

DNOG

NATIONALE RETNINGSLINJER FOR PROTON BEHANDLING

www.dnog.dk

1. december 2018

Indhold

1. Arbejdsgruppe	5
1.1 Medlemmer af arbejdsgruppe	5
2. Introduktion.....	5
3. Formål med retningslinjen og model baserede selektion	6
3.1 Formål.....	6
3.2 Den modelbaserede selektion.....	6
4. Kriterier for henvisning voksne patients med hjernetumorer til protonterapi.....	7
4.1 Kliniske parametre.....	7
4.2 Selektions kriterier ud fra diagnosen grupper.....	7
4.3 Dosis-volumen kriterier	8
5. Sygdoms grupper	10
5.1 WHO-grad I og II	10
5.1.1. anbefalinger	10
5.1.2 Target definition	10
5.1.3 Dosis rekommandation	11
5.2 Glioma WHO-grad III.....	11
5.2.1 anbefalinger	11
5.2.2 Target definition	11
5.2.3 Dosis rekommandation	11
5.3 WHO-grad IV, Glioblastomer (GBM)	12
5.3.1 anbefalinger	12
5.4 Medulloblastom	12
5.4.1 anbefalinger	13
5.4.2 Target definition	13
5.4.3 Dose rekommandationer:.....	13
5.5 Meningeom	13
5.5.1 anbefalinger	14
5.5.2 Meningeom grad I	14
5.5.3 Dosis rekommandation	14
5.5.4 Meningeom WHO-grad II/III	14
5.5.5 Dosis recommendation.....	14
5.6 Vestibulær schwannom	15
5.6.1 anbefalinger	15
5.6.2 Dosis recommendation.....	15
5.7 Glioma I spinalkanal.....	15

5.7.1	Anbefalinger	15
5.7.2	Dosis rekommandation	15
5.8	Hypofyseadenomer (HA)	16
5.8.1	Anbefalinger	16
5.8.2	Dose rekommandationer:.....	16
5.9	Ependymom.....	17
5.9.1	Anbefalinger	17
5.9.2	Ependymoma grad II.....	17
5.9.3	Dosis recommendation.....	17
5.9.4	Ependymoma grad III.....	18
5.9.5	Dosis recommendation.....	18
5.10	Kranyopfarynggeom	18
5.10.1	Anbefalinger	18
5.10.2	Dosis rekommandation	19
5.11	Arteriovenøse malformationer (AVM)	19
6.	Patientforløb.....	19
6.1	Lokalt	19
6.2	DCPT	20
6.3	Efter proton behandling	20
7.	Henvisning til proton center/multidisciplinær konference (MDT)	21
7.1	MDT	21
8.	Indtegnings kriterier	21
8.1	Organ at Risk.....	21
8.2	Optional	22
9.	Vurderings kriterier	22
9.1	Kognitiv funktion	22
9.2.	Risiko for sekundær malignitet.....	23
9.3	Risiko i forhold til kritiske organer.....	23
9.3.1	Hjernestamme	23
9.3.2	Cochlea	24
9.3.3	Hypofyse	24
9.3.4	Chiasma /opticus apparat.....	24
9.3.5	Retina.....	25
9.3.6	Brain-GTV.....	25
9.3.7	Spinal Cord.....	25

9.3.8. Specifike dosis constarint EQDC-Tolerance dosis /physical dose, depending on numer of fraktion) - EPTN consensus.....	26
10. Planlægning af proton behandling	26
10.1 Pre-irradiatorisk forberedelse:	26
10.2 Fixations udstyr/lejring.....	27
10.3 Feltspecifikke targets, RTV'er	27
10.4 Behandlings teknik –IMPT, feltretninger og konformitetsindeks.....	27
10.5 Felter.....	27
10.6 Range Shifter	27
10.7 Diverse	27
10.8 Planlægningsstrategi	28
11. Fraktionering	28
11.1 Dosis levering til target området/beregning af dosis	28
11.2 Rekommandationer for kompensatorisk pause/kompensatoriske foton planer	28
11.3 Kvalitetssikring.....	29
12. Anbefalinger fra International Commision on radiation Units &measurements (ICRU).....	29
13.Referencer	30
14. Atlas	33
15. APPENDIX.....	34

1. Arbejdsgruppe

Dette er første version af nationale retningslinje for proton behandling.

Arbejdsgruppen havde til opgave at udarbejde retningslinjer og kliniske indikationer for patienter, som potentielt kunne være kandidater til proton behandling (PB). Arbejdsgruppen formulerede de vejledende anbefalinger baseret på den evidens, der findes ved systematisk gennemgang af litteratur samt gruppearbejde kombineret med klinisk ekspert fortolkning af de forskningsresultater, der findes på nuværende tidspunkt. Formålet på sigt er at forbedre tilrettelæggelsen af behandlingen, således at behandlingen foregår på et ensartet, evidensbaseret, højt fagligt og kvalitativt niveau. Graden af evidens samt andre kriterier, fx bedst klinisk praksis forskning, som indsætterne er baseret på, er beskrevet i den nationale retningslinje.

Hver faggruppe har lavet det primære oplæg med litteratursøgning inden for sit eget område. Retningslinjen er forelagt bestyrelsen for DNOG, som har godkendt den per 1. december 2018. Referencer findes bagerst i programmet.

1.1 Medlemmer af arbejdsgruppe

Ålborg Charlotte Aaquist Haslund, overlæge
 Thomas Overgaard Kristensen, hospitalsfysiker

Odense Rikke Dahlrot, Ph.d., afdelingslæge
 Christian Rønn Hansen, hospitalsfysiker

Århus Slávka Lukacova, Ph.d., afdelingslæge
 Jesper Folsted Kallehauge, hospitalsfysiker

København Aida Muhic, overlæge (formand)
 Flemming Kjær-Kristoffersen, hospitalsfysiker

Dansk Center for Partikel Terapi
 Petra Witt Nyström, Ph.d., overlæge
 Anne Vestergaard, hospitalsfysiker

2. Introduktion

Til dato er der ikke offentliggjort kontrollerede komparative undersøgelser, der beskriver fordelene ved protoner over konventionel foton terapi, som ofte er standardtilbuddet efter primær neurokirurgisk behandling. De fleste publikationer indtil nu indenfor proton behandling er i form af retrospektive case baserede studier, eller fase II studier og ikke designet for sammenligning med konventionel foton terapi. I følge en dansk rapport (Strategisk business case vedr. etablering af partikelterapi til behandling af kræftpatienter i Danmark, 2013) og internationale ekspertrapporter (Glimmelius et al 2005) kan partikelterapi med protoner være

relevant i 10-15 % af alle situationer, hvor der i dag anvendes konventionel foton strålebehandling. Protonstråling vil kunne reducere risikoen for akutte bivirkninger samt en række alvorlige langtidsbivirkninger såsom døvhed, hormonale forstyrrelser og påvirkning af kognitiv tilstand. Der vil også kunne opstå en ændring af bivirkningsmønstret. Fra teoretiske modeller er det f.eks. blevet anslået, at livstidsrisikoen for sekundære kræftformer efter strålebehandling i barndommen for medulloblastom kan reduceres betydelig ved brug af proton behandling (PB). Retningslinjerne omfatter generelle anbefalinger i forhold til evidens, planlægning, henvisning, samarbejdsrelationer og behandlings forskrifter.

3. Formål med retningslinjen og model baserede selektion

3.1 Formål

Formålet med retningslinjen er at beskrive de indsatser der kan komme på tale i forhold til patientens sygdomsspecifikke behandlinger ved anvendelse af proton stråling.

- Definition af anbefalinger baseret på den aktuelle litteratur.
- Identifikation af patienter, der er egnede til at modtage protonstrålebehandling, herunder sammenligning af konventionel foton strålebehandling versus protonstrålebehandling (kliniske studier, såkaldt modelbaseret selektion).
- Forbedring af generelle behandlingsresultater, herunder forbedring af lokal kontrol, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse.
- Udarbejdelse af kliniske protokoller.

3.2 Den modelbaserede selektion

Den modelbaserede selektion kræver kendskab til stråleinduceret morbiditet og dosis-volumen forhold ved foton strålebehandling, i form af kliniske brugbare Normal Tissue Complication Probability (NTCP) modeller, samt en række kliniske faktorer som har indflydelse på overlevelsen (alder, performance status (PS), kemoterapi, ko-morbiditet etc.). Hvis der er en relevant reduktion af risikoen for akutte og kroniske bivirkninger, samt reduktion af risiko for stråleinduceret sekundær malignitet hos unge patienter og lang tids overlevelse, kan patienten modtage protoner og indgå i opfølgingsstudier. Andre faktorer end diagnose bør også tages i betragtning ved afgørelsen af, om PB giver en rimelig forventning om fordele i forhold til foton stråling.

Arbejdsgruppen anbefaler, at for patienter der henvises til PB, bør behandlingsformålet være helbredende (godartede tumorer), og/eller patientens forventede overlevelse skal være 5 år eller mere. Patienter med mulig effekt skal tilbydes indgang i protokolleret/randomiserede forsøg. Patienter uden forventet risikoreduktion (f.eks. patienter med Glioblastomer (GBM) behandles med konventionel foton strålebehandling. Ikke mindst bør der altid tages udgangspunkt i den enkelte patients ressourcer, evner for egenomsorg, kognitiv tilstand, motivation og dermed også inddrage vilkår som en præmis i den samlede behandlingsvurdering.

4. Kriterier for henvisning voksne patients med hjernetumorer til protonterapi

4.1 Kliniske parametre

- Almen tilstand, WHO 0-1 korrigeret for neurologisk deficit (hvis en person har behov for pleje pga. et neurologisk udfald, men i øvrigt er i upåfaldende almen tilstand betragtes han/hun som værende PS 1.
- Forventet levetid på 5 år (median levetid)
- Voksne patienter fra og med 18 år
- Yngre patienter med specifikke komorbiditeter som diabetes og genetisk syndrom relateret til forhøjet risiko for strålerelateret morbiditet (ex.NF2) tæller for protonterapi.
- Neurokognitiv funktion, som muliggør at patienten kan klare normal dagligdag med begrænset hjælp.
- Patienten er i en fysisk tilstand, hvor hun/han kan bo på et hotelværelse og modtage behandlingen ambulant (kun undtagelsesvist behandles patienter under indlæggelse).
- Ikke absolut alderskriterium, hvis patienten opfylder kriterier 1. og 2. For yngre patienter skærpes visse specifikke dosis/volumenkriterier (se nedenfor).
- Compliance
- Patienten accepterer behandling på DCPT
- Rebestråling er en mulighed

4.2 Selektions kriterier ud fra diagnosen grupper

Gliom:

WHO-grad I

- Pilocytisk astrocytom

WHO-grad II

- Diffuse astrocytom IDH-mutant
- Gemistocytisk astrocytom IDH-mutant
- Oligodendrogliom, IDH1 mutant and 1p/19q codeletion
- Oligodendrogliom, NOS

WHO-grad III

- Anaplastisk astrocytom IDH-mutant

Udvalgte patienter med favorable prognostiske faktorer: yngre alder, god PS, makrototal resektion, molekulære markører der favoriserer længere overlevelse som IDH mutation

- Anaplastisk oligodendrogliom IDH mutant and 1p/19q codeletion
- Anaplastisk oligodendrogliom,NOS

Øvrige tumorer:

- Embryonale tumorer
- Medulloblastomer
- Ependymom
- Chordoma/Chordosarcoma (behandles i sarkom regi)
- Neuronal and mixed neuronal-glial tumorer
- Paragangliom
- Tumorer i corpus pineal region
- Schwannom
- Choroid plexus tumorer
- Germinative tumorer (rekommendationer i henhold til germinom/uro gruppe)
- Craniopharyngiom
- Meningeom
- Arteriovenøs malformation(AVM)- størrelse over 3 cm

4.3 Dosis-volumen kriterier

Sammenlignende dosisplaner foretages efter retningslinjer fra DNOG/DCPT. Nogle dosis/volumekriterier er absolutte, hvilket betyder at de altid skal overholdes (eksempel herpå er $D_{0.03cc}$ af hjernestammen, som skal være <54 Gy). Principielt set går man på kompromis med targetdækning, hvis det ikke overholdes. **Markeres med rødt** nedenfor. Protonterapi vælges, hvis constraint kan overholdes med fuld dækning eller bedre dækning af target med protoner end med fotoner. Andre dosis/volumenkriterier er relative, hvilket betyder at man prioriterer targetdækning højest. Disse **markeres med gult** nedenfor. Protonterapi vælges, hvis dosis/volumenkriterier kan overholdes med fuld dækning eller bedre dækning af target med protoner end med fotoner. Andre dosis/volumenkriterier er relative, hvilket betyder at man prioriterer targetdækning højest. Organer med relative dosis/volumenkriterier er **markeret med gult** nedenfor. Protonterapi vælges, når det anførte dosiskriterium overskrides med fotoner, og der med protoner kan opnås klinisk relevant dosisreduktion. Det er vigtigt at det beskrives hvordan targetdækningen skal være for disse patienter, både i foton og protonplanerne, og hvordan man håndterer targetoverlap med kritiske risiko organer. For protoner er det CTV /robust optimering og for fotonerne er det PTV med en margin.

Tabellen viser prioriteret rækkefølge af normalvævsgrænser for udvælgelse af patienter til proton eller foton behandling.

Organ	Dosis	Kriterium	Klinisk relevant reduktion som kan indikere henvisning til protonterapi	Noter
BrainStem	$D_{0.03cc}$	<60 Gy		BrainStem overflade ved ex. atypiske/maligne meningeomer og skull base tumorer
	$D_{0.03cc}$	<54 Gy		BrainStem eksklusiv BrainStem overfladen
Chiasm	$D_{0.03cc}$	≤ 54 Gy		
OpticNerve_L OpticNerve_R	$D_{0.03cc}$	≤ 54 Gy		
Cochlea contralateral	D_{mean}	≤ 45 Gy	>10% reduktion ved D_{mean} over 45 Gy	Der tages herudover specielle hensyn til patienter, der har nedsat hørelse
Retina contralateral	$D_{0.03}$	≤ 45 Gy	>10% reduktion ved $D_{0.03}$ over 45 Gy	Der tages herudover specielle hensyn til patienter, der har nedsat syn
Pituitary	D_{mean}	≤ 20 Gy	>20% reduktion ved D_{mean} over 20Gy	Alder under 20 år
	D_{mean}	≤ 30 Gy	>20% reduktion ved D_{mean} over 30 Gy	Alder 20-70 år
	D_{mean}	Ingen	Ingen	Alder over 70 år
Hippocampus	$D_{40\%}$	≤ 11 Gy	>20% reduktion ved $D_{40\%}$ over 11 Gy	Begge hippocampi indtegnet i ét volumen
Brain eksklusiv CTV og BrainStem	D_{mean}		>20% reduktion	Alder under 45 år (meningeom)
	V_{30}		>20% reduktion	Alder over 45 år

Beslutnings proces:

Valg af behandlingsmodalitet (foton/proton) bestemmes i første omgang af overholdelse af dosis/volumenkriterier for absolutte risikoorganer (rød).

**De kritiske OAR har højest prioritet.

Hvis ingen forskel vurderes dernæst om der opnås klinisk relevant dosisreduktion for relative risikoorganer (gul). For begge kriterier gælder at der skal være sufficient targetdækning.

**De gule krav bør prioriteres efter vigtighed.

I tilfælde af blandede konklusioner på kritiske og vigtige risiko organer styrer prioritering af risiko organer modalitetsvalget.

5. Sygdoms grupper

5.1 WHO-grad I og II

Pilocytiske astrocytomer og grad II gliomer (lavgradsglioma)

Nyeste resultater med adjuverende kemoterapi har signifikant forbedret overlevelsen hos patienter med lavgradsglioma (LGG) i forhold til behandling med stråleterapi alene. I betragtning af at LGG patienter er langtidsoverlevende er bevaring af de neurokognitive funktioner meget vigtig hos disse patienter. Tidligere resultater har vist at protonbehandling er sikkert og at risikoen for toksicitet er lav sammenlignet med fotoner (1,2,). En consort analyse af flere protoncentre rapporterede at 81 % udvikler alopeci, 78 % dermatitis, 47 % træthed og 40 % hovedpine som grad I og II-toksicitet, der blev ikke rapporteret bivirkninger grad III (3). I forhold til neurokognitiv status er der kun sparsomme data tilgængelige. Alle patienter (n=20) blev behandlet med protoner og de gennemgik en omfattende neuropsykologisk test ved baseline og under opfølgning, herunder intellektuel, opmærksomhed, visuospatial og hukommelsesfunktioner samt humør og funktionel status. Samlet set udviser patienter stabilitet i kognitiv funktion, og QOL ændres ikke over tid. Den progressionsfri overlevelse på 3 år var 85 %, men faldt til 40 % efter 5 år (2). Den vigtigste prognostiske faktor var tumorplacering (4).

5.1.1. Anbefalinger

Patienter bør udvælges efter sammenlignede dosisplanlægning og tilbydes indgang i respektive investigator baserede nationale protokoller:

”Tværfagligt samarbejde til udvikling af en national strategi for udvælgelsen af patienter med lavgrads gliomer til foton/protonterapi”. National, neurokognitive testning som en etableret standard protokol på lands plan. Vurderings kriterier som bør tages i betragtning ved sammenligning: hipocampus region/kontralateral hipocampus, kritiske organer som chiasma, synsapparat, hjernestamme, samt den raske del af ikke bestrålede hjerne. Der er sandsynlighed for reel morbiditesreduktion – med reduktion af dosis sv. til rask del af hjernen 20-30 %.

5.1.2 Target definition

GTV=defineres ud fra T2/FLAIR MR sekvens + resektionskaviteten.

Ved makrototal fjernelse uden T2/FLAIR forandringer er GTV = resektionskaviteten.

CTV= GTV + koncentrisk margin 10 mm. CTV margin reduceres i forhold til anatomiske strukturer som f.eks. knogle, tentorium cerebelli, falx, hjernestamme under forudsætning, at der ikke er direkte tumorindvækst, samt chiasma/optikus. Opmærksomhed omkring forhold i relation til corpus callosum og spredning denne vej. Ses bedst i coronar view.

5.1.3 Dosis rekommandation

50, 4 Gy-54 Gy dosis per fraktion 1,8 Gy /5 w, 28 fraktioner.

5.2 Glioma WHO-grad III

Anaplastiske oligodendrogliomer /Anaplastiske astrocytomer

Evidensen for proton behandlinger baseret på et lille fase I/II forsøg med 20 pt, og insufficient dataindsamling. Dosis eskalation er undersøgt og sammenligning mellem fotoner og den har ikke vist forbedret resultater (5).

5.2.1 Anbefalinger

Evidensen for at tilbyde patienter proton behandling er insufficient. De er fortsat behov for at lave sammenlignede foton/versus proton planer. Vurderings kriterier som bør tages i betragtning ved sammenligning: middel dosis til hippocampus, hippocampus -dosis bilateral, maksimalt tolerabelt/acceptabel dosis til kritiske organer som: chiasma, syns-apparat, hjernestamme, samt middel dosis til den raske del af hjerne. Der er sandsynlighed for reel morbiditesreduktion – med reduktion af dosis sv. til rask del af hjernen 20-30 %. Endvidere anbefales indgang i national protokol mhp. neurokognitiv testning.

5.2.2 Target definition

GTV= tumor defineres som hyperintensitet, bedømt ud fra T2/ FLAIR MR sekvens inklusiv kontrastopladende tumor på T1 vægtet MR/CT skanning inkl. resektionskaviteten.

Ved makroradikal resektion uden T2/FLAIR forandringer er GTV = resektionskaviteten.

Peritumoral ødem inkluderes ikke i GTV

CTV= GTV +10 koncentrisk margin. CTV korrigeres i forhold til anatomiske strukturer som knogle, ventrikel, falx, tentorium, hjernestamme og chiasma, under forudsætning at der ikke er direkte tumorinvolvering. Opmærksomhed omkring forhold i relation til corpus callosum og spredning denne vej så at man ikke har for snæver margin ved corpus callosum. Ses bedst i coronar view.

Ved uacceptabelt CTV volumen bør det overvejes at modificere dosis til 45-50 Gy til PTV med boost til den kontrastopladende tumor op til 60 Gy.

5.2.3 Dosis rekommandation

59,4 Gy, dosis per fraktion 1,8 /33 Fraktioner

5.3 WHO-grad IV, Glioblastomer (GBM)

Protonstråling er blevet evalueret i et prospektivt studie med GBM patienter (n=23), hvor der ikke blev påvist overbevisende overlevelses gevinst. I et forsøg på at forbedre tumorkontrol blev dosis til GTV eskaleret til 90 Gy (RBE) ved hjælp af en kombination af fotoner og protoner. Der blev givet 64,8 Gy (RBE) til GTV + 2 cm margin og 50,4 Gy (RBE) til et område med omgivende ødem plus 2 cm-margin. Af de 23 patienter havde kun en patient tumor tilbagefald inden for det dosis-eskalerede område. På trods af bedre kontrol i højdosisområdet og øget medianoverlevelse (20 måneder) blev der hos de patienter, hvor væv blev undersøgt (n=7) påvist strålingsnekrose, og neurologisk forringelse blev observeret hos de fleste patienter (6). Studiet er relativt gammelt fra 1999, og behandlingen givet med accelereret fraktionering, 10 fraktioner/uge. To studier har undersøgt effekten af konventionel foton – behandling efterfulgt af et proton-boost. Adebeg et al (7) behandlede 66 GBM patienter med 50 Gy/25 fraktioner efterfulgt af et sekventiel proton-boost med 10Gy /5 fraktioner. Mizomoto et al. (8) behandlede 23 GBM patienter med konventionel foton-behandling 50,4 Gy /28fraktioner. Behandlingen blev givet om morgenen. Efter 6 timer blev der suppleret med et proton -boost 46,2Gy/28 fraktioner. Begge studie konkluderer at fraktioneringen er sikkert og gennemførlig. Aktuelt pågår der i USA en fase III studie (NRG BN001) hvor GBM patienter randomiseres til en dosis-eskalering med hypofraktionering, 75 Gy(RBE)på 30 fraktioner, enten med IMRT eller protoner, konkomittant med TMZ, sammenlignet med standard Stupp regime 60Gy/30 fraktioner givet med IMRT.

5.3.1 Anbefalinger

I betragtning af at patienter med glioblastomer har en dårlig prognose (median overlevelse 15 måneder og 2-år overlevelse 27 %; MGMT metyleret median overlevelse 23 mdr., og 2-år overlevelse 49 %, MGMT ikke metyleret, median overlevelse 13 mdr. og 2-år overlevelse på 12 %) findes der aktuelt ikke indikation for proton bestråling, medmindre patienter bliver inkluderet i en kontrolleret studie. For patienter under 70 med god performance status (Karnofsky-præstationsstatus [KPS] \geq 60) er den optimale dosisfraktioneringsplan for ekstern strålebehandling efter resektion eller biopsi 60 Gy i 2-Gy-fraktioner leveret over 6 uger (9).

5.4 Medulloblastom

Primærbehandling efter operation er strålebehandling i kombination med kemoterapi. Evidensen for proton behandling er baseret på et retrospektivt studie fra MDA Cancer center, University Texas. Denne rapport er det første kliniske studie for voksne medulloblastom patienter behandlet med protoner. Der er fra 2003-2011 inkluderet i alt 40 patienter og studiet konkluderede at akut toksicitet var mindre ved proton end ved foton bestråling for disse patienter. Patienter behandlet med proton-kraniospinal bestråling (p-CSI) oplevede mindre behandlingsrelateret morbiditet, herunder færre akutte gastrointestinale og hæmatologiske bivirkninger (10). Median CSI og totale doser var henholdsvis på 30,6 og 54 Gy. Resultaterne viste at p-CSI-patienter havde mindre vægttab end x-CSI-patienter (1,2 % mod 5,8 %, $P = 0,004$) og under > 5 % p-CSI patienter havde vægttab sammenlignet med x-CSI (16 % mod 64 %; $=.004$). pCSI-patienter oplevede mindre kvalme og opkastning svarende til grad 2 bivirkninger, sammenlignet med x-CSI (26 % mod 71 %; $P =.004$). Patienter behandlet med x-CSI var mere tilbøjelige til at have behov for medicinsk behandling af

esophagitis end p-CSI-patienter (57 % mod 5 %, P <0,001). p-CSI-patienter havde en mindre reduktion i perifere hvide blodlegemer, hæmoglobin og blodplader sammenlignet med x-CSI (hvide blodlegemer 46 % mod 55 %, P = 0,04; hæmoglobin 88 % vs 97 %, P = .009; blodplader 48% mod 65%, P = .05). Gennemsnitsværdier i vertebrale doser var signifikant forbundet med reduktioner i blodtal.

5.4.1 Anbefalinger

Der findes indikation for protonbehandling, uden foretagelse af sammenlignings planer. Patienter kan henvises direkte til proton behandling via respektive afdelinger. Idet de fleste patienter er yngre og har god prognoses findes der behov for multidisciplinær opfølgning mhp: endokrinologisk og neurokognitiv opfølgning, samt audiometri.

5.4.2 Target definition

GTV/relevant til boost behandling. Primær tumor områder defineret ud fra T1/T2 vægtet MR scanning, inkludere residual tumor eller resektions kavitetten.

CTV = GTV + 1 cm margin, justering i forhold til anatomiske barrierer.

PTV= 2-5 mm

CSI

CTV= defineret ud fra indre afgrænsninger af kraniet / spinalkanal inkl. nerve rødder svarende til den meningeale afgrænsning, ned til S3 vertebrale niveaue PTV= 2-5 mm - (robust optimering).

5.4.3 Dose rekommandationer:

- Patienter fra 18-21 år skal behandles ad modum børne protokoller i henhold til internationale guidelines.
- Patienter med M0, klassisk MDB, desmoplastisk nodulær MB, ingen resttumor > 1.5 cm²
CSI 17 Fraktioner af 1,8 Gy, total dosis 30,6 Gy
Boost mod primært tumor/bed/residual tumor op til total dosis 54 Gy.
- Høj risiko patienter
CSI /5 Fraktioner, af 1,8 Gy /20 Fraktioner op til 36 Gy inklusiv boost mod primær tumor/bed/residual tumor op til 54 Gy.
Ved tegn på spinale metastaser er acceptabelt dosis 45 Gy-50,4 25-28 Fraktioner.

5.5 Meningeom

Evidensen for proton behandling baseres på et begrænset antal patienter, og ganske få retrospektive studier, hvor kvaliteten af studierne er diskutabelt (11). M40 th ICER- rapporten konkluderede, at beviserne ikke var tilstrækkelige til at konkludere om PB er en gevinst for patienter med meningeomer (11).

Boskos et al (12) konkluderede at kombineret proton/foton behandling er veltolereret behandlings regime hos patienter med atypiske meningeomer. Mac Donald et al. (13) rapporterede kliniske resultater af protonbehandling hos patienter med grad II (atypiske) meningeomer. Mellem 2005 og 2013 blev 22 patienter med atypiske meningeomer behandlet til en median dosis op til 63 Gy (RBE) ved hjælp af protonbehandling. Behandlingen blev givet som adjuverende terapi efter operationen (n = 12) eller for recidiv/progression af resterende tumor (n =10). Median opfølgningstid efter strålebehandling var 39 måneder (interval 7-104), og alle patienter var i live ved sidste opfølgning. Det 5-årige estimat af lokal kontrol var 71,1 % (95 % CI 49,3-92,9 %). Det 5-årige estimat af lokal kontrol var 87,5 % efter en strålingsdosis > 60 Gy (RBE) sammenlignet med 50,0 % for ≤ 60 Gy (RBE) (p = 0,04). Strålingsnekrose blev observeret hos en patient som tidligere har fået kranial bestråling. Fraktioneret protonbehandling var forbundet med favorabel tumorkontrol hos patienter med grad II meningeom. Der konkluderes, at der er forsat behov for prospektive undersøgelser for at definere den optimale strålingsdosis.

5.5.1 Anbefalinger

Evidensen for proton behandling er insufficient. Patienter udvælges efter sammenlignende dosisplanlægning da der indtil nu ikke eksistere tilstrækkelig evidens for protonterapi. Der vælges de planer der giver bedste tumor dækning og mindst risiko for senfølger.

5.5.2 Meningeom grad I

GTV defineres som tumor / resttumor. Opladning svarende til dura inkluderes i GTV, knogleforandringer inkluderes i GTV.

CTV = GTV

PTV=CTV + 2-5 mm margin

5.5.3 Dosis rekommandation

54 Gy i total dosis 1,8 Gy per fraktion /30 Fraktioner/5W

Ved involvering af n. opticus/chiasma(inkl. ved opticusmeningeom)og synsnedsettelse, bør dosis reduceres til 50,4 Gy(RBE)

5.5.4 Meningeom WHO-grad II/III

GTV= tumor/tumorrest + resektionskaviteten inkl. patologisk opladning svarende til dura/knogleinvolvering

CTV = GTV + koncentrisk margin 10 mm

Der korrigeres for anatomiske strukturer /margin reduktion i forhold til hjernevæv -5mm

PTV= CTV +2-5 mm

5.5.5 Dosis recommendation

59, 4-60 Gy i total dosis

1,8 per fraktion -2 Gy, 30-33 Fraktioner /5 W

5.6 Vestibulær schwannom

Kliniske data viser at behandling med fraktioneret stereotaktisk strålebehandling (FSRT) eller radiokirurgi giver lokal kontrol 80 - 100 %, af patienterne og bevarelse af hørelsen er høj, især ved anvendelse af fraktionerede regimer (14). Kranial toksicitet, især ved anvendelse af fraktionerede regimer, er mindre end 5 %, generelt omkring 1-3 % (15). Vernimmen et al. rapporteret at der 5 år efter behandling var lokal kontrol hos 50 ud af 51 patienter (98%) behandlet med hypofraktioneret protonbehandling, 51 Gy på tre fraktioner. Imidlertid var hørebevarelse kun 42 %, og bevarelse af facialis og trigeminus nerver så lav som henholdsvis 90,5 og 93 % respektive (16). I øjeblikket er der ikke en klar indikation for brug af protoner til patienter med vestibulær schwannoma (17).

5.6.1 anbefalinger

Der er forsat behov for sammenligning af dosis planer SRT foton/versus proton plan.

For Schwannomer >20 mm anbefales sammenlignende dosisplanlægning mhp. mulig udvælgelse til protonterapi. Ved de små tumorer <2 cm er linac baseret stereotaksi et bedre alternativ.

5.6.2 Dosis recommendation

54 Gy i total dosis

SRT 1,8 Gy per fraktion, 30 fraktioner/5W

5.7 Glioma I spinalkanal

Der er sparsom evidens for, at brug af PB giver gevinst for meget infiltrative tumorer som involverer spinalkanal. Denne konklusion er baseret på et retrospektivt kohortestudie af 32 patienter behandlet for intramedullære gliomer på Massachusetts General Hospital med enten PBT (N = 10) eller IMRT (N = 22) ved en gennemsnitlig dosis på 51 Gy i 1,8 median daglige fraktioner over 29 behandlinger. For alle patienter var der en 5-årsoverlevelse på 65 % og progressions fri overlevelse på 61 %. For patienter med spinalt gliom var der signifikant prognostisk faktor associeret med tumor patologi, alder, radikaliteten af kirurgi og behandling (18).

5.7.1 anbefalinger

Der er insufficient evidens for proton behandling. Der er forsat behov for at foretage sammenlignings planer foton/versus proton.

5.7.2 Dosis rekommandation

50, 4 Gy I total dosis

1,8 Gy per fraktion /28 fraktioner/5W

5.8 Hypofyseadenomer (HA)

Hypofyseadenomer er relativt sjældne tumorer. HA kan opdeles i hormon producerende og ikke hormonproducerede tumorer. Stråleterapi bør overvejes i behandling af patienter med hypofyseadenomer, især når medicinske og kirurgiske muligheder er udtømte. Evidens for protonbehandling er baseret på et retrospektivt studie. Den største fordel vil sandsynligt være hos yngre patienter, som forventes at være langtidsoverlevende. Der er publiceret en retrospektiv gennemgang af 17 patienter behandlet fra 2007-2013 med passiv spred protonbehandling for hypofyse adenom. Fire patienter havde sekretoriske tumorer. Den væsentligste årsag til henvisningen til protonbehandling var cavernous sinus invasion (n 15). Den totale dosis varierede fra 45 til 50,4 Gy (RBE) (median, 45 Gy RBE). Den 3-årige radiologisk lokale kontrol for både hormon og versus ikke hormon producerende HA var 100 %, hvilket betyder, at alle patienter har haft enten stabilisering eller regression i tumorstørrelse. Objektivt biokemisk kontrol var ikke tilgængelig for de 4 patienter med sekretoriske tumorer. Den mest almindelige bivirkning var hypopituitarisme, som viste sig hos 11 ud af 17 patienter. Der er ikke observeret cerebrovaskulære ulykker, fald i visuel funktion, ototoksicitet eller anden malignitet. Objektivt neurokognitiv funktion var ikke tilgængelig for de fleste patienter, men alle patienter, der levede på dataindsamlings tidspunktet rapporterede ikke tegn eller symptomer på signifikante kognitive deficit. Studiet konkluderer, at protonbehandling kan tilbydes til patienter med HA uden at kompromittere lokale kontrol, eller øge toksiciteten. Den største fordel vil sandsynligvis være hos yngre patienter, som forventes at have langsigtet overlevelse (19). Wattson et al. undersøgte retrospektivt 165 patienter med sekretoriske hypofyse adenomer behandlet med protoner mellem 1992 og 2012. I alt opnåede 83 patienter komplet biokemisk respons (defineret som mindste 3 måneder med normale hormon akser efter ophør med medicin) og lokal billede diagnostik kontrol blev opnået for 98 % af patienterne. Studiet konkluderer, at protonbehandling giver samme tumor-kontrol som fotonbehandling uden flere bivirkninger (20).

5.8.1 anbefalinger

Patienter udvælges efter sammenlignende dosisplanlægning. De små tumorer <2 cm ofte har en fordel med stereotaktisk stråleterapi. Dette pga. en noget mere udbredt penumbra med protoner.

5.8.2 Dose rekommandationer:

Ikke hormon producerede 45 Gy, 1,8 Gy per fraktion, 25 F/5 W (større tumorer 50,4 Gy kan anbefales).

Hormon producerede: 54 Gy i total dosis 1,8 Gy, 30F/5W

GTV: Tumor (område høj densitet på T2-vægtet MR-scanning) defineret på den seneste scanning.
CTV= GTV + 2 mm, sella turcica includes samt mediale væg af sinus cavernosus bilaterally.
Der korrigeres for meningeale og anatomiske strukturer hvor der er relevant.

Ved patienter med øget risiko for skade på synsbanerne (diabetes, hypertension og anden komorbiditeten) kan der være behov for dosis reduktion. Eventuel dosis reduktion til 50,5 GyRBE eller 52,2 GyRBE. Hos patienter med hormonsecernerende tumorer i medikamentelle behandling herfor, bør den medicinske antihormonelle behandling pauseres ca 2 måneder før behandling og

genoptages efter afsluttet behandling. Dette for at få den størst mulige effekt af stråleterapi. Pausering bør gøres i samråd med endokrinolog.

5.9 Ependymom

Hos voksne patienter er ependymomer sjældne type tumorer. På landsplan under 10 patienter per år. 5-års overlevelsen er 67-80 % hos radikalt opereret patienter, versus 22- 47 % hos partiel resekerede patienter. En populations baseret epidemiologiske studie rapporterede 5 år OS på 83,4 % og 10 års OS 79,1 % (21). De vigtigste prognostiske faktorer relateret til OS er: tumor grad, placering og radikalitet af operation (21). Der foreligger ikke studier som omhandler voksne patienter med ependymomer, som behandles med protoner. Der er præliminære resultater fra et pædiatriske- dosimetriske sammenlignende studie som viser, at protonbehandling kan reducere dosis til normale strukturer sammenlignet med traditionel IMRT.

Mac Donald et al. har publiceret resultater af 17 patienter behandlet med IMPT, passiv-scatter protonbehandling (PSPT) eller IMRT (22). Efter en median follow – up på 26 måneder var lokal kontrol, progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse på henholdsvis 86 %, 80 % og 89 % (22). Ved sammenligning af dosisfordeling hos patienter med et infratentorialt ependymom blev fordelene ved protonbehandling klart påvist. Dosis modtaget af 50 % af hele hjernen var <0,1 Gy (RBE) for IMPT, <0,1 Gy (RBE) for PSPT og 2 Gy for IMRT; den temporallap modtog 2 Gy (RBE) ved hjælp af IMPT, 4 Gy (RBE) med PSPT og 16 Gy fra IMRT. Mac Donalds studie viste også, at PT var i stand til at reducere cochlea doser betydeligt 0,1 Gy (RBE) med IMPT, 2 Gy (RBE) med PSPT, 37 Gy med IMRT, hvilket indikerer, at PT forventes at bevare hørelsen hos patienter, der modtager PT (22). Potentielt kan hypothalamus besparende PT, mindske risikoen for livslang endokrine deficit. Amsbaugh et al. undersøgte betydningen af adjuverende protonbehandling hos 8 patienter med spinale ependymomer. Alle patienter var blevet opereret (1 radikalt, 7 med resttumor). Den hyppigste bivirkning var hud-rødme (25 % havde grad 2 bivirkninger). Efter en median follow- up på 20 måneder havde 100 % lokal kontrol og alle var i live uden at have haft tilbagefald (23).

5.9.1 Anbefalinger

Patienter udvælges efter sammenlignende dosisplanlægning.

Patienter med spinal involvering henvises uden dosisplansammenligning til DCPT. Henvises via gældende visitations regler til DCPT. Dosis rekommandationer i henhold til EANO guidelines (24).

5.9.2 Ependymoma grad II

GTV= tumor vurderet ud fra T2-vægtet MR scanning

CTV=GTV+ 10 mm margin

Der korrigeres for meninges og anatomiske strukturer.

5.9.3 Dosis recommendation

Ependymoma grad II 54 Gy -59, 4; 1, 8 Gy per fraction /30 -33 F, 5/W

5.9.4 Ependymoma grad III

GTV=tumor vurderet ud fra T2-vægtet MR

CTV=GTV+20 mm

5.9.5 Dosis recommendation

60 Gy postoperativ konform strålebehandling, evidens niveua II, recommendation level B. Craniospinaliradiation (CSI) 36 Gy ved spinal disseminering inkl.boost op til 45-54 Gy ved fokal lesion.

5.10 Kranyofaryngeom

Kraniopharyngeomer er benigne tumorer (WHO-grad I) placeret i tæt relation til kritiske strukturer såsom: det optiske apparat, carotis arterier, Willis Cirkel, hypofys, hypothalamus og temporale lapperne. Disse tumorer er hyppigst hos børn med højst incidens mellem 5-14 år, men ses også hos voksne med en peak incidens ved 40-44 år samt i 60-års alderen. Ved diagnostidspunktet har patienterne ofte påvirket syn, samt hormonelle forstyrrelser og langtidsopfølgning af disse patienter tyder på betydelig risiko for senfølger (synsforstyrrelser, hormonal dysfunktion og refraktær overvægt, samt kognitivt deficit). Pga. lokalisation er radikal kirurgi derfor tit vanskelig (opnås hos ca. 50-80% og er forbundet med en vis komplikationsrisiko. Der er indikation for postoperativ stråleterapi ved ikke-radikal operation eller ved inoperabel sygdom pga. stor risiko for progredierende sygdom med medfølgende morbiditet og mortalitet. Kombination af postoperativ stråleterapi giver stort set den samme tumorkontrol som ved radikal kirurgi (17-27 %). Tidlige studier viste, at protonbehandling er en effektiv og veltolereret strålingsbehandling modalitet til patienter med kraniopharyngiom. Dosimetriske studier tyder på, at protonbehandling giver en reduktion i dosis til kritiske strukturer sammenlignet med konventionel fotonstråling (IMRT). I en dosimetrisk sammenligning af 10 pædiatriske patienter med kraniopharyngioma, både proton teknikker med (3-dimensional konform og intensitetetsmoduleret protonbehandling-IMPT reduceres dosis til normale væv inkl. Hippocampus, dentate gyri, supra og infratentorielt region, samt hjerne og hjernestamme sammenlignet med IMRT (25). I en retrospektiv kohorte undersøgelse (Chung CS et al., med en median opfølgning på 6,7 år, var raten af sekundær malignitet 5,2 % hos patienter behandlet med protonbehandling sammenlignet med 7,5 % hos behandlet med fotonbehandling (HR 0,52; 95 % CI, 0,32-0,85; P0,0009) (26). Den optimale behandling af kraniopharyngiomer med protonbehandling er for tiden kontroversiel, fordi behandling kræver en robust optimering, der giver høj konformitet og fleksibilitet til at ændre behandlingsforløbet i tilfælde af cystevækst (Bradley J. et al., 2014) (27). I en nylig opgørelse viser Ajithkumar et al at 16 ud af 18 patienter opnår stabil sygdom eller respons uden store bivirkninger (28). De hyppigste bivirkninger var hud generer og fatigue. Der er ikke rapporteret grad 3 toksicitet.

5.10.1 Anbefalinger

På grund af midtlinjelokalisationen og tæt relation til kritiske organer bør sammenlignede dosisplaner laves hos ældre voksne (> 40) for at kunne minimere dosis til chiasma og opticusnerver som i forvejen ofte er påvirkede. Hos børn og yngre voksne findes indikation for protonbehandling. Gevinst er mindre risiko for sent toksicitet, risikoen for sekundær malignitet og kognitiv dysfunktion og muligvis bedre livskvalitet.

5.10.2 Dosis rekommandation

54 Gy (RBE) i total dosis, 1,8 Gy per fraktion /30F/5W

Dosis justering ned til 50,4 Gy(RBE) kan være aktuelt ved påvirkning af synsstyrke/synsfelt
GTV defineres ud fra MR

CTV=GTV+ 5 mm margin

IGRT

Der anbefales MR efter 2 ugers behandling mhp. evt. cystedannelse og stilling til eventuelt om-
skanning.

Ved varierende cystedannelse bør man overveje konvertering til konventionel behandling for at
sikre en så robust behandling som muligt.

Da det er en benign sygdom bør daglig CBTC undgås hos unge voksne. Opsætning sikres med
daglig matchning med kv med matchning på kranie og hypofyseleje.

5.11 Arteriovenøse malformationer (AVM)

Arteriovenøse malformationer (AVM) behandles ved indikation for behandling med enten kirurgi,
embolisering eller radioterapi, eller en kombination af modaliteter. Den radioterapeutiske
modalitet kan enten være linacc baseret stereotaksi, eller når AVM er noget større (>cirka 3 cm i
diameter) bør man overveje protonterapi for at mindske integraldosis til hjernen. Ved definering
af nidus (=GTV), skal CT med i.v. kontrast i arteriel fase gennemføres med patient i den samme
fiksation, som skal bruges ved stråleterapi. En nativ CT (uden kontrast) skal også gennemføres for
at bruges ved dosplanlægning. For at kontrollere nidus størrelse skal CT fusioneres med tidligere
gennemførte diagnostiske serier, såsom angiografi og ev. MR (29,30).

GTV = defineres som nidus på CT med kontrast, angiografi og/eller MR og fusioneres over på CT
uden kontrast

CTV=GTV

Ved dosplanlægning bruges sædvanligvis 2-3 felter, ev 4. For at undgå tidligere givet
kontrastindehold med højt metallindehold, kan en mulig dosisreduktion ned til 90% isodosis i
mindre område accepteres. Området bør ikke være større end 1 cm³. Behandlingen gives med 2
fraktioner (10-12 Gy(RBE)) med ev. et døgn imellem behandlingerne. Eventuelt kan der gives
yderligere en pause mellem fraktionerne. Ved meget store AVM bør man overveje at behandle
enten gennem at opdele nidus i subvolumer og behandle hver subvolum individuelt med flere
mdr. imellem, alternativt med anden hypofraktioneret regime 6-7 Gy(RBE) x 5.

Anbefales MR skanning efter 6,12,24 og 36 mdr. Efter 36 mdr. laves en angiografi. MR kan event.
erstatte angio.

6. Patientforløb

6.1 Lokalt

Udredning, MDT konference og operation foregår på de lokale onkologiske afdelinger efter
gældende nationale guidelines, således ingen ændringer i standardproceduren. Foton/versus
proton dosis plan sammenligning vil ske via de lokale afdelinger, hvor dosisplanenerne laves lokalt
og deles med DCPT via den nationale dosisplan bank. Den fælles kliniske beslutning sker via den
nationale proton –video link konference med dansk center for Partikel terapi(DCPT).

Henvielse til DCPT sker via standard henvisnings modul, inkl. indhentning af patientaccept.

6.2 DCPT

Aktiviteter og hændelser knyttet til patients behandling:

- Informationssamtale /læge/sygeplejerske
- Udarbejdelse af patients informationsmaterialer foregår via DCPT.
- Præskannings opgaver som: fiksatørudstyr/terapi skanninger CT/MR/ inkl. post-skanningsopgaver foregår via DCPT.
- Indtegning, dosisplanlægning, patientspecifik QA samt national videokonference (lokale kræftafdelinger og DCPT) inkl. godkendelse af behandling foregår via DCPT.
- DCPT- har ansvaret for video multidisciplinær konference.
- Ambulante konsultationer/monitorering af akutte bivirkninger under behandling /QOL foregår via DCPT.
- Konkomitant kemoterapi (udlevering af Temodal), monitorering af bivirkninger.

Follow-up under strålebehandling bør inkludere:

- Registrering af bivirkninger (fatigue, kvalme, opkastning, hovedpine, høreløshed/syns problemer, hudgener, hårtab).
- Registrering af prednisolon forbrug.

Alle patienter i DCPT tilbydes identifikation af deres behov for rehabilitering. Ved behov for rehabilitering iværksættes relevante indsatser inkl. nødvendig psykosociale støtte. Patienter, der behandles i DCPT skal tilbydes rehabilitering svarende til patientgruppen generelt, og det foretrækkes, at patienter tilbydes samme rehabilitering på tværs af regioner/kommuner.

Der henvises til DCPTs instrukser: **Rehabiliterings instrukser, mulige redskaber og oversigt**. Indlæggelse ved behov (i tilfælde af onkologiske problemstillinger, som hæmatologisk toksicitet under kemoterapi-effektueres via Kræftafdeling). Det gælder også for patienter i protokoller.

6.3 Efter proton behandling

Efter afsluttet strålebehandling henvises patienter tilbage til stamafdelinger. Videre behandling med adjuverende kemoterapi, kontrol forløb og MR skanning foretages i henhold til nationale DNOG guidelines. Patienterne henvises til de regionale samarbejdspartnere (neurologiske afdelinger) mhp. rehabilitering samt behovs vurdering.

Støtte til egenomsorg inklusiv nødvendig støtte i forbindelse med eksistentielle problemstillinger.

7. Henvisning til proton center/multidisciplinær konference (MDT)

7.1 MDT

Konference afholdes 2 gange ugentlig med deltagelse af alle involverende partner (alle DK-centre)

Patienter henvises via elektronisk modul som sendes til DCPT

Patients navn, cpr.nr. alder		
Diagnose/kode		
Henvisende Onkolog/center		
Behandlings indikation	kurativt	Palliativt (event. Re-bestråling)
Performance status	0-2	
Ko-morbiditeten	ja	nej
Prednisolon/Epilepsi medicin	ja	nej
Proton konference - Dato _____		
Speciallæge ved proton konference:		
Relevant documentation, journal i form af billeder imaging MR/PET/CT		
Application sendt til DCPT- dato	accepteret/	

8. Indtegnings kriterier

8.1 Organ at Risk

Alle involverende organer (Organ at Risk) OAR skal identificeres og indtegnes:

- Hjernestamme (Brainstem)
- Hjerne (rask del af hjerne-CTV)
- Cochlea til venstre og højre
- Øjne venstre og højre anterior/posterior
- Hippocampus venstre og højre
- Linse venstre og højre
- Optisk chiasma

- Optiske nerver venstre / højre (synsnerve)
- Hypofyse (pituitary)
- Medulla (Spinal cord)
- I tilfælde af bestråling af cranio-spinalakse (CSI) skal udvidet OAR afgrænses og specificeres (hjerter, lunge, oesophagus, corpora, medulla, thyreoide, spyt kirtler) PNET / medulloblastoma

8.2 Optional

- Tåre- kirtler
- Hovedbund
- Temporal lobe, venstre / højre (hos udvalget patienter/eller kliniske studier)

9. Vurderings kriterier

9.1 Kognitiv funktion

Strålingsinduceret neurokognitiv toksicitet eller radiation-induced cognitive decline -RICD en forholdsvis almindelig komplikation efter kranial radioterapi (CRT), der forekommer hos 50 % til 90 % af de behandlede patienter. Hukommelsen generelt og især deficit i indlæring er betydeligt påvirket. RICD har en signifikant indflydelse på patienternes livskvalitet og almentilstand. Derfor er det vigtigt at risikostratificere patienter og forebygge irreversible skade. Tidligere undersøgelser vedr. RICD konkluderede, at den volumetriske dosis til hippocampus region er vigtig. RICD er blevet rapporteret hos voksne patienter, der har fået strålebehandling og er forbundet med den langsomme udvikling af radiologiske abnormiteter og kognitive vanskeligheder på længere tid end 6 år efter behandling (31). Graden af kognitiv påvirkning hos patienter, hvis behandlingsplaner er tilladt for en V55 = 0 % var 14,9 % sammenlignet med 45,9 % hos patienter, hvor V55 ≥ 25 %, hvilket tyder på at begrænsning af den del af hippocampus, der modtager 55 Gy kan være meningsfuldt (32). Den EQD2 svarende til 40 % af den bilaterale hippocampi, og en dosis > 7,3 Gy, var forbundet med svækkelse af Wechsler memory Scale-III Word list (WMS-WL) læring, efter FSRT for godartede eller lav-grade hjernesvulster hos voksne patienter (33). Resultaterne fra langtidsoverlevende patienter med LGG, der ikke havde modtaget strålebehandling, konkludere at patienter havde stabil radiologisk og kognitiv status. I modsætning hertil viste det sig at patienter med lav grad af gliom, som fik radioterapi, havde et progressivt fald i opmærksom funktion, på trods, der fik fraktionsdoser, der betragtes som sikre ($\leq 2\text{Gy}$).

Resultaterne tyder på, at risikoen for lang tids kognitiv påvirkning er associeret med strålebehandling, og det bør tages i betragtning når behandlingen er planlagt. Hvis det er muligt, bør dosen til hippocampus D40% af begge hippocampi holdes under 7.3.

9.2. Risiko for sekundær malignitet

Protoner reducerer potentielt strålevolumen og dosis til normal væv sammenlignet med foton teknikker. Mirabell et al. demonstrerer en forventet risiko for sekundær malignitet i et matematisk modelleringsstudie, der sammenligner proton- og foton teknikker og de fandt, at de forventede risici for anden malignitet ved anvendelse af PB er signifikant mindre med en faktor 2 til 15 afhængigt af sagen og foton teknikken hos børn (34). Eksponering for ioniserende stråling har vist sig at øge risikoen for meningeomer (RIM) (35). Derfor er et af de primære mål at holde lav dosisområdet under de minimale doser af stråling hvis muligt. Den nuværende State-of-the-art i risikomodellering for strålingsinducerede malignitet skelner typisk mellem lave eller intermedierede doser (typisk mellem 0,1 og 50 Gy). Derudover er der resten af kroppen/organer som typisk modtager meget lave doser (typisk under 0,1 Gy) dette på grund af spredt og sekundær stråling (36). Risikoen for at udvikle en anden malignitet er typisk højere i feltinvolverende området, hvorfor der forventes at proton behandling reducerer risikoen for anden malignitet, sammenlignet med konventionelle foton teknikker (37).

9.3 Risiko i forhold til kritiske organer

Anbefales at følge constraints i forhold til Dansk Neuro Onkologisk Gruppe, DNOG retningslinjer /Nationale rekommandationer (www.dnog.dk)

The European particle Therapy network consensus, bruges til supplerende proton specifikke risiko organer.

Radiation dose constraint for organs at risk in neuro-oncology; the European Particle Therapy Network consensus, Maarten Lambrecht et al. (38)

9.3.1 Hjernestamme

Hjernestamme inkluderer: medulla oblongata, pons og midtbrain. Tidlige studier har vist at hele hjernestammen kan behandles til 54Gy ved konventionel fraktionering med begrænset risiko for alvorlige eller permanente neurologiske effekter, mens små volumener af hjernestammen kan bestråles til $D_{max} = 59Gy$. Risikoen ser ud til at stige markant for $D_{max} > 64Gy$ (39).

Et europæisk konsensuspanelet anbefaler derfor $D_{0.03cc} < 54Gy$ i som ækvivalent dosis i 2Gy-fraktioner (EQD2), især til indre del af hjernestammen.

Når institutioner vælger at anvende højere doser, foreslås derfor at $D_{0.03cc}$ af hjernestammeoverfladen holdes $< 60Gy$ EQD2, hvilket korrelerer med den absolutte dosis $64Gy$ RBE, der anvendes i protonlitteraturen for skuldebaserede tumorer (39,40).

DNOG anbefalinger:

Hjernestamme constraint er 54 Gy.

Ved behandling af < 10 cm OAR til max 59 Gy er risikoen meget lille for neurologiske skader, hvorfor det kan gøres for at få target dækning efter patients information.

$D_{max} \leq 54$ Gy $D_{max} \leq 60$ Gy

Reference: Mayo et al. IJROBP vol 76, S36-S41, 2010

9.3.2 Cochlea

Cochlea Sensorineurale høretab (SNHL) er den vigtigste radioterapi-inducerede komplikation i det indre øre, hvor op til 44% af patienterne rapporterer høretab efter strålebehandling (40).

Forholdet mellem dosen til cochlea og SNHL er blevet grundigt undersøgt. På basis af nyere dosis volume data foreslog QUANTEC-konsensus rapport imidlertid Dmean til cochlea ≤ 45 Gy eller endnu mere konservativt ≤ 35 Gy.

EPTN-panelet foreslår, at Dmean til cochlea holdes til ≤ 45 Gy.

DNOG anbefalinger:

Risiko for klinisk høretab ligger på 15% ved middeldoser < 47 Gy når strålebehandling gives med Cisplatin.

Dmean ≤ 45 Gy og D5% ≤ 55 Gy

Reference: Chan et al IJROB 73,1335-1342,2009

9.3.3 Hypofyse

Essentiel glandel som regulerer flere fysiologiske processer. EPTN-konsensuspanelet foreslår Dmean < 45 Gy til hypofysen til forebyggelse af panhypopituitarisme. Hvis klinisk indikation kræver højere doser, kan det være acceptabelt. Selv ved lave doser kan der forekomme mangel i en af de hormonale akser (> 30 Gy) og derfor er det nødvendigt at etablere en regulær endokrinologisk opfølgning, mhp. substitution behandling.

DNOG anbefalinger:

Ingen tærskeldosis. Hormonforstyrrelser ses ved > 30 Gy og kan medføre endokrinologisk kontrol efter lokale retningslinjer.

Dmax ≤ 50 Gy og Dmean ≤ 30 Gy

Reference: Darzy et al. Pituitary 2009.

9.3.4 Chiasma /opticus apparat

Radiation induced optic neuropathy RION er blevet rapporteret for både foton og proton behandling. I QUANTEC-analysen blev det imidlertid anset at forekomsten af RION var usædvanlig for en Dmax < 55 Gy ved anvendelse af konventionel fraktionering (41). Forekomsten af RION steg mellem 55-60Gy (3-7 %) og var betydelig ($> 7-20$ %) for Dmax > 60 Gy, selv om det skal bemærkes, at i nogle undersøgelser blev der ikke observeret klinisk signifikant RION selv ved disse høje doser. EPTN-gruppen støtter brugen af D0.03 ≤ 55 Gy for den optiske nerve.

Risikoen for alvorlige komplikationer ved proton behandling er fornyeligt blevet publiceret i et studie fra Hall et al. (42). Studiet beretter om en ikke ubetydelig risiko for vaskulopati hos børn som har gennemført proton bestråling (chiasma har modtaget 54 Gy) samt om vigtigheden for screening og follow up hos den population.

Optisk chiasma

I stedet for ensidigt visuelt tab (opticus skade) fremstår det typisk som en bitemporal hemianopsi eller en total blindhed. Det gælder de samme principper, og der foreslår at anvende den samme begrænsning, dvs. $D_{0.03cc} \leq 55 \text{ Gy}$ (EPTN guidelines).

DNOG anbefalinger:

$D_{max} \leq 54 \text{ Gy}$ $D_{max} \leq 60$

$D_{max} < 55 \text{ Gy}$ medfører meget lille risiko, hvorfor doser 50-55 (- 60 Gy = 7% risiko) Gy kan bruges for at få target dækning, efter patientinformation.

Reference: Mayo et al. IJROBP vol 76 (3) S28-S35, 2010

9.3.5 Retina

Reinopati kan otræder allerede efter 30 Gy, hvorfor dosis skal være så lav som muligt Til gengæld er der en volumen effekt, så f.e. laterale retina kan forsøges skånet separat

Lens $D_{max} < 5 \text{ Gy}$ $D_{max} < 6 \text{ Gy}$

Eye_Front $D_{max} < 30 \text{ Gy}$ $D_{max} < 35 \text{ Gy}$

Eye_Back $D_{max} < 45 \text{ Gy}$ $D_{max} < 50 \text{ Gy}$ Reference: Jeganathan et al. IJROBP 79, 650-9, 2011

9.3.6 Brain-GTV

DNOG anbefalinger:

At holde dosis til halvdelen af den raske hjerne under 30 Gy reducerer risiko for både akutte og sene bivirkninger.

Ved $D_{max} < 72 \text{ Gy}$ er der 5 % risiko for stålenekrose efter 5 år.

Reference: Lawrence et al. IJROBP vol 76, S 20-27

9.3.7 Spinal Cord

DNOG anbefalinger:

Spinal Cord ved dosis op til 60 Gy er risikoen estimeret til 6% hvorfor små overdoseringer kan tillades for at opnå targetdækning, efter patientinformation.

$D_{max} \leq 45 \text{ Gy}$ $D_{max} \leq 50 \text{ Gy}$

Reference: Kirkpatrick et al. IJROBP 76, s 42-9, 2010

9.3.8. Specifikke dosis konstant EQDC-Tolerance dosis /physical dose, depending on number of fraktion) - EPTN consensus

Organ at risk	Dose constraint EQD2
Brain	V 60 Gy <3cc
Brainstamm:	Interior D 0,03 cc ≤ 54 Gy
	Surface D 0,03cc ≤ 60Gy
Chiasma&Optic nerve	D0, 03 cc ≤ 54Gy
Cochlea	D0,03≤ 45 Gy
	D0,03cc ≤32Gy
Cornea	D0,03cc ≤30Gy
Lens	D0, 03cc ≤10
Retina	D0,03cc ≤45Gy
Skin	D,003cc ≤25Gy

10. Planlægning af proton behandling

10.1 Pre-irradiatorisk forberedelse:

Inden undersøgelser start: gennemgang af check lister i henhold til DCPT lokale instrukser, bl.a. (gennemgang af kontrol skema, lejring, placering af pt. i skanner, sekvenser).

CT/MR/PET, udføres med iv kontrast middel, sporstof ifølge scannings protokol(PET) T2/FLAIR + T1 efter indgift af gadolinium kontrast. Tidlig postoperativ MR-skanning (Indenfor 72 timer postoperativt) skal være tilgængeligt for target definition. Ved kontraindikation af MR skanning anbefales CT skanning med i.v. kontrast, optional FET/PET/CT

- MR-sekvenser skal som minimum involvere T1, T1 med kontrast, T2 og FLAIR.
- CT / MRI / PET-scanning skal udføres fra vertex cranii til C4 i tilfælde af intrakranielt tumor.
- I tilfælde af spinal involvering, skal collumna vertebralis inklusiv os sacrum scannes med.
- Før start af protonbehandling skal der vurderes om der er grund til særlig opmærksomhed på anatomiske ændringer f.eks. cyste, eller andet. I de tilfælde skal der besluttes hvor ofte der er brug for ny CT-skanning og eventuelt tilpasset terapiplanen på basis af denne.

10.2 Fixations udstyr/lejring

- Standard immobiliserings DCPT udstyr til behandling af CNS tumorer hos DCPT.
- Efter at planlægningsstrategierne er udviklet skal den relevante fixation undersøges ved dosismålinger og dosisberegninger.
- Den samme fiksering skal bruges til behandling.
- CT snit tykkelsen bør ikke overstige 2 mm for protoner.
- CT protokol vælges under hensyntagen til clips, osteosynteser materialer, ports.
- CT-undersøgelsen skal omfatte hele kraniet og immobiliserings udstyr, der kan påvirke dosisberegningen.

10.3 Feltspecifikke targets, RTV'er

- Henvises til DCPT link/lokale guidelines

10.4 Behandlings teknik –IMPT, feltretninger og konformitetsindeks

- Det tilstræbes, at der anvendes et isocenter, bruges RTV'er, robust optimering og robust evaluering.

10.5 Felter

- Der tilstræbes at der anvendes minimum 3 felter (oftest kun 3), med mindst 30 grader mellem de enkelte felter.
- Feltvinkler tæt på target foretrækkes.
- Undgå så vidt muligt at beamet flugter med heterogene kanter, f.eks. basis cranii.
- Undgå så vidt muligt at stråle igennem høje densiteter (f.eks. metal og plastik).
- Når CTV er tæt på højrisiko organ som f.eks. hjernestammen skal det tilstræbes at den laterale penumbra bruges til afgrænsning mod organet for mindst et felt.

10.6 Range Shifter

Range shifter benyttes hvor dette kan være relevant. Henvises til DCPT lokale guidelines.

Det samme gælder for optimerings algoritme, evaluering, uncertainty scenarier.

Normeres til CTV mean = 100 %. Genberegnes efter normering for at opdatere spot list.

10.7 Diverse

Der skal indtegnes og tage hensyn til eventuelle Titanium skruer eller andet høj Z materiale. Så mange felter som muligt skal undgå skruerne. Mulighed for at kræve 2 mm setup margin for særlige patienter. Håndtering af 'PRV'/robust evaluering af OAR specielt Lens, som også har margin for bevægelse.

Henvises til DCPT guidelines.

Ref:

1. H. Paganetti: "Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations", Phys. Med. Biol. 57, R99 (2012)
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374500>) 2. Table 1
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374500/table/T1>)

10.8 Planlægningsstrategi

- Som udgangspunkt 2 coplaner felter og et noncoplanart felt, hvis der er Titanium clips er det nødvendigt med flere noncoplaner.
- Er feltretningerne valgt efter at undgå clips og dette resulterer i øget dosis til rask hjerne- skal der laves en plan der ikke prioriterer det så højt.
- Det kan overvejes at tage højde for den øgede usikkerhed i stedet for. DNOG retningslinjer bruges ved evaluering af dosisplaner.
- Fremgangsmåde ved behandling: henvises til DCPT specifikke instrukser.
- Det samme gælder for tolerance for lejring, match og flyt.
- Feltretninger vælges så de fordeler sig i vinkelrummet og undgår meget heterogene områder som f.eks. basis cranii.

11. Fraktionering

Radioterapi gives dagligt, 5 dage / uge med 1,8 til 2 Gy (RBE) per fraktioner eller som ved anbefalingerne.

11.1 Dosis levering til target området/beregning af dosis

Protonplanen genberegnes med hensyntagen til set-up og range usikkerheder. Den oprindelige, samt disse genberegnete dosisplaner skal som udgangspunkt opfylde at 98% af voluminet af CTV er dækket med 95% af dosis. Dog kan der gåes på kompromis i forhold til at skåne det normale væv eller i enkelte af de genberegnete dosisplaner efter vurdering.

11.2 Rekommandationer for kompensatorisk pause/kompensatoriske foton planer

Hvis behandlingen afbrydes 1-3 dage:

Grad I-II/godartede tumorer

Ingen ændring i behandlingen, behandlingsperioden vil blive forlænget med 1-3 dage på grund af de udskudte fraktioner.

Grad III tumorer: enten kan 1 mistet fraktion, gives under samme behandlingsperiode, dvs. adskilt efter 8 timer for at holde en kontinuerlig behandlingsperiode, eller en 6 fraktion kan gives på en lørdag.

Dog må der ikke gives mere end 1 ekstra fraktion i løbet af en uge, hvis behandlingen afbrydes mere end 3 dage.

Behandlingen kan gives på den refererende hjemmeklinik (henvisende afdeling), som alternativ foton behandling. Behandlingen må ikke gives senere end 2 dage som planlagt (dvs. den maksimale tolererede pause mellem to behandlinger må ikke overstige 72 timer).

11.3 Kvalitetssikring

Der skal foreligge lokale instrukser til behandling inkl. den daglige kvalitetssikring (bl.a. tekniske kontroller af dosisplaner, kontrol af opstillinger og indrapportering af UTH.

Desuden kontinuerlig uddannelse af behandlings ansvarlige personale med bl.a. indtegnings workshops eller lign.

12. Anbefalinger fra International Commission on radiation Units & measurements (ICRU)

ICRU har defineret følgende internationale guidelines:

Anbefalinger fra ICRU skal følges.

Gross Tumour Volume (**GTV**) = makroskopisk tumor, defineret på CT/MR.

GTV defineres for proton og foton behandling.

Clinical Target Volume (**CTV**)= klinisk target volumen inkluderer det makroskopiske tumorvolumen, når dette findes og suspekt subklinisk tumor (f.eks. margin omkring det makroskopiske tumorvolumen og resektionskaviteten).

CTV er identisk for proton og foton behandling.

Planning Target Volume (**PTV**) er en geometrisk ekspansion, hvis formål er at sikre at den ordinerende og planlagte dosis afsættes i CTV. PTV omfatter de usikkerheder der relateres til dosis afviklingen, f.eks. opsætningsusikkerhed o lig. PTV for fotoner er normalt 3-5 mm i alle retninger men for protoner skal PTV-marginen omfatte margener for opsætningsusikkerheder.

(robust optimeringer).

Planlægnings risikoorganvolumen (**PRV**)omfatter risikoorganer med intern margin og set-up margin som beskrevet for PTV, mest relevant for serielle organer.

Treated volumen (**TV**) omfatter det volumen der modtager den specifikke dosis nødvendigt for behandlings formål.

13. Referencer

1. Hauswald H, Rieken S, Ecker S, Kessel KA, Herfarth K, Debus J, et al. First experiences in treatment of low-grade glioma grade I and II with proton therapy. *Radiat Oncol.* 2012; 7:189.
2. Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB, Colvin MK, Fullerton BC, Daartz J, et al. Proton therapy for low-grade gliomas: results from a prospective trial. *Cancer.* 2015; 12:1712–9.
3. Wilkinson B, Morgan H, Gondi V, Larson GL, Hartsell WF, Laramore GE, et al. Low levels of acute toxicity associated with proton therapy for low-grade glioma: A Proton Collaborative Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96: E135.
4. Sherman JC, Colvin MK, Mancuso SM, Batchelor TT, Oh KS, Loeffler JS, et al. Neurocognitive effects of proton radiation therapy in adults with low-grade glioma. *J Neuro - Oncol.* 2016; 126:157–64.
5. Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G 4th, Rabinov JD, Munzenrider JE, Lev M, Ancukiewicz M, Bussiere M, Hedley-Whyte ET, Hochberg FH, Pardo FS. Dose escalation with proton/photon irradiation for daumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Sep 1; 51(1):131-7.
6. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: Results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg.* 1999; 91:251-60.
7. Adeberg S, Bernhardt D, Harrabi SB, Uhl M, Paul A, Bougatf N, Verma V, Unterberg A, Wick W, Haberer T, Combs SE, Herfarth K, Debus J, Rieken S. Sequential proton boost after standard chemoradiation for high-grade glioma. *Radioth Oncol* 2017, Nov 125(2):266-272
8. Mizumoto M, Yamamoto T, Takano S, Ishikawa E, Matsumura A, Ishikawa H, Okumura T, Sakurai H, Miyatake S, Tsuboi K. Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. *Practical radiation Oncology*, Volume 5, issue 1, January-February 2015, pages e9-e16.
9. Prof Michael Weller MD, et al., EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The Lancet*, Volume 18, No.6 e315-e329, June 2017
10. Aaron P. Brown MD* Christian L. Barney BS David R. Grosshans MD, PhD* Mary Frances McAleer MD, PhD* John F. de Groot MD[†] Vinay K. Puduvalli MD[†] Susan L. Tucker PhD[‡] Cody N. Crawford CMD* Meena Khan CMD* Soumen Khatua MD[§] Mark R. Gilbert[†] Paul D. Brown MD* Anita Mahajan MD* Proton Beam Craniospinal Irradiation Reduces Acute Toxicity for Adults With Medulloblastoma <http://www.sciencedirect.com/science/journal/03603016/86/2> *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* Volume 86, Issue 2, 1 June 2013, Pages 277-284.
11. Mark Helfand, MD, MPH, MS. Comparative Effectiveness of Proton Irradiation Treatment, Department of Veterans Affairs Health Services Research / Development Service, Evidence-

based Synthesis Program Washington, DC 20420 Prepared by: Evidence-based Synthesis Program (ESP) Coordinating Center Portland VA M, 2015 Evidence-based Synthesis Program (ESP) Coordinating Center Portland VA Medical Center.

12. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand JL, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75:399–406.
13. McDonald MW, Plankenhorn DA, McMullen KP, Henderson MA, Dropcho EJ, Shah MV, et al. Proton therapy for atypical meningiomas. *J Neuro-Oncol.* 2015; 123:123–8.
14. Combs SE, Welzel T, Kessel K, Habermehl D, Rieken S, Schramm O, et al. Hearing preservation after radiotherapy for vestibular schwannomas is comparable to hearing deterioration in healthy adults and is accompanied by local tumor control and a highly preserved quality of life (QOL) as patients' self-reported outcome. *Radiother Oncol.* 2013; 106:175–80
15. Combs SE, Welzel T, Schulz-Ertner D, Huber PE, Debus J. Differences in clinical results after LINAC-based single dose radiosurgery versus fractionated Stereotactic radiotherapy for patients with vestibular schwannomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76:193–200.
16. Vernimmen FJ, Mohamed Z, Slabbert JP, Wilson J. Long-term results of stereotactic proton beam radiotherapy for acoustic neuromas. *Radiother Oncol.* 2009; 90:208–12.
17. Stephanie E. Combs, Prof Dr Does Proton Therapy Have a Future in CNS Tumors? *Curr Treat Options Neurol* (2017) 19: 12 DOI 10.1007/s11940-017-0447-4.
18. Kahn J, Loeffler JS, Niemierko A, Chiocca AE, Batchelor T, Chakravarti A. *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep 1; 81(1):232-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.009. Epub 2010 Oct 13. Long-term outcomes of patients with spinal cord gliomas treated by modern conformal radiation techniques.
19. W.R. Kennedy, R. Dagan, R.L. Rotondo, D. Louis, C.G. Morris, and D.J. Indelicato; University of Florida Proton Therapy for Pituitary Adenoma Institute, Jacksonville, FL radiation Oncology sept. 1, 2014 Volume 90, Issue 1, supplement, page 299.
20. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BM, Nactigall LB, Bussiere MR, Swearingen B, Chapman PH, Loeffler JS, Shin HA, Outcomes of proton therapy for patients with functional pituitary adenomas. *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Nov 1, 90(3):532-9
21. Terri S. Armstrong, Elizabeth Vera-Bolanos, B. Nebiyu Bekele, Kenneth Aldape, Mark R. Gilbert Adult ependymal tumors: Prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience Terri S. Armstrong, *Neuro-Oncology*, Volume 12, Issue 8, 1 August 2010, Pages 862–870, (21)
22. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons, *Int J Radiation Biol Phys.* 2008 Jul 15; 71(4):979-86
23. Amsbaugh MJ, Grosshans DR, McAleer MF, et al. Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83:1419-24

24. Roberta Rudà, Guido Reifenberger, Didier Frappaz, Stefan M. Pfister, Anne Laprie Thomas Santarius, Patrick Roth, Joerg Christian Tonn, Riccardo Soffietti, Michael Weller, and Elizabeth Cohen-Jonathan Moyal
EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors (2017). *Neuro-Oncology*, Volume 20, Issue 4, 27 March 2018, Pages 445–456, <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox166>
Published: 29 November 2017
25. Boehling NS, Grosshans DR, Bluett JB, Palmer MT, Song X, Amos RA, Sahoo N, Meyer JJ, Mahajan A, Woo SY. Dosimetric comparison of three-dimensional Conformal proton radiotherapy, intensity-modulated proton therapy, and intensitymodulated radiotherapy for treatment of pediatric craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82:643–52.
26. Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2013-09-01, Volume 87, Issue 1, Pages 46-52, Copyright © 2013 Elsevier Inc.
27. Julie A. Bradley and Daniel J. Indelicato, 2014, Craniopharyngioma and Proton Therapy. *International Journal of Particle Therapy: Fall 2014, Vol. 1, No. 2, pp. 386-398.*
28. Ajithkumar T, Mazhari AL, Stickan-Verfurth M, Kramer PH, Fuentes CS, Lambert J, Thomas H, Müller H, Fleischhack G, Timmermann B, Proton Therapy for Craniopharyngioma - An Early Report from a Single European Centre. *Clinical Oncology*, 2018-05-01, Volume 30, Issue 5, Pages 307-316, Copyright © 2018
29. Lindvall P, Grayson D, Bergström P, Bergenheim AT. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in medium-sized to large arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2015 Jun; 22(6):955-8
30. Blomquist E, Engström ER, Borota L, Gál G, Nilsson K, Lewén A, Montelius A, Grusell E, Isacson U, Enblad P. *Acta Oncol*. 2016; 55(1):105-12. Positive correlation between occlusion rate and nidus size of proton beam treated brain arteriovenous malformations (AVMs)
31. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Postma TJ, Vandertop WP, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Sluimer JD, Slotman BJ, Reijneveld JC, Heimens JJ
Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up, *The Lancet, Neurology* Volume 8, Issue 9, September 2009, Pages 810-818
32. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tome WA Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85:345-354.
33. Catherine Okoukoni PhD a,b,*, Emory R. McTyre MD a, Diandra N. Ayala Peacock MD a, Ann M. Peiffer PhD a, Roy Strowd MD c, Christina Cramer MD a, William H. Hinson PhD a, Steve Rapp PhD a, Linda Metheny-Barlow PhD a, Edward G. Shaw MD, MA a,d, Michael D. Chan MD a Hippocampal dose volume histogram predicts Hopkins Verbal Learning Test scores after brain irradiation, Received 10 April 2017; received in revised form 20 July 2017; accepted 23 August 2017, *Advances in radiation Oncology* (2017) 2, 624-629
34. Miralbell R, Lomax A, Cella L, *et al*. Potential reduction of the incidence of radiation-induced Second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 824-829.

35. Alireza Mansouri, Jetan Bandhiwala, Sheila Mansouri and Galareh Zadeh, The Evolving Role of Radiosurgery in the Management of Radiation-Induced Meningiomas: A Review of Current Advances and Future Directions, *Biomed res Intv.*2014:107526
36. Paganetti H1, Assessment of the risk for developing a second malignancy from scattered and secondary radiation in radiation therapy. *Health Phys.* 2012 Nov; 103(5):652-61. doi: 10.1097/HP.0b013e318261113d.
37. Schneider U, Lomax A, Timmermann B. Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques. *Radiother Oncol.* 2008; 89:135–140.
38. Lambrecht M, Eakers DBP, Alapetite C, Burnet NG, Calugaru V, Coremans IEM, Fossati P, Høyer M, Langendijk JA, Romero AM, Paulsen F, Perpar A, Renard L, de Ruyscher D, Timmermann B, Vitek P, Weber DC, van der Weide HL, Whifield GA, Wiggeraad R, Roelofs E, Nyström PW. Troost EGC, Work package 1 of the taskforce” European particle Therapy Network” of ESTRO *Radiother Oncol.* 2018 May 17. pii: S0167-8140(18)30241-X. doi: 10.1016/j.radonc.2018.05.001.
39. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S36-41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.078
40. Bhide SA, Harrington KJ, Nutting CM. Otological toxicity after postoperative radiotherapy for parotis tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:77–82.
41. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation Dose-Volume Effects of Optic nerves and Chiasm. *Int J Radiat Oncol* 2010, 76: S28-35 doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1753
42. Hall MD, Bradley JA, Rotondo RL, Hanel R, Shah C, Morris CG, Aldana PR, Indelicato DJ. Risk of Radiation Vasculopathy and Stroke in Pediatric Patients Treated with Proton Therapy for Brain and Skull Base Tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2018 Jul 15;101(4):854-859. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.027. Epub 2018 Mar 29.

14. Atlas

Atlas: Billeder er fra Scocicianti, S et al. *Radiother Oncol*,2015.114(2):p.230-8

Hippocampal Contouring:

A Contouring Atlas for RTOG 0933 V. Gondi, M.D.¹

Departments of ¹ Human Oncology and ² Neuroradiology, University of Wisconsin Comprehensive Cancer Center. Department of Radiation Oncology, Northwestern University Feinberg School of Medicine

www.dnog.dk

15. APPENDIX

PB	Protonbehandling
DNOG	Dansk neuro onkologi gruppe
PS	Performance status
HGG	High grads glioma
GBM	Glioblastoma multiforme
LGG	Low grads glioma
AOG	Anaplastiske oligodendroglioma
AAG	Anaplastiske astrocyttoma
OAR	Organ at Risk
RICD	Radiation-induced cognitive decline
CRT	Cranial radioterapi
FSR	Fractionated stereotatic radiotherapy
DCPT	Dansk center for partikel terapi
MDT	Multidisciplinær konference
p-CSI	proton-craniospinal irradiation
x-CSI	foton craniospina irradiation
IMRT	Intensitetsmodulerede stråleterapi
NTCP	Normal Tissue Complication Probability