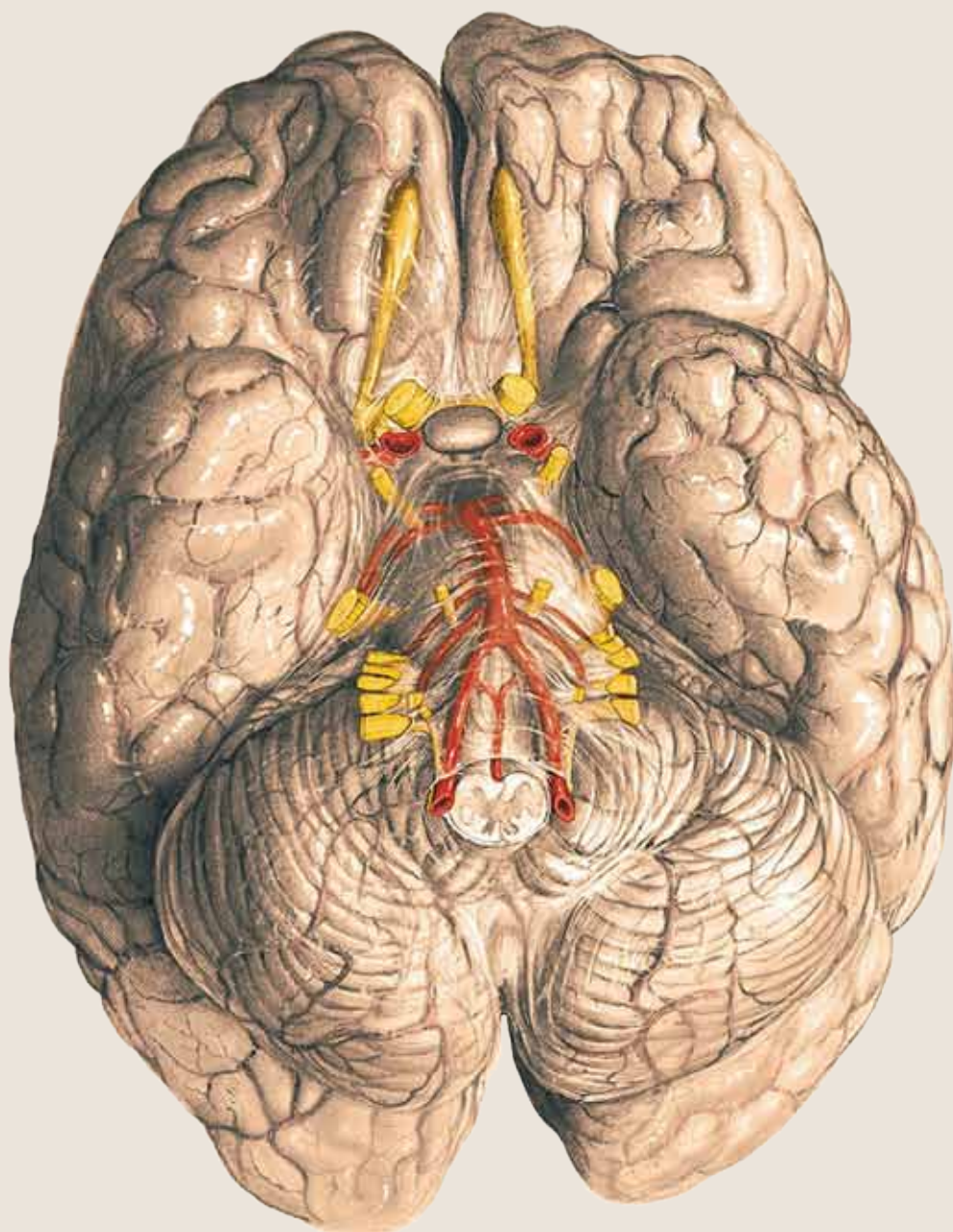


Dansk Neuro Onkologisk Gruppe

Retningslinjer for behandling af
intrakranielle gliomer hos voksne



Indholdsfortegnelse

1	Arbejdsgruppe.....	5
2	Indledning.....	6
2.1	Hyppighed.....	6
2.2	Årsag.....	7
3	Diagnostik.....	8
3.1	Inden neurokirurgisk behandling	10
3.1.1	Anbefaling.....	11
3.2	Henvisning til neurokirurgisk afdeling.....	11
3.2.1	Anbefaling.....	11
4	Radiologi.....	12
4.1	Neuroradiologisk planlægning	12
4.1.1	Hvem skal undersøges?	12
4.1.2	Særlige forholdsregler	12
4.1.3	Radiologens rolle	12
4.1.4	Formål med billeddiagnostik	13
4.2	Standardiseret radiologisk beskrivelse.....	13
4.3	Præoperativ billeddiagnostik	14
4.3.1	Magnetisk resonans-skanning	14
4.3.2	Computertomografi.....	17
4.3.3	Cerebral arteriografi	18
4.3.4	Positronemissionstomografi.....	18
4.4	Postoperativ billeddiagnostik.....	19
4.5	Definition af resttumor på tidlig postoperativ MR-skanning	23
4.6	Konklusion	24
4.6.1	Anbefaling.....	25
5	Patologi.....	30
5.1	Neuropatologi.....	30
5.2	Astrocytom	31
5.3	Oligodendrogliom.....	32
5.3.1	Anbefaling.....	33
6	Kirurgi	35
6.1	Indikationer for operation.....	35
6.2	Værdi af resektion for prognosen	37
6.2.1	Højgradsgliom	37
6.2.2	Lavgrads gliom	39
6.3	Komplikationer i forbindelse med operation	40
6.3.1	Mortalitet.....	42
6.3.2	Faktorer af betydning for komplikationer	42
6.3.3	Prognose	43
6.4	Valg af kirurgisk metode.....	44

6.4.1	Anbefaling.....	46
6.5	Operation ved recidiv.....	47
6.6	Når operation fravælges.....	47
6.7	Postoperativt forløb.....	48
6.7.1	Anbefaling.....	49
7	Strålebehandling.....	55
7.1	Lavgradsgliom.....	55
7.1.1	Anbefaling.....	56
7.2	Højgradsgliom.....	56
7.2.1	Anbefaling.....	58
7.3	Ependymom.....	58
7.3.1	Lavgradsependymom.....	59
7.3.2	Anaplastisk ependymom.....	59
7.3.3	Anbefaling.....	59
7.4	Bivirkninger af strålebehandling.....	60
8	Kemoterapi.....	65
8.1	Primær kemoterapi.....	65
8.1.1	Glioblastoma multiforme.....	65
8.1.2	Anaplastisk oligodendrogliom.....	67
8.1.3	Anbefaling.....	67
8.2	Kemoterapi ved progression.....	67
8.2.1	Højgradsgliom.....	67
8.2.2	Lavgradsgliom.....	68
8.2.3	Ependymom.....	69
8.2.4	Anbefaling.....	69
9	Steroidbehandling.....	74
9.1	Bivirkninger.....	75
9.2	Dosering før kirurgisk behandling.....	76
9.3	Glukokortikoidbehandling og stråleterapi.....	76
9.4	Langtidsbehandling.....	77
9.5	Aftrapning af glukokortikoidbehandling.....	78
9.5.1	Anbefaling.....	79
10	Epilepsi.....	80
10.1	Indledning.....	80
10.2	Epidemiologi.....	81
10.3	Klassifikation.....	82
10.4	Epileptogenese.....	83
10.5	Behandling.....	83
10.5.1	Anbefaling.....	86
11	Neurorehabilitering.....	96
11.1.1	Anbefaling.....	98
11.2	Neuropalliation.....	98
11.2.1	Anbefaling.....	100
12	Kørekort.....	103
12.1	Baggrund.....	103
12.2	Lægens pligt.....	103

12.3	Lægens handlepligt.....	103
12.4	Kørekortkategorier	104
12.5	Vilkår.....	104
12.6	Kørselsforbud	104
12.7	Vurdering af føreregnetthed	105
12.7.1	Anbefaling.....	106
13	Kontrolforløb.....	107
13.1.1	Anbefaling.....	112
14	APPENDIX – Forkortelser.....	114
15	APPENDIX – Genetiske forandringer.....	115
16	APPENDIX – Histologisk diagnoseliste og WHO gradering.....	116
17	APPENDIX – Performance Status	117
18	APPENDIX – Metformin og jodholdig røntgenkontrast	118
18.1	Baggrund.....	118
18.2	Vurdering.....	119
19	APPENDIX – Lav-grads gliomer PROGNOSE	120
20	APPENDIX – Planlægning af strålebehandling	121
20.1	Generelt for strålebehandling af CNS tumorer	121
20.1.1	Baggrund.....	121
20.1.2	Definitioner ifølge ICRU 62	121
20.1.3	Generelle retningslinjer for targetdefinition	121
20.1.4	Dosisplanlægning.....	123
20.1.5	Steroid.....	123
20.1.6	Antiemetika.....	123
20.2	Strålebehandling af de enkelte tumortyper	124
20.2.1	Astrocytom, oligodendrogliom, oligo-astrocytom, WHO grad II.....	124
20.2.2	Ponsgliomer	125
20.2.3	Astrocytom, oligodendrogliom, oligo-astrocytom, WHO grad III.....	126
20.2.4	Glioblastom, WHO grad IV.....	127
20.2.5	Palliativ strålebehandling, astrocytom, alle typer	128
20.2.6	Ependymom, grad II.....	129
20.2.7	Ependymom, grad III.....	130
20.2.8	Ependymom med spinal involvering	131

1 Arbejdsgruppe

Dette er anden udgave af DNOG's retningslinje for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne. Revisionen er foretaget ud fra den eksisterende retningslinje fra 2008.

Følgende arbejdsgruppe har primært udarbejdet indlæg til denne revision:

Rene Laursen, Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg sygehus
Gorm von Oettingen, Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus sygehus
Michael Kosteljanetz, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
Aida Muhic, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
Steinbjørn Hansen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Birthe Krogh Rasmussen, Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital i Hillerød
Elsebeth Bruun Cristensen, Neurologisk Afdeling, Vejle Sygehus
Leif Sørensen, Radiologisk Afdeling, Aarhus sygehus
Helle Broholm, Patologisk Afdeling, Rigshospitalet

Formandsskabet ved Michael Kosteljanetz og Steinbjørn Hansen har revideret, og retningslinjen er gennemgået, rettet og godkendt af DNOG's bestyrelse:

Neurokirurger	
Claus Andersen	Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Gorm von Oettingen	Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Sygehus
Michael Kosteljanetz (formand)	Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
Rene Laursen	Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus Syd
Onkologer	
Charlotte Haslund	Onkologisk Afdeling, Aalborg Sygehus Syd
Hans Skovgaard Poulsen	Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
Henrik Pagh Schultz	Onkologisk Afdeling, Aarhus Sygehus
Steinbjørn Hansen (sekretær)	Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Neuropatologer	
Benedicte Parm Ulhøi	Neuropatologisk Afdeling, Aarhus Sygehus
Bjarne Winther Kristensen	Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
Helle Broholm	Patologiafdelingen, Neuro Team, Rigshospitalet
Neurologer	
Birthe Krogh Rasmussen	Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital i Hillerød
Elsebeth B Christiansen	Neurologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle
Mary-Jette Rasmussen	Neurologisk Afdeling, Sydvestjysk sygehus, Esbjerg
Preben B. Andersen	Neurologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
Radiologer	
Leif Sørensen	Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Sygehus
Vibeke André Larsen	Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet
Danske Regioner	
Mads Christian Haugaard	Region Syddanmark

2 Indledning

Retningslinjerne omhandler diagnostik og behandling af voksne patienter med intrakranielle gliomer, som er omfattet af diagnosekoderne: 1) DD33.0 – 33.2 (neoplasma benignum cerebri). 2) DD43.0 – 43.2 og 43.9 (neoplasma non specificatum cerebri). 3) DC71.0 – 71.9 (neoplasma malignum cerebri).

I aktuelle retningslinjer vil tumorerne blive benævnt lavgrads (WHO grad 1 og 2)- og højgrads (WHO grad 3 og 4)-gliomer. Udtrykket 'benign' er misvisende, da forskellen væsentligst drejer sig om væksthastighed, og selv lavgrads tumorerne vokser med en vis hastighed og sjældent eller aldrig kan helbredes samt ofte degenererer til højgradstumorer.

Tumorer i hjernen adskiller sig fra andre tumorer ved især følgende forhold: 1) De er beliggende inde i en ueftergivelig kraniekasse, hvorfor selv mindre, langsomtvoksende tumorer kan medføre alvorlige, endda fatale symptomer, når det intrakranielle tryk stiger. 2) De vokser infiltrativt i hjernen og kan derfor næsten aldrig fjernes helt. 3) De er ofte lokaliseret svarende til hjernens vigtige og til tider vitale funktioner, hvilket har betydning for muligheden for kirurgisk fjernelse. Fjernelse af en tumor medfører risiko for kompromittering af hjernefunktionen i det pågældende område. 4) De langsomtvoksende tumorer kan med tiden transformeres til aggressive tumorer.

Jævnfør ovenstående bliver alle grader af tumorer anmeldt til Cancerregistret. Der er udarbejdet "Pakkeforløb for hjernekræft" af Sundhedsstyrelsen.

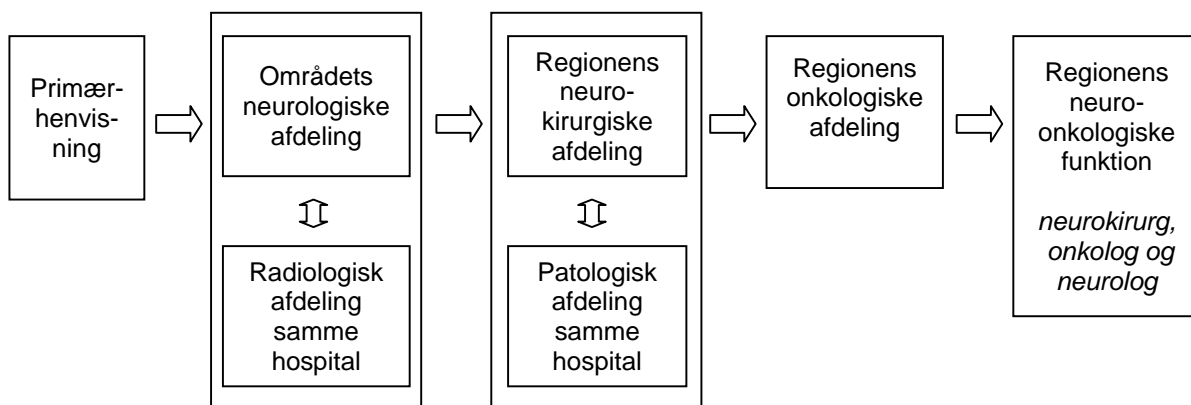
2.1 Hyppighed

Ifølge Cancerregistret blev der i 2010 nydiagnosticeret ca. 1.550 patienter med tumorer i hjerne, hjernehinder og nerver, heraf skønnes omkring 600 at have været gliomer. Aldersstandardiseret incidens per 100.000 er 26 for mænd og 26 for kvinder, når man inkluderer alle tumortyper. De øvrige primære tumorer omfatter meningeomer (25 %), medulloblastomer (1-2 %), schwannomer (6-8 %), hypofyseadenomer (6-8 %) og andre (8-10 %). Prævalensen er 13.690 patienter for alle tumortyper.

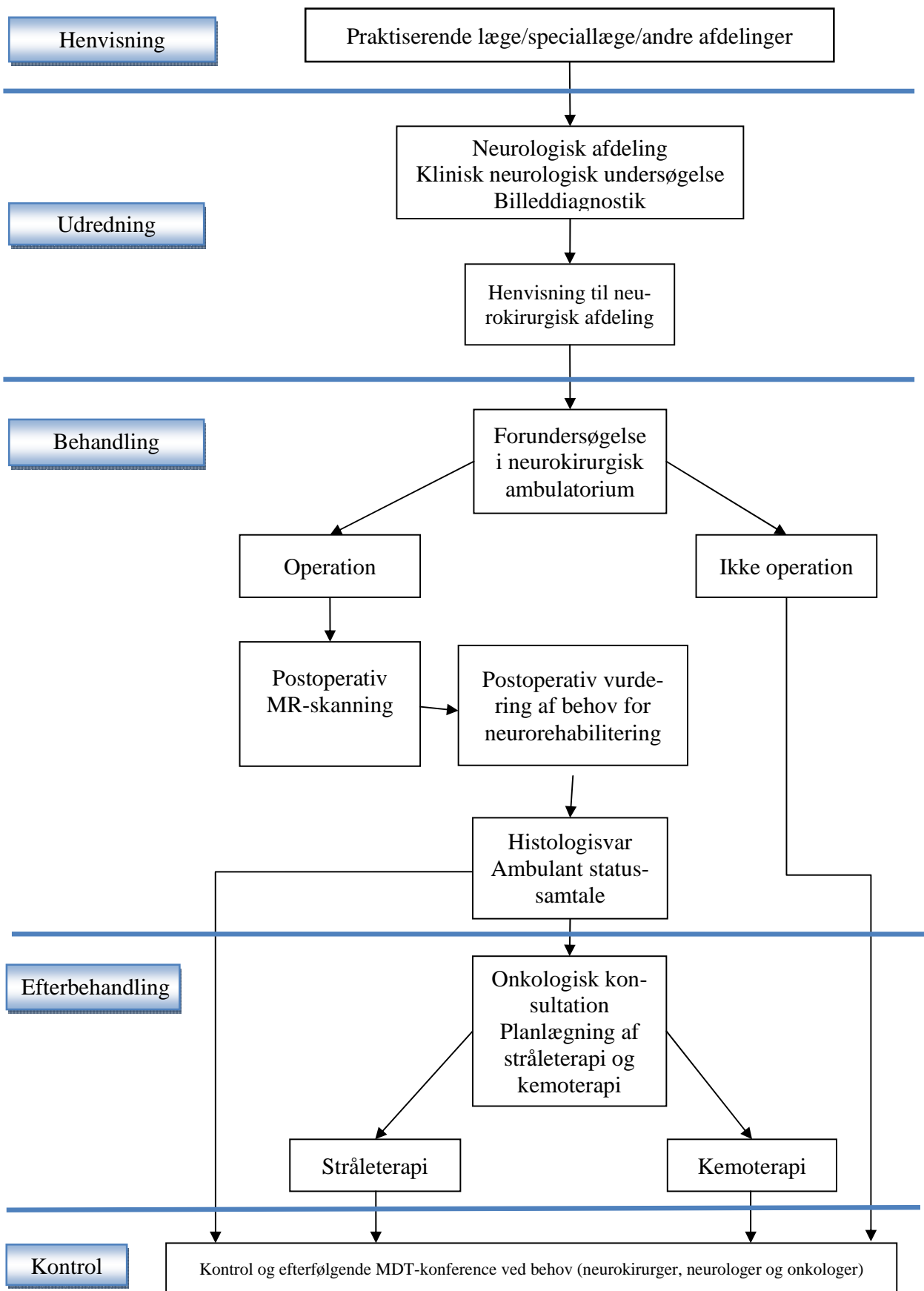
2.2 Årsag

Årsagen til kræft i hjernen er ukendt. Der findes arvelige sygdomme, hvor forekomsten er stor, bl.a. hos patienter med von Hippel-Lindaus sygdom og med von Recklinghausens sygdom. Der er påvist en sammenhæng imellem ioniseret stråling og senere udvikling af primære hjernetumorer, først og fremmest meningeomer.

3 Diagnostik



- Primær henvisning (fra egen læge, praktiserende speciallæge og andre hospitalsafdelinger)
 - Klinisk vurdering
 - Resultat af evt. computertomografi (CT)/magnetisk resonans (MR)-skanning udført på anden indikation
 - Information af patient og pårørende
- Områdets neurologiske afdeling (visitation og udredning)
 - Klinisk vurdering
 - Billeddiagnostik (MR-skanning)
 - Evt. supplerende parakliniske undersøgelser
 - Viderehenvisning til neurokirurgisk afdeling
 - Information af patient og pårørende
- Regionens neurokirurgiske afdeling (udredning og primær behandling)
 - Klinisk vurdering
 - Operationsindikation
 - Operation
 - Postoperativ MR-skanning
 - Histologisk undersøgelse
 - Information af patient og pårørende
- Regionens onkologiske afdeling
 - Klinisk vurdering
 - Evt. supplerende parakliniske undersøgelser
 - Indikation for strålebehandling og kemoterapi
 - Planlægning af strålebehandling
 - Strålebehandling/kemoterapi
 - Information af patient og pårørende
- Regionens neuroonkologiske funktion (*neurologi, neurokirurgi, onkologi*)
 - Fælles retningslinjer for opfølgning
 - Fælles retningslinjer ved recidiv eller progression
 - Central eller decentral organisering
 - Neurorehabilitering
 - Koordinering med palliative team og primærsektor.



3.1 Inden neurokirurgisk behandling

Patientens første kontakt til sundhedsvæsenet er enten til egen læge eller skadestue/akutmodtagelse på grund af en eller flere typer af symptomer:

- Specifikke symptomer, der topografisk er knyttet til den hjernefunktion, hvor tumoren er placeret.
- Generelle symptomer, som skyldes tryk i kraniekassen (hovedpine, kvalme og opkastninger).
- Symptomatisk epilepsi.

Der er således stor bredde i debutsymptomer, som omfatter adfærds- og personlighedsændringer, kognitive forstyrrelser, epileptiske anfald, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme, opkastninger, afasi, bevidsthedssvækkelse og lammelser.

Ved klinisk mistanke om tumor cerebri bør der snarest udføres MR-skanning af cerebrum. Såfremt dette ikke er gennemførligt, må der i stedet laves CT med kontrast. Denne udredning foregår i de fleste tilfælde på områdets neurologiske afdeling.

Ofte er de kliniske overvejelser indledningsvist mere generelle, og patienten udredes måske via en praktiserende speciallæge eller en medicinsk afdeling, og først når der foreligger svar på en CT eller MR-skanning (udført på en anden indikation), konkretiseres mistanken, og patienten henvises akut til områdets neurologiske afdeling til inklusion i et kræftpakkeforløb.

Når der billeddiagnostisk er påvist en rumopfyldende proces, informeres patienten herom og om, at man ikke med sikkerhed kan udtale sig om processens natur uden en histopatologisk undersøgelse. Patienten tilbydes derfor henvisning til neurokirurgisk afdeling med henblik på præcis diagnostik samt efterfølgende besked om behandlingsmuligheder og prognose.

3.1.1 Anbefaling

- Patienter, hvor man har begrundet mistanke om primær hjernekræft, henvises akut til neurologisk afdeling.
- Der er én indgang til inklusion i hjernekræftpakkeforløb, som varetages af områdehospitalets neurologiske afdeling.

3.2 Henvisning til neurokirurgisk afdeling

I nogle tilfælde vil der være indikation for akut overflytning til neurokirurgisk afdeling, f.eks. ved:

- Dalende bevidsthedsniveau
- Hastigt progredierende symptomer
- Symptomer på forhøjet intrakranielt tryk.

Subakut overflytning skal ske ved følgende fund uden markante kliniske symptomer:

- Midtlinjeforskydning > 1 cm
- Fossa posterior-tumor med betydende hydrocephalus og/eller hjernestammekompression.

I andre tilfælde sendes henvisning med alle relevante oplysninger, herunder aktuelle billeder, til den neurokirurgiske afdeling, som så snarest kan indkalde patienten.

3.2.1 Anbefaling

- Efter initial diagnostisk udredning inkl. MR-skanning viderehenvises patienten til en regional neurokirurgisk afdeling til viderevurdering og primær behandling.
- Efterfølgende henvises til onkologisk vurdering og efterbehandling
- Behov for neurorehabilitering vurderes løbende.

4 Radiologi

4.1 *Neuroradiologisk planlægning*

4.1.1 Hvem skal undersøges?

Alle patienter, der er under mistanke for at have en tumor i centralnervesystemet.

4.1.2 Særlige forholdsregler

De billediagnostiske afdelinger bør sikre, at patienterne er velinformerede om den planlagte undersøgelse. Det bør også meddeles, at der evt. skal indgives kontraststof i en blodåre, hvorfor patienten bedes oplyse om evt. behandlingskrævende astma/allergi og diabetes mellitus.

Patienterne skal ikke faste eller tørste før MR-skanning eller CT.

Patienter med nedsat nyrefunktion bør ikke gives jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2003). Hos patienter med diabetes mellitus og patienter med nedsat nyrefunktion, bør der altid foreligge en aktuell estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR). Patienter, der er i behandling med metformin (Orabet®, Glucophag®) og har forhøjet S-kreatinin, risikerer at udvikle laktatacidose, hvis de udsættes for jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2005). Nye undersøgelser viser, at det også kan være forbundet med risiko at benytte gadoliniumholdige kontraststoffer til disse patienter, da der kan udvikles systemisk nefrogen fibrose (Thomsen 2007). Der skal derfor foreligge en aktuell eGFR før henvisning til skanning.

4.1.3 Radiologens rolle

Radiologen skal sikre, at der lokalt findes den nødvendige teknologi og ekspertise, der kræves for at udrede tumorer i centralnervesystemet på et højt fagligt niveau. Såfremt den ikke findes lokalt, skal radiologen være behjælpelig med at henvise patienten til en anden relevant instans.

Desuden kan radiologer med fordel inddrages ved planlægning af stråleterapi (targetindtegning).

4.1.4 Formål med billeddiagnostik

- Påvisning af tumor
- Tumorlokalisering
- Tumorkarakteristik
- Tumorumfang
- Neuronavigation
- Påvise optimale biopssteder
 - højeste tumorgrad
 - undgå elokvente områder
 - undgå nekrotiske og cystiske områder
- Evaluering af behandlingsrespons
 - resttumor efter operation
 - effekt efter strålebehandling og kemoterapi (RANO).

4.2 *Standardiseret radiologisk beskrivelse*

- Radiologisk beskrivelse
 - Præcis beskrivelse af de patologiske forandringer, deres anatomiske lokalisering og størrelse i henhold til RANO-kriterierne. Indvækst i omkringliggende strukturer samt spredning til meninges og ekstrakranielle strukturer skal fremgå. Det samme gælder evt. komplikationer som hydrocefalus, midtlinjeforskydning og forholdene omkring de basale cisterner.
 - Vær særlig opmærksom på mulig pseudoprogression og pseudoregression.
 - Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og -tidspunkt samt evt. ændringer beskrives.
 - Beskrivelsen afsluttes med en radiologisk diagnose eller en konklusion, der kort sammenfatter undersøgelsesresultatet. Evt. usikkerhed i tolkningen skal fremgå gerne suppleret med anbefalinger om supplerende undersøgelser i relevante tilfælde.

4.3 Præoperativ billeddiagnostik

MR-skanning er den billeddiagnostiske metode, der giver den nødvendige information.

Ved maligne gliomer: en præoperativ MR-skanning bør højst være to uger gammel.

Ved tvivl om diagnosen ved MR-skanning eller CT kan udredningen suppleres med PET (FET – eller MET-PET).

4.3.1 Magnetisk resonans-skanning

MR-skanning er langt mere sensitiv end CT, især ved udredning af lidelser i hjernestammen, fossa posterior og spinalkanal, da undersøgelsen ikke generes af knogleartefakter. Kontrastopladende processer påvises med stor sikkerhed, hvilket kan være vejledende i vurderingen af en tumors differentieringsgrad og mulige multiplicitet (Mut 2005). Meningeale processer påvises med stor sikkerhed med MR-skanning (Maroldi 2005).

Hos patienter med ubehandlede gliomer er det påvist, at områder med høj signalintensitet på T2-vægtede billeder er invaderede af tumorceller og dermed bør inkluderes i det felt, der skal strålebehandles (Watanabe 1992). Det er påvist, at man bedst påviser asymptomatiske recidiver og progression med MR-skanning (Galanis 2000, Bynevelt 2001).

Andre fordele ved MR-skanning er muligheden for at benytte valgfrie snitplaner. Specielle T1- og T2-vægtede sekvenser kan være relevante med henblik på stereotaktiske indgreb (Benveniste 2003).

Kontrastdosering ved magnetisk resonans-skanning

Der foreligger ingen randomiserede studier, hvor man har påvist, hvilken kontrastdosis der er optimal ved mistanke om cerebrale tumorer. I en række ikke-randomiserede undersøgelser har man fundet, at en dosis på 0,1 mmol/kg kropsvægt giver en effektiv kontrastforstærkning med en god patientsikkerhed (Yuh 1997). Der kan opnås en højere sensitivitet ved at give dobbelt mængde kontrast eller ved at forlænge tiden fra kontrastindgift til skanning (Yuh 1994 og 1995). Kontrasten gives som en intravenøs bolus.

4.3.1.1 Standard magnetisk resonans-skannings-protokol

Standard MR-skannings-protokol til udredning af cerebrale tumorer bør som minimum bestå af følgende sekvenser:

1. T1-vægtet sekvens, aksial eller sagittal
2. T2-vægtet sekvens, aksial eller sagittal
3. T1-vægtet sekvens efter kontrastindgift, aksial, sagittal og koronalt. Disse kan erstattes af en T1-vægtet 3D-sekvens med rekonstruktioner.

Anbefalet magnetisk resonans-skannings-protokol

MR-skanning af cerebrum <i>standard protokol</i>			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse, mm	Undersøgelsesområde
T2-vægtet	Sagittalt	5-6	Hele hjernen
T2 FLAIR	Aksialt/koronalt	5-6	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksialt	5-6	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksialt/koronalt/sagittalt	5-6	Hele hjernen
DWI ^a	Aksialt	5-6	Hele hjernen
Evt. SWI ^b	Aksialt	5-6	Hele hjernen
Evt. T1-vægtet 3D efter kontrast	Aksialt	0,5-1,5	Individuelt
Evt. MR-angio-arteriel (TOF) ^c	Aksialt	-	
Evt MR-angio-venøs (fasekontrast) ^c	Aksialt/sagittalt	-	

DWI: diffusionsvægtet sekvens; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; SWI: susceptibility weighted imaging.

a) Der skelnes mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi.

b) SWI: susceptibility weighted imaging.

c) Skal dække det relevante område.

Stereotaktisk vejledte procedurer som biopsi, operation og stråleterapi kræver specielle MR-skannings- og CT-protokoller, der er tilpasset de lokale krav. Det vil være tidsbesparende at inkludere en stereotaksisekvens ved den primære MR-skanning.

Ved behov for undersøgelse af spinalkanalen for mulige *dropmetastaser* kan følgende protokol anvendes:

MR-skanning af spinalkanal <i>standardprotokol</i>			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse, mm	Undersøgelsesområde (FOV), cm
T1 før og efter kontrast	Sagittalt	2-4	30-50
T1 før og efter kontrast	Aksialt i områder med patologi	4-5	12-14
Evt. T2	Sagittalt/aksialt	4-5	30-50

OBS: Hos patienter med tumor i fossa posterior anbefales det, at den primære MR-skanning af cerebrum suppleres med en undersøgelse af spinalkanalen efter kontrastindgift.

4.3.1.2 Avanceret magnetisk resonans-skannings-teknik

MR-skannings-teknologien udvikles hastigt med nye teknikker, dels med en forbedret anatomisk opløsning, dels med metoder, der muliggør en molekylær, fysiologisk og metabolisk karakteristik af tumorer såvel før som under behandling (Lemort 2007).

MR-angiografi-vægtet mod arterier og vener kan være til hjælp afhængig af den aktuelle problemstilling (Pant 1997).

Diffusion weighted imaging (DWI) kan være til hjælp ved differentiering mellem nekrotisk tumor og absces (Lai 2002).

Susceptibility weighted imaging (SWI) er en relativt ny MR-skannings-teknik, der bl.a. giver en forbedret fremstilling af såvel gliomers indre struktur som deres ydre begrænsning. Teknikken muliggør desuden en forbedret vurdering af terapirespons ved behandling med antiangiogene præparater. Med SWI kan man skelne mellem forkalkninger og blodprodukter (Sehgal 2006, Mittal 2009, Li 2010, Wu 2009).

Diffusion tensor imaging (DTI) er en MR-skannings-undersøgelse, der registrerer vands foretrukne diffusionsretning, hvilket påvirkes af nervebanerne. Undersøgelsen er derfor en kortlægning af nervebanerne og kan derved give informationer om vigtige områders relation til tumor (Talos 2007, Shinoura 2005). Denne metode anvendes ikke rutinemæssigt.

Funktionel MR-skanning (fMRI) benyttes til påvisning af elokvente områder i den præoperative udredning (Haberg 2004, Munk 2007). Metoden er ikke alment tilgængelig.

MR-perfusion kan til en vis grad bruges til at skelne mellem høj- og lavgradsgliomer samt mellem disse og metastaser ved hjælp af læsionernes vaskularitet. Metoden er baseret på måling af det relative blodvolumen (rCBV) i tumoren, idet såvel mikrovaskularisering som neovaskularisering fører til øget rCBV. Det er nu også muligt at vurdere forskellen i vaskulariseringen internt i tumoren, hvilket kan være vejledende ved valg af biopsisted (Provenzale 2006, Essig 2006, Hakyemez 2006).

MR-spektroskopi: Især protonspektroskopi anvendes klinisk. Spektra i gliomer adskiller sig markant fra spektra i normalt hjernevæv. De vigtigste markører er N-acetyl-aspartat (NAA), kolin, kreatin og laktat. NAA er en neuronmarkør, og NAA-peaken er reducerede gliomer, da der ikke er normale neuroner i gliomer. Kolin-peaken vil være større pga. øget membran-turnover, også laktatniveauet er øget i gliomer, da der er en betydelig hypoksi pga. ændringer i den normale glukosemetabolisme (Price 2007, Sibtain 2007, Hollingworth 2006).

4.3.2 Computertomografi

CT benyttes ofte som den primære undersøgelsesmetode, da den er lettilgængelig, der er få kontra-indikationer, og ventetiden på undersøgelse er acceptabel. Ulemperne er mindre sensitivitet end ved MR-skanning. Desuden er metoden strålebelastende, hvilket skal tages i betragtning, da mange patienter vil indgå i et langvarigt kontrolforløb med gentagne skanninger. Dette er af særlig betydning hos børn og unge. Med CT kan man påvise de fleste kontrastopladende og mange ikkeopladende tumorer. Forkalkede processer og ossøse forandringer påvises bedst med CT. CT skal udføres før og efter intravenøs kontrastindgift ved den primære udredning.

Kontrastdosering ved computertomografi

Der er ingen randomiserede studier, der viser den optimale dosering. Internationale erfaringer har vist, at en dosis på ca. 30 g jod (f.eks. 100 ml kontrast med en koncentration på 300 mg jod/ml) giver en rimelig sikkerhed for at påvise processer med brudt blod-hjerne-barriere. Ved større doser øges

sensitiviteten noget, mens lavere dosering medfører en lavere sensitivitet (Sighvatsson 1998). Der anvendes i dag udelukkende nonioniske kontraststoffer, der har en osmolalitet på 300-800 mosm/l. Kontrasten gives som en intravenøs bolus.

4.3.3 Cerebral arteriografi

Digital subtraktionsangiografi (DSA) benyttes sjældent i den præoperative udredning, da CT- og MR-angiografi kan besvare de fleste spørgsmål om blodforsyning til en tumor og relationer mellem tumor og kar (Lemort 2007). DSA med præoperativ embolisering af tumorkar kan i visse situationer lette et kirurgisk indgreb (Choi 2000, Morris 1999).

4.3.4 Positronemissionstomografi

Positronemissionstomografi (PET) kan overvejes som et supplement til klinisk MR-skanning i alle tilfælde, hvor der er tvivl om diagnosen. PET er nu generelt tilgængelig i alle regioner, hvor man behandler hjernetumorer. PET anvendes ved alle de generelle indikationer for billeddiagnostik (4.1.4). PET skal altid fusioneres med en nyligt udført klinisk MR-skanning.

Den foretrukne tracergruppe til gliomer er aminosyrer og aminosyreanalogerne, hhv ^{11}C -methionin (MET) og ^{18}F -flouro-ethyl-tyrosin (FET), der giver sammenlignelige resultater. Optagelsen i rask hjernevæv er beskeden, og denne tracergruppe er derfor velegnet til at afgrænse tumoren som led i operationsplanlægning, tumorgradering og biopsioptimering. Ved lavgradsgliomer vil inaktive tumorer have et forholdsvis indolent forløb, hvilket kan understøtte en mere afventende tilgang. Planlægning af biopsi i de mest aktive områder øger den diagnostiske kvalitet. Aminosyrerne er specielt nyttige i det postoperative forløb, hvor MR-skanning har en moderat specificitet i skelnen mellem postoperative følger og tumorrecidiv (Rachinger W, 2005, Chen 2007, la Fougere 2011).

Med PET med 18-fluorodeoxyglukose (FDG) måler man glukoseforbruget i hjernen. FDG kan anvendes på de samme indikationer som MET og FET, men ikke til tumorafgræsning. MET og FET bør foretrækkes frem for FDG ved gliomatose. Fordelen ved FDG er den brede tilgængelighed, og metoden kan anvendes ved CNS-lymfomer og metastasesuspekterte læsioner. Ulempen er den høje optagelse i raskt

hjernevæv, hvilket i nogen grad vanskeliggør vurderingen. Generelt har gliomer af lav grad hypometaboliske områder sammenlignet med normal hjernebark. Tilsvarende har gliomer af høj grad hypermetaboliske områder. Områder med stråleinduceret nekrose er typisk hypometaboliske målt med FDG og hyperintense ved MR-skanning. FDG-PET kan derfor lette differentieringen mellem gliomer af høj og lav grad og tumornekrose (Chen 2007, Padma 2003, Belohlavek 2002).

I lighed med fMRI, kan man med [¹⁵O]-H₂O-PET påvise funktionelle områder i hjernen. Patienterne foretager veldefinerede sproglige og motoriske opgaver eller stimuleres sensorisk for at kortlægge den ønskede funktion. Kombineret med patientens præoperative MR-skanning kan undersøgelsen vise vigtige områder i relation til tumoren (Reinges 2004).

4.4 Postoperativ billeddiagnostik

Followup-MR-skanning bør udføres med de samme sekvenser og snitplaner som de foregående skanninger. En T2-FLAIR-sekvens bør indgå i protokollen (Essig 2001). Kontrastopladning i randzonen af en operationskavitet udvikles i løbet af de første 2-3 døgn postoperativt, og samtidig omdannes en eventuel blødning til methæmoglobin, hvorfor den tidlige postoperative MR-skanning bør udføres senest 72 timer efter operation for at undgå problemer med at skelne mellem postoperative forandringer og resttumor. Desuden bør der udføres en diffusionsvægtet sekvens (DWI) for at visualisere evt. postoperativ iskæmi.

1) Tidlig postoperativ MR-skanning (inden for 72 timer)

- a. kvalitetskontrol med hensyn til
 - i. graden af tumorfjernelse (Albert 1994, Maurer 2000)
 - ii. eventuelle postoperative komplikationer
- b. Som udgangspunkt for senere kontrol eller evaluering af respons på radiokemoterapi
- c. Planlægning af eventuel postoperativ strålebehandling.

2) Langtidsopfølgning

- a. Followup foretages bedst med MR-skanning (Stupp 2005)
- b. Tidsintervallet imellem skanninger tilrettelægges efter klinik og tumortype og er beskrevet under kontrolforløb.

Den radiologiske undersøgelse skal dokumentere ændringer i tumorstørrelse og anden påviselig behandlingsrespons i henhold til de kriterier, der er enighed om i de team, der varetager behandlingen lokalt.

MacDonaldkriterierne blev udgivet i 1990 og har siden fundet udstrakt anvendelse i såvel klinisk praksis som i forskning. Kriterierne er baseret på CT, hvor kontrastopladende tumurvæv udmåles i to dimensioner. Multiple læsioner summeres. Kriterierne er siden ekstrapoleret til MR-skanning, men er stadig afhængig af kontrastopladning og dermed brud på blod-hjerne-barrieren.

Udviklingen af nye behandlingsformer har gjort det nødvendigt at revidere MacDonaldkriterierne. F.eks. er det påvist, at temozolomid i kombination med strålebehandling kan inducere pseudoprogression hos 20-30 % af patienterne defineret som en øget kontrastopladning og/eller ødem uden reel tumorprogression (Taal 2008). Ændringen skyldes en lokal vævsreaktion med inflammation, ødem og øget karpermeabilitet.

Efter behandling med VEGF-hæmmere forekommer der ofte pseudorespons, der ses som en reduktion i kontrastopladning, men uden en reduktion i tumoraktivitet. Desuden kan man hos patienter, der har fået denne behandling, se progression af ikkekontrastopladende tumurvæv på T2 og T2-FLAIR, både med og uden en forværring af de kliniske symptomer (Norden 2008, Narayana 2009).

For at tage højde for disse forhold er der af en international arbejdsgruppe benævnt Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) udviklet alternative endpoints og responskriterier (Wen 2010, Vogelbaum 2012). De følgende beskrivelser og definitioner er i vid udstrækning baseret på denne reference, og der henvises til den for mere udførlige begrundelser for de valgte definitioner.

Billeddiagnostiske definitioner

1. Definition af målbare læsioner

- a. Målbare læsioner: Læsioner skal være mindst 10 mm store i begge på hinanden vinkelrette diametre og være synlige på to eller flere aksiale snit. Mindre læsioner regnes for ikkemålbare.
- b. Tumor omkring cyster og operationskaviteter

- i. Cystiske læsioner regnes generelt for ikkemålbare, medmindre der er en nodulær, fokal komponent, der måler ≥ 10 mm.
 - ii. Cyster og operationskaviteter skal ikke måles og ikke indgå i vurderingen af behandlingsrespons.
- c. Multiple læsioner
- i. Ved multiple læsioner måles som minimum de to største læsioner, og produkterne af de vinkelrette diametre adderes.
 - ii. Da det ofte kan være vanskeligt at måle maligne gliomer præcist, kan man vælge at måle de fem største læsioner, også her adderes produkterne af de vinkelrette diametre.
- iii. T2-læsioner
1. Da der findes gliomer, der ikke lader op efter kontrast, enten fordi det er lavgradsgliomer, eller pga. behandling med f.eks. VEGF-hæmmere, bør solide tumorkomponenter, der er uden kontrastopladning, men som kan afgrænses på T2/T2-FLAIR, også medregnes.
2. Definition af ikkemålbare læsioner
- a. Ikkemålbare læsioner er enten læsioner, der kun kan måles i én dimension, læsioner uden veldefinerede grænser eller læsioner med en diameter under 10 mm.

RANO-kriterier				
Kriterium	Komplet respons	Partiel respons	Stabil sygdom	Progressiv sygdom
T1-opladning	Intet	$\geq 50\%$ ↓	$< 50\%$ ↓, men $< 25\%$ ↑	$\geq 25\%$ ↑ ^a
T2-FLAIR	Stabil eller ↓	Stabil eller ↓	Stabil eller ↓	↑*
Nye læsioner	Ingen	Ingen	Ingen	Tilstede
Kortikosteroider	Ingen	Stabil eller ↓	Stabil eller ↓	Ikke relevant ^b
Klinisk status	Stabil eller ↑	Stabil eller ↑	Stabil eller ↑	↓ ^a
Responskrav	Alle opfyldt	Alle opfyldt	Alle opfyldt	Et eller flere kriterier

T2-FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery (MR-sekvens); RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology

a) Progression hvis et af disse kriterier er tilstede

b) Øget steroiddosis indebærer ikke progression ved fravær af bestående klinisk forværring

↓ = regression; ↑ = progression.

For patienter, der deltager i protokollerede behandlingsforsøg, kan andre forhold være gældende.

Kriterier for responsvurdering ud fra magnetisk resonans-skanning og kliniske parametre	
Respons	Kriterier
Komplet respons	Kræver alle disse: Komplet fravær af al KO målbar og ikkemålbar sygdom gennem mindst 4 uger. Ingen nye læsioner. Uændret eller regression af ikke-KO-læsioner synlige på T2-FLAIR. Ingen steroidbehandling ^a . Klinisk stabil eller forbedret. OBS: Patienter med ikkemålbar sygdom kan ikke have et komplet respons. Bedst mulige respons er stabil tilstand.
Partiel respons	Kræver alle disse: $\geq 50\%$ reduktion i summen af produkterne af de vinkelrette diametre fra alle målbare KO-læsioner gennem mindst 4 uger. Ingen progression af ikkemålbare læsioner. Ingen nye læsioner. Uændret eller regression af ikke-KO-læsioner (synlige på T2-FLAIR) ved samme eller lavere steroiddosis sammenlignet med ved baselineskanning. Steroiddosis må ikke være større end ved baselineskanningen. Stabil eller forbedret klinisk tilstand. OBS: Patienter med ikkemålbar sygdom kan ikke have et partielt respons. Bedst mulige respons er stabil tilstand.
Stabil sygdom	Kræver alle disse: Opfylder ikke betingelserne for komplet respons, partiel respons eller progression. Uændret ikke-KO-læsioner (synlige på T2-FLAIR) ved samme eller lavere steroiddosis som ved baselineskanning.
Progression	Der er progression, når blot et af følgende kriterier er til stede: $\geq 25\%$ stigning i summen af produkterne af de vinkelrette diametre fra alle målbare KO-læsioner sammenlignet med det mindste tumormål enten ved baseline (ved ikkeregression) eller ved bedste respons ved uændret/ingen eller øget steroiddosis. Signifikant progression i T2-FLAIR, ikke-KO-læsioner ved samme eller lavere steroiddosis som ved baselineskanning eller ved bedste respons efter påbegyndelse af steroidbehandling, der ikke skyldes komorbide forhold (f.eks. srålebehandling, demyelinisering, iskæmiske skader, infektion, kramper, postoperative ændringer eller anden behandlingseffekt). Enhver ny læsion. Utvetydig klinisk forværring uden anden årsag end den aktuelle tumor (f.eks. kramper, medikamentelle bivirkninger, behandlingskomplikationer, cerebrovaskulære problemer, infektion m.m.) eller ændringer i steroiddosering.

KO: Kontrastopladende. a) Ud over fysiologisk erstatning.

4.5 Definition af resttumor på tidlig postoperativ MR-skanning

Tidlig postoperativ MR-skanning (dvs. < 72 timer efter operationen) skal foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og har fået udført partiel eller makrototal resektion.

Til Dansk Neuro Onkologisk Register (DNOR) skal der af kirurgen indberettes operationsresultatet til brug for statistik i registeret. Det er derfor vigtigt at der på de neuro-radiologiske afdelinger laves ensartede beskrivelser og at der angives én af de tre følgende muligheder som konklusion for at registeret får valide data.

Derfor bruges følgende definition af resttumor på tidlig postoperativ MR-skanning ved operation for malignt gliom. Ved afgivelse af radiologisk konklusion skal én af følgende tre termer anvendes:

1) **Ingen kontrast-opladende resttumor**

Der må gerne være en ensartet gracil opladning i kavitetens rand, som antages at være operationsfølger.

2) **Ikke-målbar resttumor**

Denne term skal anvendes, hvis der er fokal kontrastopladende restvæv, hvor én af de to diammetre er < 10 mm; dvs. 8x6mm, 10x6mm osv.. Man skal måle fokale processer og undgå at medinddrage resektionskavitet og restcyster. Hvis der er flere helt adskilte processer, skal de måles hver for sig. Hvis alle er under 10 mm eller hvis der er en smal opladningsrand i hele resektionskavitetens rand, hører de også til i denne kategori. Dette er for at prøve at følge RANO gruppens anbefaling, hvor læsioner under denne størrelse angives som "ikke-målbare", idet usikkerheden ved måling af læsioner i denne størrelse må anses at være behæftet med en stor både tolknings og måleusikkerhed. En læsion på 8x12 mm skal således beskrives, men registreres som ikke-målbar. Hvis der er flere ikke-konfluerende læsioner der alle måler < 10x10 mm, er der således fortsat ingen målbar resttumor, selvom det samlede tumorvolumen kan være stort.

3) **Målbar resttumor**

I denne kategori angives alle patienter, hvor der er en kontrastopladende resttumor på $\geq 10\text{mm} \times \geq 10\text{mm}$, som er synlig på 2 eller flere snit.

MR-skanning skal foretages så hurtigt som muligt, men højst 72 timer efter operationen. Den er indiceret ved forsøg på både radikal og partiel resektion, men ikke efter biopsi.

Alle skanninger skal beskrives helt som vanligt i tekst og diagnose, og dertil skal der angives en konklusion, hvor én af de 3 termer skal angives, så kirurgen kan indføre den i skema til registeret. Dette fritager operatøren fra selv at skulle angive en kategori og vil dermed blive mere objektiv. Der er kun fire radiologiske afdelinger i Danmark, hvor disse skanninger udføres, så vurdering af resultaterne skulle blive meget ensartede.

I beskrivelsen skal fremgå, hvor stor en kontrastopladende resttumor, der er efterladt, udmålt ved største diameter i 2 vinkelrette planer. Også den ikke-kontrast opladende resttumor skal udmåles i 1 dimension, men vil altid være "ikke-målbar" efter RANO-kriterierne.

Dette forslag er et pragmatisk kompromis, for at få en ensartet og reproducerbar registrering af resttumor mellem de forskellige afdelinger i Danmark til registeret.

4.6 Konklusion

Præoperativ udredning af primære hjernetumorer

Den præoperative udredning af primære hjernetumorer tilrettelægges efter, hvilken behandling der planlægges. Typisk er patienten henvist, efter at der ved en CT eller MR-skanning er påvist en patologisk proces i hjernen. Såfremt disse undersøgelser er udført efter standardprotokoller og er fuldt dækkende, er der ikke behov for yderligere billeddiagnostik.

Undersøgelsesernes primære formål er at vurdere processens nøjere lokalisation og formodede natur. Disse oplysninger danner grundlag for den videre udredning, planlægning af evt. operation og supplerende behandlinger. Hos patienter, hvor man har mistanke om malign hjernetumor, vil tiden oftest være for knap til at foretage et længere udredningsprogram. Eksempelvis bør der ikke planlægges et langvarigt udredningsprogram for mulig systemisk cancer.

Generelt vil det være hensigtsmæssigt at vælge den billeddiagnostiske metode, der straks giver den nødvendige information, således at dobbeltundersøgelse undgås.

4.6.1 Anbefaling

- MR-skanning med kontrast anbefales til alle patienter med primære hjernetumorer. Der bør som minimum foreligge T1, T1 med kontrast, T2 og FLAIR. T1-vægtede sekvenser efter kontrastindgift skal foreligge i aksialt, koronalt og sagittalt plan af hensyn til den anatomiske udbredelse og operationsplanlægningen. Dette kan opnås med en T1-vægtet 3D-sekvens med rekonstruktioner. Den primære undersøgelse kan med fordel inkludere en serie, der er kompatibel med den lokale neurokirurgiske og onkologiske afdelings navigationssystem.
- Ved ependymom bør den primære MR-skanning suppleres med undersøgelse af spinalkanalen.
- Såfremt CT vælges som primær undersøgelse, bør den udføres med bedst mulig teknik og altid før og efter indgift af intravenøs kontrast. Ved mindste usikkerhed skal der suppleres med MR-skanning.
- Hos patienter med lavgradsgliomer, som skønnes at være beliggende i elokvente områder, vil der være tid til mere omfattende undersøgelser som funktionel billedundersøgelse (fMRI, PET).
- MET eller FET-PET kan give værdifuld information om tumorrecidiv og behandlingsrelaterede følger. Metoden kan desuden vise en tumors mest aktive område, hvor biopsi med fordel kan tages.

Referencer

Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34: 45-60.

Belohlavek O, Klener J, Vymazal J, Dbaly V, Tovarys F. The diagnostics of recurrent gliomas using FDG-PET: still questionable? *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002; 5: 127-30.

Benveniste R, Germano IM. Evaluation of factors predicting accurate resection of high-grade gliomas by using frameless image-guided stereotactic guidance. *Neurosurg Focus* 2003; 14: e5.

Bynevelt M, Britton J, Seymour H, MacSweeney E, Thomas N, Sandhu K. FLAIR imaging in the follow-up of low-grade gliomas: time to dispense with the dual-echo? *Neuroradiology* 2001; 43: 129-33.

Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007; 48: 1468-81.

Choi IS, Tantivatana J. Neuroendovascular management of intracranial and spinal tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2000; 11: 167-85, x.

Essig M, Metzner R, Bonsanto M, Hawighorst H, Debus J, Tronnier V, Knopp MV, van Kaick G. Postoperative fluid-attenuated inversion recovery MR imaging of cerebral gliomas: initial results. *Eur Radiol* 2001; 11: 2004-10.

Essig M, Weber MA, Tengg-Koblighk H, Knopp MV, Yuh WT, Giesel FL. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of central nervous system tumors: agents, mechanisms, and applications. *Top.Magn Reson.Imaging* 2006; 17: 89-106.

Galanis E, Buckner JC, Novotny P, Morton RF, McGinnis WL, Dinapoli R, Schomberg P, O'Fallon JR. Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptom status in follow-up assessment of patients with high-grade gliomas. *J Neurosurg* 2000; 93: 201-7.

Haberg A, Kvistad KA, Unsgard G, Haraldseth O. Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome. *Neurosurgery* 2004; 54: 902-14.

Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson.Imaging* 2006; 24: 817-824.

Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, Comstock B, Jarvik JG. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1404-11.

la Fougere C, Suchorska B, Bartenstein P, Kreth FW, Tonn JC. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011;13:806-819.

Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, Yang CF. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1369-77.

Lemort M, Canizares-Perez AC, Van der SA, Kampouridis S. Progress in magnetic resonance imaging of brain tumours. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 616-22.

Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol*. 2010 Jul;75(1):e81-5.

Maroldi R, Ambrosi C, Farina D. Metastatic disease of the brain: extra-axial metastases (skull, dura, leptomeningeal) and tumour spread. *Eur Radiol* 2005; 15: 617-26.

Maurer M, Becker G, Wagner R, Woydt M, Hofmann E, Puls I, Lindner A, Krone A. Early postoperative transcranial sonography (TCS), CT, and MRI after resection of high grade glioma: evaluation of residual tumour and its influence on prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 1089-97.

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-14.

Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *Am J Neuroradiol*. 2009 Feb;30(2):232-52.

Morris P. Interventional neuroradiology in the treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 767-78.

Munk S, Forchhammer HB, Brennum J, Hansen AE, Larsson HB. [Presurgical functional MR imaging in the mapping of language function]. *Ugeskr Laeger* 2007; 169: 3571-4.

Mut M, Turba UC, Botella AC, Baskurt E, Lopes MB, Shaffrey ME. Neuroimaging characteristics in subgroup of GBMs with p53 overexpression. *J Neuroimaging* 2007; 17: 168-74.

Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, Christian B, Ruppert J, Bernstein T, Kraus G, Mantil JC. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol* 2003; 64: 227-37.

Pant B, Sumida M, Kurisu K, Arita K, Ikawa F, Migita K, Kutsuna M, Uozumi T. Usefulness of two-dimensional time-of-flight MR angiography combined with surface anatomy scanning for convexity lesions. *Neurosurg Rev* 1997; 20: 108-13.

Price SJ. The role of advanced MR imaging in understanding brain tumour pathology. *Br J Neurosurg*. 2007 Dec;21(6):562-75

Rachinger W, Goetz C, Popperl G et al. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*. 2005;57:505-11; discussion 505-11.

Reinges MH, Krings T, Meyer PT *et al*. Preoperative mapping of cortical motor function: prospective comparison of functional magnetic resonance imaging and [15O]-H₂O-positron emission tomography in the same co-ordinate system. *Nucl.Med.Commun*. 2004; 25: 987-997.

Sehgal V, Delproposto Z, Haddar D, Haacke EM, Sloan AE, Zamorano LJ, Barger G, Hu J, Xu Y, Prabhakaran KP, Elangovan IR, Neelavalli J, Reichenbach JR. Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Jul;24(1):41-51.

Shinoura N, Yamada R, Kodama T, Suzuki Y, Takahashi M, Yagi K. Preoperative fMRI, tractography and continuous task during awake surgery for maintenance of motor function following surgical resection of metastatic tumor spread to the primary motor area. *Minim Invasive Neurosurg* 2005; 48: 85-90.

Sibtain NA, Howe FA, Saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clin Radiol* 2007; 62: 109-19.

Sighvatsson V, Ericson K, Tomasson H. Optimising contrast-enhanced cranial CT for detection of brain metastases. *Acta Radiol* 1998; 39: 718-22.

Stupp R, Pavlidis N, Jelic S. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 1: i64-i65.

Talos IF, Zou KH, Kikinis R, Jolesz FA. Volumetric assessment of tumor infiltration of adjacent white matter based on anatomic MRI and diffusion tensor tractography. *Acad Radiol* 2007; 14: 431-6.

Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76: 513-8.

Thomsen HS. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007; 17: 2692-6.

Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1: i18-i22.

Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response assessment in neuro-oncology (RANO) working group. *Neurosurgery* 70: 234-244. 2012

Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 1992; 34: 463-9.

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 28:1963-1972, 2010.

Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Jan;29(1):177-82.

Yuh WT, Halloran JI, Mayr NA, Fisher DJ, Simonson TM, Nguyen HD. Gadolinium contrast dose in the evaluation of central nervous system tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 1994; 4: 81-8.

Yuh WT, Parker JR, Carvlin MJ. Indication-related dosing for magnetic resonance contrast media. *Eur Radiol* 1997; 7 Suppl 5: 269-75.

Yuh WT, Tali ET, Nguyen HD, Simonson TM, Mayr NA, Fisher DJ. The effect of contrast dose, imaging time, and lesion size in the MR detection of intracerebral metastasis. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 373-80.

5 Patologi

5.1 Neuropatologi

Primære hjernetumorer klassificeres histologisk og graderes efter WHO-kriterierne (Louis 2007), hvor graderingen er en indikator for tumorens biologiske udvikling – prognose. Gliomer inddeles i lavgradsgliomer, WHO-grad I og II, og højgrads, maligne gliomer, WHO-grad III og IV.

Tumurvæv undersøges og klassificeres makroskopisk og mikroskopisk af en speciallæge i patologisk anatomi. Tumurvævet kan være i form af:

A: Stereotaktiske biopsier

B: Åbne biopsier

C: Tumorsektater.

Under operationen foretages der frysensnitundersøgelse, hvor vævet nedfryses i flydende kvælstof/isopentan og indstøbes i tissue tek. Der skæres frysensnit, som farves med hæmatoxylin-eosin og evt. van Giesson-Hansen-farvning. Frysensnitundersøgelsen har tre formål: 1) at sikre at vævsprøven er repræsentativ, 2) at give mulighed for en foreløbig diagnose, som vil være vejledende for det videre kirurgiske indgreb, og 3) at sikre at materialet er tilstrækkeligt, til at der kan stilles en endelig diagnose, så patienten kan få en relevant/optimal efterbehandling. Efter afgivelse af svar bevares vævet så vidt muligt nedfrosset.

Efter fjernelse af en tumor sendes vævet tørt, dvs. uden formalinfiksativ, hurtigst muligt til de neuropatologiske laboratorier, hvor dets mængde og udseende bedømmes. Hvis mængden tillader det, tages et vævsstykke fra til molekylærbiologisk undersøgelse. Vævet nedfryses i flydende kvælstof/isopentan og opbevares ved - 80 °C.

Det resterende væv fikseres i formalin i ½-1 døgn og indstøbes herefter i paraffin. I diagnostisk øje med udføres histologiske farvninger, immunhistokemiske undersøgelser (IHC) og in situ-hybridisering (ISH).

På gliomer udføres rutinemæssigt immunhistokemisk undersøgelse for gliafibrillært surt protein, epidermal growth factor-receptoren (EGFR), ekspresion af p53, Mib-1 og MAP-2, metylguanin DNA-metyltransferase (MGMT) og IDH1. Derudover er der andre antistoffer, som benyttes til supplerende karakteristik og klassificering af tumorerne, ligesom nye markører løbende bliver undersøgt. Rationalet bag dette er, at en række molekylære ændringer er karakteristiske for forskellige typer gliomer.

Det paraffinindstøbte væv opbevares og kan bruges ved senere undersøgelse, også molekylærbiologiske undersøgelser.

- 1) Primært sikres patienten, at der er væv tilgængeligt ved recidiv af sygdom, eller hvis en ny og bedre behandling kræver fornyet analyse.
- 2) Vævet er en vigtig forskningsressource. Vævets art og egnethed vurderes igen af en patolog, når det anvendes i videnskabelige undersøgelser. I behandlingsprotokoller kombineres patoanatomisk og klinisk forskning gennem det væv, som findes på patologiafdelingerne, med de data, som findes i de kliniske databaser.
- 3) Der er stor interesse fra den bioteknologiske industri for væv. Uden humant væv kan der vanskeligt udvikles nye diagnostika eller terapeutika.

5.2 Astrocytom

Mutation af tumorsuppressorgenet TP53 (lokaliseret på kromosom 17p13.1) er en tidlig og karakteristisk genetisk forandring i lavgradsastrocytomer (> 60 %).

Ved malign transformation finder der multiple genetiske forandringer sted. De mest betydende er (Bilag B):

- 1) Loss of heterozygosity (LOH) på kromosom 10, hvor phosphatase and tensin homology-genet (PTEN) er lokaliseret på 10q (Li 1997).
- 2) LOH 17p med TP53 genet.
- 3) EGFR-amplifikation.

Glioblastomer inddeles i primære og sekundære på basis af disse forandringer.

Det primære glioblastom opstår uden forudgående kendt gliom og er karakteriseret ved mutation eller amplifikation af tyrosinkinase-receptoren EGFR (ca. 40 %) og med varianten EGFRvIII muteret i 20-

50 % af de EGFR-amplificerede glioblastoma multiforme (GBM). EGFR-amplifikation er sjælden i sekundære GBM (ca. 8 %) og hos patienter, der er yngre end 35 år (Ohgaki 2004).

Det sekundære glioblastom opstår ved dedifferentiering af et lavgradsastrocytom eller et anaplastisk astrocytom af WHO grad-III og er derfor karakteristisk med TP53-mutation (65 %).

Hverken PTEN-mutation, p53-mutation eller EGFR-forandringer er af prognostisk værdi.

Derimod er epigenetiske forandringer med promotermetylering af DNA-repair genet 06-MGMT forbundet med forbedret prognose ved at øge følsomheden for kemoterapi. MGMT-promotermetylering er hyppig i GBM (45-75 %) (Bello 2004), og i denne gruppe er der fundet øget overlevelse ved temozolomidbehandling (Hegi 2005). Den optimale undersøgelsesmetode for MGMT kan fortsat diskuteres.

Mutation af IDH1-genet, der koder for isocitrat dehydrogenase 1, forekommer i en stor del af gliomer af WHO grad-II og -III og sekundære glioblastomer (60-80%). IDH1-mutation er en tidlig genetisk forandring, som er associeret med forbedret overlevelse uafhængig af andre prognostiske faktorer. Den prædiktive værdi af IDH1-mutationen diskuteres fortsat (Preusser 2011).

5.3 Oligodendrogliom

Oligodendrogliomer er karakteriseret ved samtidig tab af kromosomarm 1p og 19q (LOH1p/19q) i op til 80 % af grad II- og ca. 60 % af grad III-oligodendrogliomer. Oftest er der tab af hele kromosomarmen på basis af en ubalanceret translokation t(1;19) (q10;p10). Hyppigheden af 1p/19q-forandringerne er afhængig af tumorlokaliseringen, som hyppigst er i frontallapperne. I modsætning til astrocytære tumorer er kromosom 17p- og TP53-mutationer sjældne og forekommer ikke sammen med LOH 1p/19q. Epigenetiske forandringer med MGMT-promotormetylering er hyppig i tumorer med LOH 1p/19q. IDH1-mutation er fundet at være en uafhængig favorabel prognostisk faktor (van den Bent 2010).

Ved oligodendrogliomer af grad II med LOH 1p/19q ses median overlevelse på over ti år (Ohgaki 2005), hvilket tyder på, at disse tumorer er specielt langsomtvoksende. I de anaplastiske oligodendrogliomer af WHO grad-III er LOH 1p/19q forbundet med øget følsomhed for kemoterapi og øget

progressionsfri overlevelse (van den Bent 2006, Cairncross 2006), og undersøgelse for LOH 1p/19q giver således prognostisk og prædiktiv information.

Efter internationale retningslinjer er der implementeret undersøgelser for 1p/19q-status. Der benyttes dels flourescens in situ-hybridisering med flourokrommærkede DNA-prober, dels fragmentanalyse, der er en DNA-baseret analyse af mikrosatellitloci. Analysen kan foretages på både formalinfixeret og frosset væv med blod fra patienten som kontrol-DNA.

5.3.1 Anbefaling

- Der sikres både frosset og paraffinindstøbt væv og blod til immunhistokemi, in situ-hybridisering og molekylærbiologiske undersøgelser.
- Diagnostiske undersøgelser: WHO-klassifikation, GFAP, MAP-2, p53, EGFR, Mib-1, MGMT og IDH-1.
- Prognostiske undersøgelser: LOH 1p/19q, IDH1 og MGMT-promotermetylering.
- 1p/19q, IDH1, MGMT, p53 indberettes med tillægskoder til patobank.

Referencer

Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. Phase III Trial of Chemotherapy Plus Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendrogliomas: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707-2714

Bello MJ, Alonso ME, Aminoso C et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res* 2004; 554: 23-32

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamid in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003

Li J, Yen C, Liaw D et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast and prostata cancer. *Science* 1997; 275: 1943-47

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition, IARC 2007

Ohgaki H, Dessen P, Jourde B et al. Genetic partways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004; 64: 6892-6899

Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64: 479-489

Preusser M, Capper D and Hartmann C. IDH testing in diagnostic neuropathology: review and practical guideline article invited by the EURO-CNS research committee. *Clin Neuropath* 2011; 30: 217-230

Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Improves Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas: A Randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715-2722

Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cance Res.* 2010; 16: 1597-1604.

6 Kirurgi

6.1 Indikationer for operation

Når man tager stilling til, om der skal foretages en operation, baserer man det bl.a. på følgende forhold, som der i varierende grad er evidens for, hvilket gennemgås efterfølgende:

- a. sammenhæng mellem graden af radikalitet og prognose (evidens)
- b. forekomsten af komplikationer (evidens)
- c. sygdommens prognose (evidens)
- d. tumors størrelse, beliggenhed osv. (svag evidens)
- e. patientens (familiens) ønsker.

I lyset af disse overvejelser kan der opstilles følgende indikationer for en operation (modificeret efter Rosenblum 1990):

1. Opnåelse af en diagnose
2. Forlængelse af overlevelsen
3. Lindring af fokale symptomer, herunder epilepsi
4. Lindring af forhøjet intrakranielt tryk
5. Udsættelse af udvikling eller forværring af symptomer
6. Opnåelse af bedre mulighederne for ikkekirurgisk behandling.

Vedrørende pkt. 1: Den diagnostiske indikation er baseret på det faktum, at flere undersøgelser viser, at den præoperative diagnose ikke er korrekt i min. 10 % af tilfældene (Friedman 1989), hvilket hænger sammen med, at den præoperative billeddiagnostik naturligvis ikke er 100 % sikker (Julia-Sapé 2006). Man kan således risikere at overse en ikkeneoplastisk eller for den sags skyld en anden neoplastisk og helbredelig sygdom.

Vedrørende pkt. 2: Se afsnittet "Værdi af resektion".

Vedrørende pkt. 3, 4 og 5: Den symptomlindrende effekt af en operation ses eksempelvis hos en be-

vidsthedssvækket patient, som bedres efter fjernelse af en stor tumor, men er i øvrigt bedst belyst, når det drejer sig om effekten på epileptiske anfald, hvor den kan være stor, især hvis man i forbindelse med operationen anvender neurofysiologisk diagnostik (Duffau 2002). Man skal dog gøre sig klart, at der er en ikke ringe risiko for at forværre den neurologiske tilstand i forbindelse med en operation (18-39 %) (Chang SM et al 2003, Gulati S et al 2011) (se senere).

Den endelige stilling tages ved at veje fordele og ulemper mod hinanden og dertil medindrage patientens ønsker, hvorfor det i sidste ende altid vil være en individuel vurdering. Ud over, hvad der er nævnt neden for om resektions betydning for prognose og komplikationer, indgår nedenstående faktorer i overvejelserne for og imod operation, men evidensen for faktorernes betydning er svag eller dårligt undersøgt:

- Tumorbeliggenhed overfladisk/dyb (overfladisk arbitrært defineret som maks. 2 cm under hjernens overflade)
- Tumorbeliggenhed i elokvent/ikkeelokvent område
- Tumorbeliggenhed i relation til større kar eller ej
- Tumorstørrelse
- Tumor begrænset til én hjernelap, omfattende flere regioner eller multifokal
- Tumor veldefineret på billeddiagnostiske undersøgelser (hvilket er en forudsætning for at den kan fjernes)
- Graden af masseeffekt/peritumoralt ødem.

Alle disse faktorer kan naturligvis ses i varierende kombinationer. En tumor, der er overfladisk beliggende i en ikkeelokvent hjerne og har ingen eller ubetydelig masseeffekt samt beskedent ødem må anses for at være optimal mht. operation. Det skal dog bemærkes, at der kan være situationer, hvor en livsreddende operation netop er påkrævet pga. udtalt ødem og/eller masseeffekt.

Med ovennævnte in mente vil man anbefale en primær hjernetumor opereret, hvis det skønnes at kunne gennemføres med en acceptabel risiko. Alt andet lige vil man normalt prøve at fjerne hele tumoren, hvis den ligger overfladisk (lobær), mens man ved dybereliggende tumorer oftest må nøjes med partiel resektion eller biopsi (se senere).

6.2 Værdi af resektion for prognosen

Makrototal tumorresektion (i angelsaksisk litteratur benævnt Gross Total Tumor Resection (GTR)) defineres som, at alt synligt tumorvæv er fjernet bedømt ud fra kirurgens visuelle vurdering, velvidende at dette ikke er det samme som, at al infiltrerende tumorvæv er fjernet. Ved den visuelle inspektion er der ingen faste kriterier for skelnen mellem tumorvæv og normalt hjernevæv. Makrototal tumorresektion kodes i Sygehusvæsnets Klassifikationssystem (SKS) som KAAB00. Hvis der ikke er foretaget en makro-total tumorresektion defineres det som en partiel tumorresektion (KAAB10), stereotaktisk biopsi (KAAG00) eller biopsi igennem en kraniotomi (KAAA10).

Ved billeddiagnostiske undersøgelser er der mange muligheder for definition af tumorgrænsen, afhængigt af såvel hvilken type billeddiagnostisk undersøgelse der anvendes, som af hvorledes grænsen defineres. Mest anvendt er formentlig det kontrastopladende område på T1-vægtede billeder efter indgift af kontrast og det hyperintense område på T2-vægtede billeder (se kapitlet om billeddiagnostik).

Derudover kan positronemissionstomografi (PET) og fluorescenceteknikker anvendes til definition af tumorgrænsen og dermed graden af radikalitet.

Der er dårlig overensstemmelse mellem kirurgens vurdering af resektionsgraden og graden af radikalitet vurderet ud fra den postoperative MR-skanning (inden for 72 timer) (Albert 1994). RANO Working Group (Vogelbaum 2012) anbefaler, at der ved vurdering af resektionens kompletthed tages højde for både den kontrastopladende og den ikkekontrastopladende del af tumoren, uafhængigt af tumorgrad. Ofte er målet at fjerne den kontrastopladende del af tumoren, f.eks. ved (makrototal) komplet resektion, og her foreslås et arbitrært defineret tumorvolumen ($< 1 \text{ cm}^3$) anvendt til vurdering af tumorprogression efter komplet resektion (Vogelbaum 2012).

6.2.1 Højgradsgliom

Der er publiceret et enkelt mindre, randomiseret, kontrolleret studie vedrørende resektion versus biopsi af højgradsgliomer hos ældre (Vuorinen 2003). Studiet omfattede 30 patienter, der var over 65 år og havde en Karnofsky-score over 70. Studiet har nogle svagheder, men om end de er små, er

der forskelle, der vejer til fordel for resektionsgruppen. Studiet kan ikke betragtes som havende klasse I-evidens, og der findes således kun klasse II-IV-evidens på området. At der er en positiv effekt for overlevelsesvarigheden ved mere radikal kirurgi understøttes af en række ikke-randomiserede studier af såvel prospektiv som retrospektiv karakter.

Et enkelt andet studium skal nævnes: Laws et al (Lawa 2001) publicerede i 2003 data vedrørende 560 patienter med grad III- eller grad IV-tumorer fra det nordamerikanske "The glioma outcome project", der blev påbegyndt i 1997 med prospektiv indsamling af data om patienter, der var opereret for høj-gradsgliomer, på 52 neurokirurgiske afdelinger. Der blev i dette studie ikke rutinemæssigt anvendt postoperativ billeddiagnostisk resektionskontrol, men studiet er interessant, fordi det reflekterer daglig praksis, hvor der blev anvendt en simpel inddeling i biopsi eller resektion. Når man tog højde for patienternes alder, Karnofsky performance status (KPS), uni- vs. multifokal tumor, kemoterapi og stråleterapi, var der signifikant længere overlevelse ved både grad III- (87 vs. 52 uger) og grad IV-tumorer (45 vs. 21 uger) ved resektion end ved biopsi. De ovenfor refererede studier har primært været fokuseret på overlevelsestid som målparameter, forhåbentlig vil de kommende år bringe studier, som også fokuserer på funktionsniveau og livskvalitet i restlevetiden. Der foreligger et Cochrane-review, hvor man vurderede evidensen for effekten af biopsi vs. resektion i 2000 (Grant 2000). Disse forfattere identificerede det samme randomiserede studie, som er nævnt ovenfor (Vuorinen 2003). I Cochrane-reviewet blev det konkluderet, at der ikke er endegyldig evidens for den bedste kirurgiske behandling. Endelig skal det bemærkes, at der i de seneste år er offentliggjort arbejder, hvor man har søgt at øge radikaliteten ved operation med anvendelse af en markør (5-aminolevolinsyre), som indgives præoperativt, og hvor tumoren under operationen kan ses i mikroskop med blått lys. Her fandt man, at man bedømt ved postoperativ MR-skanning kunne fjerne 65 % af tumorerne, når der blev anvendt markør, mod kun 36 %, når patienterne blev opereret konventionelt. Der var også en signifikant forskel på seks måneders progressionsfri periode (41 % vs. 21 %), men studiet var ikke designet til vurdering af overlevelsen (Stummer 2006). En senere subgruppeanalyse af data fra studiet har vist, at overlevelsen for patienter med komplet resektion var forlænget med 4,9 måneder i forhold til overlevelsen for patienter med inkomplet resektion (16,7 vs. 11,8 måneder) (Stummer 2008).

McGirt et al (McGirt 2009) har retrospektivt undersøgt 1.215 patienter med grad III- og IV-gliomer (operationer af nydiagnosticerede primære gliomer (549 patienter) og recidivoperationer (400 patienter)).

ter)) og fandt, at den operative radikalitet var en statistisk uafhængig parameter for overlevelsen. Hos patienter, der fik foretaget primær operation, var overlevelsen 13 måneder for gruppen, som blev opereret makrototalt vs. 11 og otte måneder for hhv. subtotal og partiel resektion bedømt ud fra en postoperativ MR-skanning. Hos patienter, der fik foretaget recidivoperationer, var overlevelsen hhv. 11, ni og fem måneder (makrototal, subtotal, partiel). Effekten af operation på overlevelsen var uafhængig af alder, WHO-grad, KPS og onkologiske behandlingsmodaliteter. Sanai et al (Sanai 2011) har lavet en retrospektiv opgørelse og fundet en signifikant øget overlevelse for patienter med resektionsgrad fra 78 % og opefter. For patienten i gruppen, der fik foretaget komplet resektion, fandt man en overlevelse på 16 måneder (for 90 %, 80 % og 78 % resektion var overlevelsen hhv. 13,8, 12,8 og 12,5 måneder) i forhold til en overlevelse på 12,2 måneder for hele gruppen.

Senft et al (Senft 2011) har foretaget et randomiseret, kontrolleret studie vedrørende resektion af maligne gliomer (58 patienter) med brug af intraoperativ MR-skanning og neuronavigation vs. standardneuronavigationsvejledt resektion. Patienter, som blev opereret med brug af MR-skanner, havde en ikkesignifikant længere progressionsfri overlevelse (226 dage) end patienter, som blev standardopererede (119 dage). Artiklens forfattere fandt bl.a. ingen forskel på, om patienten blev opereret af en speciallæge i neurokirurgi eller af en superviseret læge under uddannelse i neurokirurgi.

6.2.2 Lavgrads gliom

Lavgradsgliomer er en heterogen gruppe, som udgør 10-15 % af primære hjernetumorer hos voksne. I det følgende fokuseres på evidens for betydningen af resektionsgrad for overlevelse. Studier om pilocytiske astrocytomer er ikke medtaget i denne analyse, da det for denne tumortype er alment accepteret, at makrototal tumorresektion oftest fører til helbredelse. Ved resttumor overvejes reoperation.

En interessant biasrisiko i studier, hvor man undersøger effekten af resektion versus biopsi på overlevelse ved lavgradsgliomer, er den diagnostiske usikkerhed ved biopsi. Da lavgradsgliomer er heterogene tumorer, er sandsynligheden for, at en given tumor klassificeres som en højgradstumor, større, hvis der er foretaget resektion, end hvis der blot er foretaget biopsi (Ribon 2003). Der er således en større risiko for, at der findes patienter med højgradsgliom i en gruppe af patienter med biopsidiagnosen "lavgradsgliom" end i en gruppe af patienter, der har fået diagnosen stillet ved resektion.

Når evidensen gøres op, må det konkluderes, at der samlet er tale om evidensstyrke III. Som konkluderet af Laws (Laws 2001) og Keles (Keles 2001) må det antages, at makrototal tumorresektion medfører længere overlevelse end mindre aggressiv kirurgi gør. Ydermere er progression til højgradsgliomer en væsentlig årsag til død hos patienter med initiale lavgradsgliomer. Denne progression til højgradsgliomer må antages at blive reduceret, når antallet af tumorceller reduceres. Det skal dog bemærkes, at mange astrocytomer er så dårligt afgrænsede (diffuse), at resektion ikke er mulig.

Et nyligt offentliggjort retrospektivt studie fra Norge (Jakola 2012) har påvist, at resektion af lavgradsgliomer giver en signifikant længere median overlevelse i forhold biopsi (median overlevelse efter resektion ikke nået på tidspunktet for publicering af studiet, mens biopsi gruppens var 5,8 år $p < 0,01$). I studiet indgik to norske neurokirurgiske afdelinger, hvor den ene afdeling langt overvejende bioptede lavgrads gliomerne og så dem an, mens den anden afdeling gik mere aggressivt til værks og opererede hovedparten af lavgrads gliomerne. Patient grupperne var sammenlignelige og udover at de opererede patienter levede signifikant længere, så man også en større tendens til malign transformation i biopsi gruppen (56 % mod 37 % $p = 0,02$). Studiet bekræfter hvad adskillelige andre studier igennem årene har antydnet, nemlig at en mere pågående holdning med forsøg på resektion af lavgrads gliomer udskyder tidspunktet hvor gliomet transformeres til en malign grad og giver en længere overlevelse.

Afslutningsvis må man konkludere, at da evidensen for effekt af maksimal kirurgisk resektion for lavgrads gliomer ikke er så stærk som for højgrads gliomer, kan det nogen gange være korrekt at vælge en afventende strategi, hvor patienten følges med MR-skanninger indtil klinisk eller billeddiagnostisk konstateret progression.

6.3 *Komplikationer i forbindelse med operation*

Selv om der findes et stort antal artikler, som omhandler resultaterne af operationer for hjernetumorer, er der meget få, hvor man fokuserer på de postoperative komplikationer. Sawaya og medarbejdere (Sawaya 1998) har i et arbejde undersøgt komplikationer hos 400 patienter, der var opereret med kraniotomi for primære eller sekundære hjernetumorer. Risikoen for komplikationer var på 32 %, heraf var 13 % såkaldte "major" komplikationer. Risikoen for komplikationer var mindst hos unge patienter (< 40 år), der var i god klinisk status og havde en tumor i et ikkeelokvent område, og den var

størst hos ældre patienter, der var i dårlig klinisk status og havde en tumor i et elokvent område. Følgende forhold, som vedrører tumorer, var ikke medtaget i undersøgelsen, men anbefales vurderet ved stillingtagen til operationsindikationen (Rosenblum 1999). Der er ikke dokumentation for deres betydning, men faktorerne må antages at have betydning for sværhedsgraden af en operation: tilstedeværelse af masseeffekt, tumorens beliggenhed: overfladisk/dyb, om den er elokvent/ikkeelokvent, dens størrelse, vaskularisering, sammensætning (solid/cystisk) og multiplicitet.

Komplikationer i forbindelse med operation for hjernetumor hos voksne		
Neurologiske	Regionale	Systemiske
<ul style="list-style-type: none"> • Motoriske eller sensoriske udfald • Afasi/dysfasi • Synsfeltsudfald 	<ul style="list-style-type: none"> • Kramper • Hydrocephalus • Hæmatom • Pneumoencephalus • Sår/knogleinfektion • Meningitis • Absces • Liquorfistel 	<ul style="list-style-type: none"> • Venetrombose • Lungeemboli • Pneumoni • Urinvejsinfektion • Sepsis • Myokardieinfarkt • Gastrointestinal blødning

Neurologiske var de tumorer, der medførte neurologiske udfald. Den samlede hyppighed af dem angives til 21 %. I et nyere arbejde, som ganske vist er retrospektivt, men til gengæld uselekteret og baseret på et befolkningsgrundlag, fandt man neurologisk forværring hos ca. 15 % (Gulati et al). Chang (Chang et al 2003) fandt 18 % risiko for neurologisk forværring i en nyere undersøgelse, som er baseret på en database, der omfatter mange centre, hver med relativt få tilfælde (det tidligere omtalte Glioma Outcome Project). *Regionale* var de tumorer, som var relateret til det kirurgiske felt/sår, men ikke direkte førte til neurologiske udfald. I Sawaya et al's arbejde var hyppigheden af postoperative hæmatomer meget lav (1,5 %) (angives normalt til 1,4-4,7 %) Endvidere blev de delt i *minor* (dvs. at de ikke var livstruende, ikke forlængede hospitalsopholdet og forsvandt efter maks. 30 dage efter operationen) og *major*. Med hensyn til detaljer henvises til artiklen; følgende hyppigheder sås for de tre kategorier af komplikationer.

Komplikationstype	Minor, %	Major, %	Begge, %
Neurologisk	12	8,5	21
Regional	4	3	7
Systemisk	5	3	8
Andel af patienter som har mindst én af disse komplikationer	19	13	32

Chang (Chang et al 2003) fandt samlet set 24 % risiko for postoperative komplikationer efter førstegangskraniotomi og 33 % efter reoperation.

6.3.1 Mortalitet

Dødeligheden inden 30 dage angives til at være 1,8-3,8 % (Cowan 2003). Efter etableringen af Dansk Neuro Onkologisk Register (DNOR) har man i de senere år kunnet registrere og præsentere danske tal som svarer til de internationale tal. I 2011 var den gennemsnitlige mortalitet inden for 30 dage efter operation for hjernesvulst på de danske neurokirurgiske afdelinger i gennemsnit 3,7 % (DNOR Årsrapport 2011).

6.3.2 Faktorer af betydning for komplikationer

Flere amerikanske undersøgelser (Cowan 2003, Barker 2005) viser en sammenhæng mellem antal operationer, såvel per afdeling som per kirurg, og mortaliteten, hvor der fandtes en forskel på en faktor 3 mellem lavt (1-6 operationer/år) og højt volumen (> 21). Der findes ikke i øjeblikket danske tal til sammenligning, men det skal anføres, at vi i Danmark næppe ville kalde et antal på 21 operationer per år for et højt volumen. De fleste arbejder viser en sammenhæng mellem (høj) alder, (dårlig) klinisk tilstand (såkaldt "performance") og øget hyppighed af komplikationer (Sawaya 1998, Cowan 2003, Field 2001). De neurologiske komplikationer opstår hyppigst pga.: 1) direkte skade på hjernevæv, 2) hjerneødem, 3) skade på blodkar eller 4) hæmatomdannelse. Der foreligger ikke lignende tal fra Danmark.

Flere internationale studier, fortrinsvis baseret på ortopædkirurgiske indgreb, viser en signifikant la-

vere infektionsrate af både overfladiske og dybere infektioner, når der bliver givet antibiotika intravenøst 30-60 min før operationens indledning (Weber 2008, Classen 1992, Steinberg 2009, Stefánsdóttir 2009). Risikoen for postoperative tromboemboliske komplikationer har været kendt i mange år. I en oversigt (Maras 2000) angav man risikoen for dyb venetrombose (DVT) til 3-60 % i op til seks uger efter operation. En retrospektiv opgørelse har vist, at man i den postoperative periode fandt tegn på venøs trombotiske sygdom hos over 20 % af de opererede patienter (Streiff 2004), og man fandt en korrelation mellem tumorstørrelse, patientens alder og hyppigheden af venøs trombotisk sygdom. Traditionelt har man inden for neurokirurgien undgået medikamentel tromboseprofylakse pga. formodet risiko for blødning, men der er ikke evidens for dette (Knovich 2004). Den generelle anbefaling foreskriver, at man behandler alle kirurgiske tumorpatienter med både støttestrømper og lavmolekylære hepariner, indtil de er sufficient mobiliseret, og at behandlingen med lavmolekylære hepariner kan påbegyndes dagen før operation (Kleindienst 2003, Pruitt 2005). En vanskelig patientgruppe består af dem, der i forvejen er i antikoagulansbehandling pga. anden sygdom (paroksyttisk atrieflimren, hjerteklapsygdom, tidligere DVT osv.). Her er den generelle anbefaling, at man neutraliserer international normalised ratio (INR) op til operationen under samtidig dække med lavmolekylære hepariner, og at dette forsætter, indtil operationen er overstået, den kirurgiske blødningsrisiko er lav, og INR igen er i terapeutisk niveau (Niemi 2010).

Postoperativt hæmatom ses i samme størrelsesorden som infektion dvs. hos 1-2 % (Palmer 1994). I en prospektiv undersøgelse, hvor alle patienter fik foretaget CT umiddelbart postoperativt efter stereotaktisk biopsi, fandt man hæmatom hos 8 % (Field 2001), men disse var kun klinisk betydende hos 1,6 %, altså svarende til den hyppighed af postoperativt hæmatom, der rapporteres fra andre. Taylor et al (Taylor 1995) fandt, at de fleste hæmatomer gav sig klinisk til kende < 6 timer efter operationen. En sikker risikofaktor er lavt trombocytantal (< 150.000/mm³) (Field 2001). Inden for neurokirurgi foreligger der ikke data vedrørende anvendelse af trombocyttaggregationshæmmende medikamenter og operation.

6.3.3 Prognose

Følgende faktorer er fundet at have en prognostisk værdi, der er af betydning ved gliomer (Dahlrot 2012, Lamborn 2004, Pignatti 2002):

- Histologi (WHO-grad, histologiske undertyper) og genetiske subtyper
- Alder
- Klinisk status (såkaldt "performance")
- Tumors størrelse og udbredelse
- Radikalitet ved operation
- Postoperativ strålebehandling og kemoterapi

6.4 Valg af kirurgisk metode

Man kan foretage forskellige former for operationer:

- Biopsi
 - stereotaktisk (rammebaseret), oftest via et mindre borehul
 - åben evt. vejledt af neuronavigation eller ultralyd via borehul eller udvidet borehul
 - åben biopsi via kraniotomi
- Tumorsektion
 - kraniotomi med fjernelse af tumor.

Hvilken af ovennævnte metoder, der vælges, afhænger af de faktorer, som er nævnt indledningsvis. Operationer for primære hjernetumorer spænder fra, hvad man kunne kalde en standardkraniotomi herunder biopsi, til operationer, som kræver højteknologisk udstyr i varierende grader.

Ved en standardkraniotomi anvendes en hovedfiksation, neuronavigation samt mikroskop og ultralydaspirator med anvendelse af mikrokirurgiske teknikker. Der bør være adgang til peroperativ patologisk undersøgelse (frysemikroskopi). I sin simpleste form består neuronavigation i, at man lokaliserer stedet for kraniotomi ud fra kendskab til tumorens placering på hovedet/kraniet evt. suppleret med centimetermål fra kendte landmarks som glabella eller øregangen, men i de fleste tilfælde anvendes der mere sofistikerede metoder, hvor den enkleste er intraoperativ realtidsultralydsundersøgelse. Mere kompliceret i form af et GPS-lignende navigationssystem eller intraoperativ MR-skanning eller CT.

Operation planlægges på basis af præoperative skanninger (se tidligere), i sjældne tilfælde suppleret med andre parakliniske undersøgelser (f.eks. neurofysiologiske) og naturligvis de kliniske fund. Der er en tendens til, at der i stigende grad anvendes tekniske hjælpemidler som netop beskrevet, og der er ved at akkumuleres dokumentation for, at radikaliteten kan forbedres ved f.eks. intraoperativ MR-skanning (Wirtz 2000, Senft 2011). Der er ikke evidens for, at anvendelse af intraoperative navigations teknikker forbedrer prognosen, men det må antages, at det nøjagtige kendskab til tumorens beliggenhed og udbredelse, som kan opnås ved at anvende neuronavigation, øger sikkerheden ved operationen.

Tumorer, der er placeret i elokvente hjerneområder, vil ofte kræve brug af præ/intraoperativ brain-mapping og neuronavigation (CT, MR- eller ultralydskanning). Der er evidens for, at anvendelse af intraoperativ brain-mapping øger sikkerheden ved operationen (Hammer 2012).

I nedenstående skema anføres de hyppigst anvendte kirurgiske adgange til fjernelse af gliomer i hjernen. Nogle adgange, især i elokvente områder, bør alene udføres af kirurger, der er specialiseret i funktionen, eller (under oplæring) i samarbejde med en sådan.

Placering	Adgang
Frontallapperne	Transfrontal Interhemisfærisk Subfrontal
Temporallap	Transtemporal Subtemporal Pterional
Insula	Pterional
Parietallappen	Transparietalt
Occipitalappen	Transoccipital
Cerebellum	Transcerebellart Cerebellopontinvinkel Via vermis

6.4.1 Anbefaling

- Primære hjernetumorer anbefales opereret med makrototal tumorresektion under hensyntagen til risici. Makrototal tumorresektion (i angelsaksisk litteratur benævnt Gross Total Tumor Resection (GTR)) defineres som, at alt synligt tumorvæv fjernes bedømt ud fra kirurgens visuelle vurdering. Følgende forhold er gunstige i forhold til operation: ung alder, overfladisk beliggende tumor i ikkeelokvent område, tumor begrænset til én hjernelap, beskedent eller højst moderat peritumoralt ødem/masseeffekt. Følgende forhold er ugunstige: høj alder, dyb beliggenhed i elokvent område, tumor breder sig over flere hjernelapper, udtalt ødem og/eller masseeffekt.
- I relation til kirurgisk metode ved en standardkraniotomi til fjernelse af en malign hjernetumor anbefales:
 - Hovedfiksering
 - Neuronavigation
 - Intraoperativ mulighed for vævsdiagnostik (frysemikroskopi) og udhentning af væv til forskning
 - Fjernelse af tumor med ultralydsaspirator
 - Mikroskop,
- Alle patienter, som skal opereres for højgradstumor, eller hvor præoperativ billeddiagnostik har vist mere end beskedent ødem/masseeffekt, bør sættes i behandling med steroid præoperativt (se steroidafsnit).
- Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen. Der anvendes forskellige regimer i Danmark, f.eks. cefuroxim 1,5 gram eller dicloxacillin et gram givet intravenøst, i begge tilfælde gentaget hvis operationen varer mere end tre timer.
- Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømpe på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som påbegyndes 24 timer efter operation. Begge dele gives, indtil patienten er mobiliseret.
- Så vidt muligt bør trombocythæmmere (nonsteroid antiinflammatoriske stoffer, acetylsalicylsyre etc.) seponeres min. syv dage før operationen og kan i de fleste tilfælde genoptages dagen efter operationen.

6.5 Operation ved recidiv

Recidiv betyder i denne sammenhæng vækst af en tumor, som tidligere er fjernet helt eller delvist. Valg af behandling ved tumorrecidiv består enten i fornyet neurokirurgisk operation og/eller onkologisk ordineret kemoterapi/eksperimentel behandling hos patienter, der er i god performancestatus (ECOG PS 0, 1 og 2).

Recidiv opdages oftest i forbindelse med tremånederskontrol-MR-skanning efter afsluttet primær postoperativ onkologisk behandling på et tidspunkt, hvor patienten endnu ikke har fået (flere) symptomer (Galani 2000). I Stupp-studiet sås progression hos 50 % af patienterne med glioblastom ni måneder postoperativt (Stupp 2005).

Indikationen for operation ved recidiv er i det væsentligste som ved primæroperationen. I tilfælde af at tumor er veldefineret afgrænset på MR-skanningen og kirurgisk tilgængelig, kan fornyet resektion anbefales med efterfølgende systemisk kemoterapi. Langt de fleste recidiver (90 %) opstår i randzonen af primærtumoren (Choucair et al 1986). Reoperation forlænger overlevelsen især hos patienter med god performancestatus og hos patienter, hvor makrototaltumorfjernelse ved reoperation er mulig (Ammirati 1987, Harsh 1987, Barker 1998, McGirt 2009). Ud over performancestatus har alder og intervallet mellem den primære operation og recidivet betydning for overlevelsen efter recidivoperationen. Ved kort interval mellem resektion og betydende recidiv bør formålet med og værdien af fornyet resektion overvejes nøje (Brem 1995). I nogen studier anføres morbiditeten inkl. en højere postoperativ infektionsrate at være højere ved reoperation (se ovenfor).

Ved lavgradstumor bør det altid tages i betragtning, at recidiv kan være forbundet med malign degeneration af tumoren, og det bør derfor overvejes, om der skal foretages supplerende undersøgelser (positronemissionstomografi og/eller biopsi) for at sikre diagnosen, da der vil være forskel på behandlingen, alt efter om det er en lav- eller en højgradstumor.

6.6 Når operation fravælges

Når operationsindikationen vurderes, skal det naturligvis tages med i betragtning, at der findes mulig-

hed for at undlade operation eller anden behandling. Det kan være kirurgen, som anbefaler, at man undlader operation. Dette kan være aktuelt for en ældre patient med et stort glioblastom f.eks. et sommerfuglegliom. Man skal dog være opmærksom på, at der ikke er mulighed for adjuverende onkologisk behandling, når der ikke foreligger histologisk verifikation af tumortypen. En enkelt undtagelse for denne regel er diffust infiltrerende hjernestammegliomer. Muligheden for ikke at operere kan især være aktuel ved formodede lavgradsgliomer. Man taler om "wait-and-see"-politik. Årsagen til en afventende holdning hos disse patienter kan være:

- Der er ikke tale om en *umiddelbart* helbreds- endsige livstruende sygdom.
- Tumoren er ofte lokaliseret i et område, hvor der er stor risiko for, at en operation vil føre til neurologiske udfald, som patienten skal leve med i mange år.
- Risikoen for neurologiske udfald er formentlig større ved operation af lavgradstumor end ved operation af højgradstumor, da førstnævnte indeholder større mængder fungerende hjernevæv.

6.7 Postoperativt forløb

Det umiddelbare (< 24 timer) postoperative forløb foregår for langt de fleste patienters vedkommende på en intensivafdeling eller et opvågningsafsnit. Her følges patienten tæt med observation af blodtryk, puls, ilt saturation, bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Score (GCS)) og neurologisk status.

De fleste komplikationer (hæmatom, ødem etc.), som udvikler sig i det postoperative forløb, medfører et fald i patientens bevidsthedsniveau og en ændring/forværring af den neurologiske status. Der findes talrige retrospektive opgørelser, hvor man har set på udvikling af både symptomgivende og ikkesymptomgivende hæmatomer efter stereotaktiske biopsier (Field 2001, Favre 2002). Incidensen af symptomgivende hæmatomer angives til nogle få procent, og anbefalingen generelt er, at man, såfremt patienten er i velbefindende seks timer efter operationen, kan udskrive vedkommende fra intensivafdeling/opvågningsafsnit. Der findes færre studier, hvor man har set på incidensen af postoperative hæmatomer ved kraniotomier. I et studie, hvor man analyserede 2.305 patienter, som fik foretaget intrakranielle indgreb over en fireårig periode, fandt man 50 patienter, som fik hæmatomer. De fleste patienter fik symptomer inden for seks timer, og der var en klar overvægt af akutte indgreb i gruppen. Klinisk forværring blev defineret som et fald på to eller mere på GCS med eller uden neuro-

logiske udfald. De fundne resultater har vist, at det er sikkerhedsmæssigt forsvarligt at flytte patienter til stationære sengeafsnit, såfremt de seks timer efter elektive supratentorielle kraniotomier er i velbefindende (Taylor 1995).

Tidlig postoperativ MR-skanning (dvs. < 72 timer efter operation) anbefales udført hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og har fået udført partiel eller makrototal resektion (se afsnit om neuroradiologi).

6.7.1 Anbefaling

- Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion skal finde sted i mindst seks timer på et dertil indrettet afsnit.
- Tidlig postoperativ MR-skanning (dvs. < 72 timer efter operationen) skal foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og har fået udført partiel eller makrototal resektion.

Referencer

Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams H-P, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance after resection of malignant glioma: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34: 45-61

Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987; 21: 607-14

Barker II FG, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998; 42:709-23

Barker II FG, Curry WT, Carter BS. Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 1998 to 2000: The effect of provider caseload and centralization of care. *Neuro-Oncology* 2005;6:49-63

Chang S, Parney IF, McDermott M, Barker II FG, Schmidt MH, Huang W, Laws Jr ER, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan AE, Berger M. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg* 2003 ;98 :1175-81

Classen DC et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-6

Cowan JA, Dimick JB, Leveque J-C et al. The impact of provider volume on mortality after intracranial tumor resection. *Neurosurgery* 52:48-54, 2003

Dahlrot RH, Kristensen BW, Hjelmborg J, Herrstedt J, Hansen S. A population-based study of high-grade gliomas and mutated isocitrate dehydrogenase 1. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(1):31-40

Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez J-P, van Effenterre R. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: Improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir* 2002;144:563-73

Favre J.; Taha J.M.; Burchiel K.J. An Analysis of the Respective Risks of Hematoma Formation in 361 Consecutive Morphological and Functional Stereotactic Procedures. *Neurosurgery* 50:48-57, 2002

Field M, Witham TF, Flickinger JC et al. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 94: 545-51, 2001

Friedman WA, Sceats DJ, Nestok BR, Ballinger WE. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: A review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery* 1989; 25:180-84

Galanis E, Buckner JC, Novotny P, Morton RF, McGinnis WL, Dinapoli R, Schomberg P, O'Fallon JR. Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptom status in follow-up assessment of patients with high-grade gliomas. *J Neurosurg* 2000; 93: 201-7.

Grant R, Metcalfe SE. Biopsy versus resection for malignant glioma. The Cochrane Database Reviews 2000, Issue 2. Date of most recent amendment: 23. February 2000.

Gulati S, Jakola AS, Nerland US, Weber C, Solheim O. The risk of getting worse: Surgically deficits, perioperative complications, and functional outcome after primary resection of Glioblastoma. World Neurosurgery 2011; 76(6): 572-579

Hammer P, Robles S, Zwinderman AH, Duffau H, Berger M, Impact of Intraoperative Stimulation Brain Mapping on Glioma Surgery Outcome: A Meta-Analysis. J Clin Oncol 2012; 30: 1-7.

Jakola AS, Myrmed KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. JAMA 2012; 308(18): 1881-1888

Julià-Sapé M, Acosta D, Majós C, Moreno-Torres À, Wesseling P, Acebes JJ; Griffiths JR, Arús C. Comparison between neuroimaging classifications and histopathological diagnoses using an international multicenter brain tumor magnetic imaging database. J Neurosurg 2006; 105: 6-14.

Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. Surg Neurol 1999; 52: 371-9

Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurg 2001;95:735-45.

Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, Bronst J, Flack J, Herenz K, Haupt WF, Schon R. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir. 2003; 145(12):1085-90

Knovich MA, Lesser GJ. The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. Curr Treat Options Oncol. 2004; 5(6): 511-7

Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. *Neuro-Oncology* 2004; 6: 227-35

Laws, ER. Resection of low-grade glioma. *J Neurosurg* 2001; 95: 731-2

Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidencebased review. *Cancer* 89(3): 640-46, 2000

McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, Weingart JD, Brem H, Quiñones-Hinojosa AR. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg.* 2009 Jan;110(1):156-62.

Niemia T, Armstrong E. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anesthesiol.* 2010;23:558-563

Palmer JD, Sparrow OC, Ianotti F. Postoperative hematoma: A 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 35:1061-65, 1994

Pignatti F, van der Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB. Prognostic factors for survival in the adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076-84

Pruitt AA, treatment of Medical Complications in Patients with Brain Tumors, *Curr Treat Options Neurol.* 2005 Jul;7(4):323-336

Ribon D, Smits A, Hartman M, Persson L, Blomquist E. On the issue of early and aggressive treatment in grade 2 gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:154-60

Rosenblum ML. General surgical principles, alternatives, and limitations *in* Neurosurgery Clinics of North America Vol 1 No 1, 1990 The Practical Management of Low-Grade Primary Brain Tumors. Edit: Rosenblum ML, WB Saunders Comp pp 19-36

Sachsenheimer W, Piotrowski W, Bimmler T. Quality of life in patients with intracranial tumors on the basis of Karnofsky's performance status. *J Neuro-oncol* 1992;13:177-81

Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi W-M, Wildrick DM. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998;42:1044-56

Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):997-1003. Epub 2011 Aug 23.. Department of Neurosurgery, Goethe University, Frankfurt, Germany.

Serrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF. Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996;61:291-96

Stefánsdóttir A et al. Inadequate timing of prophylactics in ortopedic surgery. Can we do better? *Acta Orthopaedica* 2009;60:633-8

Steinberg JP et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risc of surgical site infections. *Ann Surg* 2009;250:10-16

Streiff MB, Segal J, Grossman SA, Kickler TS, Weir EG. ABO blood group is a potent risk factor for venous thromboembolism in patients with malignant gliomas. *Cancer*. 2004 Apr 15;100(8):1717-23.

Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93:1003-13

Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 62:564–576, 2008
Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 1:1153-8;2011

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

Taylor WAS, Thomas NWM, Wellings JA, Bell BA. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg* 82:48- 50, 1995

Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response assessment in neuro-oncology (RANO) working group. *Neurosurgery* 70: 234-244. 2012

Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. *Acta Neurochir* 2003;145:5–10

Weber WP. et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008;247:918-926

Wirtz CR, Kanuth M, Staubert A, Bonsanto MM, Sartor K, Kunze S, Troniier VM.

Clinical evaluation and follow-up results for intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery* 2000;46:1112-22.

7 Strålebehandling

Strålebehandling bør fortrinsvis planlægges som computerbaseret dosisplanlægning og konform strålebehandling og følge de retningslinjer, som anvendes inden for stråleterapi i henhold til ICRU 50 og ICRU 62 udgivet af International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 50 1993, ICRU 62 1999).

7.1 Lavgradsgliom

Rationalet for strålebehandling er blevet undersøgt i flere studier, hvor man har påvist, at der er indikation for denne behandling (Karim 2002, Van Den Bent 2005, Hanzely 2003). Den progressionsfrie periode var længere hos patienter, der gennemgik såvel operation som strålebehandling, end hos patienter, der udelukkende fik kirurgisk behandling, men overlevelsen var den samme i begge grupper. Mange patienter i den ikkestrålebehandlede gruppe fik strålebehandling ved senere progression efter den primære kirurgiske behandling. Frekvensen af maligne transformationer er ens ved de to behandlinger, og det er fortsat uafklaret, om livskvaliteten ændres. Forudsat at patienten har stabil sygdom, og der kan gennemføres en sikker opfølgning, anbefales det derfor at vente med strålebehandling indtil progression.

Stråledosis er undersøgt i to randomiserede studier ved sammenligning af standarddosis og høj stråledosis (Karim 1996, Shaw 2002). Disse studier viste, at forskellig stråledosis ikke havde nogen effekt på den samlede overlevelse eller progressionsfrie overlevelse. Højere stråledosis var associeret med mere udtalt strålenekrose og neurotoksisitet end standarddosis.

På basis af ovennævnte data har EORTC forsøgt at konstruere en prognostisk profil med mulighed for at identificere lavrisiko- og højriskopatienter. Alder over 40 år, neurologiske deficit primært, astrocytær histologi, største tumordiameter over 6 cm og tumor, der krydser midtlinjen, var uafhængige prognostiske faktorer, der var associeret til dårlig overlevelse (Pignatti 2002). Højriskopatienter bør i særlig grad kontrolleres med henblik på evt. strålebehandling ved recidiv.

Det anbefales derfor, at patienter, som er histologisk diagnosticeret med lavgradsgliom, henvises til postoperativ strålebehandling, såfremt de har resttumor, som medfører symptomer, der ikke kan håndteres medicinsk, eller hvis de har progredierende ikkeoperabel tumor. Planlægges strålebehandling og patienten er nyopereret, anbefales tidlig postoperativ MR-skanning, der bør være udført senest tre dage postoperativt. Denne skanning anvendes til planlægning af ekstern konform fraktioneret strålebehandling ved fusion af billedmateriale under dosisplanlægningen. Tumorumfanget identificeres ved det hyperintense område på den T2-vægtede MR-skanning og/eller kontrastoplading på en T1-vægtet MR-skanning. Ødem inkluderes kun, hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv. Det kliniske targetvolumen defineres ved at tillægge yderligere 1 cm. Ved planlægningen tages der yderligere højde for den individuelle setup-margin for patienten ved den enkelte lineære accelerator. Det anbefales, at strålebehandling gennemføres som konform behandling med 45 Gy over 25 gange med fem ugentlige behandlinger. For patienter, der har høj alder og ringe performancestatus, kan hypofraktioneret konform strålebehandling med 34 Gy over ti fraktioner eller 30 Gy over seks fraktioner overvejes.

7.1.1 Anbefaling

- Primærbehandlingen af astrocytom, oligodendrogliom, oligoastrocytom (WHO grad II) er resection/biopsi med efterfølgende observation, mens strålebehandling bør gives ved recidiv.
- Postoperativ strålebehandling gives, såfremt patienten har resttumor, som medfører symptomer, der ikke kan håndteres medicinsk.
- Postoperativ strålebehandling gives, såfremt patienten har progredierende, ikkeoperabel tumor.
- Der bør anvendes konform strålebehandling med dosis 45 Gy over 25 gange med fem ugentlige behandlinger.

7.2 Højgradsgliom

Rationalet for postoperativ strålebehandling er systematisk gennemgået i litteraturen (Laperrier 2002). Man har undersøgt effekten af strålebehandling i seks studier (Shapiro 1976, Andersen 1978, Walker 1978, Walker 1980, Kristiansen 1981, Sandberg-Wolheim 1991). Resultaterne fra de seks studier viser samlet en 19 % reduktion i dødeligheden ved strålebehandling. Strålebehandling mod hele hjernen er forbundet med betydelig toksicitet (Wallner 1989, Hochberg 1980). Hertil har man i flere

studier fundet, at mere end 80-90 % af tumorerne recidiverer in situ eller inden for 2 cm fra primær lokalisation (Jansen 2000). I to studier (Shapiro 1989, Kita 1989) har man undersøgt effekten ved strålebehandling af hele hjernen sammenlignet med fokal strålebehandling mod tumorområdet, og der var ingen forskel i overlevelsen ved brug af de forskellige strålevolumina. For at begrænse bivirkningerne tilstræber man derfor at begrænse strålebehandlingen til tumorområdet. Der er ved ekstern konform fraktioneret strålebehandling påvist en dosisrespons med øget overlevelse, når man øger dosis op til 60 Gy (Bleehen 1991). Derimod er der ikke påvist forbedret overlevelse ved at øge dosis ud over de 60 Gy (Nelson 1988). Hyperfraktionering, brakyterapi eller radiosensitizere har ikke kunnet forbedre overlevelsen og har ingen plads ved standardstrålebehandling af højgradsgliomer (Laperriere 2002). I to små randomiserede studier (Roa 2004, Philips 2003) har man undersøgt effekten af hypofraktioneret strålebehandling, hvor 60 Gy er sammenlignet med henholdsvis 40 Gy over 15 behandlinger og 35 Gy over ti behandlinger. I andre studier har man undersøgt gennemførligheden af hypofraktionerede regimer fra 30 Gy over seks fraktioner til 42 Gy over 14 fraktioner. For udvalgte grupper synes der ikke at være væsentlig forringelse af overlevelsen ved hypofraktionering, men senbivirkninger er ikke velbeskrevet i disse studier. Hypofraktionering kan således være en alternativ mulighed hos patienter med kort forventet restlevetid på trods af strålebehandling. Prognostiske faktorer for denne udvælgelse er især høj alder og ringe performancestatus (Laperriere 2002). Er patienten yderligere sengebunden eller har svære neuro-kognitive skader, bør man alene overveje understøttende behandling.

Man har i to studier (Do 2000, Irwin 2007) påvist, at ventetiden til strålebehandling medfører klinisk signifikant reduktion i overlevelsen for patienter med højgradsgliomer. Effekten af ventetiden er uafhængig af andre kendte prognostiske faktorer. Omvendt er det væsentligt, at patienten er postoperativt restitueret med en sufficient sårheling inden strålebehandlingen begynder. RTOG har i et retrospektivt studie baseret på patienter fra deres mange tidligere behandlingsprotokoller ikke kunnet påvise, at ventetid op til seks uger forværrer overlevelsen (Blumenthal 2009).

Det anbefales derfor, at patienter, som er histologisk diagnosticeret med højgradsgliom, henvises til postoperativ strålebehandling, der gennemføres, så snart patienten vurderes at være klinisk klar til strålebehandling. Der skal foreligge en MR-skanning, der bør være udført senest tre dage postoperativt. Denne skanning anvendes til planlægning af ekstern konform fraktioneret strålebehandling ved

fusion af billedmateriale under dosisplanlægningen. Tumorvolumen identificeres ved den gadoliniumopladede T1-vægtede postoperative MR-skanning (Mason 2007). Klinisk targetvolumen defineres for glioblastom ved at tillægge en yderligere margin på 2 cm, hvor anbefalet dosis er 60 Gy over 30 fraktioner. Det kliniske targetvolumen ved anaplastisk astrocytom defineres ved at tillægge en margin på 2 cm, hvor der stråles med 45 Gy over 25 fraktioner eller 44 Gy over 22 fraktioner, og en mindre margin på 1 cm, hvor der yderligere stråles op til 59,4 Gy over 33 fraktioner eller 60 Gy over 30 fraktioner. Ved planlægningen tages der yderligere højde for den individuelle set up-margin for patienten ved den enkelte lineære accelerator. For patienter med høj alder og performancestatus 2, kan der overvejes hypofraktioneret konform strålebehandling med 34 Gy over ti fraktioner eller 30 Gy over seks fraktioner.

7.2.1 Anbefaling

- Patienter med glioblastoma multiforme (WHO-grad IV) bør umiddelbart efter primær operation tilbydes strålebehandling, som gives konkomitant med temozolamid.
- Patienter med anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom og anaplastisk oligoastrocytom (WHO-grad III) bør umiddelbart efter primær operation tilbydes strålebehandling.
- Der bør anvendes konform strålebehandling med dosis 60 Gy over 30-33 gange med fem ugentlige behandlinger.
- Patienter i performance status 0-2 anbefales strålebehandling.
- Patienter i performance status 3-4 anbefales ikke strålebehandling.

7.3 Ependymom

Ependymomer er sjældne, og der findes ingen klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser, hvorfor det er vanskeligt at give retningslinjer for optimal ikkekirurgisk behandling. Ependymomer inddeles i to grupper, lavgradstumor og anaplastiske tumorer. Ependymomer kan spredes via cerebrospinalvæsken, og især de anaplastiske tumorer har spredningspotentialer til neuroaksen. Derfor er det afgørende med supplerende diagnostik, inden der tages endelig beslutning om efterbehandling (Reni 2007). Den supplerende diagnostik bør som minimum være i form af MR-skanning af neuroak-

sen, og hvis denne skanning er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebrospinalvæskeundersøgelse for tumorceller (Reni 2007).

7.3.1 Lavgradsependymom

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. Ved inoperabelt recidiv bør der tilbydes strålebehandling. Der gives konform strålebehandling mod tumorområdet med 54 Gy over 30 behandlinger.

7.3.2 Anaplastisk ependymom

Der gives altid postoperativ strålebehandling. Der gives konform strålebehandling mod primærtumorområdet med 54 Gy over 30 behandlinger. Forekommer der spinale metastaser, skal disse strålebehandles sammen med kraniospinal bestråling. Der anbefales strålebehandling mod kraniospinalaksen med 36 Gy over 20 behandlinger, der mod de spinale metastaser suppleres op til 50,4 Gy over 28 behandlinger, og yderligere strålebehandling mod det cerebrale tumorområde op til mindst 54 Gy over 30 strålebehandlinger.

7.3.3 Anbefaling

- Før planlægning af strålebehandling skal der foreligge en MR-skanning af kraniospinalaksen, og såfremt denne er negativ, bør der udføres cerebrospinalvæskeundersøgelse for tumorceller.
- Patienter med lavgradsependymom med postoperativ inoperabel resttumor eller inoperabelt recidiv strålebehandles mod tumorområdet med 54 Gy over 30 behandlinger.
- Patienter med anaplastisk ependymom bør altid strålebehandles postoperativt med 54 Gy over 30 behandlinger.
- Anaplastisk ependymom med spinalmetastasering gives kraniospinal bestråling med 36 Gy over 20 behandlinger, der suppleres op til 50,4 Gy over 28 behandlinger mod spinale metastaser og 54 Gy over 30 behandlinger mod det cerebrale tumorområde.

7.4 Bivirkninger af strålebehandling

Strålebehandling kan påvirke normalt hjernevæv, således at der opleves bivirkninger ved behandlingen. Høj totaldosis øger risikoen for især de umiddelbare eller akutte bivirkninger. Hypofraktioneret strålebehandling med høje doser per fraktion øger især risikoen for sene bivirkninger, der kan udvikles over år. Især de sene langtidsbivirkninger er dårligt belyst i litteraturen og er svære at undersøge, da patienter med maligne gliomer ofte har kort levetid og kan have neuro-kognitive skader, der kan skyldes både operation, strålebehandling og cerebral destruktion fra tumoren. Omfanget af bivirkningerne er i betydelig grad afhængigt af stråledosis og strålevolumen, hvorfor der er stor variation i bivirkningerne imellem patienter. Hyppigheden af de forskellige bivirkninger er tilsvarende dårligt belyst i litteraturen.

Akutte bivirkninger omfatter ofte træthed, huderytem, hårtab, kvalme og sekretorisk otitis media. Ved strålebehandling af kraniospinalaksen kan der komme slimhindeproblemer, hvorfor der kan opleves synkesmerter og hoste. De akutte bivirkninger opleves oftest forbigående, og hos mange patienter kommer der hårvækst igen. Nogle patienter får intracerebrale tryksymptomer pga. ødemdannelse under strålebehandlingen. Disse symptomer kan afhjælpes ved samtidig behandling med binyrebarksteroider. Kvalme alene bør behandles med ikkesteroid antiemetikum. Ved undersøgelsen af temozolomid ved strålebehandling (Stupp 2005) rapporterede man ved 60 Gy-strålebehandling alene, at 70 % af patienterne havde almene symptomer og træthed. Hos 31 % var der hudgener, og 18 % havde kvalme. I undersøgelsen af strålebehandling mod lavgradsgliomer (Karim 2002) rapporterede man ved 54 Gy-strålebehandling lette bivirkninger, hvor 34 % havde hovedpine, 42 % havde hudgener, 9 % havde opkastninger, og 6 % havde otitis.

Sene bivirkninger ses hos langtidsoverlevende, hvor man i visse tilfælde kan konstatere demenssymptomer specielt i form af nedsat korttidshukommelse. Ved undersøgelsen af højdosis- (59,4 Gy) versus lavdosis- (45 Gy) strålebehandling mod lavgradsgliomer blev der gennemført en livskvalitetsundersøgelse hos en undergruppe (Kiebert 1998). Patienter, der fik højdosisstrålebehandling, havde signifikant mere træthed og søvnbesvær umiddelbart efter strålebehandlingen end patienter, der fik lavdosisstrålebehandling. Tilsvarende scorede de signifikant dårligere for de emotionelle funktioner og kvaliteten af fritidsaktiviteter ved undersøgelse 7-15 måneder efterfølgende (Kiebert 1998).

Kontrol efter strålebehandling alene udføres ved MR-skanning tre måneder postirradiatorisk. Tidligere skanning vil være svær at tolke pga. følger efter strålebehandlingen med risiko for fejlagtig tolkning som progression, såkaldt pseudo-progression (Mason 2007). Hvis patientens sygdom forværres klinisk markant under eller umiddelbart efter strålebehandling, bør der overvejes skanningskontrol.

Referencer

Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol* 1978; 17: 475-84.

Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 1991; 64: 769-74.

Blumenthal 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* 2009; 27:733-739

Do V, GebSKI V, Barton MB. The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas. *Radiother Oncol* 2000; 57: 131-136

Hanzély Z, Polgár C, Fodor J et al.: Role of early radiotherapy in the treatment of supratentorial WHO grade II astrocytomas: long-term results of 97 patients. *Journal of Neuro-Oncology* 63: 305–312, 2003

Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30: 907-11.

ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission of Radiation Units and Measurements. Bethesda, MD; 1993.

ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements. Bethesda, MD; 1999.

Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D: Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol* 2007; 85(3): 339-43

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

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* 2002; 52: 316-24

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: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (3): 549-56

Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of Life after Radiation Therapy of Cerebral Low-grade Gliomas of the Adult: Results of a Randomised Phase III Trial on Dose Response (EORTC Trial 22844) *Eur J Cancer* 1998; 34 (12): 1902-1909

Kita M, Okawa T, Tanaka M, Ikeda M. Radiotherapy of malignant glioma--prospective randomized clinical study of whole brain vs local irradiation [in Japanese]. *Gan No Rinsho* 1989;35:1289-94.

Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 1981; 47: 649-52.

Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2002; 64(3): 259-73

Mason WP, Del Maestro R, Eisenstat D, et al.: Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol.* 2007; 14(3): 110–117

Nelson DF, Diener-West M, Horton J et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. NCI Monogr 1988; 6: 279-84.

Phillips C, Guiney M, Smith J, et al.: A randomized trial comparing 35 Gy in ten fractions with 60 Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. Radiotherapy and Oncology 68: 23–26; 2003

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

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

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

Reni M, Gatta G, Mazza E et al.: Ependymoma. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2007; 63: 81–89

Roa W, Brashe PMAr, Bauman G, et al.: Abbreviated Course of Radiation Therapy in Older Patients with Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial. J Clin Oncol 22: 1-6; 2004

Sandberg-Wollheim M, Malmstrom P, Stromblad LG et al. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. Cancer 1991;68:22-9.

Shapiro WR, Dean F, Young DF. Treatment of malignant glioma. A controlled study of chemotherapy and irradiation. Arch Neurol 1976; 33: 494-500.

Shapiro WR, Green SB, Burger PC et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg 1989;71:1-9.

Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al: Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial lowgrade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 20:2267-2276, 2002

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

Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. Lancet 366:985-990, 2005

Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg 1978;49:333-43.

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

Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med 1980;303:1323-9.

Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:1405-9.

8 Kemoterapi

8.1 Primær kemoterapi

Ved den primære behandling kan kemoterapi enten gives før strålebehandling (neoadjuvant), under strålebehandling (konkomitant) eller som adjuvant behandling efter afsluttet strålebehandling. Effekten af adjuverende kemoterapi er den bedst undersøgte. I en metaanalyse (Stewart 2002) har man vurderet denne effekt. Analysen er baseret på 12 ud af 24 publicerede og upublicerede, randomiserede undersøgelser. I den endelige analyse blev to undersøgelser ekskluderet pga. forkert randomisering, én pga. samtidig brug af hyperbar ilt i kontrolgruppen og syv, fordi opfølgning af patientforløb ikke var mulig. I alt 3.004 patienter, hvilket svarer til 81 % af de randomiserede patienter med højgradsgliom, blev omfattet af den endelige analyse. Alle patienterne blev behandlet med nitroureaeholdig kemoterapi enten alene eller i kombination med procarbazin, decarbazin, mitolactol og vincristin. Den adjuverende behandling nedsatte den relative risiko for at dø af sygdommen med 15 % uafhængig af andre prognostiske faktorer. Den absolutte overlevelsesgevinst efter et og to år var 2-6 %, og den relative overlevelsesgevinst var 10 % efter et år og 25 % efter to år.

8.1.1 Glioblastoma multiforme

Primær supplerende kemoterapi med temozolomid givet konkomitant og adjuverende øger såvel den totale overlevelse som den progressionsfri overlevelse.

EORTC har gennemført et robust randomiseret studie (Stupp 2005, 2009) med 573 patienter, der var i performancestatus 0-2 og havde glioblastoma multiforme. Der blev behandlet med strålebehandling 60 Gy over 30 behandlinger givet konkomitant med temozolomid 75 mg/m^2 , der efter fire uger blev fulgt op af seks måneders behandling med adjuverende temozolomid $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ dag 1-5 og gentagelse hver fjerde uge til i alt seks serier. Toårsoverlevelsen i den kombinationsbehandlede gruppe var 26 % sammenlignet med en toårsoverlevelse på 10 % i kontrolgruppen, der kun fik strålebehandling. I den opdaterede analyse kunne man vise, at konkomitantbehandling gav langtidsoverlevelse for væsentligt flere patienter påvist med en femårsoverlevelse på 10 % vs 2 %. Studiet viste endvidere, at

der var en stor, klinisk relevant forskel i tid til progression hos gruppen, der havde fået kombinationsbehandling, og kontrolgruppen. Dette er væsentligt, idet progression af tumor i hjernen ofte medfører intraktable symptomer inklusive personlighedsændringer, der nedsætter patientens livskvalitet. Noget tilsvarende er rapporteret i et lille, randomiseret studium med 110 patienter (Athanassiou 2005), hvor der blev påvist en toårsoverlevelse på 14,2 % hos patienter, der var behandlet med konkomitant og adjuverende temozolomid, hvorimod ingen levede efter to år i den gruppe, der fik postoperativ strålebehandling alene.

I en undergruppe på 200 patienter (Hegi 2005) relaterede man aktiviteten af enzymet, O-6-metylguanin-DNA-metyltransferase (MGMT) med det kliniske forløb. MGMT fjerner alkylgrupper fra O-6-alkylguanin, og dermed nedsættes aktiviteten af alkylerende stoffer. Man fandt, at toårsoverlevelsen hos patienter med metyleret MGMT var 46 % sammenlignet med en toårsoverlevelse på blot 13,8 % hos patienter med umetyleret MGMT. Denne undersøgelse kunne tyde på, at man med en MGMT-måling kan forudsige, hvilke patienter der får gavn af supplerende temozolomidbehandling, hvilket dog først bør valideres.

Det anbefales, at alle patienter, der har glioblastom og får postoperativ strålebehandling samtidig, tilbydes temozolomid efter det regime, der blev gennemført i EORTC-studiet (Stupp 2005). Sygdommen hos halvdelen af disse patienter forventes at progrediere i forløbet af behandlingen. Derfor er det væsentligt med tæt kontrol i behandlingsforløbet. Responseevaluering foregår efter RANO-kriterier, der er baseret på MR-skanning, neurologisk status og prednisolondosis (Wen 2010). I EORTC-studiet blev der udført MR-skanning før strålebehandling, tre uger efter strålebehandling, undervejs og efter de seks serier adjuverende temozolomid. MR-skanningen tre uger efter strålebehandling kan vise pseudoprogredion og bør hos den stabile patient ikke have indflydelse på beslutningen om fortsat adjuverende behandling med temozolomid, som bør iværksættes. Omvendt er denne skanning væsentlig som baseline-skanning ved vurdering af de efterfølgende skanninger. Dertil er den afgørende i de tilfælde, hvor der er progression uden for det primært strålebehandlede tumorområde.

8.1.2 Anaplastisk oligodendrogliom

I en randomiseret fase III-undersøgelse, hvori der indgik 368 patienter (van den Bent 2006) har EORTC undersøgt, om adjuverende procarbazin, lomustin og vincristin (PCV)-behandling 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 den første opgørelse. RTOG har udført et andet randomiseret fase III-studie (Cairncross 2006), hvor man ikke kunne påvise nogen overlevelsesegevinst ved at behandle patienter, der havde anaplastisk oligodendrogliom, med neoadjuverende PCV-regime. I 2012 er begge disse studier blevet genanalyseret med en betydelig længere opfølgningperiode, og resultaterne er præsenteret i abstraktform (van den Bent 2012; Cairncross 2012). I begge studier kunne man påvise en forlænget overall survival ved postoperativt at supplere strålebehandlingen med kemoterapi med PCV-regimet hos den undergruppe, der havde co-deletion af 1p19q. Det anbefales, at patienter med anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom og anaplastisk oligoastrocytom (WHO-grad III) postoperativt tilbydes strålebehandling, samt at patienter, der har anaplastisk oligodendrogliom, anaplastisk oligoastrocytom (WHO-grad III) og samtidig har co-deletion af 1p19q, derudover også tilbydes adjuverende kemoterapi med PCV-regime.

8.1.3 Anbefaling

- Patienter med glioblastom gives konkomitant temozolomid under den postoperative strålebehandling og efterfølgende seks serier adjuverende temozolomid.
- Patienter med anaplastisk oligodendrogliom, anaplastisk oligoastrocytom (WHO-grad III) og co-deletion af 1p19q gives adjuverende kemoterapi med PCV-regime efter strålebehandling.
- Patienter i performancestatus 0-2 anbefales kemoterapi.
- Patienter i performancestatus 3-4 anbefales ikke kemoterapi.

8.2 Kemoterapi ved progression

8.2.1 Højgradsgliom

For de anaplastiske oligodendrogliomer er der i førstelinje vist en klinisk relevant effekt af PCV-regimet (van den Bent 2006, Cairncross 2006), men uden påvist overlevelsesegevinst for alle patient-

grupper, hvorfor det synes at være relevant i stedet at give PCV-regime ved progression for de patienter med oligotumorer, som ikke har fået behandlingen primært. PCV-regimet har også vist effekt ved temozolomidresistente tumorer (Triebels 2004).

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

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

Nogle studier er dog sammenlignelige, hvad angår prognostiske faktorer som alder, performancestatus og tidligere behandling, hvilket muliggør en sammenligning af toksicitetsdata.

I de senere år har man anvendt såkaldte biologisk targeterede stoffer, der retter sig mod forskellige receptorsystemer, såsom VEGFR, EGFR, mTOR og PDGFR. Studierne har vist følgende: mTOR inhibitorer, EGFR og PDGFR havde ikke nogen klinisk relevant effekt. VEGFR-thyrosin-kinase-inhibitorer havde ikke antineoplastisk effekt bortset fra ceradinib. Derimod har VEGF-ligand-hæmmeren bevacizumab vist aktivitet (Vredenburgh 2007a), hvilket også er påvist i et dansk studie (Hasselbach 2010). I et randomiseret fase II-studie (Friedman 2009) inkluderede man 85 patienter, der havde glioblastom, til behandling med bevacizumab og 82 patienter, der havde glioblastom, til bevacizumab plus irinotecan. I bevacizumab plus irinotecan-gruppen var responsraten 37 %, den seks måneders progressionsfri overlevelse var 50 %, og medianoverlevelsen var 8,7 måneder. MR-skanninger bør tolkes med forbehold ved evaluering af effekt af bevacizumab (Jakobsen JN 2011).

Man kan konkludere at: 1) Patienter, der får recidiv og ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, skal behandles med enkeltstofcytostatika eller kombinationsbehandling. Pga. få bivirkninger er temozolomid som enkeltstof førstevalg. 2) Anaplastisk oligodendrogliom kan desuden behandles med CCNU, procarbazin og vincristin (PCV-regime). 3) Efter behandling med standardkemoterapi kan patienter, der har progression og er i god performancestatus, vurderes med henblik på indgang i forsøgsprotokoller eller evt. tilbydes eksperimentelbehandling, hvor man ofte vælger at behandle med bevacizumab og irinotecan, der har vist klinisk relevant effekt i fase II-studier.

8.2.2 Lavgradsgliom

Der er kun begrænset evidens for kemoterapi ved lavgradsgliomer. Det eneste publicerede randomiserede studie (Eyre 1993) blev lukket tidligt pga. dårlig rekruttering efter inklusion af kun 54 patienter med lavgradsgliom. Der kunne ikke påvises signifikant forskel i overlevelsen imellem de 19 patienter,

der fik RT, og de 35 patienter, der fik RT efterfulgt af lomustin (CCNU), hvor den mediane overlevelse var henholdsvis 4,5 år og 7,4 år. I mindre studier har man fundet responsrater på 52-81 % ved kemoterapi med PCV-regime hos patienter med oligodendrogliomer (Buckner 2003, Stege 2005, Mason 1996, Soffietti 1998). Disse studier har dannet baggrund for, at man i RTOG 98-02-studiet randomiserede 250 patienter til strålebehandling med 54 Gy eller strålebehandling plus kemoterapi med PCV-regime. Inklusionen var slut i 2002, og data er endnu ikke mature, men en foreløbig rapportering (Shaw 2008) viser en ikkesignifikant forskel i femårsoverlevelsen på 72 % for RT + PCV og 63 % for RT alene. Der er også påvist effekt af behandling med temozolomid ved oligodendrogliomer, der progredierer efter PCV-regime (van den Bent 2003). Ved behandling med temozolomid hos patienter med lavgradsgliomer (Brada 2003, Quinn 2003, Pace 2003, Hoang-Xuan 2004) kan der opnås god sygdomskontrol og kontrol af epilepsi hos 50 % af patienterne.

8.2.3 Ependymom

Recidiv forekommer hyppigt. De fleste er lokale, men ca. 10 % er spinale. Ved lokalrecidiver er førstevalg reoperation. For metastatiske processers vedkommende gives der primært strålebehandling. I de tilfælde, hvor patienten tidligere har fået strålebehandling, gives der kemoterapi. Flere kemoterapeutika er aktive enten givet som enkeltstof eller i kombination. Responsraten er moderat (10-20 %), og der eksisterer ikke prospektive, randomiserede studier. Det kan overvejes at give en kombination af carboplatin, etoposid og vincristin, som giver rimelige, klinisk relevante responsrater (Fine 2005).

8.2.4 Anbefaling

- Ved recidiv bør muligheden for resektion vurderes før igangsætning af kemoterapi.
- Højgradsgliomer, som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, skal behandles med temozolomid som enkeltstof.
- Anaplastisk oligodendrogliom kan desuden behandles med CCNU, procarbazin, og vincristin (PCV-regime).
- Lavgradsgliomer kan ved recidiv behandles med temozolomid.
- Oligodendrogliom kan desuden behandles med CCNU, procarbazin og vincristin (PCV-regime).
- Ependymomer kan behandles med carboplatin, etoposid og vincristin.

- Patienter, der er i god performancestatus og har progression efter standardbehandling, kan vurderes med henblik på eksperimentel behandling, herunder evt. med bevacizumab.
- Patienter i performancestatus 0-2 anbefales kemoterapi.
- Patienter i performancestatus 3-4 anbefales ikke kemoterapi.

Referencer

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

Brada M, Viviers L, Abson C, et al: Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 14:1715-1721, 2003

Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, et al: Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: Efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 21:251-255, 2003

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

Cairncross G et al. Chemotherapy plus radiotherapy (CT-RT) versus RT alone for patients with anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of the RTOG 9402 phase III study. *ASCO Annual Meeting* 2012.

Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, et al.: A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incomplete resected low-grade gliomas: a southwest oncology group study. *J Neurosurg.* 78:909-9014, 1993.

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

Friedmann HS et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733-4740, 2009

Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S et al. Cetuximab, bevacizumab and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: A phase II trial. *Neuro-Oncology* 12(5): 508-16, 2010.

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

Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22:3133-3138, 2004

Jakobsen JN, Hasselbalch B, Stockhausen MT et al. Irinotecan and bevacizumab in recurrent glioblastoma multiforme. *Expert Opin Pharmacother* 12(5): 825-33, 2011.

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

Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM et al. Lowgrade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 46:203-207, 1996

Pace A, Vidiri A, Galie E, et al: Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: Clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 14:1722-1726, 2003

Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al: Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 21:646-651, 2003

Reardon DA, JN. Rich, HS. Friedman, and DD. Bigner. Recent Advances in the treatment of Malignant Astrocytoma. *J Clin Oncol* 24:1253-1265, 2006

Shaw EG, Wang M, Coons S et al. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: Radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). *J Clin Oncol* 26: (May 20 suppl; abstr nr 2006), 2008

Soffietti R, Ruda R, Bradac GB, et al: PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 43:1066-1073, 1998

Stegematt EM, Kros JM, de Bruin HG, et al: Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer* 103:802-809, 2005

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

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

Stupp 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

Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):459-66.

Triebel VHJM, Taphoorn MJB, Brandes AA et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 2004; 63: 904–906.

Van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, et al: Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol* 14:599-602, 2003.

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.

Van den Bent MJ et al. Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). ASCO Annual Meeting 2012.

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE II, et al: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 13: 1253-1259, 2007a.

Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE II, et al: Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol* 25: 4722-4729. 2007b.

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 28:1963-1972, 2010.

9 Steroidbehandling

Glukokortikoider (GC) reducerer hjerneødem, der er forårsaget af tumorer, hvilket er dokumenteret i talrige undersøgelser siden slutningen 1950'erne. Patienter, som har fokale neurologiske symptomer (Andersen 1993, Kaal 2004), oplever effekt af GC i løbet af 24-48 timer og nogle gange allerede efter seks timer. Effekten kan være stor, idet f.eks. svære pareser i nogle tilfælde reduceres markant; en ændring fra paralyse til let "styringsbesvær" er ikke sjældent. Den kliniske effekt er mest udtalt over for hovedpine, almen utilpashed og pareser og i mindre grad sensibilitets- og synsforstyrrelser. Patienter, som ikke oplever fokalneurologisk bedring efter GC-behandling, har oftest tumorer, som vokser ind i betydende ("elokvent") cerebrale områder med funktionel destruktion til følge, og ikke reversible symptomer, der er forårsaget af hjerneødem. Der synes altså kun at være fokalneurologisk effekt af GC på symptomer, der er forårsaget af hjerneødem. GC har derfor kun en ringe plads i den præoperative behandling af lavgradsgliomer, hvor hjerneødem kun ses i mindre grad eller slet ikke. GC-behandling bør dog anvendes, såfremt der er udtalte kliniske og/eller radiologiske tegn til stærkt forhøjet intrakranielt tryk (ICP), idet GC kan reducere ICP via andre mekanismer. Pga. de mange og til tider alvorlige bivirkninger skal indikationen for behandling overvejes. Epilepsi og hovedpine skal først og fremmest behandles med relevant medicin mod de respektive symptomer og ikke per automatik med steroid eller øgning af steroidal dosis hos en patient, som allerede er i steroidbehandling. Den umiddelbare kliniske effekt skyldes formentlig GC-inducerede ændringer i den peritumorale blodgennemstrømning i kombination med metaboliske ændringer, men det er endnu ikke præcist afklaret. Der foreligger ingen dokumentation for, at man bør foretrække et GC-præparat frem for et andet, hvad angår klinisk neurologisk effekt. Den mineralokortikoide effekt bør imidlertid undgås, hvorfor metylprednisolon eller dexamethason almindeligvis foretrækkes. Med hensyn til dosering foreligger der næsten ingen undersøgelser om emnet. I en ældre, randomiseret undersøgelse med patienter med hjernemetastaser påviste man, at behandling med 4 mg dexamethason (svarende til ca. 25 mg metylprednisolon) var ligeså effektivt som 16 mg dexamethason (svarende til ca. 100 mg metylprednisolon) (Vecht et al 1994). Ikke desto mindre har der i Danmark været tradition for at give den høje dosis. Der anvendes initialt doser på 75(-125) mg metylprednisolon (100-150 mg prednisolon) eller ækvivalente doser af andre præparater, og efter operationen kan dosis ofte reduceres, eller behand-

lingen kan helt aftrappes. Det fremgår af ovenstående, at GC-behandlingen, såfremt en ICP-reduktion ønskes, bør påbegyndes nogle dage inden en operation. Det antages almindeligvis, at postoperativt hjerneødem forebygges eller reduceres med GC, men der foreligger ingen videnskabelig dokumentation for dette med forsøg udført med mennesker.

9.1 Bivirkninger

Bivirkningerne hænger sammen med dosis og varighed af behandlingen og er efter kort tids GC-behandling (1-3 uger) beskedne, men kan dog efter længere tids behandling være alvorlige (Hildebrand 2003). Det mest almindelige er ændret fedtfordeling, som bl.a. fører til det typiske cushingoide udseende. Steroid-induceret opstemthed og søvnbesvær ses ofte, og i enkelte tilfælde kan det udvikle sig til psykoser. Der induceres ofte hyperglykæmi evt. diabetes mellitus (DM), eller en bestående DM kan destabiliseres og blive vanskelig at behandle. Sådanne tilfælde konfereres med medicinsk afdeling, og nødvendigheden af glukokortikoidbehandlingen genovervejes. I visse tilfælde forårsager GC-behandling gastritis eller ligefrem ulcus duodeni/ventriculi. Risikoen for dette retfærdiggør dog ikke rutinemæssig behandling med ulcusmidler hos asymptomatiske patienter. Muskelatrofi er en ikke sjældnen bivirkning. Én af de alvorligste bivirkninger er osteoporose med deraf følgende risiko for frakturer (Liu 2006). Ved længerevarende steroidbehandling bør man overveje forebyggende behandling. Som hos andre immundepleterede patienter kan opportunistiske infektioner ses. GC's virkning på hjerneødem aftager efter få måneders behandling, formentlig pga. nedregulering af GC-receptoren.

European Association of Neurooncology (EANO) har publiceret retningslinjer for behandlingen af peritumoralt ødem (Hildebrand 2003). I nedenstående tabel derfra angives de vigtigste bivirkninger af steroidbehandling og forslag til behandling.

DISORDERS	INCIDENCE	MAIN FEATURES	FAVOURING FACTORS	THERAPY
MENTAL & BEHAVIOURAL	Common Rare (3 %)	. Anxiety, insomnia, euphoria . Depression, psychotic reaction	. More common with natural GCS . Psychiatric history	. Usually resolve with drug discontinuation, Benzodiazepines . Antidepressants, antipsychotics
MUSCULAR	20 %	. Type 2 fiber atrophy : proximal (mainly pelvic) weakness, dyspnea	. Lack of physical activity	. Physical training . High protein diet ≥ 150 g/d
FAT DEPOSIT	Common Very rare	. Facial, nuchal, truncal, abdominal, weight gain . Epidural : symptomatic spinal compression		. No therapy . Diet, Laminectomy
DIGESTIVE	≤ 3 %	. Gastrointestinal perforation . Gastric, duodenal ulcer	. History of ulcer . Use of anti-inflammatory drugs	. Anti-H2 drugs, avoid constipation . Proton pump inhibitors
HYPERGLYCEMIA	1-5 % in average population		. Glucose intolerance or diabetes (very frequent)	. Low carbohydrate diet . Insuline if diet fails
BONE LESIONS	. Up to 50 % . Rare	. Osteoporosis : causing fractures & pain . Ischemic necrosis (acute pain) mainly of femoral head	. Age, female gender (post menopausal)	. Biphosphanates . Vitamin D3 800 IU/d \pm Ca . Hip prothesis
INFECTIONS		. Mainly fungal & gram negative . \uparrow incidence & severity of tuberculosis	. Immunodepression . Leucopenia	. No prophylaxis . Treat symptomatic infections
HYPOKALIEMIA	. Rare with DXM		. Prolonged therapy	. No prophylaxis check serum level and add K
OTHER		. Hirsutism, hypertrichosis, altered body image, purple cutaneous striae, hypertension, oedema, cataract, renal calculi, glaucoma . reduced smell and taste . deep venous thrombosis		. No prophylaxis . Treat symptomatic hypertension and renal calculi . Low Na intake

9.2 Dosering før kirurgisk behandling

1. Patienten informeres om formålet med behandlingen, forventede virkninger og mulige bivirkninger. Princippet for al behandling med glukokortikoid er at opnå og vedligeholde en tilfredsstillende klinisk effekt ved brug af den lavest mulige dosis i den kortest mulige tid.
2. Behandlingen påbegyndes med tabl. prednisolon 75-100 mg eller ækvivalente doser af et andet steroid, jf. Lægemiddelkataloget (se dog omtale af dosering i indledningen af dette afsnit). Behandlingen kan fordeles på en eller to daglige doser. Ved bevidsthedspåvirkning og truende inkarcering gives behandlingen intravenøst som bolusinjektion.
3. Der kræves minimum tre dages præoperativ behandling, før en signifikant ICP-reduktion finder sted.

9.3 Glukokortikoidbehandling og stråleterapi

Steroidbehandling under strålebehandling er indiceret ved symptomer på intrakranielt forhøjet tryk, og ved steroidresponsiv neurologisk deficit. Dosis bør løbende vurderes og være så lav som mulig. Differentialdiagnosen hydrocefalus bør altid overvejes.

Profylaktisk steroidbehandling under lokaliseret cerebral strålebehandling tilrådes *ikke*. Hvis der under strålebehandlingen tilkommer symptomer, der tyder på intrakranielt forhøjet tryk (hovedpine, synsproblemer, kvalme, opkastninger, udtalt træthed mv.) påbegyndes der steroidbehandling vurderet ud fra den kliniske situation, f.eks. 50 mg prednisolon eller ækvivalente doser af et andet steroid dagligt i 2-3 dage; herefter reduktion til 25 mg prednisolon dagligt, hvis tilstanden tillader det.

I forbindelse med hypofraktioneret palliativ bestråling skal der dog altid gives kortvarig højdosis steroidbehandling, sv.t. 100-150 mg prednisolon eller ækvivalente doser af et andet steroid, jf. Lægemiddelkataloget, med en aftrapning efter ophør af strålebehandlingen (f.eks. med dosisreduktion på 50 % hver fjerde dag).

I sjældne tilfælde ved svære symptomer på forhøjet intrakranielt tryk kan man overveje en øgning af dosis op til f.eks. 300 mg prednisolon eller ækvivalente doser af et andet steroid, jf. Lægemiddelkataloget. Effekten af enhver dosisøgning bør ses inden for maksimalt tre dage. Er der ikke effekt efter tre dage kan dosis reduceres uden aftrapning til det foregående niveau.

9.4 Langtidsbehandling

Med forbedring af såvel de kirurgiske resultater som de onkologiske behandlingsmuligheder vil overlevelse for patienter med maligne gliomer forbedres, og dermed kan patienterne have behov for længerevarende steroidbehandling. Langtidsbehandling defineres som 5 mg metylprednisolon dagligt i mere end tre måneder. Hos patienter, der får en sådan behandling, bør man være særlig opmærksom på bivirkninger. Alle skal sikres adækvat tilskud af calcium og D-vitamin. Ved risikofaktorer (postmenopause, høj alder, dosis og varighed af steroidbehandlingen) bør medikamentel profylakse anbefales, særligt ved lav knoglemineraldensitet (BMD). De anbefalede stoffer er bisfosfonater og D3-vitamin + calcium, jf. Lægemiddelkataloget.

Hvis patienten udsættes for stress (infektion, operation), kan det være nødvendigt forbigående at øge dosis, specielt hos patienter, der er i lavdosisbehandling.

9.5 Aftrapning af glukokortikoidbehandling

Alt andet lige bør steroidbehandling aftrappes så snart og så hurtigt som muligt, og man bør stile mod enten seponering eller den lavest mulige vedligeholdelsesdosis. En væsentlig faktor mht. aftrapning af GC er behandlingens varighed. Er patienten blevet behandlet i op til to uger, kan aftrapning foretages hurtigt. Ved længere behandlingsvarighed er langsom aftrapning nødvendig.

Efter ekstensiv tumorresektion og hos patienter med begrænset hjerneødem bør steroidbehandlingen aftrappes inden for 2-3 uger med dosisreduktion på 50 % hver fjerde dag til ophør eller lavest mulige vedligeholdelsesdosis. Da der ikke foreligger nogen evidens, kan der ikke angives entydige retningslinjer for, hvorledes aftrapningen bør finde sted. Ved større tumorrest og/eller ødem tilstræber man for at undgå en hurtig klinisk forværring langsommere aftrapning, eventuelt med dosisreduktion på 25 % pr. uge eller 5-10 mg prednisolon hver fjerde dag eller ugentligt. Hvis en patient i aftrapningsforløbet får tiltagende hovedpine, synsforstyrrelser, meget forlængede søvnperioder etc., bør prednisolondosis øges til det niveau, hvor patienten sidst var uden de pågældende symptomer.

Aftrapning kan medføre tre typer symptomer:

1. Forværring af i forvejen bestående neurologiske udfald.
2. Pseudoreumatisme med artralgi og myalgi. Kræver meget langsom nedtrapning.
3. Binyrebarkinsufficiens. Viser sig ved træthed, hudpigmentering, vægttab, hovedpine og evt. feber. Akut binyrebarkinsufficiens er en potentiel livstruende tilstand, som kan udvikles i løbet af timer til dage og er præget af kvalme, opkastninger, hypotension og evt. kollaps. Behandles intravenøst med kortisoldrop.

Planen for aftrapning og eventuel vedligeholdelsesdosis anføres i journalen og i epikrisen. Patienter, som udskrives til hjemmet, instrueres mundtligt og skriftligt i aftrapningsplanen. Patienter, der er i kontinuerlig behandling, forsynes med et personligt kort vedrørende GC-behandling. Såfremt patienten overflyttes eller udskrives til postoperativ strålebehandling, bør det forinden overvejes, om behandlingen skal seponeres eller blot reduceres inden påbegyndelse af strålebehandlingen.

9.5.1 Anbefaling

- Før kirurgi behandles med prednisolon 75-100 mg eller ækvivalente doser af et andet steroid.
- Steroidbehandling under strålebehandling gives ikke profylaktisk, men er kun indiceret ved symptomer på forhøjet ICP og ved steroidresponsiv neurologisk deficit.
- Ved hypofraktioneret palliativ strålebehandling kan der gives kortvarig profylaktisk steroidbehandling.
- I forbindelse med svære symptomer på forhøjet ICP øges steroiddosis op til 300 mg prednisolon.
- Der screenes for risikofaktorer for, at der udvikles osteoporose, og behandles efter de gældende nationale retningslinjer.
- Steroidbehandling aftrappes så hurtigt som muligt til lavest mulig vedligeholdelsesdosis evt. seponering for at undgå bivirkninger

Referencer

Andersen C, Haselgrove JC, Doenstrup S, et al. Resorption of peritumoral oedema in cerebral gliomas during dexamethasone treatment evaluated by NMR relaxation time imaging. *Acta Neurochir* 1993;122:218-224.

Hildebrand J. Management of peritumoral edema. EANO 2003.

http://www.eano.eu/documents/guidelines/Management_of_Peritumoural_Edema.pdf

Kaal ECA, Vecht CJ et al. The management of brain edema in brain tumors. *Current Opinion in Oncology* 16(6):593-600,2004.

Liu RH, WerthVP. What is new in the treatment of steroid-induced osteoporosis? *Semin Cut Med Surg* 2006 ; 25:72-78.

Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HBC, van Vliet JJ, van Putten WLJ. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: A randomized study of doses of 4,8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44:675-80

10 Epilepsi

10.1 Indledning

Den gliomrelaterede epilepsi er hyppigt forekommende. Inden for de seneste år har der været en stigende interesse for at klarlægge incidensen og de patofysiologiske aspekter, ligesom der har været stor interesse for at optimere behandlingen. Alligevel er vores baggrundsviden vidtgående baseret på studier med svag evidensstyrke, og vores terapeutiske muligheder for at behandle effektivt og skånsomt er derfor langt fra altid ideelle.

Mellem en tredjedel og en fjerdedel af alle patienter med epilepsi har medicinsk behandlingsrefraktære anfald (Kwan 2000; French 2004; Hansen 2010; Sisodya 2005; Mohanraj 2006). I et af de seneste incidensstudier med 780 nydiagnosticerede patienter med epilepsi havde 37 % fortsat anfald efter tredje behandlingsforsøg (Kwan 2010).

Semah et al undersøgte incidensen af medicinsk behandlingsrefraktære anfald hos voksne patienter med fokal epilepsi. 55-65% havde medicinsk behandlingsrefraktære anfald, heraf var mesial temporal sklerose den hyppigste årsag (75%). Epilepsi som følge af cerebrovaskulær sygdom eller neoplasier responderede bedre på farmakologisk behandling end epilepsi på basis af kortikale dysplasier og mesial temporal sklerose (Semah 1998). Gilioli et al fandt i deres followupstudie med 1.550 patienter med fokal epilepsi en tilsvarende incidens af medicinsk behandlingsrefraktære anfald (Gilioli 2012).

Vi kender imidlertid ikke incidensen for de medicinsk behandlingsrefraktære anfald ved den gliomrelaterede epilepsi, og på trods af mange teorier mangler vi tilbundsående viden om, hvorfor nogle patienter responderer på den antiepileptiske behandling, mens andre har anfaldsgennembrud til trods for relevante behandlingsforsøg (Brodie 2011, Nakken 2009, Shamji 2009).

Betydningen af, at mange af patienterne får en svært behandlelig epilepsi, er indlysende. Den behandlingsrefraktære epilepsi er forbundet med betydelige omkostninger ikke alene for patienter og pårørende, men også set i et sundhedsøkonomisk perspektiv. Patienter, der har tilbagevendende an-

fald og behov for polyterapi, har en øget risiko for at få yderligere neuronskader, sekundær epileptogenese med yderligere anfaldsforværring og forværrede kognitive forstyrrelser. Anfaldsrelaterede traumer, angst og depression, psykosociale problemer med tendens til isolation samt medikamentelle bivirkninger ses hyppigt. Med længere overlevelsestider kombineret med behandlingsrefraktære anfald vil risikoen for pludselig uventet død (SUDEP) være en faktor, der skærper kravet til antiepileptika, der kan sikre fuld anfaldskontrol (Ficker 2000, Lhatoo 2001, Matschke 2005, Nashef 2012).

Den behandlingsrefraktære epilepsi er derfor på mange måder afgørende for livskvaliteten hos patienterne og de pårørende og er for det behandlingsansvarlige neuroonkologiske team en udfordring dels diagnostisk og terapeutisk, dels palliativt.

10.2 Epidemiologi

Omkring 4% af alle epilepsitilfælde skyldes hjernetumorer. Hos 30-50 % af patienterne med gliomer debuterer sygdommen med epileptiske anfald, og yderligere ca. 30 % vil få epileptiske anfald senere i sygdomsforløbet (Avila 2010, Glantz 2000, Villemure 1996).

Incidensen afgøres af gliomets beliggenhed, tumorgraden og de histopatologiske karakteristika.

Når tumoren involverer neocortex, ses en øget hyppighed af epilepsi, i forhold til hvis den er beliggende i de dybereliggende hjerneområder. Epilepsi forekommer hyppigst, når tumoren er lokaliseret i frontal-, temporal- og parietallappen, mens der sjældent forekommer epilepsi, hvis tumoren er beliggende i occipitallapperne, cerebellum eller infratentorielt (Chang 2008, Chaichana 2009, Hildebrand 2005, Lee 2010, Liigant 2001, Sirven 2004, Yuen 2011).

En tumor i temporallappen er fundet at være prædiktiv for epileptiske anfald præoperativt (Yuen 2011). Postoperativt øges incidensen af anfald med varigheden af den præoperative epilepsi, hvilket formentlig kan forklares ved den sekundære epileptogenese, som forekommer hos op til en tredjedel af patienterne (Avila 2010, Chaichana 2009, Chang 2008). Tumorgraden og de histopatologiske karakteristika er yderligere prædiktive faktorer for udviklingen af epilepsi. Incidensen af epilepsi ved lavgradsgliomerne er i flere studier på 60-85 %, mens incidensen ved højgradsgliomerne er 30-50 %. For-

skellene i incidens tilskrives sekundær epileptogenese ved de langsomtvoksende lavgradsgliomer, der hyppigere er lokaliseret i cortex i modsætning til højgradsgliomerne, der ofte er beliggende i dybere-liggende hjerneområder (Chang 2008, Glantz 2000, Hildebrand 2005, Lee 2010, Lynam 2007, Moots 1995, van Breemen 2007). Lee et al undersøgte tumorbyrdens betydning for udviklingen af epilepsi og fandt, at sygdommen hos de patienter, der havde små højgradstumorer og store lavgradstumorer, hyppigere debuterede med epileptiske anfald end hos de patienter, der havde store højgradstumorer og små lavgradstumorer. Mekanismen er uafklaret (Lee 2010).

Endelig ser det ud til, at patientalder er en selvstændig risikofaktor. Chaicana et al og Yuen et al fandt således en øget incidens hos de patienter, der var under 40 år ved symptomdebut. Forskellen skal formentlig findes i den højere incidens af lavgradsgliomer i den yngre aldersgruppe (Chaichana 2009, Yuen 2010).

10.3 Klassifikation

Den gliomrelaterede epilepsi klassificeres som en strukturel, også benævnt symptomatisk, epilepsi. Anfaldstypen er simple eller komplekse partielle anfald med eller uden sekundær generalisering. Dvs. fokale anfald, der genereres i den ipsilaterale hemisfære og udbredes til den kontralaterale hemisfære med et generaliseret krampeanfald til følge (Berg 2010). Den iktale semiologi repræsenterer den somatotrope fordeling af hjernefunktioner. Når et partielt anfald begynder i temporallappen, bliver patienten fjern, som regel med et stirrende, glasagtigt blik, eventuelt med smasken eller gryntelyde. Der kan være fumlende, automatiske bevægelser med hænder og arme. Af og til ses det, at patienten foretager sig usædvanlige ting, som for eksempel at gribe fat i andre personer, tage tøjet af eller vandre formålsløst omkring. Efter anfaldet kommer patienten gradvist til sig selv og vil først være sig selv efter nogle minutter. Det er almindeligt, at patienten efter anfaldet føler sig træt og har amnesi for anfaldet. Når et partielt anfald derimod begynder i frontallappen, ses der ret voldsomme bevægelser; typisk sving med armene, spark eller cyklebevægelser med benene, eventuelt grynten, andre lyde eller ord. Patienter med frontallapsanfald har en relativt kortvarig reorienteringsfase i modsætning til patienter med temporallapsanfald.

10.4 Epileptogenese

Epileptogenesen defineres ved den proces, der fører til dannelsen af det epileptogene fokus, som er det epileptiske anfalds forudsætning. De patofysiologiske mekanismer er i vidt omfang uafklarede. Der er tale om et multifacetteret samspil mellem patofysiologiske, patogenetiske, immunologiske og inflammatoriske faktorer samt reaktioner i gliomet og den peritumorale overgangszone til normal cortex. Sekundær epileptogenese forekommer hos op til en tredjedel af patienterne (Beaumont 2000, Bower 2012, Faustmann 2003, Kargiotis 2011, Lee 2010, Lüders 2001, Markus 2010, Radwa 2009, Schaller 2003, Thom 2010, You 2012, Yuen 2011, van Breemen 2007).

10.5 Behandling

I modsætning til ved anden symptomatisk epilepsi er behandlingen ved den gliomrelaterede epilepsi fra begyndelsen multidisciplinær med aktører fra alle tre behandlende specialer. Behandlingen består dels i fjernelse af mest mulig tumormasse, dels i antineoplastisk terapi med stråleterapi og kemoterapi og endelig den helt centrale del af behandlingen med antiepileptika.

Englot et al har foretaget en systematisk litteraturgennemgang for at undersøge betydningen af resektionsgraden af henholdsvis supratentorielt beliggende lavgradsgliomer og af lavgradsgliomer samt glioneurale tumorer i temporallappen. Man fandt, at resektionsgraden var langt den vigtigste prædiktive faktor for anfaldskontrol. Andre prædiktive faktorer var graden af farmakoterapieresistens og tidspunktet for anfaldsdebut før operation (Englot 2010, Englot 2011).

Man har fundet, at kemoterapeutika medvirker til at kontrollere de epileptiske anfald. Det er påvist, at temozolamid kan nedsætte anfaldshyppigheden hos op til 50-60 % af patienterne og medføre total anfaldsfrihed hos 20-40 % af patienterne, mens nitrosurea er påvist at bidrage til anfaldsfrihed hos op til 60 % af patienterne. Årsagen er uafklaret (Brada 2003, Frenay 2005, Pace 2003, Sherman 2011).

Stråleterapiens betydning for epileptogenesen og anfaldskontrollen er kun beskrevet i små studier. Rogers et al fandt i et retrospektivt studie, at fem patienter med lavgradsastrocytom havde en reduktion af anfaldsfrekvensen på 75 % med followup 8,2 år efter første strålebehandling (Rogers 1993). Chalifoux et al og Rossi et al fandt lignende resultater (Chalifoux 1993, Rossi 1999). Ifølge Kurzweil et

al er stråleterapiens tilsyneladende gavnlige effekt på anfaldskontrollen multifacetteret. Teoretisk kunne der være tale om bedret anfaldskontrol som følge af en mindskelse af tumormassen og en neurotoksisk effekt samtidig med vaskulære og metaboliske ændringer i den peritumorale zone. Det er på den anden side velkendt, at stråleterapi kan inducere epileptiske anfald i den akutte fase, uger til måneder efter afsluttet behandling eller op til 1-2 år efter afsluttet behandling (Kurzweil 2010).

Som skitseret indgår både det kirurgiske indgreb og den onkologiske behandling i den antiepileptiske behandling. Den endelige anfaldskontrol er dog både før og efter operation baseret på behandlingen med antiepileptika.

Det optimale antiepileptika er fuldt anfaldskontrollerende, uden bivirkninger, uden interaktioner med kemoterapeutika, glukokortikosteroider eller anden medicinsk behandling, og det ville være ønskeligt, at det valgte præparat besad synergistisk antineoplastisk effekt til den givne kemoterapi eller ligefrem havde både egentlig antiepileptogen og antineoplastisk effekt. Der er ikke fundet randomiserede studier, hvor man kan pege på antiepileptika, der har samtlige disse egenskaber. Ligeledes er de kontroversielle spørgsmål, med hvilke og hvor mange antiepileptika, i hvilke doser, i hvilke plasmakoncentrationer og over hvor lang tid man bør forsøge at behandle, før man ændrer behandlingsregime. Som hovedregel vil man dog tidligst ændre behandling efter tre måneder (Glauser 2006, Karceski 2005, Kerrigan 2011, Perucca 2006, Shamji 2009, Sofietti 2010, Tremont-Lukats 2008, van Breemen 2009, van Bremen 2012, Vecht 2010, Wilby 2005).

For den gliomrelaterede epilepsi er det påvist, at der ikke er nogen forebyggende effekt af antiepileptika forud for anfald (klasse I evidens) (Glantz 2000, Tremont-Lukats 2008).

Efter anfaldsdebut er der bred enighed om, at der bør påbegyndes behandling. Valget af antiepileptika er imidlertid en kompleks opgave, da det kan være ganske vanskeligt at forudsige effekt og bivirkninger af de enkelte antiepileptika hos den enkelte patient.

Behandlingseffekten af carbamazepin, phenytoin, valproat, lamotrigin, gabapentin, oxcarbazepin og topiramate er fundet at være ligeværdig (klasse I evidens) (Sofietti 2010, Glauser 2006).

De farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber er imidlertid afgørende for valget af antiepileptika, da de fleste patienter i kortere eller længere perioder af sygdomsforløbet vil få behandling med glukokortikosteroider, kemoterapeutika og andre lægemidler.

Det er generelt accepteret, at cytokrom P450-inducerende antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital og primidon) bør rekommanderes med forsigtighed, da effekten af glukokortikosteroider og en række kemoterapeutika nedsættes, selvom der i et enkelt retrospektivt studie af Jaeckle et al er rejst tvivl om betydningen af at fravælge enzyminducerende antiepileptika (Jaeckle 2009).

Flere forfattere argumenterer for at overveje nyere generationer af antiepileptika som for eksempel lamotrigin eller levetiracetam som førstevalg for at undgå interaktioner med glukokortikosteroider og kemoterapeutika. Hvis den lange optrappingsfase med lamotrigin giver anledning til gennembrudsanfald, kan der i optrappingsfasen tillægges et benzodiazepin, som kan udtrappes, når slutdosis er opnået. Levetiracetam bør vælges med forsigtighed til ældre patienter, patienter med kognitive forstyrrelser og patienter med kendte psykiatriske lidelser. (Göttlicher 2001, Haghikia 2008, Kargiotis 2011, Kerrigan 2011, van Breemen 2012, Phiel 2001, Usery 2010, Van Niffterik 2012).

Valproat givet sammen med temozolamid konkomitant med stråleterapi er påvist at have en potentiel favorabel antineoplastisk effekt ved at hæmme enzymet histondeacetylase med apoptose til følge (Kerrigan 2011, Kargiotis 2011). Der er dog ikke tilstrækkelig evidensstyrke til, at den inhiberende egenskab ved stoffet skal foranledige, at valproat rekommanderes som førstevalg. Valproat bør i øvrigt rekommanderes med forsigtighed under hensyntagen til risiko for hepatotoksisk effekt og risiko for udvikling af trombocytopeni, man skal desuden være opmærksom på, at valproat kan øge clearance af irinotecan og dermed nedsætte effekten (Raymond 2003, Fujita 2010).

Ved de medicinske behandlingsrefraktære anfald vil der i sagens natur ofte være behov for mere end ét stof, og derfor skærpes kravet naturligtvis til, at vi ved polyterapi grundigt overvejer effekt, farmakokinetik og farmakodynamik, dels for at opnå størst mulig synergi, og dels for samtidig at være ekstra opmærksomme på kontraindikationer og u hensigtsmæssige interaktioner (Brodie 2011, Chang 2008, Devinsky 1999, Gilioli 2012, Hildebrand 2005, Johannesen 2010, Moots 1995, Patsalos 2003,

Perucca 1998, Perucca 2006, Sisodiya 2002, Sisodya 2003, Sisodya 2005, Stephen 2001, van Breemen 2007, Vecht 2003).

Der er ikke beskrevet vagusnervestimulering (VNS) ved den gliomrelaterede epilepsi, men både teoretisk og i klinisk praksis kan det være en mulig behandling til patienter, der har lavgradsgliomer og en forventet flerårig overlevelsestid. VNS er et behandlingsalternativ, der måske kunne give de yngre patienter en mulighed for at opretholde erhvervsmæssig beskæftigelse og dermed også bidrage til at give dem en acceptabel tilværelse til trods for en alvorlig hjernesygdom med en svært behandlingsrefraktær epilepsi (Hansen 2010, Nakken 2003). Ifølge Hansen et al kan man overveje VNS ved fortsatte invaliderende anfald efter to års epilepsi og behandling med tre eller flere antiepileptika (Hansen 2010).

Førstevalget af antiepileptika baseres dog alt andet lige på samtalen med patienten og de pårørende. Der informeres grundigt om det enkelte antiepileptikas forebyggende virkning og førstevalget af antiepileptika for at undgå u hensigtsmæssige bivirkninger og interaktioner med andre lægemidler. Det er afgørende, at man fra behandlingens begyndelse redegør for, at der stræbes mod at opnå fuld anfaldskontrol med første antiepileptika, men at der ved anfaldsgennembrud er mulighed for enten at skifte til et andet antiepileptika eller behandle med flere antiepileptika samtidigt. Endelig og ikke mindst er det vigtigt at informere om, at behandlingen kontrolleres tæt med faste korte intervaller på den neurologiske specialafdeling og ved behov når som helst i behandlingsforløbet.

10.5.1 Anbefaling

- Ingen forebyggende behandling forud for anfaldsdebut.
- Antiepileptisk behandling efter det første klinisk sikre og uprovokerede epileptiske anfald.
- Den antiepileptiske behandling vælges i samråd med patienten og de pårørende.
- Den antiepileptiske behandling tilpasses den enkelte patient på baggrund af størst mulig evidensstyrke af effekt og grundig risikovurdering i forhold til stråleterapi, kemoterapeutika, anden medicinsk behandling og komorbide tilstande.
- Den antiepileptiske behandling varetages af en speciallæge i neurologi.

Referencer

Avila EK, Jerome G. Seizures and Epilepsy in Cancer Patients. *Current Neurology And Neurosciences Reports*, Volume 10, Number 1 (2010), 60-67

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4): 676-685, 2010

Beaumont A, Whittle IR. The Pathogenesis of tumor associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142(1): 1-15

Bower MR, Stead M, Meyer FB, Marsh WR, Worrell GA. Spatiotemporal neuronal correlates of seizure generation in focal epilepsy. *Epilepsia*, 53(5): 807-816, 2012

Brada M, Vivieres L, Abson C et al (2003). Phase II study of primary temozolamide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 14: 1715-1721

Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, Lerche H, Perucca E, Sills GJ, White HS. Antiepileptic treatment: Does mechanism of action matter? *Epilepsy & Behaviour*. 21 (2011) 331-341

Chaichana KL, Parker SL, Olivi A et al. 2009. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *J Neurosurg* 111 (2), 282-292

Chalifoux R, Elisevich K (1996) Effect of ionizing radiation on partial seizures attributable to malignant cerebral tumours. *Stereotact Funct Neurosurg* 67: 169-82

Chang EF, Potts MB, Keeles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al.: Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 108: 227-235, 2008

Devinsky O (1999). Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 340:1565-1570

Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low grade gliomas. *J Neurosurg* 115:2240-244, 2011

Englot DJ, Berger HSJ, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery* 2012 Apr; 70(4):921-8

Faustmann PM, Haase CG, Romberg S, Hinkerohe D, Szlachta D, Smikalla D, Krause D, Fermietzel R. 2003. Microglial activation influences dye coupling and Cx43 expression of the astrocytic network. *Glia* 2003; 42:101-108

Ficker DM. Sudden Unexplained Death and Injury in Epilepsy. *Epilepsia*, 41(Suppl 2): S7-S12, 2000

Frenay MP, Fontaine D, Vandebos F, Lebrun C. First line nitrosurea based chemotherapy in symptomatic non-resectable supratentorial pure low-grade astrocytomas. *Eur.J.Neurol.* 12,685-690 (2005)

French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1261-73

Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol.* 2010 Aug; 5(3): 209-17.

Gilioli I, Vignoli A, Visani E, Casazza M, Canafoglia L, Chiesa V, Gardella E, La Briola F, Panzica F, Avanzini G, Ganevini MP, Franceschetti S, Binelli S. Focal Eppilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: Classification of drug resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 53(4):733-740, 2012

Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossmann SA, Cairncross JG. Practice Parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of neurology. *Neurology* May 23, 2000 vol. 54 no. 10:1886-1893

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006 Jul; 47(7): 1094-120

Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Coco LF, Nervi C, Pelicci PG, Heinzel T. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *The EMBO Journal* (2001) 20, 6969 - 6978

Haghikia A, Ladage K, Hinkerobe D, Vollmar P, Heupel K, Dermietzel R, Faustmann. Implications of antiinflammatory properties of the anticonvulsant drug levetiracetam in astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*. Volume 86, issue 8, pages 1781-1788, June 2008

Hansen CP, Sidenius P, Gyllenborg J, Ulldal P, Erdal J, Hansen LK. Epilepsy treatment by vagus nerve stimulation. *Ugeskr Læger* 2010;172(45):3110-14

Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):212-5

Jaeckle KA, Ballmaan K, Furth A, Buckner JC. Correlation of Enzyme-Inducing Anticonvulsant Use with Outcome of Patients with Glioblastoma. *Neurology* 2009; 73(15): 1207-1213

Johannessen LC, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2012 Jan; 10(1): 119-40

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D (2005) Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 7: S1-S64

Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol* (2011) 67:489-501

Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumors. Cochrane Summeries. August 10, 2011

Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas—incidence, pathogenesis, surgical management and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010; 35: 81-111

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg, AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definitions of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* Volume 51, Issue 6 pages 1069-1077, June 2010

Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, Black P, Kesari S, Drappatz J, Golby AJ, Wells WM, Warfield SK, Kikinis R, Bromfiels EB. Morphological Characteristics of Brain Tumors Causing Seizures. *Arch Neurol.* 2010 March; 67(3): 336-342

Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JWAS, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: Multivariate analysis of a longterm, prospective, population-based cohort. *Annals of Neurology* Volume 49, Issue 3, pages 336-344, 1 March 2001

Liigant A, Haldre S, Oun A, Linnamägi U, Saar A, Asser T, Kaasik AE. Seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol.* 2001; 45(1):46-51

Lüders HO (2001) Clinical evidence for secondary epileptogenesis. *Int Rev Neurobiol* 45: 469-80

Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(7):634-638

Matschke J, Tsokos M. Sudden unexpected death due to undiagnosed glioblastoma: a report of three cases and review of the literature. *Int J Legal Med.* 2005 Sep; 119(5): 280-4. Epub 2005 Apr 27

Markus HJ, Carpenter KL, Price SJ, Hutchinson PJ. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol.* 2010 Mar; 97(1):11-23

Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277-82

Moots PL, Masciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol.* 1995;52(7):717-724

Nakken KO, Henriksen O, Røste GK et al. Vagal nerve stimulation – The Norwegian experience. *Seizure* 2003; 12: 37-41

Nakken KO, Taubøll E. Farmakoresistent epileps. Oversiktsartikkel. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2009; 129: 1986-9

Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy *Epilepsia* Volume 53, Issue 2, pages 227-233, February 2012

Pace A, Vidiri A, Galie E et al. Temozolamide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann. Oncol.* 14, 1722-1726 (2003)

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2003 Jun; 2(6): 347-56

Perucca E. (1998) Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? *CNS Drugs* 10:171-179

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptics. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Volume 61, Issue 3, pages 246-255, March 2006

Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG. Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant. September 28, 2001 *The Journal of Biochemical Chemistry*, 276, 36734-36741

Radwa AB, Badawy, Anthony S, Harvey, Richard AL, Macdonell. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy. Part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, Volume 16, Issue 3, March 2009, Pages 355-365

Radwa AB, Badawy, Anthony S, Harvey, Richard AL, Macdonell. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy. Part 2. *Journal of Clinical Neuroscience*, Volume 16, Issue 4, April 2009, Pages 485-500

Raymond E, Fabbro M, Boige V, Rixe O, Frenay M, Vassal G, Faivre S, Sicard E, Germa C, Rodier JM, Vernillet L, Armand JP. Multicentre phase II study and pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapy-naïve patients with glioblastoma. *Ann Oncol*, 2003, 14:603-614

Rogers LR, Morris HH, Lupica K (1993) Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 43: 1599-601

Rossi GF, Scerrati M, Roselli R (1985) Epileptogenic cerebral low grade tumors: effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. *Appl Neurophysiol* 48: 127-32
Schaller B, Rüegg SJ. Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology and Its Implications for Treatment Revisited. Invited Review. *Epilepsia*, 44(9): 1223-1232, 2003

Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. *Neurology* 1998 Nov; 51(5): 1256-62

Schaller B, Rüegg SJ. Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology and its Implications for Treatment Revisited. *Epilepsia*, 44(9): 1223-1232, 2003

Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurgical Review* 2009, Volume 32, Number 3, Pages 275-285

Sherman JH, Moldovan K, Kwang Yeoh H, Starke RM, Poration N, Shaffrey ME, Schiff D. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *Journal of Neurosurgery*, Jun 2011 / Vol. 114 / No. 6 : Pages 1617-1621

Sirven JL, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004 Dec; 79(12): 1489-94

Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN et al (2002). Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 125: 22-31

Sisodiya S. Drug resistance in epilepsy: not futile, but complex. *The Lancet Neurology* Vol 2 June 2003

Sisodiya SM. Genetics of drug resistance in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2005; 5: 307-11

Sofietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W. Guidelines on management of lowgrade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1124-1133

Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ (2001) Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 42:357-362

Thom M. 14 - Brain Tumors and Epileptic Seizures. CP Panayiotopoulos(ed), *Atlas of Epilepsies*, DOI 10.1007/978-1-84882-128-6_14 2010

Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing

seizures in people with brain tumors, Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, issue 2. Art. No.: CD004442424. DOI:10.1002/14651858.CD004424.pub2.

You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*, Vol. 21, 3: 153-159, 2012

Yuen T, O'Brien TJ, P. Morokoff AP. 12 – Epilepsy associated with brain tumors. *Brain Tumors (Third Edition)* Pages 237- 248. 2011

Usery JB, Michael LM. A Prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures. *J Neurooncol.* 2010 Sep, 99(2): 251-60

Van Breemen MSM, Rijsman RM, Taphoorn MJB, Walchenbach r, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* (2009) 256: 1519-1526

Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):421-430

Van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Seizure control in brain tumors. Chapter 26. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 104 (3rd series) Neuro-oncology. 2012

Van Nifterik KA, Van den Berg J, Slotman BJ, Lafleur MVM, Sminia P, Stalpers LJA. Valproic acid sensitizes human glioma cells for temozolamide and gamma radiation. *Journal of Neuro-Oncology* Volume 1 / 1983 - Volume 108 / 2012

Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating seizures in patients with brain tumors: Drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents. *Semin Oncol* 2003 Dec; 30 (6 Suppl 19): 49-52

Vecht CJ, Wilms EB. Seizures in low- and high grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 May; 10(5):663-9

Villemeure JG, de Tribolet N. Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Curr Opin Neurol* 1996 Dec; 9(6): 424-8

Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, Mason A, Golder S, O'Meara S, Sculper M, Drummond M, Forbes C. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Apr; 9(15): 1-157, iii-iv

11 Neurorehabilitering

Formålet med rehabilitering er at opnå og vedligeholde bedst mulig funktionsevne med henblik på at øge patientens livskvalitet, uafhængighed og selvbestemmelse. Det er vigtigt at påbegynde indsatsen så tidligt i forløbet som muligt. Der skal derfor foreligge en initial vurdering, som gentages i behandlingsforløbet efter behov, og som danner grundlag for, hvilke indsatser der bør iværksættes. Disse fastlægges i en tværfaglig plan for den enkelte patient. De generelle indsatser beskrives i Sundhedsstyrelsens Forløbsprogram for Rehabilitering og Palliation i forbindelse med Kræft (2012).

Patienter med kræft i hjernen og følger efter operation har ofte funktionsevnededsættelser, som omfatter såvel funktionsevne som problemområder af fysisk, psykisk, social og eksistentiel karakter. Rehabiliteringsindsatsen bør inkludere disse aspekter og specifikt rettes mod bevægelsesfunktion (gang, arm- og håndfunktion), mentale funktioner (sprog, hukommelse, opmærksomhed, overordnede kognitive funktioner, følelsesfunktioner, adfærd og perception), kropsfunktioner (dysfagi, blære-tarmfunktioner, udholdenhed og cirkulation), sansefunktioner (syn, hørelse, lugt, smag, berørings- og stillingssans, smerter samt vestibulære funktioner) og daglige aktiviteter og deltagelse (omsorg for sig selv, daglig livsførelse, mobilitet, køreevne, kommunikation, læring og anvendelse af viden, uddannelse, beskæftigelse, sociale relationer samt fritidsliv). En vigtig forudsætning for at opnå gode resultater i rehabiliteringen er et multidisciplinært teamsamarbejde om den enkelte patient (SST, MTV, 2011).

Patienter, der er opereret for højgradsgliomer, synes at profitere af en specialiseret, tværfaglig neurorehabiliteringsindsats i samme grad som patienter med traumatisk hjerneskade eller apopleksi (O'Dell 1998, Greenberg 2006). Der foreligger imidlertid kun få og retrospektive undersøgelser med meget små patientgrupper (Catt 2008, Gabanelli 2005, Garrad 2004, Huang 2001, Marciniak 2001). Indtil der foreligger en større styrke af evidens, må rehabiliteringsindsatsen baseres på et samlet skøn over patientens præmorbid funktionsniveau, funktionsniveauet postoperativt, langtidsprognosen og familiens ressourcer og forståelse for sygdommen (Catt 2008, Davies 2003, 2005).

De fleste patienter vil umiddelbart efter operationen have behov for vurdering af deres rehabiliteringsbehov. Allerede præoperativt kan et eventuelt forventet rehabiliteringsbehov hos en del patienter

ter med fordel vurderes og en foreløbig plan for den postoperative indsats drøftes med patienten og de pårørende. Når den postoperative stabilisering og initiale rehabilitering muliggør videre tiltag med udgangspunkt i patientens eget hjem, vil dette erfaringsmæssigt foretrækkes af patient og pårørende. Der forestår ofte videre onkologiske ambulante behandlingstilbud, hvorunder fornyet behovsvurdering af rehabiliteringspotentialer kan forekomme.

Vurdering af kognitiv dysfunktion er ligeledes vigtig. Kognitiv dysfunktion kan skyldes selve tumoren, men også være relateret til symptomatisk epilepsi, smerter og behandlingen herfor, psykologiske krisereaktioner såvel som følger af den onkologiske behandling. Kognitiv dysfunktion har stor betydning for patientens livskvalitet, og i et randomiseret studie har man påvist positiv effekt af kognitiv rehabilitering over for kognitive gener og mental træthed (EFNS 2010, Gehring 2009).

Der kan således i en årrække være behov for jævnlig revurdering af rehabiliteringsbehovet, som erfaringsmæssigt ændrer sig over tid.

Den specialiserede neurorehabilitering varetages af et tværfagligt team, der som regel involverer læger, sygeplejersker, fysioterapeuter, ergoterapeuter, en talepædagog, en neuropsykolog, en socialrådgiver og en psykolog (Gabanelli 2005, Archibald 1994). Indsatsen bør organiseres i et tæt koordineret interdisciplinært samarbejde med inkludering af relevante faggrupper på relevante tidspunkter. Vurdering og planlægning af den specialiserede genoptræning bør foregå i umiddelbar forlængelse af den primære diagnostik og operation. De fleste patienter skønnes initialt at profitere af specialiseret neurorehabilitering under indlæggelse. Nogle patienter med komplekse problemstillinger vil have behov for et længerevarende, intensivt neurorehabiliteringsforløb under indlæggelse i en specialiseret neurorehabiliteringsenhed. Det er en neurologisk specialopgave at varetage vurdering og justering af genoptræningsplaner.

Uanset effekten af den initiale neurorehabiliteringsindsats vil der senere i forløbet ofte være behov for vedligeholdende træning, hjælpemidler og boligændringer varetaget i kommunalt regi. For at sikre det tværsektorielle samarbejde inddrages egen læge, den kommunale fysioterapi og ergoterapi samt den kommunale hjemmepleje i udskrivningsforløbet. Ved udskrivelsen udarbejdes der en genoptræningsplan, der indeholder beskrivelse af patientens habituelle og aktuelle funktionsevne, inklusive mentale og sproglige funktionsområder, til at danne grundlag for kommunens videre planlægning af

rehabiliteringsindsatsen. Rehabiliteringsindsatsen planlægges og prioriteres altid i tæt samarbejde og forståelse med patienten og de pårørende.

Ofte er de sociale konsekvenser af sygdommen dramatiske. Der bør derfor tidligt i forløbet etableres kontakt til en socialrådgiver med henblik på støtte og rådgivning i forbindelse med ændret tilknytning til arbejdsmarkedet, sygemelding, pensionsansøgning, ansøgning om udbetaling af privat sygeforsikring, spørgsmål vedrørende forsikring i forbindelse med kritisk sygdom, boligændringer og eventuelt boligskitte.

11.1.1 Anbefaling

- Det er en neurologisk specialopgave at sikre kontinuerlig behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner.
- Det anbefales, at alle patienter vurderes forud for og umiddelbart efter operation med henblik på tidligt indsættende postoperativ specialiseret neurorehabilitering under indlæggelse.
- Det anbefales, at alle patienter vurderes tværfagligt inden udskrivelse fra neurologisk afdeling med henblik på behov for videre specialiseret genoptræning eller almen genoptræning i kommunalt regi.
- Det anbefales, at alle patienter og pårørende inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen under hensyntagen til, at patienter med hjernekræft ofte har behov for en særlig indsats for at identificere og sikre deres behov.
- Det anbefales, at der tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med egen læge, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb.

11.2 Neuropalliation

Palliation har til formål at lindre patientens symptomer og de problemer af både fysisk, psykisk, social og eksistentiel art, der for både patienten og de pårørende er forbundet med livstruende sygdom, med henblik på at fremme livskvaliteten igennem hele patientforløbet (SST, 2012). Den palliative indsats bør således ved behov indsættes tidligt i sygdomsforløbet og integreres med rehabiliteringsind-

satsen (Hjortbak 2011, SST 2012). Indsatsen koncentrerer sig om de fysiske tab og et oftest uopretteligt tab af erhvervsevne og social status i forhold til familie, venner og tidligere arbejdskolleger.

Den specifikke palliative indsats i forbindelse med kræft i hjernen målrettes de varierende grader af kognitive forstyrrelser, personlighedsforstyrrelser, den patologiske træthed og det kontinuum, der forekommer, fra normale reaktioner som tristhed over tilpasnings- og belastningsreaktioner til depression, terminalt delir og varierende grader af panikangst. Den af patient og pårørende oplevede livskvalitet synes at være afhængig af tumorlokaliseringen. Tumorlokalisering i højre hemisfære synes at medføre ringere livskvalitet end tumorlokalisering i venstre hemisfære (Salo 2002).

Specifikke symptomer som epileptiske anfald og hovedpine er omtalt i tidligere afsnit. Epilepsi kan i sig selv være meget angstprovokerende, især når anfaldskontrollen er vanskelig. Den palliative indsats over for den behandlingsrefraktære epilepsi består først og fremmest af information, rådgivning og undervisning af patienter og de pårørende ledsaget af hyppig kontrol og optimering af den medikamentelle behandling på en neurologisk afdeling.

Prednisolonbehandling af peritumoralt ødem og forhøjet intrakranielt tryk kan i palliativ henseende lette både epilepsi, fokale neurologiske deficit, kognitive deficit og hovedpine (se afsnit 9 & 10).

Hurtig træthedsfølelse er et dominerende symptom hos en stor del af patienterne med hjernekræft og det mest betydende symptom i forhold til patienternes oplevelse af livskvalitet (Wen 2006, Brown 2006, Struik 2009).

Betydende depression forekommer hos ca. hver tredje patient, især hos patienter med invaliderende fysiske handicap (Litofsky 2009, Mainio 2005, 2006, 2011, Pelletier 2002). Der er hyppigt tale om et symptomkompleks bestående af egentlige depressive symptomer, kognitive og affektive forstyrrelser som direkte følge af tumoren, hjernekirurgi og strålebehandling, bivirkninger af steroidbehandlingen og eventuelle antiepileptika samt krisereaktion udløst af erkendelsen af den meget alvorlige somatiske sygdom. Der vil i rehabiliteringsfasen derfor ofte være behov for psykologisk bistand til patienten og de pårørende til støtte og rådgivning i relation til den dystre prognose, de varige fysiske og mentale funktionstab og ikke mindst personlighedsændringerne.

Kognitive forstyrrelser spiller sammen med hurtig udtrætning og depression en afgørende rolle for oplevelsen af livskvalitet (Catt 2008). Der er ikke nogen guldstandard for, hvordan symptomerne afhjælpes. Der er imidlertid næppe tvivl om, at tidlig tværfaglig indsats og samtidig støtte og rådgivning til patient og pårørende er afgørende.

11.2.1 Anbefaling

- Det anbefales, at den pallierende indsats forløber integreret med rehabiliteringsindsatsen.
- Det anbefales, at patienter og pårørende informeres om den forventede øgede trættelighed, der dels skyldes kræftsygdommen samt operations- og strålefølger, dels den medikamentelle behandling med antiepileptika, eventuelle antidepressiva og kemoterapeutika.
- Det anbefales, at der samtidig med tidligt indsættende neurorehabilitering informeres, støttes og rådgives i forhold til de begrænsninger, som de kognitive forstyrrelser måtte medføre.

Referencer

Archibald YM, Lunn D, Ruttan LA, Macdonald DR, Del Maestro RF, Barr HW, Pexman JH, Fischer BJ, Gaspar LE, Cairncross JG. Cognitive functioning in long-term survivors of high-grade glioma. *J Neurosurg.* 1994; 80(2): 247-53.

Brown PD, Ballman KV, Rummans TA et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2006; 76: 283-91.

Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Psychosocial and supportive-care needs in high-grade glioma. *Lancet Oncol* 2008; 9: 884-91.

Davies E, Clarke C. Views of bereaved relatives about quality of survival after radiotherapy for malignant cerebral glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(4): 555-561.

Davies E, Clarke C. Two year survival after malignant cerebral glioma: patient and relative reports of handicap, psychiatric symptoms and rehabilitation. *Disabil Rehabil.* 2003; 25(6):259-266

EFNS Guidelines. Soffetti R, Baumert BG, Bello L et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1124-1133.

Gabanelli P. A rehabilitative approach to the patient with brain cancer. *Neurol Sci*. 2005; 26 suppl 1:S51-52.

Garrad P, Fahrham C, Thompson AJ, Playford ED. Rehabilitation of the cancer patient: experience in a neurological unit. *Neurorehab Neural Repair* 2004; 18: 76-79.

Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM et al. Cognitive Rehabilitation in Patients With Gliomas: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3712-3722.

Greenberg E, Treger I, Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006; 85(7): 568-73.

Hjortbak BR et al. Udfordringer til rehabilitering i Danmark. Rehabiliteringsforum Danmark, 2011.

Huang ME, Wartella JE, Kreutzer JS. Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001; 82(11): 1540-6.

Litofsky NS, Rosnick AG. The relationships between depression and brain tumors. *J Neurooncol* 2009; 94: 153-61.

Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study. *J Neurosurg*. 2005; 103(5): 841-7

Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Gender difference in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 194-9.

Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J Räsänen P. Depression in relation to anxiety, obsessionality and phobia among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 1-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 2011; 113(8) : 649-53.

Marciniak C M et al. Functional outcomes of persons with brain tumors after inpatient rehabilitation, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Volume 82, Issue 4, April 2001, pp. 457-463.

O'Dell M W et al, Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Volume 79, Issue 12, December 1998, pp. 1530 –1534.

Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol* 2002; 57: 41-9.

Salo J, Niemelä A, Joukamaa M, Koivukangas J. Effect of tumor laterality on patients perceived quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(3): 373-7.

Struik K, Klein M, Heimanns JJ et al. Fatigue in low-grade glioma. *J Neurooncol* 2009; 92 (1): 73-8.

Sundhedsstyrelsen, Forløbsprogram for rehabilitering af voksne med erhvervet hjerneskade, 2011

Sundhedsstyrelsen, Hjerneskaderehabilitering – en medicinsk teknologivurdering, 2011

Sundhedsstyrelsen, Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft, 2012

Sundhedsstyrelsens vejledning om vurdering af helbredskrav til førere af motorkøretøjer. Vejledning nr. 9606 af 12.12.2011 <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=139546>

Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Dogerty L. Medical management of patients with brain tumors. *J NeuroOnc* Volume 80, Number 3/December, 2006.

12 Kørekort

12.1 Baggrund

Sundhedsstyrelsens vejledning om vurdering af helbreds krav til førere af motorkøretøjer.

VEJ nr 9606 af 12/12/2011. Vejledningen knytter sig til § 20, stk. 3 i bekendtgørelse om kørekort¹⁾, § 10, stk. 2, § 56, stk. 2 og § 57, stk. 4 i cirkulære om kørekort²⁾, § 214, stk. 2 i sundhedsloven³⁾ og § 44 i lov om autorisation og om sundhedsfaglig virksomhed⁴⁾.

12.2 Lægens pligt

I lov om autorisation af sundhedspersoner og om sundhedsfaglig virksomhed (nr. 451 af 22. maj 2006) står der: § 44: Kommer en læge i sin virksomhed til kundskab om, at en person lider af sådanne sygdomme eller mangler i fysisk eller sjælelig henseende, at personen i betragtning af de forhold, hvorunder denne lever eller arbejder, udsætter andres liv eller helbred for nærliggende fare, er lægen forpligtet til at søge faren afbødet ved henvendelse til vedkommende selv eller om fornødent ved anmeldelse til pågældende embedslæge eller Sundhedsstyrelsen.

12.3 Lægens handlepligt

Hvis lægen er overbevist om, at patienten er indstillet på at efterkomme det lægelige kørselsforbud, skal lægen ikke foretage sig yderligere. Kørselsforbuddet skal journalføres. Der gælder ikke en øvre tidsgrænse for, hvor længe en patient kan være underlagt et lægeligt kørselsforbud.

Hvis lægen vurderer, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, skal lægen anmelde det til Embedslægeinstitutionen.

Autorisationslovens § 44 giver ikke lægen mulighed for uden patientens samtykke at videregive helbredsoplysninger til andre end Sundhedsstyrelsen (embedslægerne).

12.4 Kørekortkategorier

Gældende kørekortkategorier og grupper:

Gruppe 1:

- A Motorcykel
- B Personbil
- BE Påhængsvogn til personbil
- TM Traktor og motorredskab

Gruppe 2:

- C Lastvogn
 - D Stor personbil (bus)
 - CE/DE Påhængsvogn til lastbil og bus
- Udvidelser:
- Ret til erhvervsmæssig persontransport: erhverv B (Taxa) og erhverv D (Bus)
- (godkendelse som kørelærer).

12.5 Vilkår

Kommunerne og politiet behandler ansøgninger om kørekort, herunder tager stilling til eventuelle vilkår i kørekortet jf. Justitsministeriets kørekortbekendtgørelse om kørekort⁶⁾.

12.6 Kørselsforbud

Forbuddet omfatter den periode, som en læge har vurderet, at patienten ikke kan føre motorkøretøj i på betryggende måde på grund sit helbred. Lægen skal altid informere patienten, hvis hans/hendes helbred udgør en fare ved motorkørsel, så patienten er klar over sin situation. Lægen skal fortælle patienten, at han/hun skal indstille sin motorkørsel.

12.7 Vurdering af føreregnethed

Patienter med intrakranielle gliomer har ofte både kognitive og fysiske symptomer. Som det fremgår af kapitel 10, har en stor andel af patienterne også en epileptisk anfaldssygdom, der yderligere kan forværre de kognitive symptomer.

Det neuroonkologiske team skal derfor kontinuerligt vurdere samtlige krav til den enkelte patients føreregnethed.

De fysiske og kognitive symptomer skal vurderes ved vores objektive undersøgelse med særlig vægt på motoriske symptomer, synsevne samt opmærksomheds- og koncentrationsevne og evne til problemløsning.

De kognitive symptomer kræver, at vi ved den objektive neurologiske undersøgelse samtidig udfører kognitive test, for at sikre, at vi rettidigt diagnosticerer betydende udtrætnings- og opmærksomhedsproblemer samt svigtende forståelse for og evne til besvarelse af komplekse opgaver. Ved behov kan vi anbefale praktisk køreprøve.

For gruppe 2-kategorierne nedlægges varigt kørselsforbud ved højgradsgliomer og ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi.

For gruppe 1 kategorierne nedlægges 12 måneders kørselsforbud ved nydiagnosticeret epilepsi. Mindst de seneste seks måneder skal være med anfaldforebyggende behandling. Motorkørsel kan genoptages herefter under forudsætning af, at der ikke har været epileptiske anfald i perioden, og at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer.

Ved recidivanfald nedlægges seks måneders kørselsforbud. Motorkørsel kan genoptages herefter under forudsætning af, at der ikke har været epileptiske anfald i perioden, og at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer.

12.7.1 Anbefaling

For gruppe 2-kategorierne anbefales:

- Varigt kørselsforbud ved højgradsgliomer og ved lavgradsgliomer med samtidig nyddiagnosticeret epilepsi.

For gruppe 1-kategorierne anbefales:

- Kontinuerlig vurdering af føreregnetthed i forhold til motoriske og kognitive symptomer og eventuel epileptisk anfaldssygdom.
- Ved behov anbefales praktisk køreprøve.
- 12 måneders kørselsforbud ved nyddiagnosticeret epilepsi. Mindst de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetthed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer.
- Seks måneders kørselsforbud ved recidivanfald. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetthed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer.
- Påbud om kørselsforbud skal journalføres.
- Hvis det vurderes, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, informeres patienten om, at der foretages anmeldelse til Embedslægeinstitutionen.

Reference

Sundhedsstyrelsens vejledning om vurdering af helbredskrav til førere af motorkøretøjer VEJ nr 9606 af 12/12/2011

13 Kontrolforløb

Der foreligger meget sparsom videnskabelig litteratur om opfølgning/kontrol af patienter, der er behandlet for gliom (Davies 1997, ESMO 2005, NICE 2006). Kontrol kan have flere formål:

- at kontrollere, om der er opstået komplikationer i forbindelse med behandlingen
- at sikre/følge op på information af patient og pårørende
- at følge sygdommens udvikling
- at opspore tidlige tegn på recidiv
- at kontrollere, om den givne behandling har haft den tilsigtede virkning
- at kontrollere og evt. justere den understøttende behandling (steroid, antiepileptika, analgetika, antiemetika)
- at vurdere mulighederne for yderligere behandling
- at understøtte patient og familie psykosocialt
- at hjælpe med at planlægge den terminale fase.

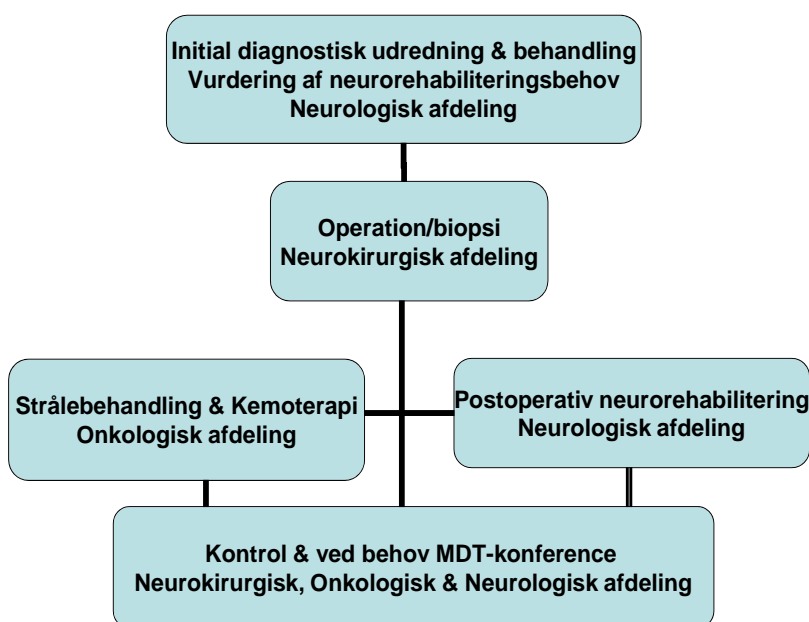
I planlægningen af kontrol skal man gøre sig tre ting klart: 1) at recidiv hyppigst konstateres ved forværring af symptomer, 2) at hos asymptomatiske patienter konstateres det ved billeddiagnostik og ikke ved klinisk undersøgelse, og 3) at billeddiagnostiske forandringer er svære at tolke, f.eks. er det vanskeligt at differentiere tumorrecidiv fra sequelae efter en operation eller strålebehandling (Galanis 2000, deWit 2004, Warmuth-Metz 2003). Der findes ingen undersøgelser, hvor man har analyseret, hvilken betydning det har, at "recidiv"-gliom opdages tidligt, dvs. inden der har udviklet sig symptomer. Man må imidlertid antage, at tidlig diagnostik og behandling vil forbedre prognosen.

I evalueringen af patienter kan man anvende forskellige *rating scales*, hvoraf de fleste ikke er særligt egnede til netop denne type patienter, fordi de ikke tager hensyn til de funktionsforstyrrelser, som skyldes neurologiske udfald som følge af sygdommens placering i hjernen. Her skal kort nævnes Karnofsky, WHO/ECOG, som er kliniske skalaer, og de såkaldt MacDonald-kriterier for behandlingsrespons, som baseres overvejende på billeddiagnostik og steroidbehandling (Christiansen 2007, Mac-

Donald 1979, 1990), samt RANO-kriterierne, som omfatter MR-skanningsbeskrivelse af de patologiske forandringer, deres anatomiske lokalisation og størrelse (Wen 2010).

Billeddiagnostisk anbefales MR-skanning efter de retningslinjer, som er angivet i neuroradiologiafsnittet (afsnit 4). Der er ikke klare og entydige retningslinjer for, hvordan man beskriver, herunder måler udbredelsen af tumorforandringer (Shah 2006). Tumormål angives efter RANO-kriterier med to ortogonale udmålinger (Wen 2010).

Et standardpatientforløb for en patient, hvor man har begrundet mistanke om glioma cerebri, omfatter initial diagnostisk udredning, symptomatisk behandling og vurdering af neurorehabiliteringsbehov på en neurologisk afdeling på hovedfunktionsniveau og herfra viderehenvisning til en regional neurokirurgisk afdeling med henblik på intervention (operation/biopsi). Når den endelige histologiske diagnose foreligger, vil patienten efterfølgende få et supplerende onkologisk behandlingsforløb og/eller et rehabiliterende og pallierende forløb på en lokal neurologisk afdeling. Afhængig af den histologiske diagnose planlægges det postoperative behandlings- og kontrolforløb (Figur 1).



Figur 1. Flowchart for patientforløbet ved glioma cerebri.

Kontrollen varetages af et multidisciplinært team, der er karakteriseret ved et tæt formaliseret samarbejde mellem de højt specialiserede neurokirurgiske og onkologiske funktioner og de neurologiske afdelinger, hvor patienten oftest har et livslangt forløb. Kontrollen varetages i henhold til de samarbejdsaftaler, som foreligger i den enkelte region, med intervaller som beskrevet i de kliniske retningslinjer, individuelt tilpasset den enkelte patient.

Patienterne vil således kunne have kontrolforløb på mere end én afdeling samtidig og bør sikres forløbskoordination i henhold til regionale samarbejdsaftaler mellem:

- 1) Afdelinger med højt specialiseret funktion, hvor kontrollen varetages af den neurokirurg/onkolog, der kan tage den nødvendige behandlingsmæssige konsekvens af en given observation.
- 2) Neurologiske afdelinger på hovedfunktionsniveau, hvor patienterne kan rehabiliteres, pallieres og modtage understøttende behandling i bred forstand, enten ambulant eller under indlæggelse.

I tilfælde, hvor der ikke er givet onkologisk behandling (strålebehandling/kemoterapi), kan kontrollen foregå hos en neurokirurg/neurolog. Der bør foreligge aftaler om, hvornår i forløbet kontrollen varetages af henholdsvis en neurolog, en neurokirurg og en onkolog, da formålene med kontrol er forskellige. Den behandlende afdeling har løbende samtaler med patient og pårørende om:

- diagnose, stadie og eventuelt prognose
- behandlingsmuligheder, rehabilitering og palliation
- informeret samtykke til behandling eller viderehenvielse.

Før operation informerer neurokirurgen patient og pårørende om indgrebets karakter og risiko, forventede fund og muligheder for fjernelse af svulsten. Især risikoen for neurologiske udfald skal nævnes. Endvidere informeres der om eventuelt behov for postoperativ neurorehabilitering.

Når patologisvar og postoperativ MR-skanning foreligger, informerer den behandlende neurokirurgiske afdeling om resultatet. Det videre behandlingstilbud og prognosen diskuteres i relation til patienten.

tens almene tilstand, og hvis relevant medgives tid til indledende samtale på onkologisk afdeling. Ved den indledende samtale på onkologisk afdeling gives der udførlig mundtlig og skriftlig information om detaljerne i behandlingen og dens bivirkninger, og der aftales tidspunkt for første behandling.

Når den onkologiske behandling er slut, har onkologen en samtale med patienten og de pårørende om forløbet af behandlingen, den aktuelle status og planen for kontrol i efterforløbet.

Sideløbende med forløbet på onkologisk afdeling har patienterne oftest et parallelt forløb på neurologisk afdeling, hvilket oftest vil være livslangt, hvor den behandlingsansvarlige neurolog løbende har samtaler med patient og pårørende om grundsygdom, følgetilstande, neurorehabiliteringsindsats og palliative tiltag. Individuelt tilpasset den enkelte patient kan der også fortløbende være behov for onkologisk eller neurokirurgisk kontrol. Kontrolforløbet kan evt. koordineres via MDT-konferencer.

I det følgende beskrives tidspunkter, hvor en standardpatient skal kontrolleres klinisk og/eller billeddiagnostisk. Kontrolforløbet bør imidlertid altid individuelt tilpasses den enkelte patient.

Patienter med grad 1- + grad 2-gliomer (primærbehandlingen):

- Klinisk (efter få dage): histologisamtale og evt. suturfjernelse.
- Hvis der er indikation for primær onkologisk efterbehandling, kontrolleres som for grad 3-gliom.
- Kontrol-MR-skanning tre måneder efter operation + klinisk kontrol.
- Kontrol-MR-skanning et år efter operation + klinisk kontrol. Hyppigere ved prognostisk ugunstige faktorer (se appendix 19) eller ændring af symptomer.
- Efterfølgende kontrol afhænger af resultatet af ovennævnte MR-skanning; hvis der ikke er nogen vækst, foretages der nye skanninger med 1-2 års mellemrum, ved vækst tages der stilling til tidligere MR-skanning og/eller PET med FDG eller biopsi/operation.

Patienter med grad 3- og grad 4-gliomer (primærbehandlingen):

- Tidlig postoperativ MR-skanning (< 72 timer).
- Klinisk (efter få dage): histologisamtale og evt. suturfjernelse.

- Indledende samtale på onkologisk afdeling.
- Responsevurderings-MR-skanning under kemoterapiforløb (hver 2.-3. måned).
- Kontrol MR-skanning + klinisk kontrol tre måneder efter afsluttet strålebehandling eller kemoterapi.
- MR-skanning og klinisk kontrol med 3-6 måneders mellemrum. Kontrol-MR-skanning udføres kun, hvis der er behandlingsmæssige konsekvenser.

Patienter, der er opereret for recidiv:

- Tidlig postoperativ MR-skanning (< 72 timer).
- Klinisk kontrol + suturfjernelse + information om histologi.
- Evt. onkologisk behandling.
- Yderligere kontrol afhænger af valg af behandling.

Postoperativ MR-skanning udføres og vurderes via den neurokirurgiske afdeling. I forløbet vil det i reglen være den specialafdeling, som bestiller MR-skanningen, der også informerer patienten om svar og om behandlingsmæssige konsekvenser.

I de fleste tilfælde vil patienten få foretaget kontrol-MR-skanning tre måneder efter afsluttet stråleterapi/kemoterapi umiddelbart efterfulgt af lægelig klinisk kontrol og information. Herefter foretages der MR-skanning og klinisk lægekontrol hver 3.-6. måned hos en onkolog, neurokirurg og/eller neurolog i henhold til interne samarbejdsaftaler for forløbskoordination inkl. MDT-konferencer i de enkelte regioner.

I alle tilfælde tilbydes patienterne *livsvarig* klinisk kontrol. Alle patienter med højgradsgliomer bør have et åbent forløb på den lokale neurologiske afdeling og kan frit henvises på mistanke om sygdomsprogression eller recidiv. Patienterne kan ved behov henvende sig akut uden forudgående henvisning. De fleste recidiver opdages dog i forbindelse med de planlagte kontrol-MR-skanninger.

13.1.1 Anbefaling

- Alle patienter med gliom tilbydes livsvarig neuroonkologisk kontrol.
- Der etableres åbent forløb på neurologisk afdeling for alle patienter med højgradsgliomer.
- Der udføres altid tidlig postoperativ kontrol-MR-skanning (< 72 timer) for alle patienter med højgradsgliomer.
- Der foretages klinisk kontrol med histologisvar.
- Efterfølgende individuel kontrol afhængig af gliomgrad, symptomatologi og behandling.
- Kontrollen varetages af et multidisciplinært neuroonkologisk team (neurolog, neurokirurg og onkolog).
- Forløbskoordinationen fastlægges i regionale samarbejdsaftaler og suppleres ved behov med MDT-konference mellem de relevante parter på det pågældende tidspunkt i forløbet.

Referencer

Christiansen H, Kosteljanetz M. Anvendelse af ratings scales hos voksne patienter med hjernetumorer.

Ugeskr Læger 169:586-90,2007

de Wit MCY, de Briun HG, Eijkenboom W, Sillevius Smitt PAE, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. Neurology 63:535-37, 2004

Davies E, Hopkins A. Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Brit J Neurosurg 11(4):318-30,1997

ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma. Ann Oncol (Suppl 1): i64-65, 2005

Galanis E, Buckner JC, Novotny P, Morton RF, McGinnis WL; Dinapoli R, Schomberg P, O'Fallon JR. Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptoms status in follow-up assessment of patients with high-grade gliomas. J Neurosurg 93:201-7, 2000

Guidance of Cancer Services: Improving outcomes for people with brain and other CNS tumours. The manual. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2006

Macdonald DR et al., Response Criteria for Phase II Studies of Supratentorial Malignant Glioma, Journal of Clinical Oncology, Vol 8, No 7, 1277-1280, 1990.

MacDonald WF, Levin VA, Wilson CB. Evaluation of malignant glioma patients during the postirradiation period. J Neurosurg 50:624-28, 1979

Shah GV, Kesari S, Xu R, Batchelor TT, O'Neill AM, Hochberg FH, Levy B, Bradshaw J, Wen PY. Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade gliomas. Neuro-Oncology 8:38-46,2006

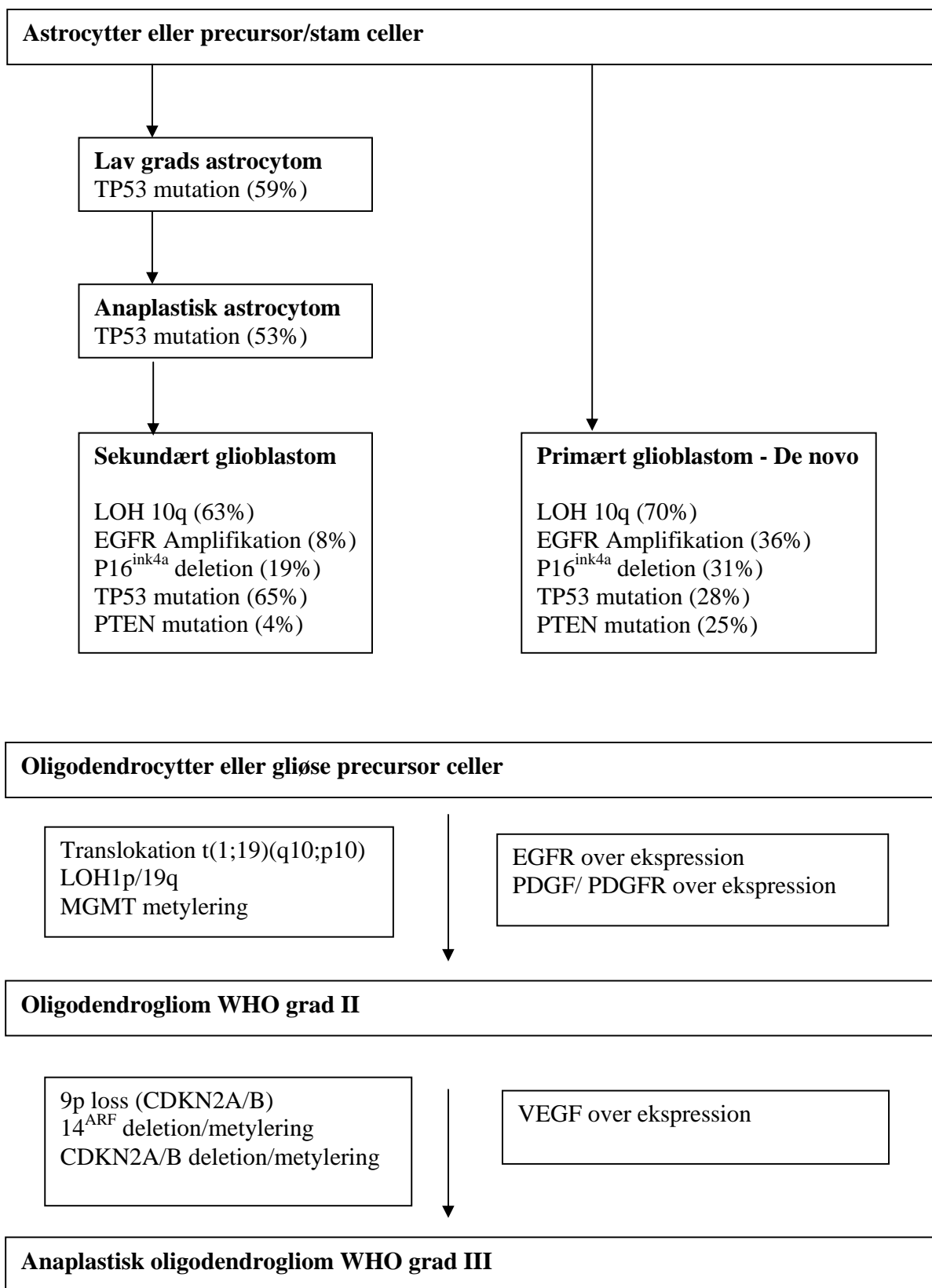
Warmuth-Metz M. Postoperative imaging after brain tumor resection. Acta Neurochir. Suppl 88:13-20,2003

Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. J Clin Oncol 28:1963-1972, 2010.

14 APPENDIX – Forkortelser

EANO	European Association of Neuro Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Estimeret glomerulær filtrationsrate
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HGG	Højgradsgliom
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
KS	Karnofsky Score
LGG	Lavgradsgliom
LOH	Loss of heterozygosity
MGMT	O(6)-Metylguanine-Metyltransferase
OS	Overall Survival
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival
PS	Performancestatus
PTEN	Phosphatase and tensin homology
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicine
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization

15 APPENDIX – Genetiske forandringer



16 APPENDIX – Histologisk diagnoseliste og WHO gradering

Histologisk diagnose	SNOMED M-kode	WHO grad			
		I	II	III	IV
Astrocytære tumorer					
Subependymal giant cell astrocytom	93841	•			
Pilocytisk astrocytom	94211	•			
Pilomyxoid astrocytom	94253		•		
Diffus astrocytom	94003		•		
Pleomorf xanthoastrocytom	94243		•		
Anaplastisk astrocytom	94013			•	
Glioblastom	94403				•
Giant cell glioblastom	94413				•
Gliosarcom	94423				•
Oligodendrogliale tumorer					
Oligodendrogliom	94503		•		
Anaplastisk oligodendrogliom	94513			•	
Oligoastrocytære tumorer					
Oligoastrocytom	93823		•		
Anaplastisk oligoastrocytom	93853			•	
Ependymale tumorer					
Subependymom	93831	•			
Myxopapillært ependymom	93941	•			
Ependymom	93913		•		
Anaplastisk ependymom	93923			•	

17 APPENDIX – Performance Status

Score	Gradering
0	Fuldt aktiv, i stand til at udføre samme aktiviteter som før sygdommen uden begrænsninger. (~ Karnofsky score 90-100 %)
1	Begrænset ved fysisk anstrengende aktivitet, men oppegående og i stand til at udføre arbejde af let eller stillesiddende art, f.eks. lettere husarbejde, kontorarbejde. (~ Karnofsky score 70-80 %)
2	Oppegående og i stand til at klare sin personlige pleje, men ikke i stand til at udføre arbejdsaktiviteter. Oppe mere end 50 % af sine vågne timer. (~ Karnofsky score 50-60 %)
3	Kun i stand til at klare begrænset personlig pleje, må holde sengen eller sidde i en stol mere end 50 % af sine vågne timer. (~ Karnofsky score 30-40 %)
4	Fuldstændig invalideret. Kan ikke klare nogen personlig pleje. Må konstant holde sengen eller sidde i en stol. (~ Karnofsky score 10-20 %)
5	Død. (Karnofsky score 0 %)

Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 5: 649-655, 1982.

Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncology. 2:187-193, 1984.

18 APPENDIX – Metformin og jodholdig røntgenkontrast

Disse retningslinjer gælder diabetespatienter, der er i behandling med metformin (Glucophag®, Orabet®), og som skal undersøges med jodholdige kontraststoffer (CT scanning, angiografi, endovaskulær terapi m.m.). OBS: Myelografi *kan* udføres uden at afbryde metforminbehandling!

1. S-creatinin skal kontrolleres af den *henvisende* læge før undersøgelsen.
2. S-creatinin < 130 mmol: Seponér metformin i forbindelse med undersøgelsen.
3. S-creatinin > 130 mmol: Seponér metformin 48 timer før undersøgelsen.
4. Metforminbehandlingen genoptages tidligst 48 timer efter undersøgelsen.
5. S-creatinin kontrolleres inden metforminbehandlingen genoptages.

Den *henvisende læge* har det primære ansvar for at *samtlige* punkter i denne sammenfatning følges, mens *punkterne 1-3* også skal kontrolleres på *røntgenafdelingen*.

OBS: Behandling med metformin er kontraindiceret ved nyreinsufficiens, og diabetespatienter med nyreinsufficiens er en højrisikogruppe med hensyn til kontraststofinduceret nyreinsufficiens.

Hvis kontrastundersøgelse er nødvendig, skal patienten være velhydreret såvel før, som under og efter undersøgelsen.

18.1 Baggrund

Kontraststofinduceret nyreinsufficiens kan medføre en akkumulering af metformin, som kan føre til den sjældne, men alvorlige komplikation laktatacidose (> 50% mortalitet). For at undgå denne situation har man anbefalet at behandling med metformin afbrydes 2-3 dage før røntgenundersøgelse med jodholdige kontraststoffer, og at behandlingen først genoptages efter kontrol af nyrefunktionen.

Baseret på en gennemgang af det videnskabelige grundlag for metformininduceret laktatacidose i forbindelse med jodholdige kontraststoffer har bl.a. European Society of Urogenital Radiology (ESUR; www.esur.org) udarbejdet nye, mindre restriktive retningslinjer, som lægger vægt på følgende:

- at laktatacidose næsten udelukkende indtræffer hos patienter med nedsat nyrefunktion allerede før der tilføres kontraststof.
- at risikoen for at akkumulere metformin med sekundær udvikling af laktatacidose er lille, hvis behandlingen afbrydes i forbindelse med røntgenundersøgelsen.

18.2 Vurdering

Risikoen afvejes overfor værdien af undersøgelsen under hensyntagen til bl.a.

- Andre risikofaktorer med hensyn til laktatacidose som chok, traumer, hypoxi (cardio-pulmonal insufficiens), akut ikke-kompenseret metabolisk acidose (sepsis, gangræn, alkoholisme) lever-svigt etc.
- Tidspunktet for sidste metforminindgift og den aktuelle dosering. Udsæt om muligt undersøgelsen. (Max. serumkoncentration af metformin opnås i løbet af 1-3 timer efter peroral indgift. Den biologiske halveringstid er 1,5-4,5 timer. Selv ved manglende nyrefunktion udskilles 50% af den absorberede dosis i løbet af 7 timer via gastro-intestinkanalen).
- Forekomst af evt. truende metabolisk acidose ved at måle s-laktat og/eller syre-base status (pH <7,25 eller s-laktat >5 mmol/l tyder på laktatacidose).

Hvis røntgenundersøgelsen anses for nødvendig skal der tages følgende forholdsregler:

- Afbryd metforminbehandlingen
- Hydrering; > 100 ml/time påbegyndes straks og bør fortsættes i 24 timer efter kontrastundersøgelsen.
- Følg nyrefunktionen samt syre-basestatus eller s-laktat efter undersøgelsen; pH <7,25 eller s-laktat >5 mmol/l tyder på laktatacidose.
- Vær opmærksom på symptomer, der kan være induceret af laktatacidose: kvalme, utilpashed, opkastninger, diarré, mavesmerter, tørst, dyspnoe, somnolens, lethargi.

Referencer

Westberg G. Sätt ut metformin före kontraströntgen. Fass-varning glömd, två döda. Läkartidningen 1995;92:2520.

Berne C, Hietala SO. Laktacidosis fruktad biverkning av metforminbehandling. Läkartidningen 1999;96:5598-9.

Thomsen HS, Morcos SK. ESUR Contrast media Safety Committee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin dependent diabetics after administration of contrastmedia. Eur Radiol 1999;97:738-40.

Numan U, Hietala SO. Metformin och intravaskulära jodkontrastmedel: Nya rekommendationer. Svensk Förening för Medicinsk Radiologi Förhandlingar 2000;37:3-11.

19 APPENDIX – Lav-grads gliomer PROGNOSE

Prognostiske faktorer for overlevelse hos voksne patienter med cerebralt lav-grads gliom (EORTC kriterier)

Der gives ét point for hver af nedenstående faktorer

- Alder \geq 40 år
- Største tumordiameter \geq 6 cm
- Tumor krydser midtlinjen
- Astrocytær histologi (sammenlinget med oligodendrogliom/blandet histologi)
- Neurologiske symptomer primært

Summen af point

Median overlevelse (år)

0	9,1
1	8,6
2	6,3
3	4,4
4	3,0
5	2,4

Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. (2002) European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Data Centre. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology* 20: 2076–84.

20 APPENDIX – Planlægning af strålebehandling

20.1 Generelt for strålebehandling af CNS tumorer

20.1.1 Baggrund

Den aktuelle strålevejledning omfatter voksne patienter med tumorer i centralnervesystemet. Retningslinjerne gælder CT-planlagt 3D konform strålebehandling, og er tilpasset ICRU 50 og ICRU 62 (ICRU 50 1993, ICRU 62 1999).

20.1.2 Definitioner ifølge ICRU 62

I hht. ICRU 62 defineres følgende væsentlige begreber:

- GTV: Makroskopisk tumor volumen omfatter alt verificeret tumorvæv fra klinisk undersøgelse og billeddiagnostiske procedurer.
- CTV: Klinisk targetvolumen omfatter det makroskopiske tumor volumen, når dette findes, og volumina med suspekt (subklinisk) tumor. Det kliniske target volumen er altså et rent anatomisk-klinisk begreb.
- ITV: Internt target volumen omfatter det kliniske target volumen med en Intern Margin (IM) der tager hensyn til den interne bevægelse i forhold til anatomiske referencepunkter.
- PTV: Planlægnings target volumen omfatter det interne target volumen plus Set-up Margin (SM), som adderes for at tage højde for opstillingsusikkerhed. IM og SM skal ikke nødvendigvis adderes lineært.
- OR: Organ at risk: Risikoorgan volumen er kritiske normalvæv i den bestrålede region.
- PRV: Planning risk volume: Planlægnings risikoorgan volumen omfatter risikoorgan volumen med intern margin og set-up margin som beskrevet for PTV.
- TV: Treated volume = det behandlede volumen, omfatter det volumen, der modtager den specificerede dosis nødvendig for behandlingens formål (tumor kontrol). For CNS tumorer vil dette være volumen som er omsluttet af 95 % isodosekurven.
- IV: Irradiated volume = det bestrålede volumen, omfatter det volumen der modtager en absorberet dosis, der er væsentlig for normalvævstolerance.
- CI: Conformity index = forholdet mellem behandlet volumen og planlægnings target volumen

20.1.3 Generelle retningslinjer for targetdefinition

GTV

Område med kendt makroskopisk tumorvæv eller efterladt mikroskopisk tumorvæv.

Den postoperative terapiscanningen er præget af forandringer betinget af operationen, og vil hos opererede patienter kunne medføre fejlvurdering af tumors udbredelse (Albert 1994). Definition af targetvolumen bør derfor baseres på en samlet vurdering af:

- CT-terapiscanningen,
- Den præ-operative MR scanning
- Den post-operative MR scanning foretaget indenfor de første 3 døgn efter operation.

Overførsel af data fra tidligere scanninger kan fortages manuelt. Der tilrådes dog anvendelse af digital co-registrering mellem relevante præ- eller postoperative scanninger og terapiscanningen (Cattano 2005). Ved indtegnning skal der tages hensyn til den eventuelle post-operative vævsforskydning. Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumurvæv.

Ny teknologi som PET-CT scanning synes at være af værdi ved vurdering af tumor (Grosu 2005, Davisa 2006), ligesom MR-baseret dosisplanlægning er under udvikling. Introduktion af disse nye planlægningsmodaliteter til fastlæggelse af GTV bør ske under systematisk evaluering.

CTV

Områder med risiko for subklinisk spredning.

Skal som udgangspunkt indeholde GTV med en specificeret margin. Der korrigeres for knoglestrukturer, meningeale og andre anatomiske strukturer hvor relevant.

ITV

Indeholder CTV og Intern Margin. For tumorer i CNS antages IM at være 0 cm, hvorfor ITV ikke defineres.

PTV

Indeholder ITV med den specifikke set-up margin (SM). Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM.

Risikoorganer

Ved behandling af cerebrale områder vil øjne, indre øre, nervus opticus, chiasma opticus, hypofyse, hjernestamme og medulla spinalis sædvanligvis anses for risiko organer (OR). De relevante af disse strukturer bør indtegnes.

PRV tildannes ved at der tillægges en margin som modsvarer SM (apparatafhængig, f.eks. 5mm).

For relevante normalvæv defineres følgende vejledende maximumdoser (Emami 1991):

	Maximal tolerabel dosis	
Organ	OR	PRV
Medulla spinalis	45 Gy	50 Gy
Hjernestamme	54 Gy	60 Gy
Indre øre	54 Gy	60 Gy
Nervus opticus	54 Gy	60 Gy
Chiasma opticus	54 Gy	60 Gy
Bageste del af øje	45 Gy	50 Gy
Forreste del af øje	30 Gy	35 Gy
Cerebrum	V60<30%; V50<65%	V45<100%

20.1.4 Dosisplanlægning

Det tilrådes at der anvendes individuel iso-centrisk konform teknik. Alle specificerede doser relaterer til dosis i ICRU referencepunktet. Ved dosisplanlægning tildannes PTV ved at der tillægges opsætningsmargin. Det tilstræbes, at den minimale absorberede target dosis i hvert PTV er 95 % af den specificerede dosis; og i hvert PTV skal det tilstræbes at den maksimale absorberede dosis er mindre end 107 % af den specificerede dosis.

Hvis IMRT anvendes definerer den enkelte afdeling selv den margin der tillægges CTV og OR for at tildanne PTV og PRV før planlægningen.

20.1.5 Steroid

Steroidbehandling under strålebehandling er indiceret ved symptomer på intrakranielt forhøjet tryk, og ved steroid-responsiv neurologisk deficit. Dosis bør løbende vurderes og være så lav som mulig. Differentialdiagnosen hydrocephalus bør altid overvejes.

Profylaktisk steroidbehandling under lokaliseret cerebral strålebehandling tilrådes ikke. I forbindelse med hypofraktioneret palliativ bestråling skal der dog altid gives kortvarig højdosis steroidbehandling.

20.1.6 Antiemetika

Profylaktisk antiemetisk behandling med 5-HT-antagonist bør overvejes ved bestråling af den kranio-spinale akse. I øvrigt bør antiemetika kun anvendes ved symptomer. Emesis uden andre symptomer eller objektive tegn på intrakranielt trykstigning bør primært behandles med ikke-steroid antiemetikum.

20.2 Strålebehandling af de enkelte tumortyper

20.2.1 Astrocytom, oligodendrogliom, oligo-astrocytom, WHO grad II

20.2.1.1 Indikation

Primærbehandlingen af WHO grad II tumorer er resektion/biopsi med efterfølgende observation. Strålebehandling er indiceret efter følgende kriterier:

- Resttumor/recidiv som medfører volumen-relaterede symptomer
- Resttumor/recidiv som medfører andre symptomer som ikke kan håndteres medicinsk
- Progredierende ikke-operabel tumor

Ved PS > 2 overvejes palliativ strålebehandling.

Hos patienter med oligodendrogliom-element og meget stort tumorvolumen kan primærbehandling med cytostatika overvejes.

20.2.1.2 Lejring og fiksatation

Rygleje, individuelt fiksatationssystem.

20.2.1.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.1.4 Targetdefinition

GTV-1: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den seneste scanning (afhængig af situationen: post-operativ, post-bioptiske eller kontrol scanning). Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 10 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant.

20.2.1.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus og hjernestamme.

20.2.1.6 Doseringsoplæg

CTV-1: 45,0 Gy givet over 25 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

Eller

CTV-1: 44,0 Gy givet over 22 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

20.2.2 Pongliomer

20.2.2.1 Indikation

Primærbehandling.

20.2.2.2 Lejring og fiksat

Rygleje, individuelt fiksat

20.2.2.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.2.4 Targetdefinition

GTV-1: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den seneste scanning. Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 10 mm. Der korrigeres for anatomiske strukturer hvor relevant.

20.2.2.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus og hjernestamme.

20.2.2.6 Doseringsoplæg

CTV-1: 54,0 Gy givet over 30 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

20.2.3 Astrocytom, oligodendrogliom, oligo-astrocytom, WHO grad III

20.2.3.1 Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

Ved alder > 70 år og/eller PS > 2 overvejes palliativ strålebehandling.

Hos patienter med oligodendrogliom-element og meget stort tumorvolumen kan primærbehandling med cytostatika overvejes.

20.2.3.2 Lejrning og fiksatation

Rygleje, individuelt fiksatationssystem.

20.2.3.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.3.4 Targetdefinition

GTV-1: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den postoperative scanning (ved ikke resecerede den postbiopiske scanning).

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 10 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant. Hvor tumor er makroradikal fjernet, og hvor der ikke er synlig tumorrest på den post-operative scanning, defineres operationskaviteten samt evt. ødem som CTV-1.

GTV-2: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den præ-operative scanning (ved ikke resecerede den præbiopiske scanning).

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

CTV-2: GTV-2 tillægges en margin på 20 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant. CTV-2 omfatter minimum operationskaviteten. CTV-1 skal altid være inkluderet i CTV-2.

20.2.3.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus og hjernestamme.

20.2.3.6 Doseringsoplæg

CTV-1: 59,4 Gy givet over 33 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

CTV-2: 45,0 Gy givet over 25 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

Eller

CTV-1: 60,0 Gy givet over 30 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

CTV-2: 44,0 Gy givet over 22 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

20.2.4 Glioblastom, WHO grad IV

20.2.4.1 Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi hos patienter med PS \leq 2. Behandlingen suppleres med konkomitant og adjuverende temozolomid.

20.2.4.2 Lejrning og fiksat

Rygleje, individuelt fiksat

20.2.4.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.4.4 Targetdefinition

GTV-1: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den postoperative scanning (ved ikke resecerede den post-bioptiske scanning). Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 20 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant. Hvor tumor er makroradikal fjernet, og hvor der ikke er synlig tumorrest på den post-operative scanning, defineres operationskaviteten samt evt. ødem som CTV-1.

20.2.4.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus og hjernestamme.

20.2.4.6 Doseringsoplæg

CTV-1: 60,0 Gy givet over 30 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

Eller

CTV-1: 59,4 Gy givet over 33 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

20.2.5 Palliativ strålebehandling, astrocytom, alle typer

20.2.5.1 Indikation

Palliativ strålebehandling hos patienter med:

Glioblastom, PS > 2

WHO grad III tumorer, PS >2

WHO grad II tumorer, PS > 2

20.2.5.2 Lejring og fiksat

Rygleje, individuelt fiksat

20.2.5.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.5.4 Targetdefinition

GTV-1: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den postoperative scanning (ved ikke resecerede den post-bioptiske scanning). Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 10 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant.

20.2.5.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus og hjernestamme.

20.2.5.6 Doseringsoplæg

CTV-1: 34,0 Gy givet over 10 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

Eller **CTV-1:** 30,0 Gy givet over 6 fraktioner med 3 ugentlige behandlinger

20.2.6 Ependymom, grad II

20.2.6.1 Indikation

Primærbehandlingen ved lokaliseret grad II ependymom er resektion med efterfølgende observation. Strålebehandling er indiceret efter følgende kriterier:

- Ikke-radikal resektion
- Ikke operabelt recidiv

20.2.6.2 Lejring og fiksatation

Rygleje, individuelt fiksatationssystem.

20.2.6.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.6.4 Targetdefinition

GTV-1: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den præ-operative scanning (ved ikke resecerede den præbiptiske scanning).

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumurvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 10 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant.

20.2.6.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus og hjernestamme.

20.2.6.6 Doseringsoplæg

CTV-1: 54,0 Gy givet over 30 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

20.2.7 Ependymom, grad III

20.2.7.1 Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

20.2.7.2 Lejring og fiksat

Rygleje, individuelt fiksat

20.2.7.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.7.4 Targetdefinition

GTV-1: Tumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den præ-operative scanning (ved ikke resecerede den præbiopiske scanning).

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumurvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 20 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant.

20.2.7.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus og hjernestamme.

20.2.7.6 Doseringsoplæg

CTV-1: 54,0 Gy givet over 30 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger.

20.2.8 Ependymom med spinal involvering

20.2.8.1 Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

20.2.8.2 Lejrning og fiksatation

Bugleje, individuelt fiksatationssystem.

20.2.8.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapi-scanning med i.v. kontrast.

20.2.8.4 Targetdefinition

GTV-1: Primærtumor (områder med lav densitet på CT scanning og/eller kontrastoplading på T1-vægtet MR scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR scanning) defineret på den præ-operative scanning (ved ikke resekerede den præbiopiske scanning). Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

CTV-1: GTV-1 tillægges en margin på 20 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for meningiale og anatomiske strukturer hvor relevant.

GTV-2: Spinale metastaser defineret ved den seneste scanning

CTV-2: GTV-2 tillægges en margin på 10 mm hvor relevant.

GTV-3: Defineres ikke.

CTV-3: Den indre benede afgrænsning af kraniet, spinalkanal og nerverødder svarende til den meningiale afgrænsning. CTV-1 og CTV-2 skal altid være inkluderet i CTV-3.

20.2.8.5 Risikovolumina

Øjne, lens, øregang, nasopharynx, n.opticus, hypofyse, hypothalamus, hjernestamme samt ekstrakranielle organer efter lokale retningslinjer..

20.2.8.6 Behandlingsteknik

Der anvendes individuel iso-centrisk konform teknik. Ved dosisplanlægning tildannes PTV ved at der tillægges opsætningsmargin. Dosisvariationen i CTV bør være mindre end $\pm 5\%$.

20.2.8.7 Doseringsoplæg

CTV-1: 54,0 Gy givet over 30 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger

CTV-2: 50,4 Gy givet over 28 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger

CTV-3: 36,0 Gy givet over 20 fraktioner med 5 ugentlige behandlinger

Referencer

Albert FK, Forstin M, Sartor K, Adams H-P, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: Objective evaluation of residual tumor and its influence on re-growth and prognosis. *Neurosurg* 1994; 34: 45-61.

Cattano GM, Reni M, Rizzo G et al. Target deliniation in post-operative radiotherapy of brain gliomas: Interobserver variability and impact of image registration of MR (pre-operative) images on treatment planning CT scans. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 75: 217-223.

Davisa JB, Reiner B, Huser M, Burger C, Székelyb G, Ciernika IF. Assessment of 18F PET signals for automatic target volume definition in radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 80: 43–50.

Emami B, Lyman J, Brown A. Tolerance of normal tissues to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122.

Grosu A-L, Piert M, Weber WA et al. Positron Emission Tomography for Radiation Treatment Planning. *Strahlenther Onkol* 2005;181:483–99.

ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. International Commission of Radiation Units and Measurements. Bethesda, MD; 1993.

ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting Photon Beam Therapy (supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements. Bethesda, MD; 1999.