

5-aminolevulinsyre-fluorescens-vejledt resektion af maligne gliomer er en ny behandlingsmodalitet

Søren Cortnum & Rene Laursen

OVERSIGTSARTIKEL

Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital, Aalborg Sygehus Syd

RESUMÉ

5-aminolevulinsyre (ALA) er et forstadium til hæmoglobin, som fører til syntese af porfyriner i maligne gliomer, der herefter fremtræder med rødlig fluorescens under blå lys. I litteraturen ser vi, at der foreligger klasse Ib-evidens for, at 5-ALA-vejledt kirurgi markant øger radikaliteten ved kirurgi og er årsag til en markant forbedring i seks måneders progressionsfri overlevelse, samt at der nu foreligger klasse II-evidens, som bekræfter værdien af maksimal cytoreduktiv kirurgi. Endvidere foreligger der klasse II-evidens, som tyder på, at der findes en synergistisk effekt mellem maksimal resektion og radiokemoterapi.

På Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus Syd, har man som de første i landet indført fluorescensvejledt resektion af maligne intrakranielle gliomer. Artiklens formål er at bibringe et overblik over emnet og den forhåndenværende litteratur om denne nye behandling.

Maligne gliomer er diffust infiltrerende tumorer, som trods både kirurgi, strålebehandling og kemoterapi fortsat er forbundet med en dårlig prognose.

Værdien af cytoreduktiv kirurgi har gennem længere tid været omdiskuteret, men i de senere år har der været voksende evidens for værdien af denne indsats. Den forhåndenværende evidens tyder på, at maksimal cytoreduktiv kirurgi i sig selv giver en øget overlevelse og samtidig potenserer effekten af den adjuverende onkologiske behandling [1-5]. Det er derfor målet så vidt muligt at fjerne alt synligt tumorvæv, hvilket i praksis vil sige det, som fremtræder kontrastopladende på en magnetisk resonans (MR)-skanning.

Den kirurgiske resektion vanskeliggøres af, at det peroperativt kan være vanskeligt at skelne mellem tumorvæv og det omkringliggende hjernevæv uden tumorindvækst – især i randzonen af tumoren. Samtidig skal der naturligvis tages behørigt hensyn til de elokvente områder i hjernen. Dette tydeliggøres af, at man i tidligere studier har påvist, at komplet fjernelse af alt kontrastopladende væv kun opnås hos mindre end 30% af de opererede patienter [6-8]. I en nyligt publiceret rapport fra Dansk Neuro Onkologisk Register har man påvist, at det samme gør sig gældende på alle danske neurokirurgiske afdelinger [9].

5-AMINOLEVULINSYRE

5-aminolevulinsyre (ALA) er et forstadium til hæmoglobin. 5-ALA fører til syntese og ophobning af fluorescerende porfyriner i forskellige epiteler og flere slags cancervæv. 5-ALA metaboliseres via en række enzymatiske reaktioner til protoporfyrin IX, som fremtræder med kraftig rød fluorescens under blå lys. Det er påvist, at 5-ALA giver fluorescens i maligne gliomer (WHO-grad 3 og 4), men ikke i lavgradsgliomer og metastaser [10-12].

Der er således tale om en specifik intratumoral syntese af det fluorescerende agens i modsætning til andre fluorescerende stoffer, der har været undersøgt til dette formål, f.eks. fluorescein, der siver ind i maligne gliomer og det omgivende væv på grund af defekt blod-hjernebarriere i relation til tumoren [13]. Stoffer som fluorescein giver således en mere uspecifik farvning af tumoren. 5-ALA gives peroralt 2-4 timer præoperativt. Under operationen benyttes et modificeret operationsmikroskop med blåfilter, hvor der kan skiftes mellem konventionelt hvidt lys og blå lys (bølgelængde på 440 nm) (Figur 1 A + B). Operationsstuen mørklægges, når feltet inspiceres under blå belysning, således at det fluorescerende væv fremstår mere tydeligt.

LITTERATURSOGNING

Litteratursøgning skete via PubMed med en Mesh-søgning med søgeordene *5 ALA AND malignant glioma*. Fase 1- og 2-studier blev ikke medtaget. Ligeledes blev sygehistorier fravalgt. Artiklerne blev i øvrigt udvalgt efter relevans, således at kun artikler om brugen af 5-ALA til primær resektion af maligne gliomer indgik i gennemgangen. Der forelå ingen Cochranereview på området. Søgningen blev afsluttet i november 2010.

EVIDENS FOR ANVENDELSE AF 5-AMINOLEVULINSYRE

Det væsentligste studie på området er publiceret i 2006 af *Stummer et al* [14]. Der er tale om et randomiseret, kontrolleret multicenterstudie. Patienter i aldersgruppen 18-72 år med nydiagnosticeret malignt gliom blev inkluderet i studiet. Det blev forudsat i protokollen, at billeddiagnostikken var entydig, og at der på MR-skanningen kunne ses kraftig, uregelmæssig randopladning og central nekrose.

Kun patienter, hvis tumorer skønnedes at være tilgængelige for makroradikal operation, blev inkluderet i studiet (operatørens afgørelse).

Patienterne blev randomiseret til enten 20 mg 5-ALA/kg kropsvægt til fluorescensvejledt resektion ($n = 139$) eller til konventionel mikrokirurgi under hvidt lys ($n = 131$). Alle patienter fik opfølgende stråleterapi med 60 Gy mod læsionen og mætning af den peritumorale zone med 20 Gy. Ifølge studieprotokollen fik patienterne ikke kemoterapi, medmindre der var tale om tumorhistologi med kendt følsomhed for kemoterapi, såsom anaplastiske oligodendrogliomer. Ved tegn på tumorprogression var der dog ikke længere restriktioner for den efterfølgende behandling.

Det er i denne sammenhæng væsentligt at være opmærksom på, at gældende praksis er ændret efter publikationen af European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor (EORTC)-studiet af *Stupp et al* [3], således at det nu er almindelig praksis at give konkomitant/adjuverende temozolomid sideløbende med strålebehandlingen.

Studiets primære slutpunkter omfattede andelen af patienter, der havde histologisk verificeret malignt gliom uden tegn til resttumor ved tidlig postoperativ kontrol-MR-skanning og seks måneders progressionsfri overlevelse. Sekundære slutpunkter omfattede volumen af resttumor set på en postoperativ MR-skanning, sammenlagt overlevelse, postoperative neurologiske udfald og toksisk effekt af det anvendte stof.

Der blev foretaget tidlig postoperativ kontrol-MR-skanning inden for 72 timer med T1-vægtede sekvenser med og uden kontrast i tre plan samt rutine-T2-vægtede sekvenser. Herudover blev der foretaget opfølgende MR-skanning hver tredje måned. Billederne blev beskrevet af to neuroradiologer, som var blinde i forhold til studiegrupperne. Protokollen krævede enighed blandt de to neuroradiologer.

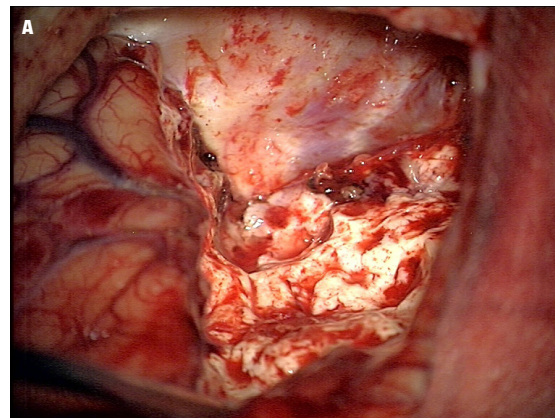
I 5-ALA-gruppen fik 90 ud af 139 patienter, svarende til 61%, foretaget komplet resektion af tumoren. I hvidt lys-gruppen fik 47 ud af 131 patienter, svarende til 36%, foretaget komplet resektion. Dette svarer til en forskel på 29% imellem grupperne med 95% konfidens-interval på 17-40% og med en p -værdi på mindre end 0,0001 – altså statistisk signifikante resultater. De to grupper var sammenlignelige med hensyn til patienternes alder, præoperativ Karnofskys *performance*-score og tumorens lokalisering. Man bemærker, at der også i hvidt lys-gruppen var en relativt høj andel af patienterne (36%), som fik foretaget en komplet resektion, hvilket er en noget større andel end i flere tidligere studier [9-11]. Forklaringen på dette må antagelig være, at der i dette studies inklusionskriterier var en indbygget selektionsbias, idet kun patienter, hvor kirurgen vurderede, at tumoren var til-

gængelig for komplet resektion, blev inkluderet i studiet. Men da patienterne jo blev randomiseret til de to studiearme, udgør dette ikke i sig selv noget problem for validiteten af studiets slutpunkter. Studiets andet primære slutpunkt var som anført seks måneders progressionsfri overlevelse. Man fandt her, at seks måneders progressionsfri overlevelse i 5-ALA-gruppen var på 41% mod 21,1% i hvidt lys-gruppen, hvilket svarer til en forskel på 19,9 procentpoint mellem grupperne ($p = 0,0003$). Altså en statistisk signifikant fordobling i seks måneders progressionsfri overlevelse.

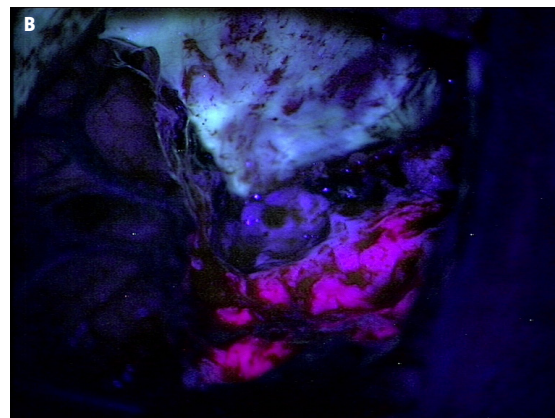
Der foreligger altså klasse 1b-evidens for studiets primære slutpunkter [14]. Vedrørende postoperative udfald fandt man, at median Karnofskys *performance*-score efter seks uger var på 90 for begge grupper.

Samme forfattergruppe har i en senere publikation [15], der var baseret på det samme materiale, foretaget en nærmere analyse og konkluderede her, at udvidede 5-ALA-vejledte resektioner medførte risiko for midlertidig forværring af det neurologiske funktionsniveau. Man konkluderede samtidig, at risikoen for forværring var større hos de patienter, som allerede havde bestående neurologiske udfald, der ikke havde responderet på steroid.

FIGUR 1



A. Der er foretaget en frontallapsresektion. Under almindeligt hvidt lys har man indtryk af, at alt synligt tumorvæv er fjernet.



B. Under blåt lys ses der dog tydelig rødlig fluorescens som udtryk for resttumor langs den ene resektionsflade.

Blandt de sekundære slutpunkter har man også set på den samlede overlevelse. Samlet sås der i 5-ALA-gruppen en gennemsnitlig overlevelse på 15,2 måneder (spændvidde: 12,9-17,5 måneder) mod 13,5 måneder (spændvidde: 12,0-14,7 måneder) i hvidt lys-gruppen. Der ses altså en tendens til bedre samlet overlevelse i 5-ALA-gruppen, men med overlap af konfidensintervallerne som udtryk for manglende statistisk signifikans. Man har således ikke kunnet påvise forskel i samlet overlevelse mellem grupperne. Forfatterne anførte selv, at studiet ikke var designet og styrkeberegnet til at kunne påvise en forskel i langtidsresultat, såsom samlet overlevelse.

Som anført i indledningen har værdien af cytoreduktiv kirurgi været diskuteret igennem tiden [5]. Der foreligger kun ganske få prospektive studier, hvor man belyser dette emne. The Glioma Outcomes Study [5, 16] er et af disse ganske få studier. Dette var et prospektivt observationelt studie, hvor der var inkluderet i alt 565 patienter. Man fandt, at medianoverlevelsen var signifikant bedre hos de patienter, som fik foretaget resektion af tumoren, end hos dem, som kun fik foretaget biopsi (51,6 uger mod 27,1 uger, $p < 0,0001$). Dette studie viser således, at resektion af en tumor sammenlignet med biopsi alene forbedrer overlevelsen, men det belyser ikke værdien af varierende resektionsgrader i forhold til overlevelse.

Dette har indtil for ganske nylig kun været belyst i retrospektive kohorteundersøgelser svarende til klasse III-evidens [2, 6-8, 10]. Tolkningen af disse studier besværliggøres generelt af betydelige konfoundere. Studierne lider først og fremmest af ikke ubetydelig selektionsbias, således at der ofte er store forskelle i studiegrupperne, hvad angår alder, tumorens placering og præoperativ Karnofskys *performance-score*, som alle er kendte prognosticerende faktorer. Dette tydeliggøres f.eks. af tendensen til, at yngre patienter hyppigere får foretaget komplet resektion af tumoren end ældre patienter [5, 14].

Et af de bedste retrospektive studier blev præsenteret af *Lacroix et al* i 2001 [2]. Man var her i stand til ved hjælp af omfattende multivariate analyser at tage højde for denne selektionsbias. Man gennemgik data for 416 patienter, der var opereret for histologisk verificeret glioblastom, og fandt, at høj resektionsgrad var forbundet med bedre overlevelse. Man fandt, at patienter, som havde fået foretaget resektion af mere end 98% af tumoren, havde en gennemsnitlig overlevelse på 13 måneder (spændvidde: 11,4-14,6 måneder) mod 8,8 måneder (spændvidde: 7,4-10,2 måneder; $p < 0,0001$) hos dem, som havde fået fjernet mindre end 98% af tumoren.

Stummer et al har i en publikation fra 2008 [1] foretaget en ny analyse af overlevelsesdata fra det op-

rindelige 5-ALA-studie [14]. Det oprindelige studie var som anført ovenfor randomiseret i to behandlingsarme. I det seneste studie har man i stedet re-stratificeret patienterne efter resektionsgrad, således at komplet resektion sammenlignes med inkomplet resektion. De resulterende grupper var sammenlignelige mht. præoperativ Karnofskys *performance-score*, størrelsen af tumor, hemisfærelateralitet og opfølgende onkologisk behandling. Grupperne var dog ikke helt sammenlignelige mht. alder og tumorplacering (elokvent/nonelokvent cortex).

I denne *intention-to-treat*-population fandt man en markant og signifikant overlevelsesgevinst hos de patienter, som fik foretaget komplet resektion af tumoren med en medianoverlevelse på 16,7 måneder mod 11,8 måneder i gruppen, som fik foretaget inkomplet resektion ($p < 0,0001$).

Endvidere fandt man, at toårsoverlevelsen var betydeligt højere i gruppen, som fik foretaget komplet resektion, end i gruppen, som fik foretaget inkomplet resektion (26,2% mod 7,0%).

Ved substratificering i forhold til alder (over/under 60 år) fandt man, at overlevelsesgevinsten ved komplet resektion blev bibeholdt også i aldersgruppen over 60 år, således at denne konfounder kunne elimineres. Der foreligger altså som noget nyt med dette studie klasse IIb-evidens for overlevelsesgevinsten ved maksimal cytoreduktiv kirurgi.

I alle de ovennævnte studier omtaler man kirurgisk resektion i kombination med strålebehandling som den eneste adjuverende terapi. Som tidligere omtalt har gældende praksis i mellemtiden ændret sig.

Stupp et al publicerede i 2005 EORTC-studiet [3]. Der var her tale om et randomiseret multicenterstudie, hvor 573 patienter med nydiagnosticeret glioblastom blev randomiseret til enten strålebehandling alene eller strålebehandling i kombination med temozolomid. Man fandt her en samlet medianoverlevelse på 14,6 måneder i radiokemoterapigruppen mod 12,1 måneder i gruppen, som alene fik strålebehandling (*hazard ratio* = 0,63; $p < 0,001$). Der var altså tale om en statistisk signifikant overlevelsesgevinst i radiokemoterapigruppen.

Samme forfattere har i en anden publikation, der var baseret på samme materiale, [4] foretaget en post hoc-analyse, hvor de vurderer overlevelsen stratificeret efter kirurgisk resektionsgrad. Forud for randomisering vurderede studiets kirurger, at 93 patienter (16%) havde fået foretaget biopsi, 254 patienter (44%) havde fået foretaget partiel resektion, og 226 patienter (39%) havde fået foretaget komplet resektion. En svaghed i dette studie er, at disse tal vedr. resektionsgrad alene er baseret på kirurgernes vurdering og ikke på postoperativ billeddiagno-

stik. Det er velkendt fra tidligere undersøgelser, at der er en tendens til, at kirurger overvurderer resektionsgraden.

Dette studie var heller ikke styrkeberegnet eller specifikt designet til at vurdere sammenhæng mellem overlevelse og kirurgisk resektionsgrad, men peger dog også i retning af, at mere komplet resektion øger overlevelsen. Det mest bemærkelsesværdige fund var, at den relative overlevelsesgevinst i radiokemoterapi-gruppen i forhold til strålebehandlingsgruppen var størst for de patienter, som havde fået mere komplet resektion. For disse patienter beregnede man en overlevelsesgevinst på 4,1 måneder, for de patienter, som havde fået foretaget inkomplet resektion, var overlevelsesgevinsten på 1,8 måneder, og for biopsigruppen var den på 1,5 måneder.

Dette peger altså i retning af en synergistisk effekt imellem maksimal cytoreduktiv kirurgi og radiokemoterapi. Evidensgraden vurderes her til at være klasse IIb. Et studie fra oktober 2010 støtter også denne antagelse [17]. Man har her evalueret den samlede effekt af udvidede 5-ALA-guede resektioner kombineret med radiokemoterapi i en mere generel studiepopulation end i det oprindelige 5-ALA-studie. Man inkluderede patienter, der var 18-75 år og havde Karnofskys *performance-score* > 70. Over halvdelen af patienterne i studiet var > 60 år, hvilket bedre afspejler den epidemiologiske gennemsnitsalder på 62 år for patienter med nydiagnosticeret malignt gliom. Der foreligger ikke oplysninger om resektionsgrad.

Der var tale om et prospektivt, ukontrolleret, observationelt enkeltarmsstudie. I alt blev 219 patienter inkluderet. Den mediane samlede overlevelse var på 14,1 måned. I gruppen, som fik adjuverende radiokemoterapi, var den mediane overlevelse på 16,3 måneder mod 11,9 måneder i gruppen, som ikke fik adjuverende behandling.

Et andet interessant fund i denne undersøgelse var, at patienter > 60 år mindre hyppigt fik adjuverende behandling end patienter < 60 år trods næsten sammenlignelige Karnofskys *performance-scoring*, hvilket tyder på, at der eksisterer en terapeutisk bias imod denne aldersgruppe.

Det viser sig herudover, at der i den ældre subpopulation på > 60 år (medianalder 68 år) i gruppen, som fik adjuverende radiokemoterapi, var en signifikant bedre overlevelse på 16,3 måneder mod 11,2 måneder i gruppen, som ikke fik adjuverende behandling. Dette viser lidt overraskende, at den ældre subpopulation har en ligeværdig gevinst af den kombinerede behandling med udvidet kirurgisk resektion og adjuverende radiokemoterapi sammenlignet med den generelle studiepopulation, hvilket ikke var tilfældet i EORTC-studiet [3].

KONKLUSION

Vi har i litteraturgennemgangen set, at der som noget relativt nyt nu foreligger klasse II-evidens for værdien af maksimal cytoreduktiv kirurgi hos patienter med nydiagnosticerede maligne gliomer.

Herudover foreligger der også klasse II-evidens, som tyder på, at der findes en synergistisk effekt imellem maksimal cytoreduktiv kirurgi og radiokemoterapi.

Der foreligger klasse Ib-evidens for, at 5-ALA-fluorescens-vejledt kirurgi markant øger radikaliteten ved kirurgi og ligeledes giver en markant forbedring i seks måneders progressionsfri overlevelse.

KORRESPONDANCE: Søren Cortnum, Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus Syd, Ny Kastetvej 32, 9000 Aalborg. E-mail: cortnumx@hotmail.com

ANTAGET: 1. oktober 2012

FØRST PÅ NETTET: 10. december 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62:564-76.
2. Lacroix M, Abi Said D, Fournier DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190-8.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
4. van den Bent MJ, Stupp R, Mason W et al. Impact of the extent of resection on overall survival in newly diagnosed glioblastoma after chemo-irradiation with temozolomide: further analysis of EORTC study 26981. *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:134.
5. Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Current Opinion in Neurology* 2009;22:645-9.
6. Albert FK, Forsting M, Sartor K et al. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994;34:45-60.
7. Veitch CJ, Avezaat CJ, van Putten WL et al. The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:466-71.
8. Kowalczyk A, MacDonald RL, Amidei C et al. Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 1997;41:1028-36.
9. Dansk Neuro Onkologisk Register. Årsrapport 2010. www.DNOG.dk.
10. Stummer W, Novotny A, Stepp H et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93:1003-13.
11. Stummer W, Stocker S, Wagner S et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998;42:518-25.
12. Gliolan SPC 2007. Product resumé. www.Medac-uk.co.uk.
13. Shinoda J, Yano H, Yoshimura S et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. *J Neurosurg* 2003;99:597-603.
14. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al for the ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392-401.
15. Stummer W, Tonn JG, Mehdorn HM et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *J Neurosurg* 2011;114:613-23.
16. Laws ER, Parney IF, Huang W et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003;99:467-73.
17. Stummer W, Nestler U, Stockhammer F et al. Favorable outcome in the elderly cohort treated by concomitant radiochemotherapy in a multicentric phase II safety study of 5-ALA. *J Neurooncol* 2011;103:361-70.