

KORRESPONDANCE: Nicolai Haase, Intensiv Terapiklinik 4131, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9 DK- 2100 København Ø. E-mail: nicolai.haase@regionh.com

ANTAGET: 18. maj 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Perner A, Heslet L. Sepsisincidens og dødelighed. Ugeskr Læger 2004;166:3511.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
3. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. Intensive Care Med 2006;32:799-807.
4. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. Ann Emerg Med 2007;49:88-98.
5. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD000567.
6. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008;358:125-39.
7. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. Crit Care Med 2006;34:2224-7.
8. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K et al. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. Intensive Care Med 2005;31:1066-71.
9. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? Anesth Analg 2004;98:461-8.
10. Peake S, Webb S, Delaney A. Early goal-directed therapy of septic shock: we honestly remain sceptical. Crit Care Med 2007;35:994-5.
11. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 1994;330:1717-22.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
13. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA et al. A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. Chest 2005;127:1729-43.
14. Micek ST, Roubinian N, Heuring T et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. Crit Care Med 2006;34:2707-13.
15. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Crit Care Med 2007;35:1105-12.
16. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. Intensive Care Med 2004;30:1572-8.
17. Russell JA, Walley KR, Singer J et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358:877-87.
18. Pinto BB, Rehberg S, Ertmer C et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:168-77.
19. Trzeciak S, Ismail C, Dellinger RP et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: The central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. Acad Emerg Med 2008;15:399-413.
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996;22:707-10.

Kemoterapi-imprægnerede »wafers« i behandlingen af maligne gliomer i hjernen

Gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Michael Kosteljanetz & overlæge Hans Skovgaard Poulsen

EVIDENSBASERET MEDICIN

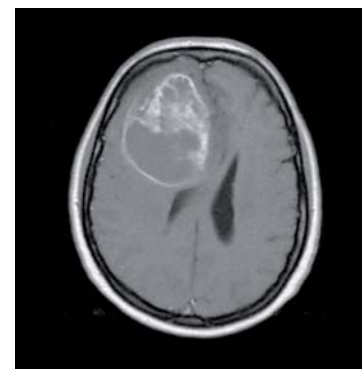
Rigshospitalet,
Neurokirurgisk Afdeling
NK 2092 og
Strålebiologisk
Laboratorium Afsnit 6321

Gliomer er tumorer i hjernen og rygmærven, som udgår fra centralnervesystemets (CNS) støttevæv, glia. Ifølge WHO [1] klassificeres disse tumorer i fire grader, hvor grad 3 og 4 betegnes højgrads = maligne (**Figur 1**). Grad 4 kaldes også glioblastoma multiforme (GBM), grad 3 kaldes anaplastiske gliomer, som igen findes i undertyper bl.a. anaplastiske astrocytomer og anaplastiske oligodendrogliomer. Gliomerne er de hyppigste blandt de primære hjerne-tumorer (med ca. 5-600 pr. år i Danmark). De udgør hovedparten af de såkaldt neuroepitelliale tumorer, som udgør ca. 40% af alle primære hjernetumorer (som omfatter bl.a. meningeomer og hypofysetumorer) [2]. De maligne udgør ca. halvdelen til trettedele af disse, og de er forbundet med en notorisk dårlig prognose. Den mediane overlevelse er omkring 14-15 måneder for GBM, noget længere for grad 3. Indtil for nylig var den gængse behandling af maligne gliomer kirurgi efterfulgt af fokal strålebehandling. Gliomer er ikke velafgrænsede, men vokser infiltrativt i hjernen, og når de er maligne, findes maligne

celler i stor afstand fra selve tumoren, sågar i den modsatte hjernehemisfære [3]. Fokal behandling er derfor aldrig tilstrækkelig, hvorfor behandling med systemisk virkende medicin som kemoterapi er aktuell. Der er dog påvist en sammenhæng mellem ra-

FIGUR 1

Malignt gliom, som indtager det meste af højre frontallap i hjernen.



dikalitet ved operation og prognose [4]. Man har i flere studier påvist en omend moderat effekt i størrelsesordenen af en median livsforlængelse på to måneder af systemisk kemoterapi i behandlingen af maligne gliomer [5, 6]. Standardbehandlingen i Danmark og flere andre lande er hos patienter med GBM det såkaldte Stuppre regime, hvor kemoterapi (temozolomid) gives »konkomitant« (= samtidigt) med strålebehandlingen efterfulgt af seks serier adjuverende temozolomid [7, 8].

COCHRANE-REVIEW

Wafers er oblater, i hvilke et kemoterapeutikum (i dette tilfælde 7,7 mg carmustin pr. *wafer*) er imprægneret i en bionedbrydelig polymeroblat, som implanteres i varierende antal i operationskaviteten efter fjernelse af tumor og herfra afgives over et par uger. Teoretisk skulle dette reducere de systemiske bivirkninger og øge den mængde af kemoterapeutikum, som afgives til eventuel resttumor. Sammenlignet med antallet af undersøgelser, hvor diverse systemiske kemoterapeutikas virkning er undersøgt, er antallet af undersøgelser af fokalt appliceret kemoterapi meget beskedent. I Cochrane-review'et har man fundet tre kliniske randomiserede undersøgelser, heraf to hvor behandlingen blev givet som led i den primære behandling af hjernetumor, og en undersøgelse, hvor det blev givet for recidiv af sygdommen (i det følgende refereres til undersøgelse, men litteraturhenvisningen findes kun i Cochrane-review'et). Behandlingen anvendes os bekendt ikke i Danmark.

HOVEDRESULTAT

I to randomiserede placebokontrollerede multicenterundersøgelser indgik samlet 272 patienter, som fik implanteret Carmustin *wafers* (Gliadel) efter kirurgisk fjernelse af tumor. Alle patienter fik rutinemæssigt postoperativ strålebehandling, men ikke adjuverende kemoterapi. Reoperation fandt sted, når det skønnedes nødvendigt. Der sås samlet en øgning af den mediane overlevelse med 2,5 måneder til 14 måneder i forhold til placebo og i den største og nyeste af undersøgelserne en treårs overlevelse på ca. 9%. Der var ikke forskel i forekomsten af komplikationer/bivirkninger i de to behandlingsgrupper, men kvaliteten af rapportering af bivirkninger var ikke optimal. I den nyeste undersøgelse (*Westphal et al*) fandtes en øget hyppighed af siven af cerebrospinalvæske fra operationssåret i behandlingsgruppen, men ikke sårhelingsproblemer! I den anden undersøgelse (*Valtonen et al*) fandtes en total hyppighed af *adverse events* på 75% i behandlingsgruppen og 56% i placebogruppen. Det er dels en usædvanlig stor hyppighed af komplikationer, og dels udgør neurologiske udfald



FAKTABOKS

Maligne gliomer er blandt de hyppigste og mest maligne hjerne-tumorer og har – pga. deres lokalisation i hjernen – fundamental indflydelse på patienternes intellekt, personlighed og førlighed. Standardbehandlingen er operation med så radikal fjernelse af tumor som muligt efterfulgt af kemoterapi og strålebehandling, som gives konkomitant. Kemoterapi kan gives som *wafers*, oblater, som efterlades i operationskaviteten. Effekten synes at være på højde med systemisk kemoterapi. Prognosen for disse svulster har ikke ændret sig radikalt i årtier, så der er stort behov for nye behandlingsmodaliteter.

og epileptiske anfald et usædvanligt stort antal. Der er dog, så vidt vi kan vurdere, ikke kun tale om de postoperative komplikationer. Forskellen var ikke signifikant.

I den eneste undersøgelse, som Cochrane-review'erne fandt, vedrørende behandling af recidiv (*Brem et al*), fandtes ingen forskel i de to grupper (+/- *wafer*).

KOMMENTARER TIL COCHRANE-REVIEWET

Det er en begrænsning, at der kun er fundet så få valide undersøgelser, men årsagen er, at undersøgelser af kirurgisk behandling er sjældnere end undersøgelser af medicinsk behandling formentlig pga. manglende økonomiske interesser i førstnævnte.

Der er flere væsentlige problemer, når man skal sammenligne denne type undersøgelser:

1) Der sker ofte en uheldig sammenblanding af patienter med henholdsvis grad 3- og grad 4-tumorer. Dette har indflydelse på resultaterne, da grad 3 har en bedre prognose. I de to nævnte undersøgelser var der dels en forskel i fordelingen af grad 3 og 4 i de to behandlingsarme i det ene studium og dels en forskel på forholdet mellem grad 3 og grad 4 i de to undersøgelser. Det første giver en bias, der i dette tilfælde er til fordel for behandlingsgruppen. Det sidste giver dels problemer med at sammenligne undersøgelserne, men rejser også spørgsmål om validiteten af den patologiske vurdering. Hyppigheden af grad 3-tumorer i behandlingsarmene varierede fra 0 til 31%. Der er varierende angivelser i litteraturen om forholdet grad 3/grad 4, men det angives normalt i størrelsesordenen en til fem [2]. Endvidere kan den forskellige hyppighed af oligodendrogliale tumorer i de to undersøgelser spille en rolle, da disse anses for at have en bedre prognose end deres astrocytære variant.

2) Som nævnt oven for er graden af fjernelse af tumor en vigtig variabel for prognosen [4]. Det har derfor betydning for udkommet, hvorledes radika-



ABSTRACT

Chemotherapeutic wafers for high grade glioma

Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K

This is a Cochrane review abstract and plain language summary, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration, currently published in The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 3, Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd.. The full text of the review is available in The Cochrane Library (ISSN 1464-780X).

This record should be cited as: Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapeutic wafers for high grade glioma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD007294. DOI: 10.1002/14651858.CD007294

This version first published online: July 16 2008

Last assessed as up-to-date: July 31 2008

BACKGROUND

Standard treatment for high grade glioma (HGG) usually entails biopsy or surgical resection where possible followed by radiotherapy. Systemic chemotherapy is usually only given in selected cases and its use is often limited by side effects. Implanting wafers impregnated with chemotherapy agents into the resection cavity represents a novel means of delivering drugs to the central nervous system with fewer side effects. It is not clear how effective this modality is or whether it should be recommended as part of standard care for HGG.

OBJECTIVES

To assess whether chemotherapeutic wafers have any advantage over conventional therapy for HGG.

SEARCH STRATEGY

The following databases were searched: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Issue 2, 2007, MEDLINE, EMBASE, SCIENCE CITATION INDEX, Phys-

ician Data Query and the meta-Register of Controlled Trials. Reference lists of all identified studies were searched. The Journal of Neuro-Oncology was hand searched from 1999 to 2007, including all conference abstracts. Neuro-oncologists were contacted regarding ongoing and unpublished trials.

SELECTION CRITERIA

Patients included those of all ages with a presumed diagnosis of malignant glioma from clinical examination and radiology. Interventions included insertion of chemotherapeutic wafers to the resection cavity at either primary surgery or for recurrent disease. Included studies had to be randomised controlled trials (RCTs).

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Quality assessment and data extraction were undertaken by two review authors. Outcome measures included survival, time to progression, quality of life (QOL) and adverse events.

MAIN RESULTS

In primary disease two RCTs assessing the effect of carmustine impregnated wafers (Gliadel) and enrolling a total of 272 participants were identified. Survival was increased (hazard ratio (HR) 0.65 confidence interval (CI) 0.48 to 0.86 $p = 0.003$). In recurrent disease a single RCT was included assessing the effect of Gliadel and enrolling 222 participants. It did not demonstrate a significant survival increase (HR 0.83 CI 0.62 to 1.10 $p = 0.2$). There was no suitable data for time to progression or QOL. Adverse events were not more common in either arm, and were presented in a descriptive fashion.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Gliadel results in a prolongation of survival without an increased incidence of adverse events when used as primary therapy. There is no evidence of enhanced progression free survival or QOL. In recurrent disease, Gliadel does not appear to confer any added benefit. These findings are based on the results of three RCTs with approximately 500 patients in total.

liteten har været i de to behandlingsarme. Kun i *Westphals* undersøgelser er graden af radikalitet dokumenteret ved en tidlig postoperativ magnetisk resonans (MR)-skanning, som – lige bortset fra intraoperativ MR – er den eneste sikre dokumentation af radikalitet, idet kirurgens skøn er behæftet med stor fejlmargen. I *Westphals* arbejde angives, at ca. 90% af tumor er fjernet (ingen forskel på de to grupper), hvilket må anses for at være en usædvanlig høj grad af radikalitet. Ydermere kan man teoretisere over, hvilken forskel det har i virkningen af en appliceret wafer, om den skal virke på en tumorfri hjerneoverflade eller på en flade af tumorrest.

3) I undersøgelserne er det primære endepunkt overlevelse, og her er fundet en forskel. Der var mangelfulde data til at belyse sekundære endepunkter som progressionsfri overlevelse og livskvaliteten og som tidligere nævnt eventuelle bivirkninger. Tolkningen af resultaterne er således baseret på begrænsede endepunkter, i det væsentligste overlevelse.

4) Endelig bemærkes det, at stråledosis i *Valto-nens* mindre arbejde må anses for suboptimal (54 Gy).

KLINISKE OG VIDENSKABELIGE PERSPEKTIVER

Efter forfatternes mening viser de foreliggende videnskabelige undersøgelser med en række forbehold, en virkning af kemoterapi-inprægnerede *wafers*. Virkningen er af samme størrelsesorden som virkningen af systemisk kemoterapi og muligvis med færre og mindre alvorligere bivirkninger. Om resultaterne adskiller sig fra den aktuelt mest anvendte behandling for GBM, som senest har meddelt to- og femårs overlevelse på henholdsvis 27,2% og 9,8% [9] kan ikke afgøres på det foreliggende grundlag. Hvis bivirkningsprofilen er bedre for *wafer*-behandlingen og omkostningsniveauet det samme som for systemisk kemoterapi, kunne *wafer*-behandlingen erstatte eller – måske bedre – supplere den systemiske behandling, idet det kunne tænkes, at kombination af den tidligt og den sent virkende og af den mere lokale og den generelle behandling samt de forskellige bivirkningsprofiler, kunne være en fordel. Man skal dog holde sig for øje, at effekten – hvad enten der er tale om den ene eller den anden form for kemoterapi – er marginal, godt nok med en for den enkelte patient relativ

livsforlængelse i størrelsesordenen 20%, men absolut kun et par måneders ekstra overlevelse.

Vi vil dog ikke anbefale yderligere undersøgelser i øjeblikket, da nyere behandlingsprincipper er på vej, hvor kemoterapi måske er ved at blive afløst af mere specifikt virkende midler, som virker på forskellige led i de kæder, som fører til dannelsen og vækst af kræftceller [10].

KORRESPONDANCE: Michael Kosteljanetz, Neurokirurgisk Afdeling NK 2092, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: michael.kosteljanetz@rh.regionh.dk

ANTAGET: 15. juli 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al (eds): WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon:WHO press. International Agency for Research on Cancer, 2007.
2. Primary brain tumors in the United States. Central Brain Tumor Registry of The United States, 2007-2008.
3. Demuth T, Brens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neuro-Oncol* 2004;70:217-28.
4. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008;62:753-64.
5. Spiegel BRM, Esraillan E, Laine L et al. Clinical impact of adjuvant chemotherapy in glioblastoma multiforme. A meta-analysis. *CNS Drugs* 2007;21:775-87.
6. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011-8.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent M et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolamide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
8. Poulsen HS. Gliomer hos voksne: Primær ikke-kirurgisk behandling. *Ugeskr Læger* 2006;168:4082-5.
9. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-years analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 2009;10:459-66.
10. Poulsen HS, Grunnet K, Sørensen M et al. Bevacizumab plus Irinotecan in the treatment of patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol* 2009;48:52-8.

Fra hæmatom til sarkom

Reservelæge Tania Podlaska Mariager, 1. reservelæge Marianne Nygaard & overlæge Mostafa Benyahia

Sarkomer er en heterogen gruppe af mesenkymale neoplasmer, som inddeles i bløddelssarkomer og primære ossøse tumorer [1]. Bløddelssarkomerne klassificeres histopatologisk ud fra det væv, tumoren mikroskopisk ligner [1]. Ætiologien er ukendt [1, 2]. Der diagnosticeres cirka 160 nye tilfælde i Danmark om året, hvilket svarer til 0,5% af alle kræftsygdomme [3]. Sarkomer er hyppigst lokaliseret på under- og overekstremiteterne med henholdsvis 40% og 20%, de resterende 40% er fordelt abdominalt, på thorax, hoved og hals [4]. Sarkomer metastaserer overvejende hæmatogent til lungerne, sjældent lymfogen [1, 2, 4]. I alt 45% forekommer hos personer mellem 15 og 55 år og 40% hos ældre [2].

På ekstremiteterne debuterer tumor oftest med smerter eller en asymptomatisk udfyldning, hvorfor den ikke sjældent tolkes som muskelskade, dyb vентrombose (DVT) eller Bakers cyste [5]. Diagnose og relevant behandling er derfor ofte forsinket.

SYGEHISTORIER

I. En 45-årig mand, der var kendt med type 2-diabetes, henvendte sig til egen læge på grund af hævelse posterolateralt på højre femur to måneder efter et mindre fald. Inicialt var patientens funktionsniveau upåvirket, og han var smertefri. Grundet en begyndende smerteproblematik blev han henvist til fysioterapi og opstartet i behandling med non-steroide

antiinflammatoriske stoffer (NSAID). Efter yderligere to måneder var hævelsen uændret, og patienten sygemeldtes på grund af smerter. Han blev henvist til ambulans ortopædkirurgisk vurdering med fem ugers ventetid. Tiltagende smerter fik patienten til at søge skadestue, hvor opioid smertebehandling var uden effekt. Efter fire måneders forløb blev patienten indlagt akut på Medicinsk Afdeling under diagnosen dysreguleret diabetes med kvalme, anæmi, vægttab og febrilia samt spændt smertefuldt højre lår.

Paraklinisk: Hæmoglobin (HGB) 5,6 mmol/l, leukocytter 15,8 mia/l, C-reaktivt protein (CRP) > 270 (0-10) mg/l, glukose 12,3, glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) 11,0. Akut ultralydsskanning (UL) af højre femur viste et 10 × 10 × 20 cm intramuskulært hæmatom under organisering. Ved primær kirurgisk intervention på mistanke om absces fandtes en stor subfacial tumor. Røntgen af thorax viste et metastasesuspekt rundinfiltrat på højre lunge. Computertomografi viste metastaser til lunger og mediastinum. Helkrops-positronemissionstomografi viste tumorprocess posterior på højre femur og bekræftede rundinfiltrat på lunge. På magnetisk resonans (MR)-skanning observeredes en intramuskulær tumor på 11 × 13 × 20 cm, som medinddrog hele bagerste muskelgruppe med nekrotiske områder, der var suspekte for malignitet (**Figur 1**). Patienten blev overflyttet til kirurgisk excision og efterfølgende kemoterapi. Den hi-

KASUISTIK

Glostrup Hospital, Ortopædkirurgisk Afdeling, og Holbæk Sygehus, Ortopædkirurgisk Afdeling