

# Gliomer hos voksne: primær ikkekirurgisk behandling

Overlæge Hans Skovgaard Poulsen

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Onkologisk Klinik,  
Strålebiologisk Laboratorium 6321

Hvert år får 900-1.000 patienter en primær hjernetumor, hvoraf ca. 50% er gliomer. De øvrige primære tumorer omfatter meningiomer (15-20%), medulloblastomer (1-2%), neurinomer (6-8%), hypofyseadenomer (6-8%) og andre (8-10%) [1].

Gliomer inddeles traditionelt i benigne og maligne gliomer, men i de seneste år har der været en tendens til at inddele dem i benigne lavgradsgliomer (WHO-grad I-II) og maligne højgradsgliomer (WHO-grad III-IV), der igen består af flere undertyper, bl.a. det anaplastiske astrocytom grad III og glioblastoma multifforme grad IV (Tabel 1). I det følgende vil sidstnævnte nomenklatur blive anvendt.

Man skelner mellem gliomer, der udgår fra astrocytter, oligodendrocytter og ependymoceller, idet de resulterende tumorer, gliomer, oligodendrogliomer og ependymomer har forskellig biologi, og patienterne skal behandles forskelligt.

Benigne tumorer har en tendens til at degenerere malignt, og der er beskrevet en del molekylære ændringer, der er karakteristisk for denne maligne transformation.

Bedst beskrevet er de to typer af glioblastoma multifforme. De novo-glioblastomer, der forekommer hos patienter uden tidligere anamnese med en benign tumor, overudtrykker bl.a. *epidermal growth factor* (EGF)-receptor/EGF-receptor type III-mutation, hvorimod sekundære glioblastomer, der opstår hos patienter med tidligere påvist benign tumor, ofte har p53-mutation og overudtryk af *platelet derived growth factor receptor* (PDGF)-receptor (Tabel 1). Ingen af disse ændringer influerer dog på den overordnede behandlingsstrategi [1].

De fleste gliomer opstår supratentorielt, bortset fra ependymomer, der ofte findes i fossa posterior eller i spinalkanalen.

Patienternes prognose er afhængig af følgende parametre: 1) patientrelaterede: alder og performancestatus (kliniske WHO-kriterier), 2) tumorrelaterede: tumortype og histologisk WHO-grad og 3) behandlingsrelaterede: kirurgisk radikalitet, strålebehandling og kemoterapi.

Kun patienter i god almentilstand (WHO-performance 0-2) behandles i livstidsforlængende øjemed, hvorimod patienter i en dårlig almentilstand enten ikke behandles overhovedet eller tilbydes palliativ behandling.

Bortset fra visse ependymomer vokser primære gliomer infiltrativt, og radikal kirurgi er ikke mulig. Behandlingen er derfor maksimal cytoreduktiv kirurgi efterfulgt af ikkekirurgisk behandling.

I artiklen beskrives de væsentlige baggrundsdata for den optimale primære behandling af voksne patienter med gliomer. I de tilfælde, hvor det er muligt, bygger gennemgangen på data, der er opnået i velgennemførte, klinisk kontrollerede fase III-studier.

For patienter med ependymomer eksisterer der ikke randomiserede fase III-studier med voksne, hvormed man kunne belyse optimal behandling, hvorfor disse tumorer kun er omtalt meget sporadisk.

## Lavgradsgliomer (WHO-grad I-II)

### Strålebehandling

Rationalet for primær strålebehandling er blevet undersøgt i flere randomiserede fase III-studier.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) og European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) har gennemført tre studier. I to studier sammenlignede man fokal behandling med forskellige doser, strækkende sig fra 64,8 Gy på 36 fraktioner over syv uger til 45 Gy på 24 fraktioner over fem uger. Der blev ikke fundet nogen forskel i progressionsfri overlevelse eller overlevelse [2-3]. I det tredje studium sammenlignede man strålebehandling umiddelbart efter primær kirurgi med strålebehandling ved progression efter kirurgi [4]. Man fandt, at den mediane progressionsfri overlevelse var kortere i den gruppe, der blev observeret, end i gruppen, der fik primær strålebehandling (3,4 år vs. 5,3 år). Men den mediane langtidsoverlevelse i de to grupper var ikke forskellig (7,2 år vs. 7,4 år). Man fandt ingen forskel i hyppigheden af malign transformation imellem de to grupper. Livskvalitetsmålinger blev ikke undersøgt, så det er fortsat usikkert, om tidlig progression er ensbetydende med en accelereret klinisk tilbagegang.

### Kemoterapi

Der findes ingen randomiserede data, der understøtter, at kemoterapi har nogen plads som primær behandling hos patienter med lavgradsgliomer. Men undersøgelser er på vej bl.a. i EORTC.

### Konklusion

1. Strålebehandling har en plads i behandlingen af lavgradsgliomer, men timingen er fortsat uklar.
2. Hvis patienterne skal strålebehandles, er en dosis på ca. 45

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Hyppighed og klinisk-patologisk karakteristik af patienter med primært gliom.

Tumortype	Gliomer, hyppighed, %	Oprindelsescelle og histologisk grad (WHO)	Kliniske karakteristika	Molekylære karakteristika
Glioblastoma multiforme	46	Astrocyt WHO-grad IV	De novo-tumorer Ældre patienter Ofte supratentoriel Primær behandling: kirurgi, strålebehandling og kemoterapi Sekundære tumorer Unge patienter Placering og behandling: se ovenstående	De novo-tumorer EGFR/EGFRvIII og MDM2 overekspression/amplifikation p16 og PTEN-mutation Sekundære tumorer PDGFR over ekspression LOH 19q og p53-mutation
Astrocytom	36	Astrocyt WHO-grad I Pilocytisk astrocytom WHO-grad II Fibrillær, gemistocytisk og protoplasmisk subtype WHO-grad III Anaplastisk astrocytom	Unge patienter Hele neuroaksen Sjælden Optræder hyppigere hos patienter med neurofibromatosis type 1 Primær behandling: kirurgi Ofte supratentoriel Primær behandling WHO-grad II: kirurgi WHO-grad III: kirurgi og fokal strålebehandling	WHO-grad I: ingen signifikante molekulære ændringer WHO-grad II & III: PDGFR over ekspression LOH 19q og p53-mutation RB-ændringer
Oligodendrogliom	9	Oligodendrocyt WHO-grad II: benignt oligodendrogliom WHO-grad III: anaplastisk oligodendrogliom	Ældre patienter Ofte supratentoriel Primær behandling WHO-grad II: kirurgi og fokal strålebehandling WHO-grad III: kirurgi og fokal strålebehandling	WHO-grad II: LOH 19q, 1p EGFR/PDGFR over ekspression LOH 9p og 10q LOH 19q, 1p EGFR/PDGFR over ekspression VEGF over ekspression
Ependymom	9	Ependymoceller i relation til ventrikler og spinalkanalen WHO-grad II: cellulær, papillær, <i>clear</i> celle og tancytiske subtyper WHO-grad III: anaplastisk ependymom	Ældre patienter Ofte fossa posterior og spinalkanalen Primær behandling: WHO-grad II: kirurgi WHO-grad III: kirurgi og kraniospinal strålebehandling	Ingen signifikante molekulære ændringer

EGFR: epidermal growth factor receptor; MDM2: MDM2-protein; PDGFR: platelet derived growth factor receptor; LOH: loss of heterozygosity; PTEN: MMAC1-tumor-suppressor; p53: tumorsuppressor; RB: retinoblastomprotein; VEGF: vascular endothelial growth factor.

Gy givet over fem uger lige så effektiv som en dosis på ca. 65 Gy givet over syv uger.

### Højgradsgliomer (WHO-grad III-IV)

#### Strålebehandling generelt

##### Dosis, target og timing

I ikke-randomiserede studier er der påvist en klar dosis-respons-effekt, hvad angår lokal tumorkontrol, og hvad angår overlevelse. Den optimale behandlingsdosis synes at være 59-60 Gy givet over 6-7 uger. I randomiserede studier har hverken højere doser, alternativ fraktionering eller brugen af stoffer, der ved andre tumorformer øger virkningen af strålebehandling, kunnet give anledning til øget lokal tumorkontrol og overlevelse [5-6].

Flere studier har påvist, at mere end 80-90% af tumorerne recidiverer in situ eller inden for 2-3 cm fra primærtumoren, hvad enten patienterne behandles med helhjernebestråling eller fokal bestråling. Derfor bestråler man hos de fleste det område, som er blevet udredt ved magnetisk resonans (MR)-skanning plus 2-3 centimeters margin [7]. Endvidere er det

vist, at strålebehandling skal gives umiddelbart efter kirurgi, idet ventetid nedsætter patientens chance for livstidsforlængelse.

#### Kemoterapi generelt

Et antal forskellige stoffer inducerer et klinisk relevant respons i mere end tre måneder. De omfatter nitrosureapræparater, alkylere stoffer, platinderivater og andre.

Kemoterapi kan enten gives før (neoadjuvant), under (konkomitant) eller efter (adjuvant) strålebehandling. Vedrørende neoadjuverende kemoterapi findes et antal fase II-studier, hvori man har belyst den neoadjuverende behandling, men resultaterne af igangværende randomiserede fase III-studier foreligger endnu ikke.

#### Tumorspecifik kemoterapi

##### Konkomitant og adjuverende kemoterapi til patienter med glioblastoma multiforme

Vedrørende patienter med glioblastoma multiforme foreligger der et randomiseret fase II-studium (110 patienter) og et ran-

domiseret fase III-studium (573 patienter) [8], der belyser effekten på progressionsfri overlevelse og total overlevelse. I begge studier anvendte man temozolomid, et alkylrende kemoterapeutikum. Patienterne blev behandlet med fokal strålebehandling, 60 Gy over seks uger kombineret med temozolomid efterfulgt af adjuverende temozolomid, i alt seks serier over seks måneder. Man fandt i begge studier, at den progressionsfri overlevelse samt etårs- og toårsoverlevelsen blev væsentligt forøget.

Fase III-studiet viste, at den progressionsfri overlevelse efter et år og to år var henholdsvis 26,9% og 10,7% i den patientgruppe, der fik kombinationsbehandling sammenlignet med henholdsvis 9,1% og 1,5% i gruppen, der blev behandlet med strålebehandling alene. Etårs- og toårsoverlevelsen var henholdsvis 61,1% og 26,5% i den første gruppe sammenlignet med 50,6% og 10,4% i den anden gruppe. Altså øges toårsoverlevelsen ca. med en faktor 3, hvis man behandler patienterne med strålebehandling samt konkomitant og adjuverende temozolomid [8].

I en undergruppe på 200 patienter undersøgte man, om aktiviteten af et enzym, O-6-methylguanin-DNA-methyltransferase (MGMT), som nedsætter aktiviteten af alkylrende stoffer, kunne anvendes som prædiktiv test for, hvilke patienter der skulle behandles med temozolomid. Man fandt, at toårsoverlevelsen hos patienter med lav MGMT-aktivitet var 46% og 13,8% hos patienter med høj MGMT-aktivitet. Selv om undersøgelsen i sit design ikke var planlagt mhp. at undersøge MGMT's prædiktive værdi, er det dog værd at bemærke, at der er en biologisk logisk korrelation mellem på den ene side det kliniske respons og på den anden side MGMT-aktivitet. Prospektive studier må afgøre, om en analyse af MGMT-aktivitet kan anvendes i daglig klinik.

I begge studier var den terapiinducerede toksicitet til at håndtere. Selvfølgelig var den hæmatologiske toksicitet mere udtalt i gruppen, der fik kemoterapi, men denne komplikation opstod sjældent og var aldrig fatal.

Der foreligger ikke randomiserede fase II- og fase III-undersøgelser, der belyser alternative kombinationer af kemoterapeutika og strålebehandling.

#### **Adjuverende kemoterapi til patienter med glioblastoma multiforme, anaplastisk astrocytom og anaplastisk oligodendrogliom**

I mange enkelte undersøgelser kunne man ikke finde nogen effekt. Men i en metaanalyse analyserede man effekten på basis af 24 publicerede eller upublicerede studier [9].

Et antal undersøgelser blev udelukket i den endelige analyse pga. konfunderende omstændigheder; to pga. forkert randomisering, en pga. samtidig brug af hyperbar ilt i kontrolgruppen, og syv faldt ud, fordi patientopfølgningen var ufuldstændig. I alt omfattede analysen 3.004 patienter, hvilket udgjorde 81% af de randomiserede højgradsgliomer. Alle patienter var blevet behandlet med nitrosureaholdig kemo-

terapi enten alene eller i kombination med andre kemoterapeutika.

Den absolutte overlevelsesgevinst ved adjuverende kemoterapi efter et år var 6% (40-46%) og efter to år 5% (15-20%). Stigningen i overlevelsen var uafhængig af andre kendte prognostiske parametre, bl.a. alder, almentilstand (performancestatus), histologisk grad og omfanget af cytoreduktiv kirurgi.

Anaplastiske oligodendrogliomer udgør en speciel under-type af højgradsgliomer. I mange fase II-undersøgelser er det vist, at de er meget stråle- og kemofølsomme. Ved recidivbehandling har man enten anvendt procarbazin, lomustin (CCNU) og vincristin (PCV) eller temozolomid. PCV er meget mere toksisk end sidstnævnte, hvorfor mange anvender temozolomid som førstevalg ved recidiv.

I et enkelt randomiseret fase III-studium, hvori der indgik 368 patienter [10], har EORTC undersøgt, om adjuverende PCV-behandling givet umiddelbart efter den primære strålebehandling signifikant øgede den progressionsfri overlevelse og den totale overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene. Den progressionsfri overlevelse blev signifikant forlænget, hvorimod femårsoverlevelsen var den samme i de to grupper.

#### **Konklusion**

Postoperativ strålebehandling har en definitiv plads i behandlingen af gliomer, og stråledosis bør være ca. 60 Gy givet over 6-7 uger.

Patienter med glioblastoma multiforme bør behandles med en kombination af temozolomid givet samtidig med strålebehandlingen efterfulgt af adjuverende temozolomid.

Patienter med glioblastoma multiforme og anaplastiske astrocytomer kan opnå en lille, men signifikant overlevelsesgevinst ved såvel strålebehandling som behandling med adjuverende nitrosureaholdig kemoterapi.

#### **Overordnet konklusion**

1. Patienter med lavgradsgliomer bør primært behandles med kirurgi. Supplerende strålebehandling har en plads, men hvornår den skal gives, er ikke klarlagt.
2. Patienter med glioblastoma multiforme skal efter cytoreduktiv kirurgi have strålebehandling suppleret med konkomitant og adjuverende temozolomid.
3. Patienter med anaplastiske astrocytomer skal behandles med postoperativ strålebehandling evt. suppleret med adjuverende nitrosureaholdig kemoterapi.
4. Patienter med anaplastiske oligodendrogliomer og ependymomer WHO-grad III bør formentlig kun have lokal behandling i form af kirurgi og strålebehandling.

Til trods for en intensiv forskning i mere aktive behandlingsregimener og til trods for, at disse behandlinger har betydet, at specielt patienter med glioblastoma multiforme kan for-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

vente en klinisk relevant livstidsforlængelse, går det fortsat skidt. Men måske er der lys forude? Viden om de biologiske processer, der betyder noget for den maligne fænotype, nærmest eksploderer i denne tid, og det skulle være mærkeligt, hvis ikke noget af denne viden kan tages i klinisk anvendelse, så flere patienter vil kunne overleve. Ikke mindst derfor bør indførelse af nye behandlinger baseres på klinisk relevante resultater, der er opnået på basis af veltilrettelagte, internationale, randomiserede fase III-studier, fordi de fleste institutioner og lande ikke alene har det nødvendige patientunderlag, der skal til for at gennemføre undersøgelser med den nødvendige styrke.

Korrespondance: *Hans Skovgaard Poulsen*, Strålebiologisk Laboratorium, 6321, Onkologisk Klinik, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: [hans.skovgaard.poulsen@rh.hosp.dk](mailto:hans.skovgaard.poulsen@rh.hosp.dk)

Antaget: 6. april 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste fås ved henvendelse til forfatteren.

**Litteratur**

1. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. I: Kleihues P, Cavenee WK, red. World Health Organization. Classification of Tumours. Lyon: IARCPress, 2000:9-81.
2. Karim ABMF, Maat B, Hatelvoll R et al. A randomized trial on dose response in radiation therapy of low grade glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:549-56.
3. Pignatti F, van den Bent MJ, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076-84.
4. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985-90.
5. Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine and vincristine with or without BudR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1147-52.
6. Prados MD, Wara WM, Sneed PK et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with Glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:71-7.
7. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adult: a systemic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259-73.
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *New Engl J Med* 2005;352:987-96.
9. Stewart LA. Chemotherapy in adult high grade glioma: a systematic review of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011-8.
10. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine improves progressionfree survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Cancer Research and Treatment of Cancer Phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715-22.

## Elektivt sectio-team – en organisatorisk nyskabelse

Reservelæge Anne Lene Bülow-Lehnsby,  
reservelæge Lene Grønbeck, overlæge Lone Krebs &  
overlæge Jens Langhoff-Roos

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Obstetrisk Klinik, og  
H:S Hvidovre Hospital, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling

**Resume**

**Introduktion:** Den stigende hyppighed af forløsning ved kejsersnit medfører en øget operationsaktivitet og en øget belastning på barselsgangene. I 2002 besluttede man på Rigshospitalet at undersøge muligheden for at optimere samarbejdet mellem faggrupperne, opløse adskillelsen af fagområder og herved samle flere planlagte kejsersnit på en og samme dag – elektivt sectio-team (EST). I 2003 blev en lignende struktur indført på Hvidovre Hospital. I denne artikel beskrives processen ved etablering af EST og de organisatoriske konsekvenser heraf. Endvidere præsenteres brugernes vurdering af den organisatoriske nyskabelse.

**Materiale og metoder:** Der blev lavet en journalgennemgang af alle kejsersnit foretaget ved elektivt sectio-team i 2004 på Rigshospitalet og Hvidovre Hospital. Brugertilfredsheden blev undersøgt ved hjælp af spørgeskemaer til alle kvinder, som blev opereret af teamet i en tomånedersperiode.

**Resultater:** De fleste (60,5%) kunne udskrives som planlagt efter to døgn. Ved spørgeskemaundersøgelsen fandt vi stor tilfredshed blandt kvinderne.

**Konklusion:** Ved indførelse af elektivt sectio-team har vi opnået en effektiv afvikling af planlagte kejsersnit, en høj tilfredshed blandt kvinderne og en god læringsværdi for de uddannelsessøgende.

Der har været en stigende hyppighed af forløsning ved kejsersnit. Andelen af danske kvinder, som føder ved kejsersnit, er i de seneste ti år steget fra 15% i 1995 til 21% i 2005 [1]. Halvdelen (45%) af kejsersnittene er planlagte, dvs. besluttet mere end otte timer før de bliver udført [2]. Den stigende hyppighed af kejsersnit medfører en øget operationsaktivitet og en øget belastning på barselsgangene. Tidligere var det almindeligt, at de fødende var indlagt i længere tid efter et kejsersnit end efter en vaginal fødsel. Undersøgelser har imidlertid vist, at accelererede forløb med fordel kunne tilbydes til kvinder, der har født ved kejsersnit [3]. Det er derfor nærliggende at undersøge, om omsorgen for denne patientgruppe kan organiseres på en mere hensigtsmæssig måde, så den øgede kejsersnitfre-