti beavatkozás időpontjától a recidíva vagy progresszió megjelenéséig, vagy neurológiai leépülésig eltelt időként határoztuk meg. A progresszióknak tekintettük a tumor méretének $\geq 20\%$ -os növekedését (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST] kritériumok alapján) vagy új tumor megjelenését. A betegek idegsebészeti beavatkozásban részesültek, melyet RT \pm konkomittáns és/vagy adjuváns TMZ adása követett. A konvencionális RT-t fracionált kezelésként alkalmaztuk: naponta egyszer 2 Gy/frakció, heti öt nap, összesen 60 Gy. Egyidejű TMZ-t napi 75 mg / m^2 -es adagban kaptak a betegek 42 egymást követő napon. Négyhetes pihenőidőt követően a TMZ-t öt egymást követő napon 150-200 mg/ m^2 dózisban adtuk 28 naponként. Az első ciklus 150 mg/ m^2 dózissal zajlott. Két beteg esetében az első ciklus után dóziscsökkentésre volt szükség (100 mg/ m^2), és további négy betegnél a dózist 150 mg/ m^2 -en kellett tartani minden ciklusban. Az

adjuvánsan TMZ-t kapó többi beteg kezelését a további ciklusokban 200 mg/m²-rel folytattuk. 2005-től kezdődően az adjuváns kezelésben a Stupp protokollt követtük (azaz a betegek hat cikluson keresztül adjuváns TMZ-t kaptak a RChT után) vagy az adjuváns TMZ-terápiát teljes remisszióig vagy progresszióig folytattuk. Neuroradiológia képalkotás háromhavonta történt, a betegek klinikai állapotát négyhetente vagy progresszió esetén értékeltük. A túlélési elemzését Kaplan-Meier-módszerrel végeztük. A túlélési görbék közötti különbségeket log-rank teszttel értékeltük. A túlélési elemzéshez az alábbi változókat vettük figyelembe: életkor, nem, Karnofsky index (KPS), műtét típusa, tumorméret, reoperáció, re-RT és tumor lokalizáció. Minden statisztikai vizsgálat esetében a $p \leq 0,05$ értéket szignifikánsnak tekintettük. A feltételezett prognosztikai tényezők jelentőségét egyváltozós és többváltozós elemzésekkel határoztuk meg a Cox arányossági kockázati modell alkalmazásával. A többváltozós elemzésben csak az egyváltozós modellben $p < 0,1$ értékű változókat alkalmaztuk. Minden elemzést SPSS 15.0 for Windows (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) és GraphPad Prism 5, 5,0 for Windows verzió (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA) alkalmazásával végeztünk.

3.3.1. A kemoradioterápia szerepe a jó tumorválasz eléréseben ETANTR esetében.

Egy 2 éves leány bal kisagyában és bal occipitális lebenyében található 6 cm átmérőjű daganatának teljes eltávolítása történt. A kórszövettani vizsgálat ETMR-t állapított meg. A liquorban tumorsejtek nem voltak kimutathatóak. Adjuváns ChT-t kapott a Medulloblastoma 2008 high-risk protokoll alapján (vinkrisztin, ciklofoszfamid, etoposid, carboplatin intravénásán és intratekálisan), amelyet autológ őssejttranszplantáció (SCT) követett. 2,5 évvel később helyi recidíva alakult ki, és idegsebészeti úton STR történt. Ezt követően CSI-t kapott, 32 Gy 1,6 Gy napi frakcióban, amelyet RChT követett 24 Gy-vel 1,6 Gy napi frakcióban a tumorágyra és 6x1,5 Gy napi frakcióban a reziduális tumorra, melyet napi 75 mg/m² TMZ-vel egészítettünk ki. A terápia módosított adjuváns szisztémás kezeléssel folytatódott Kieran-séma alapján (talidomid, celecoxib, fenofibrát, etoposid és ciklofoszfamid TMZ-re cserélve) 1,5 évig. A beteg 6 évvel a recidíva észlelése és kezelése után tumor mentes, neurokognitív deficitek nélkül. Ezt az egyedi terápias megközelítést széles körű szakirodalmi áttekintéssel és hosszú utókövetéssel értékeltük ki, hogy tanácsot adjunk az optimális kezelési stratégia kiválasztására ebben a ritka primér agydaganatban.

3.3.2. Malignusan transzformálódott centrális neurocitóma klinikai lefolyása – indikáció a kraniospinalis axis besugárzás elvégzésére.

Egy 40 éves férfinél okkluzív hydrocephalust okozó harmadik agykamrai térfoglaló folyamatot távolítottak el. A kórszövettani vizsgálat WHO II° központi CN igazolt 25-30%-os MIB-1 LI-vel. A liquorban tumorsejteket nem igazoltak. Posztoperatív CSI-t terveztünk, de a szakirodalmi áttekintés alapján az interdiszciplináris neuro-onkoteam lokális RT-t javasolt, melyet 59,4 Gy kumulatív dózisban 1,8 Gy napi frakcióban kivitelezünk. Három évvel később a gerincvelő mentén különböző helyeken térfoglaló folyamatok jelentek meg. Hemilaminektómia során eltávolították a mellkasi gerincvelői szakasról a daganatot. A műtét után teljes gerincvelő RT-t végeztünk 36 Gy összdózisban 1,8 Gy napi frakciókkal, és 10 Gy boostot alkalmaztunk 2 Gy napi dózissal a mellkasi gerincvelő IV-VI szakaszán. 6 hónappal később a tumor a nyaki gerincvelőben recidivált. Ekkor egyidejű RChT-át alkalmaztunk TMZ-vel 200 mg/m² dózisban hetente ötször 28-napos ciklusokban, és a re-RT-t 22,5 Gy összdózisban 1,5 Gy napi frakciókkal végeztük a nyaki gerinc szakaszán. A beteg a kezelést jól tolerálta, tünetmentességet és részleges remissziót értünk el. Ezt követően 200 mg/m² TMZ monoterápia következett. 1 évvel később a bal frontális lebenyben, az occipitalis lebenyekben és a bal kisagyban recidivát észleltünk. Teljes agyi RT-t végeztük 27 Gy összdózisban 1,8 Gy napi frakciókkal, a már korábban sugárkezelt agyi területek óvásával valamint 8 Gy összdózisú kis volumenű besugárzást alkalmaztunk a makroszkopikus tumorra. 5 hónappal később a beteg meghalt, 62 hónappal a betegség első diagnosztizálása után.

4. Eredmények

4.1. Intrakraniális meningiómák térfogati változása foton vagy részecske besugárzás hatására.

Az A csoportban 27 beteget kezeltünk proton RT-vel, az átlag kiindulási TV $V_{\text{mean}} = 26,1 \pm 22,2 \text{ cm}^3$ volt. Szignifikáns abszolút TV-zsugorodás következett be egy év után ($V_{\text{mean}} = 23,5 \pm 19,8 \text{ cm}^3$, $V_{\text{change mean}} = 3,7 \pm 4,6 \text{ cm}^3$, $p = 0,001$). A kétéves kiértékelésnél az egy év utáni volumenhez képest stabil állapot volt megfigyelhető ($V_{\text{mean}} = 24,3 \pm 20,7 \text{ cm}^3$). Tizenegy beteget kezeltünk az IMRT-vel kombinált szénion boost RT-vel, az átlag kiindulási TV $V_{\text{mean}} = 26,5 \pm 15,4 \text{ cm}^3$ volt. Szignifikáns abszolút TV-zsugorodás volt megfigyelhető egy év után ($V_{\text{mean}} = 20,9 \pm 14,4 \text{ cm}^3$, $V_{\text{change mean}} = 5,7 \pm 5,6 \text{ cm}^3$, $p = 0,011$). Két év múlva a TV csökkent ($V_{\text{mean}} = 12,9 \pm 10,0 \text{ cm}^3$), azonban ez a zsugorodás nem volt szignifikáns ($p = 0,083$). Nem volt szignifikáns különbség a TV-változások között a kombinált IMRT plusz szénion boost RT és a proton RT kezelt betegek között.

A B csoportban 16 beteget kezeltünk IMRT-vel, az átlag kiindulási TV $V_{\text{mean}} = 37,3 \pm 29,5 \text{ cm}^3$ volt. Szignifikáns abszolút TV-zsugorodás volt megfigyelhető mind egy év után ($V_{\text{mean}} = 34,6 \pm 28,0 \text{ cm}^3$, $V_{\text{change mean}} = 4,3 \pm 4,1 \text{ cm}^3$, $p = 0,003$), mind a kétéves követésnél ($V_{\text{mean}} = 23,5 \pm 17,5 \text{ cm}^3$; $V_{\text{change mean}} = 9,0 \pm 5,2 \text{ cm}^3$, $p = 0,017$). Szignifikáns abszolút zsugorodás történt az első és a második éves után követés között ($V_{\text{change mean}} = 3,4 \pm 1,5 \text{ cm}^3$, $p = 0,020$). Huszonhárom beteget kezeltünk FSRT-vel, az átlag kiindulási TV $V_{\text{mean}} = 26,7 \pm 23,1 \text{ cm}^3$ volt. Szignifikáns abszolút TV zsugorodás volt megfigyelhető mind egy év után ($V_{\text{mean}} = 20,5 \pm 14,3 \text{ cm}^3$, $V_{\text{change mean}} = 7,0 \pm 14,7 \text{ cm}^3$, $p = 0,042$), mind két év után ($V_{\text{mean}} = 13,9 \pm 10,0 \text{ cm}^3$; $V_{\text{change mean}} = 4,7 \pm 3,9 \text{ cm}^3$, $p = 0,001$). Szignifikáns abszolút TV zsugorodás következett be az első és a második éves vizsgálat között ($V_{\text{change mean}} = 1,3 \pm 1,8 \text{ cm}^3$, $p = 0,038$). Nem volt szignifikáns különbség TV változásban az IMRT és az FSRT kezelést követően.

Szignifikáns abszolút TV-zsugorodást észleltünk férfi- és nőbetegeknél is. A férfiaknál (20/77) az átlag kiindulási TV $V_{\text{mean}} = 40,6 \pm 31,4 \text{ cm}^3$ volt, egy év után $V_{\text{mean}} = 34,0 \pm 27,4 \text{ cm}^3$ ($p = 0,018$) és két év elteltével $V_{\text{mean}} = 19,5 \pm 13,2 \text{ cm}^3$ ($p < 0,0001$). A nőknél (57/77) az átlag kiindulási TV $V_{\text{mean}} = 24,5 \pm 18,4 \text{ cm}^3$ volt, egyéves követéskor $V_{\text{mean}} = 21,6 \pm 16,4 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$) és kétéves követés $V_{\text{mean}} = 17,5 \pm 16,2 \text{ cm}^3$ ($p < 0,0001$). A férfiak bármely RT technika alkalmazásával és mindkét utóvizsgálaton szignifikánsan nagyobb zsugorodást mutattak. Férfi betegeknél $V_{\text{change mean}}$ értéke $10,1 \pm 15,8 \text{ cm}^3$ és $7,8 \pm 4,6 \text{ cm}^3$ volt egy és két év után. Nők esetében a $V_{\text{change mean}}$ értéke $3,5 \pm 4,3 \text{ cm}^3$ és $3,9 \pm 3,3 \text{ cm}^3$ volt egy és két év után.

(Mann-Whitney U-teszt $p = 0.028$, $p = 0.022$). Ezért a nemet a TV-változás független prediktív faktorának tekinthetjük.

A III° meningiómák esetében (5/77, kiindulási $V_{\text{mean}}=31,4 \pm 21,5 \text{ cm}^3$) szignifikánsan magasabb relatív TV zsugorodást tapasztaltunk, mint az ismeretlen szövettanú (22/77, kiindulási $V_{\text{mean}} = 22,2 \pm 15,1 \text{ cm}^3$), és az I° grádusú meningiómák esetében (33/77, kiindulási $V_{\text{mean}} = 30,0 \pm 25,1 \text{ cm}^3$) mind az egyéves ($p=0,045$ és $p=0,038$), mind a kétéves után követésnél ($p=0.010$ és $p=0.012$). A reziduális, kontrasztanyagot halmozó TV-ek átlagos relatív nagysága $58 \pm 22,9\%$ és $52,1 \pm 13,5\%$ volt a III° esetekben egy és két év után. Ismeretlen szövettani esetekben a reziduális TV $89,6 \pm 19,9\%$ és $81,7 \pm 6,6\%$, valamint $89,3 \pm 17,3\%$ és $83,0 \pm 13,6\%$ I° meningiómákban. A II° grádusú meningiómában szenvedő betegeknél a TV zsugorodása egy és két évvel a kezelés után nagyobb volt, mint az ismeretlen vagy I° meningiómákban, de alacsonyabb, mint a III° esetekben, szignifikancia nem volt megállapítható.

Sem a kor, a sugárzás módja (foton vs. töltött részecske), a kezdeti TV vagy az operabilitás nem volt szignifikáns független prediktív tényező a TV változás tekintetében az egy- és a kétéves után követéskor.

4.2. Glioblastoma multiforme postoperatív kezelése 60 éves kor feletti betegeknél.

10.3 hónap medián követés után (2,2-56,2 hónap) négy beteg élt és 71 beteg halt meg tumor-progresszió következtében. A kezeléssel összefüggő toxicitás a ChT végleges leállítását eredményezte öt betegnél; két betegnél a konkomittáns, míg három betegnél az adjuváns TMZ kezelést kellett felfüggeszteni. Konkomittáns ChT-t a betegek 82,7%-a kapta meg dóziscsökkentés nélkül. 75 beteg közül 21 a betegség progressziójakor részesült valamilyen másodlagos terápiában. Reoperáció ($n = 13$), RT ($n = 3$), reoperáció plusz RT ($n = 3$), vagy reoperáció és adjuváns BCNU kezelés ($n = 2$) történt. A legtöbb progrediáló beteg tüneti ellátást kapott.

A teljes vizsgálati csoportban ($n = 75$) az átlag OS 12.9 hónap volt [95% konfidencia intervallum (CI), 8.9-11.7]. A medián PFS 4.1 hónap volt (95% CI, 3.9-9.3). Az OS aránya 73.3%, 42.6% illetve 6.7% volt 6, 12 és 24 hónap elteltével. A medián OS 4.2 hónap volt azon betegek körében, akik csak RChT-t, míg 13.8 hónap volt azok között, akik konkomittáns és adjuváns ChT-t is kaptak. Az adjuváns TMZ alkalmazása és annak időtartama szignifikáns prognosztikai jelentőséggel bírt hosszabb OS tekintetében. A medián OS RT után 6.5 hónap volt. Amennyiben csak biopszia volt kivitelezhető GTR-hez képest valamint KPS <70

szignifikáns negatív prognosztikai tényezőknek bizonyultak OS tekintetében mind az egyváltozós, mind a többváltozós elemzésekben. Azoknál a betegeknél, akiknél csak biopsziát végeztek, a medián OS 4,5 hónap volt, ami átlagosan több mint 50% -kal rövidebb, mint a teljes vizsgálati populációé (10,3 hónap). Amennyiben a betegség progressziójakor reoperáció történt, ez szignifikánsan meghosszabbította a medián OS-t, 17,0 vs. 9,2 hónap, $p = 0,049$. Jelentős, de nem szignifikáns túlélésbeli különbség nem volt megfigyelhető a korcsoportok között. A Medián OS 10,5 hónap volt 70 éves kor alatt, míg 7,7 hónap volt 70 évesnél idősebb betegek körében, $p = 0,467$. Ezzel szemben a ≥ 70 éves életkor negatív prognosztikai faktor volt a PFS egyváltozós elemzésében ($p = 0,0008$). A PFS egyetlen másik negatív prognosztikai tényezője a műtét típusa (csak biopszia) volt. Más tényezők, köztük a nem, a KPS és a tumor mérete sem bírt prognosztikus értékkel PFS tekintetében.

A betegek RChT-t és az adjuváns TMZ kezelést jól tolerálták és a legtöbb esetben a kezelést nem kellett megszakítani. Az adjuváns TMZ-t kapó betegek között a leggyakoribb mellékhatások a fáradtság és a hányinger voltak. 1 betegnél III° thrombocytopenia és 2 betegnél III° fáradtság jelentkezett mellékhatásként. 3 betegnél az adjuváns TMZ-kezelést meg kellett szakítani trombotocitopénia ($n=1$), traumás csonttörés ($n=1$) illetve önkénes gyógyszer visszautasítás ($n=1$) miatt. Azok a betegek, akik adjuvánsan több, mint 6 ciklus TMZ-ot kaptak, nem mutattak jelentős mellékhatásokat.

4.3.1. A kemoradioterápia szerepe a jó tumorválasz elérésében ETANTR esetében.

Az ETMR-rel kezelt beteg 6 évvel a tumor recidíva után még mindig tumor mentes jelentős neurokognitív károsodások nélkül. Hormonterápia szubsztitúciója szükséges a megfelelő mentális és fizikai fejlődéshez.

Szakirodalmi áttekintésünk 2016-ban 69 esetet eredményezett ETMR diagnózisával, beleértve a mi esetünket is. A diagnózis idején az átlagéletkor 25,4 hónap volt (3-57 hónap). Túlélési adatok 48 gyermek esetében álltak rendelkezésre (beleértve a mi esetünket is): a medián OS 13,0 hónap volt. Azoknál a betegeknél, akiknél STR vagy GTR volt kivitelezhető szignifikáns túlélési előny mutatkozott azokhoz a betegekhöz képest, akiknél csak biopszia volt elvégezhető (14 vs. 6 hónap, $p = 0,006$), de nem volt jelentős különbség az STR és GTR csoportok között. Az RT-ben részesült gyermekeknél szignifikáns túlélési előny volt tapasztalható a RT-vel nem kezelt gyermekekhez képest (16 vs. 11 hónap, $p = 0,029$). Szakirodalmi áttekintésünk során 6 szokatlanul hosszú túlélőt sikerült azonosítanunk, beleértve a mi esetünket is (legalább 30 hónapos túlélés). A hosszan túlélők között a diagnóziskori átlagéletkor 31,2 hónap (7-48 hónap)

volt. A beszámoló időpontjában a 6 gyermek mindegyike a betegségtől mentesen élt. Mindegyiküket megoperálták: 2/6 STR és 4/6 GTR. Egy gyermeket, aki nem kapott adjuváns kezelést, 11 hónappal az első műtét után reoperálták a daganat kiújulását követően, majd kombinált ChT-t és SCT-t kapott. A másik öt gyermek nagy dózisú ChT-t kapott különböző kombinációkban. RT-t 4 esetben alkalmaztak: hyperfracionált CSI-t 36 Gy-vel azt követő 30 Gy tumorágy boosttal, majd 8 ciklus ChT carboplatin, vinkrisztin és lomusztin; CSI-t 36 Gy-vel azt követő 19,8 Gy tumorágy boosttal melyet egyidejűleg carboplatin és vinkrisztinrel egészítettek ki, majd ChT következett ciszplatinnal, vinkrisztinrel és ciklofoszfamiddal (a szakirodalmi áttekintés idejekor a leghosszabban túlélő); a mi esetünkben CSI-t 32 Gy-vel és azt követő 30 Gy tumorágy RChT kiegészítve 75 mg/m² napi dózisú TMZ-vel, majd 150 mg/m² TMZ havonta 1,5 éven át kombinálva egy módosított adjuváns szisztémás terápiával Kieran-séma alapján (talidomid, celecoxib, fenofibrát és etoposid); egy esetben nem álltak rendelkezésre adatok a sugárterápiáról. Ebben a 6 esetben közös, hogy mindegyiküket a diagnózis után megműtötték, legalább STR-t végeztek, és kombinált magas dózisú ChT-ban részesültek.

4.3.2. Malignusan transzformálódott centrális neurocitóma klinikai lefolyása – indikáció a kraniospinalis axis besugárzás elvégzésére.

Esetünkben a diagnózis idején a MIB-LI 25-30% volt és 3 évvel a GTR és a 60 Gy összdózisú adjuváns RT-t követően tumor recidíva lépett fel. Reoperáció, különböző lokalizációkban és dózissal végzett ismételt RT-k és TMZ adásával subjektív tüneti kontrollt és LC-t értünk el jó életminőséggel. Szakirodalmi áttekintésünk 19 esetet eredményezett, beleérve a mi esetünket is, ahol a betegség malignus lefolyású volt: helyi recidívák gyakorisága vagy áttétképződés a CNS mentén már a diagnózis felállításakor vagy a sebészeti reszekció után volt megfigyelhető. Klinikai adatok 13 esetben álltak rendelkezésre. 11 esetről a kiindulási MIB-1 LI > 2% volt. Azon betegek körében, akiknél az első recidíva vagy áttétképződés 12 hónapon belül jelentkezett, magasabb MIB-1 LI értéket figyelhettünk meg (átlag: 17,82%, 4,4-37,3%). A magasabb MIB-1 LI értékek egy nem-szignifikáns tendenciára utaltak a gyorsabb progresszió irányába. Ugyanezt a jelenséget figyeltük meg azoknál a betegeknél is, akiknél gerincvelői metasztázisok léptek fel, náluk a kiindulási MIB-1 LI átlagosan 13,4% volt. 16 beteg kapott adjuváns kezelést, RT ± ChT formájában. Különböző RT-technikákat (sztereotaktikus sugársebészet = 3, konformális RT = 12), különböző dózissal (25-66 Gy) és különböző ChT kombinációkat (etoposid, carboplatin, ciklofoszfamid, ciszplatin, vinkrisztin, citarabin,

ifosfamid, imatinib, TMZ, topotecan, tio-TEPA és nimusztin) alkalmaztak. Négy beteg kapott csak ChT-t és két beteget nem kapott postoperatív kezelést. A komplett kraniospinalis axis RT-e csak olyan esetekben történt meg, ahol a gerincvelőben tumor manifesztáció igazolódott (n=2). Az átlagos követési időszak 32,4 hónap volt (7-72 hónap). A becsült átlagos túlélés 27,9 hónap volt (5-46 hónap). 7 beteg halt meg a tumor disszeminációja és a betegség progressziója miatt. A legutóbbi nyomon követési vizsgálat idején 7 beteg állapota volt stabil. 2 betegnél a tumor progressziója volt megfigyelhető 15 és 7 hónappal az első műtét után. 2 beteg volt tumor mentes 9 és 132 hónappal az első tumor eltávolítás után. A becsült átlagos progressziómentes túlélés 15,3 hónap volt (2-36 hónap).

5. Következtetések

5.1. A kontrasztanyag MRI vizsgálat lehetőséget ad kontrasztanyag halmozó meningiómák precíz után követésére és a volumetrikus tumor regresszió mértékének megítélésére. Az alkalmazott sugárkezelés modalitásától függetlenül mind az egy, mind a két éves vizsgálatoknál szignifikáns tumortérfogat csökkenés volt megfigyelhető.

5.2. Eredményeink azt bizonyítják, hogy az idegsebészeti beavatkozást követően a RChT biztonságosan és hatékonyan alkalmazható 60 évnél idősebb, GBM-el diagnosztizált betegek esetében. Szignifikáns túlélési előny mutatkozott postoperatív TMZ és RT és ezt követően TMZ monoterápia adásával. Összességében az agresszívabb tumorelles terápia 60 éves kor feletti GBM-ben szenvedő betegeknél hosszabb túlélést eredményezett. Betegeink klinikai adatainak feldolgozása azt mutatja, hogy a GBM agresszív kezelését nem szabad megvonni a betegektől kizárólag a magasabb koruk miatt.

5.3.1. Az ETMR rendkívül rosszindulatú lefolyást mutat, de egyes esetleírások bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a hosszú távú tumormentes túlélés radikális tumorresekcióval, a ChT, az SCT, és az RT kombinálásával elérhető. Mivel ETMR esetén a cerebrospinalis folyadék révén a tumorterjedés nagy valószínűségű, ezért CSI elvégzése javasolt. Az RChT alkalmazása korszerű RT technikával túlélési előnyhöz vezethet, és a TMZ hatásos lehet rosszindulatú embrionális agydaganatokban és jól tolerálható kisgyermekes esetekben is.

5.3.2. Az I-es grádusú NC-re vonatkozó metaanalízisekből levont következtetések nem alkalmazhatóak agresszív lefolyású NC esetében. A potenciálisan malignus transzformációra képes NC-s betegeket azonosítani kell és ennek megfelelően kell kezelni. A kórszövettani rosszindulatú jellemzők mellett a MIB-1 LI értékelése segíthet ezen betegek azonosításában. Ezekben az esetekben multimodális kezelés javasolt, beleértve a CSI-t is.

6. Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt szeretném kifejezni köszönetemet és tiszteletemet témavezetőmnek, Hideghéty Katalin Tanárnőnek, akinek ösztönzése, nagylelkű támogatása, türelme, folyamatos motivációja és tudományos iránymutatása nélkül e dolgozat nem készülhetett volna el.

Hálás köszönetemet fejezem ki Kahán Zsuzsanna Professzorasszonynak, a Szegedi Tudományegyetem Onkoterápiás Klinika igazgatójának, aki kiváló munkakörülményeket biztosított nekem az intézetben.

Köszönöm Stephanie Combs Professzorasszonynak, a Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, RadioOnkologiai Klinika igazgatójának a szakmai vezetést a részecske terápia területén, ezzel támogatva dolgozatom egyik fontos részét az egyedülálló Heidelberg Ion-Beam Therapy Centerben.

Nagyra értékelem a Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika orvosainak, technikusainak, fizikusainak és asszisztenseinek, valamint a multidiszciplináris neuroonkológiai team valamennyi tagjának az általuk nyújtott magas színvonalú szakmai támogatását és munkáját, amely segített ennek a disszertációnak a megszületésében.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani családomnak, barátaimnak és doktorandusz társaimnak, hogy ösztönöztek és támogattak.