

LIGNA GLIOM

Fler studier bör genomföras för att öka kunskapen om vilken behandling som är bäst för äldre patienter med högmaligna gliom. Ålder är inte längre en diskvalificerande faktor för onkologisk behandling och studier där äldre patienter med glioblastom ingått i kliniska protokoll visar intressanta resultat.

Det skriver överläkare **Michael Bergqvist** och hans medarbetare vid Gävle sjukhus i en översikt av det angelägna forskningsfältet äldre patienter med högmaligna gliom.

Äldre patienter med glioblastom har under de senaste decennierna vanligen behandlats med palliativ intention. Ett flertal förklaringar föreligger till detta, men den kanske dominerande faktorn är att äldre generellt har fler samtidiga sjukdomar (komorbiditeter) än yngre patienter samt ett sämre performance status (PS)¹ vilket sammantaget leder till sämre överlevnad. Data från studier i vilka äldre patienter inkluderats har dessutom påvisat att

ett gott PS på 0–1. Patienterna inkluderades främst från de nordiska länderna men studiedeltagande förelåg även från Schweiz, Frankrike och Österrike och patienterna randomiserades till; temozolomid (200 mg /m² dag 1–5 var 28:e dag i upp till sex cykler), hypofraktionerad strålbehandling (34,0 Gy administrerad i 3,4 Gy-fraktioner över 2 veckor) eller konventionell/standardiserad strålbehandling (60,0 Gy administrerad i 2,0 Gy-fraktioner över 6 veckor) med målet

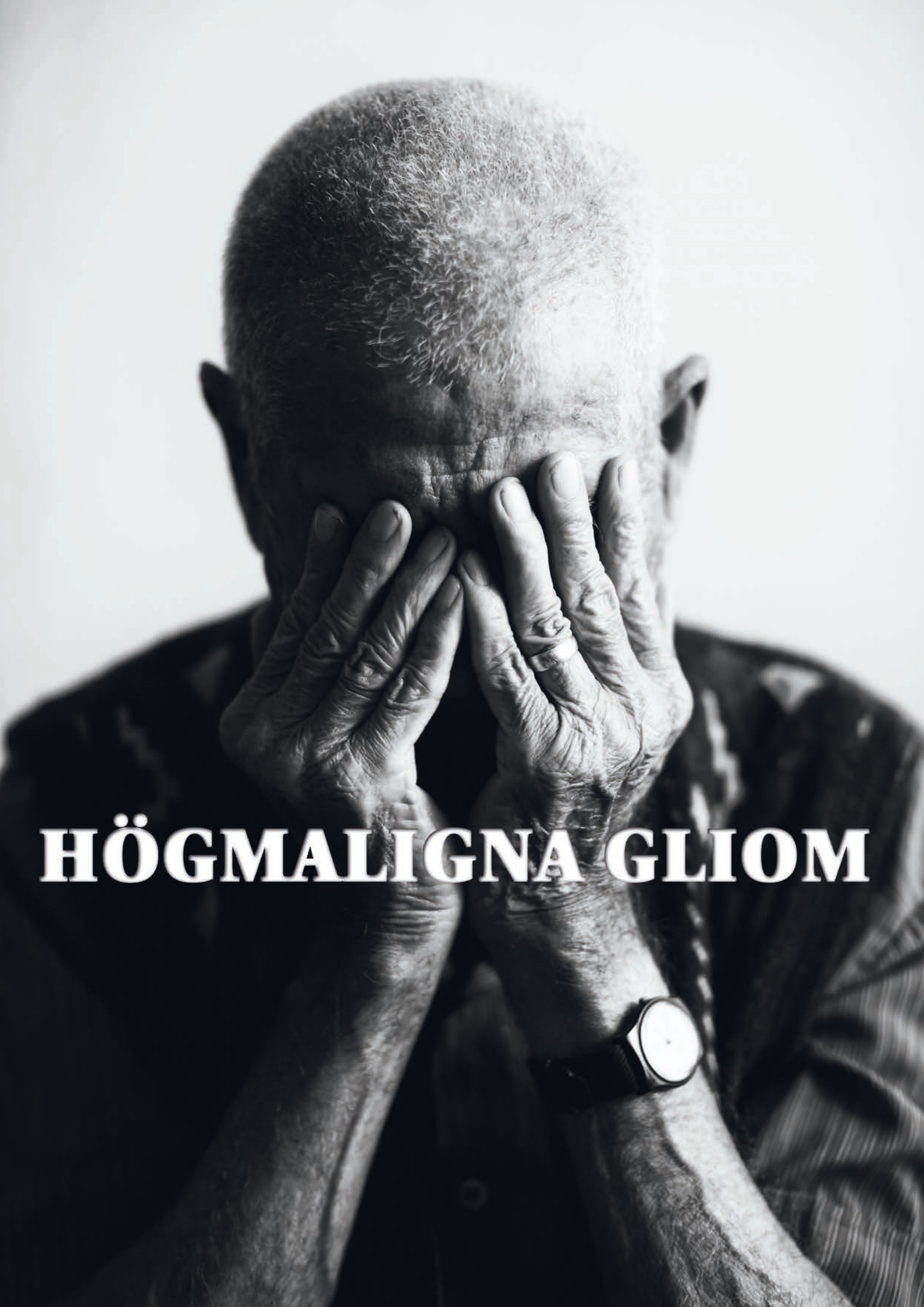
Nya data för behandling av äldre patienter med

äldre patienter har en ökad toxicitet vid exponering för exempelvis temozolomid^{2,3}. Under senare år har medelåldern i västvärlden fortsatt att öka och äldre blir mer hälsosamma samt går oftare i pension vid en högre ålder än för en till två årtionden sedan. Ålder betraktas inte som en diskvalificerande faktor för onkologisk behandling och mot bakgrund av ovanstående genomförs nu studier där äldre patienter med glioblastom ingår i kliniska protokoll.

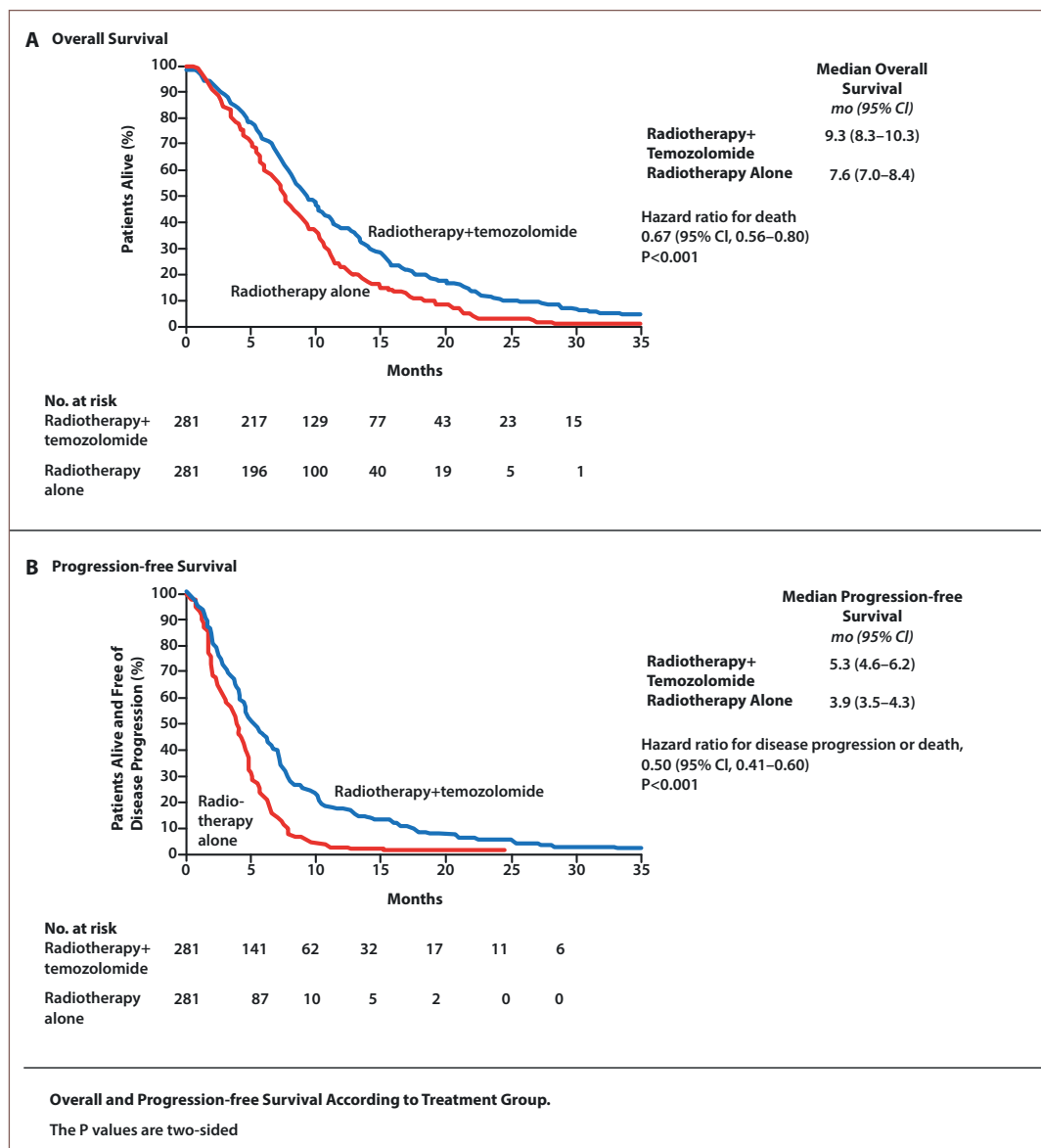
FÖRSTA LINJENS TERAPI

Nordic clinical brain study group publicerade 2012 en randomiserad fas III-studie⁴ i vilken patienter (>60 år) med glioblastom studerades. Av de inkluderade patienterna var 42 procent äldre än 70 år. Data gällande PS påvisade att 68 patienter uppvisade ett PS på 2–3 medan resterande hade

generell överlevnad. Totalt inkluderades 291 patienter. Studien startade år 2000 men 2004 ändrades inklusionskriterierna till att enbart gälla patienter >65 år baserat på data från den sedermera legendariska Stupp-studien 5. Resultaten från den aktuella studien påvisade att i jämförelse med konventionell strålbehandling var medianöverlevnaden signifikant längre med enbart temozolomid (8,3 månader versus 6,0 månader ([HR] 0,70; 95 % CI 0,52-0,93, p = 0,01)). Enligt författarna kunde merparten av de patienter som randomiserades till konventionell strålbehandling ej slutföra den planerade behandlingen sekundärt till klinisk försämring. Detta skulle kunna tolkas som att äldre patienter kan vara något skörare (ha fler komorbiditeter) och därmed en ökad känslighet för att kunna genomgå en intensivare onkologisk behandling.



HÖGMALIGNA GLIOM



Figur 1.

FÖRBÄTTAD ÖVERLEVNAD

De patienter som randomiserades till temozolomid eller hypofraktionerad strålbehandling hade förbättrad överlevnad jämfört med konventionell strålbehandling. När dessa två studiearmar jämfördes förelåg ingen statistisk skillnad mellan de två behandlingsarmarna (HR 0,85 [0,64–1,12], p = 0,24.) När det gäller äldre patienter (definition > 70 år) anger författarna att överlevnaden var bättre med temozolomid och med hypofraktionerad strålbehandling än med standardiserad strålbehandling. Vidare hade patienter med promotormetylering av MGMT (och som genomgick behandling med temozolomid) signifikant längre överlevnad än de utan MGMT-promotormetylering (9,7 månader versus 6,8 månader HR 0,56 [95 % CI 0,34–0,93], p = 0,02.)

I en studie av Keime-Guibert et al⁶ inkluderade författarna äldre patienter (>70 år) med anaplastiska gliom samt glioblastom och med Karnofsky performance score 70 eller högre. Dessa patienter randomiserades mellan palliativ vård eller palliativ vård samt extern strålbehandling (dagliga fraktioner av 1,8 Gy 5 dagar i veckan, till en total dos av 50

Gy). Vid en första interimsanalys terminerades studien sekundärt till att kombinationsarmen bestående av extern strålbehandling och palliativ vård uppvisade (vid en median uppföljningstid av 21 veckor) en överlevnad på 29,1 veckor jämfört med den andra studiearmen (enbart palliativ vård) på 16,9 veckor.

I NOA 8-studien av Wick et al⁷ inkluderades totalt 373 patienter med en verifierad diagnos av anaplastiskt astrocytom samt glioblastom. I denna studie var inklusionskriterierna äldre än 65 år samt Karnofsky performance score > 60. Patienterna randomiserades till temozolomid 100 mg/m² (dag 1-7 i en vecka med behandling, 1 vecka utan behandling) eller strålbehandling 60,0 Gy (administrerad över 6–7 veckor i 30 fraktioner av 1,8–2,0 Gy). Den primära ändpunkten var övergripande överlevnad. Författarna rapporterade att medianöverlevnad var 8,6 månader (95 % CI 7,3–10,2) i temozolomidgruppen jämfört med 9,6 månader (8,2–10,8) i strålbehandlingsgruppen ([HR] 1,09, 95% CI 0,84-1,42, p = 0,033).

Roa et al⁸ publicerade 2004 en randomiserad studie där totalt 100 patienter i åldern > 60 år med en bekräftad diagnos av glioblastom efter primär kirurgi randomiserades till standard strålbehandling (60 Gy i 30 fraktioner över 6 veckor) eller en kortare strålbehandlingsserie (40 Gy i 15 fraktioner över 3 veckor). Författarna visade att generell överlevnad från randomisering var 5,1 månader för konventionell strålbehandling medan studiearmen uppvisade en generell överlevnad på 5,6 månader (log-rank test, $p = 0,57$).

FRAMTIDEN – DISKUSSION

Baserat på ovanstående förefaller en kort postoperativ strålbehandling vara bättre än den konventionella strålbehandlingsfraktioneringen för äldre patienter. Däremot har inte frågan om konkomitant cytotostatikabehandling besvarats förrän nyligen då Perry et al⁹ publicerade sin studie i *New England Journal of Medicine*. I den aktuella studien inkluderade författarna 562 äldre (> 65 år) patienter med glioblastom. Av dessa var 397 patienter äldre än 70 år. Gällande PS uppvisade 432 patienter PS 0–1 och 130 patienter PS=2. Samtliga patienter randomiserades till extern strålbehandling (40,05 Gy, administrerad i 15 dagliga fraktioner över en period av 3 veckor) med eller utan konkomitant och efterföljande adjuvant temozolomid. Temozolomid administrerades under strålbehandlingen i en dos av 75 mg/m² d1–21 (sålunda under hela strålningsbehandlingsperioden) och den adjuvanta temozolomidens dos gavs i dosen 150 till 200 mg/m² d1–5, 28-dagars cykel i upp till 12 behandlingscykler eller till sjukdomsprogression. Totalt genomgick 562 patienter randomisering och dessa uppvisade en medianålder av 73 år (intervall 65–90). Den generella överlevnaden var i median för strålbehandling plus temozolomid 9,3 månader, medan studiearmen som enbart inkluderade extern strålbehandling påvisade en generell överlevnad på 7,6 månader i median (HR= 0,67, 95 % konfidensintervall [CI], 0,56–0,80 $p < 0,001$) (Fig1). Medianvärdet för progressionsfri överlevnad var 5,3 månader för kombinationsarmen medan motsvarande siffra för strålbehandlingsstudiearmen endast var 3,9 månader (Fig1). Författarna rapporterade dessutom att livskvaliteten föreföll vara jämförbar mellan de två behandlingsarmarna.

KONKLUSION

Baserat på ovanstående bör man till äldre patienter med glioblastom överväga att ge en kort strålbehandling 40,05 Gy (administrerad över 15 dagliga fraktioner i en tre veckors period) med konkomitant och efterföljande adjuvant temozolomid och fältet för framtida studier inom den äldre populationen av patienter med glioblastom bör utforskas ytterligare.

Referenser:

1. Zouaoui, S. et al. Oncological patterns of care and outcomes for 265 elderly patients with newly diagnosed glioblastoma in France. *Neurosurg Rev* 37, 415–423; discussion 423–414, doi:10.1007/s10143-014-0528-8 (2014).
2. Laperriere, N. et al. Optimal management of elderly patients with glioblastoma. *Cancer Treat Rev* 39, 350–357, doi:10.1016/j.ctrv.2012.05.008 (2013).
3. Sijben, A. E. et al. Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 89, 97–103, doi:10.1007/s11060-008-9593-6 (2008).
4. Malmstrom, A. et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 916–926, doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6 (2012).
5. Stupp, R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987–996, doi:10.1056/NEJMoa043330 (2005).
6. Keime-Guibert, F. et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356, 1527–1535, doi:10.1056/NEJMoa065901 (2007).
7. Wick, W. et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13, 707–715, doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X (2012).
8. Roa, W. et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22, 1583–1588, doi:10.1200/JCO.2004.06.082 (2004).
9. Perry, J. R. et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376, 1027–1037, doi:10.1056/NEJMoa1611977 (2017).

MICHAEL BERGQVIST, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, ADJUNGERAD PROFESSOR, INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, MICHAEL.BERGQVIST@REGIONGAVLEBORG.SE



GEORG HOLGERSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, GEORG.HOLGERSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



JONAS NILSSON, ST-LÄKARE DIVISION OPERATION OCH DIAGNOSTIK, SEKTIONEN FÖR BILD- OCH FUNKTIONSMEDICIN, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR STRÅLNINGSVETENSKAPER, UMEÅ UNIVERSITET, JONAS.NILSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



STEFAN BERGSTRÖM, ÖVERLÄKARE DIVISION OPERATION, SEKTIONEN FÖR ONKOLOGI, CFUG GÄVLE SJUKHUS, DOCENT INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, STEFAN.BERGSTROM@REGIONGAVLEBORG.SE

