

Överlevnaden vid maligna gliom har ökat senaste tio åren

Analys av kvalitetsregisterdata

THOMAS ASKLUND, med dr, överläkare, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå thomas.asklund@onkologi.umu.se.

OVE BJÖR, BSc, statistiker, institutionen för strålningsvetenskaper – onkologi, Umeå universitet

ANNIKA MALMSTRÖM, med dr, överläkare, Linköpings avancerade hemsjukvård, Östergötlands läns landsting

ERIK BLOMQUIST, docent, överläkare, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

ROGER HENRIKSSON, chef, Regionalt cancercentrum Stockholm–Gotland, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm; professor, överläkare, institutionen för strålningsvetenskaper – onkologi, Umeå universitet

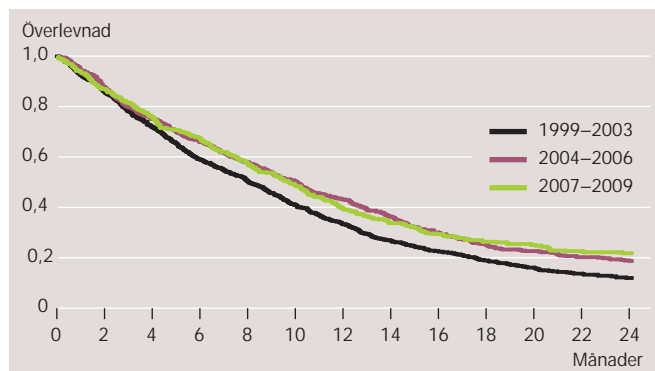
Högmaligna gliom, WHO grad III–IV [1], drabbar ca 400 personer årligen i Sverige. Vid glioblastom (WHO grad IV), som utgör ca 75 procent av alla gliom, och anaplastiska astrocytom (WHO grad III) är medianöverlevnaden 1 respektive 2–3 år [1, 2]. Dessa tillhör de mest elakartade tumörerna och är därmed en av de största utmaningarna inom dagens onkologi.

Kvalitetsregistret för CNS-tumörer

Nationella planeringsgruppen för CNS-tumörer registrerar alla patienter med primära hjärntumörer (ej hypofystumörer) som är 18 år eller äldre i syfte att åstadkomma en grund och en drivkraft till att förbättra behandlingsresultaten för denna patientgrupp. Planeringsgruppen består av representanter för neurokirurgiska, onkologiska och vissa neurologiska kliniker som är engagerade i denna patientgrupp, huvudsakligen från universitetssjukhusen men även från valda kliniker utanför universitetssjukhusen. Registreringen har utförts av kliniskt verksamma läkare och av forskningsjuksköterskor som varit involverade i vården av patienterna.

Målsättningen är att alla regioner ska rapportera till hjärntumörregistret i den nationella IT-plattformen INCA (informationsnätverk för cancerården). Vissa regioner har dock inte till fullo lyckats med detta. De data som presenteras utgår från WHO-klassifikationen, dvs tumörkodning enligt SNO-MED (systematized nomenclature of medicine). Syftet är att skapa högsta internationella kvalitet i omhändertagande av patienterna och att förebygga skillnader mellan olika delar av landet. Anmärkningsvärda regionala skillnader vad gäller diagnostik och väntetider belystes i en rapport i Lakartidningen 2007 [3].

Deltagandet i kvalitetsregistret har varierat mellan olika delar av landet. Norra regionen, Uppsala–Örebroregionen och



Figur 1. Tvåårsöverlevnad vid högmaligna gliom, samtliga åldersgrupper, i norra regionen, Uppsala–Örebroregionen och sydöstra regionen. Antalet diagnoser var 779, 537 respektive 502 för åren 1999–2003, 2004–2006 respektive 2007–2009. Log-rank-test, P-värde <0,0001.

sydöstra regionen har den mest aktiva registreringen och en täckningsgrad på 94–100 procent (av samtliga patienter i respektive diagnosgrupp registrerade i Cancerregistret under perioden 1999–2009). De rapporterar totalt 1844 patienter med högmaligna gliom. Övriga sjukvårdsregioner har haft lägre rapporteringsgrad, varför vi endast diskuterar de nämnda regionerna.

METOD

I analyserna jämfördes uppgifter om diagnoserna högmaligna gliom, dvs glioblastom (WHO grad IV), anaplastiska astrocytom (WHO grad III) och oligodendrogliala tumörer (WHO grad III), för åren 1999–2003, 2004–2006 och 2007–2009 i norra regionen, Uppsala–Örebroregionen och sydöstra regionen (registrerade för det år som patologisk diagnos erhållits för varje patient). Överlevnadskurvor enligt Kaplan–Meier beräknades för varje diagnosårsgrupp, och med hjälp av log-rank-test prövades om kurvorna skilde sig åt. Cox-regression användes för att skatta relativa risker mellan diagnosårsgrupperna, och då ingick även kön och ålder vid diagnos som kategorivariabler i modellen. Variabeln ålder i modellen baserades på åldersklasserna –39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80– år och ingick i modellen bara när analysen baserades på alla åldrar.

RESULTAT

Överlevnaden för patienter från norra regionen, Uppsala–Örebroregionen och sydöstra regionen med diagnoserna högmaligna gliom uppdelat i tidsperioder framgår av Figur 1. Av

■ sammanfattat

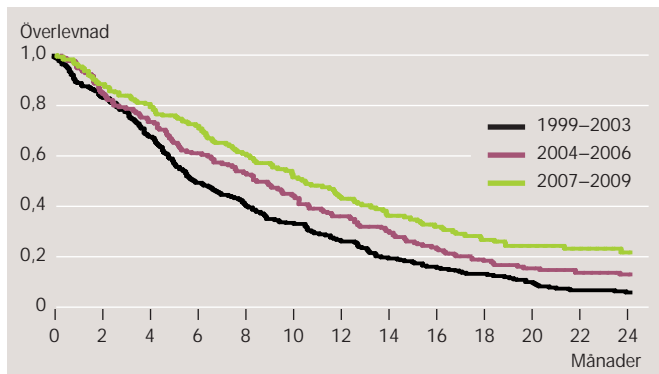
Den årliga incidensen av högmaligna gliom, WHO grad III–IV, i Sverige är ungefär 400.

Medianöverlevnaden för hömgradiga gliom har ökat från 8,1 månader till 10,0 månader under det senaste decenniet i en oselekterad svensk population.

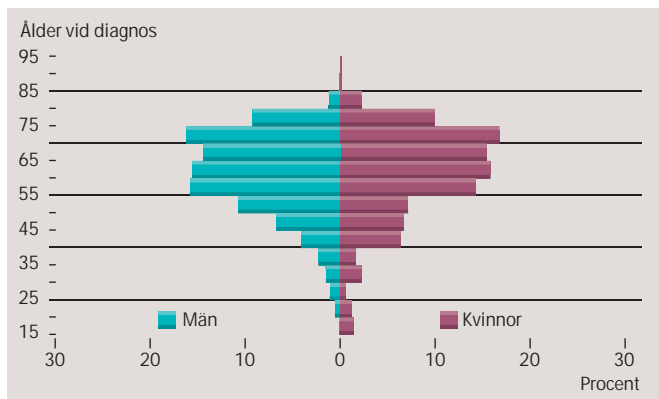
För åldersgruppen 60–69 år har medianöverlevnaden

ökat från 5,8 månader till 10,5 månader under denna period, dvs nästan en fördubbling.

Utveckling av befintliga behandlingsmetoder, nya behandlingsstrategier och en mer aktiv inställning till terapi har sannolikt bidragit till de beskrivna överlevnads-vinsterna.



Figur 2. Tvåårsöverlevnad för patienter i åldersgruppen 60–69 år med högmaligna gliom i norra regionen, Uppsala–Örebroregionen och sydöstra regionen. Antalet diagnoser var 243, 169 respektive 175 för åren 1999–2003, 2004–2006 respektive 2007–2009. Log-rank-test, P-värde <0,0001.



Figur 3. Åldersfördelning efter kön för patienter med högmaligna gliom i norra regionen, Uppsala–Örebroregionen och sydöstra regionen, 1999–2009.

de 1844 patienter som ingår i materialet exkluderades 26 på grund av att diagnosdatum eller dödsdatum var felaktigt eller

saknades. Den observerade tvåårsöverlevnaden för perioden 2004–2006 var 6,8 procentenheter högre än den för 1999–2003 (18,6 procent jämfört med 11,8 procent). Medianöverlevnaden 2004–2006 var 10,0 månader (95 procents konfidensintervall (KI) 8,9–10,9) jämfört med 8,1 månader för 1999–2003 (95 procents KI 7,3–8,8). Med Cox-regression skattades också den relativa risken för död inom två år vid högmaligna gliom 2004–2009 jämfört med 1999–2003 till 0,73 (95 procents KI 0,66–0,81) justerad för ålder och kön.

För åldersgruppen 60–69 år har nästan en fördubbling av överlevnaden skett under det senaste decenniet (Figur 2). Medianöverlevnaden har ökat från 5,8 månader (95 procents KI 5,1–7,5) 1999–2003 till 8,5 månader (95 procents KI 7,0–10,3) 2004–2006 och till 10,5 månader (95 procents KI 9,0–12,6) 2007–2009. Den relativa risken skattad med Cox-regression och justerad för kön var 0,75 (95 procents KI 0,61–0,92) 2004–2006 jämfört med 1999–2003. Motsvarande jämförelse mellan 2007–2009 och 1999–2003 var 0,56 (95 procents KI 0,44–0,71). I Figur 3 illustreras åldersfördelningen efter kön 1999–2009 baserat på patienter med högmaligna gliom från norra, Uppsala–Örebro- och sydöstra regionen.

DISKUSSION

Ett nationellt populationsbaserat kvalitetsregister med hög täckningsgrad är ett tillförlitligt instrument för att följa viktiga parametrar relaterade till hela vårdkedjan för en patientgrupp. En utvärdering, analys och korrelation av dessa faktorer med viktiga utfallsdata, som t ex överlevnad, tid till progress och livskvalitet, kan ligga till grund för ett systematiskt och kontinuerligt arbete med att utveckla vården.

Patienter som inkluderas i kliniska studier selekteras ofta på basen av funktionsstatus, övrig sjukdomsanamnes och ålder. Den medianöverlevnad som rapporteras i litteraturen baseras således på en patientpopulation som delvis skiljer sig från den oselekerade population som här redovisas, i vilken även patienter med lägre funktionsstatus ingår. Detta förklarar sannolikt den något lägre överlevnaden i den aktuella patientpopulationen. Men detta kan också vara dess styrka, eftersom den i mindre utsträckning riskerar att utesluta viktiga patientgrupper. Å andra sidan ger fallbeskrivningen (Fakta 1)

■ **fakta 1. Fallbeskrivning**

Fallet är ett exempel på en patient som behandlats med den nya generationens behandling med radiokemoterapi.

En 25-årig kvinna inkom 2005 till neurokirurgiska kliniken vid Norrlands universitetssjukhus efter ett generaliserat krampanfäll.

MRT påvisade en 6 × 5 × 6 cm stor tumör i höger frontallob med infiltration i corpus callosum (Figur 4).

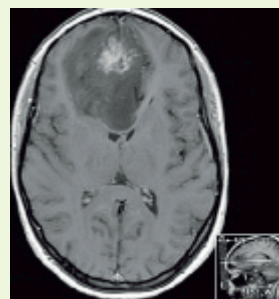
Subtotal resektion genomfördes. Kvarvarande icke-kontrastuppladdande resttumör fanns centralt.

Postoperativt var förloppet komplikationsfritt. Den patologiska undersökningen verifierade diagnosen glioblastom (WHO grad IV).

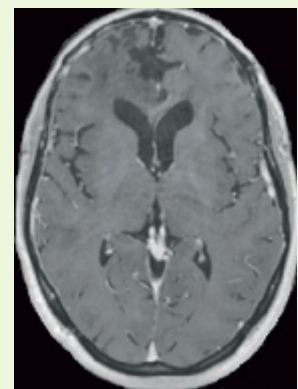
Efter operationen behandlades patienten med konform 3-D-strålbehandling till en total dos av 60 Gy i 30 dagliga fraktioner med samtidig tablettbehandling med temozolomid (75 mg/m² dagligen).

Fortsatta kliniska kontroller och radiologiska kontroller (med MRT) genomfördes därefter, inklusive den senaste MRT-kontrollen i juni 2010, och några tecken till recidiv har inte påvisats (Figur 5).

Den enda medicinerings patienten har haft efter den primära behandlingen har varit fenitoin som epilepsiprofylax. Patienten är fortfarande symtomfri (maj 2011) 6 år efter diagnosen.



Figur 4. Preoperativ MRT år 2005, T1-viktad axial bild med gadoliniumkontrast.



Figur 5. MRT år 2010, T1-viktad axial bild med gadoliniumkontrast. Inga tecken till kontrastuppladdning i tumören kan ses.

»Sannolikt är dock den viktigaste faktorn bakom den påvisade förbättringen av överlevnaden den kombinerade radiokemoterapi med temozolomid ...«

ett exempel på en patient med gynnsamma prognostiska faktorer, dvs låg ålder, gott allmäntillstånd och avsaknad av övriga sjukdomar, således inte heller en »typisk« patient för denna sjukdomsgrupp. Detta oaktat är en recidivfri överlevnad på mer än sex år anmärkningsvärd vid diagnosen glioblastom.

Begreppet medianöverlevnad

Begreppet medianöverlevnad som det används i detta sammanhang förutsätter ett definierat diagnosdatum och används i detta register konsekvent för datum för (skriftligt och slutgiltigt) PAD-utlåtande. I Cancerregistret är sannolikt rapporteringen av diagnosdatum heterogen och kan enligt vår erfarenhet grunda sig på allt från kliniska fynd, radiologiska fynd, datum för när patienten delges diagnosbesked, datum för multidisciplinär konferens, PAD från fryssnitt etc till den mer strikta definition som här är aktuell. Detta innebär att skillnader i rapporteringsdatum kan uppgå till cirka en månad och ibland till och med närmare två månader för en och samma patient. För flera diagnosgrupper inom onkologin med relativt lång medianöverlevnad kan en sådan variation anses som i det närmaste försumbar, vilket dock ingalunda är fallet för patienter med högmaligna gliom.

Registrering och analys pågår för närvarande av data från det postoperativa skedet, dvs parametrar förknippade med onkologisk behandling, radioterapi och rehabilitering, vilka inte kan tillhandahållas på annat sätt än med ett kvalitetsregister. Dessa kommer så snart sammanställningen är slutförd att presenteras i en kommande publikation.

Huvudlinjer i förbättringsarbetet

Några huvudlinjer i kvalitetsförbättringsarbetet kan skönjas under det senaste decenniet. Operationstekniken har förbättrats bl a genom den alltmer utbredda användningen av operationsmikroskop, neuronavigation och funktionell magnetresonanstomografi (MRT) [4, 5], vilket möjliggör mer radikal kirurgi än tidigare, samtidigt som normalvävnaden i större utsträckning kan skonas.

Den andra utvecklingslinjen är förbättrade radioterapitekniker med bl a införandet av konform tredimensionell dosplanering, vilket medför att högre stråldoser kan levereras till tumörområdet samtidigt som, i analogi med den kirurgiska utvecklingen, normalvävnaden i högre grad kan skyddas [6].

Sannolikt är dock den viktigaste faktorn bakom den påvisade förbättringen av överlevnaden den kombinerade radiokemoterapi med temozolomid för patienter med glioblastom. Behandlingsutfallet med denna regim publicerades 2005 [2], varefter den successivt infördes som standardbehandling i de rapporterade regionerna. Till den närmast fördubblade överlevnaden för patientgruppen 60–69 år, från en medianöverlevnad på 5,8 månader 1999–2003 till 10,5 månader 2007–2009, bidrar sannolikt även en betydligt mer aktiv inställning till terapi hos behandlande läkare än tidigare.

KONKLUSION

Det finns goda skäl att anta att ett nationellt kvalitetsregister med god täckningsgrad utgör ett effektivt instrument för att utvärdera förändringsarbete och för att uppmärksamma och



utjämna regionala skillnader i omhändertagandet av cancerpatienterna. Genom öppen publicering av data har kvalitetsarbetet intensifierats i landet och öppnat för gemensamma insatser för att förbättra omhändertagandet av denna patientgrupp.

I takt med den snabba utvecklingen av nya behandlingsstrategier kommer betydelsen av kvalitetsregistrering på populationsnivå sannolikt att öka under de närmaste åren och bidra till effektivare implementering och utvärdering av nya behandlingar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Författarna representerar Nationella planeringsgruppen för CNS-tumörer.*

REFERENSER

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
3. Bergenheim T, Malmström A, Bolander H, et al. Registrering av primära hjärntumörer mätt på nationell kvalitet. Regionala skillnader avslöjade. *Läkartidningen.* 2007;104(5):332-8, 40-1.
4. Hsieh JC, Lesniak MS. Surgical management of high-grade gliomas. *Expert Rev Neurother.* 2005; 5(6 Suppl):S33-9.
5. Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics.* 2009;6(3):478-86.
6. Stieber VW, Mehta MP. Advances in radiation therapy for brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25(4): 1005-33, ix.

Prenumerera på Läkartidningen

Ring 08-790 33 41

eller mejla

pren@lakartidningen.se



Utmanande
saklig

Läkartidningen