

Primære hjernetumorer hos voksne

Hans Skovgaard Poulsen

**Overlæge, dr. med
Strålebiologisk Laboratorium, 6321
Finsencenter
Rigshospitalet**

www.radiationbiology.dk

21. februar 2009

Behandling af primære hjernetumorer hos voksne

Dette referenceprogram er udarbejdet af Hans Skovgaard Poulsen, overlæge, dr.med.
Strålebiologisk Laboratorium, 6321. Finsencenter Rigshospitalet. www.radiationbiology.dk
Senest opdateret Februar 2009

Definition

Primære intrakranielle tumorer omfatter intracerebrale neoplasmer, hvad enten de er benigne eller maligne, ekstracerebrale (meningeomer og hypofysetumorer) samt intraspinal tumorer.

Hyppighed og molekulære forhold

Hvert år får ca. 900-1000 patienter en primær hjernetumor, og hyppigheden stiger med alderen.

Ca. 50% er gliomer. De øvrige primære tumorer omfatter meningiomer (15-20%), medulloblastomer (1-2%), neurinomer (6-8%), hypofyseadenomer (6-8%) og andre (8-10%).

Årsagen til kræft i hjernen er ukendt, men der findes arvelige sygdomme, hvor forekomsten er stor, bla. patienter med von Hippel-Lindaus sygdom og med von Recklinghausens sygdom.

Der optræder en række molekulære ændringer i tumor cellerne.

Ofte ses der ændringer af kromosom 1, 10, 19 med Loss of Heterocycosity (LOH) af 19, 10/PTEN, MDM2, MMAC1. Desuden forekommer der ofte mutationer i p53 gen, retinoblastom gen (RB) gen samt p16 deletion. Overekspression /amplifikation af vækstfaktor receptorerne EGFR, PDGFR samt CDK4 ses ofte.

Høj-grads gliomer (se diagnostik) kan være primære (de novo) eller sekundære.

Primære har ofte overekspression af EGFR/ EGFRvIII og MDM2 og i 30-40 % af tilfældene deletion af p16 samt RB mutationer. Endvidere ses i 90 % af tilfældene LOH 10 med tab af tumor supressor generne PTEN og MMAC1.

Sekundære høj-grads gliomer opstår hos patienter med kendt anamnese på lav-grads gliom. Der kan ses en glidende overgang fra lav-grads gliom til astrocytom grad III og Glioblastoma multiforme. P53 er muteret i mere end 65 % af tilfældene; der ses PDGFR overekspression i mere end 60 % af tilfældene og endelig optræder LOH af kromosom 19q og 10 ofte. (1)

For anaplastiske oligodendrogliomers vedkommende ses tab af 19q og 1p, EGFR overekspression og CDK4 amplifikation. (Tabel 1).

Tabel 1. Hyppighed og klinisk-patologisk karakteristika af patienter med primær gliom (1)

Tumor Type	Gliomer Hyppighed (%)	Oprindelses celle og Histologisk Grad (WHO)	Kliniske Karakteristika	Molekulære Karakteristika
Glioblastoma Multiforme	46	Astrocyt WHO grad IV	de novo tumorer Ældre patienter Ofte supratentoriel Primær behandling Kirurgi, strålebehandling og kemoterapi Sekundære tumorer Unge patienter Placering og behandling; se ovenstående	de novo tumorer EGFR/ EGFRvIII and MDM2 over ekspression / amplifikation p16 tab og PTEN mutation Sekundære tumorer PDGFR over ekspression LOH 19q and p53 mutation
Astrocytom	36	Astrocyt WHO grad I Pilocytic astrocytom WHO grad II Fibrillar, gemistocytisk and protoplasmisk subtype	Unge patienter Hele neuroaksen Sjælden Optræder hyppigere hos patienter med Neurofibromatosis type 1 Primær behandling Kirurgi Ofte supratentoriel Primær behandling WHO grad II: Kirurgi	WHO grad I Ingen signifikante molekulære ændringer WHO grad II & III PDGFR over ekspression LOH 19q and p53 mutation RB ændringer

		WHO grad III Anaplastisk astrocytom	WHO grad III: Kirurgi og fokal strålebehandling	
Oligodendrogliom	9	Oligodendrocyt WHO grad II Benigt Oligodendrogliom WHO grad III Anaplastisk Oligodendrogliom	Ældre patienter Ofte supratentorial Primær behandling WHO grad II: Kirurgi WHO grad III: Kirurgi og fokal strålebehandling	WHO grad II LOH 19q, 1p EGFR/PDGFR over ekspression WHO grad III LOH 9p and 10q LOH 19q, 1p EGFR/PDGFR over ekspression VEGF over ekspression
Ependymom	9	Ependymom celler i relation til ventrikler og spinal kanalen WHO grad II Cellulær, papillær, clear celle and tancytic subtyper WHO grad III Anaplastisk ependymoma	Ældre patienter Ofte fossa posterior og spinal kanalen Primær behandling WHO grad II: Kirurgi WHO grad III: Kirurgi og kranio-spinal strålebehandling	Ingen signifikante molekulære ændringer

Tabel 1 Hyppighed og klinisk-patologisk karakteristik af patienter med primært gliom

EGFR: epidermal growth factor receptor; MDM2: MDM2 protein; PDGFR: plattet derived growth factor receptor; LOH: loss of heterozygosity; PTEN: MMAC1 – tumor suppressor; p53: tumor suppressor; RB: retinoblastoma protein; VEGF: vascular endothelial growth factor

Symptomer

Hjernesvulster giver to slags symptomer:

- 1 Generelle symptomer, som skyldes tryk inden i kraniekassen (hovedpine, kvalme og opkastninger).
- 2 Specifikke symptomer, der topografisk er knyttet til den hjernefunktion, hvor svulsten er.

Der er derfor en stor bredde i debut symptomer strækkende fra diskrete personlighedsændringer, epileptiske anfald, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme, opkastninger, afasi, bevidsthedssvækkelse og svære lammelser.

Visitation og Diagnostik

Primær vurdering:

Regionnære Neurologisk afdeling

Ved begrundet klinisk mistanke om en cerebral proces henvises patienten til den regionære neurologiske afdeling, hvor patienten vurderes neurologisk. Hvis der er indikation iværksættes billediagnostisk undersøgelse enten i form af CT-skanning eller MR-skanning. Alle danske regioner har adgang til MR-skanning og sidstnævnte undersøgelse foretrækkes.

Ved verificeret mistanke om en primær hjernetumor henvises patienten til Neurokirurgisk afdeling, som udfører den endelige diagnostik. (2)

Sekundær vurdering:

Neurokirurgisk afdeling

Her foretages relevante kliniske undersøgelser og med baggrund i disse udføres relevante parakliniske undersøgelser.

Der udtages en repræsentativ kirurgisk biopsi enten, som led i en definitiv operativ fjernelse af tumor eller i tilfælde, hvor egentlig kirurgisk behandling ikke er mulig som stereotaktisk biopsi.

Den histologiske undersøgelse skal om muligt give den endelige diagnose.

Primære hjernetumorer skal klassificeres efter WHO klassifikationen, idet type og malignitets grad afgør, hvilken behandlingsstrategi, der senere skal følges.(3)

Patologi

For gliomers vedkommende inddeles de i lav-grads gliomer (I-II) og høj-grads gliomer (III-IV).

Lav-grads gliomer vokser ekspansivt hvorimod høj-grads gliomer vokser invasivt og migrerende og i enkelte tilfælde metastaserende inden for CNS. Sidstnævntes vækstmønster betyder derfor, at høj-grads gliomer betragtes som systemiske tumorer inden for CNS.

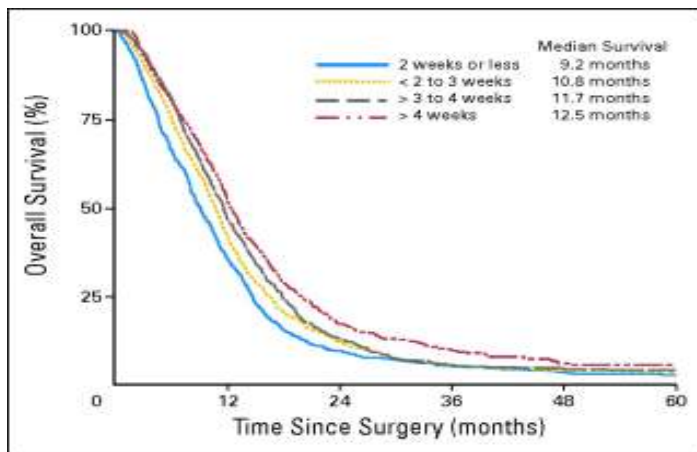
Prognose

Prognosen er afhængig af følgende parametre:

1. Patient relaterede: alder og performance status
2. Tumor relaterede: tumortype og histologisk aggressivitet
3. Behandlings relaterede: kirurgisk radikalitet, strålebehandling, kemoterapi

I to arbejder er det vist, at den ventetid der måtte opstå fra den kirurgiske behandling til start på postoperativ strålebehandling ikke bør være mere end ca. 14 dage, idet yderligere ventetid synes at nedsætte overlevelsen.(4-5). Denne lidt bastante konklusion udfordres dog af et arbejde publiceret for nylig, der viser at ventetid på op til 6 uger ikke formindsker overlevelses chancen. (6)

Fig 1:Overall survival by surgery-to-radiation therapy time interval groups



Blumenthal, D. T. et al. *J Clin Oncol*; 27:733-739 2009

Behandling

Gliomer

Kirurgisk behandling

For høj-grads gliomer er egentlig kirurgisk radikalitet ikke mulig pga. vækstmønstret. Man tilstræber derfor at opnå maksimal tumorreduktion, idet retrospektive data har vist, at prognosen for patienter med høj-grads gliomer signifikant bedres herved.

Der er også undersøgelser, der tyder på, at operation hos patienter med lav-grads gliomer er af betydning for overlevelsen, men heller ikke her findes der prospektive kontrollerede studier.

Recidiv operationer foretages hyppigt og i mange tilfælde med god pallierende effekt. (7)

Ikke kirurgisk behandling

Respons evaluering

Respons evaluering har til formål at vurdere en given behandlings evne til at reducere tumorbyrden. Den foretages oftest ved hjælp af CT eller MR undersøgelser.

Post operativ skanning: Timing er vigtig. Det er vist, at det optimale tidspunkt at vurdere rest tumor er inden for ca. 72 timer post-operativt. Gør man det senere, vil kontrast opladningen kunne repræsentere methhæmoglobin, marginal opladning, ødem, eller voksende tumor.

Derfor skal en sammenligning med henblik på at vurdere respons foretages på tidlige skanninger. Sammenligner man skanninger foretaget dag 7 - 21 postoperativt med skanning efter den givne behandling, er der en risiko for, at overestimere respons hyppighed.

Ved MR skanning ses ofte en kontrastopladende og en ikke-kontrastopladende del. Førstnævnte repræsenterer formentlig det "solide" tumor element, hvorimod sidstnævnte formentlig repræsenterer ødem. Begge elementer bør beskrives og mål i to på hinanden vinkelrette udstrækninger bør beskrives.

Man kan supplere med PET-skanning (positron emission tomografi) eller funktionel MR spektroskopi, begge funktionelle undersøgelser, men der foreligger ikke nogle veldokumenterede undersøgelser, der angiver eksakt hvor og hvornår disse undersøgelser skal anvendes.

Skanning efter afsluttet strålebehandling: Pseudoprogession er et fænomen, man bør medinddrage i sine overvejelser. MR skanninger udført umiddelbart efter afslutning af et stråleterapi forløb er ikke valide, idet en tilsyneladende progression oftest ikke er reel. Man bør derfor vente mindst 2,5 - 3 måneder efter afsluttet strålebehandling, inden et givet respons evalueres. (8-9)

MacDonald kriterier: Da visuel diagnostik er insufficient har flere anvendt supplerende respons parametre . Nogle har anvendt udvikling i neurologisk status og performance status med og uden monitorering af den steroid dosis patienter modtog.

Internationalt er man blevet enige om at kombinere observationer der indeholder visuel diagnostik, klinisk tilstand og steroid dosis; de såkaldte MacDonald kriterier (opkaldt efter den person der først introducerede dem). Kriterierne er håndterbare, reproducerbare og klinisk relevante og bør anvendes som standard.(10)

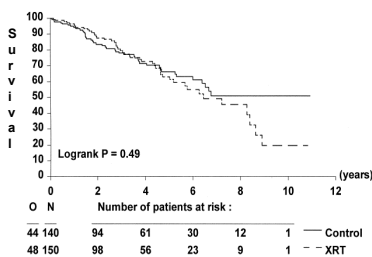
Strålebehandling

Lav-grads gliomer

Rationalet for strålebehandling er blevet undersøgt i flere randomiserede fase III-studier.

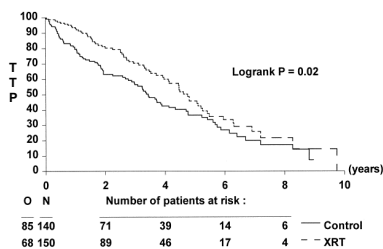
Disse har vist, at der er indikation for strålebehandling, men timingen er fortsat uklar, idet det er uafklaret om det skal gives umiddelbart efter primær operation eller ved recidiv. Overlevelsen er den samme i den primært strålebehandlede gruppe sammenlignet med den ikke bestrålede gruppe.(Fig. 2). Frekvensen af maligne transformationer er den samme; livskvaliteten er den samme, men tid til progression er længere i den behandlede gruppe sammenlignet med kontrolgruppen (Fig. 3)

**Fig. 2 Low-Grade Glioma
Radiotherapy vs. Observation**



Karim et al. Int J. Radiation Oncology Bio. Phys., Vol. 52, No. 2, pp. 316-324, 2002

**Fig 3 Low-Grade Glioma
Radiotherapy vs. Observation**



Karim et al. Int J. Radiation Oncology Bio. Phys., Vol. 52, No. 2, pp. 316-324, 2002

Hvad angår dosis er der fortsat usikkerhed om denne, men 45 Gy på 23 fraktioner over 4 - 5 uger synes lige så effektiv som 59,4 GY over 6 uger.(11-12)

På basis af ovennævnte data har man forsøgt at konstruere en prognostisk profil. Patienter over 40 år med neurologiske deficit og en primær tumor større end 6 cm lever kortere sammenlignet med øvrige patienter. Denne hypotese afventer dog en stadig en prospektiv konfirmation. (13)

Høj-grads gliomer

Dosis

I ikke randomiserede studier er der påvist en klar dosisrespons effekt hvad angår lokal tumorkontrol overlevelse. Den optimale behandling er fraktioneret strålebehandling med en total dosis på 60 Gy givet over 6 - 7 uger. Median overlevelsen er ved ingen behandling 12 uger og ved optimal behandling 42 - 44 uger for strålebehandling alene. (14)

I randomiserede studier har hverken større doser, hyperfraktionering eller anvendelse af radiosensitizer kunnet øge overlevelsen. (15-16)
Flere studier har vist, at mere end 80 – 90 % af tumorerne recidiverer in situ eller inden for 2 – 3 cm fra primær lokalisation. Dette ses hvad enten patienten har fået helhjerne bestråling eller fokal bestråling.
Derfor bestråler de fleste MR/CT- baseret tumor udredning + 2 – 3 cm margin, også kaldet CTV (clinical target volume) (17)

Bivirkninger til strålebehandling

Akutte: Patienterne kan få rødme af huden og hårtab svarende til det bestrålede område. Hos visse patienter (30-40 %) kommer der hårvækst igen. Nogle patienter får tryksymptomer pga. ødem dannelse under strålebehandling. Symptomerne kan afhjælpes ved samtidig behandling med binyrebark steroider.

Langsigtede: Hos langtidsoverlevende kan man i visse tilfælde konstatere demenssymptomer, specielt i form af nedsat korttidshukommelse. Desuden forekommer der i visse tilfælde stråle induceret nekrose og permanent hårtab.

Kemoterapi

Aktive kemoterapeutika

Ved aktive stoffer forstår vi lægemidler, der inducerer klinisk respons varigheder > 3 mdr. i fase II studier, hos patienter der ikke tidligere har fået kemoterapi.

Følgende stoffer har vist effekt:

- Nitrosurea - BCNU, TCNU, Tauromustin
- Alkylerende stoffer - ifosfamid, cyclophosphamid, procarbazine, Temozolomid
- Platin derivater - cisplatin, carboplatin
- Tubulin aktive stoffer - vincristin
- Øvrige – Etoposid , 6 –Thioguanin, Irinotecan

Behandlingen har været givet som enkeltstof eller som kombinations behandling. Det generelle indtryk er, at maligne oligodendrogliomer responderer bedst, både hvad angår komplet respons og respons rate (40 - 60 %). Dernæst kommer lav grads gliomer (40 – 50 %), anaplastiske astrocytomer (20 - 40 %) og til slut Glioblastoma multiforme (8 - 40 %). Af de mere sjældne former responderer maligne ependymer, PNET tumorer og germinomer relativt hyppigt. (18)

Primær behandling

Høj-grads gliomer: Astrocytom Grad III, Anaplastisk oligodendrogliom og Glioblastoma multiforme

Ved den primære behandling kan kemoterapi enten gives før (neoadjuvant), under (konkomitant) og efter (adjuverende) strålebehandling. Effekten af adjuverende kemoterapi er den bedst undersøgte.

Metaanalyse

I en metaanalyse fra Lancet 2002 (19) har man vurderet effekten af adjuverende behandling. Analysen baserede sig på 12 ud af 24 publicerede og upublicerede randomiserede undersøgelser. Visse undersøgelser blev ekskluderet i den endelige analyse. To pga. forkert randomisering, én pga. samtidig brug af hyperbar ilt i kontrolgruppen og syv undersøgelser faldt ud, fordi opfølgning af patient forløb ikke var mulig. I alt 3004 patienter, hvilket svarer til 81 % af randomiserede patienter med høj-grads gliom, blev omfattet af den endelige analyse. Alle patienterne blev behandlet med nitrosurea-holdig kemoterapi enten alene, eller i kombination med procarbazine, decarbazine , mitolactol og vincristin.

Den adjuverende behandling nedsatte den relative risiko for at dø af sygdommen med 15 % uafhængig af andre prognostiske faktorer. Den absolutte overlevelses gevinst efter 1 og 2 år var 2 – 6 %, og den relative overlevelses gevinst var 10 % efter 1 år og 25 % efter 2 år.

Glioblastoma Multiforme

Inden for de seneste år er der fremkommet nye data med et alkylerende stof, Temozolomid, der klart viser, at supplerende primær behandling øger den progressions fri overlevelse samt 2 års overlevelsen.

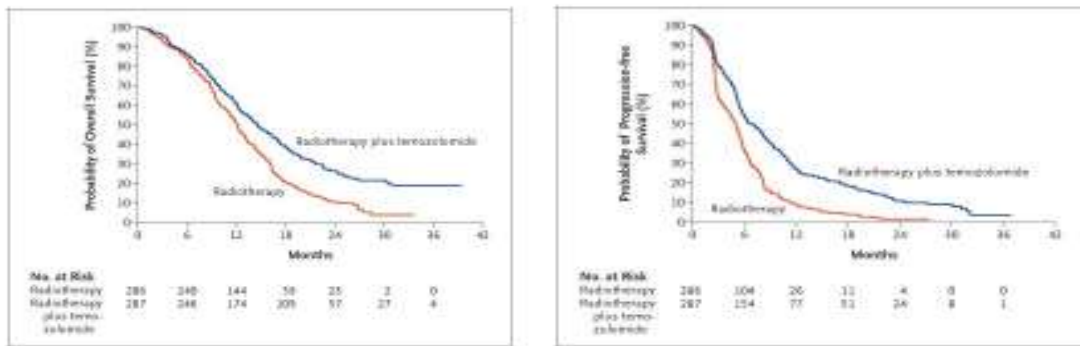
I et randomiseret fase-II studium fra Grækenland, påvist en 2 års overlevelse på 14,2 % hos patienter behandlet med konkomitant (Temozolomid givet under strålebehandlingen) og adjuverende Temozolomid, hvorimod ingen levede i den gruppe, der fik postoperativ strålebehandling alene. (20).

EORTC's hjernetumor gruppe gennemførte et randomiseret fase III-studium (21), hvor patienter med Glioblastoma Multiforme blev behandlet med strålebehandling konkomitant med Temozolomid efterfulgt af 6 serier adjuverende Temozolomid.

Studiet omfattede 573 patienter i WHO performance status 0-2.

To års overlevelsen i den kombinations behandlede gruppe var 26 % sammenlignet med 10 % i kontrol gruppen, der kun modtog strålebehandling. (Fig.4)

Fig. 4. Overlevelse og progressions fri overlevelse, EORTC data (21)



Opdaterede data viser at 3 og 4 år overlevelsen var henholdsvis 16,4 og 12,1 % (Mirimanoff RO, personlig kommunikation)

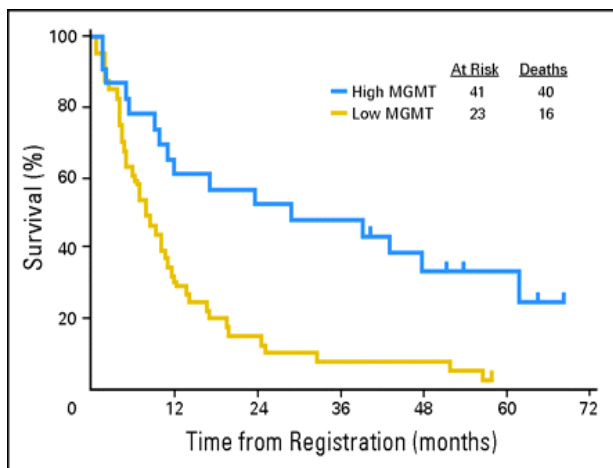
Studiet viste endvidere, at der var en stor, klinisk relevant forskel i tid til progression i gruppen, der havde fået kombinations behandling. (Fig. 4). Dette er væsentligt, idet progression af tumor vækst i hjernen ofte medfører intractable symptomer inklusiv personligheds ændringer, der nedsætter patientens livskvalitet.

EORTC har lavet flere subanalyser, som tyder på, at patienter over 65år, WHO performance status 1-2 ikke får gavn af konkomitant og adjuverende Temozolomid. Studiet var ikke designet til at teste dette, så den kliniske konsekvens af disse resultater skal tages med alt mulig forbehold.

I en undergruppe på 200 patienter (22) relaterede aktiviteten af et enzym, O-6-Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT), som fjerner alkyl-grupper fra O-6 alkylguanin, og dermed nedsætter aktiviteten af alkylende stoffer med det kliniske forløb. Man fandt, at 2 års overlevelsen i patienter med lavt tumor indhold af MGMT var 46 % sammenlignet med patienter med højt indhold, hvor 2 års overlevelsen blot var 13,8. Denne undersøgelse kunne tyde på, at en MGMT måling kan forudsige hvilke patienter, der får gavn af supplerende Temozolomid behandling. Dette skal dog først undersøges i et prospektivt studium. (Fig. 5)

Uanset hvad yderligere studier måtte vise, har EORTC studiet klart vist, at det er indiceret at supplere den primære strålebehandling med konkomitant og adjuverende Temozolomid til patienter med Glioblastoma Multiforme, der er i en god performance status og under 70 år.

Figure 5. Inactivation of the methylguanine methyltransferase (MGMT) gene and benefit from temozolomide (TMZ)



Anaplastisk oligodendrogliom

I en randomiseret fase III-undersøgelse, hvori der indgik 368 patienter (23) har EORTC undersøgt, om adjuverende PCV-behandling (procarbazine, lomustine og vincristin) givet umiddelbart efter den primære strålebehandling signifikant øgede den progressionsfri overlevelse (PFS) og den totale overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene. PFS blev øget men ikke den totale overlevelse.

I et andet randomiseret fase-III studium (24) kunne RTOG ikke påvise nogen overlevelsesevinst ved at behandle patienter med anaplastiske oligodendrogliomer med neoadjuverende PCV.

Ependymer

Ependymer inddeles i to grupper, lav-grads og anaplastiske tumorer.

Kun de anaplastiske tumorer har sprednings-potentiale til neuroaksen. Det er vanskeligt at give retningslinier for optimal ikke-kirurgisk behandling. Der findes ingen klinisk kontrollerede randomiserede undersøgelser og anbefalinger baserer sig derfor udelukkende på retrospektive, middelgode undersøgelser.

Lav-grads ependymer:

Den primære behandling er kirurgi. Ved radikal operation kræves der ingen efterbehandling. Ved ikke-radikal operation skal patienten vurderes mhp. reoperation. Hvis det ikke er muligt skal der gives postoperativ strålebehandling. Hos patienter med lokal tumor gives fokal bestråling på 54 Gy.

Anaplastiske ependymer:

Der gives altid postoperativ strålebehandling. Forekommer der medullære metastaser gives kraniospinal bestråling op til en dosis på 36 til 40 Gy efterfulgt af boost mod klinisk manifesteret tumor, 14-18 Gy. (1,2)

Recidiv behandling efter kirurgi og strålebehandling.

Gliomer

Overordnet Konklusion

I flere fase II studier har man undersøgt effektiviteten af nye stoffer og kombination af kendte.

De fleste studier er små (for små), hvorfor de konklusioner, der kan drages, er behæftet med stor usikkerhed.

Nogle studier er dog sammenlignelige hvad angår prognostiske faktorer i.e. alder, performance status og tidligere behandling, hvilket muliggør en sammenligning af toksicitet data.

I de senere år har man anvendt biologiske designerpræparater såsom VEGF- EGF – mTor hæmmede og PDGF blokerende stoffer. Mange nye er på vej, men indtil nu har publicerede data vist, at anvendelse af specifikke VEGF hæmmende lægemidler feks. bevacizumab (Avastin) har været lovende. (18, 25-27) (Tabel. 2)

Tabel 2. Høj-grads gliom: 6-måneders progressionsfri overlevelse og respons % ved 1. recidiv

	Bevacizumab + Irinotecan Grade IV glioma N = 130	Bevacizumab + Irinotecan Grade III glioma N = 59	Historical data Various chemotherapy Wong et al. N = 225	Temozolomide Yung et al. N = 112
6-month PFS: %	37	50	15	21
ORR : %	45	54	5	5,4

Alt i alt må man konkludere:

1. Der mangler stringent dokumentation for, bortset fra patienter med oligodendrogliomer, at patienter med recidiv tumorer, der tidligere er blevet behandlet med adjuverende kemoterapi, skal behandles med yderligere kemoterapi. Men under stringent monitorering kan kemoterapi forsøges.
2. Patienter der får recidiv, og som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, skal behandles med enkeltstof eller kombinations behandling. 1. valg er Temozolomid.
3. Avastin i kombination med Irinotecan har vist lovende resultater.

Specifikke indikationer

Lav-gradsgliomer

Patienter med lavgrads-gliomer, der tidligere har fået strålebehandling og som recidiverer og har intraktable epilepsi, kan forsøges behandlet med Temozolomid (Tabel. 3)

Tabel 3. Lav-grads gliom. Respons på kemoterapi

Reference	Treatment	Patinet No.	Respons CR+PR (%)	Respon s SD (%)	MTP Week s	MS Weeks	Palliation
Quinn et al J Clin Oncol 2003	Temozolamide	46 Astrocytoma: 16 Oligodendroglioma: 20 Mixed: 10	11 (69) 12 (60) 2 (20)	4 (25) 8 (40) 4 (40)	NE 88 56	- - -	YES
Murphy et al Br J Cancer 2004	Temozolamide	29 Astrocytoma: 17 Oligodendroglioma: 11 Mixed: 2	1(5) 2(20) NE	17 (57) 8 (73)	>200	> 200	YES Reduction >54% of Epilepsy
Pace et al Ann Oncol. 2003	Temozolamide	43 Astrocytoma: 29 Oligodendroglioma and mixed: 14	14 (48) 6 (43)	11 (38) 6 (43)	40	-	YES Reduction > 69% of Epilepsy
Buckner et al J Clin Oncol. 2003	PCV	28 Oligodendroglioma: 17 Mixed: 11	8 (29)	17 (61) - -	- - -	>104	-

Ependymer

Recidiv forekommer hyppigt. De fleste er lokale, men ca. 10 % er medullære. Ved lokale recidiver er første valg reoperation. Til metastatiske processer gives primært strålebehandling. I de tilfælde, hvor patienten tidligere har fået strålebehandling gives kemoterapi.

Flere kemoterapeuticae er aktive enten givet som enkeltstof eller i kombination. Responsraten er moderat (10-20 %) og der eksisterer ikke prospektive, randomiserede studier.

En kombination af carboplatin, etoposid og vinkristin synes at give rimelige, klinisk relevante responsrater. (2, 28-29)

Andre primær tumorer

Meningeomer

Meningeomer udgør ca. 20 % af de primære hjernetumorer. Symptomatologien relateres til kompression af omkringliggende strukturer. Væsentligt for prognosen er lokalisationen af tumor, omfanget af den kirurgiske resektion og den histopatologiske karakteristik.

WHO histologiske gradering inddeler meningiomerne i grad I, II, III (typisk/benign, atypisk, anaplastisk). Der er for benigne rapporteret recidiv rater på 7-20 %, for atypiske på 29-40 % og for anaplastiske på 50-78 %.

Omfanget af den kirurgiske resektion vurderet ved MR skanning beskrives i Simpsons gradering (Grad I-V).

Simpsons klassifikation af resektionsgrad inddeles som følger:

1	Grad I	Makroskopisk komplet inkl. dura- og knogle tilhæftning
2	Grad II	Makroskopisk komplet med koagulation af dura tilhæftning
3	Grad III	Komplet tumor resektion men ikke koagulation af dura tilhæftning
4	Grad IV	Partiel tumor resektion (synlig på postoperativ MR skanning)
5	Grad V	Biopsi

Meningiomer er oftest benigne og behandles med kirurgi alene.

Patienter med benigne inkomplet opererede tumorer og symptomer behandles med strålebehandling (54 Gy, 1.8-2 Gy pr fraktion, 5 fraktioner pr. uge).

Patienter med maligne meningeomer behandles altid med postoperativ strålebehandling (dosis og target, se højgrads gliomer).

Der er ikke holdepunkter for, at kemoterapi har nogen klar dokumenteret plads i behandlingen af patienter med denne sygdom. (2,28-29), men man kan forsøge at behandle patienterne med CCNU 130 mg/mm hver 6 uge.

Primitive Neuro-Ektodermale Tumorer: PNET tumorer.

Patienterne behandles med kraniespinal bestråling samt kemoterapi. Mange anvender Vincristin konkomitant med strålebehandlingen og herefter 6 serier adjuverende kemoterapi i form af Vincristin, Cisplatin of CCNU.(2)

Maligne germinomer

Primær behandling

Generelt

Patienterne **skal** have foretaget en MR-skanning af kraniospinalaksen før påbegyndelsen af behandling.

Undersøgelse bestilles af Neurokirurgisk afdeling umiddelbart efter operation

Behandling

A: Patienter med tumorbyrde ≤ 2 cm uden forhøjede tumormarkører og manglende MR-påvisning af medullære metastaser skal have lokal kurativ strålebehandling mod primær tumor.

B: Øvrige patienter: 2 serier neoadjuverende cisplatin, etoposide, and bleomycin (PEB). Ved respons gives yderligere to serier PEB efterfulgt af kraniospinal bestråling.

Ved progression efter 2 serier undlades de næste to serier og patienten behandles med kraniospinal bestråling.

Strålebehandling

A: Kraniospinal bestråling: Dosis: 30 Gy på 15 fraktioner, 5 fraktioner per. uge.

B: Boost mod tumor tumor: Target:tumor + 2 cm margin og synlige metastaser med en margin på 2 cm.

Dosis 24 Gy på 12 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. (2,28-29)

Hypofyseadenomer

Primær behandling

1 Radikalt opererede: Observation

2 Inkomplet operation:

Ved ikke fungerende (ikke-aktive) adenomer: Observation

Ved endokrinologisk aktive adenomer: Stereotaktisk strålebehandling. 54 Gy fordelt på 27 – 30 fraktioner, 5 fraktioner per uge)

Patientforløb og kontrol

1. Udredning og behandlingsplan bør følge de retningslinier, der er angivet af Sundhedsstyrelsen (2).
2. Patienter med maligne CNS tumorer i god performance status (WHO 0-2) tilbydes som rutine ikke kirurgisk efterbehandling, og denne bør påbegyndes 2-4 uger efter det kirurgiske indgreb.
3. Kontrol af patienter bør foretages af dedikerede personer, der har neurokirurgisk, neurologisk og onkologisk ekspertise, helst af teams der er placeret centralt i samarbejde med en regionnær neurolog med speciel interesse i neuroonkologi.

Kontrollens formål er:

1. Hurtig behandlings intervention, hvor recidiv behandling er mulig
2. Behandling af sygdoms og/eller behandlings relaterede symptomer.
3. Påse at patienten tilbydes en relevant rehabilitering.
4. Registrering af relevante data enten som led i produktionskontrol eller som led i en videnskabelig undersøgelse.

Referencer

1. Poulsen HS. Gliomer hos voksne: primær ikke kirurgisk behandling. Ugeskr Læger 168: 4082-4085, 2006
2. Hjernekræft, Sundhedsstyrelsen (www.sst.dk og www.dmcg.dk)
3. Louis DN et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 114: 97-109, 2007
4. Do, V, GebSKI, V, Barton, MB: The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas. Radiother Oncol 57: 131-136, 2000
5. Irwin C et al. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. J Neurooncol 85: 339-43, 2007
6. Blumenthal DT et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. J Clin Oncol 27: 733-39, 2009
7. Sanai M, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. Neurosurgery 62:753-64, 2008
8. Chamberlain MC et al: Early necrosis following temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. J Neurooncol 82:81-83, 2007
9. Brandsma D et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet Oncol 9: 453 – 61, 2008
10. MacDonald DR et al. Respons criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 8: 12277-80, 1990
11. Karim AB et al. Randomised trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in adult: EORTC study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 316-24, 2002
12. Karim AB et al. A randomized trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: EORTC study 22844: 549-56, 1996

13. Pignatti F et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 2076-84, 2002
14. Walker MD et al. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1725-31, 1979
15. Prados MD et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 71-7, 2001
16. Prados MD et al. Phase III randomised study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine and vincristine with or without BudR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1147-52, 2004
17. Jansen EP et al. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol* 56: 151-6, 2000
18. Stupp R et al. Changing paradigms- An update on the Multidisciplinary Management of Malignant Glioma. *The Oncologist* 11: 165-180, 2006
19. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma. *Lancet* 359: 1011-19, 2002
20. Athanassiou H et al. Randomized phase II study of temozolamide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23: 2372-7, 2005
21. Stupp R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *New Engl J Med* 352: 987-96, 2005
22. Hegi ME et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-03, 2005
23. Van den Bent MJ et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine and Vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytomas: a randomised European Organisation for Cancer Research and Treatment Phase III trial. *J Clin Oncol* 24: 15 –22, 2006
24. Cairncross et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707-14, 2006
25. Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, et al. Molecular Targeted therapy for malignant glioma. *Cancer* 110:13-24, 2007
26. Møller et al. Treatment of high-grade gliomas at 1. recurrence. 2009 (submitted)
27. Poulsen et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol* 48: 52-8, 2009
28. Fine HA, Barker II FG, Markert JM, et al. Neoplasms of the central nervous system. Chapter 39.2. In DeVita Jr. V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 7th Edition, vol.2, 2005
29. Berger MS and Prados MD. *Textbook of Neuro-Oncology*. 1. edition, 2005

