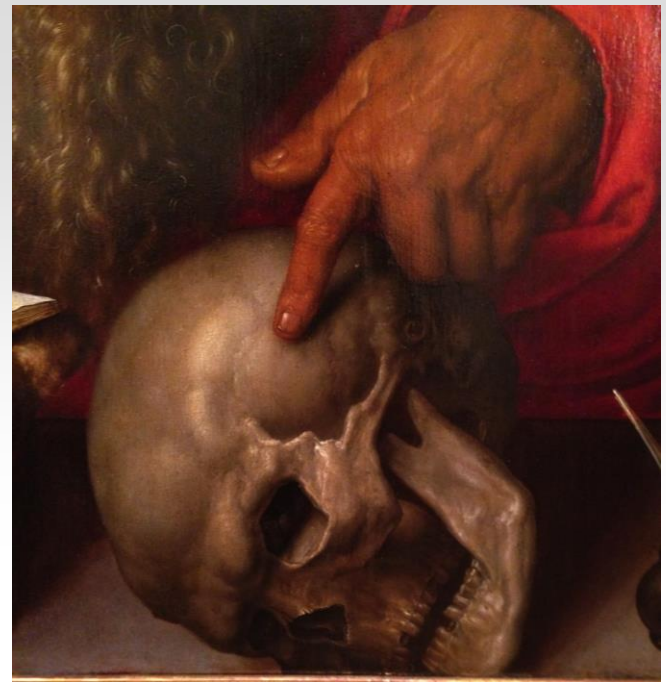


Agydaganatok

Sebészi neuroonkológia



Dr. Bagó Attila György, Ph.D.

**Semmelweis Egyetem
Idegsebészeti és NI Klinika
Neuroonkológiai Osztály
Amerikai út**

Neuro-onkológia

**Központi idegrendszeri
daganatok komplex kezelése**

IDEGSEBÉSZET NEM MEGKERÜLHETŐ

Diagnosztika: tumor? egyéb?

**Terápia: térszűkület, liquorpassage
megoldása**

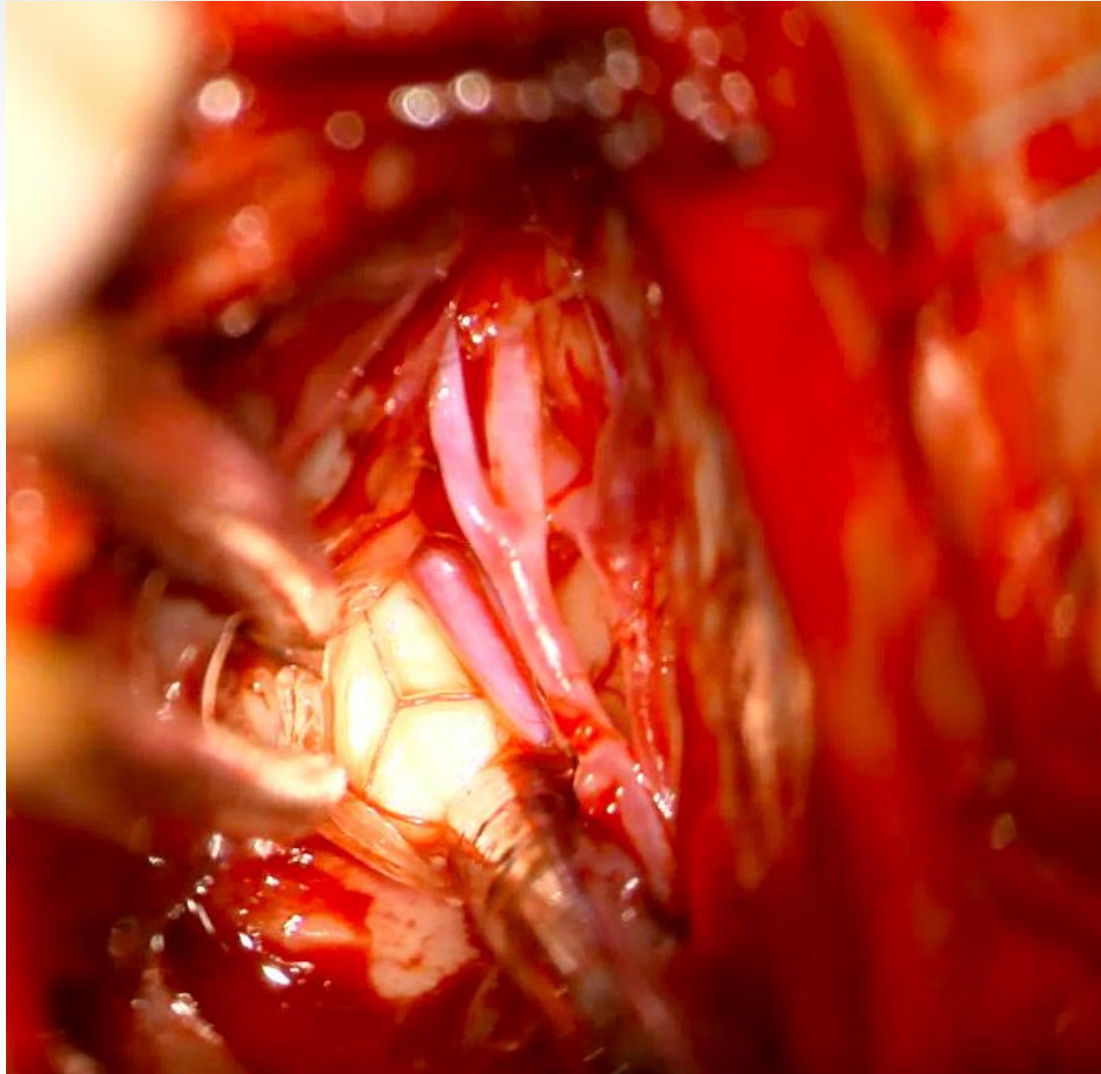
Onkoterápiához: pontos szövettan

Agydaganat - tények

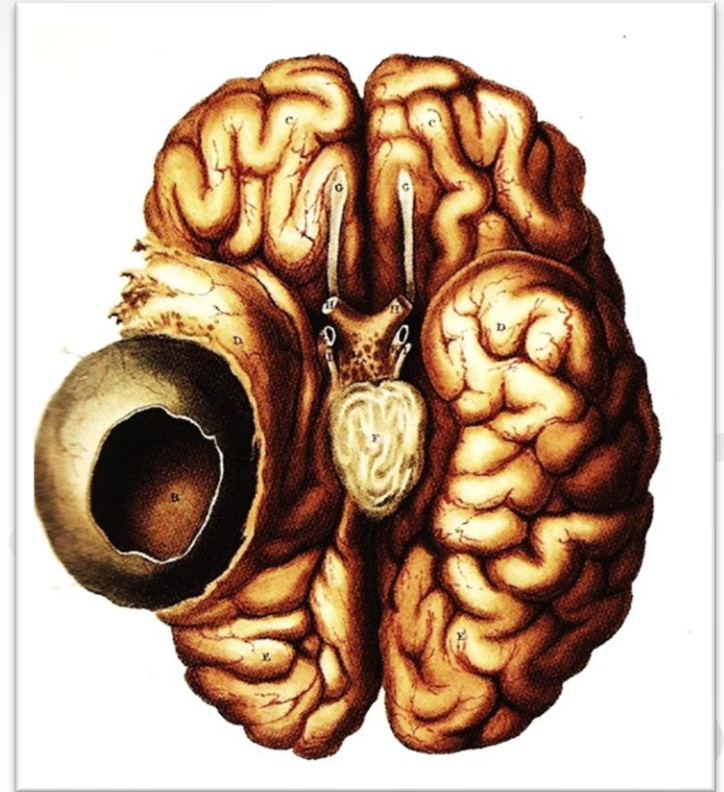
- Potenciálisan életet veszélyeztető betegség
- Agydagantos betegek száma ↑
- Hosszan túlélő onkológiai betegek ↑
agyi metasztasisok ↑
- **Neuro-onkológiai betegellátás nem kellően szervezett**

kb. 3-5000 beteg/év

Miért operálunk agydaganatot?

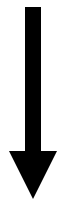


**ÉLETET
VESZÉLYEZTETŐ
ÁLLAPOT**



Monro-Kellie elv

- Koponya zárt tér
- Agy + liquor + vér
- Kompenzációs mechanizmusok



BEÉKELŐDÉS

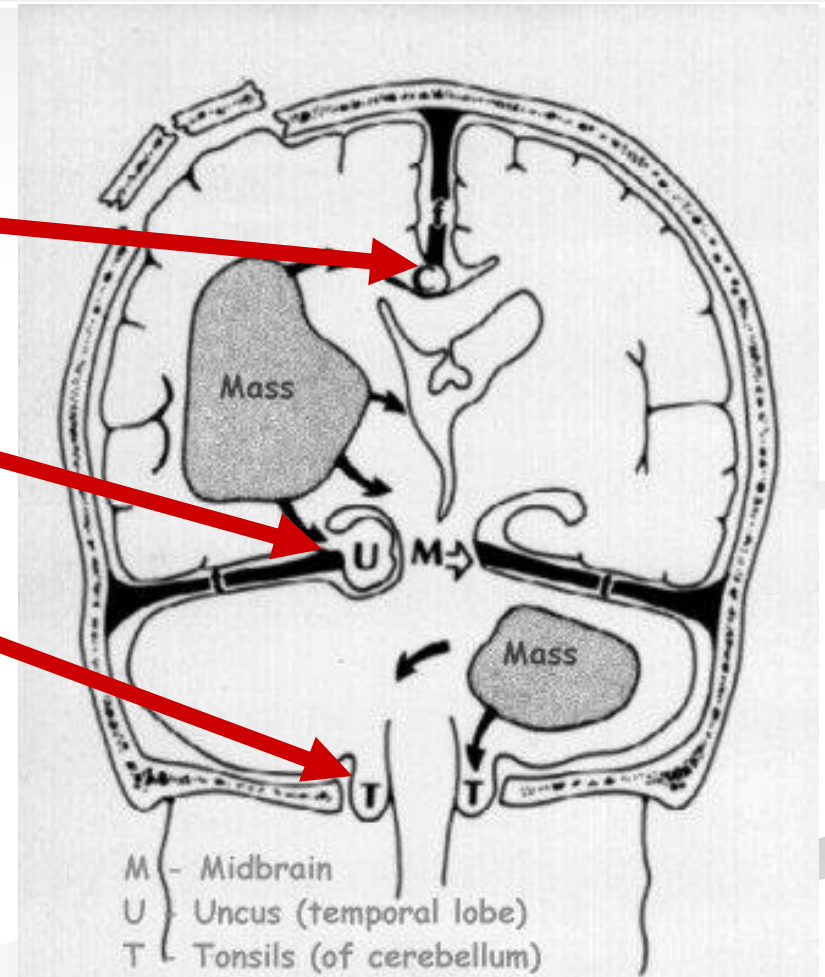


Herniatiók

Subfalcialis

Temporalis/uncalis

Tonsillaris



Leggyakoribb agydaganatok

Primer

Gliomák

alacsony malignitású

magas malignitású

Meningeomák

Hypophysis tumorok

Acusticus neurinomák

Szekunder (2x)

Metasztázisok

tüdő

emlő

colorectalis

melanoma

CNS Lymphoma

Leggyakoribb agydaganatok

Primer

Gliomák

alacsony malignitású

magas malignitású

Meningeomák

Hypophysis tumorok

Acusticus neurinomák

Szekunder (2x)

Metasztázisok

tüdő

emlő

colorectalis

melanoma

CNS Lymphoma

Leggyakoribb agydaganatok

Primer

**Glioblastoma Gr 4
(multiforme)**

meningiómák

Hypophysis tumorok

Acusticus neurinomák

Szekunder (2x)

Metasztázisok

tüdő

emlő

colorectalis

melanoma

CNS Lymphoma

FONTOS

Primer malignus
agydaganatok
(gliomák)

Elsősorban
NEM sebészi
betegségek!

Metastasisok
Beningus
extrapenchymás
tumorok

Sebészeti úton
kiírthatóak!

Klinikum

Fokális neurológiai tünetek

- + izgalmi tünetek **epilepszia, tinnitus, neuralgia**
- – kiesési tünetek **paresis, plegia, hemianopia**

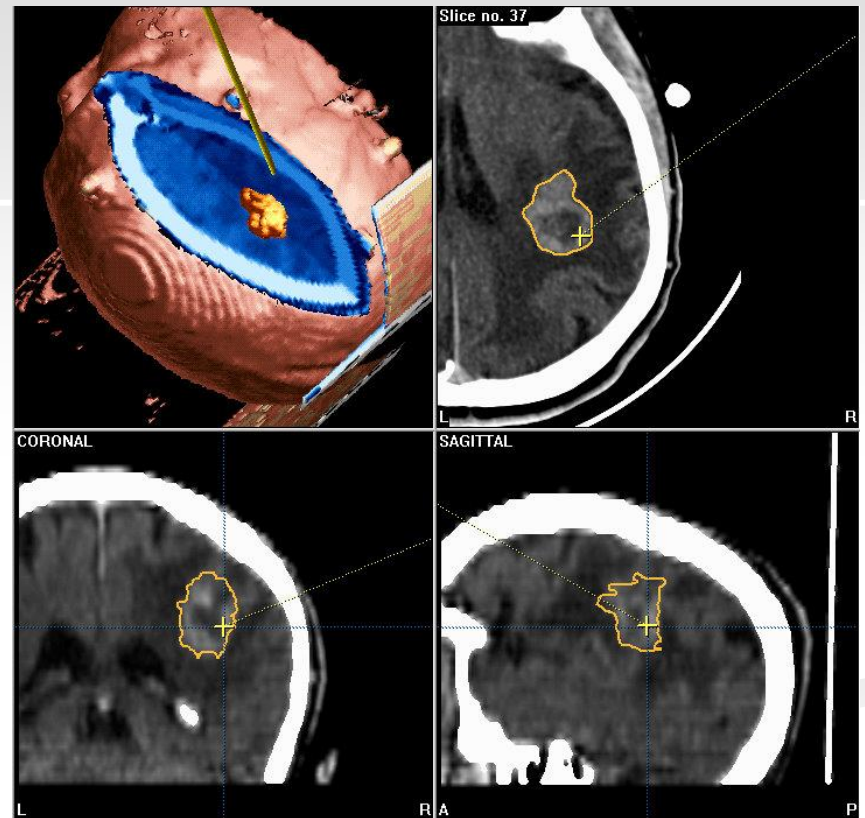
Nyomásfokozódás általános tünetei

- fejfájás, hányás
- tudatzavar, személyiségváltozás

Progresszív jelleg!

FONTOS

- Onkológiai betegben
- Új neurológiai tünet

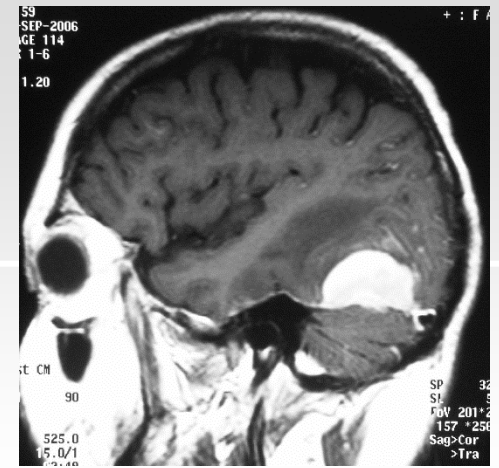
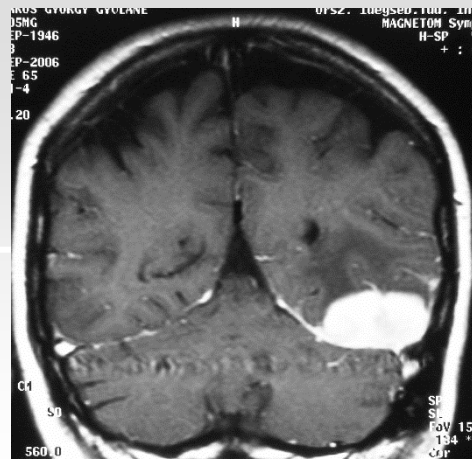


**Agyi metasztázisra
gondolni kell!**



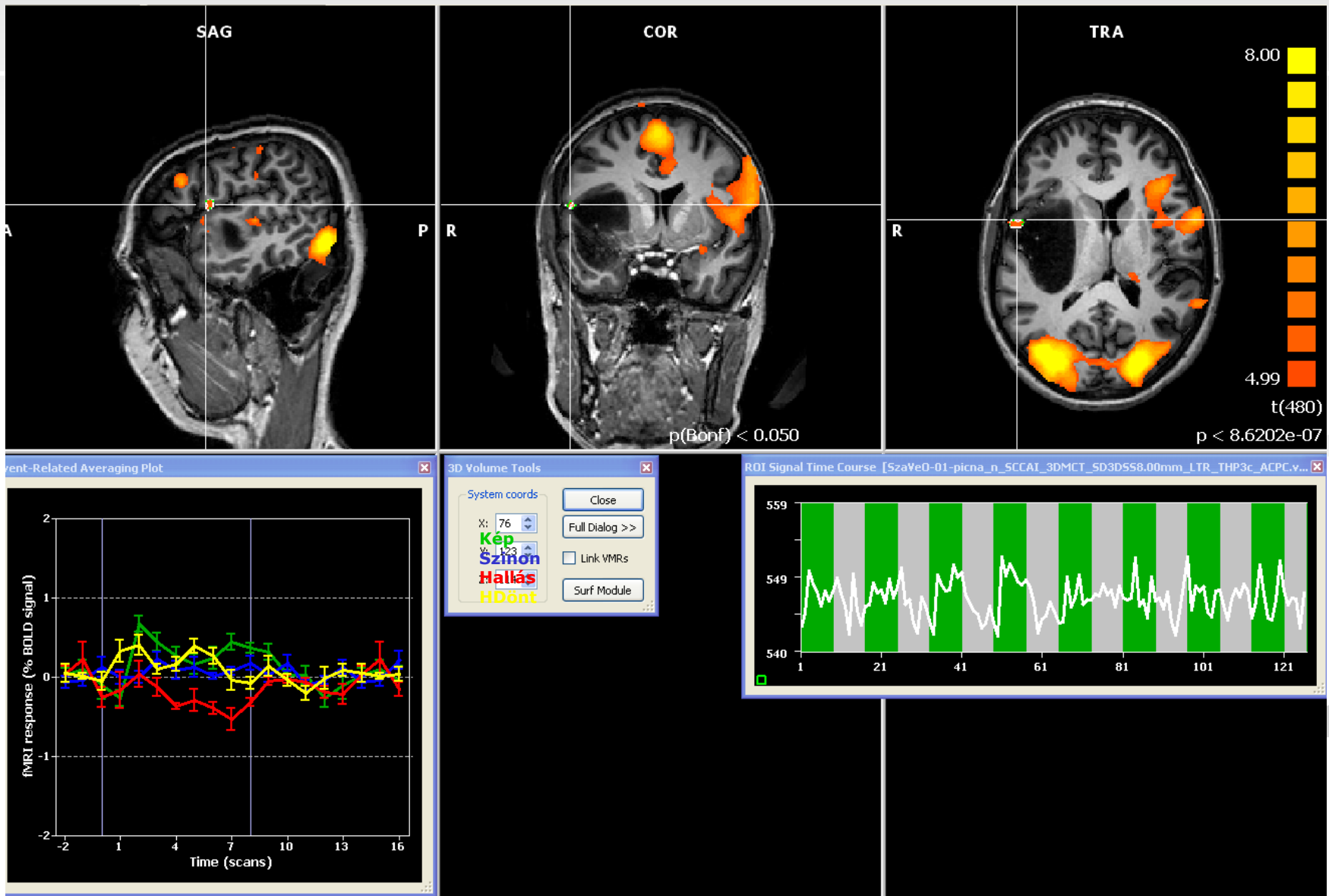
CT



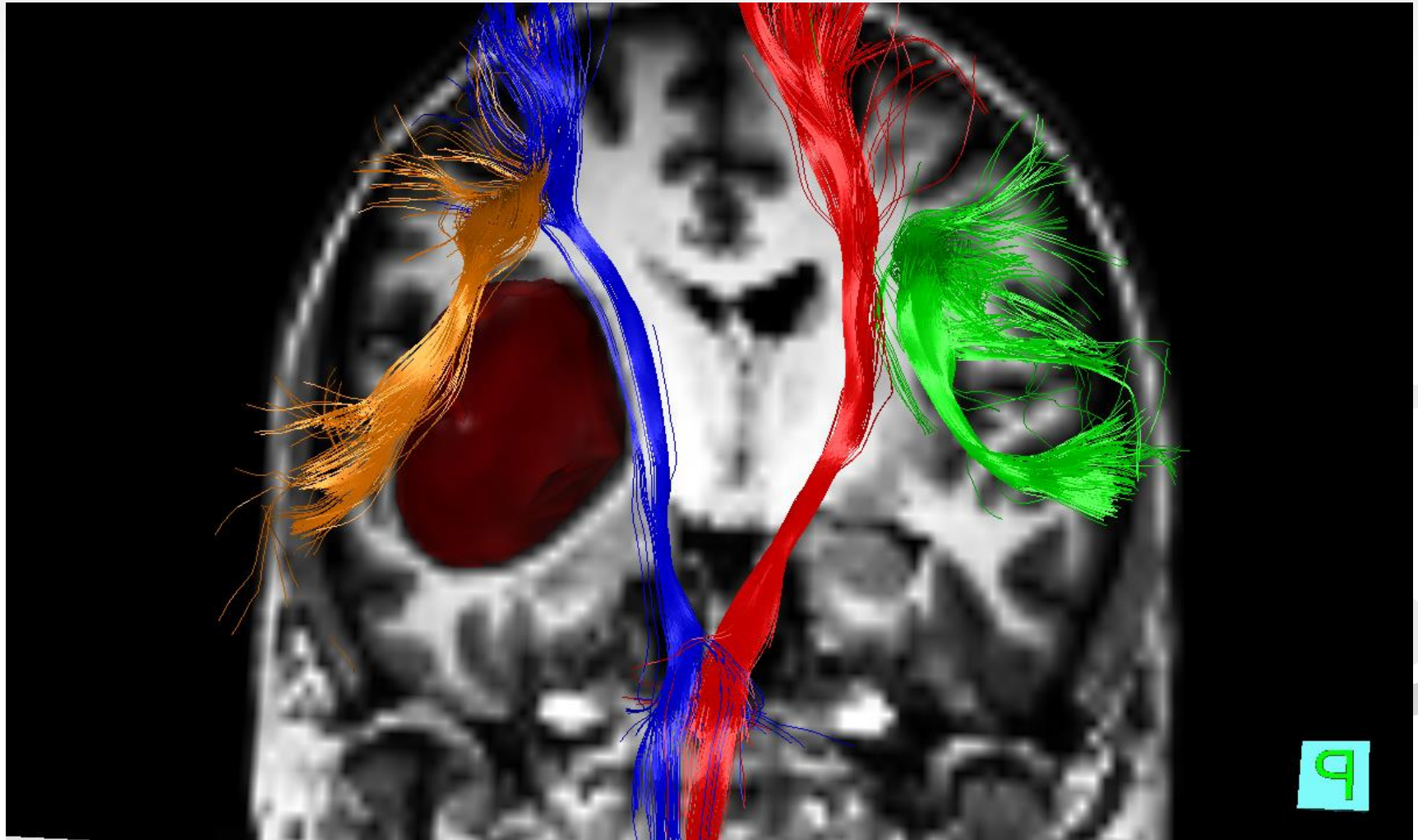


MR

fMR



DTI tractography



Meningeoma



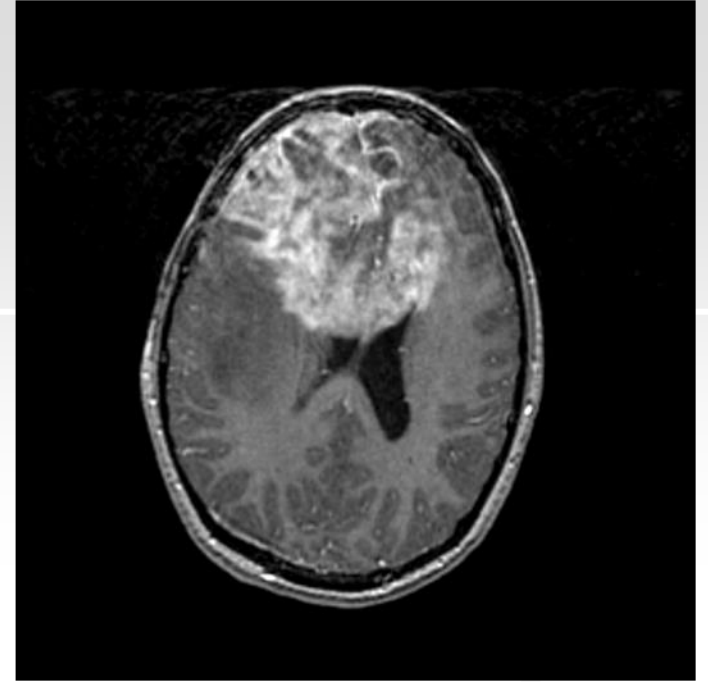
Ex: 23827
Se: 5
Im: 10
DFOV 240.0 mm

KOVARI AR
10/2

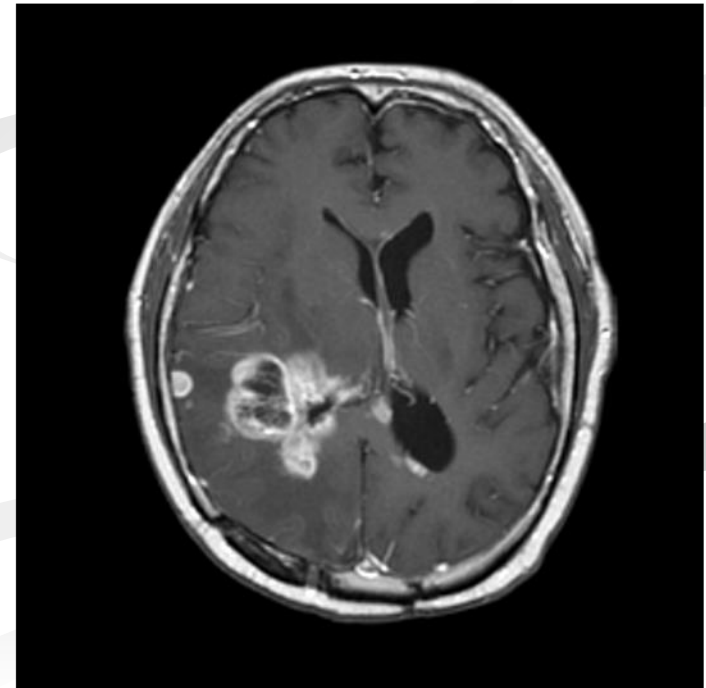
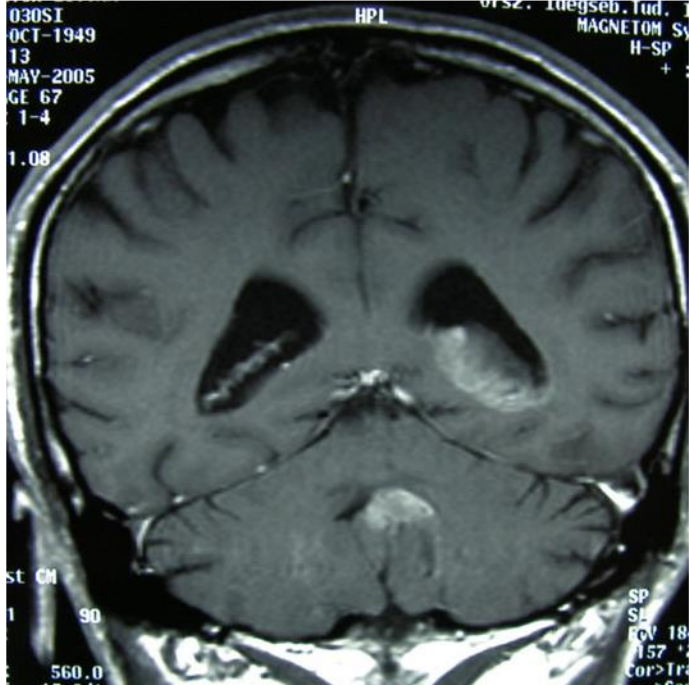
R

5.0 mm

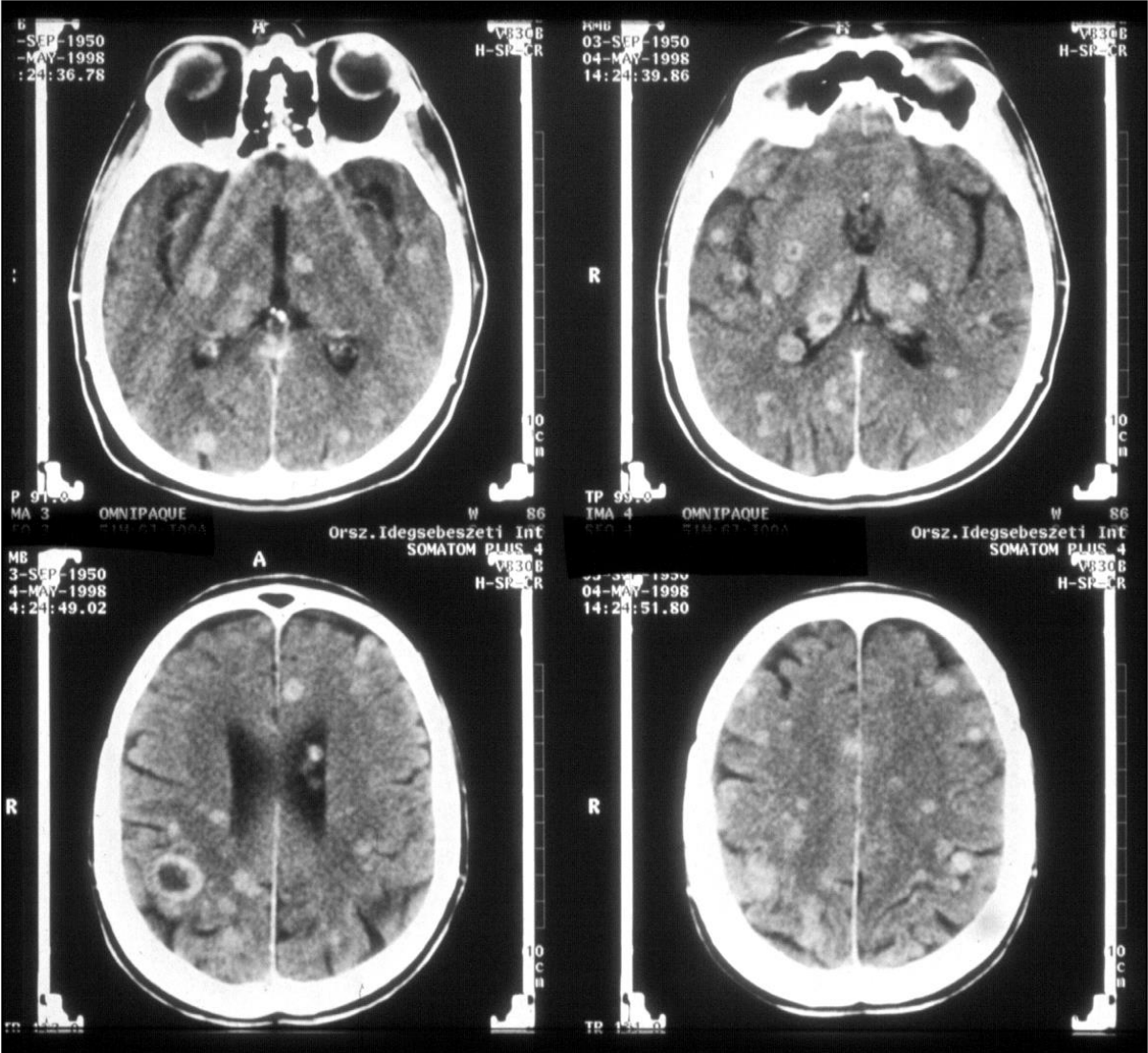
13:12:50



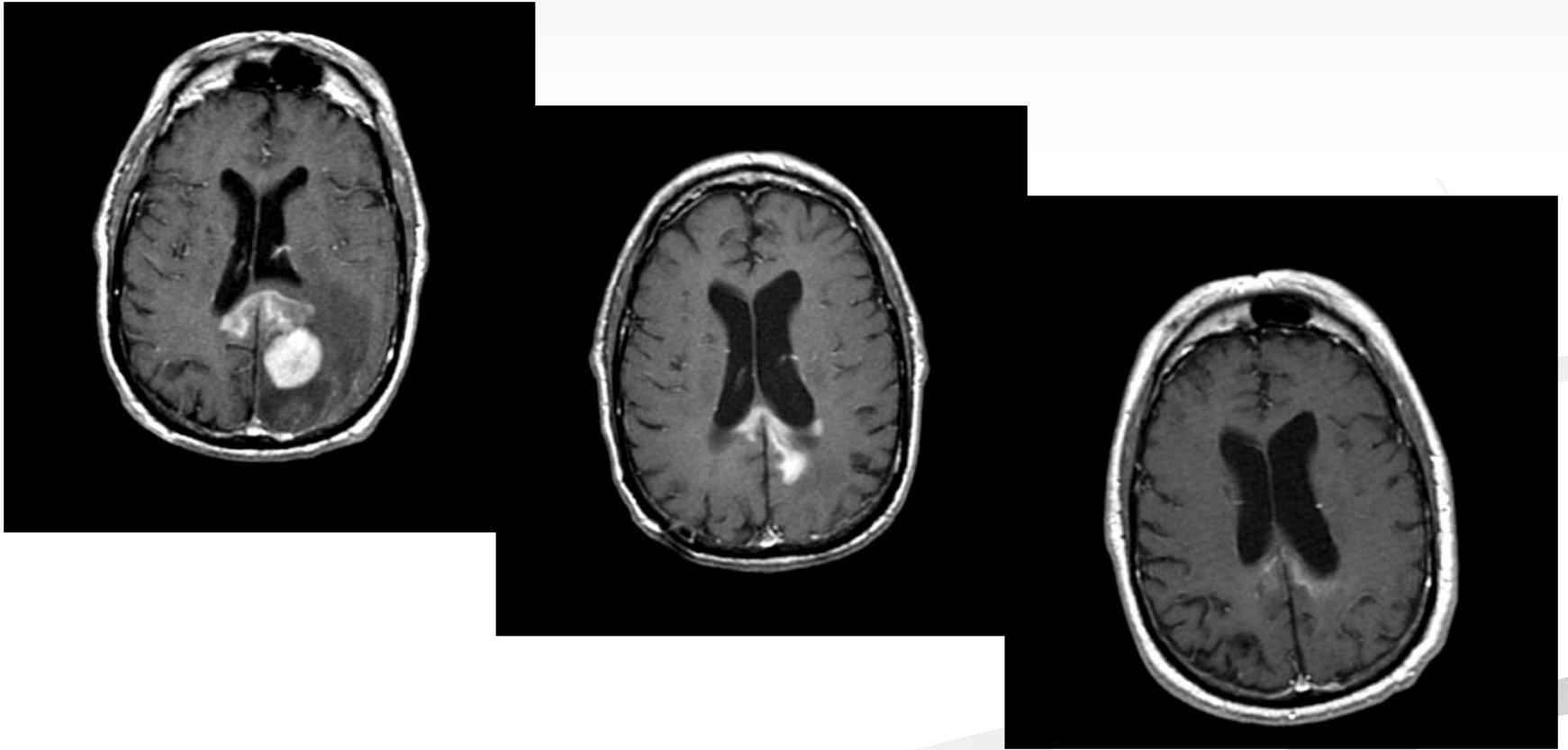
GBM



Multiplex met

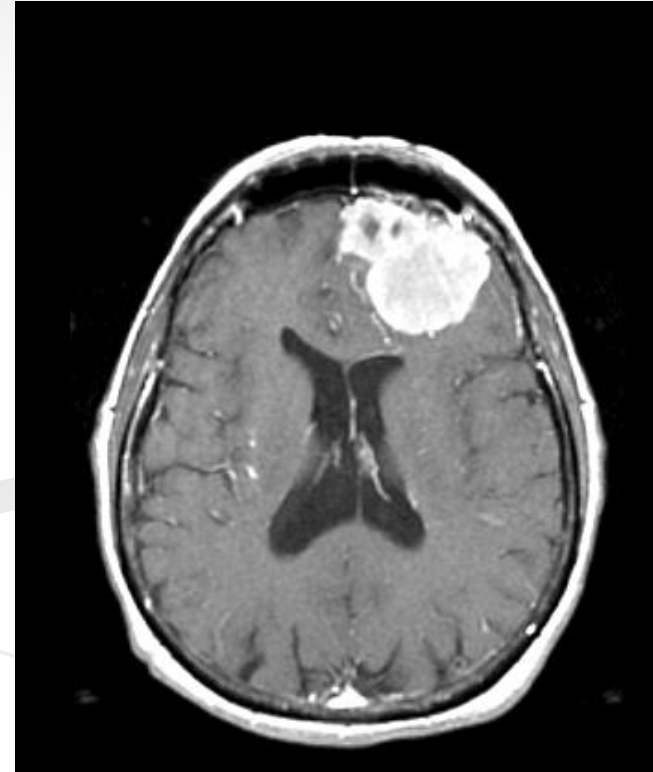


CNS Lymphoma



Agydaganatok kezelése

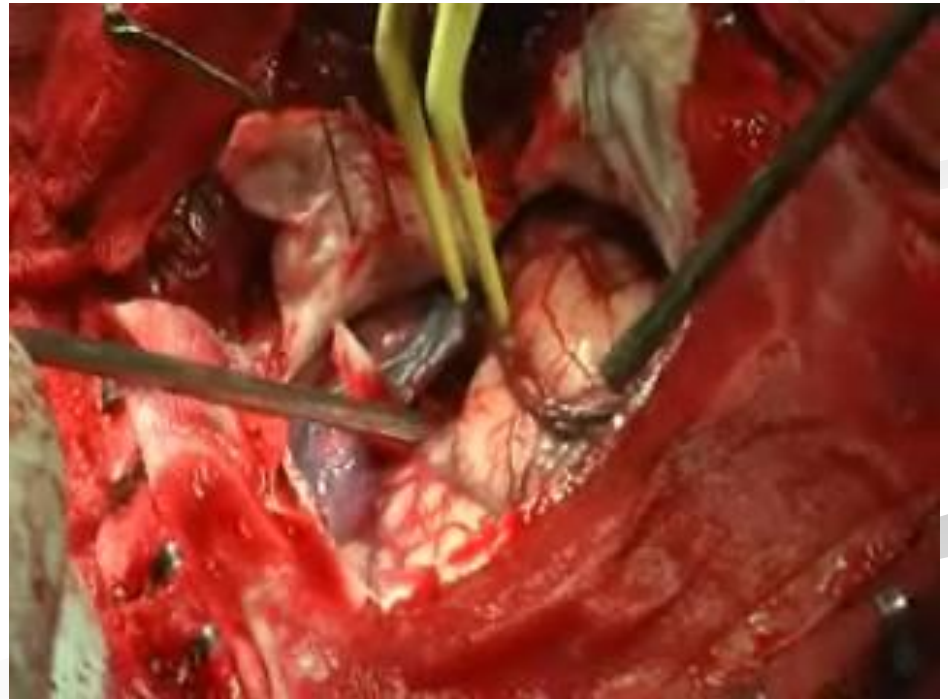
- **Műtéti**
 - **Sugársebészet**
- **Sugártherápia**
 - **Radiokemoterápia**
- **Kemoterápia**



Szövetteni diagnózis szükséges!

Műtéti kezelés alapelvei

- Maximális rezekció
- Minimális morbitidás
- Pontos szövettan



Műtéti kezelés alapelvei

- Maximális rezekció
- Minimális morbitidás
- Pontos szövettan

- Életkor
- Performance status
- Térszűkület megoldásának lehetősége
- Lokalizáció, multifokalitás
- Met: primer tumor, staging

Műtéti kezelés alapelvei

- Maximális rezekció
- Minimális morbitidás
- Pontos szövettan

- Makroszkópos teljes eltáv
- Debulking
- Stereotaxiás biopszia

- Életkor
- Performance status
- Térszűkület megoldásának lehetősége
- Lokalizáció, multifokalitás
- Met: primer tumor, staging

Műtéti kezelés alapelvei

- Makroszkópos teljes eltáv
- Debulking
- Stereotaxiás biopszia

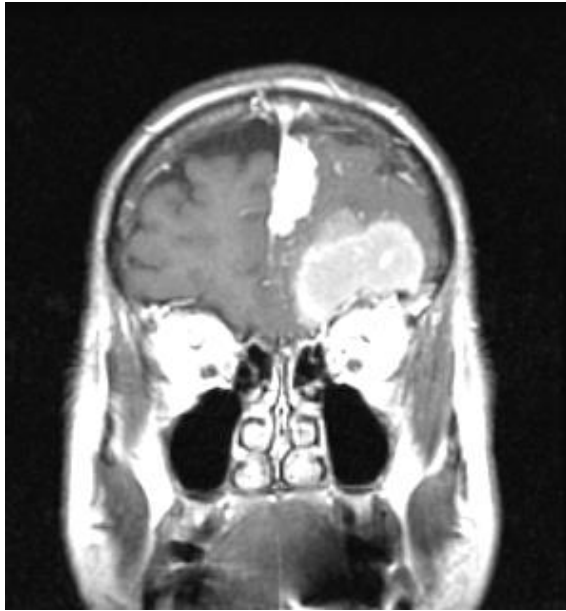
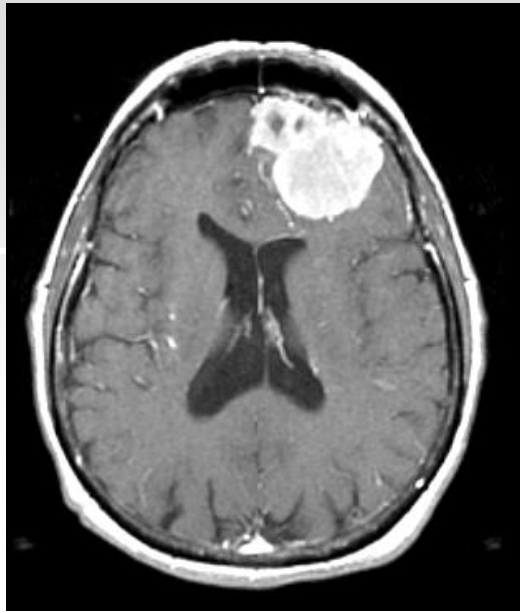
- Maximális biztonságos rezekció
- Képkotóval igazolt komplett eltávolítás céljával (NCCN 2022)

Műtéti kezelés alapelvei

- Makroszkópos teljes eltáv
- Debulking
- Stereotaxiás biopszia

- Maximális biztonságos rezekció
- Képkotóval igazolt komplett eltávolítás céljával (NCCN 2009)

24-72h belüli
kontrasztos
kontroll MR(CT)

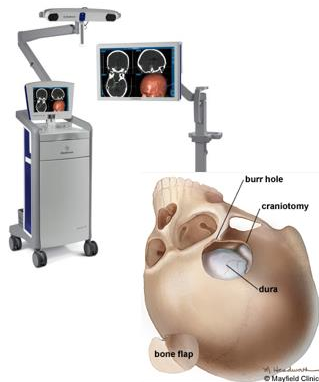


a sebészi neuro-onkológia evolúciója



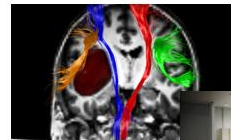
1980

mikrosebészet
sztereotaxia



képezérelt
technikák-
neuronavigáció

minimális
invazivitás

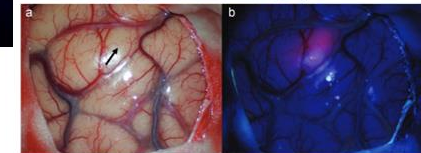
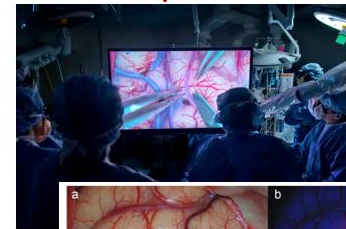


2000

DTI
IONM
endoszkópia
intraop CT/MR



exoscopia
fluorescens
mikroszkópia



2020-

VR technology
robotok



Műtéti kezelés modern eszköztára

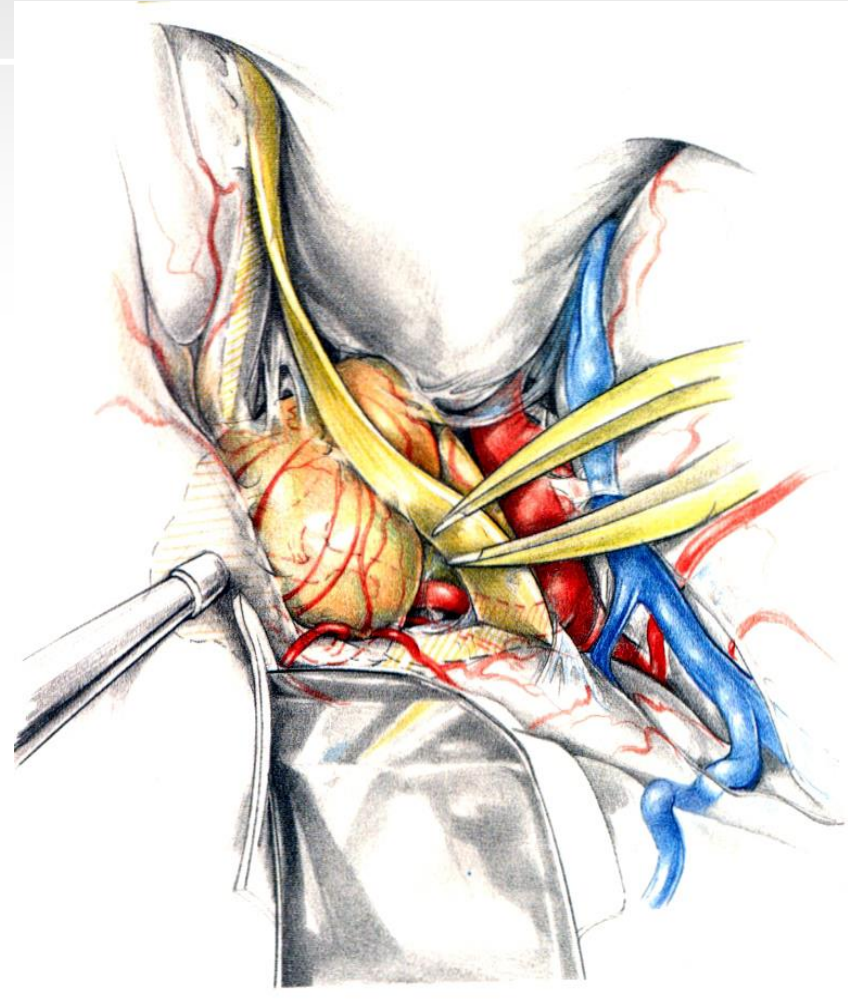
- Mikrosebészet

- Neuronavigáció
- Intraoperatív képalkotás (UH, CT, MR)
- Fluoszcens mikroszkópia

- Intraoperatív monitorozás
- Éber craniotomia

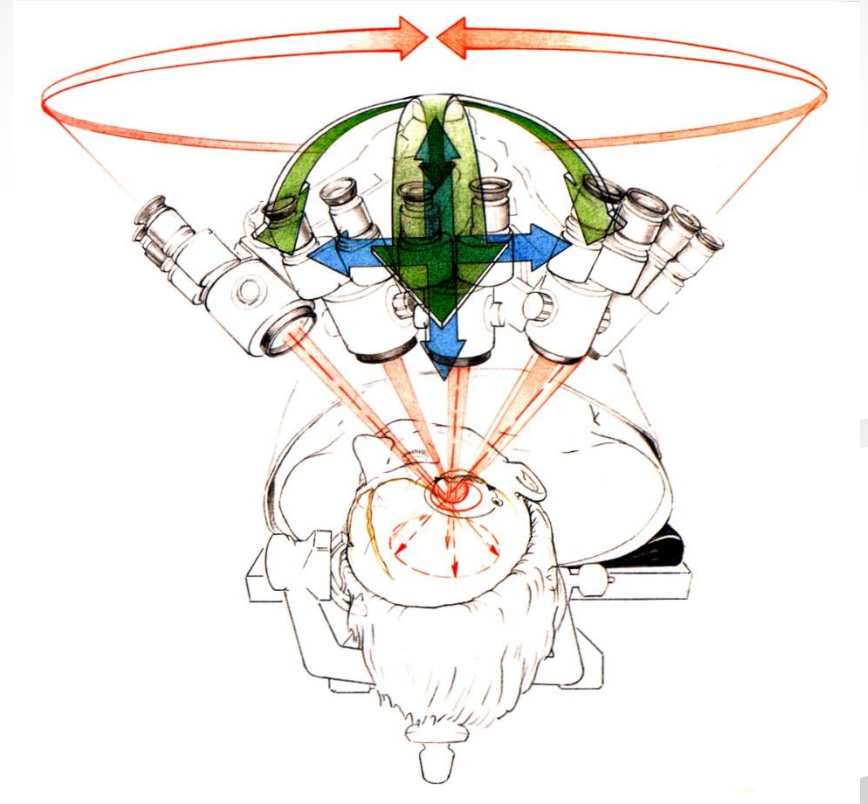
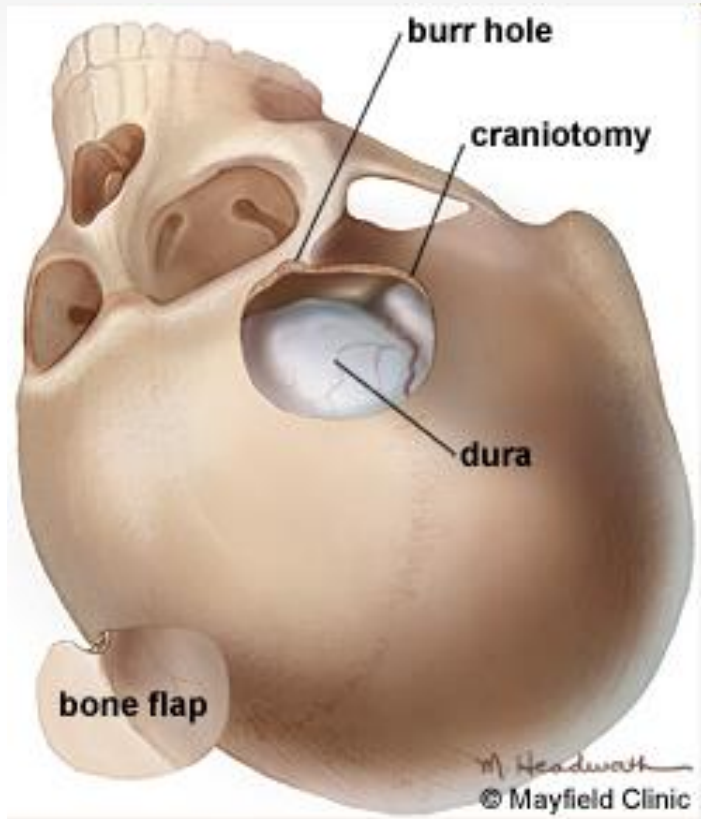


Mikro-idegsebészet

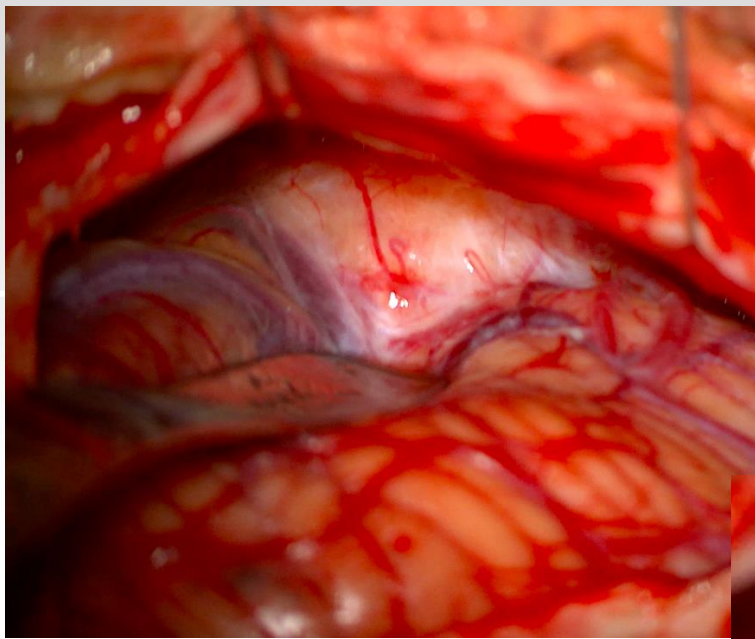


asztári... is

Mikro-idegsebészet



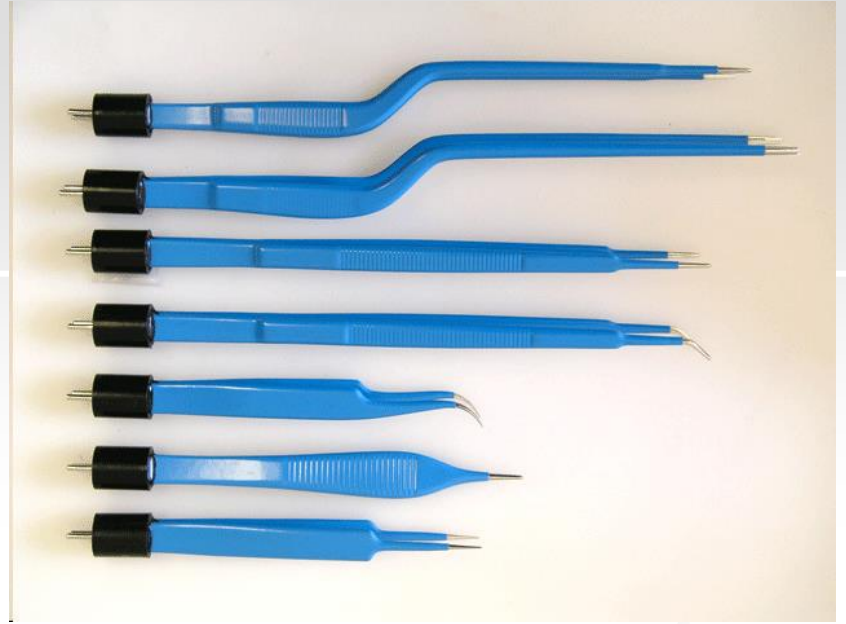






Burrs

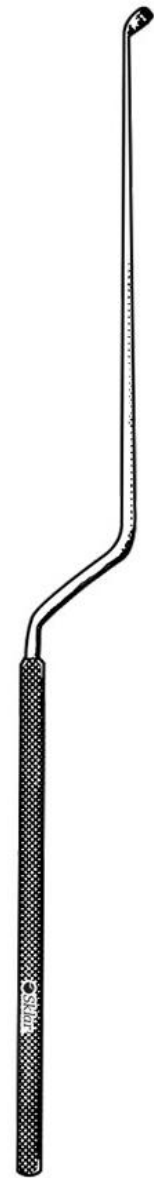
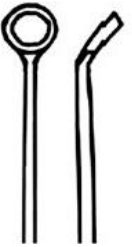




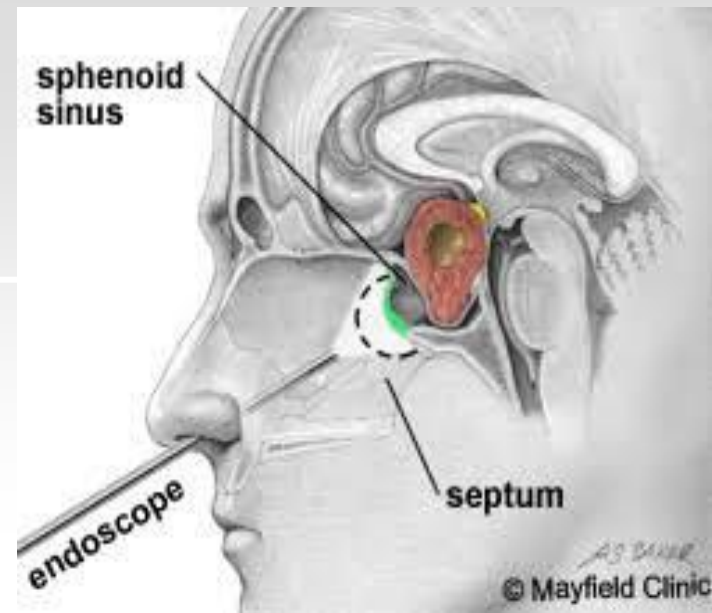
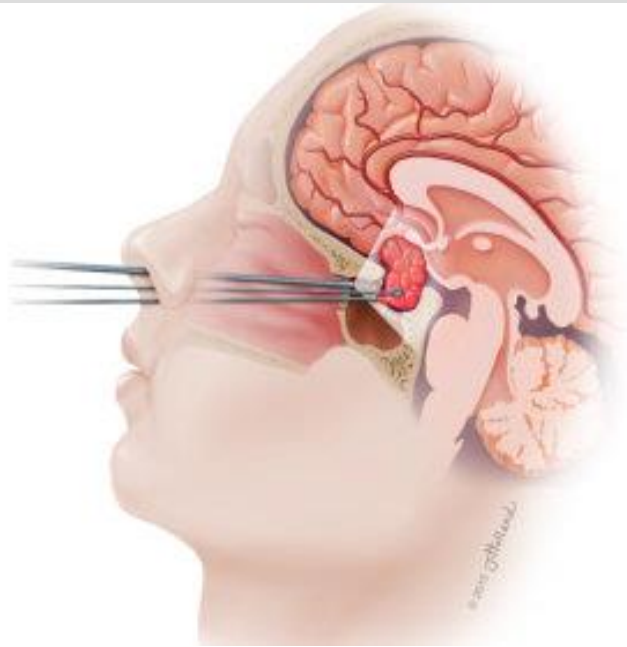




symmetry surgical





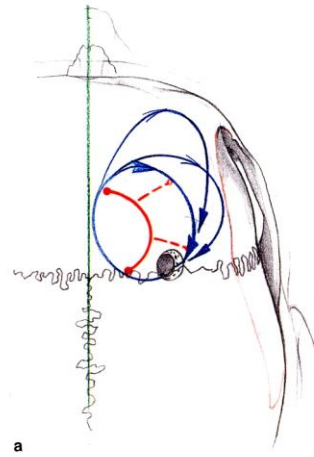
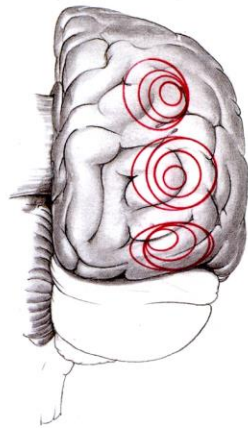
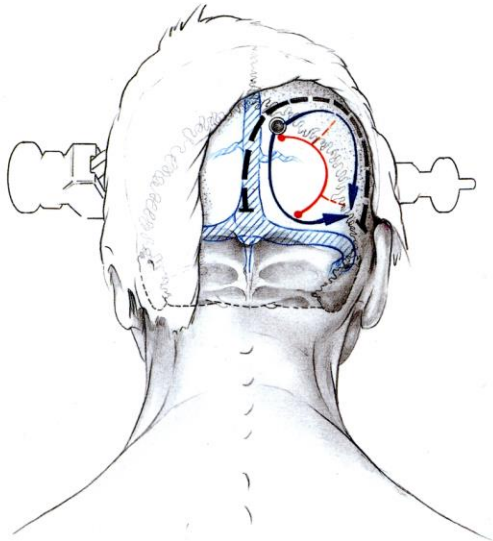
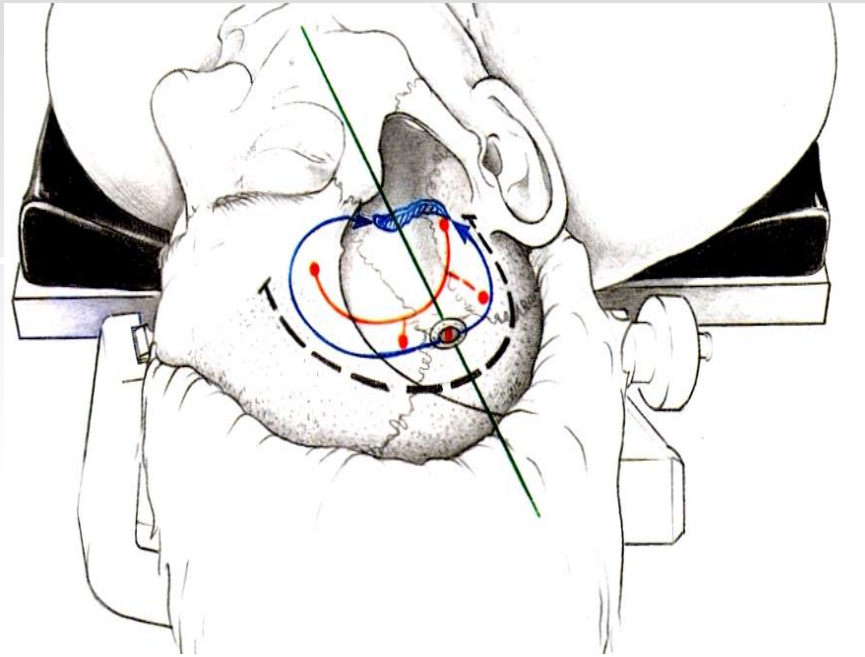




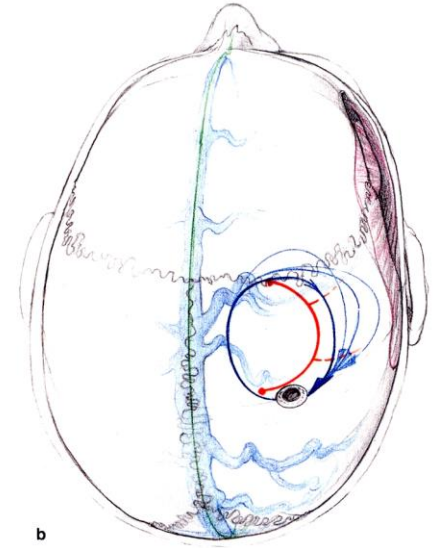
Agydaganat műtét lépései 1.

NYITÁS - FELTÁRÁS

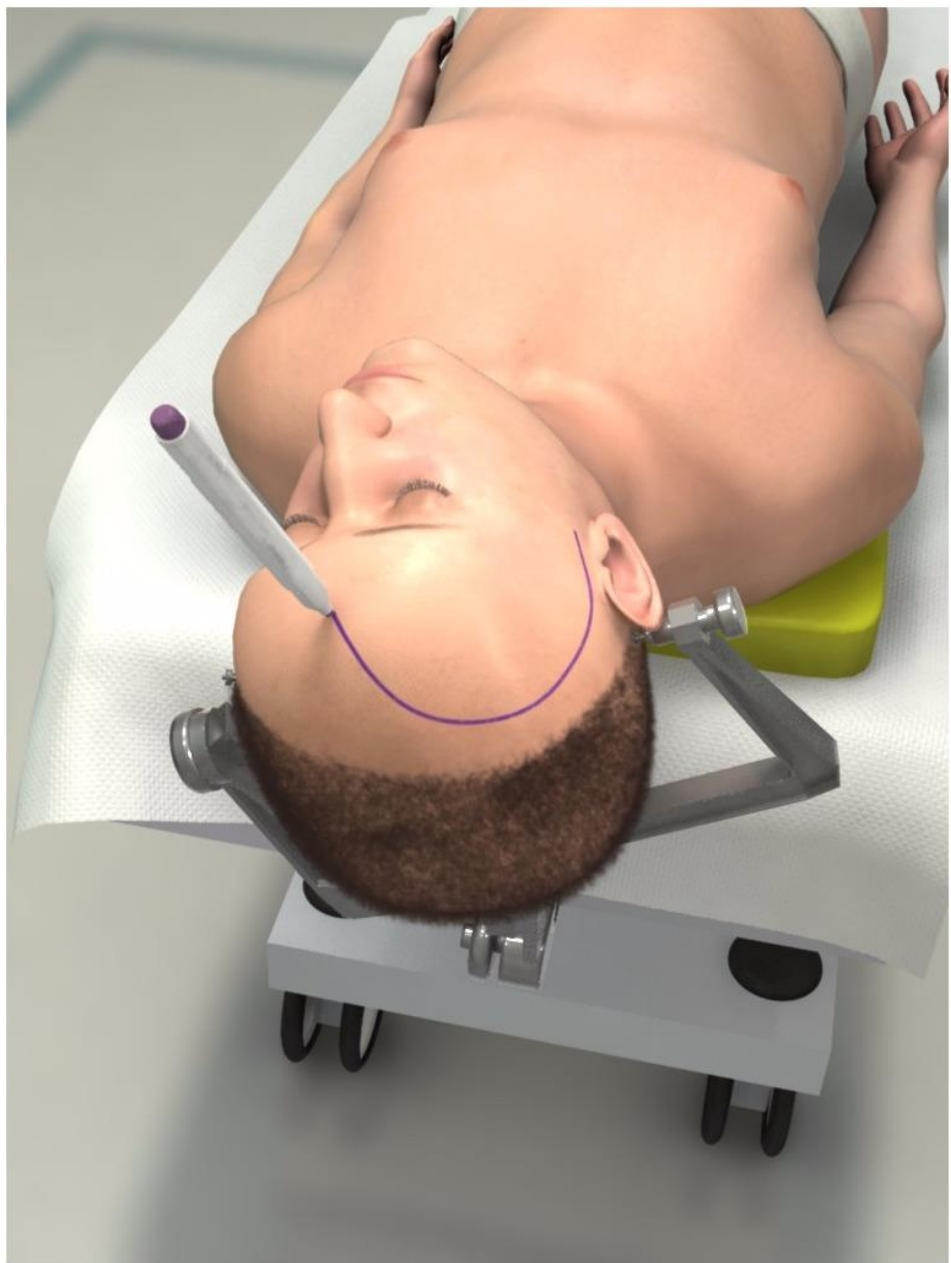
- Tervezés
- Fektetés – kulcsfeladat, legjobb ha az operatőr végzi, vagy felügyeli
- Jelölés – craniotomia helyének meghatározása (neuronavigáció)
- Feltárás – craniotomia/craniectomy
- Duranyítás
- Liquor leengedés, agy relaxációja – ha lehetséges



a

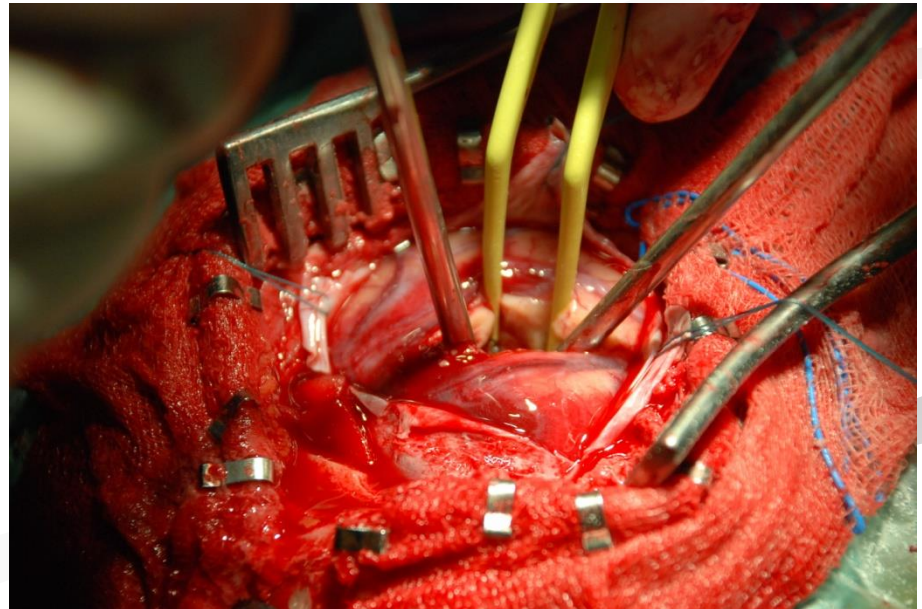
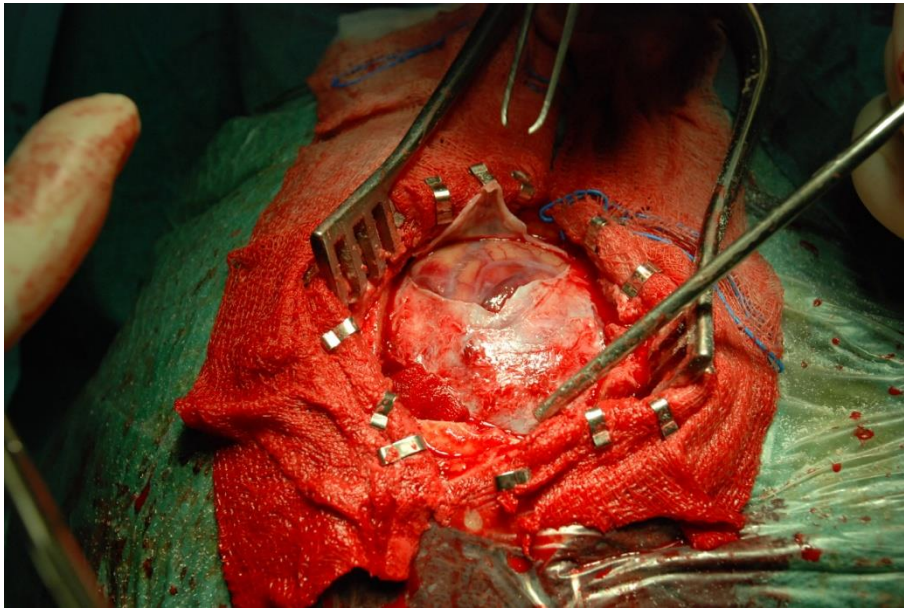
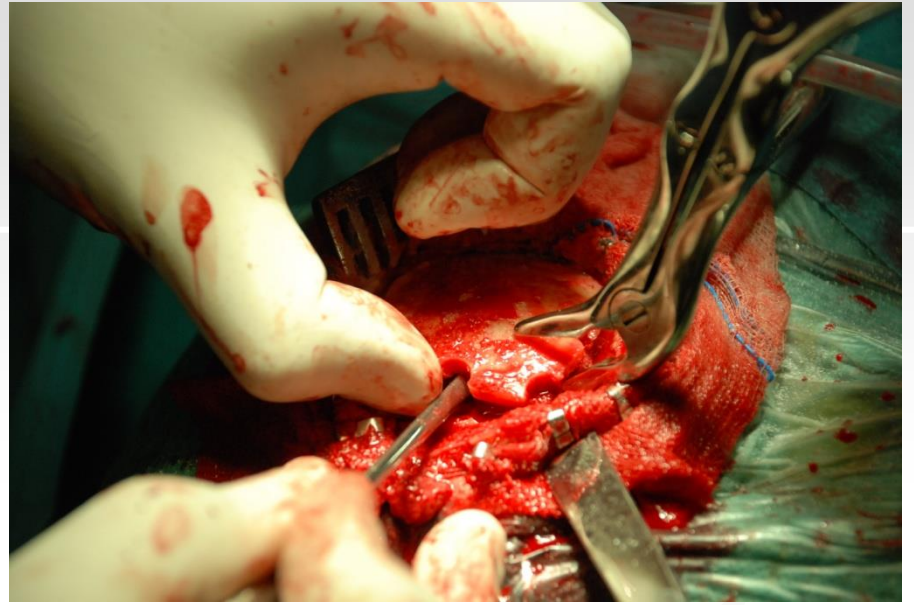
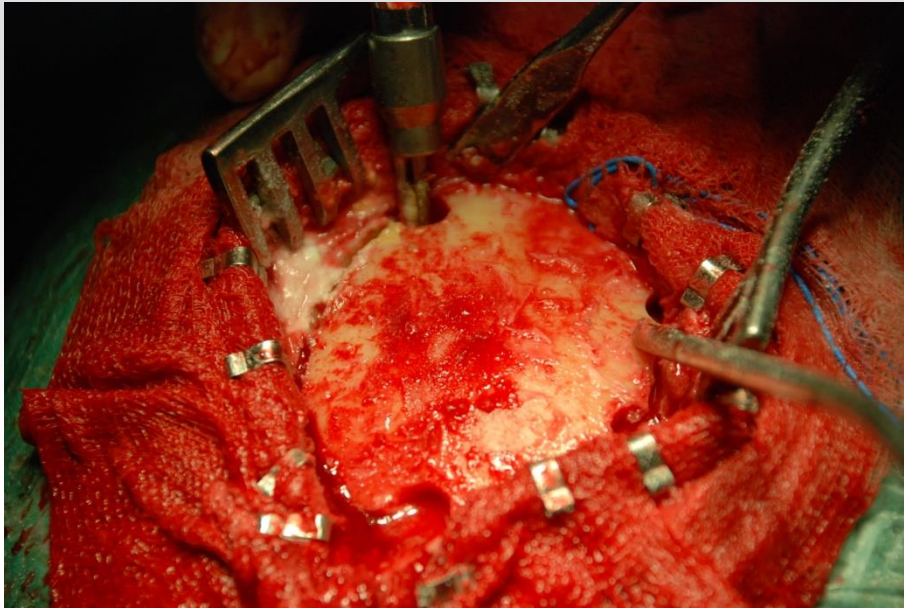


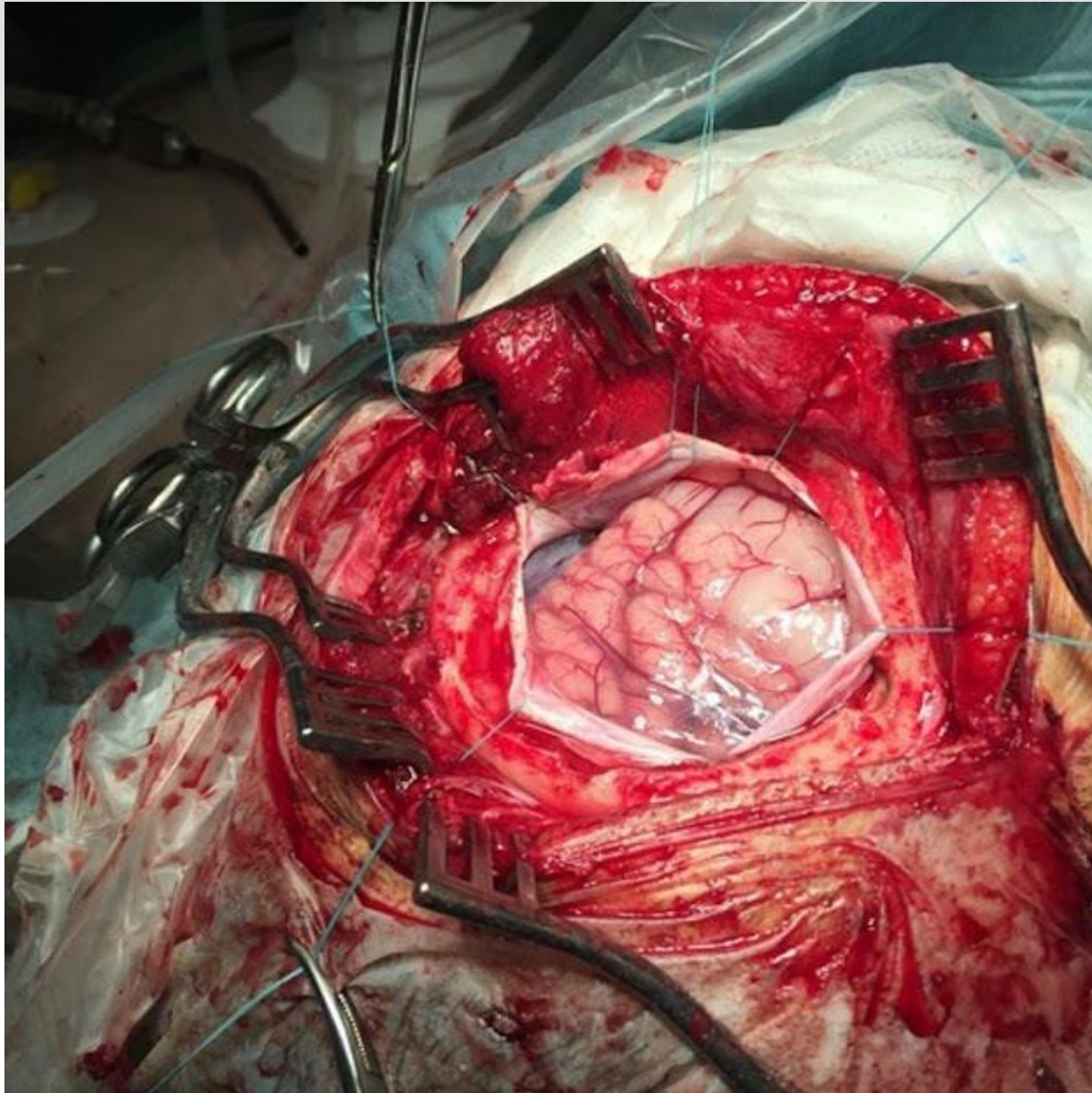
b







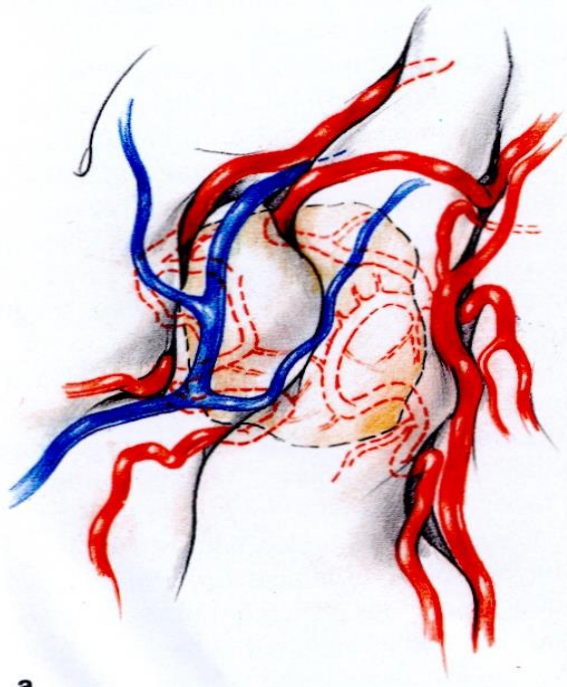




Agydaganat műtét lépései 2.

TUMORELTÁVOLÍTÁS

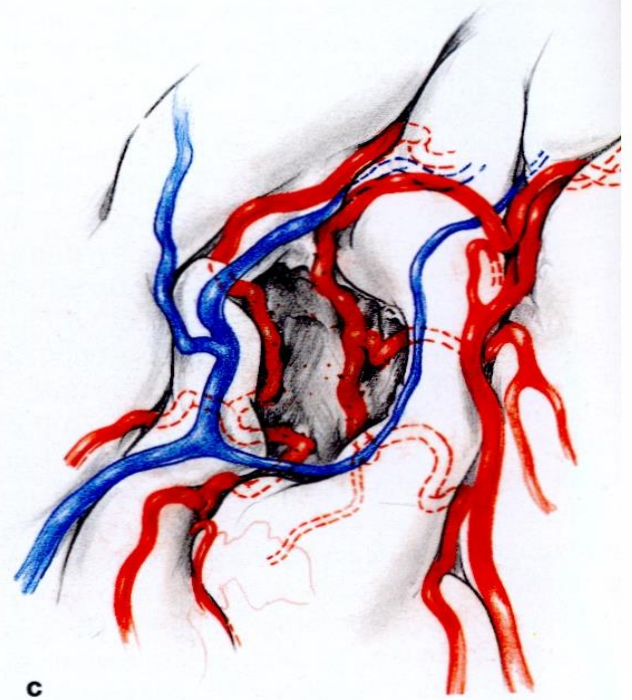
- Mély tumornál kérgi incisió – tumor feltárás
- Tumor – általában belső megkisebbités
- Vérellátás megszüntetése
- Állományi határ – interface – tisztázása
- Körbejárás
- Eltávolítás
- Vérzéscsillapítás



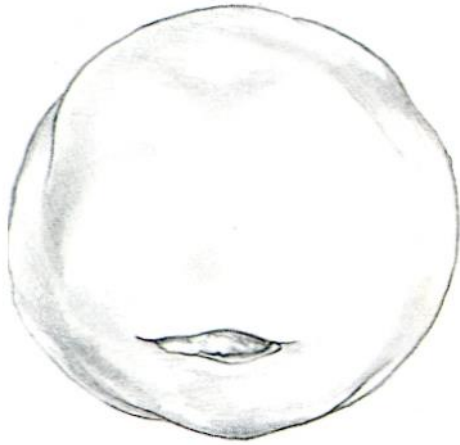
a



b



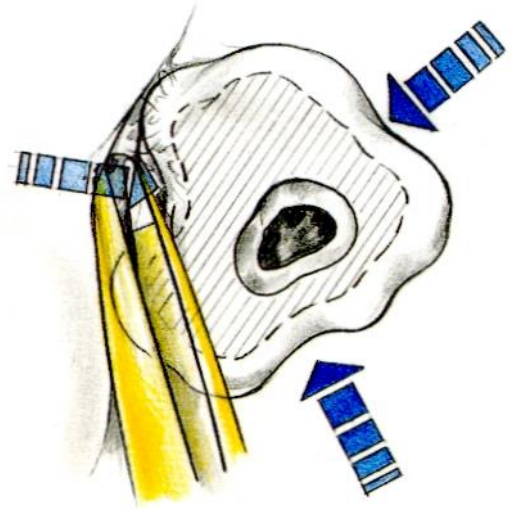
c



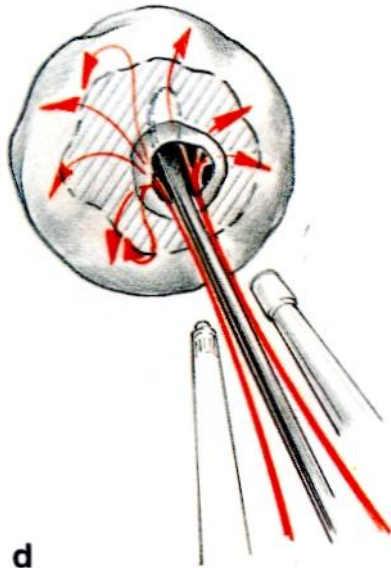
a



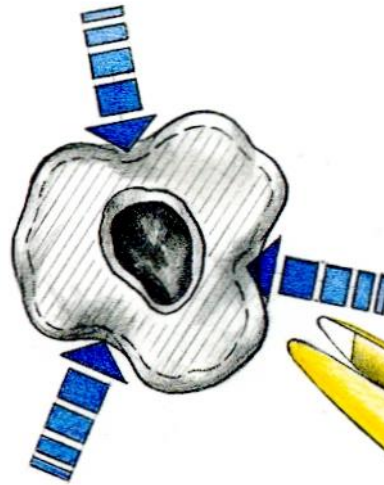
b



c



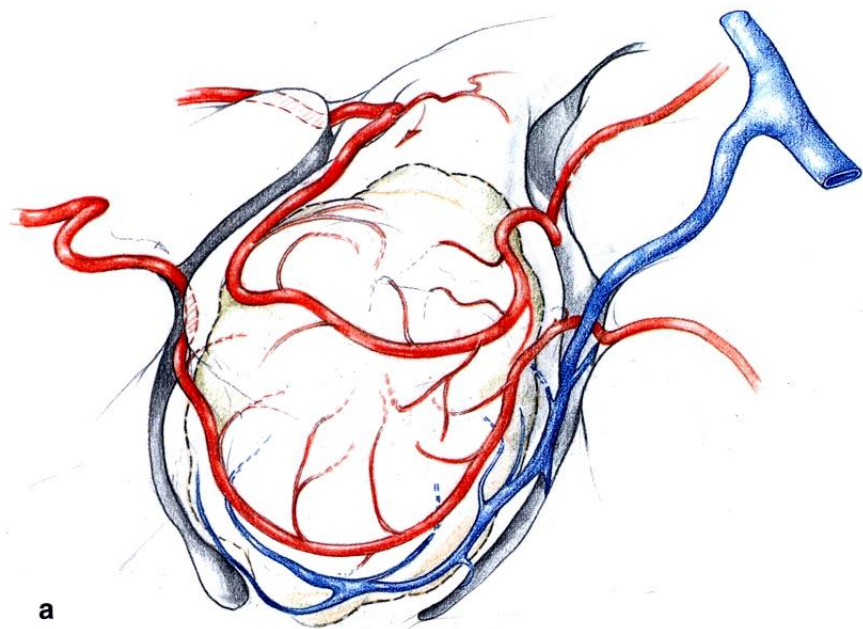
d



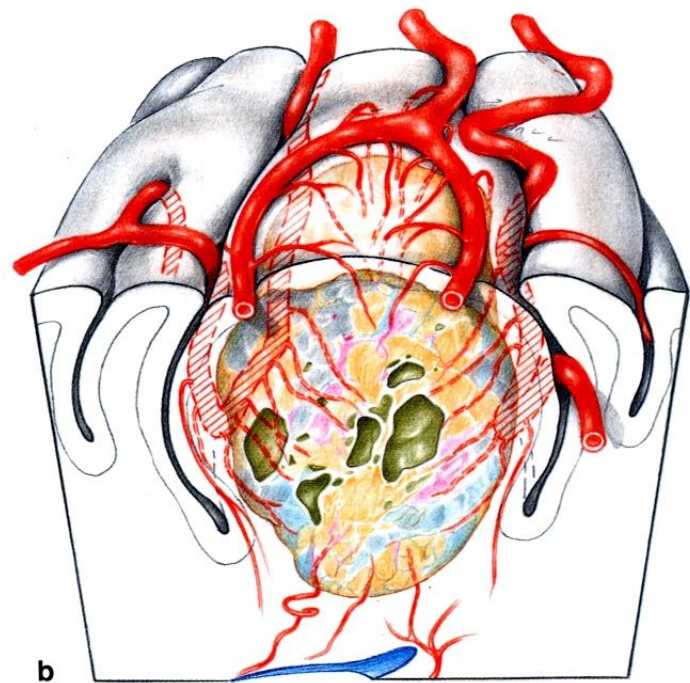
e



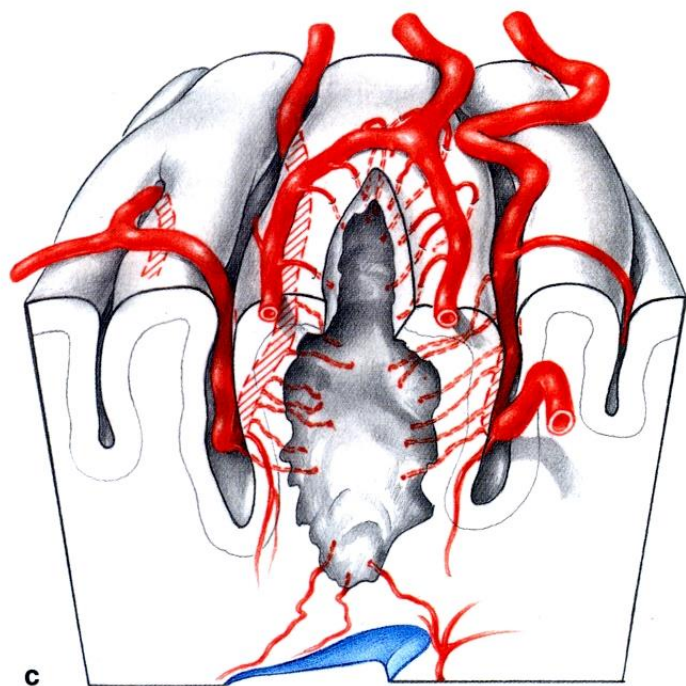
f



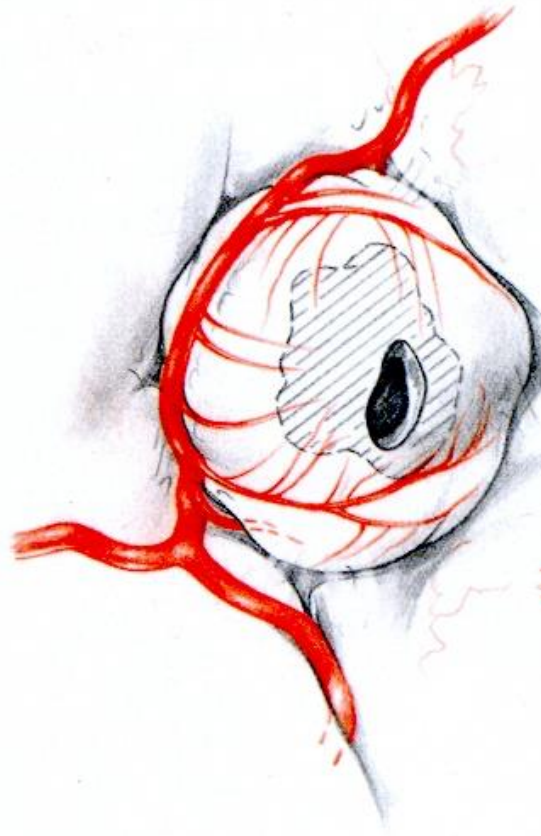
a



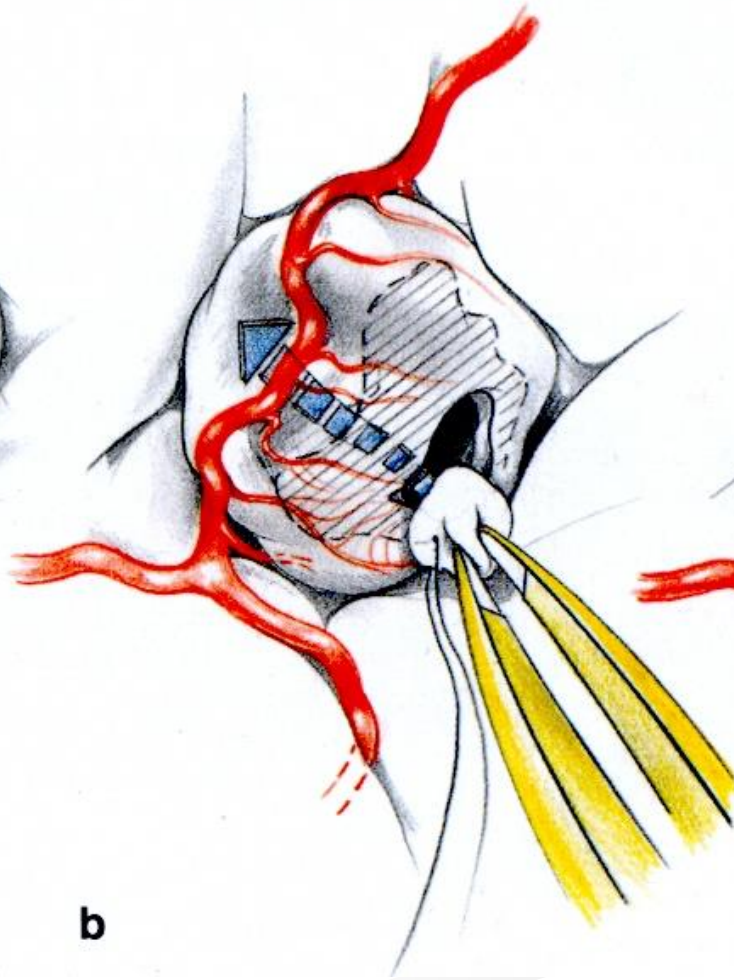
b



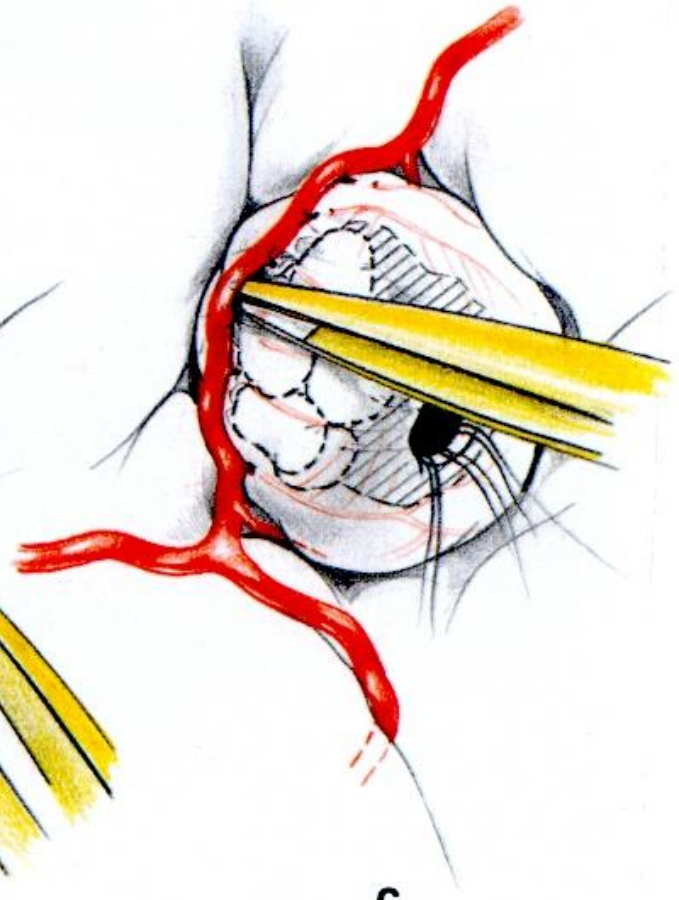
c



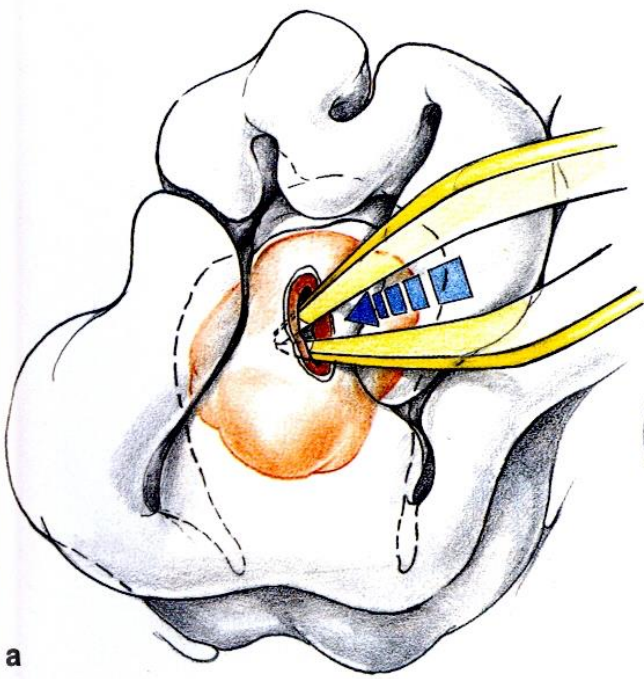
a



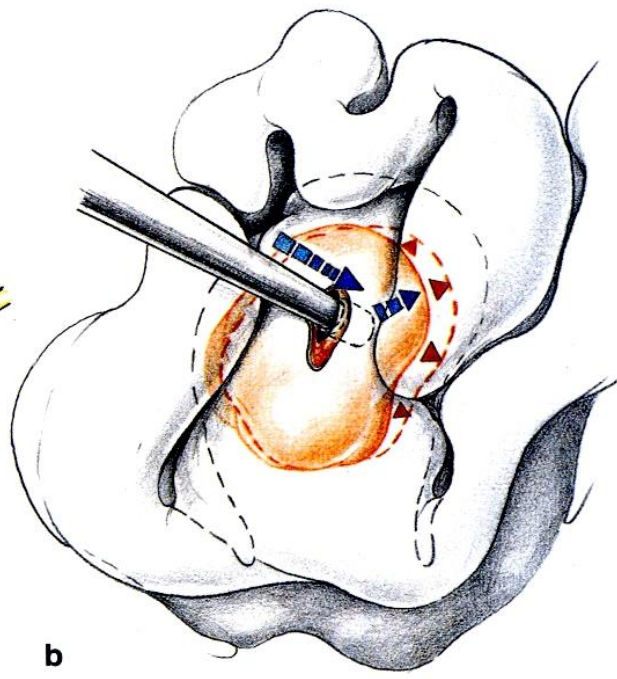
b



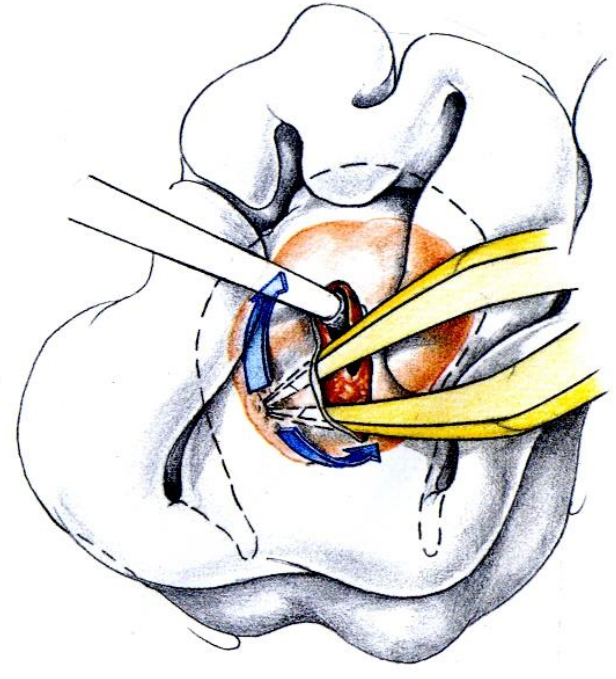
c

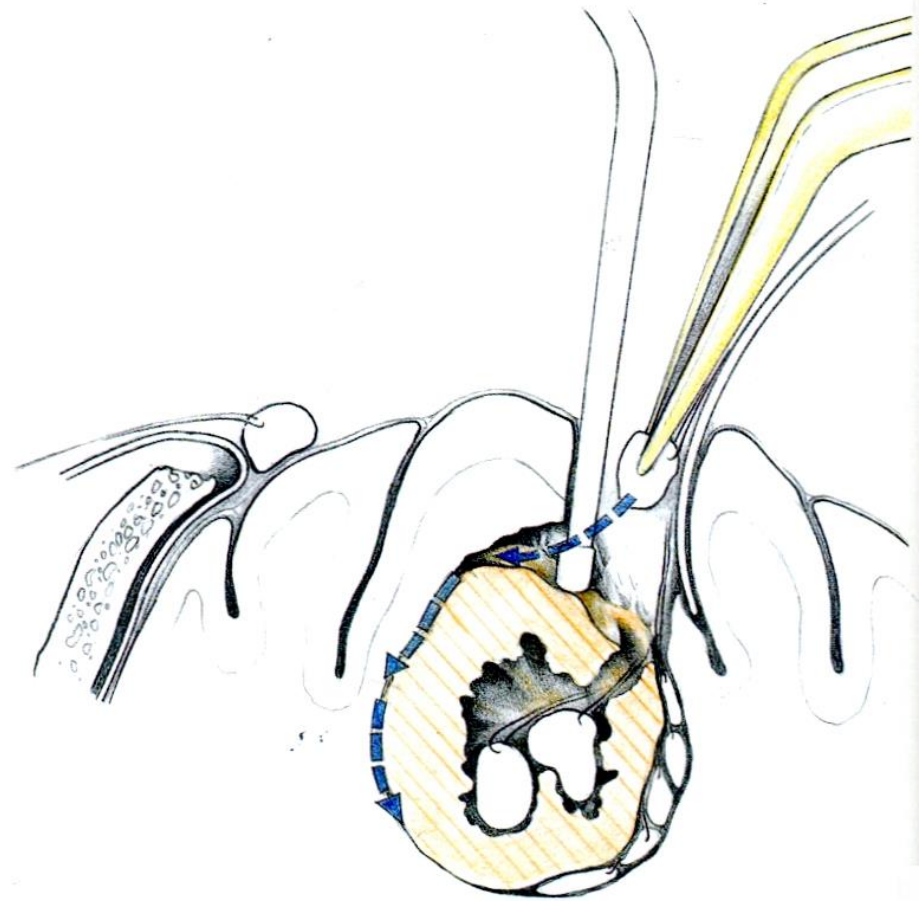
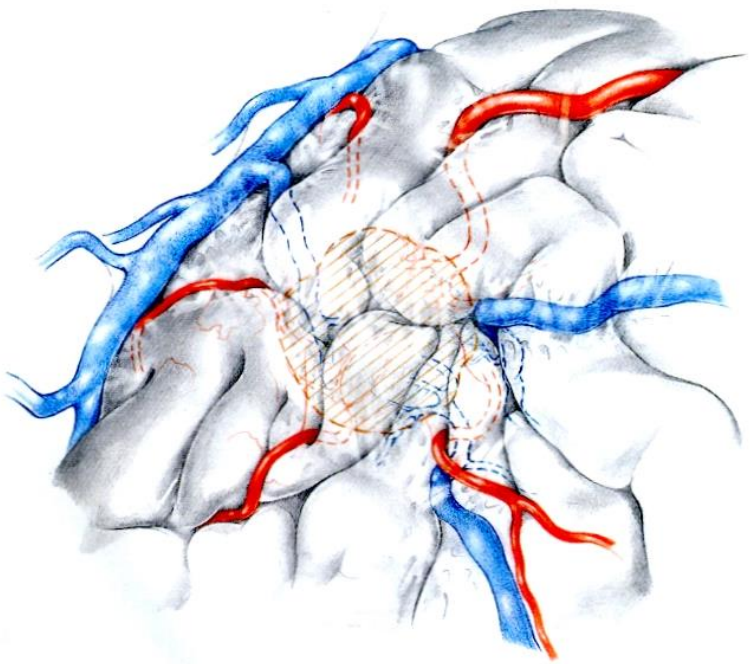


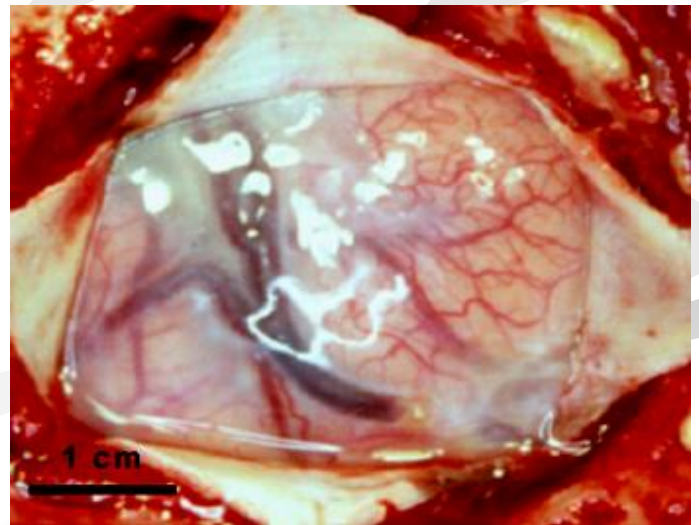
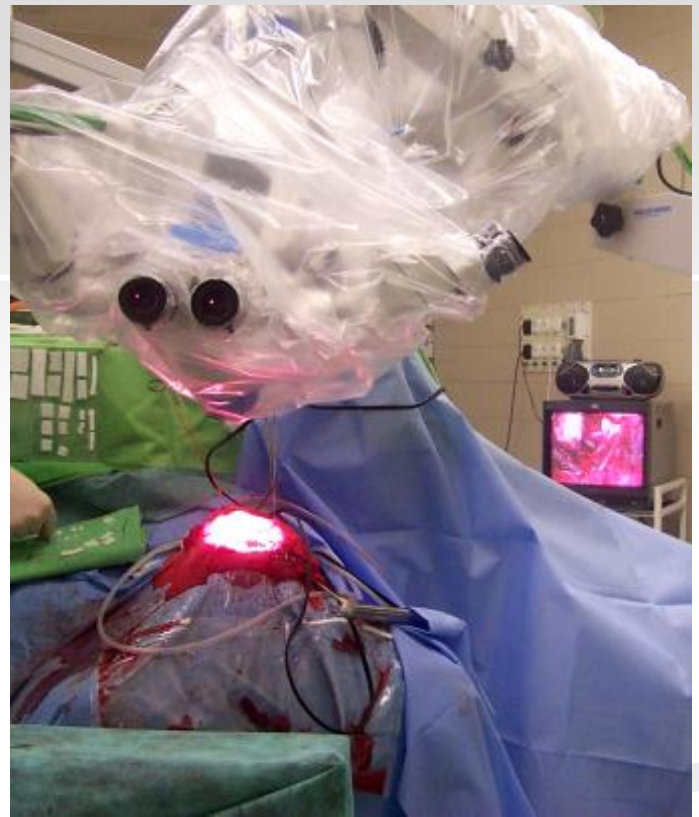
a

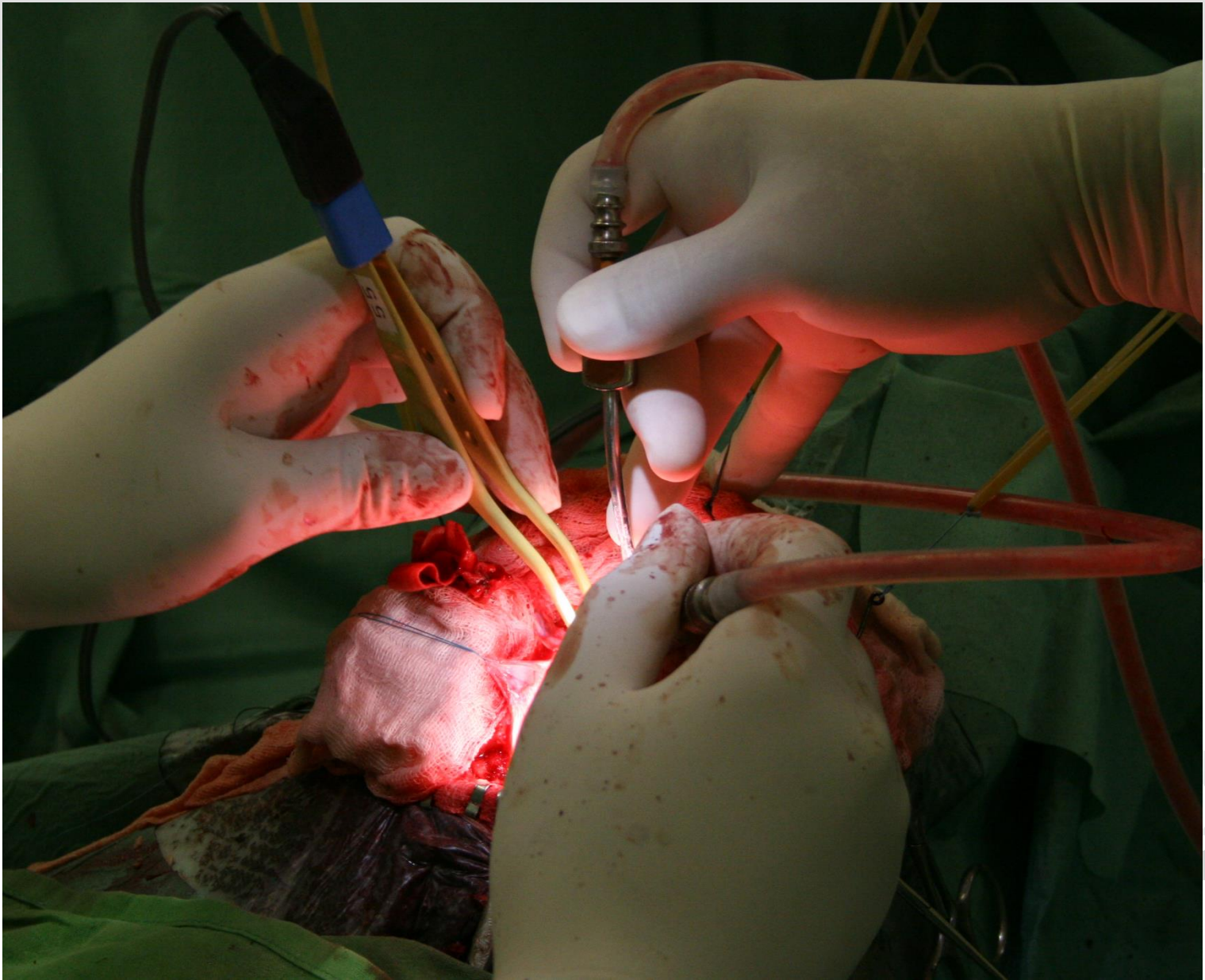


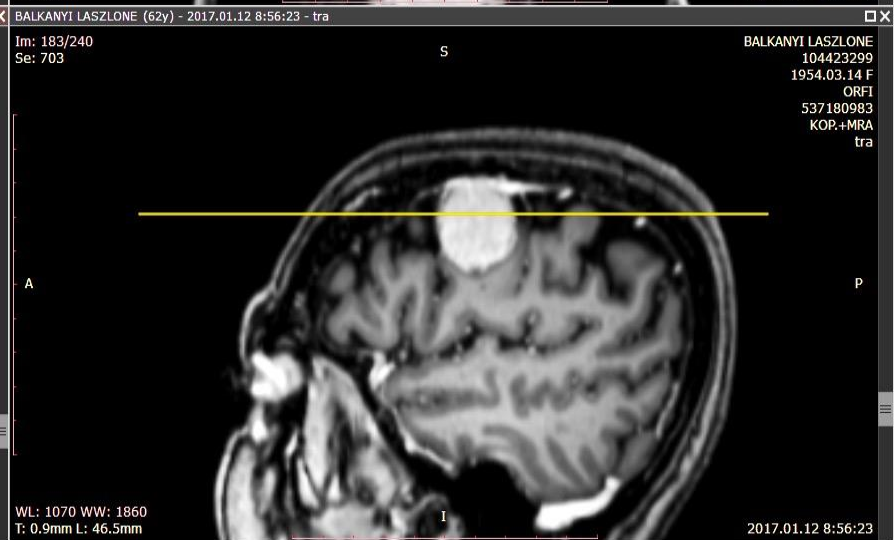
b

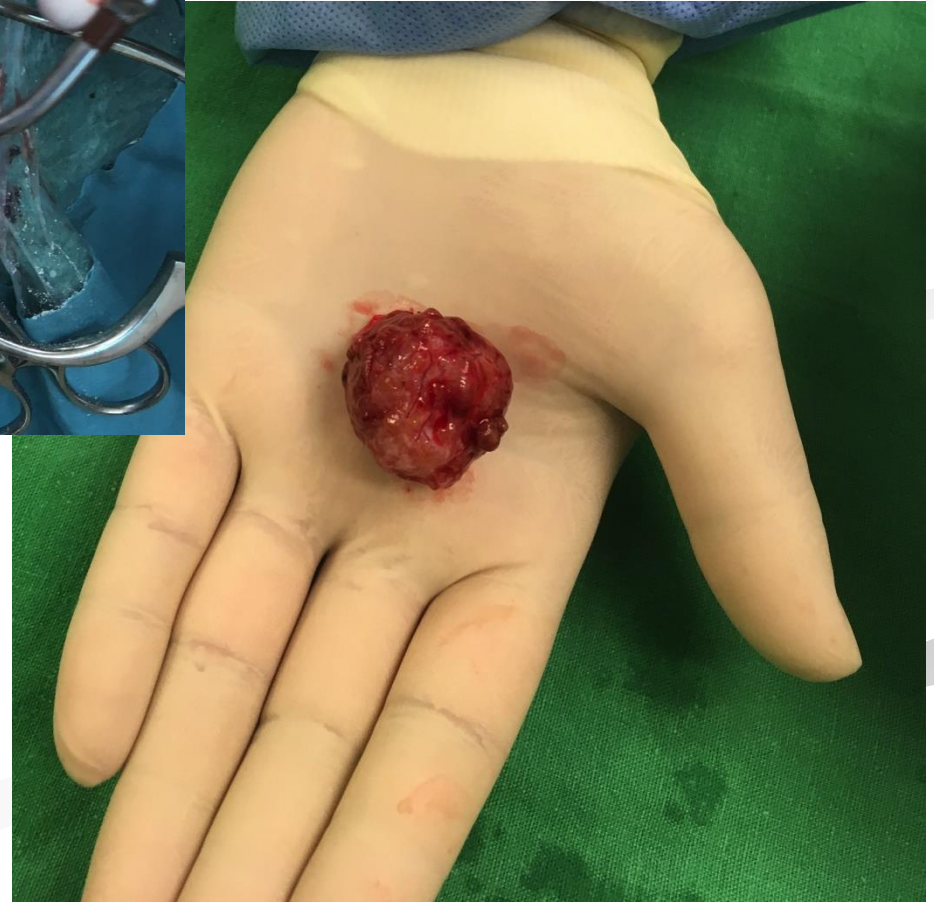
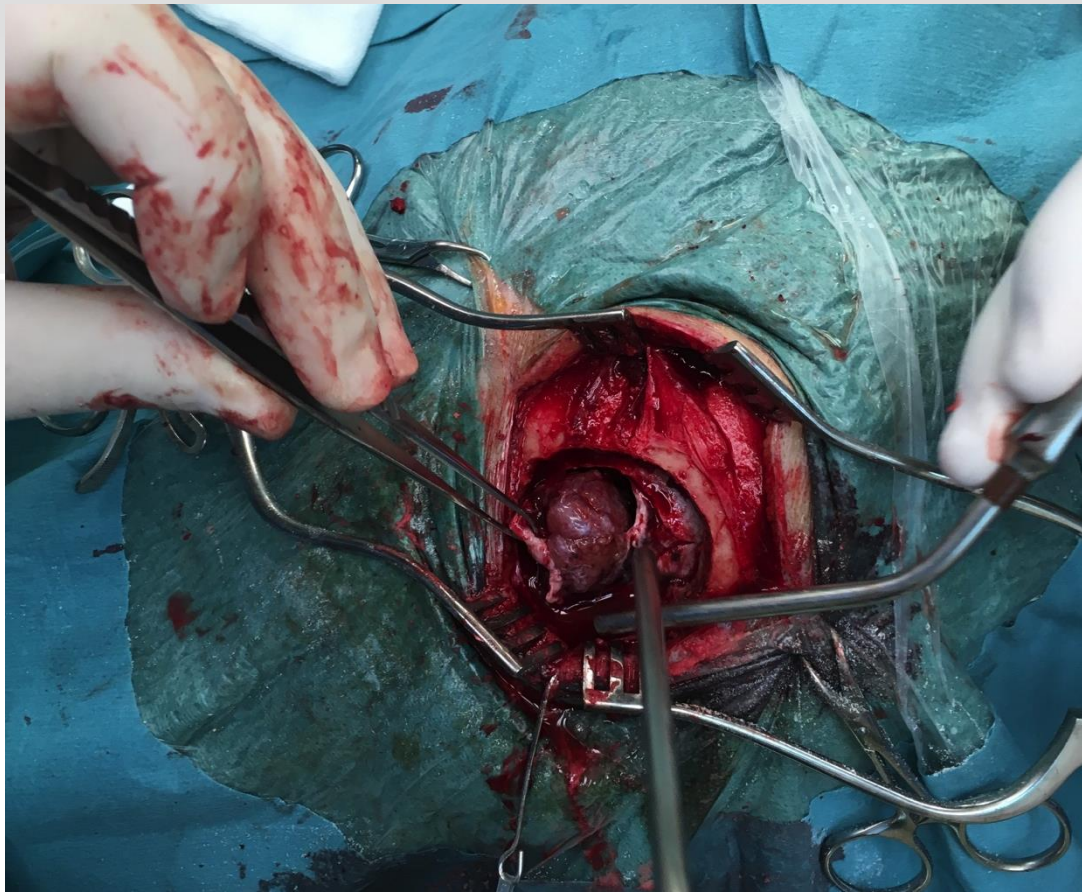


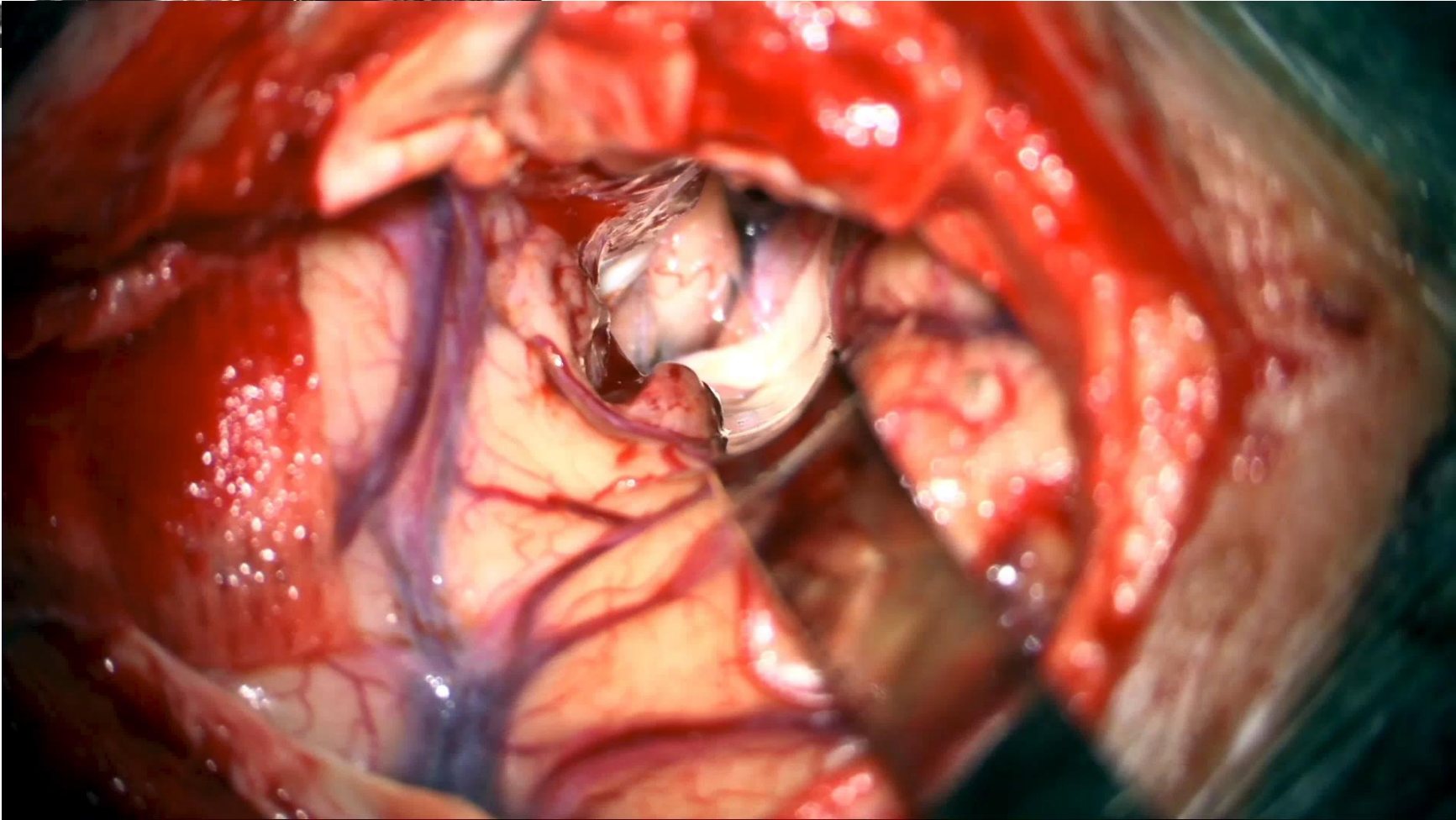
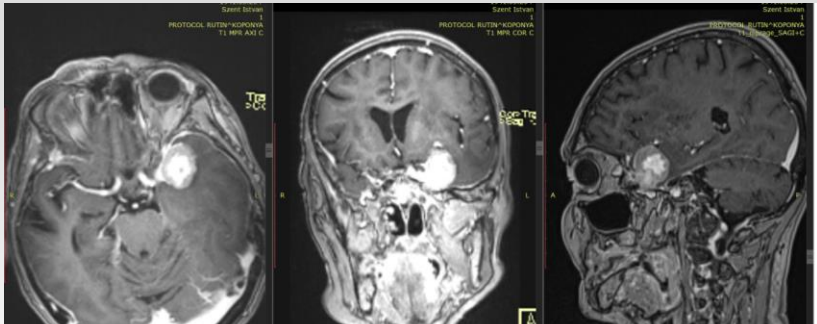


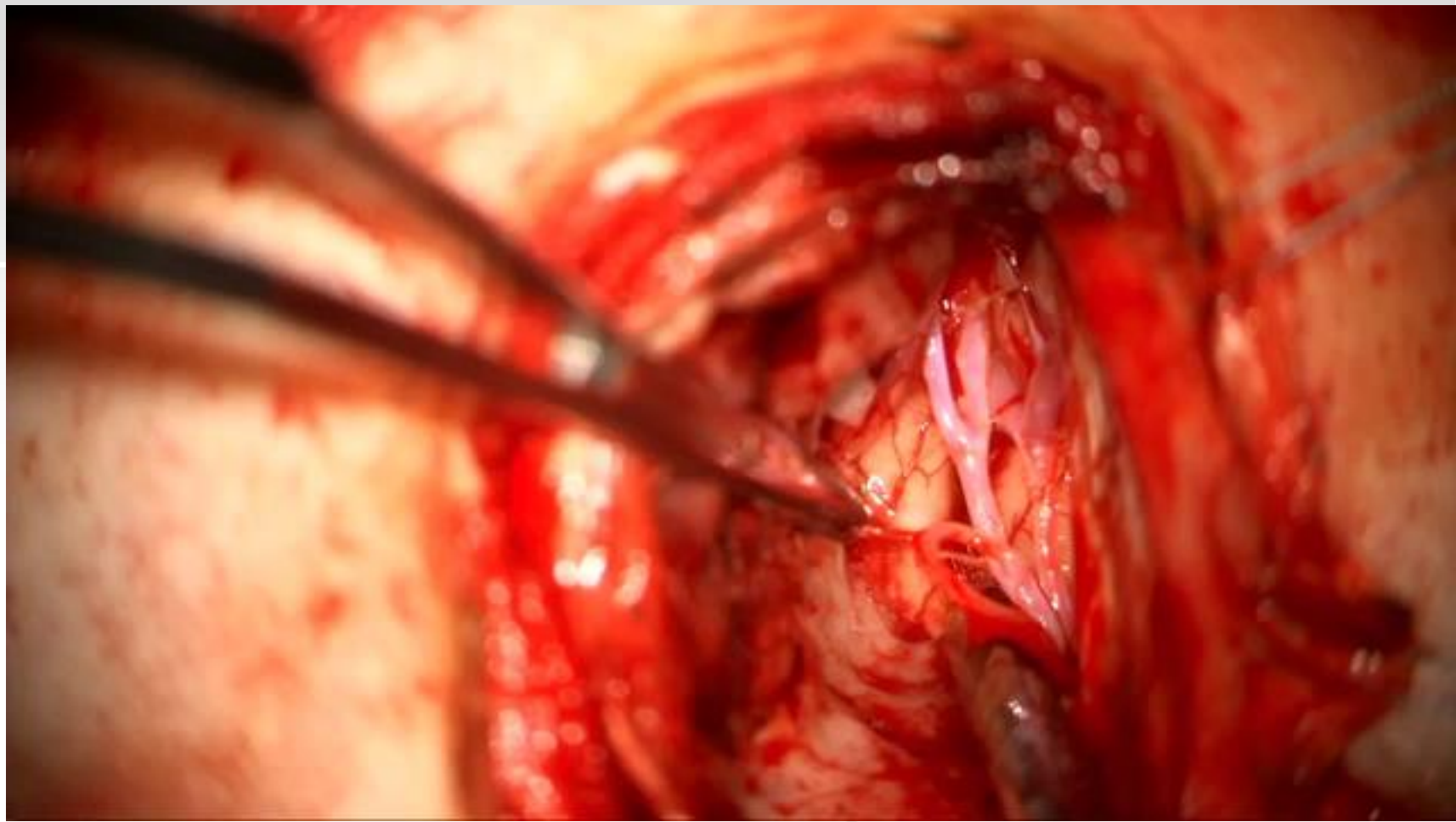








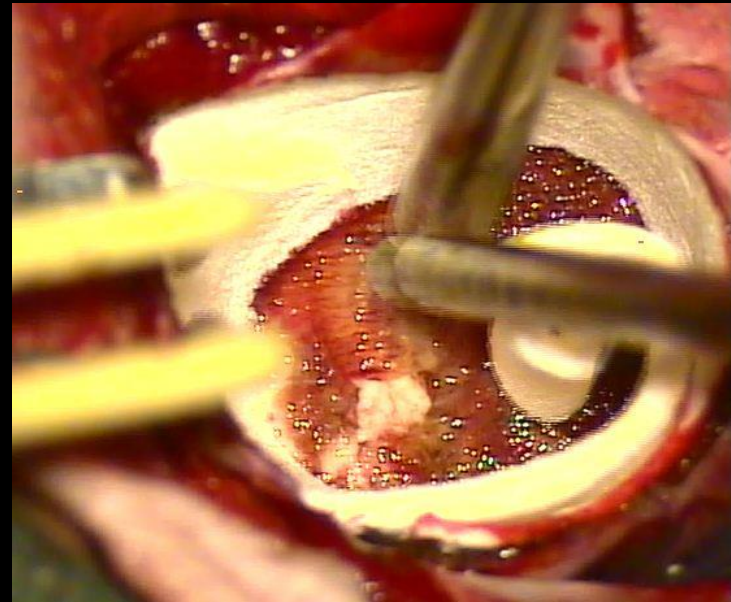
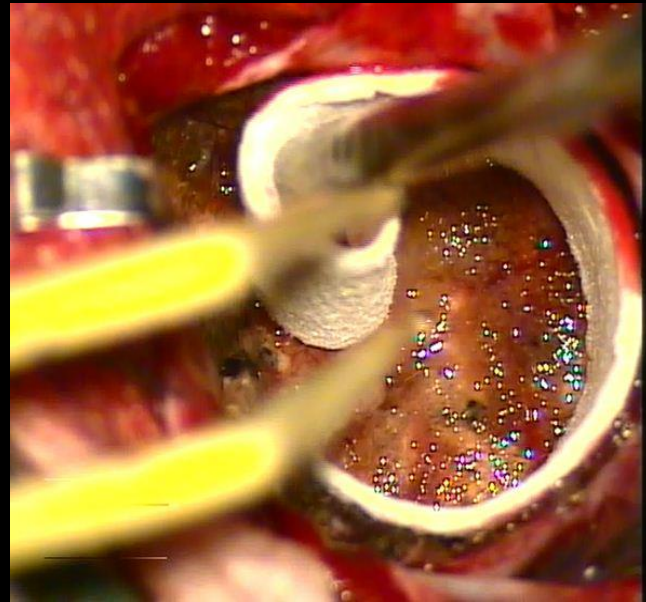
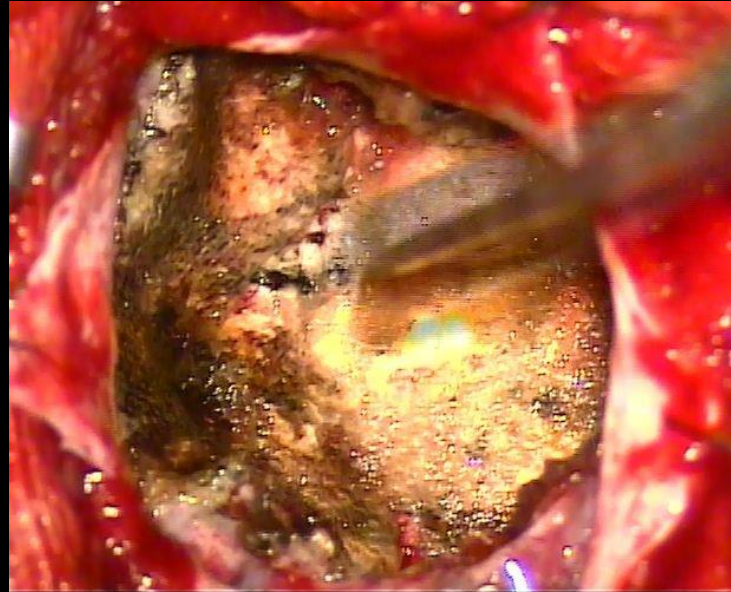
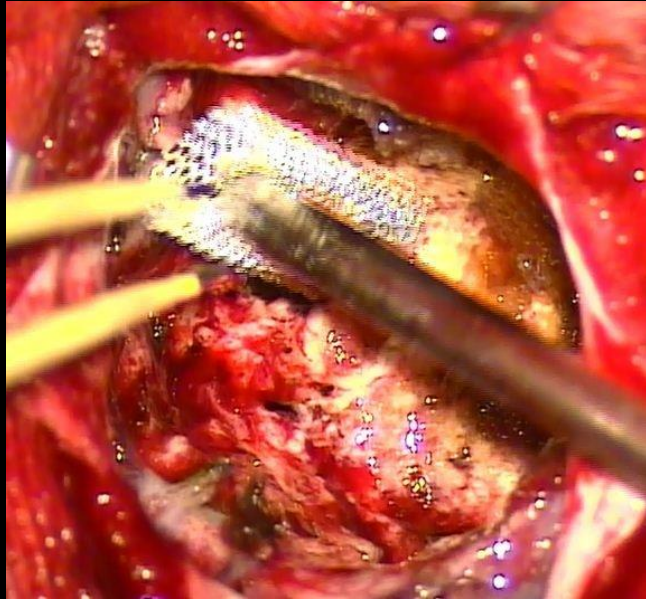




Agydaganat műtét lépései 2.

TUMORELTÁVOLÍTÁS

- Mély tumornál kérgi incisió – tumor feltárás
- Tumor – általában belső megkisebbités
- Vérellátás megszüntetése
- Állományi határ – interface – tisztázása
- Körbejárás
- Eltávolítás
- Vérzéscsillapítás

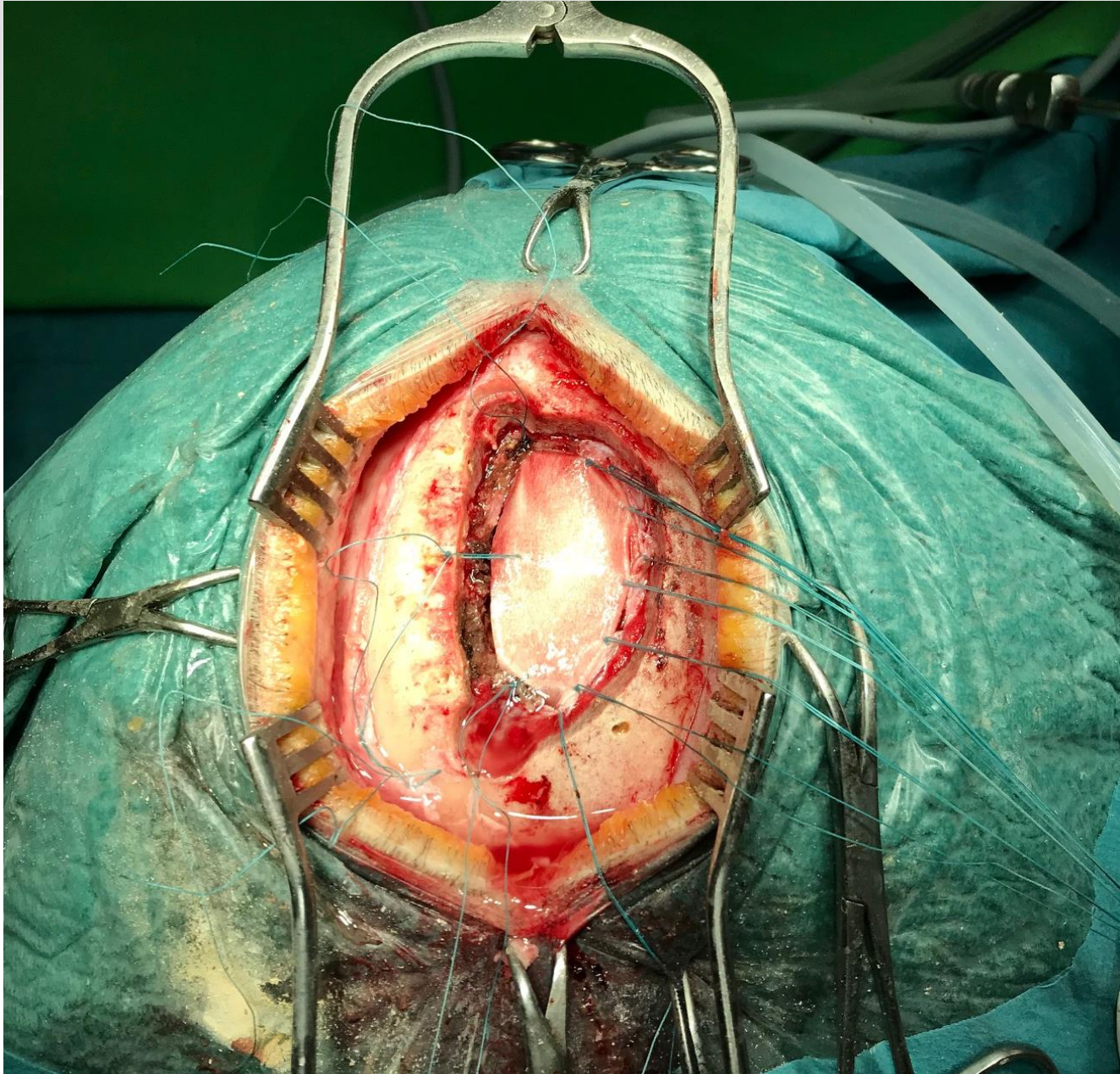


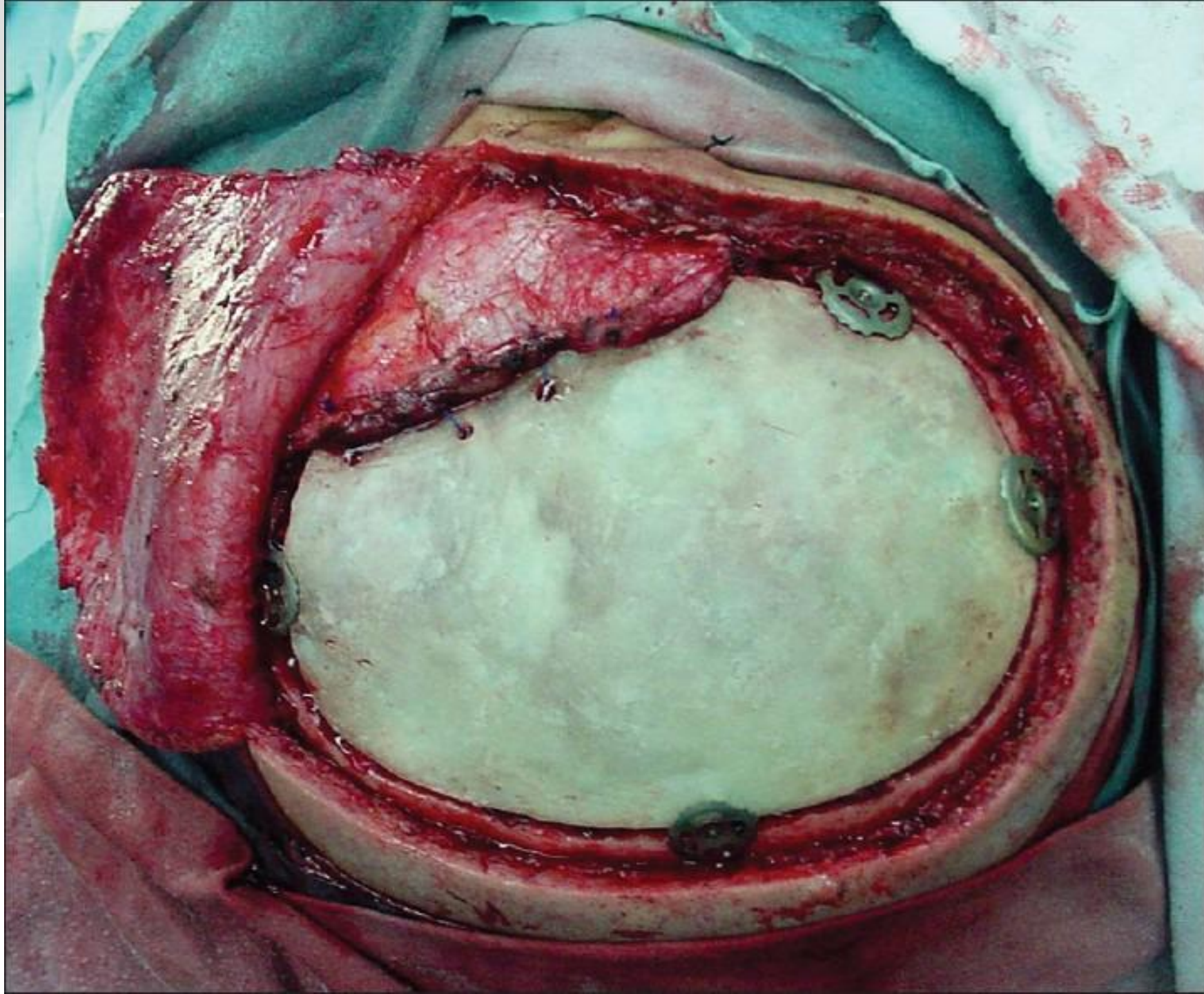
Agydaganat műtét lépesei 3.

ZÁRÁS

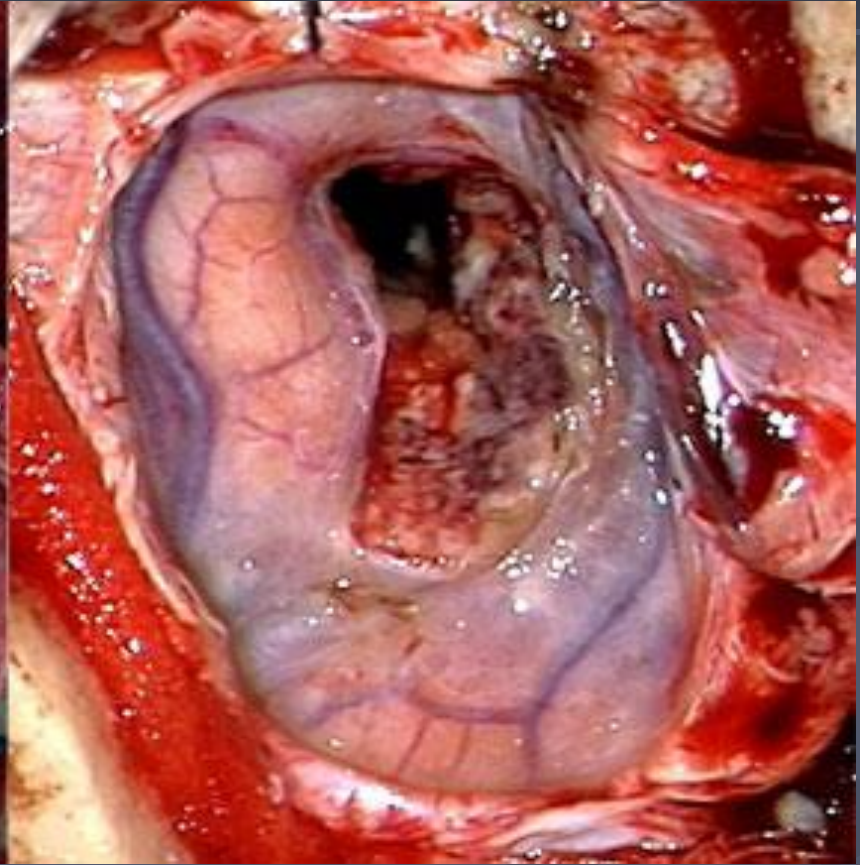
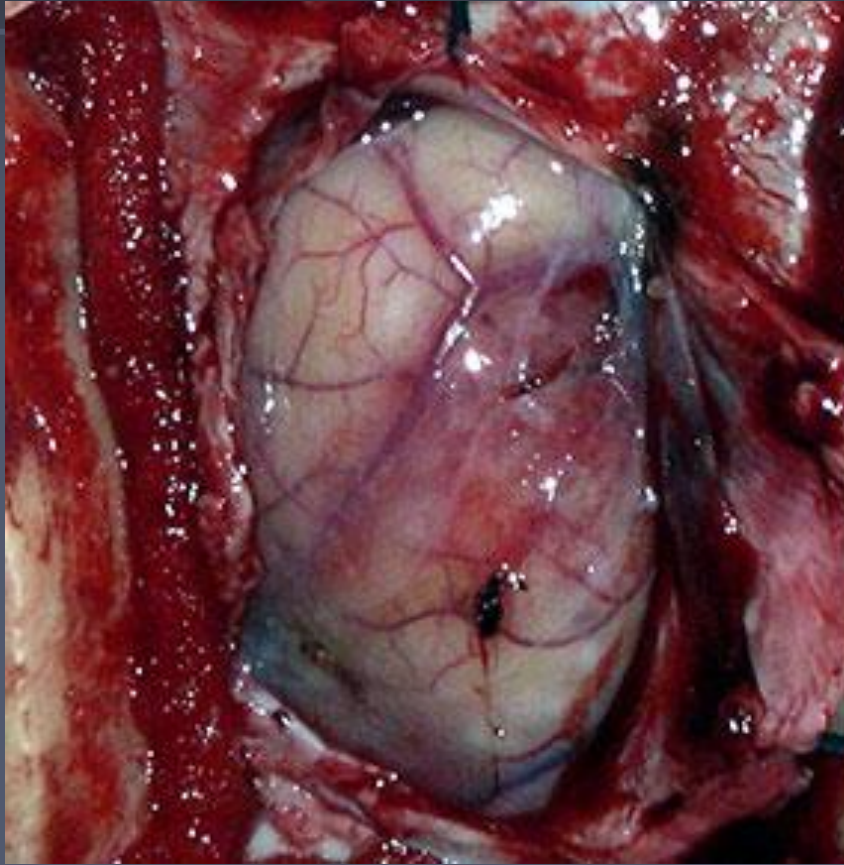
- Dura zárás – fedés (spongostan, tachoseal, duraseal)
- Durakiöltés
- Durapótlás – plasztika
- Csontlebeny visszelyezés rögzítés
- Ectomia esetén – Cemex plasztika – plasztika rögzítése
- Lágyrész zárás 2 vagy 3 rétegben
- Kötés

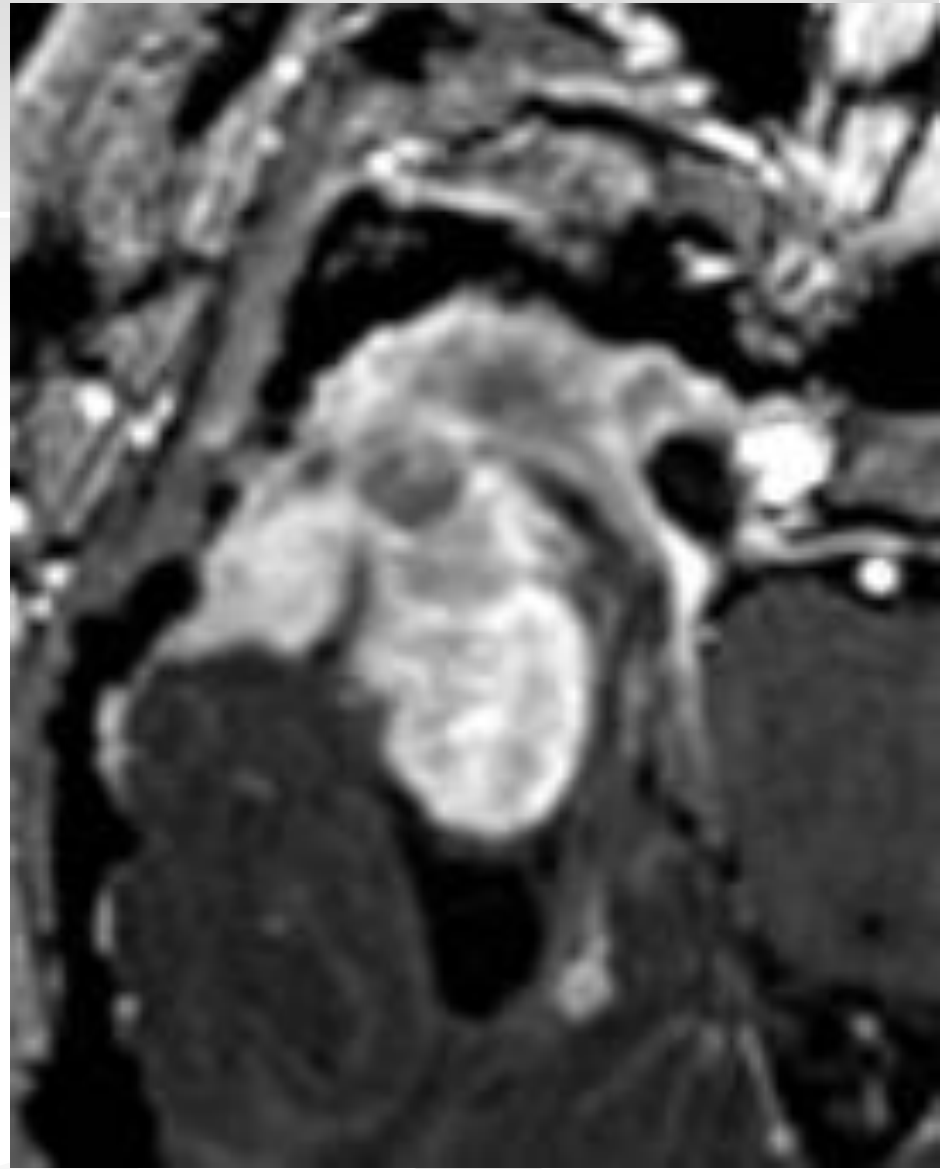
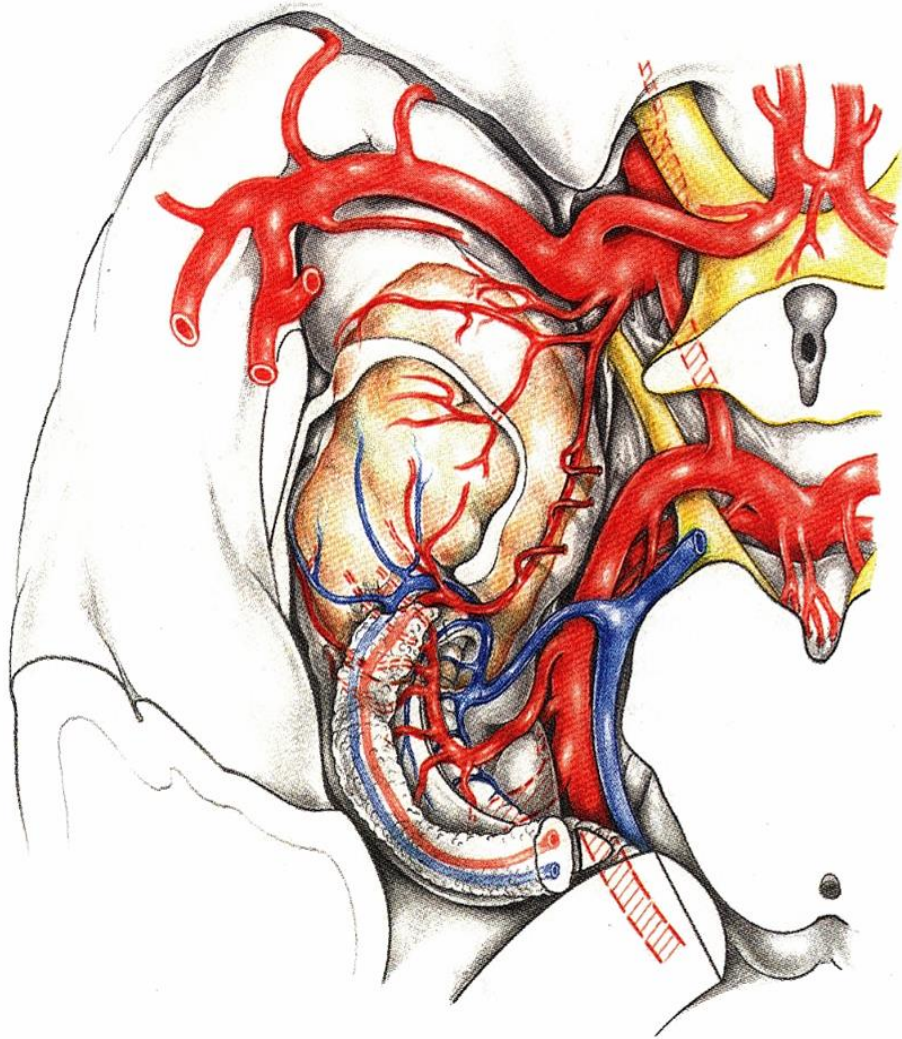




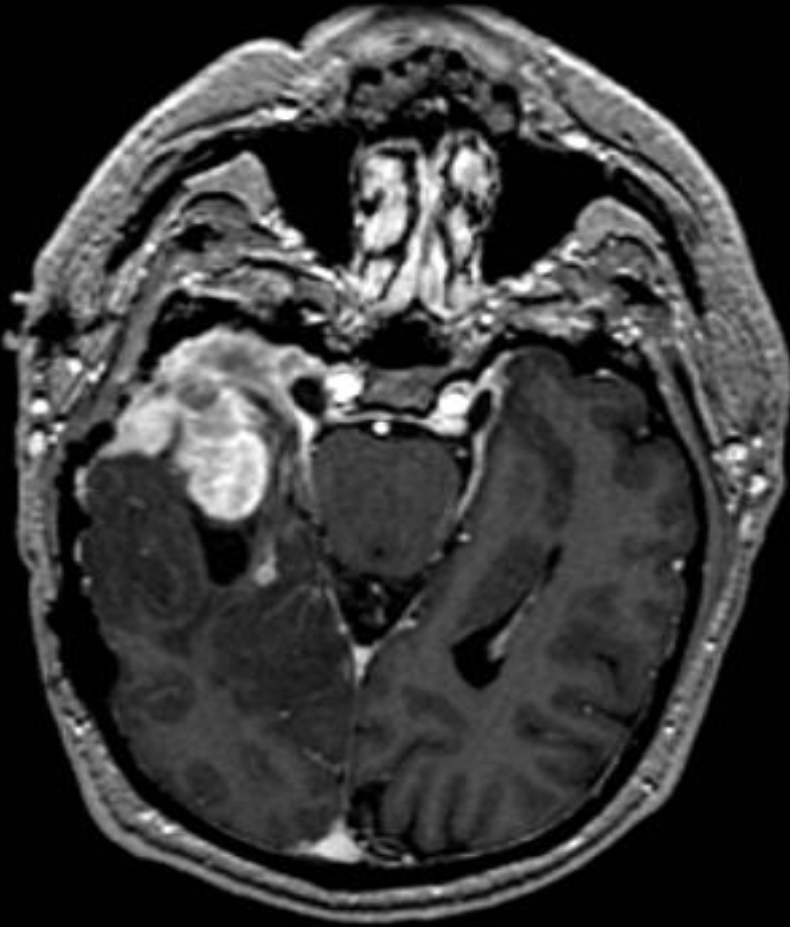




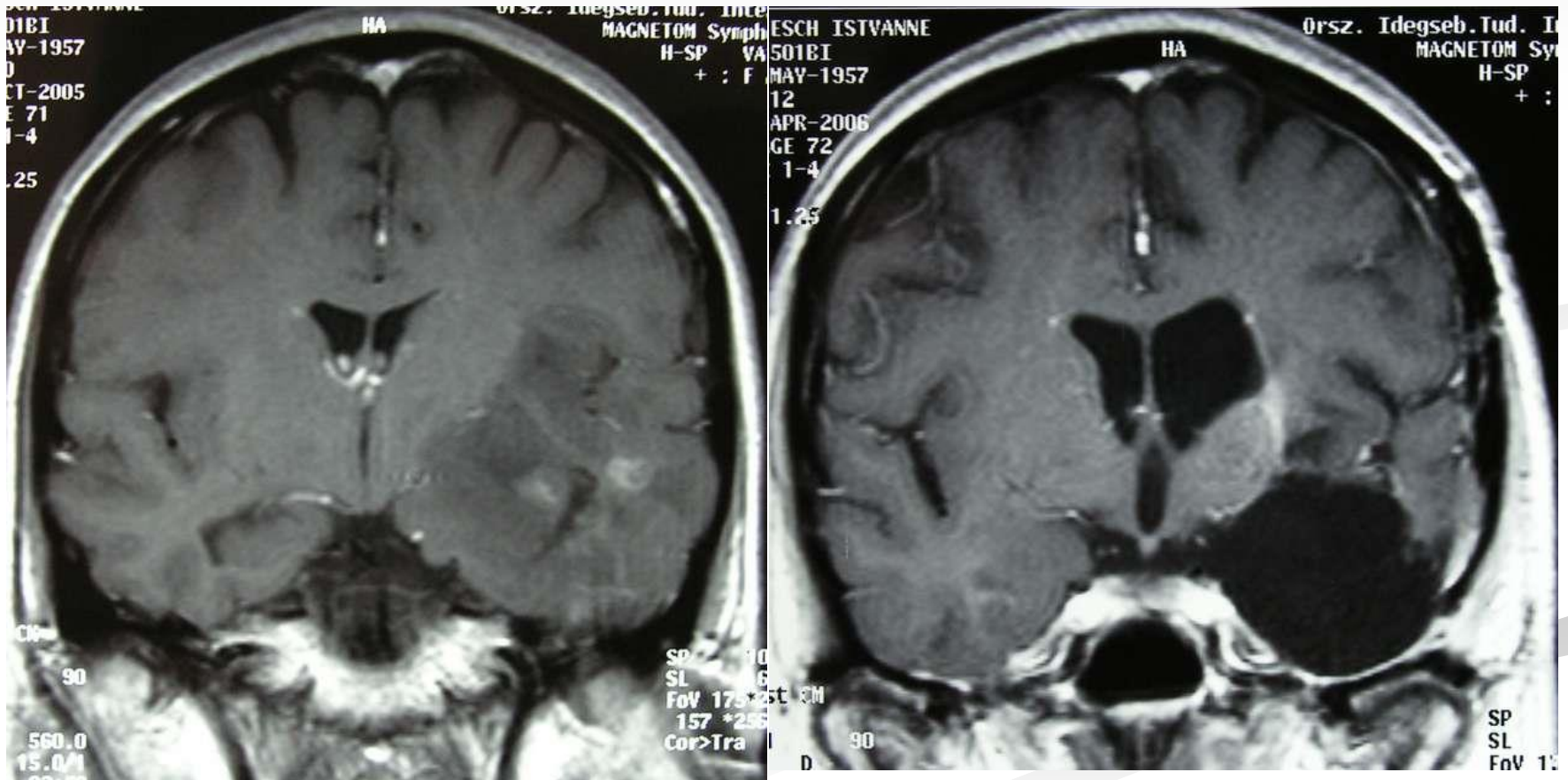




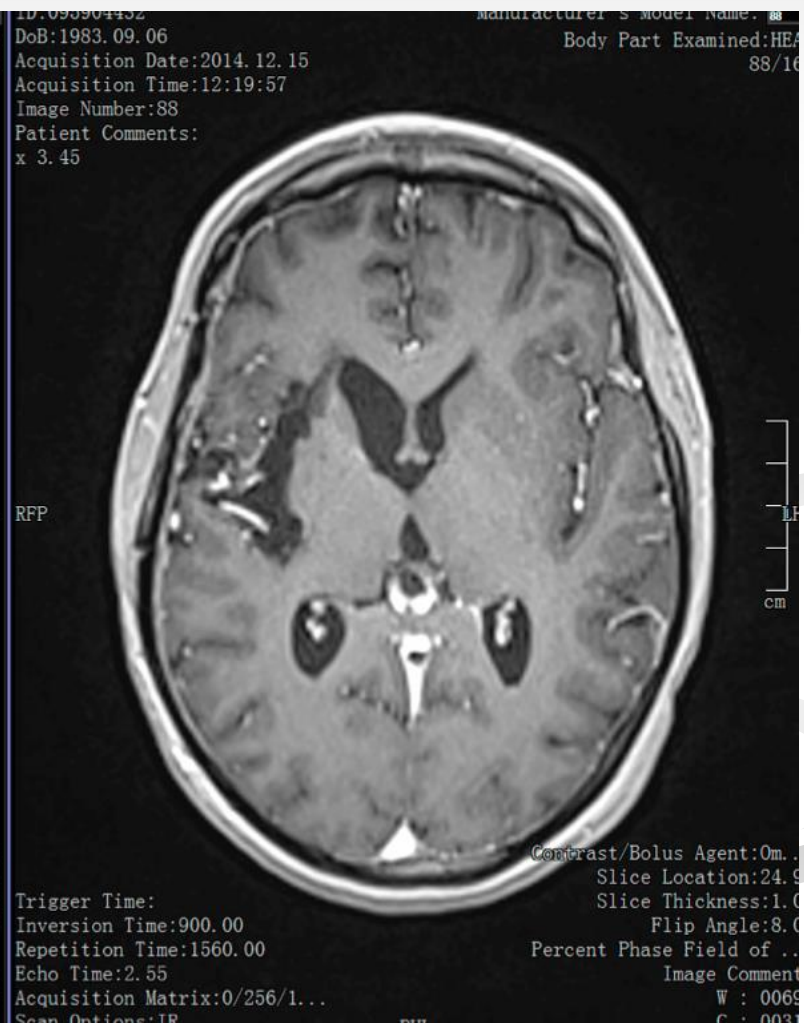
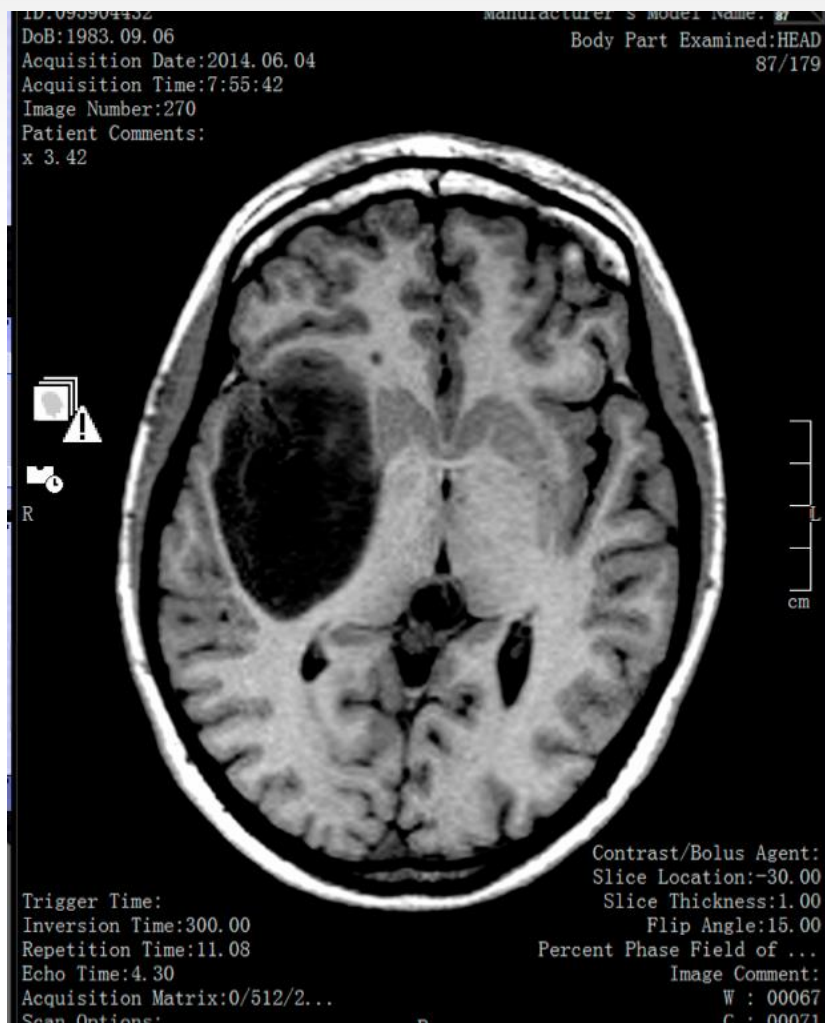
glioblastoma



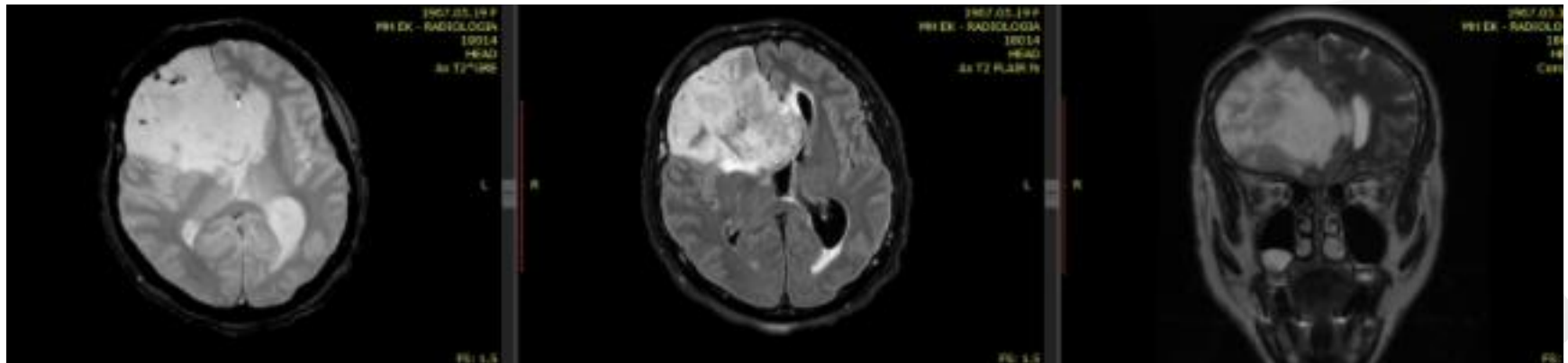
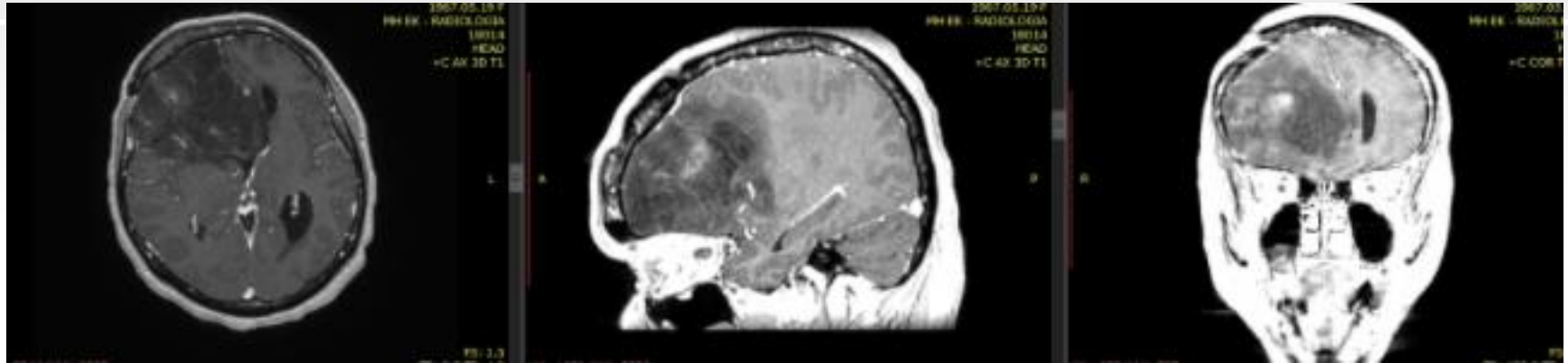
low grade glioma



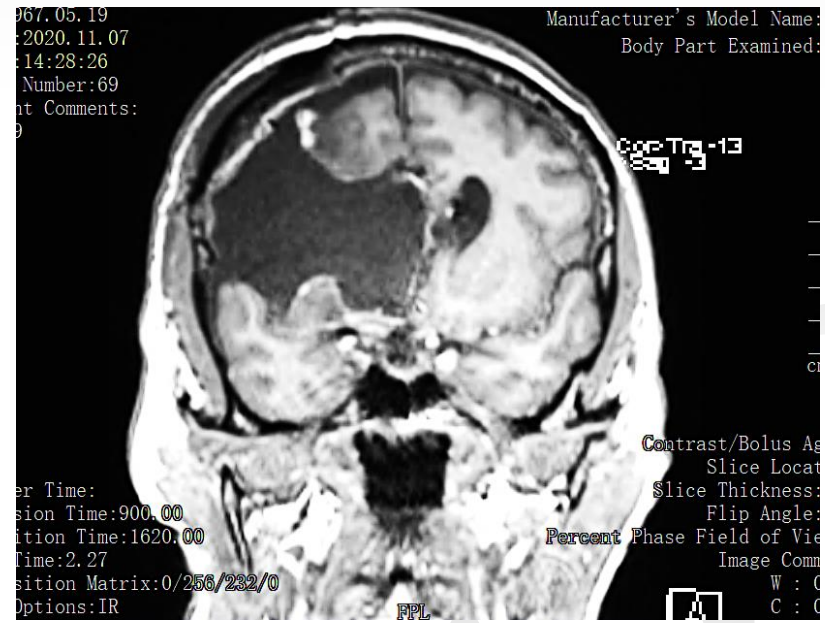
low grade glioma



recidiv glioma (A3 >> GBM)



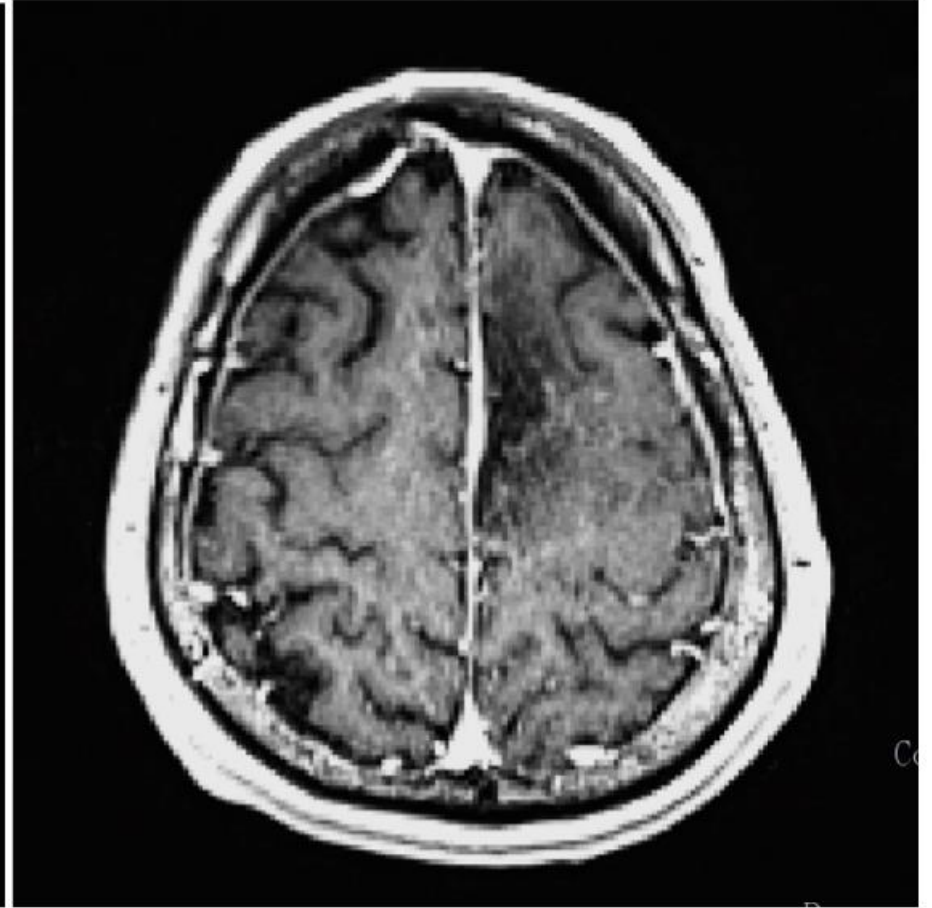
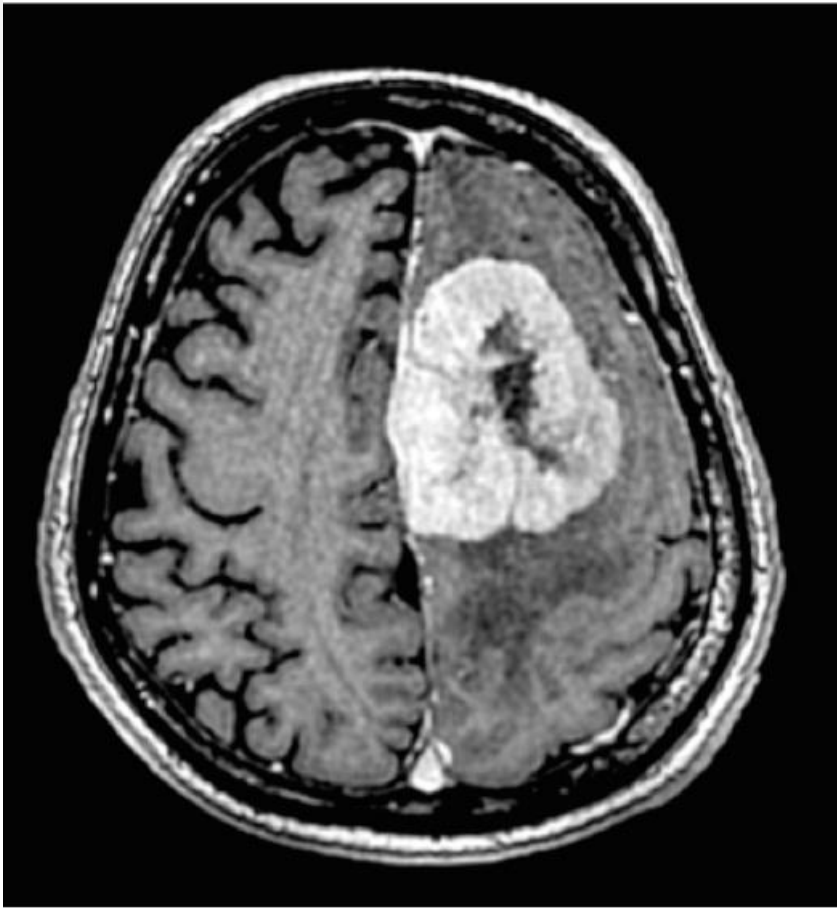
recidiv glioma (A3 >> GBM)



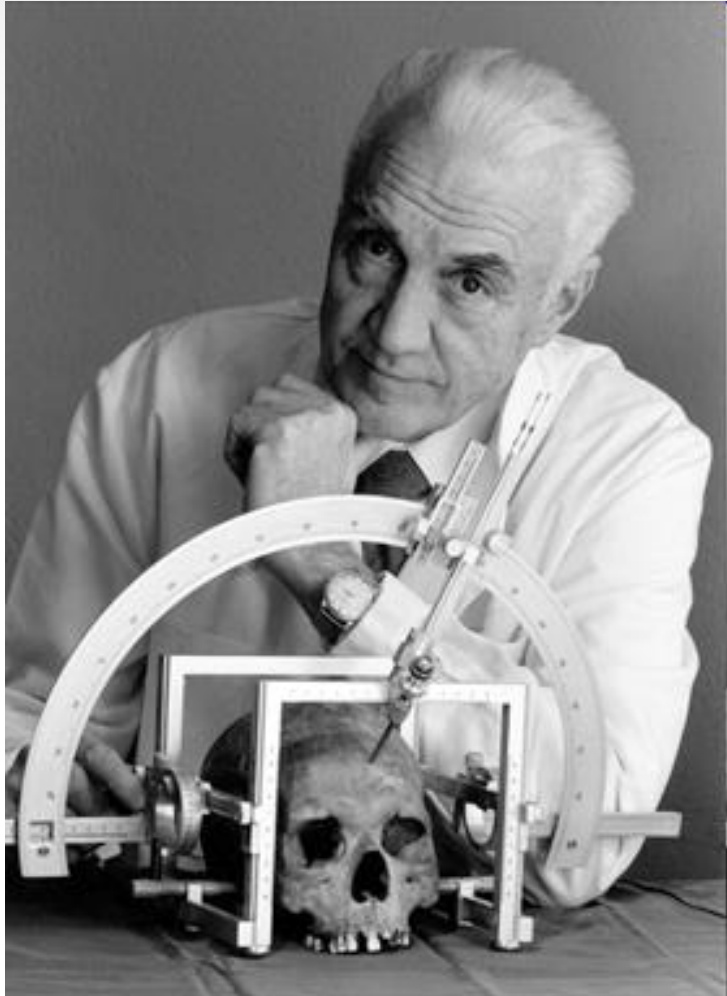
acoustic neuroma

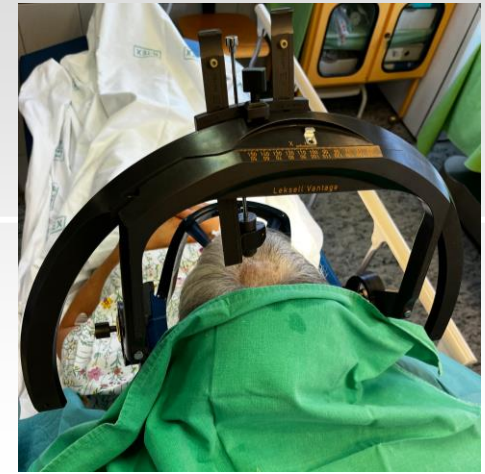


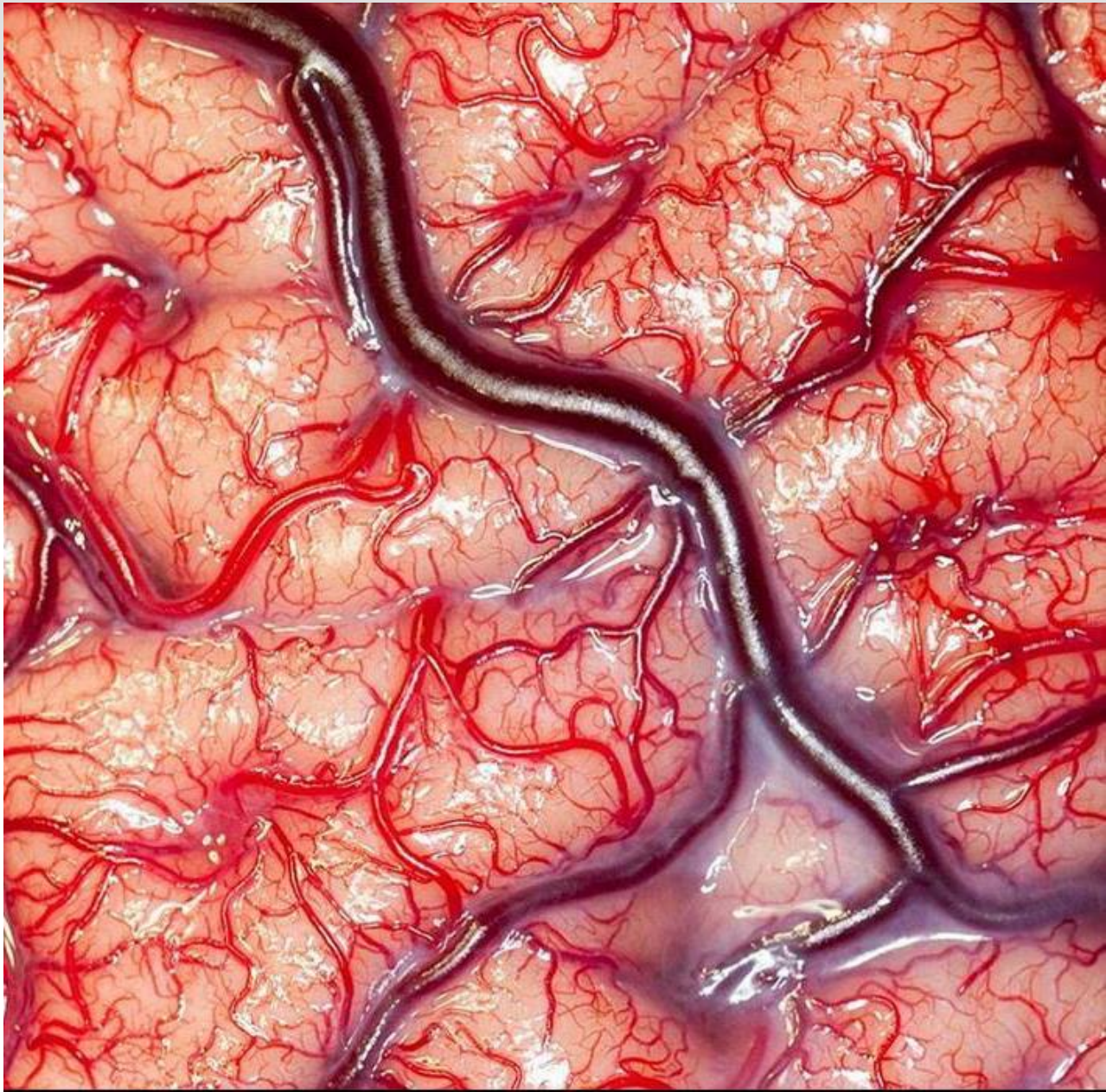
meningeoma



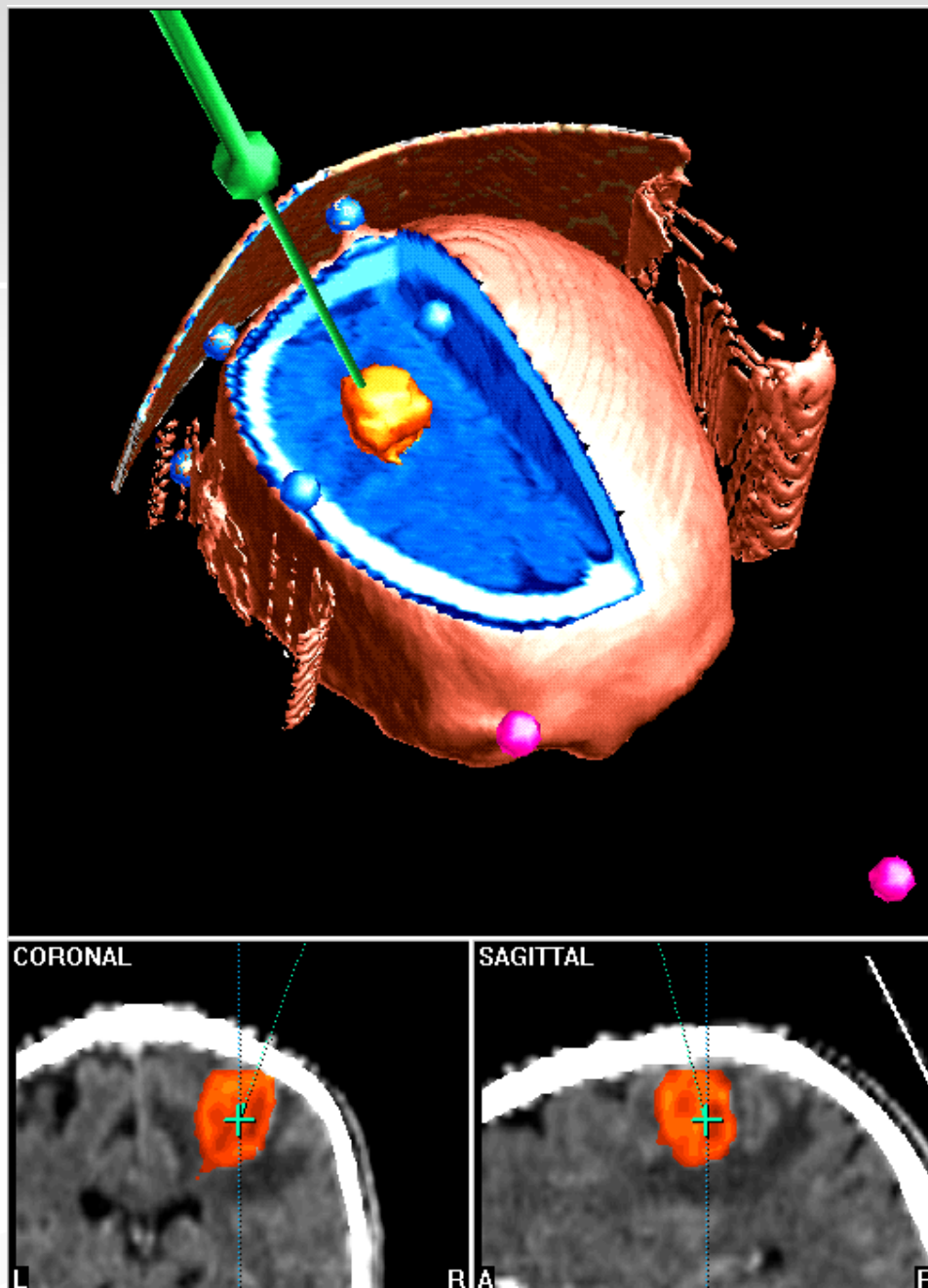
Sztereotaxiás biopszia





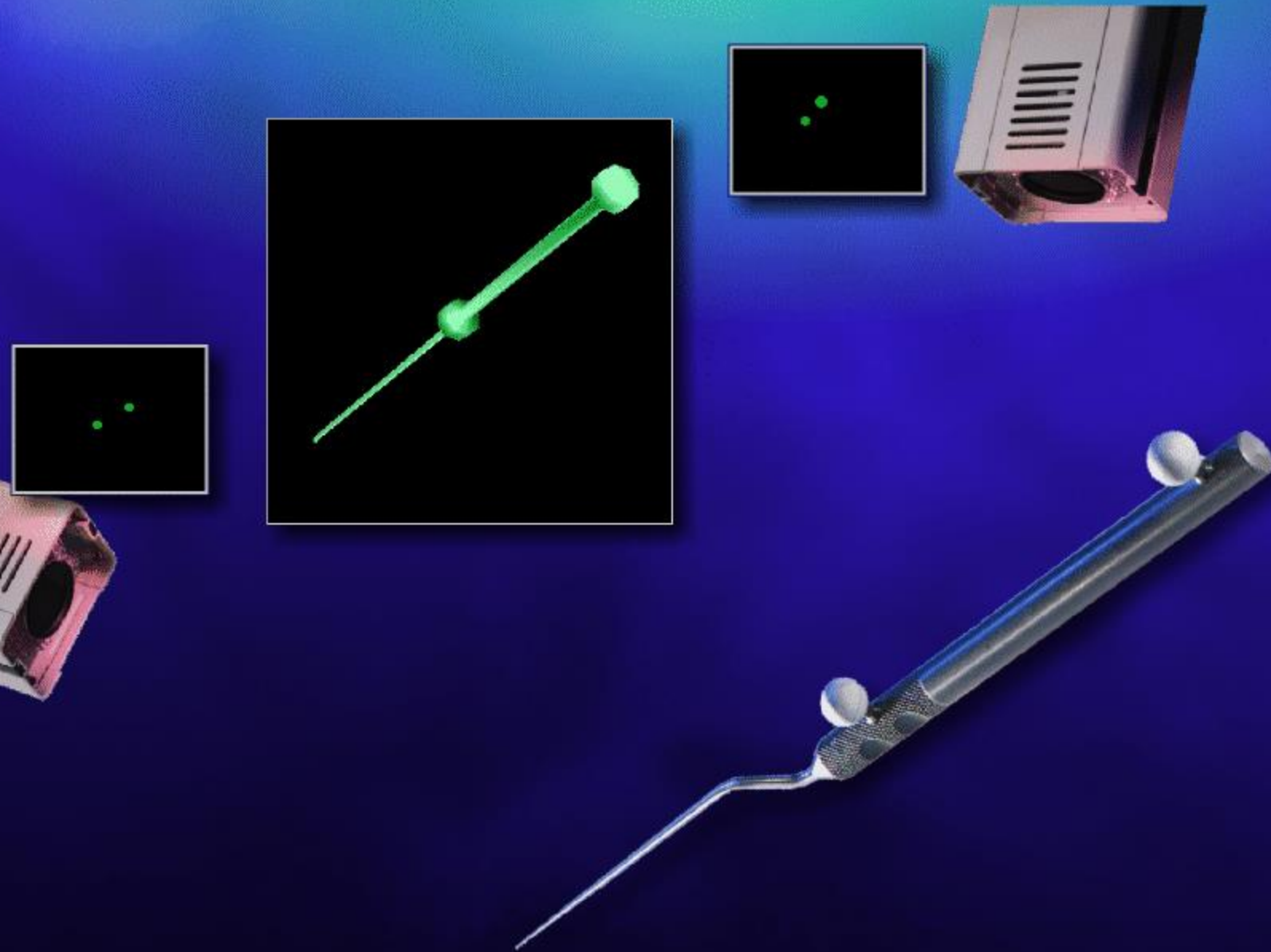


Neuronavigáció



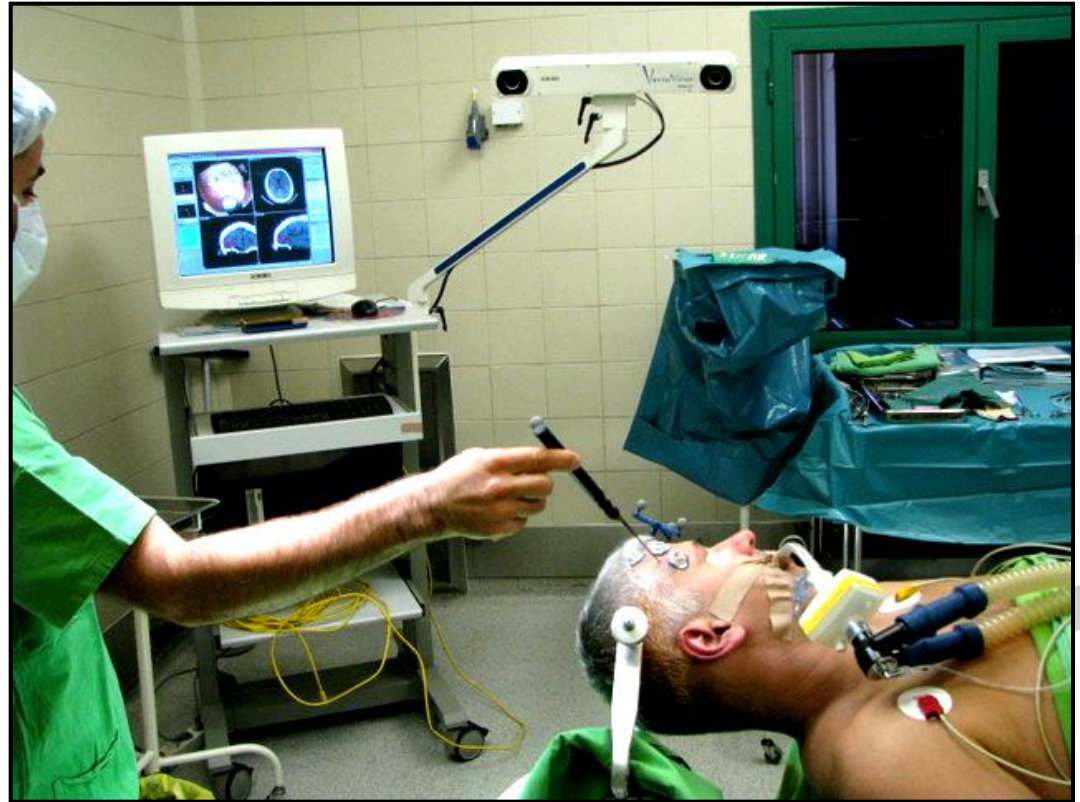


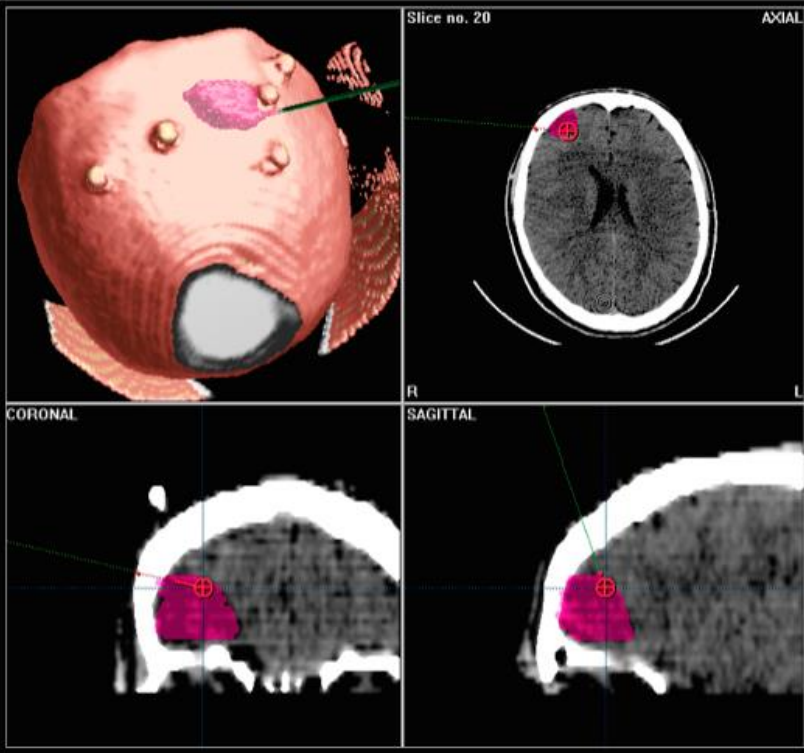
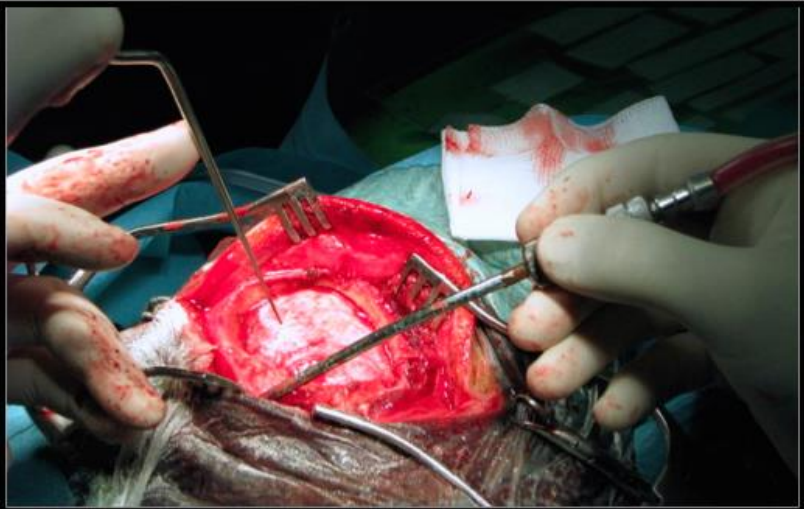
Conversion to 3D-position




Neuronavigáció

Keret nélküli (frameless)
stereotaxia





➔  Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial

Walter Stummer, Uwe Pichlmeier, Thomas Meinel, Otmar Dieter Wiestler, Friedhelm Zanella, Hans-Jürgen Reulen, for the ALA-Glioma Study Group*

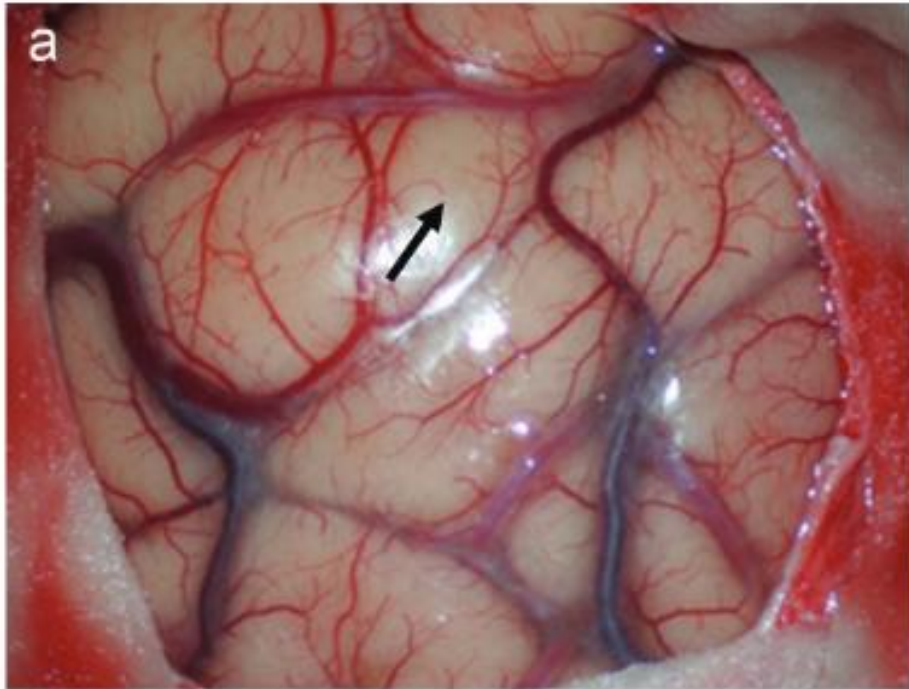
Summary

Lancet Oncol 2006;7: 392-401

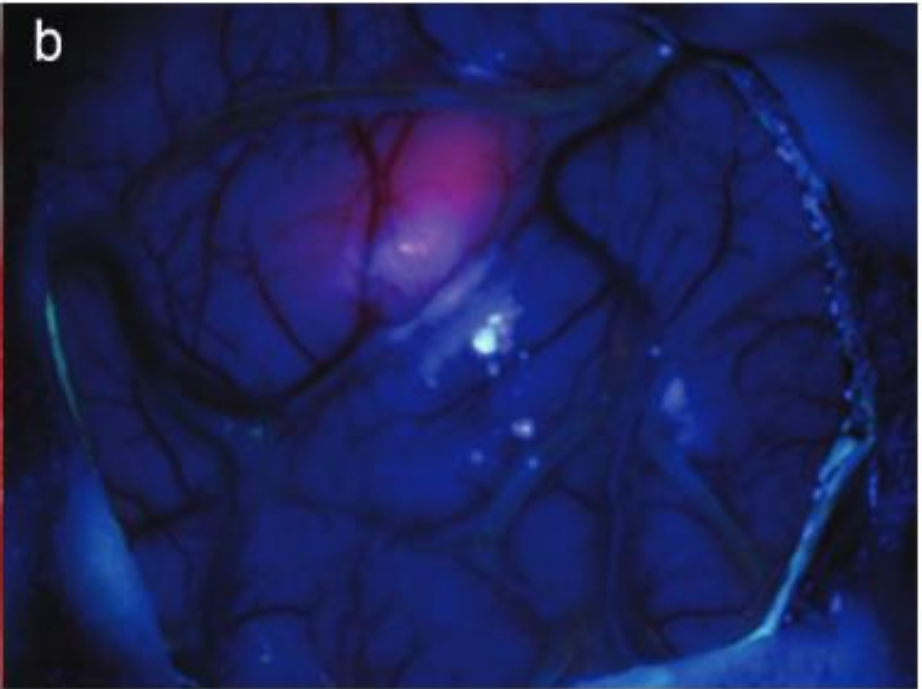
background 5-aminolevulinic acid is a non-fluorescent prodrug that leads to intracellular accumulation of

- 322 beteg, interim analízise 270 betegnél
- ALA-F vs normális mikrosebészet
- Standard postop sugárkezelés
- Teljes eltávolítás 65% vs 36%
- 6 hó PFS 41% vs 21%

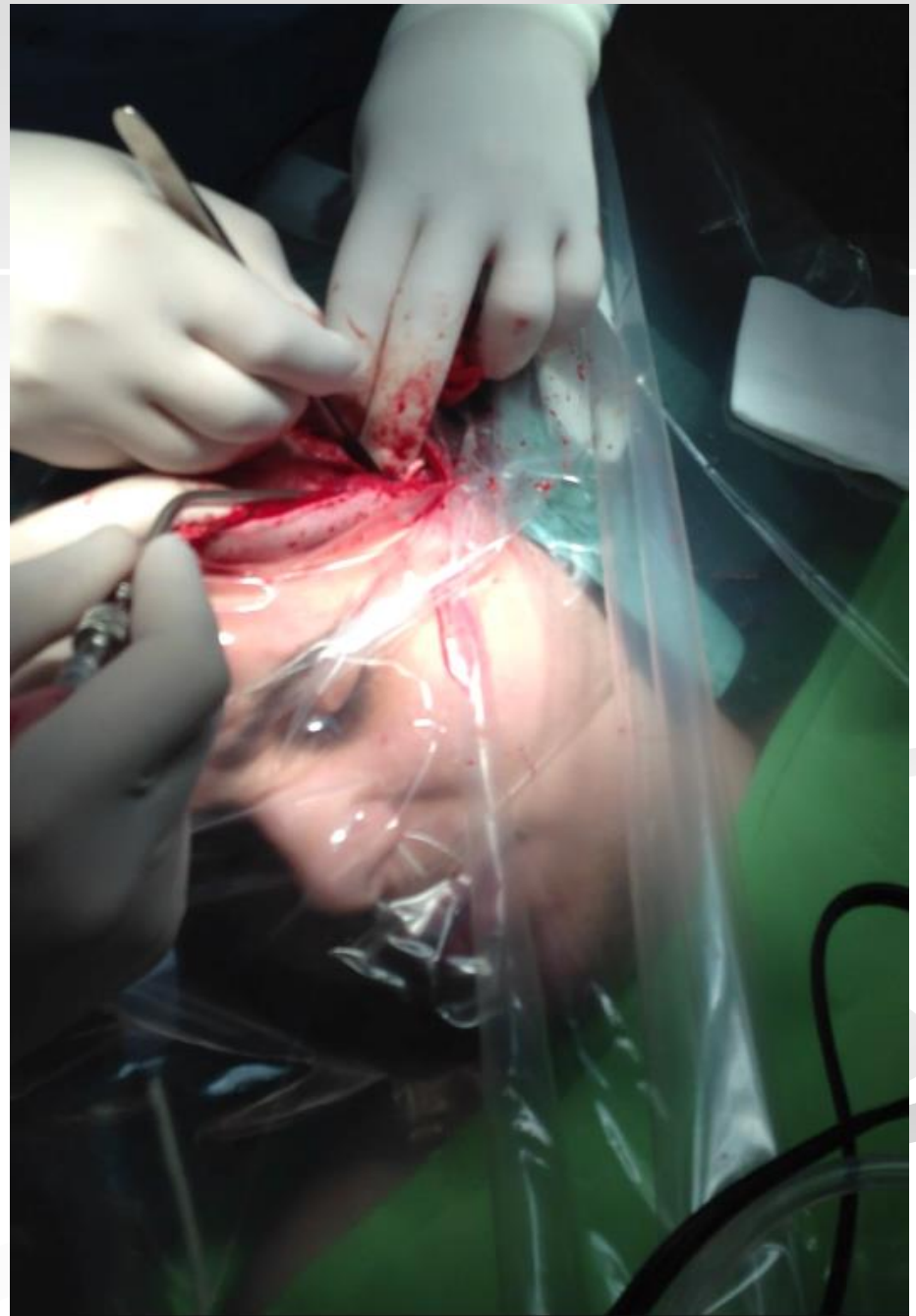
Conventional white-light surgical microscope

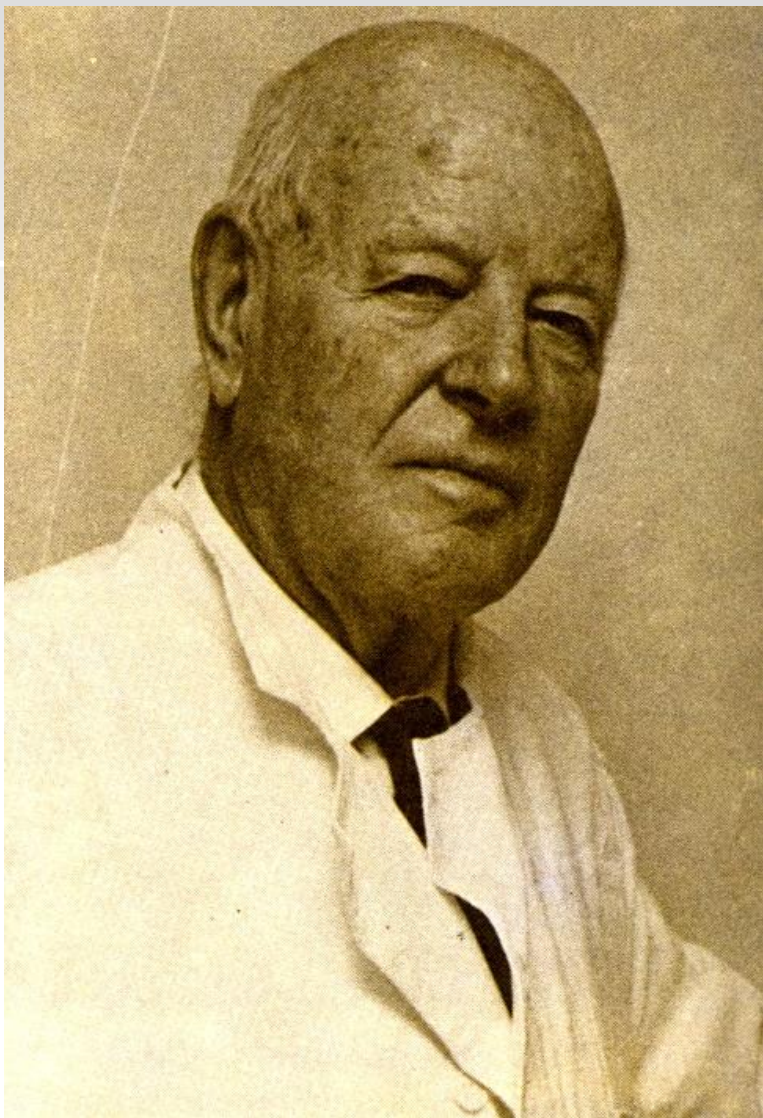


PpIX fluorescence by violet-blue excitation

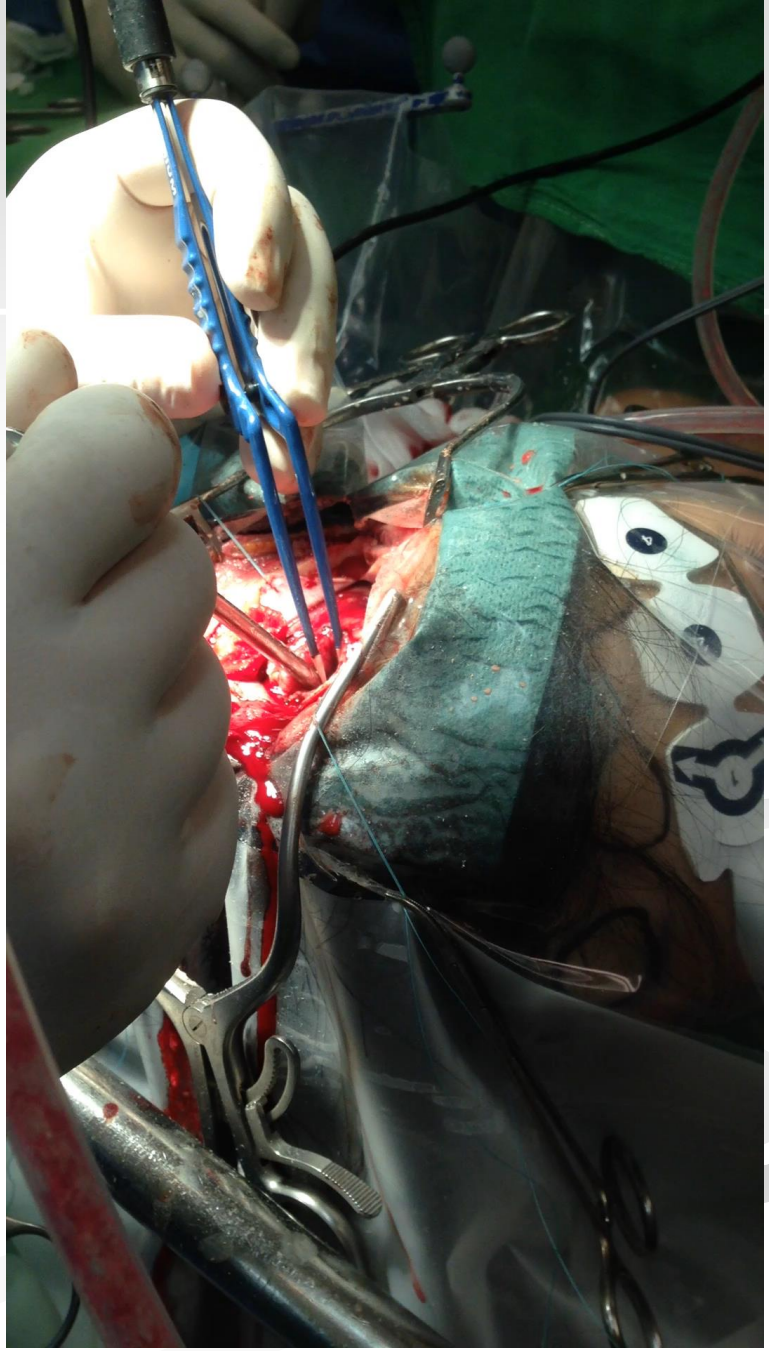


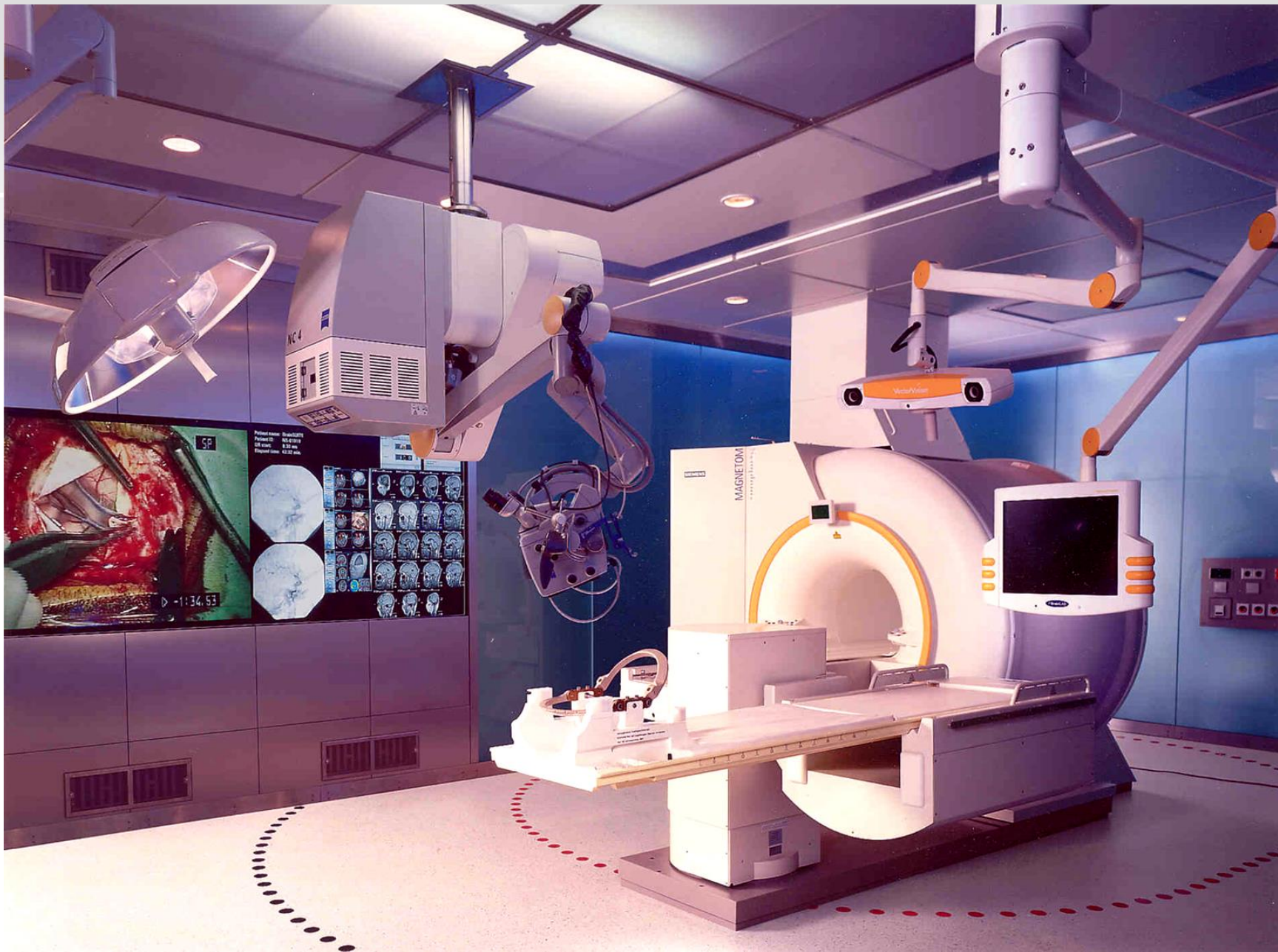
Éber műtét





H. Olivecrona (1891-1980)





Posztoperatív szak

- Agyödéma csökkentés
 - Fájdalomcsillapítás
 - Rohamprofilaxis
 - Intenzív ápolás
 - Tornáztatás
-
- Altatás – tartós lélegeztetés

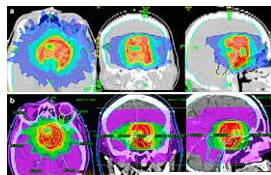


a nem sebészi neuro-onkológia evolúciója



LINAC

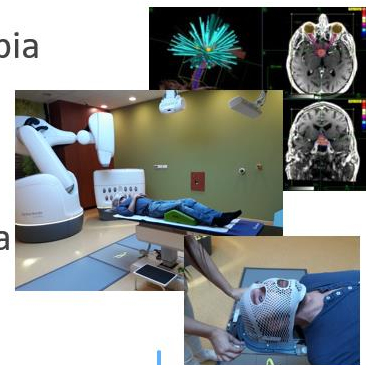
szeterotaxiás
sugársebészet



Stupp radio-kemoterápia
bevacicumab

CNS WHO 2016
molekuláris pathológia

TTF - Optune

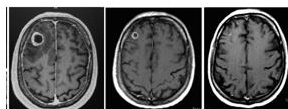


1980

klasszikus
kemoterápiás
szerek

kobaltbesugárzók
Gamma Knife

1990



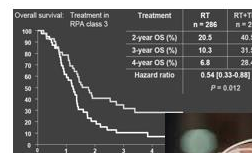
2000

BBB manipuláció
kemoterápia

TMZ bevezetése

MMLC
3D konformális
besugárzás

2010



2020-

CyberfKnife

immuntherápia

individuális
onkoterápia



Sztereotaxiás sugársebészet

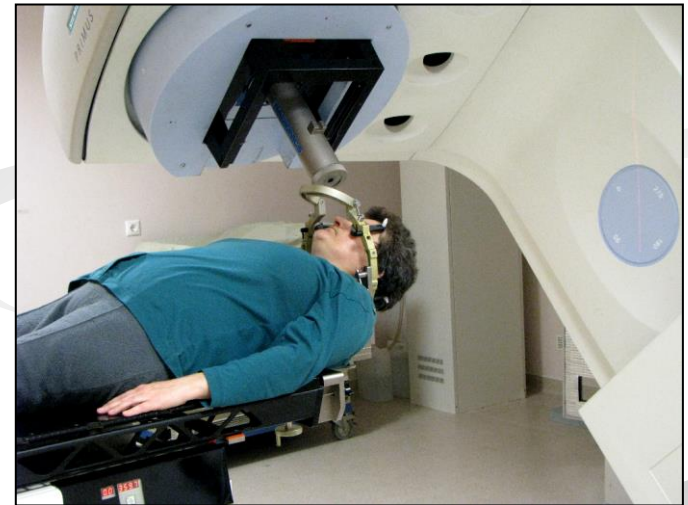
- **Fókuszált, célzott besugárzás**
- **Egyszeri nagy sugárdózis (12-20 Gy)**
- Célzás sztereotaxiás kerettel
- Egy ülésben, ambulánsan
- Kis méretű, körülírt daganatok (<3 cm)
- Metastasisok, ill. benignus tumorok (meningeoma, neurinoma)
- Koponya megnyitása nélkül
- Lineáris gyorsítóval vagy Gamma Késsel

LINAC – Primus II

Országos Idegsebészeti Tudomány Intézet
Országos Onkológiai Intézet

- Modern sugárforrás
- Változtatható energia (6-18 MeV)
- Mozgó sugárforrás
- Besugárzási ívek

1992 óta, évi 150-180 beteg



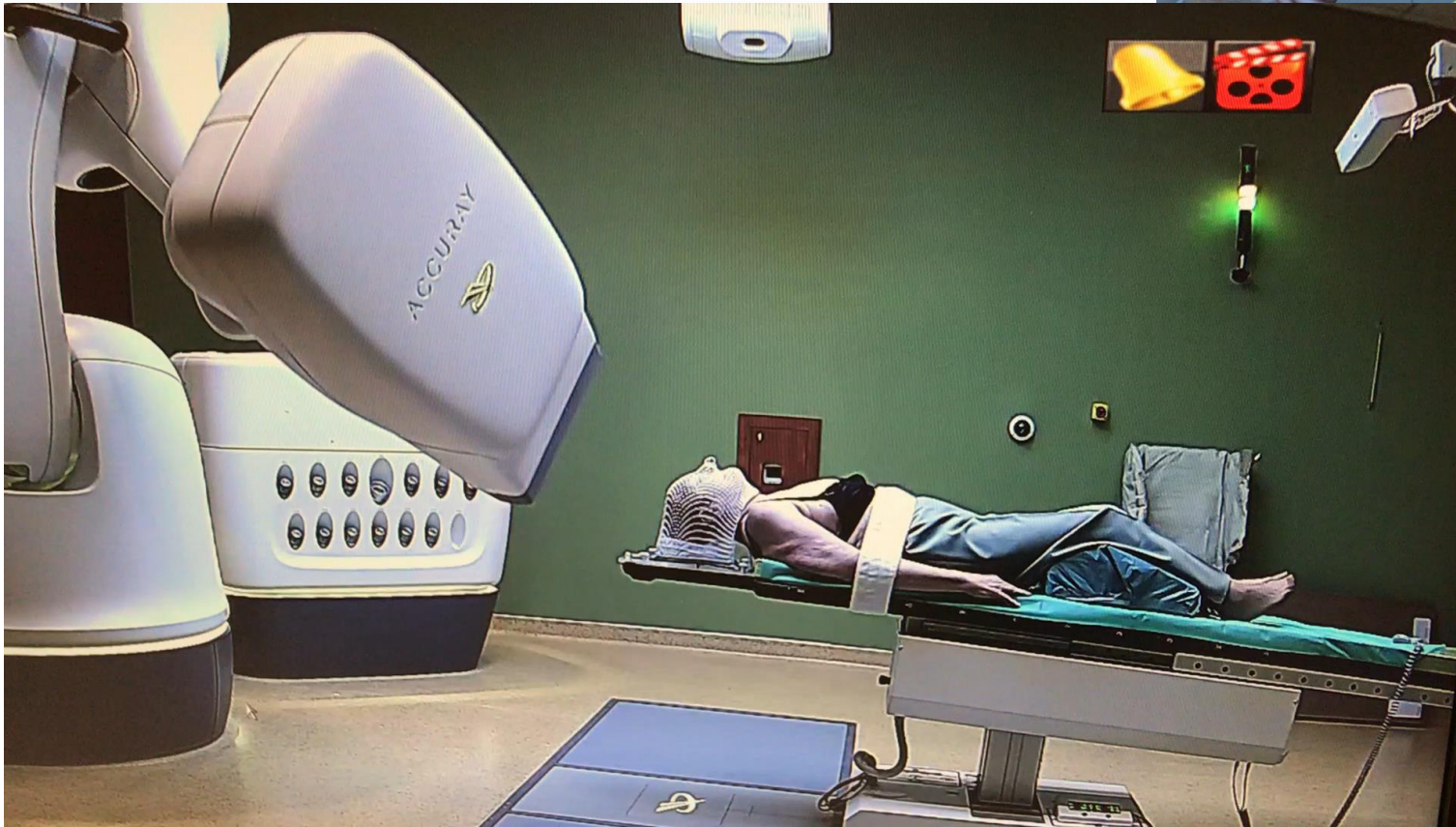
Gamma-kés

- 1950-es évek Lars Leksell
- 211 db Co sugárforrás
- A target stereotaxiásan az isocenterbe helyezve
- Gömbfelszínre szerelve
- Kollimátor sisak

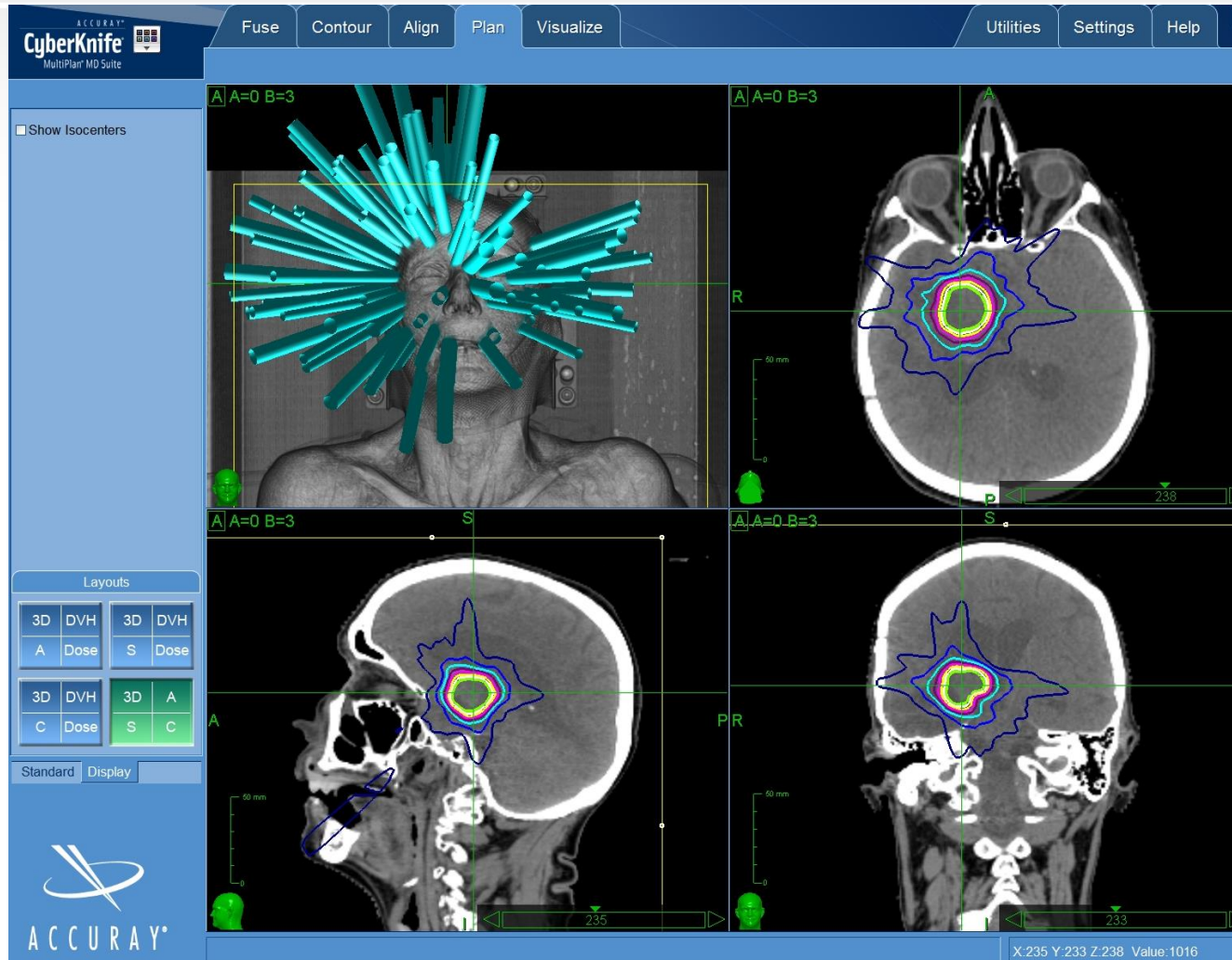
**Rotating Gamma
Debrecen, DOEC 2006**

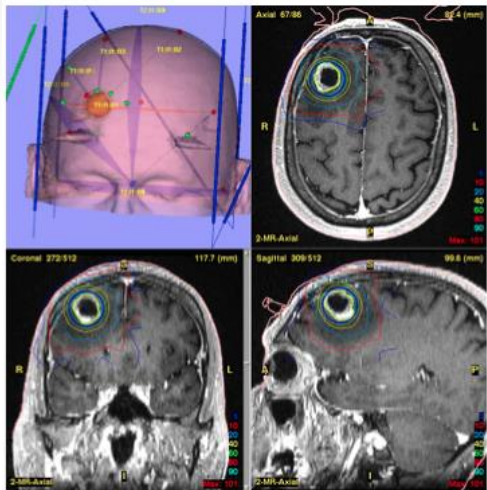


Cyber Knife (OOI)

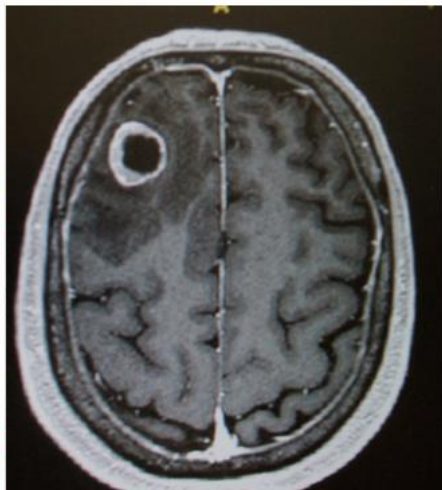


Cyber Knife (OOI)

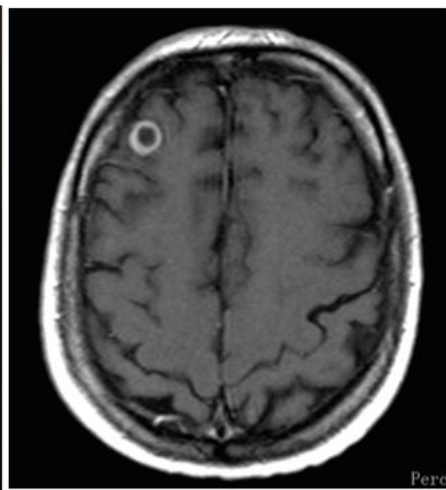




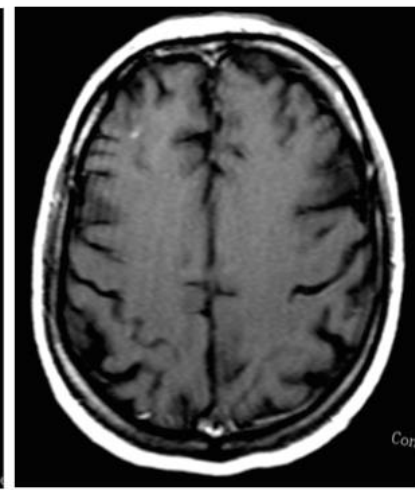
A



B



C



D

Sugárkezelés



- Frakcionált - **kis dózis, több ülésben**
- **Posztoperatív** vagy **palliatív** indikációban
- Malignus gliomák - tumorágyra 25-30x2 Gy
- Metasztázisok – teljes agyra 10x3 Gy
- Sugártherápiás központban
- Kobalt ágyú vagy lineári gyorsító

Kemoterápia

- **Vér-agy-gát** szerepe
- Metasztázisok – primer tumor kemoterápia
- Primer agydaganatok **kevésbé érzékenyek**
- Oligodendrogliomák – PCV
- Lymphomák – MTX
- Új szer: **Temodal** - malignus gliomákban

Temozolomid

- metiláló szer
- per os adható jó CNS penetráció
- jó mellékhatás profil (10% alatt)
- igazolt effektivitás
- FDA 1999 rec. high grade gliomákban
(Yung, J Clin Oncol. 1999 Sep;17(9):2762-71)
- először recidivákban, majd adjuváns
terápiában

Temozolomid 2

- dosis 150-200mg/m²
- per os, nausea prevenció
- 5/28 napos ciklus
- vérkép nadir 3. héten
- adjuváns: radiokemo 6 hét, utána havonta (24hó)
- recidivában: 12-24 hó
- fenntartó kezelés - kérdés

TMZ hatásmechanizmus

TMZ → metilálás O⁶M-G → DNS replikáció gátlás

MGMT status

MGMT = O⁶-metilguanin-metil-transzferáz

**MGMT promoter
metilált**



MGMT nem működik

MGMT -



TMZ metiláláció
működik



Kemoszenzitivitás

Túlélés ↑

**MGMT promoter
nem metilált**



MGMT működik

MGMT +



TMZ metiláláció nem
működik



Kemorezisztencia

Túlélés ↓

Temozolomid radiokemoterápia és fenntartó temozolomid kezelés

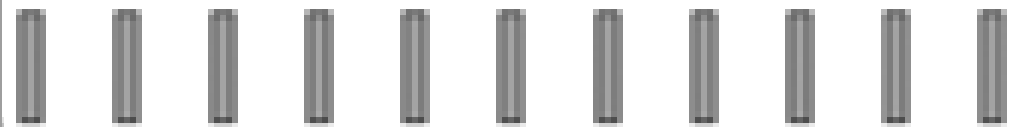
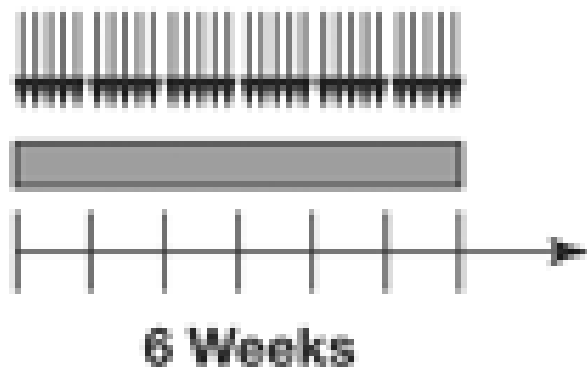
Stupp protokoll – gold standard

(R. Stupp et al, 2005, N Eng J Med)



- 60/2 Gy konformális sugárkezelés
- minden sugárterápiás napon 75mg/m² temozolomide per os
- utána 5/28 napos ciklusos adagolás 200mg/m²
- 6 cikluson át
- (Magyarországon progresszióig vagy 12-24 hónapig)

Concomitant RT + TMZ



150 to 200 mg/m² days 1 to 5 every
28 days for 12 cycles maximum

 TMZ (75 mg/m²/day during concomitant phase)

 Focal RT daily: 30 x 200 cGy
Total dose: 60 Gy

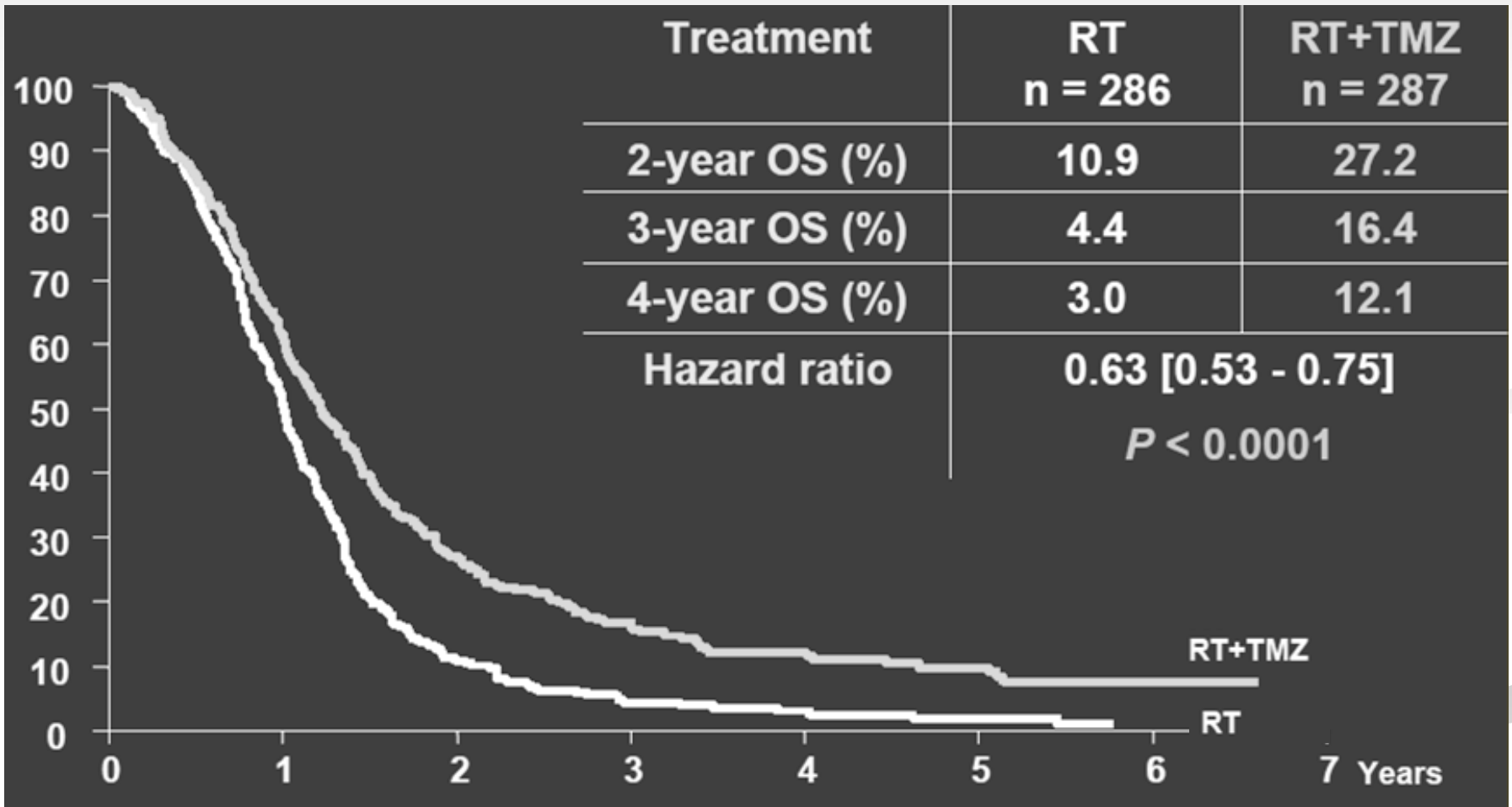
EORTC 26982/22982-NCIC-CE 3 fázis III randomizált vizsgálat 573 beteg

Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma

Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D.,
Michael Weller, M.D., Barbara Fisher, M.D., Martin J.B. Taphoorn, M.D.,
Karl Belanger, M.D., Alba A. Brandes, M.D., Christine Marosi, M.D.,
Ulrich Bogdahn, M.D., Jürgen Curschmann, M.D., Robert C. Janzer, M.D.,
Samuel K. Ludwin, M.D., Thierry Gorlia, M.Sc., Anouk Allgeier, Ph.D.,
Denis Lacombe, M.D., J. Gregory Cairncross, M.D., Elizabeth Eisenhauer, M.D.,
and René O. Mirimanoff, M.D., for the European Organisation for Research
and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National
Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*

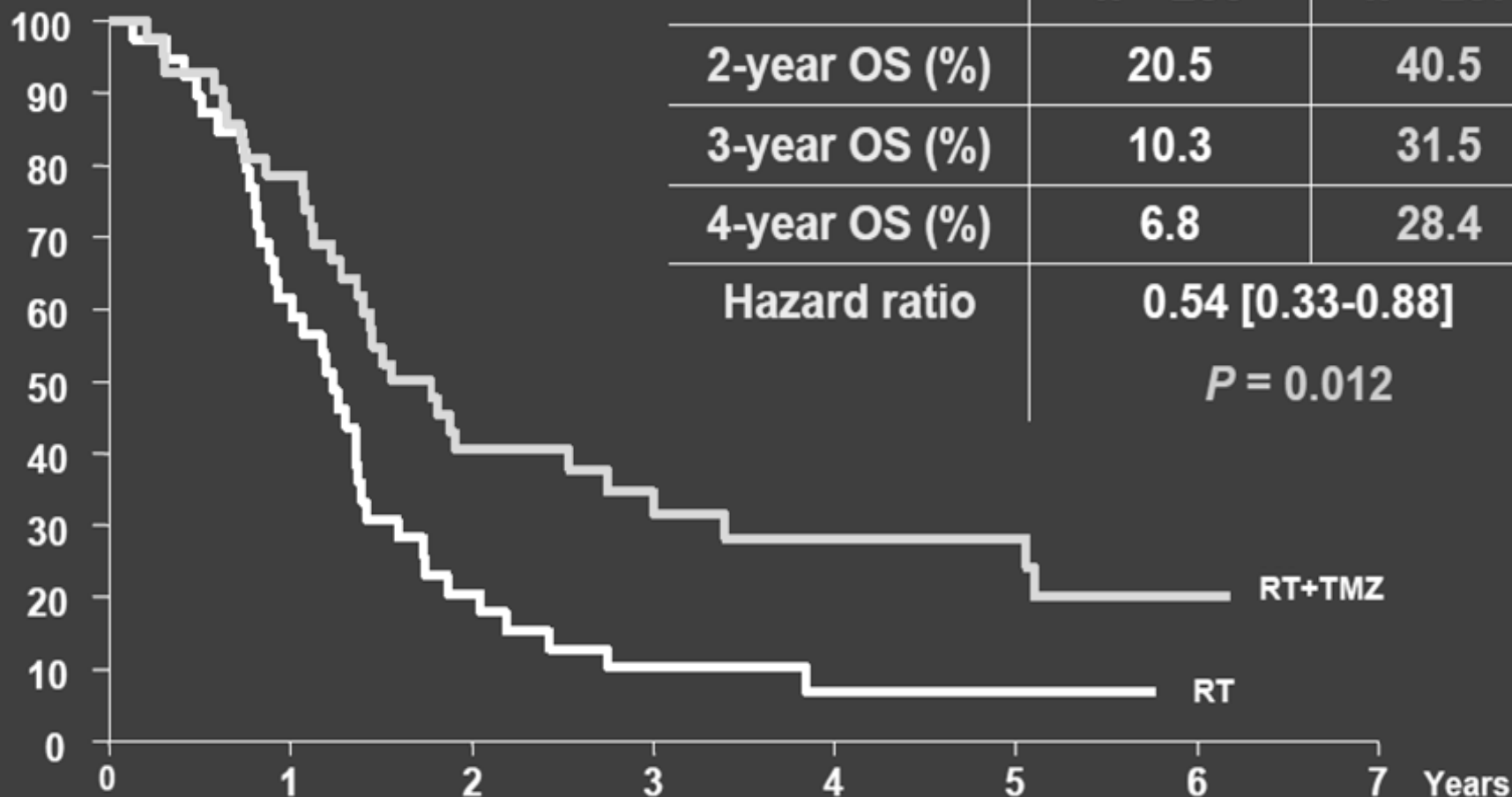
N Engl J Med 2005;352:987-96.

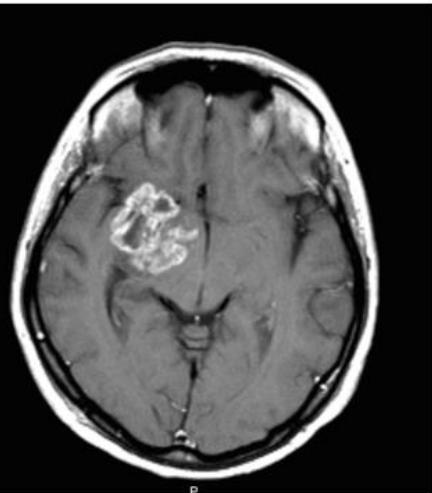
2007 update (ASTRO)



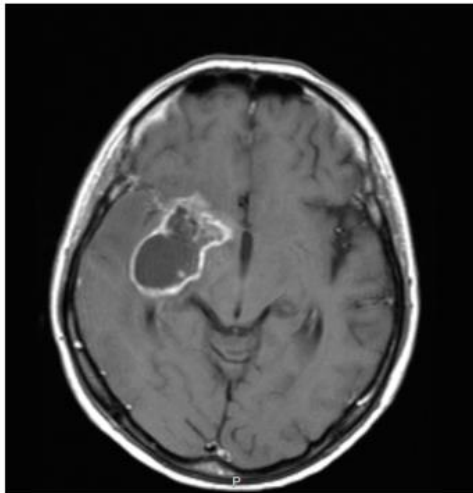
RPA III

Overall survival: Treatment in RPA class 3

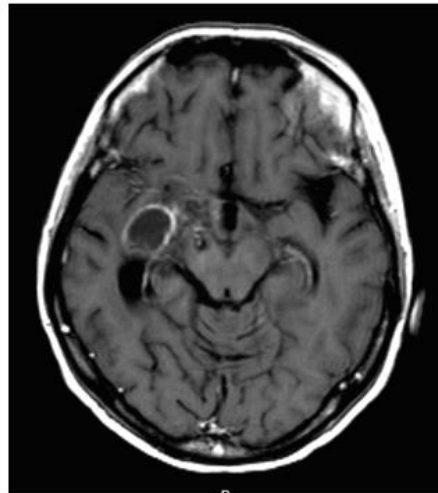




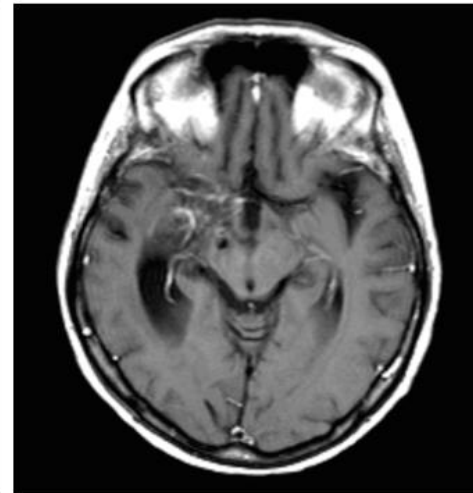
A



B



C



D



Onkológiai megfontolások 1

- benignus tumorok

- Radikális eltávolítással gyógyulás/hosszú túlélés
- Előrehaladott életkorban is vállalni kell
- Akár deficit árán is (pl. facialis paresis)
- Multimodális kezelés
 - „radiosurgery tailored surgery”
- Legjobb életminőségre való törekvéssel

Onkológiai megfontolások 2

- **malignus primer tumorok**

- Nem gyógyíthatóak
- A rövidtávú túlélést meghatározhatja a műtét
- Hosszútávon az onkoterápiára adott válasz a döntő
- Radikalitást a funkciómegtartás korlátozza
- A beteget legjobb állapotban kell onkoterápiára prezentálni!
- Komplex onkoterápia! Pl. GBM – Stupp protokoll

Onkológiai megfontolások 3

- metastasisok

- ❑ Szoliter/oligo met esetében meghatározhatja a beteg sorsát – max radikalitás!
- ❑ Multimodális lehetőségek maximális kihasználása – duplex met: craniotomia + sugársebészet
- ❑ Rel. sugárrefrakter tumorok esetén inkább operálunk (melanoma, vese)
- ❑ A sebészi döntés illeszkedjék az onkológiai kezelési tervhez ill. állapothoz

Neuro-onkológiai ellátás

- Idegsebészeti centrum
- Nagy műtétszám
- Sztereotaxiás lehetőségek
- Neuropathológia
- Onkológiai centrummal szoros együttműködés
- Döntések – neuro-onkoteam

CENTRUM



OITI/OKITI/SE-INK
Amerikai út



glioblastoma – komplex kezelés



14 év



Köszönöm a figyelmet!