

Lågmaligna gliom i Uppsala/Örebroregionen

Prognostiska faktorer och överlevnad bland 119 studerade patienter

Enligt den idag gängse WHO-klassifikationen indelas tumörgruppen gliom i lågmaligna (grad I–II) och högmaligna (grad III–IV) [1]. De vanligast förekommande lågmaligna tumörerna hos vuxna är belägna supratentoriellt och indelas i astrocytom, oligodendrogliom och blandformen av dessa, s k oligoastrocytom. Prognosen för dessa patienter är starkt varierande. Patienterna, som i många fall insjuknar i tidig medelålder, har förvånansvärt få symtom under en stor del av sjukdomsförloppet. Många kan leva åtskilliga år utan att försämrats eller att tumören visar radiologiska tecken på tillväxt. Efter en oviss tidsperiod sker dock en progress av sjukdomen med tilltagande neurologiska symtom, och prognosen är då mycket dålig [2].

Behandlingsmöjligheter och selektion av patienter

Hos vuxna växer gliom diffust infiltrativt och kan i princip aldrig radikalopereras. Såsom redovisas i en annan artikel i detta nummer av Läkartidningen är effekten av kirurgi på överlevnad fortfarande kontroversiell. I brist på prospektiva studier baseras behandlingsmetoderna idag på motstridiga retrospektiva undersökningar [2–4]. Likaså är effekten av strålbehandling ännu inte säkert visad [5, 6] men prospektiva studier pågår. Strikta riktlinjer saknas alltså idag för vilka patienter som tjänar

på en mer aggressiv terapi och vilka som i första hand bör följas. Flera kliniska parametrar, såsom ålder vid insjuknandet, preoperativt neurologiskt status, epilepsi som enda symtom, har i några studier visat sig vara prognostiska faktorer [7, 8] som skulle kunna utgöra en grund för mera individuella behandlingsstrategier. Användbarheten av dessa parametrar har emellertid visat sig begränsad, och behovet av nya, mer tillförlitliga biologiska markörer kvarstår.

Journalstudie

Vi presenterar här en uppföljning av 119 patienter som fått histologiskt verifierad diagnos vid Akademiska sjukhuset i Uppsala mellan 1987 och 1993. Via diagnosregister identifierades 122 patienter med diffust växande supratentoriella PAD-verifierade lågmaligna gliom och som hade genomgått sitt första neurokirurgiska ingrepp vid Akademiska sjukhuset under perioden. Tre patienter utgick på grund av svårigheter med uppföljningen. Vi noterade relevanta kliniska parametrar i neurokirurgjournalerna. Tumörstorlek bestämdes med hjälp av röntgenutlåtanden, antingen direkta storleksangivelser eller uppskattningar baserade på angivna anatomiska yttergränser. Skalan WHO Performance Status användes för att gradera preoperativt status:

- 0 klarar all normal aktivitet utan begränsning
- 1 klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete
- 2 är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppe och i rörelse mer än 50 procent av dygnets vakna timmar
- 3 kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till sängs eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar
- 4 klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är bunden till sängs eller stol.

Operationsradikalitet uppskattades med hjälp av operationsberättelsen. Uppgifter om strålbehandling erhöles från aktuella onkologkliniker i Uppsala/Örebroregionen. Dödsdatum och

Sammanfattat

- Prognosen för patienter med lågmalignt gliom är starkt varierande.
- Vetenskapligt grundad behandlingsstrategi för dessa patienter saknas.
- Prognostiska fördelar kunde i denna studie påvisas för följande parametrar: oligodendrogliom (jämfört med astrocytom och oligoastrocytom), ålder under 40 år, tumördiameter 4 cm eller mindre, avsaknad av kontrastuppladdning och gott preoperativt status.
- Varken operationsradikalitet eller strålbehandling påverkade överlevnaden signifikant.
- Vid prognosbedömning och inför ställningstagande till behandling är det viktigt att man tar hänsyn till både klinik, radiologi och histopatologisk diagnos.

dödsorsak framtogs ur befolkningsregistret respektive Statistiska centralbyråns dödsorsaksregister. Studien avslutades 1 juli 1998.

Klinik, utredning och behandling

Av de 119 studerade patienterna var 45 kvinnor och 74 män i åldrarna 16 till 78 år (Figur 1). Det vanligaste debutsymtomet var epileptiskt anfall (Tabell I). Utredning med datortomografi (DT) och/eller magnetomografi (MRT) visade diffust växande och ofta svåravgränsbar tumör. Flertalet tumörer engagerade frontallob eller temporallob (Figur 2). I förvånansvärt många fall fanns kontrastuppladdning på DT och/eller MRT (Tabell II). I 20 tumörer fanns angivet förekomst av förkalkningar. Femton av dessa 20 tumörer visade sig vara oligodendrogliom. Cystiska inslag be-

Författare

DAN RIBOM

ST-läkare, enheten för neurologi

JOHAN ADNER

med kand, enheten för neurologi

ANDERS ERIKSSON

AT-läkare, enheten för neurologi

LENNART PERSSON

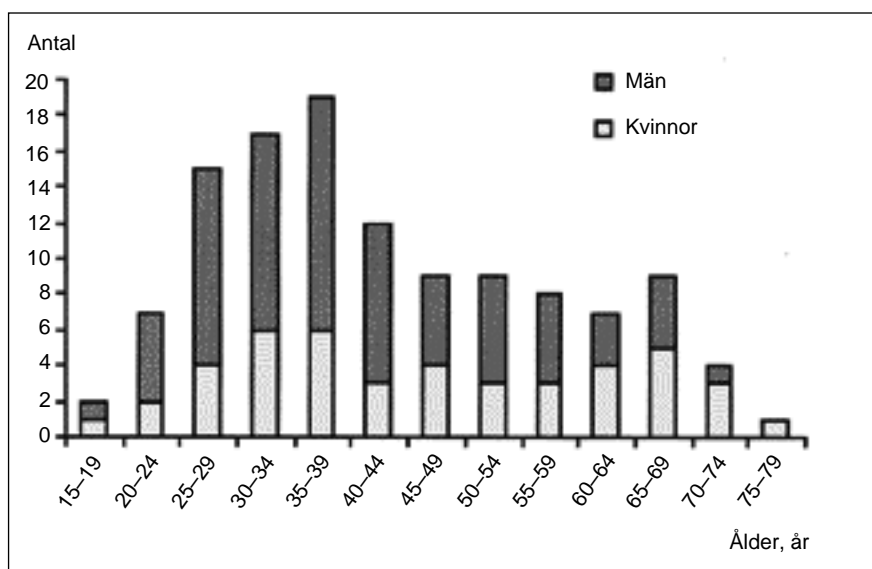
professor, överläkare, enheten för neurokirurgi

ANJA SMITS

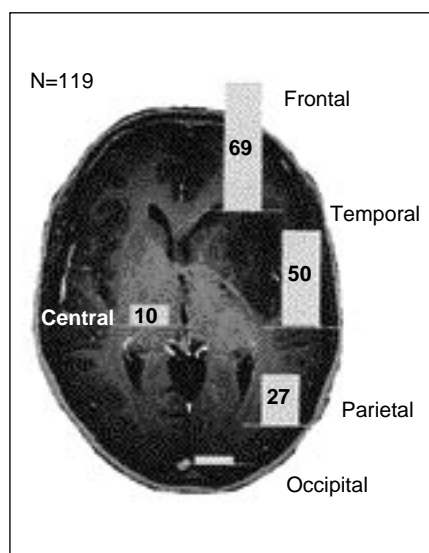
docent, avdelningsläkare, enheten för neurologi; samtliga vid Neurocentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Tabell I. Debutsymtom och behandling.

	Antal (N=119)
<i>Symtom</i>	
Epileptiskt anfall/epilepsi som enda symtom	94
Huvudvärk	45
Kognitiv påverkan/personlighetsförändring	30
Bortfall (motoriskt, sensoriskt, afasi)	23
Annat	18
<i>Neurokirurgiska ingrepp</i>	
Biopsi	40
Subtotal resektion	42
Makroskopisk radikaloperation	52
<i>Strålbehandling</i>	
Efter neurokirurgiskt ingrepp	25
Ingen	99
Vid recidiv/progress	16
Oklart	2



Figur 1. Könsfördelning och ålder vid insjuknandet.



Figur 2. Tumörutbredning. Observera att några tumörer engagerade mer än en lob.

skrevs i 15 tumörer, jämnt fördelade på de tre histologiska diagnoserna. Ultraljudsledd biopsi genomfördes på 42 patienter och resten genomgick öppen operation, varav 52 med subtotal resektion och 25 med makroskopisk radikaloperation. Operationerna skedde i 56 av fallen (73 procent) inom ett år från första symtom. Den histopatologiska diagnosen var astrocytom i 40 fall, oligodendrogliom i 45 fall och oligoastrocytom i resterande 34 fall (Tabell III). De flesta patienter strålbehandlades efter genomfört ingrepp, flertalet med en totaldos av 50–56 Gy fraktionerat med 1,8–2,0 Gy (Tabell I). Femton patienter reopererades efter i genomsnitt 46 månader i samband med klinisk och/eller

Tabell II. Postoperativ överlevnad relaterad till tumörstorlek, kontrastuppladdning och gradering av preoperativt tillstånd enligt WHO Performance Status.

	Antal (N=119)	Tvåårs- överlevnad, procent	Femårs- överlevnad, procent	Log- rank, P-värde	Multi- vari- at- analys
<i>Preoperativ tumörstorlek (största diameter)</i>					
≤40 mm	56	75	52	0,015	0,038
>40 mm	63	75	34	–	–
<i>Kontrastuppladdning</i>					
Ingen	64	80	50	0,053	0,038
DT och/eller MRT	55	69	35	–	–
<i>WHO Performance Status</i>					
0–1	101	78	46	0,013	0,005
2–4	18	55	28	–	–

radiologisk progress. Av dessa fick 6 en högre malignitetsgradering.

Överlevnad och prognostiska faktorer

Den 1 juli 1998 hade 82 av de 119 patienterna avlidit. Hos 80 av dessa var tumören angiven som direkt eller underliggande dödsorsak, i resterande två fall var tumören inte känd av intygsskrivande läkare. Den genomsnittliga överlevnadstiden efter symtomdebut var drygt fem år för hela populationen, med en spridning från 4 månader till 23 år. Med Kaplan–Meieranalys och log-rank probability test kunde en signifikant bättre prognos påvisas för gruppen med oligodendrogliom (Tabell III, Figur 3). Statistiskt signifikant skillnad i överlevnadstid efter första symtom fanns även i relation till ålder vid insjuknandet (Ta-

bell III). Dessa fynd överensstämmer med flera tidigare publicerade studier [2].

Vi undersökte även överlevnadstid efter neurokirurgiskt ingrepp (»postoperativ överlevnad»). Preoperativ tumörstorlek, kontrastuppladdning och WHO Performance Status korrelerade med postoperativ överlevnad (Tabell II), vilket också visats tidigare [2]. Ingreppstyp eller operationsradikalitet hade ingen signifikant inverkan på långsiktig överlevnad för hela populationen. I gruppen astrocytom fanns dock en antydning till kortsiktig prognostisk fördel för makroskopisk radikaloperation jämfört med subtotal resektion (Figur 4), men inte heller denna var signifikant vid log-rank test. Vi fann ingen skillnad i överlevnad mellan dem som opererades inom ett år och dem som opererades

senare eller enbart genomgick biopsi. Ingen skillnad i överlevnad kunde ses i relation till strålbehandling, men den icke-behandlade gruppen innehöll få patienter (Tabell I).

Slutsats och tumörbiologiska aspekter

Den ovan beskrivna variationen av kliniskt förlopp inom patientgruppen med lågmaligna gliom är inte till fullo förstådd. Effekten av traditionell cancerterapi mot dessa tumörer är fortfarande oviss. I statistiska beräkningar är det istället andra faktorer som förefaller ha större betydelse, som vi redovisat ovan. Men dessa faktorer är endast vad man avläser på ytan. Sannolikt styrs tumörernas beteende av de maligna cellernas varierande tumörbiologiska egenskaper och molekyलगenetiska förändringar [9]. Det är känt att det vid stigande malignitetsgrad uppstår nya genetiska defekter i tumörcellerna, som tillsammans befrämjar en okontrollerad tillväxt [10]. Man vet ännu inte vilken eller vilka genetiska förändringar som är nödvändiga för att en stationär tumör skall börja tillväxa eller en lågmalign tumör skall bli mer malign. Flera studier har dock visat att det i tumörcellerna hos astrocytom sker ett ökat uttryck av både tillväxtfaktorn platelet-derived growth factor (PDGF) och dess receptorer. Detta uttryck av både ligand och receptor ger förutsättningar för parakrin och autokrin stimulering, som kan ha betydelse för tumörens tillväxt [11]. Den kliniska betydelsen av detta är ännu oklar.

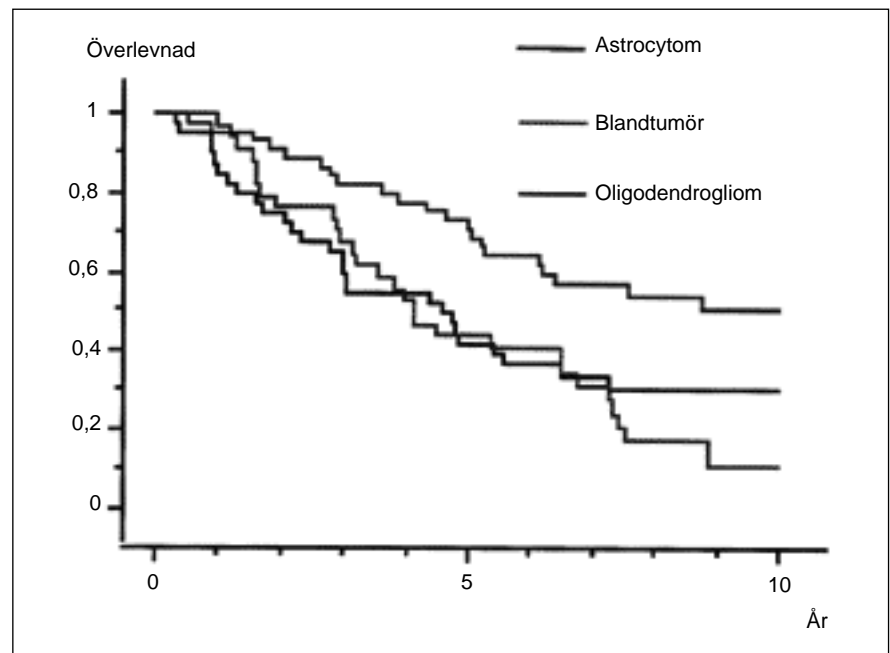
På senare år har ett stort forskningsintresse fokuserats på olika cancerformers förmåga till blodförsörjning genom kärlnybildning, s k angiogenes. För att en solid tumör skall kunna växa över en viss diameter krävs en ökad blodförsörjning. Denna tillväxt kan inte ske utan bildning av nya blodkärl [12]. Från tumörcellerna utsöndras kärlstimulerande ämnen som ger upphov till proliferation och migration av närliggande endotelceller och så småningom bildning och inväxt av nya blodkärl i tumören. Vascular endothelial growth factor (VEGF) är en sådan angiogen peptid som är intressant i gliomsammanhang [13]. Uttrycket av VEGF och graden av kärltäthet i tumören har i en nyligen publicerad klinisk studie visats ha prognostisk betydelse för patienter med lågradiga astrocytom [14].

I väntan på genombrottet ...

Det pågår för närvarande flera kliniska prövningar med nya antitumorala farmaka, såsom angiogeneshämmare och specifika antagonist mot olika tillväxtfaktorer. Dessa studier gäller i flertalet fall högmaligna gliom där de

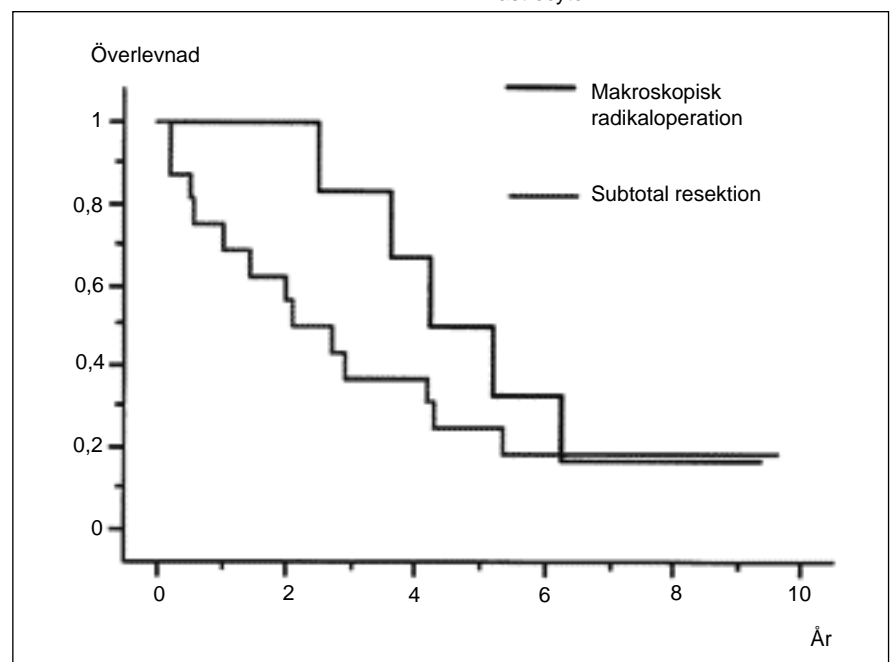
Tabell III. Överlevnad från symtomdebut relaterad till ålder vid insjuknandet och PAD.

	Antal (N=119)	Tvåårs- överlevnad, procent	Femårs- överlevnad, procent	Log- rank, P-värde	Multi- vari- analys
<i>Ålder vid insjuknandet</i>					
<40 år	61	92	64	0,011	0,006
≥40 år	58	71	41	–	–
<i>Tumörtyp</i>					
Oligodendrogliom	45	91	71	0,009	0,011
Oligoastrocytom	34	76	44	–	–
Astrocytom	40	75	40	–	–



Figur 3. Kaplan-Meieranalys av överlevnadstid efter symtomdebut för patienter med astrocytom, oligodendrogliom och blandformen oligoastrocytom.

Figur 4. Jämförelse av postoperativ överlevnad hos patienter med opererade astrocytom.



ANNONS

eventuella effekterna lättare påvisas då dessa patienter har en mycket kort överlevnadstid med traditionell terapi. För att en effektivare behandling av patienter med lågmaligna gliom skall kunna uppnås i framtiden behövs dels utveckling av effektivare behandlingsmetoder, dels ökade kunskaper om de tumörbiologiska förändringar som sker i tumören under sjukdomsförloppet. Problemen med dagens terapi, och kanske även framtida terapiformer, är inte bara vilken sorts behandling som är lämplig för den enskilda patienten utan även tidpunkten för när denna skall ges. I fråga om gruppen lågmaligna gliom finns alltså ett behov av att finna biologiska markörer som avspeglar tumörens inre egenskaper och som kan följas över tid. Till dess sådana markörer hittas är det viktigt att man vid prognosbedömning och inför ställningstagande till behandling tar hänsyn till idag kända prognostiska faktorer, och således väger in både klinik, radiologi och histopatologisk diagnos.

Referenser

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993; 3: 255-68.
2. 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.
3. Bampoe J, Bernstein M. The role of surgery in low grade gliomas. *J Neurooncol* 1999; 42: 259-69.
4. Berger MS, Rostomily RC. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* 1997; 34: 85-101.
5. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1294-301.
6. 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: 549-56.
7. 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.
8. van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, de-differentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 581-7.
9. von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, Wiestler OD, Seizinger BR, Louis DN. Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain Pathol* 1993; 3: 19-26.
10. Sehgal A. Molecular changes during the genesis of human gliomas. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 3-12.
11. Smits A, Funa K. Platelet-derived growth factor (PDGF) in primary brain tumours of

neuroglial origin. *Histol Histopathol* 1998; 13: 511-20.

12. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995; 1: 27-31.
13. Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia* 1995; 15: 339-47.
14. Abdulrauf SI, Edvardsen K, Ho KL, Yang XY, Rock JP, Rosenblum ML. Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 513-20.

Summary

Low-grade glioma in the Uppsala-Örebro region Prognostic factors and survival in 119 patients

Dan Ribom, Johan Adner, Anders Eriksson, Lennart Persson, Anja Smits

Läkartidningen 2000; 97: 3880-4.

The benefit of surgery and radiotherapy for patients with low-grade gliomas is controversial. We studied case records of 119 patients diagnosed with low-grade glioma during 1987-1993 at our hospital. Statistical analysis was made on overall survival and on survival related to histological diagnosis and treatment modality. A large variation in survival of patients with similar histological diagnosis was seen. No correlation was found between survival and treatment modality. This clinical diversity probably reflects variations in tumor biological characteristics of low-grade gliomas. Greater understanding of the biology of these tumors will thus be needed for more effective therapies.

Correspondence: Dan Ribom, Neurocentrum, Dept of Neurology, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden.

Se även artikeln på sidan 3886 i detta nummer av Läkartidningen.

Palliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I *Läkartidningen* har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 80 kronor.

Palliativ medicin



Beställer härmed.....ex av "Palliativ medicin"

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: **08-20 74 35**

www.lakartidningen.se