

Neurovetenskap HT 20 TUMOR CEREBRI Leif G. Salford

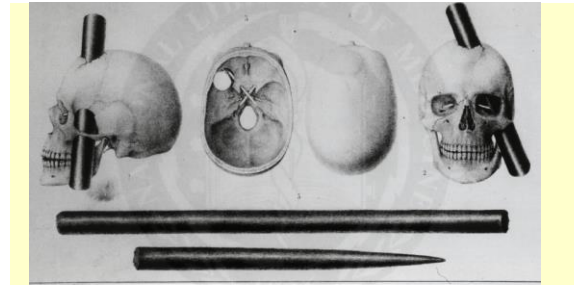
1



2



3



On 13th September, 1848, 25-year-old Phineas Gage and his crew were working on the Rutland and Burlington Railroad near Cavendish in Vermont. Gage was preparing for an explosion by compacting a bore with explosive powder using a tamping iron. While he was doing this, a spark from the tamping iron ignited the powder, causing the iron to be propelled at high speed straight through Gage's skull. It entered under the left cheek bone and exited through the top of the head, and was later recovered some 30 yards from the site of the accident

4



5



6



1870 talet 1a meningeomop.
1880 talet 1a gliomop.

9



1967
CT, MRI
Neuronavigation

11

Sub-specialties in Neurosurgery

- [Neuro-Oncology](#)
- [Cerebrovascular & Skull Base Surgery](#)
- [Endovascular Neurosurgery](#)
- [Neurotrauma](#)
- [Neuro-Intensive Care](#)
- [Pediatric Neurosurgery](#)
- [Spine Service](#)
- [Functional Neurosurgery](#)
- [Movement Disorders](#)
- [Stereotactic Functional](#)
- [Gamma Knife/Radiosurgery](#)

12

Primära hjärntumörer
 A: Tumörer som utgår från hjärnans egna celler

1: GLIOM
 Astrocytom (50%)

Astrocytom grad IV (WHO), malignt gliom = glioblastoma multiforme,
 Astrocytom grad III kallas också anaplastiskt astrocytom

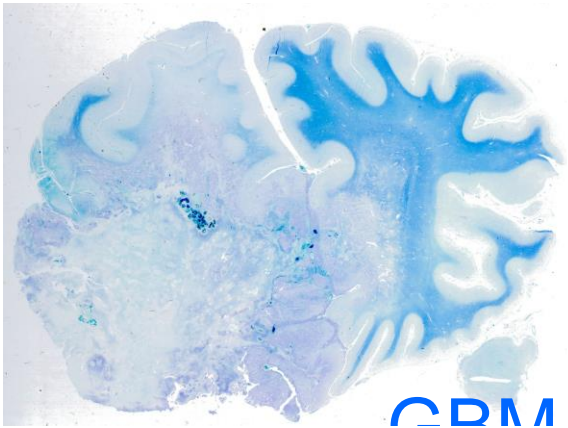
Astrocytom grad II, också kallat bara astrocytom, är lågmalignt. Växer diffus och sakta.

Astrocytom grad I (sällsynt) också kallat pilocytärt eller juvenilt astrocytom

Oligodendrogliom (5 procent), som utgår från oligodendrocyterna, är elakartade och indelas också i fyra grader. Förekommer också i blandformer med astrocytom. De flesta oligodendrogliomen växer i storhjärnan, oftast mindre aggressivt än astrocytomen.

Ependymom (5 procent) är också elakartade och utgår från ependymet. Två tredjedelar av ependymomen växer i bakre skullgropen och oftast hos barn eller unga. Kan spridas via cerebrospinalvätskan till andra delar av centrala nervsystemet.

19



20

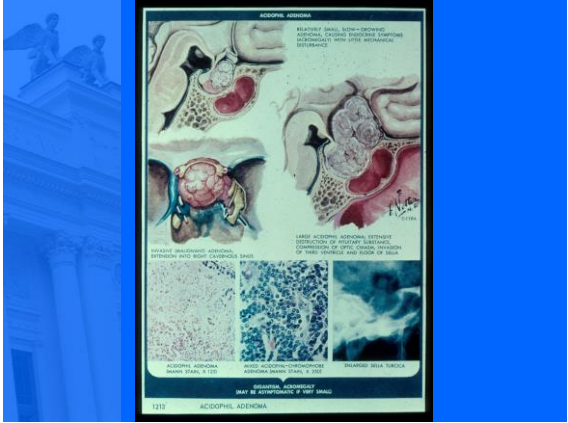
Forts: Primära hjärntumörer
 A: Tumörer som utgår från hjärnans egna celler

2. Medulloblastom, också kallade primära neuroectodermala tumörer (PNET). Det är ännu okänt från vilken celltyp de utgår. De utgör 20 procent av barnhjärntumörerna, drabbar oftast barn under 10 år och utgår från lillhjärnan men kan spridas via cerebrospinalvätskan till andra delar av centrala nervsystemet. Är elakartade men kan med kirurgi och kemoterapi (och strålterapi) botas till ca 70 procent.

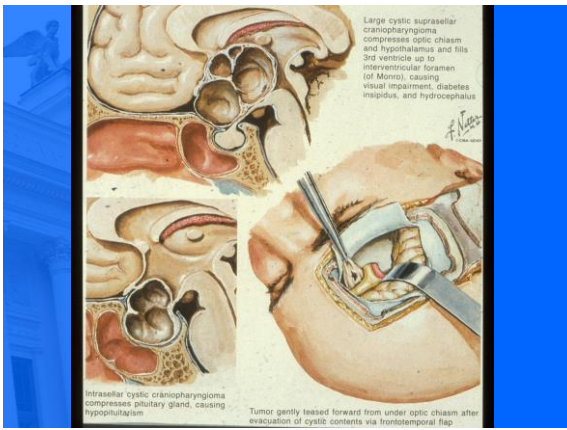
3. Hypofysadenom (8 procent) som utgår från celler i hypofysens körteldel. Klassificeras efter sin hormonsekretion i icke hormonproducerande, prolaktinproducerande, tillväxthormonproducerande och ACTH-producerande (adrenocorticotropt hormon). Mestadels godartade.

4. Craniopharyngeom, tumörlika missbildningar (2 procent), medfödda tumörer, som anses uppkomma ur cellrester från den så kallade Ratkes ficka (en utbuktning av munhålan hos fostret) vid hypofysstälken. Är godartade men sitter mycket svåråtkomligt för neurokirurgen.

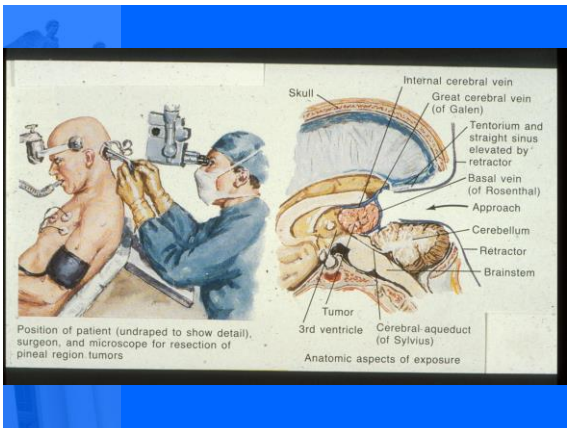
21



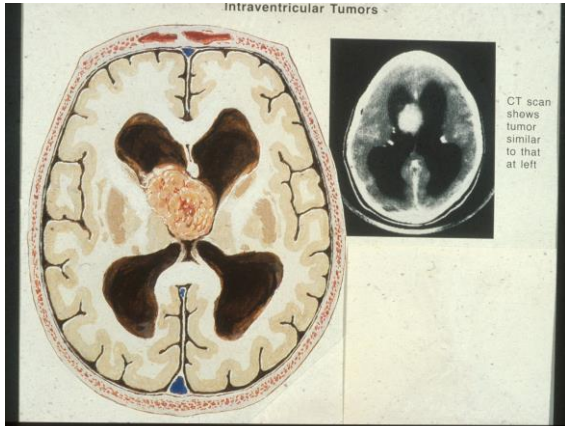
22



23



24



25

B. Tumörer som utgår från hjärnans och hjärnnervernas hinnor

1. Meningeom (15 procent) som utgår från spindelvävshinnan (arachnoidean) som omger hjärnan och ligger mellan denna och den hårda hinnan (dura mater). Dessa tumörer är mestadels godartade.
2. Vestibularisschwannom (8 procent, förr kallade akustikusneurinom, utgår från Schwanncellerna. De omger balansnerven, nervus vestibularis, som löper parallellt med hörselnerven, nervus akusticus. Dessa tumörer är godartade. I enstaka fall utgår schwannom från andra hjärnnervier än balansnerven.

26

De benigna tumörerna

Stora framgångar på 100 år:

Specialinstr.
Diatermi
monopolär
bipolär
Mikroskop
mikrokirurgi
Mannitol
Urea
CT
MR
Virtual reality

Meningeom

27



28

Nya approacher
Samarbete med andra
Specialiteter

Translabyrinär extirpation
Av vestibularisschwannom
(acusticusneurinom)

Large acoustic neuroma fills cerebellopontine angle, distorting brainstem and cranial nerves V, VII, VIII, IX.

contrast-enhanced CT scan shows moderate-sized left euninoma, with some distortion of 4th ventricle

29

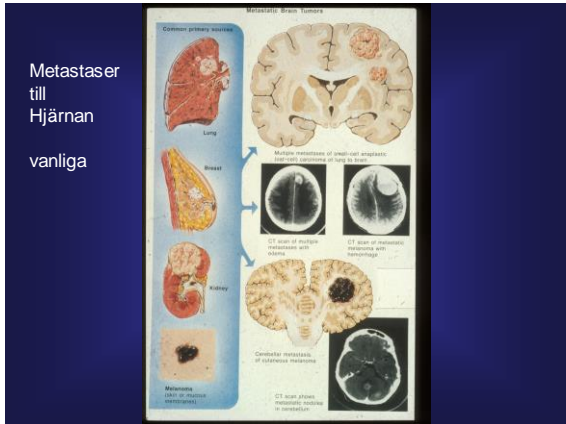
Sekundära hjärntumörer

Metastaser är dottersvulster till hjärnan från tumör på annat ställe i kroppen som bröstcancer, prostatacancer, lungcancer eller malignt melanom i huden. Metastaserna kan komma hit som helst i hjärnan. De kan uppstå genom att tumörceller spridda via blodet har lyckats ta sig igenom blod-hjärnbarriären ut i hjärnvävnaden och där fått fäste och börjat växa. Hjärnmetastaserna är lika elaka som ursprungstumörerna. De utgör mer än 20 procent av hjärntumörerna. Däremot händer det ytterst sällan; att hjärnans egna tumörer sprids utanför hjärnan.

Även så kallade **abscesser**, infektioner i hjärnan som ger upphov till avgränsade varansamlingar, kan ge symtom som hjärntumörer och misstolkas som sådana.

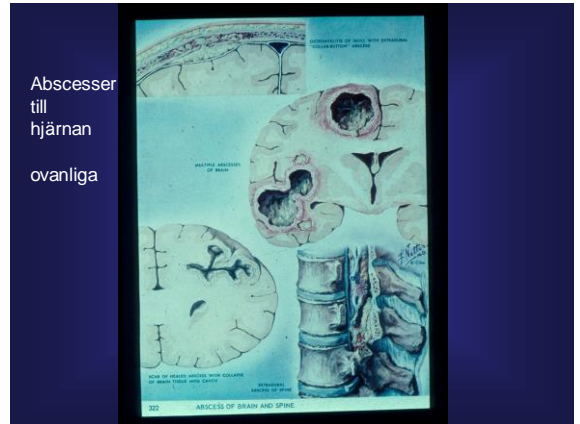
Abscesserna är i princip godartade och går att bota med antibiotikaterapi och ibland också operation. Lokala symtom av abscesser blir liksom för hjärntumörer beroende av var i hjärnan de är belägna.

30



Metastaser till Hjärnan vanliga

31



Abscesser till hjärnan ovanliga

32

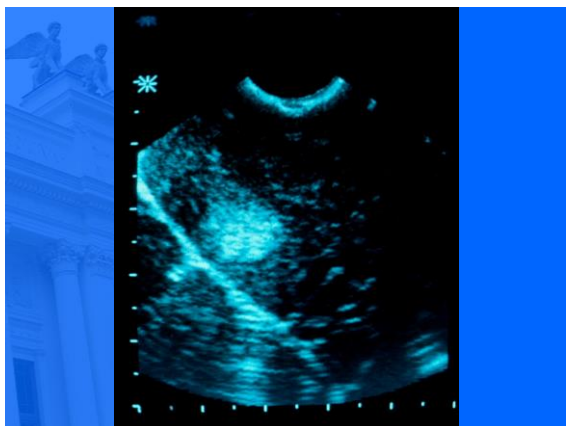


33



Diagnostisk Ultraljud
Leksell
Lund 1953

34



35



Datortomograf CT (70-talets mitt)

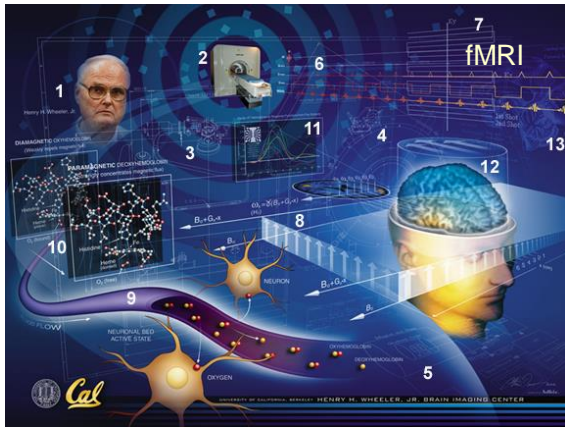
36



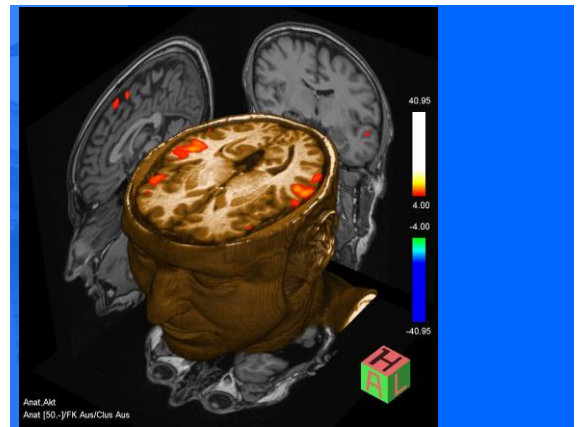
37



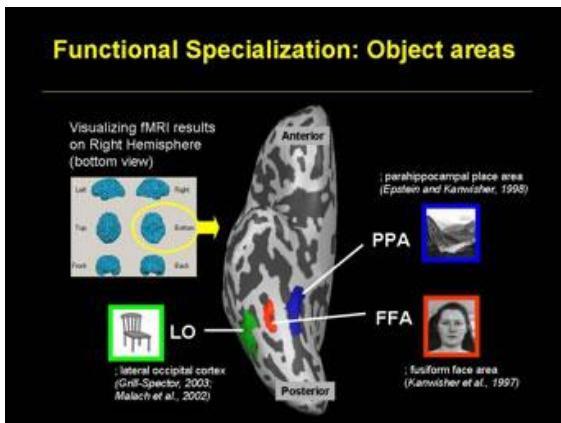
38



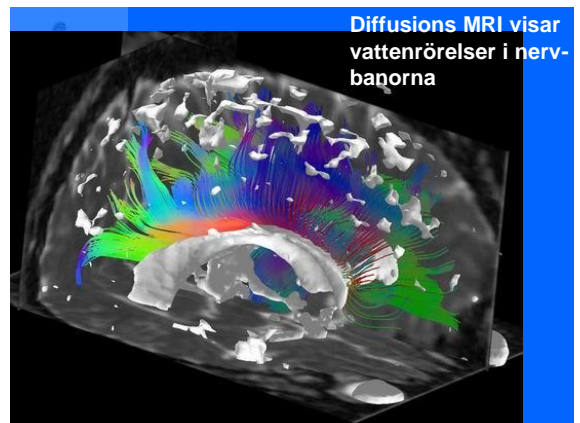
39



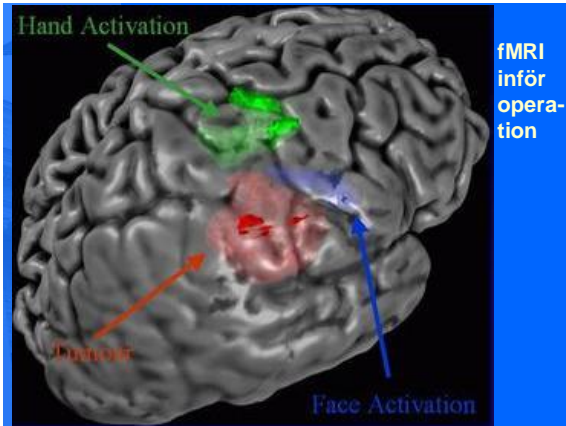
40



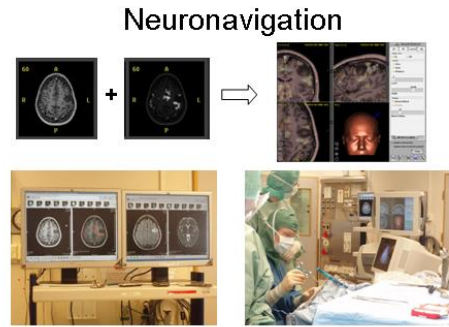
41



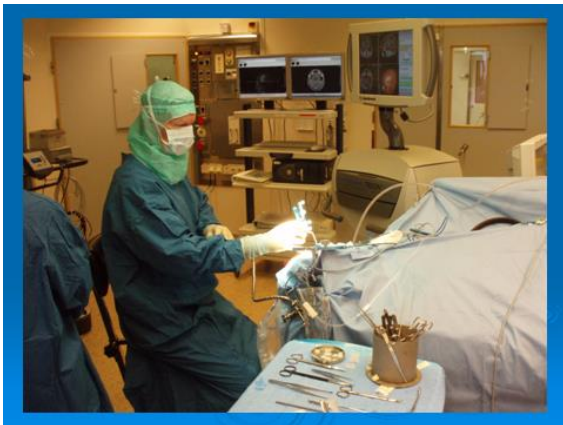
42



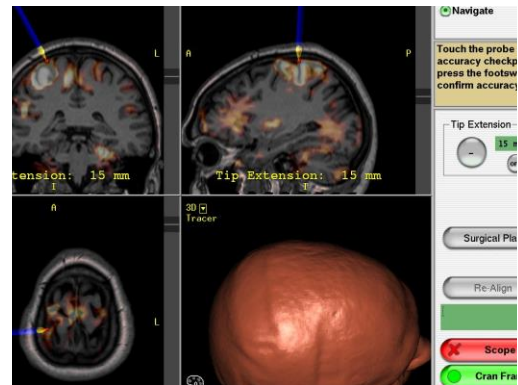
43



44



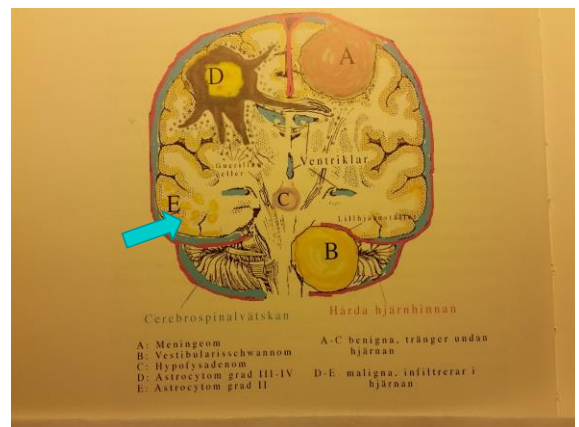
45



46

HJÄRNTUMÖRER -
den största diagnosgruppen
vid Neurokirurgiska kliniken
(20-25% av alla patienterna)
mer än hälften är maligna !

47



48

**ASTROCYTOM GRAD I-IV
OLIGODENDROGLIOM
EPENDYMOM**

GRAD I - II >>> III - IV

GRAD III-IV:

50% av pat. döda inom 1 år
80% " " " " 2 år

3 promille överlever > 10 år
(1 av 1147 lever efter 30 år)

49

Utveckling av ett astrocytom grad II (astrocytom) till grad IV (Glioblastoma Multiforme) under en 4 årsperiod

50

Fallet med Broca som försvann

51

52

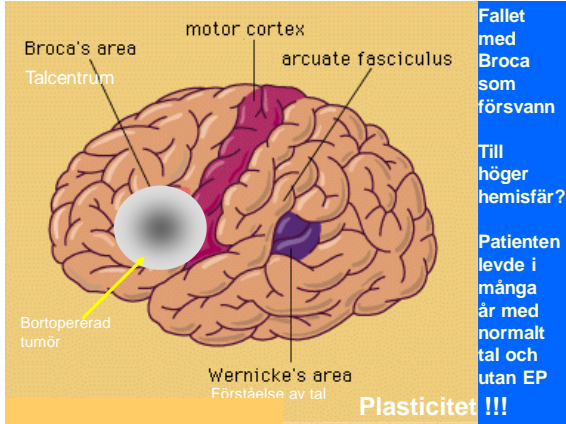
Infågning av grid med silverelektroder

Kablar som ledes ut genom huden för post-operativ analys av talcentrum

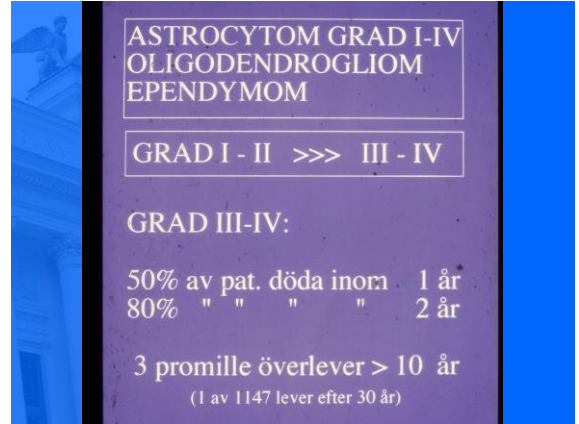
53

Genom elektrisk stimulering dagarna efter op. mellan de olika silverelektroderna kan talcentrum identifieras hos den vakne patienten som behåller griden fram till själva tumör-operationen

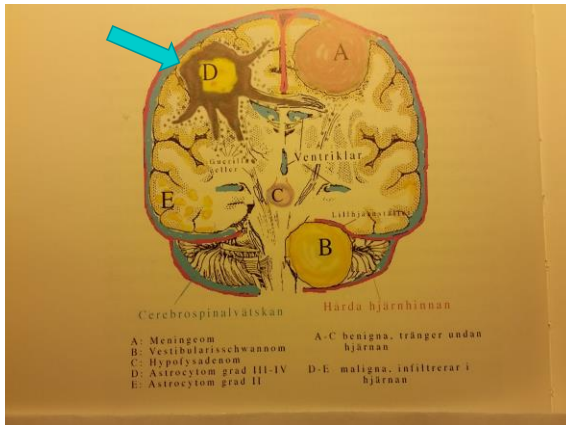
54



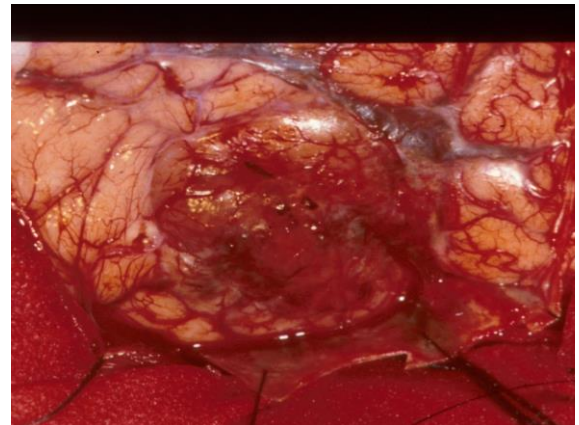
55



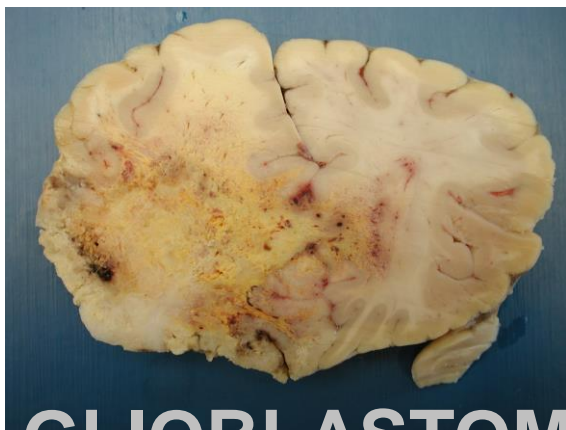
56



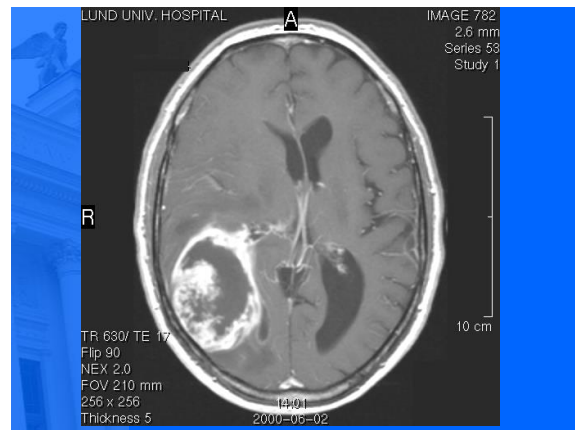
57



58

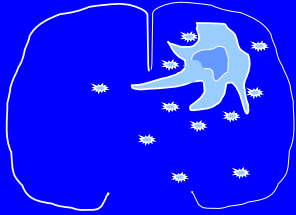


59



60

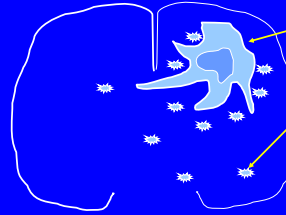
Bot mot Glioblastom ?



Salford

61

Glioblastoma multiforme



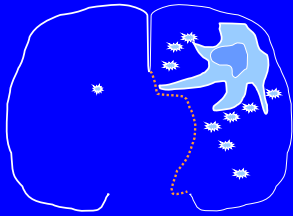
Växer med armar som en bläckfisk
Skickar ut "guerilla-celler" i den omgivande normala hjärnan

Salford

62

HEMISFÄR-EKTOMI

(Dortop, av nästan en hel hemisfär)



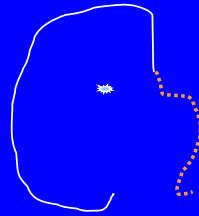
BOT ?

Salford

63

HEMISFÄREKTOMI

(Dandy)

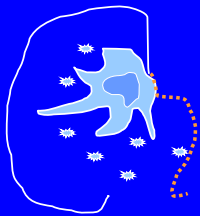


BOT ?

Salford 99

64

HEMISFÄREKTOMI



NEJ !!

BOT ?

Salford 99

65

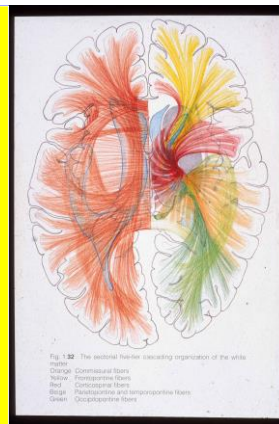
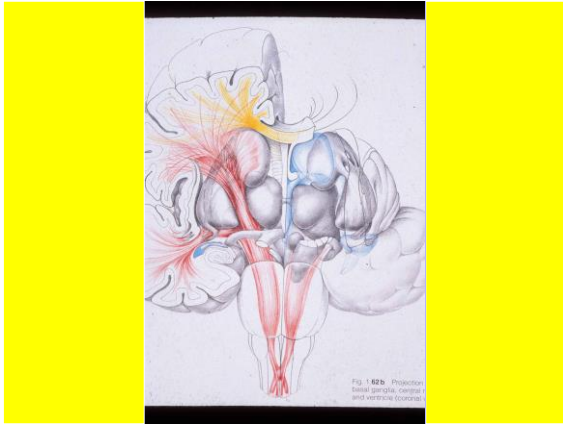


Fig. 132 The sectional fiber-cascading organization of the white matter
Orange: Commissural fibers
Yellow: Hemispheric fibers
Red: Corticospinal fibers
Blue: Parahippocampal and hippocampal fibers
Green: Occipitocortical fibers

66



67

Glioma cell motility in rat brain 0.5mm/day

J. Bernstein

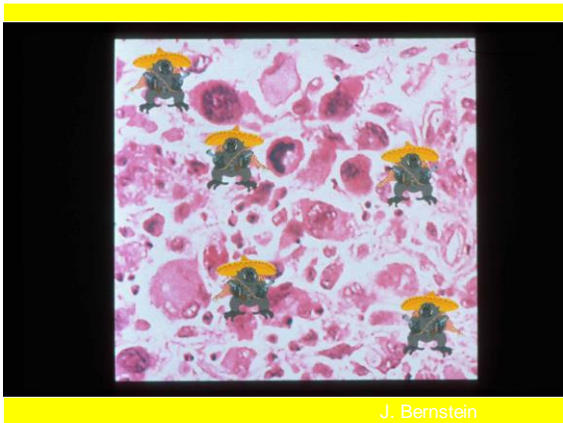
Implantation of rat glioma cells with marker in cortex

The glioma cells move along white tracts, vessels and subpially

14 days later cells have advanced deep in the brain stem

Salford

68



69

Operation botar inte
 Kemoterapi botar inte
 Radioterapi botar inte

Kemoterapi + konkomitant
 Radioterapi botar inte men ger 2,5 mån. förlängd överlevnad

Nya terapiformer krävs för chans till bot

70

Effekter pga tumörens lokalisation

| | |
|--|---|
| <p>FRONTALLOBER</p> <p>Personlighetsförändring, rastlösnet Igångsättningsvärigheter, Bristande uppmärksamhet, Koncentration och tidsuppfattning Störd koordinaton av tal och motorik</p> <p>TEMPORALLOBER</p> <p>Störd språkuppfattning Störd språkförståelse, svårt att hitta ord Försämrat verbalt minne Svårt att kommunicera utan ord Svårt tolka känslouttryck Självcenterad, pratig</p> | <p>PARIETALLOBER</p> <p>Bortfallssymtom, känsel, smärta Svårt att se helheter, tillvaron fragmentiseras Svårt att skilja mellan hö och vä Apraxier Störd självuppfattning Reagerar inte på motsägande fakta Störd rumslig uppfattning i språket</p> <p>Neglect Oförmåga att känna, benämna eller reagera på stimuli kontralateralt till hjärnskadan (trots att man både ser, hör och känner ☐ Ofta hösidig parietallobsskada</p> |
|--|---|

71

Neuropsykologiska effekter av hjärntumörer

72

Microprocesses in perception and personality.
[Lilja A, Salford LG, Nelson LG.](#)
[J Nerv Ment Dis.](#) 1992 Feb;180(2):82-8

Meta-Contrast Technique (MCT).
 In all, 45 patients were tested; 33 patients with various forms of supratentorial brain tumors were examined and compared with a group of 12 cerebrovascular disease (CVD) patients.

Without the examiner's knowledge of degree of tumor malignancy, the MCT results allowed differentiation among tumors of various histological types. Uninformed of the final diagnosis, **patients with highly malignant gliomas showed panic-related anxiety and schizoid-like regressions**, in contrast both to patients with low and nonmalignant brain tumors and to the group of CVD patients

73

Early mood changes in patients with astrocytomas, with special reference to anxiety and epilepsy
[Lilja A, Salford LG.](#)
 Psychopathology. 1997;30(6):316-23.

This study of 47 patients with low- and high-grade gliomas retrospectively focuses on the patients' history with regard to affective and cognitive disturbances as well as to the presence of epileptic manifestations. Early emotional changes with a sudden onset were common in both patient groups, especially panic-like anxiety. It is suggested that patients with a high-grade glioma may present with affective disturbances with a sudden onset, while such disturbances in patients with low-grade gliomas could be of epileptiform origin.

74

Frontal lobe dysfunction in patients with non-frontal malignant gliomas: a monoaminergic dysregulation?
[Lilja A, Salford LG, Nelson LG.](#)
 J Neurooncol. 1999 Sep;53(3):190-3.

Previous investigations concerned with the neuropsychological function of patients with intracerebral supratentorial malignant gliomas has revealed the frequent occurrence of signs suggestive of an inhibitory frontal lobe dysfunction.

The frontal lobe dysfunction has been verified by the demonstration of reduced blood flow in frontal areas in these patients.

Since many of the findings can be related to a dysfunction of dopaminergic neurotransmission, we hypothesize that abnormal astrocytes interfere with the metabolism, transport and release of various neurotransmitters of which dopamine may be the one responsible for the most striking neuropsychological abnormalities in patients with malignant gliomas

75

Psychological profile related to malignant tumours of different histopathology.
[Lilja A, Salford LG, Nelson LG, Nelson LG.](#)
 Psychopathology. 1998 Sep-Oct;7(5):376-86.

Psychological profile in patients with Stages I and II breast cancer: associations of psychological profile with tumor biological prognosticators.
[Lilja A, Salford LG, Nelson LG, Nelson LG.](#)
 J Psychosom Res. 2003 Jun;92(3 Pt 2):1187-98.

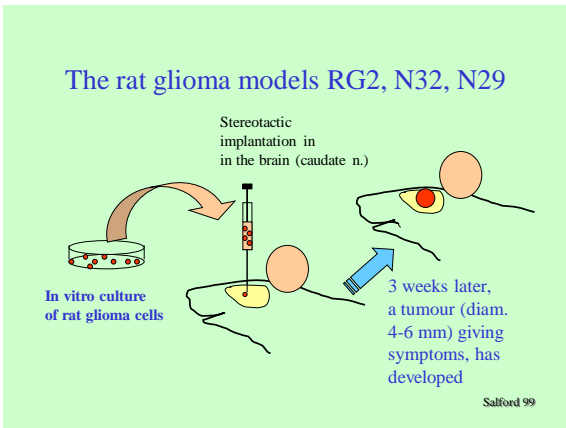
We have earlier shown that **breast cancer** patients with moderately or well differentiated tumors seem to be able to inhibit stress evoked from anger in a successful manner, while those with poorer prognosis do not. We now report 129 patients with Stages I and II breast cancer undergoing adjuvant radiation. Patients with Stage I (smaller) tumors reported a "fighting spirit" attitude toward the disease, but they also showed depressive reaction patterns. If the patient could successfully avoid or inhibit the stress evoked from perceiving an aggressive motif in the picture shown in the aggression test, the tumor biological situation was better.

Patients who did not inhibit stress reactions on the aggression test and also on the anxiety test had a poorer tumor biological situation. Surprisingly, low speed of tumor cell proliferation (DNA S-phase fraction) correlated with high scores on the creativity test. Successful denial or inhibition of stress evoked by aggression combined with a creative, flexible attitude was associated with a better tumor biological situation

76

Bot mot
 de maligna
 hjärntumörerna
 ?

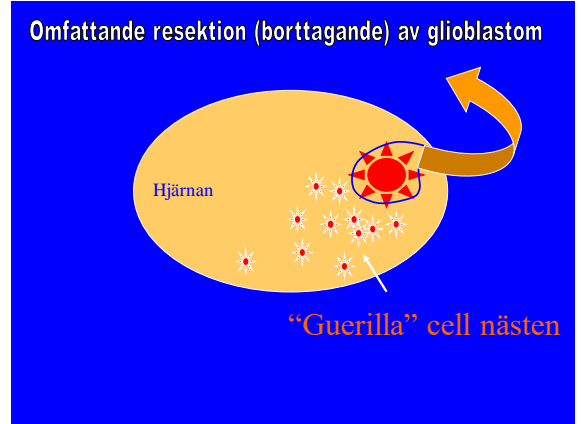
77



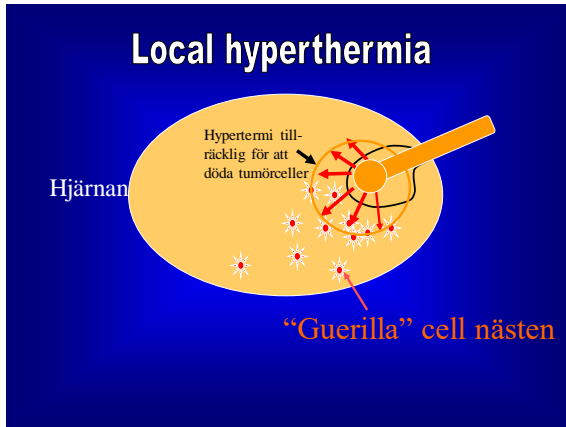
78



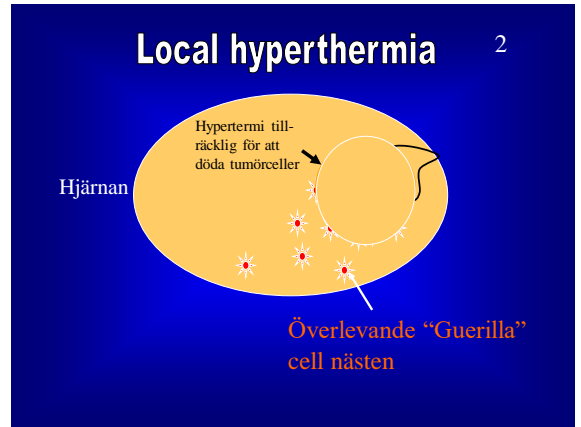
79



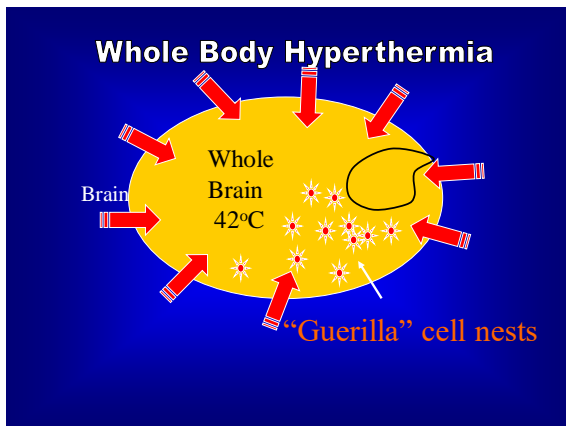
80



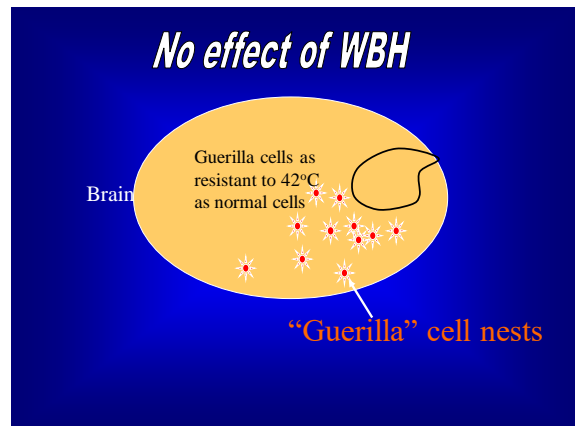
81



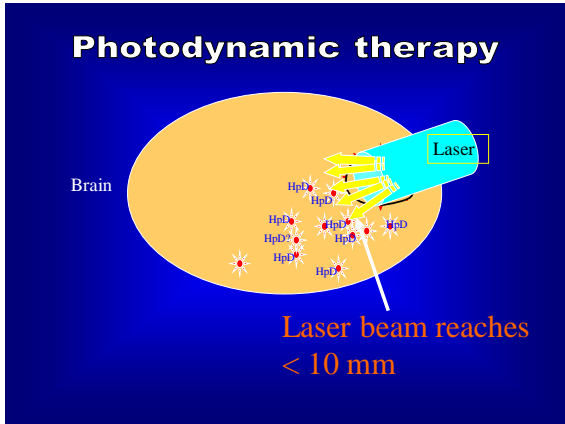
82



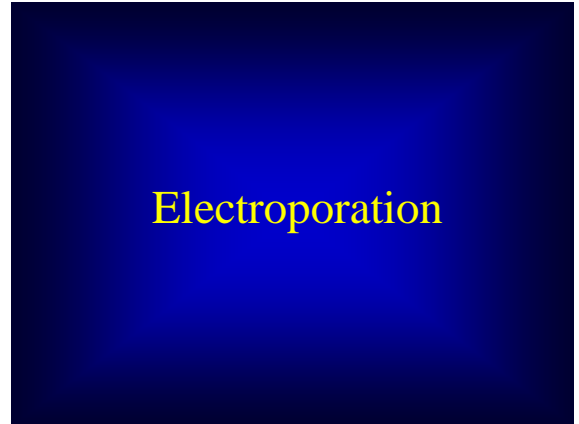
83



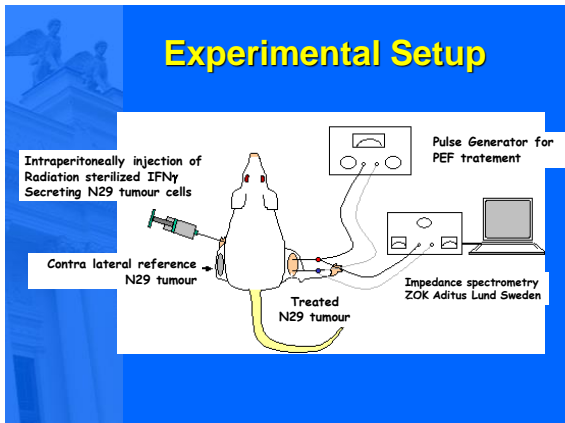
84



85



86

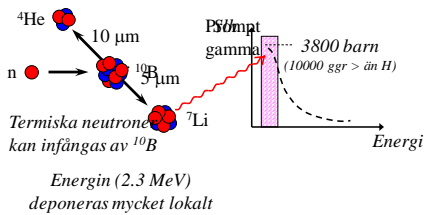


87



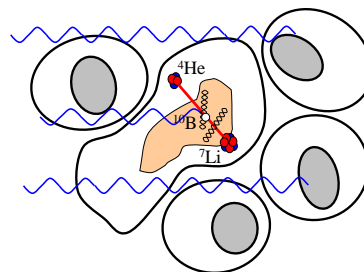
88

Neutroninfångning i ^{10}B

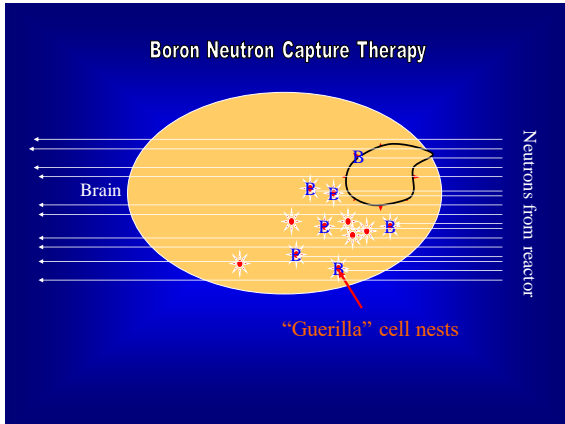


89

Kärnreaktion i tumörcell

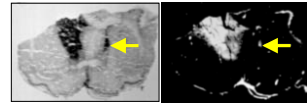


90



91

Nedslag i guerillanästet



Råttumör med kontralateral metastas (diameter 0.2 mm) 6 timmar efter borinfusion.

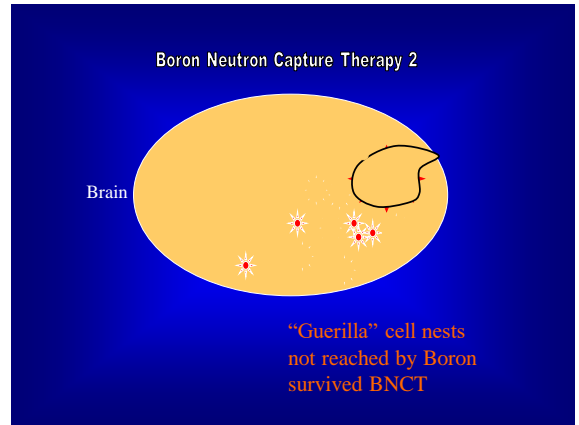
92

30 pat. behandlade vid Studsvik

1 seans

Resultat = gängse radioterapi

93



94

ESFR

European Synchrotron Radiation Facility
Grenoble

Synchrotron Radiation + Thallium

- a future at MAX IV

95

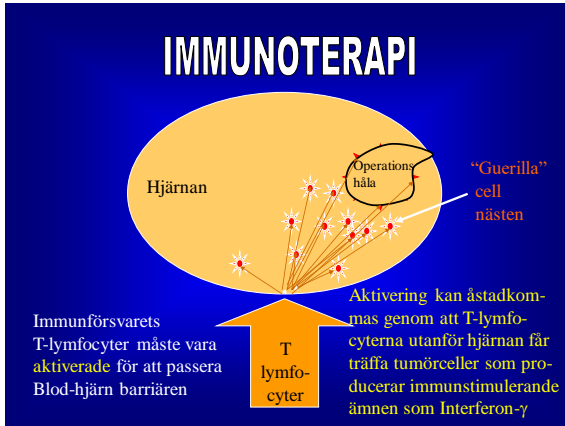
Färre än 2 promille av patienter med GBM blir botade!

Av mer än 1100 patienter behandlade vid NK i Lund under en 18-årsperiod, överlevde endast 3 vuxna mer än 10 år. De var 22, 32 resp 38 år gamla vid op. En av dem utvecklade recidiv efter 12 år men de andra 2 lever lyckliga utan tumör 42 resp 38 år senare.

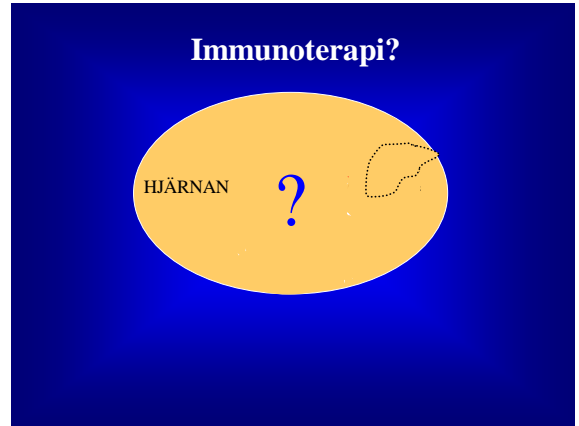
TACK VARE ETT STARKT IMMUNSYSTEM?

Salford 02

96



97

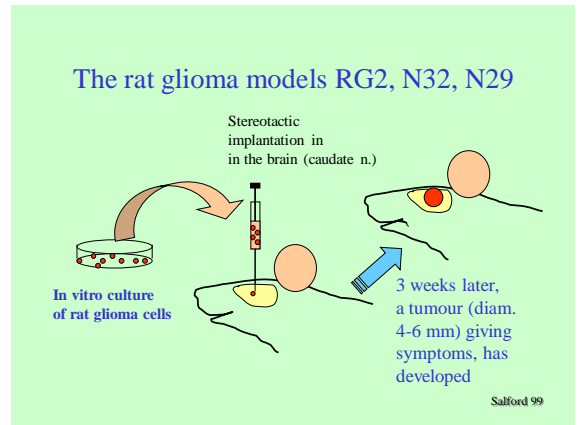


98

BRain
Immuno
Gene
Tumour
Therapy

BRIGTT

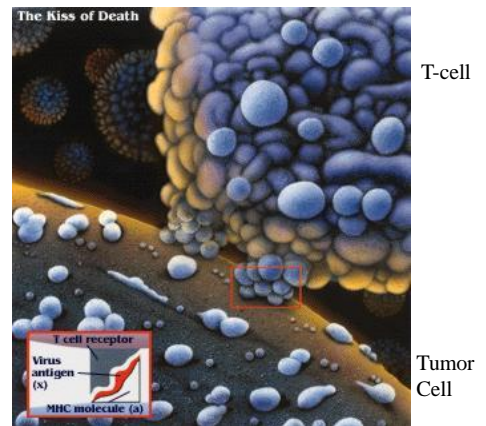
99



100

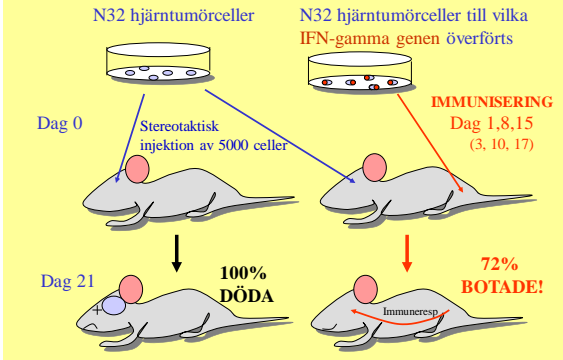


101



102

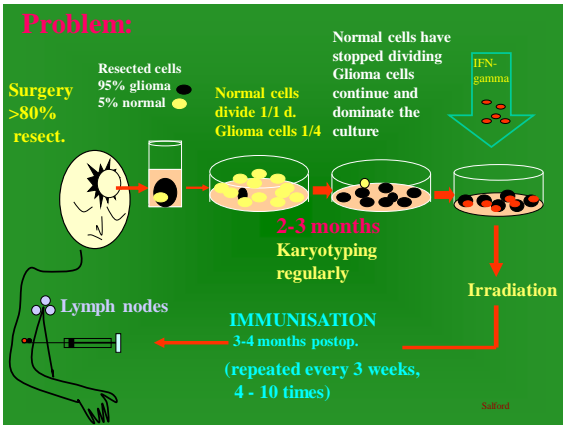
Immunisering mot experimentellt injicerade hjärntumörer



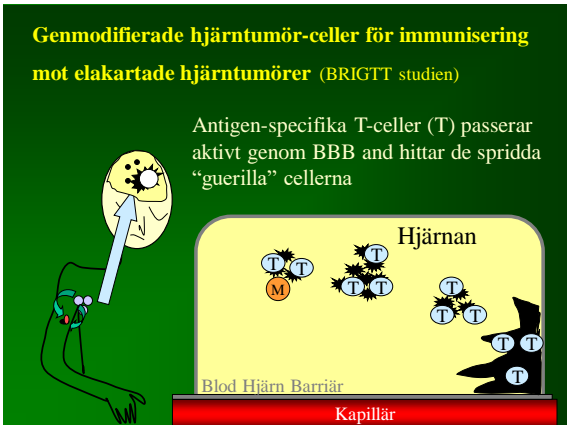
103



104



105



106



107

BRIGTT

- Goal: to study whether vaccination with autologous tumour cells expressing gene-sequences for human interferon-gamma
- 1. is safe for the patients **YES!**
- 2. gives rise to an immunological response **YES!**
- 3. adds any beneficial effect to conventional therapy (tumor growth, prolonged survival)
- **Yes!!!**

108

RESULTS BRIGTT (10 patients)

| | non-imm. | immunised |
|----------------|----------|------------|
| survival >18m | 0/11 | 5/10 (50%) |
| survival > 24m | 0/11 | 3/10 (30%) |

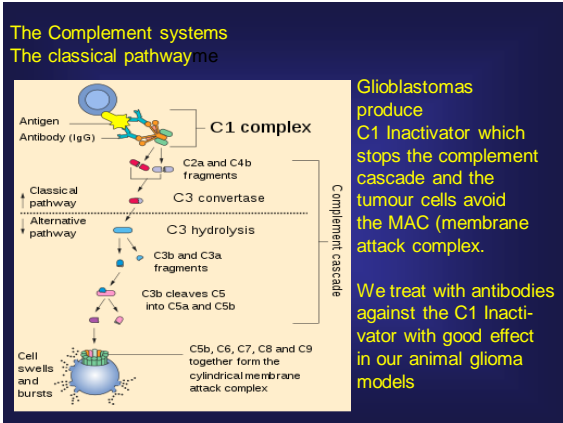
Mean survival time prolonged: 178%

109

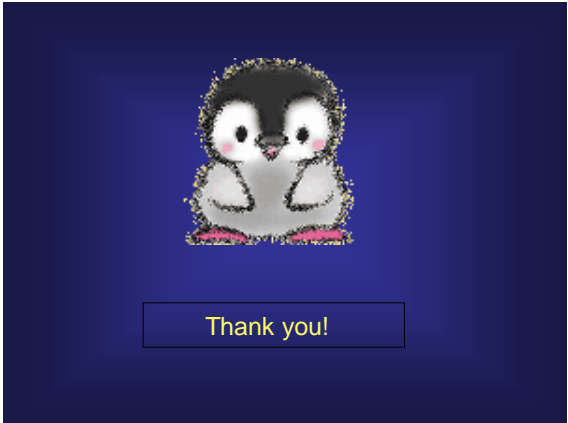
A "BRIGTT" future

Cell therapy
 Tumor vaccines
 Angiogenesis inhibitors
 Growth factor inhibitors
 Hypoxic cell sensitizers
 Electric treatment fields
 Small molecules interfering with pathways

110



111



112