

# **Primære hjernetumorer hos voksne**

**Hans Skovgaard Poulsen**

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

[www.radiationbiology.dk](http://www.radiationbiology.dk)

**På vegne af de Onkologiske Centre i Danmark**

**4. juni 2007**

## Definition

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

## Hyppighed og molekylære 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 meningeomer (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 molekylære ændringer i tumor cellerne.

Oftes ses der ændringer af kromosom 1, 10, 19 med Loss of Heterozygosity (LOH) af 19, 10/PTEN, MMAC1.

Desuden forekommer der ofte mutationer i p53 gen, retinoblastom gen (RB) gen samt p16 deletion.

Overexpression /amplifikation af vækstfaktor receptorerne EGFR, PDGFR samt CDK4 ses ofte.

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

Primære har meget 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 tumorsupressor 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 karakteristik af patienter med primær gliom (1)**

Tumor Type	Gliomer Hyppighed (%)	Oprindelses celle og Histologisk Grad (WHO)	Kliniske Karakteristika	Molekylære Karakteristika
Glioblastoma Multiforme	46	<b>Astrocyt WHO grad IV</b>	<b>de novo tumorer</b> Ældre patienter Oftes supratentoriel <b>Primær behandling</b> Kirurgi, strålebehandling og kemoterapi <b>Sekundære tumorer</b> Unge patienter Placering og behandling; se ovenstående	<b>de novo tumorer</b> EGFR/ EGFRvIII and MDM2 over ekspression / amplifikation p16 tab og PTEN mutation <b>Sekundære tumorer</b> PDGFR over ekspression LOH 19q and p53 mutation
Astrocytom	36	<b>Astrocyt</b>  <b>WHO grad I</b> Pilocytic astrocytom  <b>WHO grad II</b> Fibrillær, gemistocytisk and protoplasmisk subtype  <b>WHO grad III</b> Anaplastisk astrocytom	Unge patienter  Hele neuroaksen Sjælden Optræder hyppigere hos patienter med Neurofibromatosis type 1 <b>Primær behandling</b> Kirurgi  Oftes supratentoriel <b>Primær behandling</b> <b>WHO grad II:</b> Kirurgi  <b>WHO grad III:</b> Kirurgi og fokal strålebehandling	<b>WHO grad I</b> Ingen signifikante molekylære ændringer  <b>WHO grad II &amp; III</b> PDGFR over ekspression LOH 19q and p53 mutation RB ændringer
Oligodendrogliom	9	<b>Oligodendrocyt</b>  <b>WHO grad II</b> Benigt Oligodendrogliom	Ældre patienter Oftes supratentoriel  <b>Primær behandling</b> <b>WHO grad II:</b> Kirurgi	<b>WHO grad II</b> LOH 19q, 1p

		<b>WHO grad III</b> Anaplastisk Oligodendrogliom	<b>WHO grad III:</b> Kirurgi og fokal strålebehandling	EGFR/PDGFR overekspression <b>WHO grad III</b> LOH 9p and 10q LOH 19q, 1p EGFR/PDGFR overekspression VEGF overekspression
Ependymom	9	<b>Ependymom celler i relation til ventrikler og spinal kanalen</b>  <b>WHO grad II</b> Cellulær, papillær, clear celle and tancytic subtyper  <b>WHO grad III</b> Anaplastisk ependymoma	Ældre patienter Ofte fossa posterior og spinal kanalen  <b>Primær behandling</b> <b>WHO grad II:</b> Kirurgi  <b>WHO grad III:</b> 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: platelet 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 klinisk mistanke om en cerebral proces henvises patienten til den regionnære neurologiske afdeling. Her vurderes patienten neurologisk og billediagnostisk undersøgelse iværksættes enten i form af CT scanning eller MR- scanning. Alle danske regioner har adgang til MR- scanning og sidstnævnte undersøgelse foretrækkes. Ved begrundet mistanke om en primær hjernetumor henvises patienten til Neurokirurgisk afdeling, som udfører den endelige diagnostik.

### Sekundær vurdering:

#### Neurokirurgisk afdeling

Her foretages relevante kliniske undersøgelser og med baggrund i disse udføres relevante MR-scanninger. Der suppleres i visse tilfælde med PET- scanning, men indikationen for sidstnævnte undersøgelse er ikke klart fastlagt.

I sjældne tilfælde suppleres med markørundersøgelser på mistanke om primære germinative tumorer.

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 malignitetsgrad afgør, hvilken behandlingsstrategi, der senere skal følges.

Tumor typen har udgangspunkt i den normale celle, tumor udgår fra. (Fig. 1)

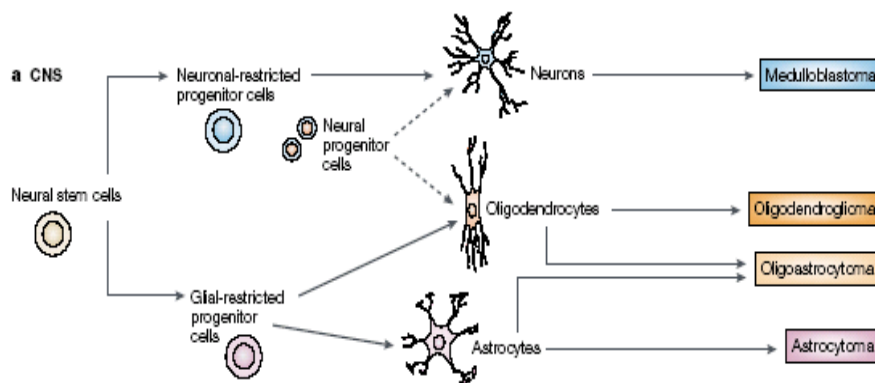


Fig. 1. Klassifikation af intracerebrale tumorer. (2)

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.

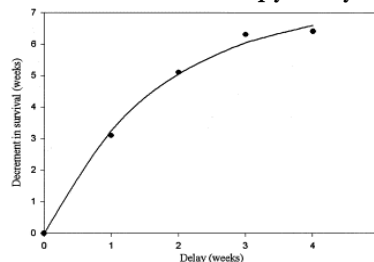
## Prognose

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
4. Ventetid på diagnostik og behandling

Det er bla. vist at ventetiden fra operation til påbegyndelsen af strålebehandling er en vigtig prognostisk faktor (Fig. 2) (3)

**Fig. 2**  
**High-Grade Glioma**  
**Relationship between Survival and Waiting**  
**Time for Radiotherapy delay**



Do et al., Radiotherapy and Oncol, Vol. 57, pp. 131-136, 2000

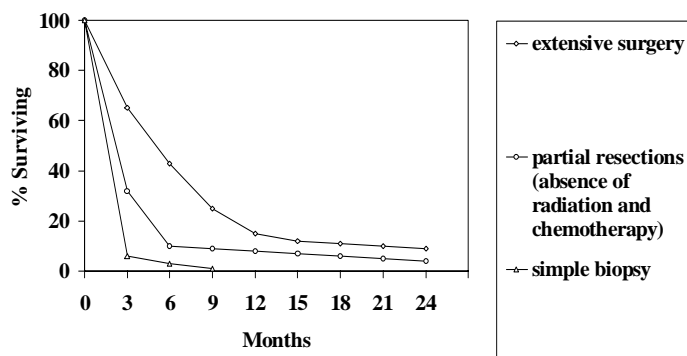
## Behandling

### Gliomer:

#### Kirurgisk behandling

For høj-grads gliomer er egentlig kirurgisk radikalitet ikke mulig pga. vækstmønsteret. Målet med den primære operation er så stor tumor reduktion som muligt. Retrospektive data har vist, at prognosen for patienter med høj-grads gliomer signifikant bedres herved (Fig. 4). 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. (4)

**Fig. 3**  
**High-Grade Glioma**  
**Extent of Surgery vs. Survival**



Salzman, M, 1995

## Ikke kirurgisk behandling

### Respons evaluering

Respons vurderes primært ud fra ændringer i størrelse af den kontrast opladende masse udført som CT eller MR scanning.

Timing af skanningerne 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 overestimerer respons hyppighed og størrelse. Ved MR scanning ses ofte en kontrastopladende og en ikke-kontrasopladende 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.

Nyere undersøgelser så som metaboliske undersøgelser i form af PET (positron emission tomografi) eller funktionel MR spektroskopi kan eventuelt give et mere sandt billede af terapiens effektivitet.

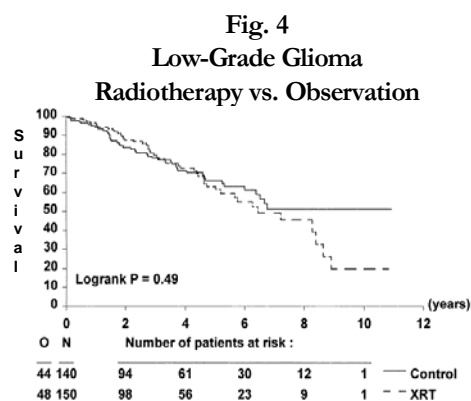
Da visuel diagnostik er insufficient har flere anvendt yderligere respons parametre. Nogle har anvendt udvikling i neurologisk status og performance status med og uden monitorering af den steroid dosis patienter modtog. Internationalt er man blevet enige om at kombinere observationer der indeholder visuel 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.(5)

## Strålebehandling

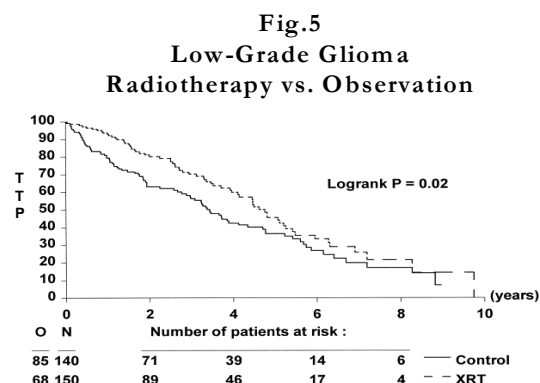
### Lav-grads gliomer

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. 4). 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. 5). Det er vist, at de patienter der i kontrolgruppen fik recidiv og blev behandlet med strålebehandling levede længere efter recidiv end de patienter der havde fået primær strålebehandling.. (6)



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



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

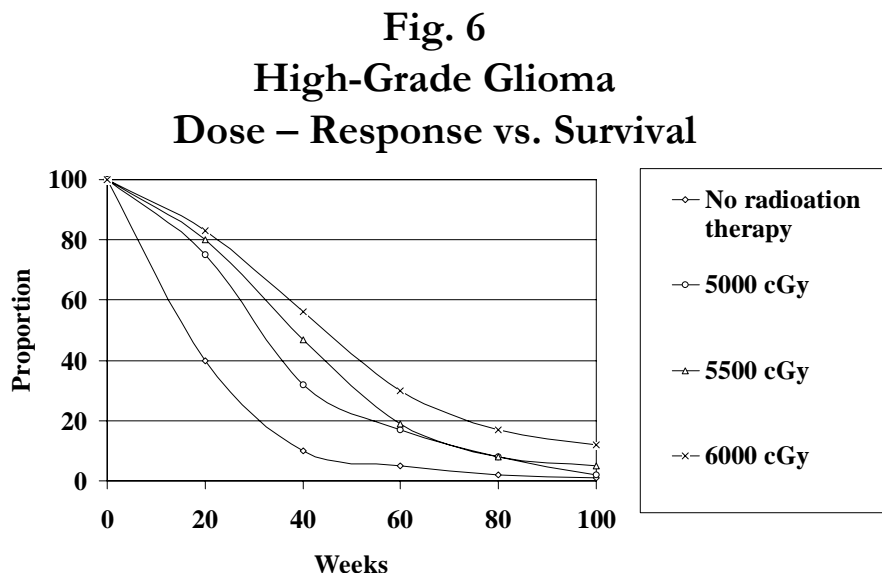
Hvad angår dosis er der fortsat usikkerhed om denne, men 45 Gy på 23 fraktioner over 4, uger synes lige så effektiv som 59,4 GY over 6 uger.(7)

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 prospektiv konfirmation. (8)

### Høj-grads gliomer

#### Dosis

I ikke randomiserede studier er der påvist en klar dosisrespons effekt 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. (Fig. 6) (9)



Walker et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol. 5, p 1725, 1979

I randomiserede studier har hverken større doser, hyperfraktionering eller anvendelse af radiosensitizer kunnet øge overlevelsen. (Se Fig. 7-8) (10-11)

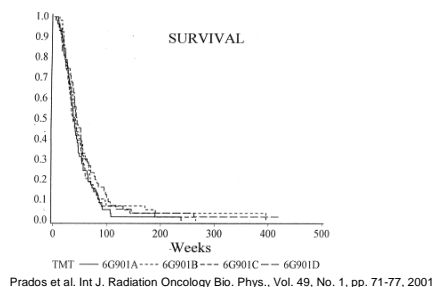


Fig. 7

Hyperfractionation vs. Conventional Radiotherapy with or without Difluoromethylornithine (DFMO)

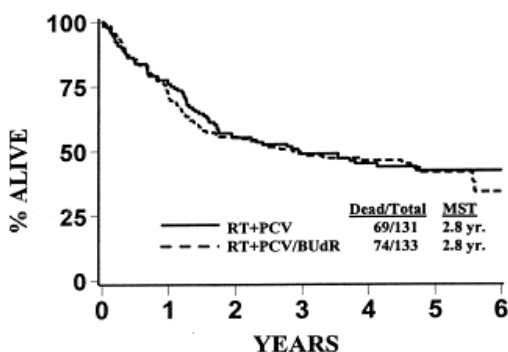


Fig. 8

Radiotherapy + PCV vs. Radiotherapy + PCV +BudR

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) (12)

## 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 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, Temozolamid
- Platin derivater - cisplatin, carboplatin
- Tubulin aktive stoffer - vincristin
- Øvrige – Etoposid, 6-Thioguanin, CPT-11

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. (13)

## Kemoterapi:

### Primær behandling

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

Ved den primære behandling kan kemoterapi enten gives før (neoadjuvant), under strålebehandling (konkomitant) eller efter som adjuvant behandling efter afsluttet strålebehandling.

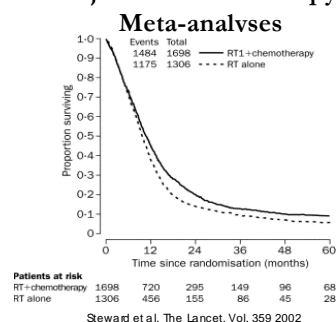
Effekten af adjuverende kemoterapi er den bedst undersøgte.

### Metaanalyse

I en nylig publiceret metaanalyse fra Lancet 2002 (14) har man vurderet denne effekt. 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 nitrourea-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. (Fig. 9)

**Fig. 9**  
**Radiotherapy vs. Radiotherapy and Adjuvant Chemotherapy**



### Glioblastoma Multiforme

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

I et randomiseret fase-II studium fra Grækenland, der blev præsenteret på ECCO 2003 i København, påvistes en 2 års overlevelse på 14.2 % hos patienter behandlet med konkomitant (Temodal givet under strålebehandlingen) og adjuverende Temodal, hvorimod ingen levede i den gruppe, der fik postoperativ strålebehandling alene. (15). EORTC's hjernetumor gruppe gennemførte et randomiseret fase III-studium (15), hvor patienter med Glioblastoma Multiforme blev behandlet med strålebehandling konkomitant med Temodal efterfulgt af 6 serier adjuverende Temodal.

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.10)



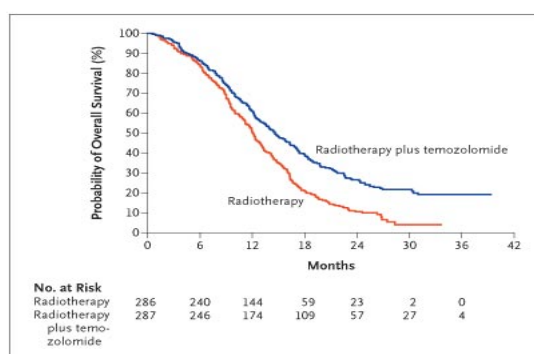


Fig. 10. Overlevelse. EORTC data, Radomiseret studium. Radioterapi vs. Radioterapi + Konkomitant og adjuverende Temodal (16)

Studiet viste endvidere, at der var en stor, klinisk relevant forskel i tid til progression i gruppen, der havde fået kombinations behandling. (Fig. 11). Dette er væsentligt, idet progression af tumor vækst i hjernen ofte medfører intractable symptomer inklusiv personligheds ændringer, der nedsætter patientens livskvalitet.

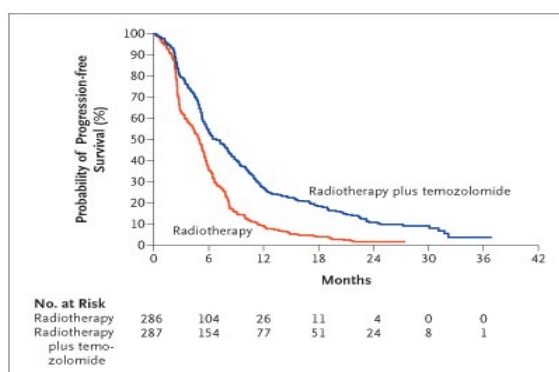


Fig. 11 Progressions Fri Overlevelse. EORTC data, Radomiseret studium. Radioterapi + Konkomitant og adjuverende Temodal (16)

EORTC har lavet flere subanalyser, som tyder på, at patienter over 65år, WHO performance status 1-2 ikke får gavn af konkomitant og adjuverende Temozolamid. 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 (17) relaterede aktiviteten af et enzym, O-6-Methylguanin-DNA Metyltransferase (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 Temozolamid behandling. Dette skal dog først undersøges i et prospektivt studium.

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

### Anaplastisk oligodendrogliom

I en randomiseret fase III-undersøgelse, hvori der indgik 368 patienter (18) har EORTC undersøgt, om adjuverende PCV-behandling (procarbazine, lomustine and 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 (19) kunne RTOG ikke påvise nogen overlevelsesgevinst ved at behandle patienter med anaplastiske oligodendrogliomer med neoadjuverende PCV.

### Ependymomer

Ependymomer 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 ependymomer:

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 ependymomer:

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 manifest tumor, 14-18 Gy. (1)

## 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 vedr. Avastin (en VEGF-hæmmer) i kombination med kemoterapi vist aktivitet (13,20).

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, 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 Temozolamid. som enkeltstof.

### Specifikke indikationer

#### Lav-gradsgliomer

Patienter med lavgrads-gliomer, der tidligere har fået strålebehandling og som recidiverer og har intraktable epilepsi , kan forsøges behandlet med Temozolamid (Tabel 2)

**Tabel 2. Lav-grads gliom. Respons på kemoterapi**

Reference	Treatment	Patinet No.	Respons	Respons	MTP	MS	Palliation
			CR+PR (%)	SD (%)	Weeks	Weeks	
Quinn et al J Clin Oncol 2003	Temozolamide	46 Astocytoma: 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	-

## Ependyomer

Recidiv forekommer hyppigt. De fleste er lokale men ca. 10 % er medullære. Ved lokale recidiver er første valg reoperation. For metastatiske processer vedkommende 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. (21)

## 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 holdpunkter for, at kemoterapi har nogen klar dokumenteret plads i behandlingen af patienter med denne sygdom.(22), men man kan forsøge at behandle patienterne med CCNU 130 mg/mm hver 6 uge (23).

### Primitive Neuro-Ektodermale Tumorer: PNET tumorer.

Patienterne behandles med kraniespinal bestråling samt kemoterapi. Mange anvender vincristin konkomitant med strålebehandling og herefter 6 serier adjuverende kemoterapi i form af Vincristin, Cisplatin of CCNU (21,23)

## **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  $\leq 2$  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. (21,23)

## **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**

Behandlingsplan bør være iværksat senest to uger efter mistanken om CNS-cancer er rejst.

Patienter med maligne CNS tumorer i god performance status (WHO 0-2) tilbydes som rutine ikke kirurgisk efterbehandling, og denne bør påbegyndes senest 2 uger efter det kirurgiske indgreb.

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:

Hurtig behandlings intervention hos patienter, hvor recidiv behandling er mulig

Behandling af sygdoms og/eller behandlings relaterede symptomer.

Registrering af relevante data enten som led i produktionskontrol eller som led i en videnskabelig undersøgelse.

Planlægning af rehabilitering og terminalt forløb i hospitals regi eller i hjemmet

## **Referencer**

1

Poulsen HS. Gliomer hos voksne: primær ikkekirurgisk behandling. Ugeskr Læger 168: 4082-4085, 2006

2

Zhu Y et al. The molecular and genetic basis of neurological tumours. Nat Rev Cancer 8: 616-26, 2002

3

Do et al. Radiotherapy and Oncology 57: 131-36, 2000

4

Salcman M. Resection and reoperation in neuro-oncology. Rationale and approach. Neurol Clin 3: 831-42, 1985

5

Macdonald DR et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8: 1277-80, 1990

6

Karim AB et al. Randomized 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

7

Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: EORTC study 22844: 549-56, 1996

8

Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 2076-84, 2002

9

Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1725-31, 1979

10

Prados MD, Wara WM, Sneed PK, 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

11

Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, et al. Phase III randomized 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

12

Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, et al. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol* 56: 151-6, 2000

13

Supp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Changing Paradigms – An Update on the Multidisciplinary Management of Malignant Glioma. *The Oncologist* 11: 165 – 180, 2006

14

Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359: 1011 – 8, 2002

15

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

16

Stupp R, Mason WP, van den Bent M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *New Engl J Med* 352: 987-96, 2005

17

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-03, 2005

18

Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine and Vincristine improves progressionfree 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

19

Cairncross G, Berkey B, Shaw E, 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

20

Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, et al. Molecular Targeted therapy for malignant glioma. Cancer 2007 (Epub ahead)

21

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. 7<sup>th</sup> Edition, vol.2, 2005

22 20

Steinbjørn Hansen. Meningioma, DNOG, 2005

23

Berger MS and Prados MD. Textbook of Neuro-Oncology. 1. edition, 2005