

# Risken för ökad malignitet skäl att följa upp lågmaligna gliom

Tidig identifiering av högriskpatienter kärnpunkt i omhändertagandet

I Sverige upptäckts drygt 1 000 hjärntumörer årligen, varav gruppen gliom är den största [1]. I Uppsala/Örebroregionen diagnostiserades under perioden 1975–1995 200–250 hjärntumörer varje år, av dessa var omkring 15 procent lågmaligna gliom [2]. Den histopatologiska diagnosen baseras på den vanligast förekommande celltypen. Det är väl känt att många neuroepiteliala tumörer innehåller blandningar av olika tumörcellstyper, t ex astrocyter och oligodendrocyter i så kallade oligoastrocytom. Enligt WHO-klassifikationen, som under nittioalet till stor del kommit att ersätta Kernohan-klassifikationen, graderas gliom i lågmaligna (grad I och II) och högmaligna (grad III eller anaplastiska och grad IV eller glioblastoma multiforme) [3]. Grad I-gliom, varav så kallade pilocytära astrocytom utgör en speciell grupp med mycket god prognos, förekommer oftast i barndomen. Lågmaligna gliom kännetecknas av cellpolymorfism men saknar mitoser, endotelcellsproliferation och nekros.

Det har tidigare varit en allmän uppfattning att patienter med supratentoriella lågmaligna gliom har en god prognos, och tumörerna har ibland benämnts »benigna astrocytom» [4]. Man vet dock idag att majoriteten av patienterna så småningom kommer att utveckla tumörer av högre malignitetsgrad [5]. När en sådan utveckling konstaterats har patienterna lika dålig prognos som de med primärt högmaligna gliom [5]. Tiden till dess nya symtom uppträder eller tumören uppvisar radiologisk progress varierar kraftigt inom patientgrupper med samma histologiska diagnos. Vissa patienter med lågmalignt gliom lever i flera år utan tecken på

sjukdomsprogress, medan andra snabbt försämras. Denna heterogenitet är välkänd från flera studier och framkommer även i den uppföljning som redovisas i en annan artikel i detta nummer av Läkartidningen.

Det finns starka önskemål om en strukturerad och konsekvent handläggning av patienter med gliom med avsikt att förbättra omhändertagandet och ge en bra grund för kliniska studier. När det gäller högmaligna gliom finns det ett nationellt vårdprogram som har utarbetats av Cancerfondens nationella planeringsgrupp för CNS-tumörer. Vårdprogrammet innehåller gemensamma nationella rekommendationer för handläggning av patienter med denna diagnos [1].

Omhändertagandet av patienter med lågmaligna gliom har dock visat sig vara mera godtyckligt och varierar mellan olika regioner av landet. Denna variation avspeglar den rådande internationella kontroversen om effekten av behandling och den bästa tidpunkten för denna. Avsaknad av stora prospektiva studier gör det idag svårt att veta om och när kirurgisk behandling och strålbehandling skall tillgripas. Vi presenterar här en översikt av några publicerade studier.

## Prognostiska faktorer

Flera studier har visat att det finns »gynnsamma och ogynnsamma parametrar» när det gäller patienter med lågmalignt gliom [6, 7]. Dessa kliniska parametrar ger oss möjlighet att dela in patienter med samma histopatologiska diagnos i en grupp med relativt god prognos och en grupp med relativt dålig prognos. De patienter som tillhör gruppen med relativt god prognos är unga vid sjukdomsdebuten, har endast epilepsi som symtom utan neurologiska bortfallssymtom, ett gott preoperativt status enligt skalan WHO Performance Status, en relativt liten tumör ( $\leq 4$  cm) som inte är lokaliserad i medellinjen och som inte laddar upp kontrast vid dattortografi. Äldre patienter ( $\geq 40$  år) med stor tumörmassa som infiltrerar vitsubstans och laddar upp kontrast i ett eller flera områden, som kliniskt uppvisar bortfallssymtom eller kognitiv på-

## Sammanfattat

- Omhändertagandet av patienter med lågmalignt gliom varierar i olika delar av landet.
- Denna variation avspeglar sjukdomens varierande förlopp och osäkerheten angående effekten av strålbehandling och kirurgi på patientens långsiktiga prognos.
- Riktlinjer ges för ett mer strukturerat omhändertagande, baserat på kliniska, radiologiska och patologiska parametrar.

verkan, personlighetsförändring och huvudvärk förutom fokal epilepsi har däremot en dålig prognos med förväntad överlevnadstid på ett eller endast enstaka år.

## Kirurgisk behandling

I princip strävar man efter en tidig histopatologiskt verifierad diagnos hos alla patienter med misstänkt lågmalignt gliom. Fördelen är att handläggning av patienterna blir enklare och att behandling snabbt kan sättas in vid tecken på tumörprogress. Den histopatologiska (sub)klassificeringen avspeglar också i viss mån patientens prognos, eftersom subgruppen patienter med oligodendrogliom har en genomsnittlig femårsöverlevnad på cirka 80 procent jämfört med subgruppen med astrocytom, som har en femårsöverlevnad på 50 procent [8]. Patienter med en icke-operabel tumör blir i första hand föremål för stereotaktisk biopsi. Detta gäller framförallt de tumörer som är svåravgränsbara och växer infiltrativt i omgivande strukturer, men kan också gälla mera välavgränsade tumörer som på grund av sin lokalisering inte kan exstirperas utan betydande neurologiska bortfallssymtom som följd.

Den terapeutiska vinsten med kirurgisk resektion är osäker bortsett från fördelen med en tidig histopatologisk

## Författare

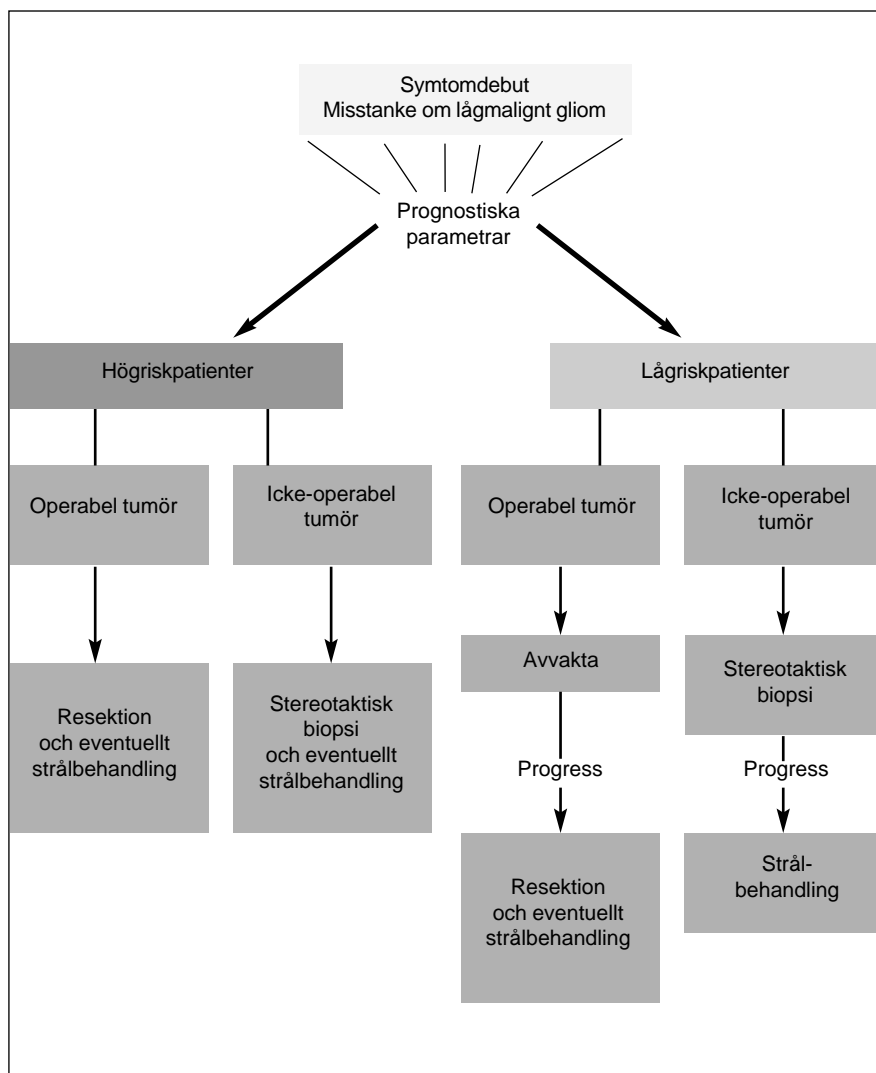
ANJA SMITS

docent, avdelningsläkare

E-post: Anja.Smits@neurologi.uu.se

DAN RIBOM

ST-läkare; båda vid Neurocentrum, enheten för neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.



**Figur 1.** Flödesschema för utredning, behandling och uppföljning av patienter med misstänkt lågmalignt gliom. De prognostiska parametrarna som delar upp patienterna i en högrisk- och en lågriskgrupp är: tumörstorlek, lokalisering, patientens ålder och preoperativa status, symtombild, kontrastuppladdning på DT. Behandling med kemoterapi av patienter med lågmalignt gliom sätts oftast in på individuell grund och redovisas därför inte här.

diagnos. Det finns flera rapporter som visar förbättrad prognos av tidig kirurgi med makroskopisk totalresektion [8, 9] men även några som talar emot [8, 10]. Avsaknaden av randomiserade studier gör det helt enkelt omöjligt att exakt bedöma det terapeutiska värdet av kirurgisk resektion [11]. Detta tillsammans med det faktum att det alltid finns en icke försumbar risk för komplikationer vid neurokirurgisk intervention, har lett till en vänta-och-se-policy för vissa patienter. Att avstå från neurokirurgiskt ingrepp och endast kliniskt och radiologiskt följa en symptomfri patient med en obotlig hjärntumör kan inte anses vara fel. De senaste utvecklingarna inom neuroradiologi ökar dessutom den diagnostiska säkerheten och minskar risken för ett felaktigt beslut grundat på icke-verifierad histopatologisk diagnos. De fall då det kan vara lämpligt att avvakta med kirurgisk resektion gäller oftast en i princip operabel tumör. Man vill inte utsätta dessa patienter för ett »extra» neurokirurgiskt ingrepp med stereotaktisk biopsi. Det krävs en regelbunden och noggrann uppföljning av patienterna för att verifiera diagnosen

och för att eventuellt kunna ingripa vid tidiga tecken på tumörprogress.

Den terapeutiska vinsten av kirurgisk resektion av tumörer med expansivt inslag som ger fokalneurologiska symptom är däremot mindre kontroversiell. Förmodligen är vinsten med kirurgi störst just för denna patientgrupp [11], och den kvarstående tumörens storlek postoperativt är av betydelse för deras prognos [10, 11].

### Strålbehandling

Stora internationella ansträngningar har gjorts för att kartlägga betydelsen av strålbehandling för patienter med lågmalignt gliom. Som vid kirurgisk behandling har det saknats prospektiva

studier och har det rått osäkerhet angående både effekten och tidpunkten för denna terapi. Två randomiserade multicenterstudier har nyligen avslutats av EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Den ena studerar effekten av strålbehandling, och den andra är en dos-responsstudie.

Resultaten från dos-responsstudien, där 379 patienter fick antingen 45 Gy i 5 veckor eller 59,4 Gy i 6,6 veckor, har nu publicerats [12]. Ingen skillnad i vare sig symptomfri överlevnadstid eller total överlevnadstid mellan dessa två patientgrupper kunde ses [12]. Även i denna studie ansågs tumörstorleken vara en viktig prognostisk faktor.

Resultaten från den förstnämnda multicenterstudien, av effekten av strålbehandling, är inte tillgängliga än, men när de blir det kommer de naturligtvis att få stor betydelse för vår framtida behandling av patienter med lågmaligna gliom.

En del patienter har fått strålbehandling rutinmässigt efter operation eller biopsi. Möjligen har det funnits en tendens under de senaste åren att vara mera restriktiv och att avvakta med strålbehandling hos patienter där tumören inte visar något histopatologiskt tecken på aggressivitet. Vid endast måttlig cellatypi utan några mitoser i det mikroskopiska preparatet och hos patienter med ett kliniskt stationärt förlopp är det motiverat att avvakta med strålbehandling, för att inte utsätta patienten för denna behandling tidigare än vid tecken på tumörprogress [13]. Tidig strålbehandling direkt i anslutning till operation eller biopsi skulle man då kunna erbjuda de patienter som uppvisar ogynnsamma kliniska och histopatologiska parametrar och därmed har en kort förväntad överlevnadstid [13].

### Kemoterapi

Utrymmet för kemoterapi i behandlingen av patienten med lågmalignt gliom är mycket begränsat [14]. Det finns rapporter som visar att kemoterapi vid lågmaligna gliom hos barn kan vara av värde, men för vuxna finns det ännu inga övertygande studier [14]. Vid progress av tumören till ett anaplastiskt gliom däremot kan patienterna ha nytta av kemoterapi [15]. Framförallt har goda resultat visats i tidiga studier när det gäller vissa patienter med anaplastiskt oligodendrogliom som behandlats med PCV, en kombination av CCNU (lomustin), prokarbazin och vinkristin [15].

### Allmänna riktlinjer

Figur 1 visar ett flödesschema för handläggning av patienter med lågmalignt gliom. En viktig del i detta är att tidigt identifiera så kallade högriskpatienter som uppvisar en eller flera av de

ovan beskrivna ogynnsamma kliniska parametrarna.

### Regionalt uppföljningsprogram

Sedan drygt ett och ett halvt år tillbaka erbjuds alla patienter med nyupptäckt lågmalignt gliom i Uppsala/Örebroregionen att delta i ett speciellt uppföljningsprogram. Handläggning av patienterna sker enligt de riktlinjer som illustreras i Figur 1. Programmet består av utredning, behandling och regelbunden uppföljning av patienterna under hela deras sjukdomsförlopp. Efter det att histologisk diagnos har ställts, följs patienterna upp på en »gliommottagning» med minst två polikliniska besök och en undersökning med magnettomografi (MRT) per år.

Tidigare studier har visat att positronemissionstomografi (PET) är ett värdefullt instrument för diagnostik och förmodligen även för uppföljning av patienter med gliom, där  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglukos (FDG) visar glukosmetabolism i tumörcellerna och L- $^{11}\text{C}$ -metionin avspeglar det aktiva upptaget av aminosyran L-metionin. Progress av tumören till högre malignitetsgrad är i allmänhet associerad med ökning av FDG- och metioninupptaget mätt med PET [16].

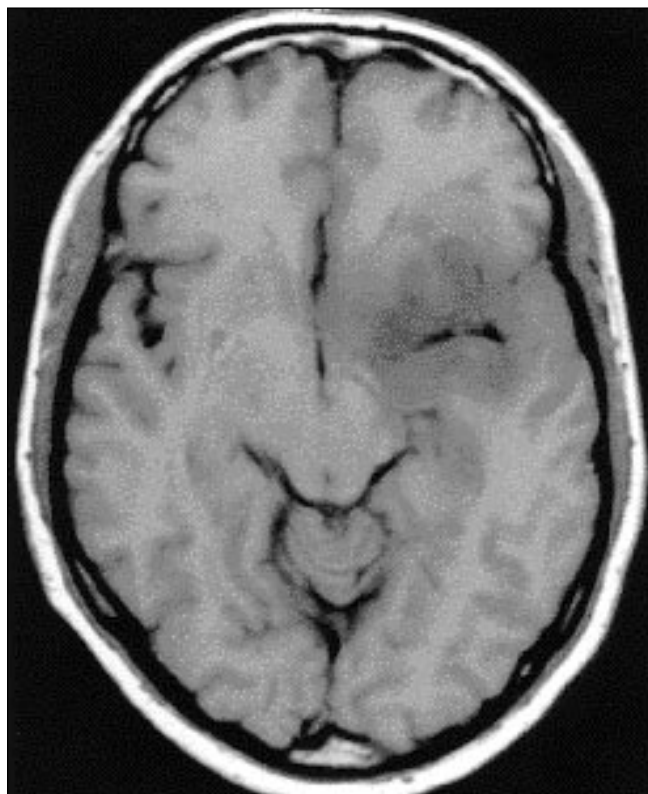
Vi undersöker våra patienter med PET-metionin vid sjukdomsdebut och vid misstanke om tumörprogress, medan PET-FDG utförs mera selektivt. Figur 2 visar MRT-bilder samt PET-metionin och PET-FDG av en patient med ett diffust växande astrocytom grad II.

Vi har funnit att man med hjälp av PET-metionin kan dela in tumörerna i olika typer med avseende på deras växtsätt. Vissa tumörer har ett särskilt lysande område (»hotspot») med starkt förhöjt metioninupptag medan andra växer mera diffust med ett relativt lågt metioninupptag som sträcker sig över ett stort område i tumören (Figur 3). Vi vet inte om sådana biologiska karaktäristika av-

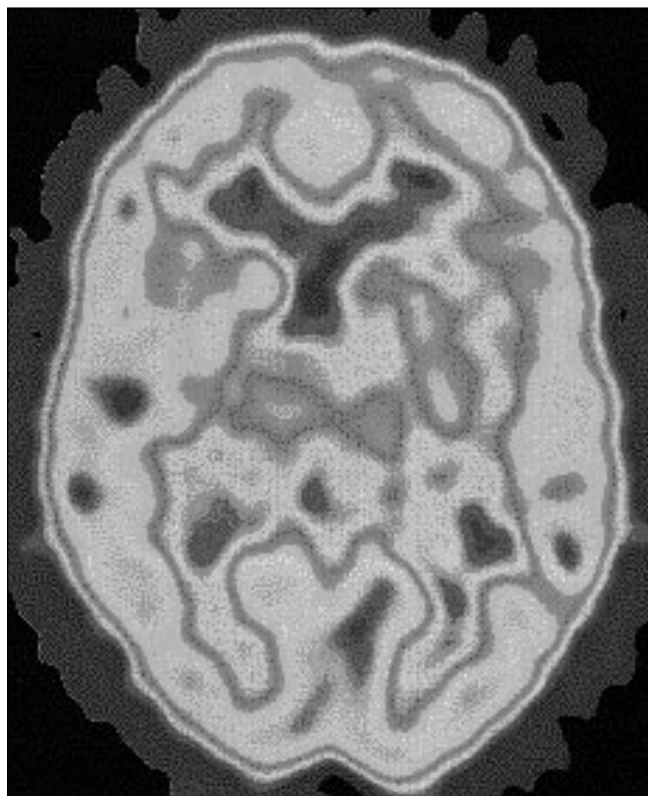
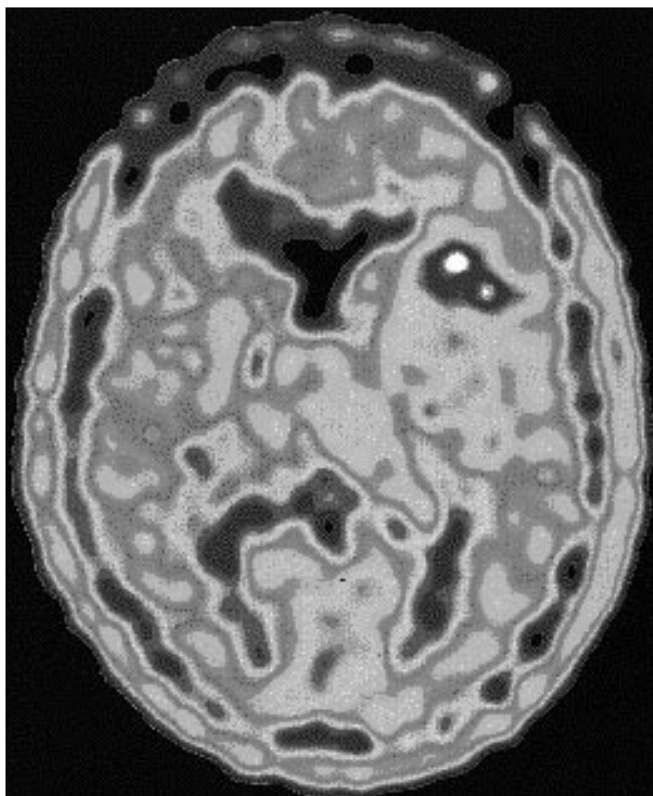
speglar tumörens aggressivitet och patientens prognos.

### Framtidsperspektiv

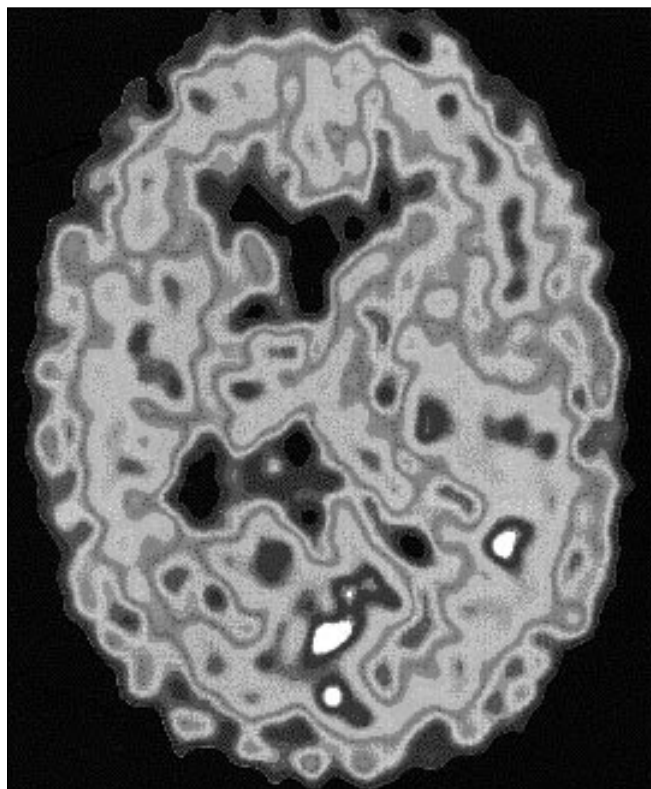
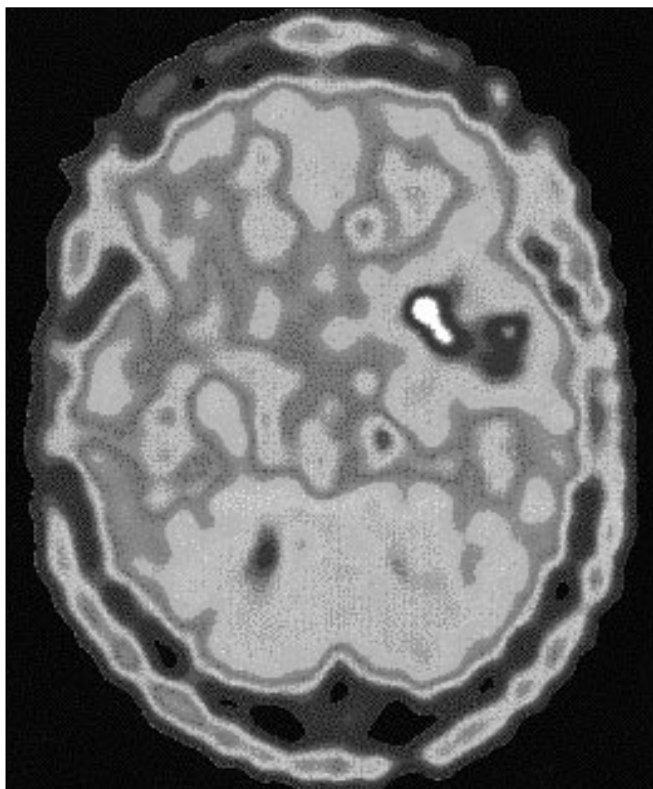
Vägen till en effektiv behandling av patienter med lågmalignt gliom är ännu lång. I första hand krävs ökad kunskap om sjukdomen, särskilt förståelse av de mekanismer som ligger bakom den stora variationen i sjukdomsförloppet.



Figur 2. MRT (t h), PET-metionin (nedan t v) och PET-FDG (nedan t h) av en patient med ett diffust växande astrocytom frontotemporalt på vänster sida.



**ANNONS**



**Figur 3.** PET-metioninundersökningar av patient 1 (t v), med ett oligodendrogliom i vänster temporallob som visar ett klart förhöjt upptag (»hotspot») av metionin, och av patient 2 (t h) med ett diffust astrocytom frontotemporoparietalt på vänster sida där metioninupptaget är måttligt förhöjt i ett stort område utan tydliga »hotspots».

Mycket talar för att det är de tumörbiologiska egenskaperna som bestämmer patientens prognos och överlevnad. Hittills har våra behandlingsmetoder haft endast mycket marginella effekter på det kliniska förloppet. Det är därför angeläget att noggrant följa upp patienterna och studera deras sjukdomsförlopp med övervakning av olika kliniska och biologiska parametrar som kan vara av betydelse för tumörutveckling. På sikt skall detta kunna leda till mera effektiva och individuellt anpassade behandlingar för patienter med lågmaligna gliom.

## Referenser

- Höggradiga astrocytom. Nationellt vårdprogram. Stockholm: Cancerfondens nationella planeringsgrupp för CNS-tumörer, 1997.
- Vårdprogram och register för hjärntumörer. Uppsala: Regionalt onkologiskt centrum i Uppsala/Örebroregionen, 1999.
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993; 3: 255-68.
- Gol A. The relatively benign astrocytomas of the cerebrum: a clinical study of 194 verified cases. *J Neurosurg* 1961; 18: 501-6.
- Kleihues P, Soylemeyerzoglou F, Schäuble B, Scheithauer BW, Burger PC. Histopathology, classification and grading of gliomas. *Glia* 1995; 15: 211-21.
- Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: A retrospective study in 397 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3129-40.
- van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, differentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 581-7.
- Shaw EG, Scheithauer BW, Dinapoli RP. Low-grade hemispheric astrocytomas. In: Black PM, Loeffler JS, eds. *Cancer of the nervous system*. Cambridge: Blackwell Science Inc, 1997: 441-61.
- Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 41: 1741-4.
- Vecht CJ. Effect of age on treatment decisions in low-grade astrocytoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1259-64.
- Bampoe J, Bernstein M. The role of surgery in low grade gliomas. *J Neurooncol* 1999; 42: 259-69.
- Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(3): 549-56.
- Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D et al. Supratentorial low-grade gliomas in adults: An analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1294-301.
- Doubrovinn MM, Finlay JL. Role of chemotherapy in the treatment of low-grade gliomas. *Critical Reviews in Neurosurgery* 1998; 8: 310-6.
- Levin VA. Chemotherapy for brain tumors of astrocytic and oligodendroglial lineage: The past decade and where we are heading. *Neuro-Oncology* 1999; 1: 69-80.
- Goldman S, Levivier M, Piroette B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: A comparative study on PET-guided stereotactic biopsies. *J Nucl Med* 1997; 38: 1459-62.

Se även artikeln på sidan 3880 i detta nummer av *Läkartidningen*.

## Summary

**Risk of increased malignancy a reason for follow-up in low-grade glioma  
Early identification of high-risk patients is the key to skillful care**

Anja Smits, Dan Ribom

*Läkartidningen* 2000; 97: 3886-90.

Management of patients with low-grade gliomas remains a challenge. Controversies exist regarding the value of surgery and radiotherapy as well as the right timing of these treatments with respect to disease course. Several factors have been shown to have a positive correlation with better outcome, involving tumor size and localization, age and clinical condition of the patient on presentation, and epileptic seizures as a single symptom. The absence of contrast enhancement on CT-scans is also a favorable prognostic factor. Taking into account the results of these studies as well as our own experience, we suggest some strategies for the management of patients with low-grade gliomas. The importance of identifying »high-risk» patients by systematic clinical and radiological follow-up is discussed.

*Correspondence:* Anja Smits, Neurocentrum, Dept of Neurology, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden.  
*E-mail:* Anja.Smits@neurologi.uu.se