



Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Dr n. med. Anna Michałowska-Kaczmarczyk

Nowotwory oun - epidemiologia

2,3% nowotworów

głównie mężczyźni

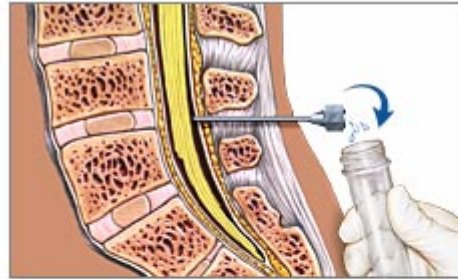
zachorowania 2800/rok zgony 2300/rok

Nowotwory oun - diagnostyka

- MRI/KT
- PET-CT
- MRS -spektroskopowy MRI
- badanie okulistyczne,
laryngologiczne/audiometryczne
- badanie CSF/ ocena stężenia markerów
nowotworowych w CSF
- badanie hormonów przysadkowych w krwi obwodowej

Punkcja L4/L5 ; L5/S1

5-10 ml płynu



Spinal fluid
is collected
for testing



ocena prędkości wypływu; barwa płynu

badanie biochemiczne – podwyższony poziom białka oraz niski poziom glukozy ->

zajęcie oun przez npl

badanie cytologiczne; badanie FACS (białaczki, chłoniaki)

Nowotwory oun – etiologia

- promieniowanie jonizujące * (oponiaki, gwiazdziaki, mięsaki)
- środki chemiczne (pestycydy, herbicydy, nitrozaminy, PCV)
- pole elektromagnetyczne
- uraz okołoporodowy
- zakażenie HIV
- uwarunkowanie genetyczne

Nowotwory OUN



40 % PIERWOTNE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE OUN

- **GLEJAKI** 40% (GBM-56%, skąpodrzewiaki-9%, gwiazdki anaplastyczne – 8%)
- **OPONIAKI** 30%
- **GRUCZOLAKI PRZYSADKI** 15-20%
- **CHŁONIAKI** 5-7%
- **inne** : czaszkogardlaki, wyściółczaki, rdzeniaki, zarodczaki, mięsaki

Nowotwory OUN



60% PRZERZUTY NOWOTWOROWE

pojawiają się u ok 15% pacjentów z chorobą nowotworową

m OS 2,3-7,1 msc

- Rak płuca (30-70%) *
- FPI (5-13%)
- Inne: rak piersi, czerniaki, RCC, nowotwory jąder, rak jelita grubego

* Ok 10% pacjentów z SCLC wyjściowo rozsiew do mózgu; nast. 20-25% w dalszym przebiegu choroby

Uwarunkowanie genetyczne

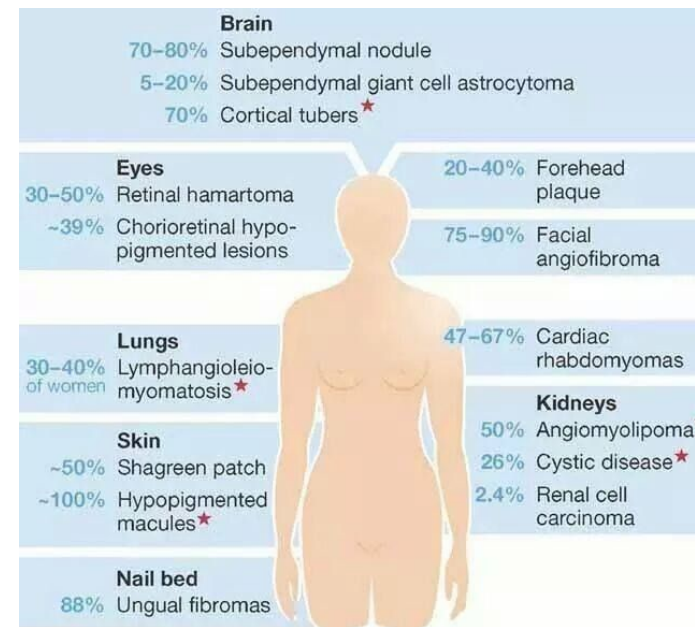
- Tuberous sclerosis
- NF1, NF2
- Turcot syndrome
- mutacje TP53
- mutacje Rb

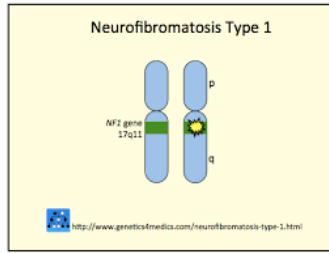
Tuberous sclerosis-stwardnienie guzowate

AD; wieloukładowe schorzenie; rozsiane guzy hamartomatyczne w różnych narządach (mózgu – gwiazdziak olbrzymiokomórkowy, skórze, m. sercowym, nerkach, wątrobie)

Mut. TSC1 – produkuje hamartynę

Mut. TSC2 – produkuje tuberynę

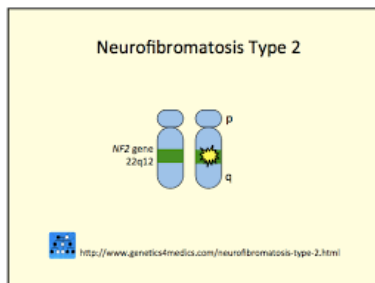




NF-1 Ch. Recklinghausena

- 1/4000, AD; chr 17
- zmiany skórne- cafe au lait
- nerwiakowłókniaki
- guki Lisha na tęczówce
- pobródzenia w okolicy pachowej, pachwinowej
- predyspozycja do rozwinięcia nowotworów złośliwych (MPNST, glejaki, włosowatokomórkowy gwiaździak skrzyżowania nn wzrokowego, pheochromocytoma, AML, GIST)





NF-2

- 1/40-50 000, AD; Chr 22
- nerwiakowłókniakowatość ośrodkowa - obustronny Schwannoma n VIII

Neurofibromatosis Type 2



Bilateral
Vestibular
Schwannoma

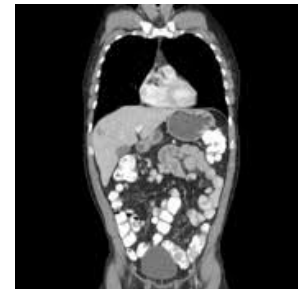
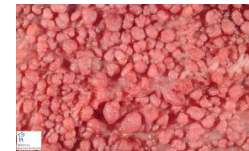
Meningiomas

Fibroma

- Typical age of onset from late teen to early 20's.
- Tumor don't transform into malignant form yet shows significant morbidity.

Zespół Turcota

- nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (medulloblastoma, wyściółczaki, gwiaździaki, GBM)
- zwiększone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego, raka tarczycy, raka nadnerczy
- zmiany skórne – cafe au lait, tłuszczaki, rak podstawnokomórkowy skóry



- Typ 1 – AR; mutacja genów naprawczych MLH1 (chr 3), PMS2 (chr 7)
- Typ 2 – AD; mutacja genu APC (chr 5) – związany z polipowatością rodzinną

Nowotwory ośn – glejaki

WHO G1

przeżycia >10 lat

- gwiaździaak włosowatokomórkowy (astrocytoma pilocyticum)
u dzieci i młodzieży; NF1

WHO G2

przeżycia 5-10 lat

- gwiaździaaki o wzroście rozlanym (włókienkowy, gemistocytarny, protoplazmatyczny, skąpodrzewiaki, glejaki mieszane)

Nowotwory ośn – glejaki

WHO G3

przeżycie 2-5 lat; m OS 36 msc

- glejak anaplastyczny
- skąpodrzewiak anaplastyczny

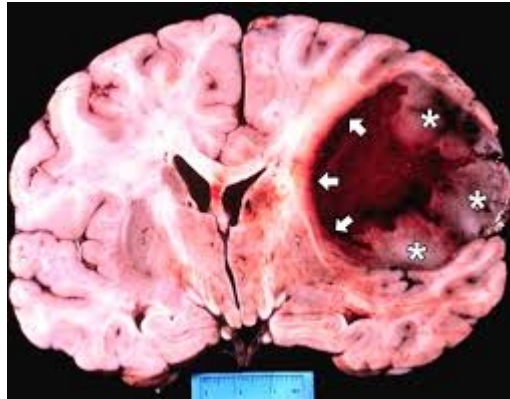
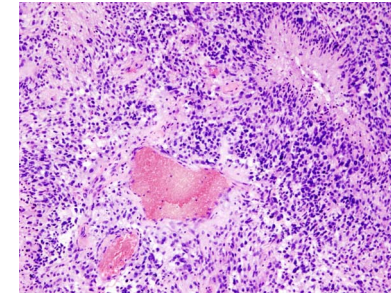
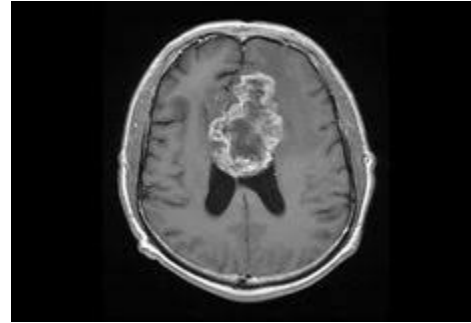
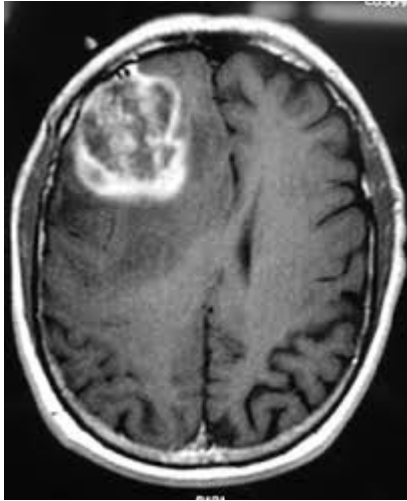
WHO G4

przeżycie <2 lat; m OS 9-12 msc

(po TMZ +RTH m OS 14msc); 1-2% przeżyć 5 l

- GBM

Glioblastoma multiforme



Prognostyczna i predykcyjna rola czynników molekularnych w glejakiach mózgu

- Del 1p/19q

Wolniejszy wzrost, dłuższy czas odpowiedzi na leczenie, można przewidzieć odpowiedź na leczenie oraz PFS

- Mutacja IDH1/IDH2

Częściej u młodych pacjentów, w glejakiach G2,G3 korzystny marker prognostyczny- poprawa OS

- Hipermetylacja MGMT (metylotransferaza O6 metyloguaniny DNA)

Glejaki G3 – rola prognostyczna

Glejaki G4 – rola predykcyjna



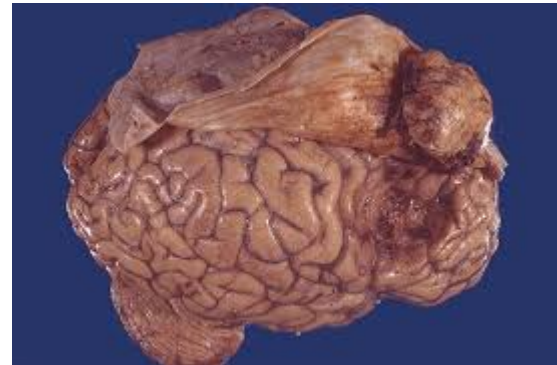
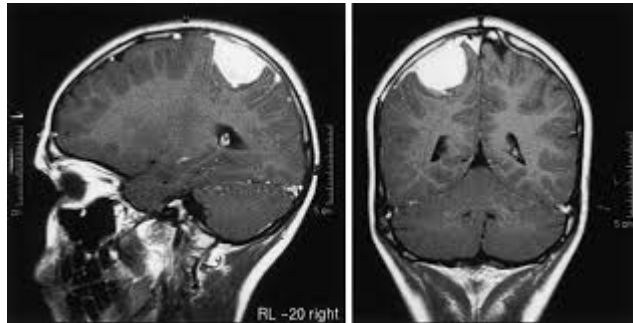
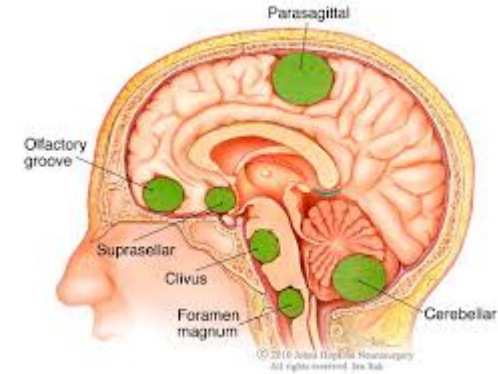
MGMT – enzym naprawy DNA przed działaniem leków alkilujących

Nadmierna aktywność - oporność na CHTH

Metylacja promotora MGMT powoduje wzrost wrażliwości na leki alkilujące

Nowotwory ośn – oponiaki

- oponiak łagodny
- oponiak atypowy (5-7%)
- oponiak anaplastyczny (1-3%)



Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego – gruczolaki przysadki

- PRL (22-73%)
- GH (15-20%)
- ACTH (5-10%)
- gruczolaki nieczynne hormonalnie (30-40%)

MEN 1 (nowotwór trzustki, pierwotna nadczynność przytarczyc, guz przedniego płata przysadki)

Pierwotne lub wtórne zajęcie OUN w przebiegu nowotworów układu chłonnego

- ALL
- LBL
- BL
- PMLBCL
- DLBCL

profilaktyka oun- Depocyte 50mg ith q 14d

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego

częstość występowania (3-5%) wzrasta w miarę wydłużania czasu przeżycia pacjentów z chorobą nowotworową

umiejscowienie

- podstawa mózgu
- grzbietowa powierzchnia rdzenia kręgowego
- ogon koński

przyczyny

- >70% pats - uogólniony proces npl
- 20% pats będących w okresie remisji
- 5-10% pats pierwszy objaw choroby nowotworowej

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego - patogeneza

- drogą krwi – splot żylny kręgowy, drogą krwi tętniczej
- bezpośrednio naciekanie przez ciągłość
- układowe przemieszczanie w przestrzeni okołonерwowej i okołonaczyniowej

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego - objawy

Objawy kliniczne

- wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego
- wodogłowie (zlepne zapalenie opon-upośledzony odpływ csf)
- neuropatia nn czaszkowych
- zespół ogona końskiego (L1-L2)- niemożność oddania moczu, niedowład wiotki kkd, objawy rozciągowy, zaburzenia czucia
- zespół stożka końcowego (S3-S5)- zaburzenia zwieraczy, rozszczepienne zaburzenia czucia

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego – objawy cd

- zaburzenia funkcji poznawczych
- upośledzony stan świadomości
- nudności, wymioty
- napady padaczkowe
- obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
- zaburzenia równowagi
- niedowładny kończyn
- objawy zbliżone do udaru niedokrwiennego
- zmieniony status mentalny

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczynówki mózgu i rdzenia kręgowego – objawy cd

- Objawy zajęcia rdzenia kręgowego
 - parestezje
 - zaburzenia czucia
 - sztywność karku
 - ból pleców
 - ból o charakterze korzonkowym
 - ogniskowe niedowłady
 -
- Objawy uszkodzenia nn. czaszkowych
 - podwójne widzenie
 - oczopląs
 - trudności w połykaniu
 - drętwienie twarzy
 - pogorszenie wzroku, słuchu
 - zaburzenia równowagi

Leczenie

Neurochirurgia

- szybkie ustąpienie objawów
- możliwość usunięcia zmian >4cm
- usunięcie ogniska nowotworowego – uzyskanie hp
- szybka redukcja GKS
- odbarczenie wodogłowia (VP shunt)

Leczenie

RADIOTERAPIA

mechanizm działania – uszkodzenie DNA

zmiany w unaczynieniu – RTH nasila apoptozę komórek śródbłonna, zaburza mikrokrazenie, indukuje odpowiedź kom T w stosunku do guza

system klasyfikacji wyróżniający podgrupy pacjentów przed radioterapią

stan sprawności Pacjenta
 wiek w chwili rozpoznania
 współistnienie przerzutów pozaczaskowych

Graded Prognostic Assessment (GPA)
 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

	Score		
	0	0.5	1.0
1 – Age	> 60	50–59	< 50
2 – KPS	< 70	70–80	90–100
3 -- Number of CNS metastases	> 3	2–3	1
4 -- Extracranial metastases	Present	--	None
GPA Score (Sum of the 4 scores above)	Median Survival (months)	Number of patients*	
0 – 1	2.6	143	
1.5 – 2.5	3.8	666	
3	6.9	168	
3.5 – 4	11	102	

KPS = Karnofsky Performance Status; CNS = central nervous system.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:510-4.

WBRT

30Gy/10 fr

- > 3 przerzutów

u pacjentów w złym stanie ogólnym nie powinno się stosować RTH – **nie przynosi efektu paliatywnego**

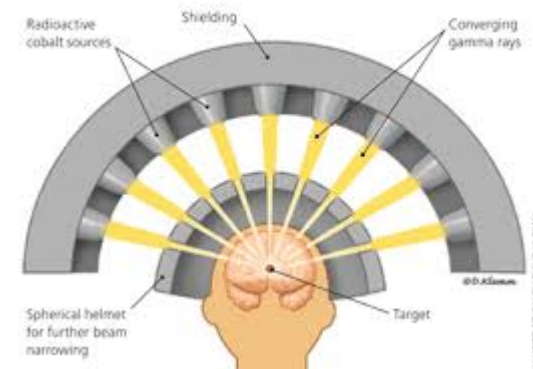
- do 3 przerzutów

WBRT dodana do leczenia SRCH lub leczenia chirurgicznego – **brak wpływu na przeżycie, poprawa wyleczalności miejscowej**

- pojedynczy przerzut –WBRT dodana do leczenia SRCH lub chirurgicznego - **wpływa na przeżycie ! (40 tyg vs 15 tyg)**

Radiochirurgia stereotaktyczna (SRS)

- do 3 zmian, których sumaryczna wlk < 4cm
- pacjenci w dobrym stanie ogólnym (PS 0/1)
- brak przerzutów odległych lub są one dobrze kontrolowane
- skuteczność wobec wszystkich typów pierwotnych nowotworów oon

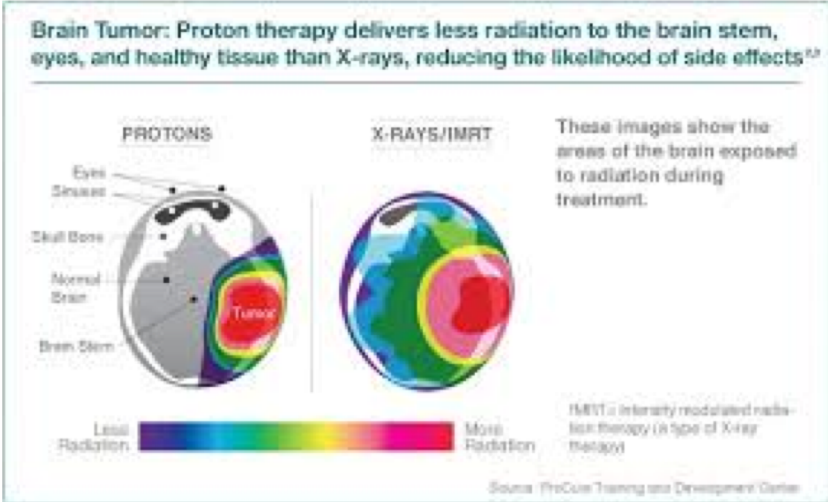
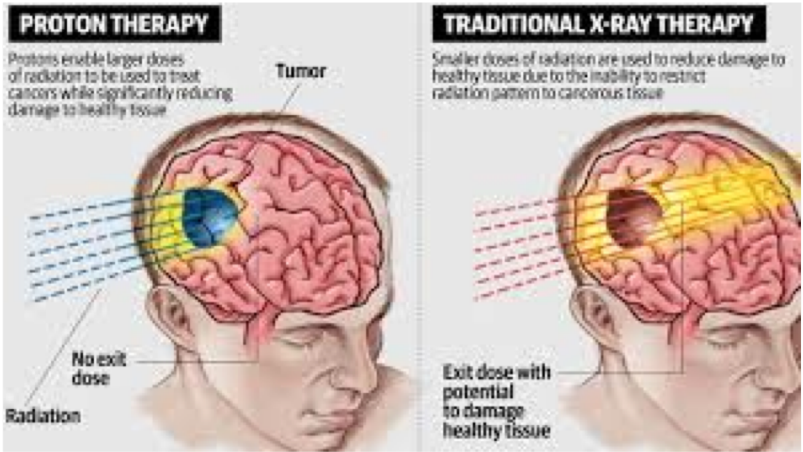


SRS – zalety

- możliwość leczenia ambulatoryjnego
- nie wymaga znieczulenia ogólnego
- metoda minimalnie inwazyjna
- możliwość leczenia kilku zmian jednocześnie
- możliwość leczenia małych zmian położonych w strukturach głęboko położonych lub ważnych życiowo okolic mózgu
- uniknięcie napromieniowania całego mózgowia
- szybki powrót do wyjściowej sprawności



Terapia protonowa



CHTH

kapecytabina; inhibitory EGFR; irinotekan

Terapia dokanałowa (cytarabina, Depocyte, MTX, ARA-C; *rituximab*, *trastuzumab*)

Leczenie wspomagające

- Leczenie przeciwobrzękowe - GKS
- Leczenie przeciwdrgawkowe
- Leczenie przeciwłękowe/przeciwdepresyjne
- Leczenie przeciwzakrzepowe > wysokie ryzyko VTE !
- Leczenie zakażeń oportunistycznych
- Rehabilitacja – sprawność