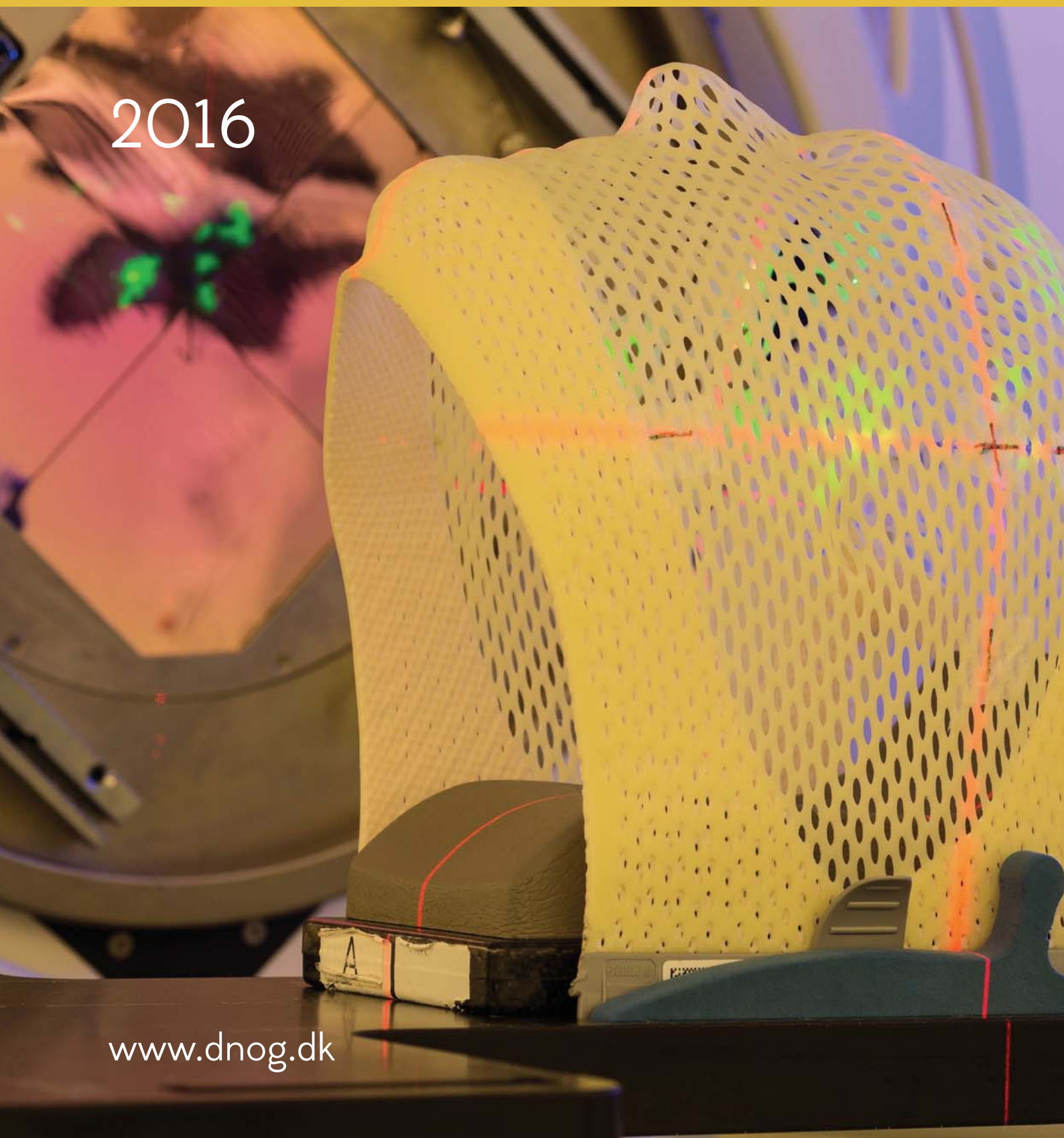


Dansk Neuro Onkologisk Gruppe

Retningslinjer for strålebehandling

2016

www.dnog.dk



Indholdsfortegnelse

1. Arbejdsgruppe	3
2. Kompatibilitet med tidligere retningslinjer	3
3. Terapiskanning	4
4. Definition af volumina	4
4.1. ICRU generelle definitioner a volumina	4
4.2. Praktisk indtegningsvejledning.....	5
5. Normalvæv	6
5.1. Relevant normalvæv	6
5.2. Dosis-volumen forhold	6
6. Dosisplanlægning	8
6.1. Dosis ordination og beregning af dosis.....	8
6.2. Prioritering af kravene	8
6.3. God planlægningssskik.....	9
6.4. Funktionel imaging.....	9
7. Behandling	9
7.1. Billedvejledning	10
7.2. Replanlægning	10
7.3. Afbrydelse i behandling.....	10
8. Kvalitetssikring	10
8.1. Den indledende kvalitetssikring	10
8.2. Den daglige kvalitetssikring	11
8.3. Den opfølgende kvalitetssikring	11
9. Gennemgang af specifikke tumortyper	12
9.1. Diffust astrocytom, oligodendrogliom (WHO grad II)	12
9.2. Anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom (WHO grad III).....	13
9.3. Glioblastom (WHO grad IV)	14
9.4. Meningeom (WHO grad I).....	15
9.5. Meningeom (WHO grad II og III).....	15
9.6. Ependymom (WHO grad II)	16
9.7. Ependymom (WHO grad III)	16
9.8. Ependymom med spinal involvering	17
9.9. Medulloblastom (WHO grad IV).....	18
9.10. Hypofyseadenom	19
9.11. CNS Lymfom.....	19
10. Atlas over relevant normalvæv i hjernen	20
11. QUANTEC summary Dose/Volume/Outcome Data in Brain	26
12. Referencer	27

1. Arbejdsgruppe

Dette er første udgave af retningslinjer for strålebehandling i DNOG, som er godkendt på bestyrelsesmøde i DNOG den 2. december 2016.

Dansk Neuro-Onkologisk Gruppe (DNOG) blev etableret i 2005 og fungerer nu som dansk multidisciplinær cancergruppe for de primære hjernetumorer hos voksne. DNOG er organiseret i en bestyrelse med bred repræsentation og drives af et mindre forretningsudvalg. Hertil er der flere underudvalg, som f.eks. udvalg for de enkelte fagområder herunder onkologi i hvis regi stråleretningslinjen er udformet og primært diskuteret.

Slavka Lukacova har primært forfattet udkast til denne retningslinje for strålebehandling og arrangeret forudgående workshop med deltagelse fra de fire centre der strålebehandler primære hjernetumorer i Danmark. Formandskabet i DNOG har revideret færdigt, og retningslinjen er gennemgået og godkendt af bestyrelsen for DNOG.

Følgende arbejdsgruppe har primært bidraget til udarbejdelse af retningslinjerne:

Rigshospitalet	Overlæge Hans Skovgaard Poulsen Overlæge Aida Muhic
Odense Universitetshospital	Overlæge Steinbjørn Hansen Afdelingslæge Rikke H. Dahlrot Hospitalsfysiker Søren Nielsen Agergaard
Århus Universitetshospital	Overlæge Henrik Pagh Schultz Overlæge Yasmin Lassen Afdelingslæge Slavka Lukacova Hospitalsfysiker Anders Traberg Hospitalsfysiker Klaus Seiersen
Ålborg Universitetshospital	Overlæge Charlotte Haslund Hospitalsfysiker Jane Nielsen Hospitalsfysiker Thomas Overgaard Kristensen

2. Kompatibilitet med tidligere retningslinjer

DNOG har retningslinjer for gliomer og meningeomer (www.dnog.dk), samt CNS lymfomer sammen med Dansk Lymfom Gruppe (www.lymphoma.dk). Denne DNOG stråleretningslinje går på tværs af disse sygdomsspecifikke retningslinjer med beskrivelse af særlige forhold og vejledninger for strålebehandlingen af primære hjernetumorer hos voksne. Denne retningslinje for strålebehandling af hjernetumorer er baseret på principper og terminologi i ICRU 50, 62 og 83, og baseres på anvendelse af intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT).

3. Terapiskanning

Patienten lejres i rygleje således at MR- og CT-terapiskanning kan fusioneres præcist. Ved terapi CT skanning anbefales maske fikseration med forflytningspræcision < 5 mm. For CT skanning anbefales snittykkelse 1-3 mm, fra 1 cm over vertex til underkant af C3. For MR skanning anbefales snittykkelse < 3mm og som minimum følgende sekvenser:

T2/FLAIR + T1 efter indgift af gadolinium kontrast. Tidlig postoperativ MR-skanning (indenfor 72 timer postoperativt) skal være tilgængeligt for targetdefinition. Ved kontraindikation af MR skanning anbefales CT skanning med i.v. kontrast.

4. Definition af volumina

Ved planlægning af strålebehandling defineres en række volumina, kliniske targets (CTV) og risiko organer (OAR) i dosisplanlægningssystemet. ICRU har fastlagt den internationale terminologi for disse volumina. De tre relevante udgaver af ICRUs retningslinjer er ICRU 50 (1993), ICRU 62 (1999) og ICRU 83 (2010)[1][2]. I ICRU 83 er definitionerne de samme som i ICRU 62, dog nævnes 'Remaining volume at risk' (RVR) – defineret som volumen mellem CTV + OAR og den eksterne patientkontur – at kunne afgrænse et vigtigt og relevant volumen, idet hensyn til RVR under dosisplanlægning ved IMRT vil mindske risikoen for at overse et højdosis område uden for de relevante behandlingsområder, men som kan være af betydning for estimering af risiko for senkomplikationer inkl. carcinogenese. I ICRU 83 nedtones betydning af anvendelse af intern margin ved tumorer i hjernen, hvor den indre bevægelse formodes at være begrænset. I praksis inkluderes evt. margin for intern bevægelse i det kliniske target (CTV).

4.1. ICRU generelle definitioner a volumina

1. *GTV* = makroskopisk tumor volumen defineres ved CT/MR skanning. Hvis der benyttes PET skanning til at afgrænse GTV skal dette benævnes med PET.
2. *CTV* = klinisk target volumen omfatter det makroskopiske tumorvolumen, når dette findes, og volumina med suspect (subklinisk) tumor (f.eks. margin omkring det makroskopiske tumorvolumen og resektionskaviteten, når det skønnes, at de skal behandles). CTV skal inkludere evt. margin for interne anatomiske ændringer i CTV (form, størrelse, bevægelse), som sjældent er relevant.
3. *PTV* = planlægnings target volumen er et geometrisk volumen, hvis formål er at sikre, at den ordinerede dosis afsættes i CTV. PTV omfatter de usikkerheder, der relaterer til dosisafviklingen, blandt andet opsætningsusikkerheder, mekaniske usikkerheder o. lign. Den samlede PTV-margin findes ved en analyse af de systematiske og de tilfældige usikkerheder. Den samlet usikkerhed indenfor en gruppe, findes ved at addere de enkelte del-usikkerheder i kvadrat (ICRU 62).
4. *OAR* = risikoorgan = kritiske normalvæv.
5. *PRV* = planlægnings risikoorganvolumen omfatter risikoorgan med intern margin og set-up margin som beskrevet for PTV; mest relevant for serielle organer.
6. *RVR* = remaining volume at risk = resterende risikovolumen defineret som volumen mellem CTV + OR og den eksterne patientkontur
7. *TV* = treated volume = det behandlede volumen, omfatter det volumen, der modtager den specifikke dosis nødvendig for behandlingens formål (tumor kontrol).

8. IV = irradiated volume = det bestrålede volumen, omfatter det volumen der modtager en absorberet dosis, der er væsentlig for normalvævstolerance.

Følgende overordnede principper anvendes:

GTV: defineres som kontrast opladende tumor på T1 vægtede MR skanning eller CT skanning; resektionskavitet inkluderes i GTV.

Ved lavgradsgliomer og sekundær glioblastoma defineres GTV som hyperintensitet på T2/FLAIR MR sekvens (korresponderer med hypodensitet på CT skanning); kontrast opladende tumor og resektionskavitet inkluderes i GTV.

CTV: omfatter GTV med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 10-20 mm i alle retninger. CTV krydser kun over midtlinjen ved direkte tumor indvækst eller involvering af midtlinje strukturer, f.eks. corpus callosum. Ved naturlig barriere som f.eks. knogle, tentorium, meninges reduceres margin. CTV margin reduceres også ved nærliggende risiko organer.

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fiksering og anvendelse af billedvejledt korrektion; SM margin er typisk 2-5 mm. PTV kan deles i subPTV'er, f.e. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

4.2. Praktisk indtegningsvejledning

I henhold til bekendtgørelse nr. 48 af 25. januar 1999 (acceleratorbekendtgørelsen, ændret d. 25.6.2007) skal behandlingsplanlægningen omfatte:

- definition af targetområde
- definition af risikoorganer
- definition af dosis pr. fraktion
- totaldosis for targetområde
- totaldosis for risikoorganer.

Der bør i journalen foreligge en klar beskrivelse af indikation, target og dosisordination eller en henvisning til standardvejledning, instruks eller protokol for den givne behandling, inden target indtegning påbegyndes.

Eksempel på arbejdsgang:

1. Koregistrering af terapi CT og MR skanning kontrolleres.
2. GTV indtegnes på MR snit fusioneret med CT snit i dosisplanlægningssystemet. Indtegning bør foregå i samarbejde mellem onkolog og radiolog. Der indtegnes på basis af tilgængelige oplysninger i journal, inklusive al billeddiagnostik.
3. CTV genereres ved at kopiere konturerne fra GTV og ekspandere isotropisk med den ønskede margin, som udgangspunkt 10-20 mm. CTV modificeres herefter for anatomiske barrierer hvis relevant.
4. Risikoorganer (normalvæv) indtegnes ud fra atlas; se appendix.

5. Det kan afslutningsvis være nyttigt at visualisere de indtegnede target områder i andre planer eller i 3D form (beam's eye view). Således kan man fange uhensigtsmæssigt spring i konturerne og slutteligt rette CTV til.

6. Når target indtegning er færdiggjort overdrages opgaven til dosisplanlægning (fysiker, radiograf).

7. Afslut overdragelsen med signatur (initialer), suppleret med initialer for godkendelse af ordination og indtegning.

Der indtegnes normalvis på MR skanning, hvorefter indtegning kontrolleres og justeres på CT skanning. En kontur indtegnes manuelt på alle snit – alternativt på færre snit, hvorefter konturerne genereres ved interpolation, men i så fald skal indtegning kontrolleres og justeres på hvert enkelt snit.

5. Normalvæv

5.1. Relevant normalvæv

I Appendix er vist typiske indtegninger af udvalgte normalvæv af relevans for strålebehandling. Standard nomenklatur anbefales [3]. For bilaterale organer anbefales at bruge suffix `_R` and `_L` (f.eks. `OpticNerve_R`, `OpticNerve_L`). Ved samlet volumen af bilaterale organer bruges plural (`OpticNerves`).

Risikoorganer i hjernen (i parentesen anbefalet standard nomenklatur):

Hjernestamme (*BrainStem*), medulla (*SpinalCord*), synsnerve (*OpticNerve*), chiasma (*Chiasm*), øjne (*Eye_R/L_Front*, *Eye_R/L_Back*), den raske hjerne (*Cerebrum*, defineres som hjerne minus GTV), cochlea (*Cochlea*), hypofyse (*Pituitary*), spytkirtler (*Parotid*), skjoldbruskkirtel (*Thyroid*), lens (*Lens*).

Hippocampus (*Hippocampus*) og temporal lap (*TemporalLobe*) kan indtegnes hos udvalgte patienter; kliniske studier som undersøger effekt af hippocampus besparende strålebehandling er pågående.

5.2. Dosis-volumen forhold

Nedenunder er angivet relevante dosis-volumen begrænsninger, som skal overholdes hhv. tages i betragtning ved planlægning af strålebehandling [4]. Bemærk at tolerancedoser bygger på data fra studier med konventionel strålebehandling af voksne. Ved ændret fraktionering kan tolerancen være anderledes, og nedenstående gælder således kun for fraktioneringsstørrelser mindre end eller lig med 2 Gy. Standardiseret nomenklaturen for normalvæv anbefales [3]. Ved D_{max} forstås $D_{0.027} \text{ cm}^3$.

Tabellen angiver tærskelværdier; men efter acceptabel dosisdækning af targetvolumen bør dosis til normalvæv optimeres til mindst muligt.

	Struktur	Dosisbe- grænsning OAR (Gy)	Dosisbe- grænsning PRV (Gy)	Kommentar inkl. definition af organet	Referencer
A B S O L U T	BrainStem	Dmax ≤ 54 Gy	Dmax ≤ 60 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 targetdækning, efter patientinformation. Indtegning: Foramen magnum til bunden af 3. ventrikel	Mayo et la. IJROBP vol 76 (3) S36-S41, 2010
	SpinalCord	Dmax ≤ 45 Gy	Dmax ≤ 50 Gy	Ved dosis op til 60 Gy er risikoen estimeret til 6% hvorfor små overdoseringer kan tillades for at opnå targetdækning, efter patientinformation. Indtegning: Medulla spinalis, ikke canalis spinalis	Kirkpatrick et al. IJROBP 76 (3) s 42-9, 2010
	Brain-GTV	V50 ≤ 30 Gy		At holde dosis til halvdelen af den raske hjerne under 30 Gy reducerer risiko for både akutte og sene bivirkninger. Ved Dmax < 72 Gy er der 5 % risiko for stålnekrose efter 5 år.	Lawrence et al IJROBP vol 76 (3) S 20-27
S K A L	Chiasm and OpticNerve	Dmax ≤ 54 Gy	Dmax ≤ 60 Gy	Dmax < 55 Gy medfører meget lille risiko, hvorfor doser 50-55 (- 60 Gy = 7% risiko) Gy kan bruges for at få targetdækning, efter patientinformation	Mayo et la. IJROBP vol 76 (3) S28-S35, 2010
	Eye_Front	Dmax < 30 Gy	Dmax < 35 Gy	Selv ved overskridelse af andre constraints til synsbanerne er forreste øje værd at sparre pga. af muligheden for at bevare øjet in situ. Ved svært tørt øje ender det ofte med at øjet må fjernes.	Jeganathan et al. IJROBP 79 (3) 650-9, 2011
	Eye_Back	Dmax < 45 Gy	Dmax < 50 Gy	Retinopati kan optræde allerede efter 30 Gy, hvorfor dosis skal være så lav som mulig. Til gengæld er der en volumen effekt, så f.e. laterale retina kan forsøges skånet separat	Jeganathan et al. IJROBP 79 (3) 650-9, 2011
	Cochlea	Dmean ≤ 45 Gy og D5% ≤ 55 Gy		Cochlea indtegnes (opklaring i os temporale anterior for canalis auditorius internus). Risiko for klinisk høretab ligger på 15% ved middeldoser < 47 Gy <i>når strålebehandling gives med Cisplatin</i>	Chan et al IJROBP 73, (5) 1335-1342, 2009
B Ø R	Parotid	Dmean ≤ 26 Gy		Der ses en gradvis reduktion i funktion efter doser fra 10 til 40 Gy, hvorfor middeldosis tilstræbes så lav som mulig	Chan et al IJROBP 73, (5) 1335-1342, 2009

K A N	Lens	Dmax < 5 Gy	Dmax < 6 Gy	Evt. specifikke bivirkninger (katarakt) kan behandles	
	Pituitary	Dmax ≤ 50 Gy og Dmean ≤ 30 Gy		Ingen tærskeldosis. Hormonforstyrrelser ses ved > 30 Gy og kan medføre endokrinologisk kontrol efter lokale retningslinjer.	Darzy et al. Pituitary (2009) 12
	Thyroid	Dmean ≤ 40 Gy		Der er usikkerhed i litteraturen om specifik tærskeldosis. Ved overskridelse evt. TSH kontrol efter lokale retningslinjer.	Garcia-Serra AJCO 28, (3) June 2005 p 255-8

Absolut: Organer er livsvigtige/ nødvendige for førlighed og skal absolut defineres og som udgangspunkt altid prioriteres over targetdækning.

Skal: Serielle organer der skal defineres om end ikke nødvendigvis prioriteres over targetdækning.

Bør: Parallelle organer med god evidens for at skåne dem, eller serielle organer med alvorlige bivirkninger ved skade.

Kan: Dårlige evidens, usikre endepunkter eller behandlelig toksicitet. Kan defineres afhængigt af lokale retningslinjer/ forskningsprojekter. Hippocampus og temporal lapper kan inkluderes her.

6. Dosisplanlægning

Patienter behandles som udgangspunkt med 6 MV fotoner ved brug af flerfeltsteknik. Alle felter behandles i hver fraktion med dosishastighed mindst 0,1 Gy/min i det kliniske target område(iht. ICRU). Det skal tilstræbes homogen dosis indenfor PTV, ligesom fiksering af patienter under behandling er obligatorisk. VMAT eller IMRT behandlingsteknik anbefales. Daglig IGRT(f.eks. Exactrac, CBCT etc.) anbefales.

6.1. Dosis ordination og beregning af dosis

Den ordinerede dosis til CTV angiver ønsket middeldosis til området (iht. ICRU 62 kriterier). Minimum 95 % af PTV skal være dækket af den ordinerede dosis og ICRU maximum dosis (min. 1,8 ccm) skal være < 107 %. Underdosering af PTV accepteres ved nærliggende risikoorganer.

6.2. Prioritering af kravene

IMRT optimeringsalgoritmerne i dosisplanlægningssystemerne har brug for prioriteringer af de forskellige mål. For at disse prioriteringer bliver hensigtsmæssige anbefales standard prioritering (ses under afsnit 5.2). Prioritering kan naturligvis i de enkelte kliniske tilfælde være anderledes.

6.3. God planlægningskik

Feltretninger og behandlingsteknikker

Behandlingsteknikken er som udgangspunkt flerfeltsteknik (enkeltfelt eller parallelfeltsteknikker bør undgås). Der anvendes VMAT eller IMRT. Feltarrangementet kan variere afhængigt af tumorens placering, man skal tage udgangspunkt i felternes divergens samt isocentrets placering. Ved IMRT kan det være hensigtsmæssigt med to koplanare felter kommende fra patientens syge side, således at mængden af hjernevæv der bestråles før PTV minimeres. De to felter vinkles væk fra hinanden og suppleres med nonkoplanare felter.

Konformitetsindeks (CI)

Konformitetsindeks (Conformity Index, CI) kan bruges til at kontrollere, at den givne dosisplan ikke bestråler for store volumener unødvendigt. Der findes flere forskellige CI, beregnet på forskellig vis. Den mest simple udregning for CI er RTOGs [5]

$CIRTOG = VRI/TV$

VRI: volumen af området omgivet af reference isodose kurven (95 % af ordineret dosis)

TV: volumen af target

Dette CI er simpelt og intuitivt. Jo tættere på 1 desto bedre er planen, forudsat at dosisdækningen er identisk. CI kan bruges som en af mange metoder til at udvælge den bedste plan af flere.

Normalvævs dosisgrænser

I afsnit 5.2 beskrives, hvilke dosisgrænser DNOG anbefaler. Disse grænser er et mål for den klinisk acceptable risiko for bivirkninger.

6.4. Funktionel imaging

Funktionel imaging, så som diffusions eller perfusionsvægtet MR skanning (DWI, PWI), diffusion tensor imaging (DTI) og MR spektroskopi, kan give yderligere information om regional blodvolumen og mikrostruktur i tumorer. Betydning af funktionel imaging for target indtegning og dosisplanlægning er dog ikke fuldt belyst. Derfor indgår funktionel imaging ikke som en del af standard planlægningen, men bør foregå i et protokolleret regi. Det samme gør sig gældende for PET skanning. Flere kliniske studier rapporterer forbedring af target definition ved brug af aminosyre PET skanning (bl.a. FET-PET, MET-PET)[6-8], men der findes ikke en "gold standard" beskrivelse for selve skanningsprotokollen til at kunne sammenligne resultater og der mangler klinisk evidens fra randomiserede kontrollerede studier.

7. Behandling

Patienter behandles som udgangspunkt med 6 MV fotoner ved brug af flerfeltsteknik. Alle felter behandles i hver fraktion med dosishastighed mindst 0,1 Gy/min i det kliniske target område(iht. ICRU). Det skal tilstræbes homogen dosis indenfor PTV, ligesom fiksering af patienter under behandling er obligatorisk. VMAT eller IMRT behandlingsteknik anbefales. Daglig IGRT(f.eks. ExacTrac, CBCT etc.) anbefales.

7.1. Billedvejledning

Lejring af patienten bør verificeres (IGRT). Tolerancer og hyppighed fastlægges lokalt under hensyn til PTV margin og opstillingsusikkerhed. PTV margin bør fastlægges baseret på lokale studier og skal kompensere for systematiske og tilfældige fejl. Det enkelte center skal fastlægge tolerancer i overensstemmelse med PRV og PTV margins. Ved indgåelse af kompromis, prioriteres hensyn til normalvæv og targets som beskrevet i kap. 5.2 og 6.2, medmindre andet er besluttet og dokumenteret.

7.2. Replanlægning

Det bør undervejs i behandlingen vurderes, om patientens anatomi ændrer sig så meget, at patientens fikstion kompromitteres eller dosisfordeling ændres signifikant. I givet fald laves en ny stråleplan. Replanlægning skal altid finde sted, hvis tolerancedosis til kritiske organer skønnes overskredet, eller hvis det vurderes at target ikke længere er tilstrækkeligt dækket med den indeværende dosisplan.

7.3. Afbrydelse i behandling

Ved hver fraktion skal alle felter behandles. Patienter behandles med 5 fraktioner per uge. Såfremt der sker en afbrydelse i behandlingen, beholdes den oprindelige stråleplan med uændret total dosis og fraktionering, uanset længden af behandlingspausen. Det er vigtigt at den planlagte behandlingstid overholdes så stringent som muligt.

8. Kvalitetssikring

I kliniske studier er det relevant at kvalitetssikre de grundlæggende behandlingsmetoder. Kvalitetssikring kan deles op i den indledende kvalitetssikring (bl.a. retningslinjer, dosis audits, indtegningsworkshops), den daglige kvalitetssikring (bl.a. tekniske kontroller af acceleratorerne, kontrol af indtegninger, dosisplaner, behandlingsopstillinger) og den opfølgende kvalitetssikring (bl.a. indrapportering og stikprøvekontrol).

8.1. Den indledende kvalitetssikring

Den tekniske kvalitetssikring står nævnt i Acceleratorbekendtgørelsen og henviser til 'Practical Guidelines for the Implementation of a Quality System in Radiotherapy' fra European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 'Comprehensive QA for Radiation Oncology', Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40 og 'Absorbed Dose Determination in Photon and Electron Beams', Technical Report Series 398, fra International Atomic Energy Agency. Derudover beskriver Den Danske Kvalitetsmodel og Nationalt Kvalitetsprogram for Sundhedsområde hvordan der skal foreligge retningslinjer og instrukser for alle aspekter af patientbehandlingen i det Danske sundhedsvæsen. Nedenfor beskrives, hvordan man sikrer, at der gives den korrekte behandling af hjernekræft inden for DNOGs regi. Ud over disse eksterne DNOGs retningslinjer, skal der være interne retningslinjer, som beskriver hvordan det enkelte center i detaljer udfører strålebehandling af hjernekræft og derved sikrer, at behandlingen sker i overensstemmelse med DNOGs retningslinjerne.

Indtegning workshops

Grundlag for dosisplanlægning er indtegning af tumor og det kliniske target. Indtegningsvejledningen i disse retningslinjer skal sikre, at indtegningerne bliver så ensartede som muligt. Nationale indtegningsworkshops med inddragelse af alle centre anbefales.

8.2. Den daglige kvalitetssikring

Der skal foreligge lokale instrukser for, hvordan den daglige kvalitetssikring foretages.

Indtegningskontrol

Indtegningen af kliniske targets og normalvæv skal godkendes af en speciallæge før dosisplanen kan godkendes. Indtegningen skal som udgangspunkt følge beskrivelsen i kapitel 4. Hvis der er afvigelser, bør dette beskrives i patientens journal.

Dosisplankontrol

Alle dosisplaner skal gennemgå uafhængig kontrol. Det kontrolleres at den ønskede ordination er fulgt, at der er tilfredsstillende dosisdækning på alle CT-snit og at dosisgrænserne er overholdte (se kapitel 5 og 6).

Billedkalibrering

Hvert center skal have en procedure som beskriver, hvordan man sikrer at billede-isocentret passer med behandlings-isocentret.

8.3. Den opfølgende kvalitetssikring

Den tekniske og kliniske udvikling går hurtigt og derfor er der løbende behov for at tilpasse kvalitetssikringen og retningslinjerne til de aktuelle behandlingsteknikker og behandlingsmuligheder. Rapportering af den givne behandling er derfor vigtig.

Rapportering af strålebehandlingsoplysninger

For alle patienter indberettes den ordinerede dosis for CTV til DNOGs register (DNOR). Opstart og afslutning bør også indberettes.

9. Gennemgang af specifikke tumortyper

Beskrivelse af baggrund og indikation for strålebehandling af de specifikke sygdomsgrupper findes i DNOG's retningslinjer for Gliom og Meningeom (www.dnog.dk) og for CNS lymfomer (www.lymphoma.dk).

9.1. Diffust astrocytom, oligodendrogliom (WHO grad II)

Indikation

Anbefales til patienter med resttumor, som medfører symptomer, der ikke kan håndteres medicinsk, eller hvis de har progredierende ikke operabel tumor. Forudsat at patienten har stabil sygdom, og der kan gennemføres en sikker opfølgning, anbefales der 'wait and scan' strategi. Til risikovurdering anvendes Pignatti score [9] eller en valideret EORTC online kalkulator <http://www.eortc.be/tools/iggcalculator> [10]. Strålebehandling kombineres med efterfølgende kemoterapi (www.dnog.dk). Valg af stråledosis baserer sig på EORTC22844 og NCCTG/RTOG/ECOG studier, hvor dosisøgning højere end 45-50.4 Gy medførte mere neurotoksicitet, uden at man kunne forlænge den samlede overlevelse [11, 12]. Derfor er anbefalingen at bruge en lavere total dosis og typisk vælges 50.4 Gy med 1.8 Gy per fraktion [13].

Targetdefinition

GTV: Tumor defineret som hypersintensitet på T2/FLAIR MR sekvens (korresponderer med hypodensitet på CT skanning) plus resektionskaviteten.

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

CTV: Omfatter GTV med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 10 mm i alle retninger. CTV krydser kun over midtlinjen ved direkte tumor involvering eller ved involvering af midtlinje strukturer, f.eks. corpus callosum. CTV margin reduceres ved anatomisk barriere som f.eks. knogle (på knoglevindue), tentorium cerebelli, falx, det optiske apparat, chiasma og hjernestamme; under forudsætning, at der ikke er direkte tumorinvolvering.

PTV: Indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fiksering og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg til CTV

Total dosis:	50.4 Gy
Dosis per fraktion:	1.8 Gy per fraktion
Fraktionering:	28 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

9.2. Anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom (WHO grad III)

Indikation

Anbefales at alle patienter tilbydes postoperativ strålebehandling, der gennemføres så snart patienten er postoperativ restitueret og klinisk vurderet egnet. Postoperativ strålebehandling kombineres med adjuverende kemobehandling (www.dnog.dk).

Der er forskelle i EORTCs og RTOGs anbefalinger vedr. target indtegnning og dosisplanlægning. I RTOG behandler man med "cone down" teknik til T2/FLAIR hyperintensitet (ødem volumen) med sekventielt boost til kontrastopladende del af tumor. Det medfører ofte store strålevolumina med øget risiko for behandlingsrelateret toksicitet [14]. I EORTC behandler man "kun" et PTV (EORTC 26081-22086, EORTC 26053-2205 trial). Det baserer sig på den betragtning, at 80-90 % af recidiver opstår i 2-3 cm afstand fra den kontrastopladende tumor [15-18] og ved reduktion af target volumen forventes mindre toksicitet.

Disse retningslinjer tager udgangspunkt i EORTCs anbefaling [19].

Targetdefinition

GTV: Tumor defineres som hypersintensitet på T2/FLAIR MR sekvens (korresponderer med hypodensitet på CT skanning) plus kontrastopladende tumor på T1 vægtet MR skanning/CT skanning plus resektionskavitet.

Ved makroradikal tumorfjernelse uden T2/FLAIR forandringer er GTV = resektionskavitet.

CTV: omfatter GTV med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 10 mm i alle retninger. CTV krydser over midtlinjen kun ved direkte tumor indvækst eller involvering af midtlinje strukturer, f.eks. corpus callosum. CTV margin reduceres ved anatomisk barriere som f.eks. knogle (på knoglevindue), tentorium cerebelli, falx, det optiske apparat/chiasma og hjernestamme - under forudsætning, at der ikke er direkte tumorinvolvering.

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fiksering og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. ved overlap med OAR eller PRV eller ved hudnær beliggenhed.

Ved stort PTV volumen kan man overveje at behandle med 45-50.4 Gy til PTV med boost til den kontrastopladende del.

Doseringsoplæg til CTV

Total dosis:	59.4 Gy
Dosis per fraktion:	1.8 Gy
Fraktionering:	33 fraktioner, 5 fraktioner om ugen

9.3. Glioblastom (WHO grad IV)

Indikation

Anbefales at alle patienter tilbydes postoperativ strålebehandling, der gennemføres så snart patienten er postoperativ restitueret og klinisk vurderet egnet. Strålebehandling kombineres med konkomitant og adjuverende kemoterapi (www.dnog.dk). Denne retningslinje tager udgangspunkt i ESTRO-ACROP guideline [20].

Targetdefinition

GTV: Kontrast opladende tumor på T1 vægtede MR skanning eller CT skanning plus resektionskavititet.

N.B. Hyperintensitet på T2/FLAIR defineres kun for patienter med sekundær glioblastom (GBM med IDH mutation).

CTV: omfatter GTV med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 20 mm i alle retninger. CTV krydser over midtlinjen kun ved direkte tumor indvækst eller involvering af midtlinje strukturer, f.eks. corpus callosum. CTV margin reduceres ved anatomisk barriere som f.eks. knogle (på knoglevindue), tentorium cerebelli, falx, det optiske apparat/chiasma og hjernestamme - under forudsætning, at der ikke er direkte tumorinvolvering.

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fiksering og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

For patienter med dårlig prognose, oftest med høj alder (over 70 år) og/eller med svækket almentilstand (PS=2), kan der overvejes hypofraktioneret konform strålebehandling, f.eks. 40 Gy givet over 15 fraktioner eller 34 Gy givet over 10 fraktioner, 5 fraktioner om ugen [21]. CTV margin reduceres til 1 cm.

Doseringoplæg til CTV

Total dosis:	59.4-60 Gy
Dosis per fraktion:	1.8-2 Gy
Fraktionering:	30-33 fraktioner, 5 fraktioner om ugen

9.4. Meningeom (WHO grad I)

Indikation

Iht. gældende nationale retningslinje for meningeom (www.dnog.dk) og EANO guidelines [22].

Targetdefinition

GTV: defineres som tumor eller resttumor. Patologisk opladning af dura ("dura tails"), knogleforandringer (ved knogleinvasion) inkluderes i GTV.

CTV = GTV

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fixation og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.e. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg

Total dosis: 54 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 30 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

9.5. Meningeom (WHO grad II og III)

Indikation

Iht. gældende nationale retningslinje for meningeom (www.dnog.dk). Primærbehandling efter operation eller biopsi. Ved atypisk meningeom (grad II) og gross tumor resektion vælges dog typisk tæt observation frem for strålebehandling. Retningslinjen tager udgangspunkt i EORTC 1308/ROAM protokol og EANO guidelines [22].

Targetdefinition

GTV: defineret som tumor/tumorrest. Patologisk opladning af dura ("dura tails"), knogleforandringer (ved knogleinvasion) og resektionskaviteter inkluderes i GTV

CTV: omfatter GTV med en koncentrisk margin, der som udgangspunkt er 10 mm i alle retninger. Der korrigeres for anatomiske strukturer og margin reduceres til 5 mm mod hjerneparenchymet.

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fixation og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg

Total dosis: 59.4 - 60 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 - 2 Gy per fraktion
Fraktionering: 30 - 33 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

9.6. Ependymom (WHO grad II)

Indikation

Primærbehandlingen ved lokaliseret grad II ependymom er resektion med efterfølgende observation. Strålebehandling er indiceret ved ikke-radikal resektion eller ved ikke operabelt recidiv. Retningslinje tager udgangspunkt i SIOP Ependymom II protokol og review af Wu et al. [23]

Targetdefinition

GTV: Tumor (områder med lav densitet på CT-scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR-scanning) defineret på den præoperative scanning. Biopsi kanalen eller cikatrice efter kirurgien inkluderes ikke.

CTV: GTV tillægges en margin på 5-10 mm (undtagen for knoglestrukturer). Der korrigeres for mening og anatomiske strukturer hvor relevant.

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fixation og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.e. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg

Total dosis: 54 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 30 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

9.7. Ependymom (WHO grad III)

Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi. Retningslinje tager udgangspunkt i SIOP Ependymom II protokol og review af Wu et al. [23]

Targetdefinition

GTV: Tumor (områder med lav densitet på CT-scanning og/eller høj densitet på T2-vægtet MR-scanning) defineret på den præoperative scanning. Biopsi kanalen eller cikatrice efter kirurgien inkluderes ikke.

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

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fixation og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg

Total dosis: 54 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 per fraktion
Fraktionering: 30 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

9.8. Ependymom med spinal involvering

Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

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).

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

GTV-2: Spinale metastaser

CTV-2: GTV-2 tillægges en margin på 10 mm

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

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fixation og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg

Total dosis: CTV-1: 54 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 30 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

Total dosis: CTV-2: 50.4 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 28 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

Total dosis: CTV-3: 36 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 20 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

9.9. Medulloblastom (WHO grad IV)

Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

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).

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

GTV-2: Spinale metastaser

CTV-2: GTV-2 tillægges en margin på 10 mm

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

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fixation og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.eks. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg

Total dosis: CTV-1: 54 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 30 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

Total dosis: CTV-2: 50.4 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 28 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

Total dosis: CTV-3: 36 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 20 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

9.10. Hypofyseadenom

Indikation

Standardbehandlingen ved hypofyseadenom er kirurgisk ekstirpation suppleret med endokrin behandling. Strålebehandling er indiceret ved ikke-operabel tumor/resttumor som forårsager tryksymptomer eller indebærer risiko herfor.

Targetdefinition

GTV: Tumor (område høj densitet på T2-vægtet MR-scanning) defineret på den seneste scanning.

CTV: GTV tillægges en margin op til 5 mm (undtagen for knoglestrukturer medmindre der er knogleinvasion). Der korrigeres for meningeale og anatomiske strukturer hvor relevant.

PTV: indeholder CTV med den specifikke set-up margin (SM), som kan variere med feltlokalisering, patient fixation og anvendelse af billedvejledt korrektion. SM er typisk 2-5 mm. Det anbefales, at de enkelte afdelinger skaffer specifikke data for deres respektive SM. PTV kan deles i subPTV'er, f.e. mod overflade eller overlap med OAR eller PRV.

Doseringsoplæg

Total dosis: 45 Gy
Dosis per fraktion: 1.8 Gy per fraktion
Fraktionering: 25 fraktioner, 5 fraktioner ugentligt

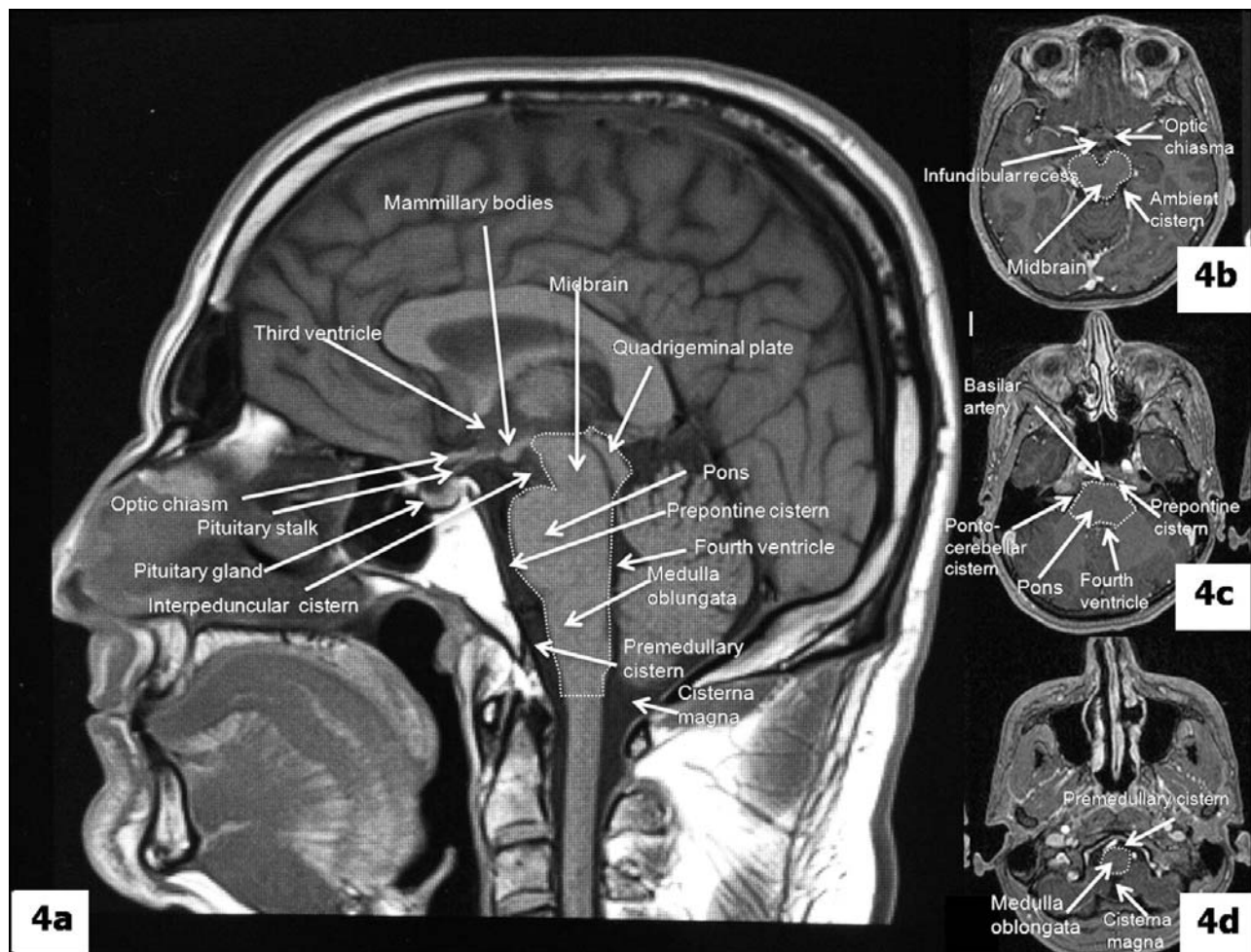
9.11. CNS Lymfom

Der henvises til 'Retningslinjer for diagnostik og behandling af Primære CNS lymfomer og CNS lymfomer hos immuninkompetente patienter' (www.lymphoma.dk) som Dansk Lymfom Gruppe har udarbejdet med støtte fra DNOG. Detaljer omkring strålebehandling er beskrevet i retningslinjerne for strålebehandling af ekstranodale lymfomer udarbejdet af International Lymphoma Radiation Oncology Group (Yahalom 2015).

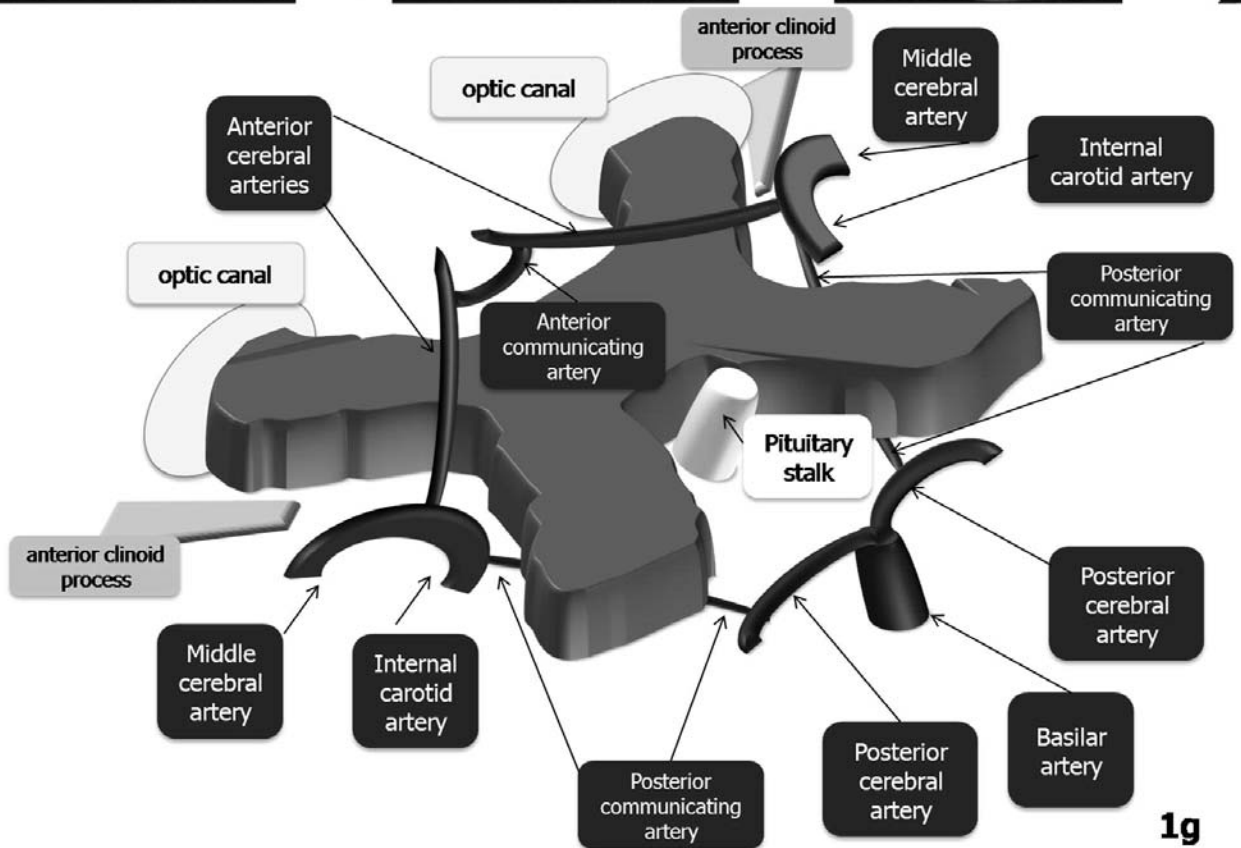
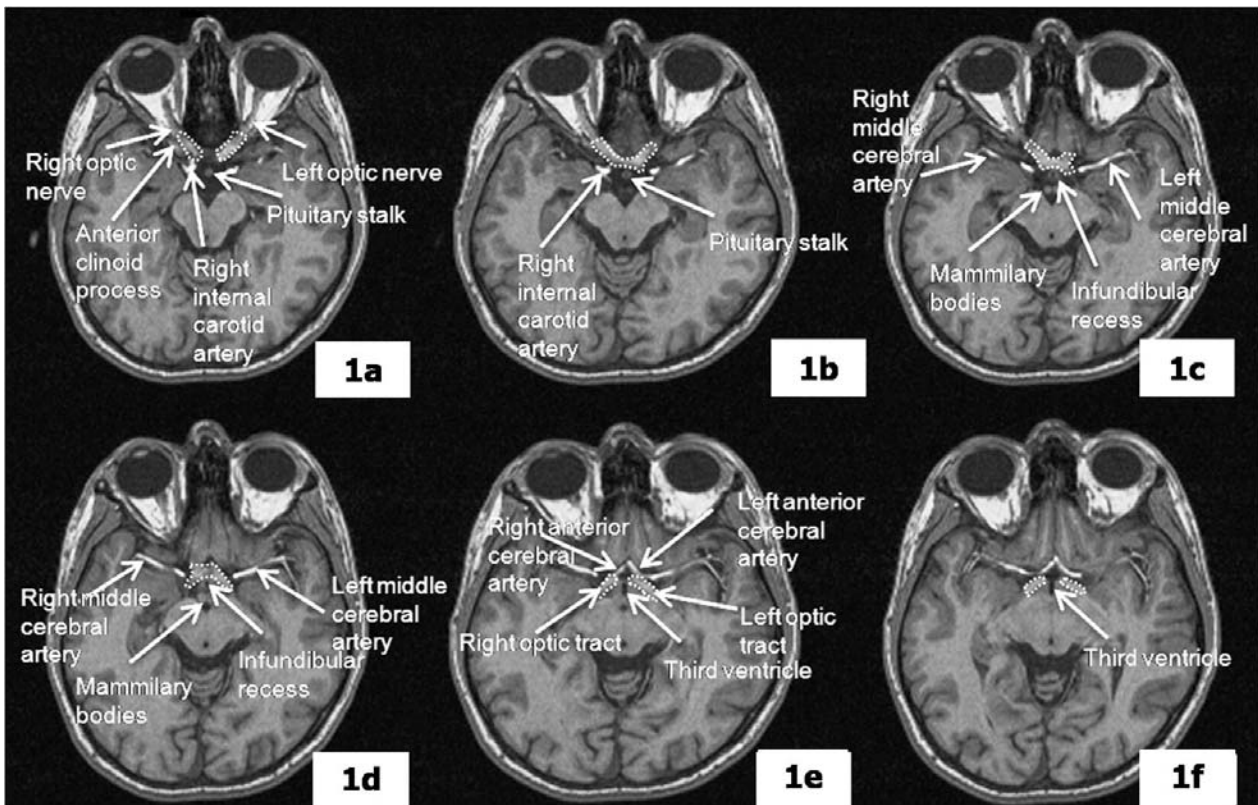
Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):11-31.

10. Atlas over relevant normalvæv i hjernen

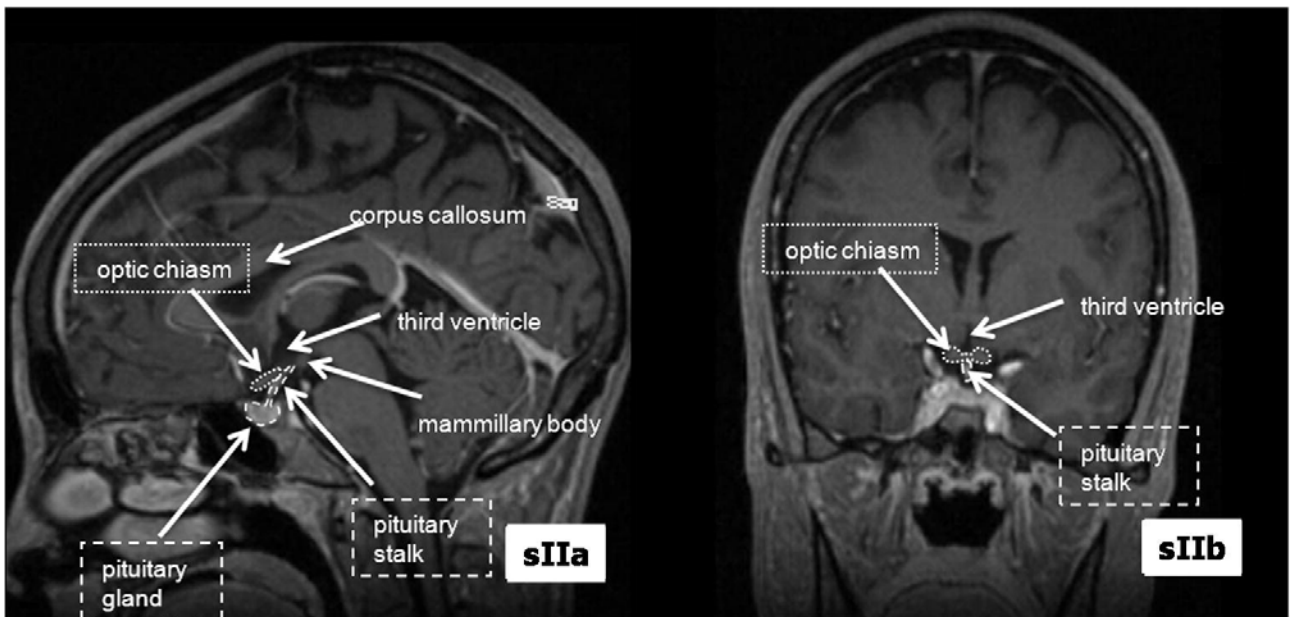
Billeder er fra Scoccianti, S., et al., Radiother Oncol, 2015. **114**(2): p. 230-8. Copyright © 2015 Elsevier



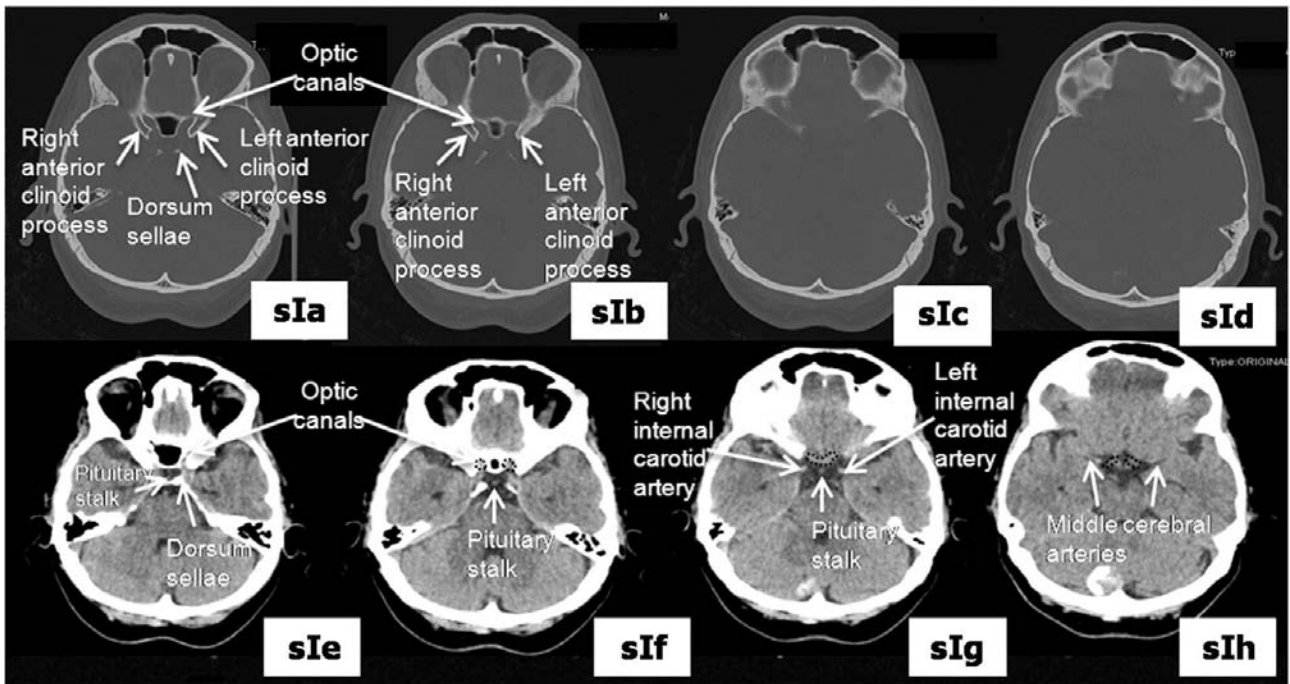
Brainstem on sagittal T1-weighted MRI scan (4a) and on axial T1-weighted MRI scan with contrast (4b: image at level of midbrain; 4c: image at level of pons; 4d: image at level of medulla oblongata). Brainstem is contoured as a dotted line.



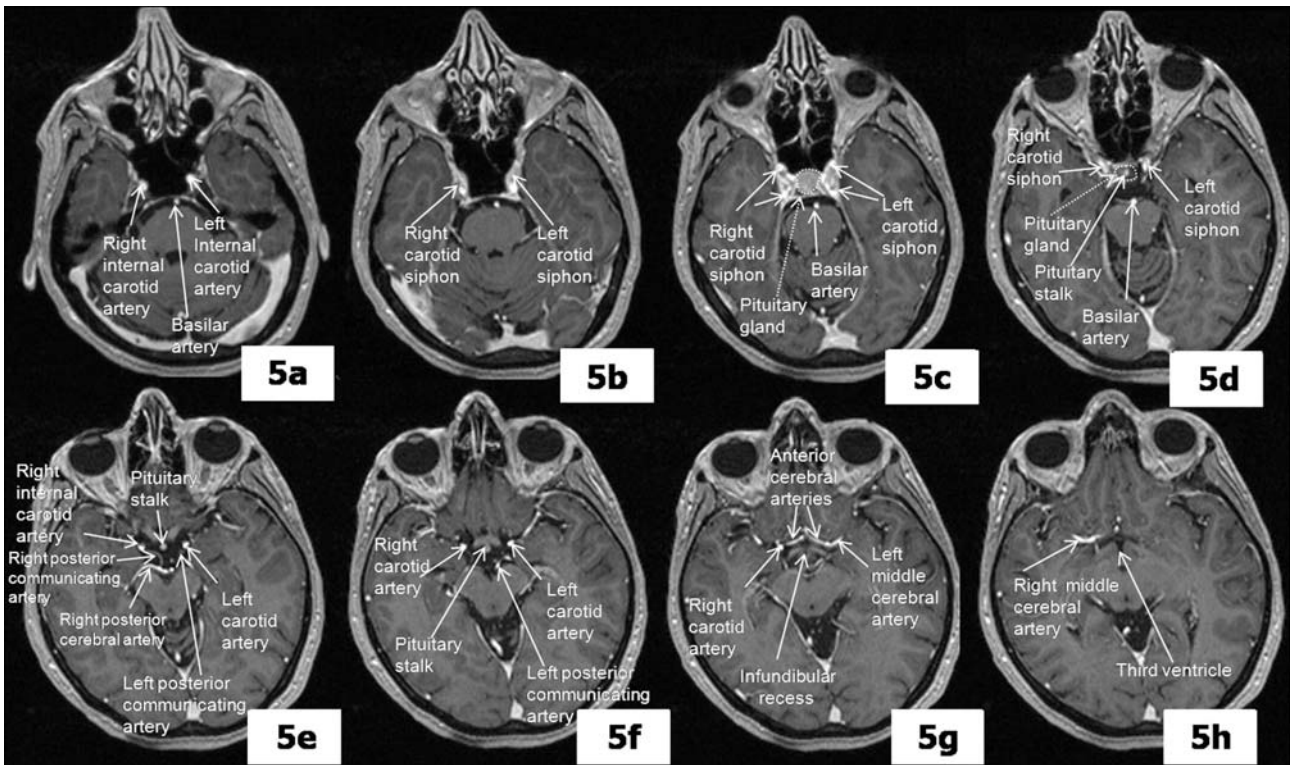
Region of the **optic chiasm** as it appears on axial T1-weighted MRI scan with contrast. Optic chiasm is contoured as a dotted line. (g) Anatomy of the optic chiasm and its relationship to the circle of Willis.



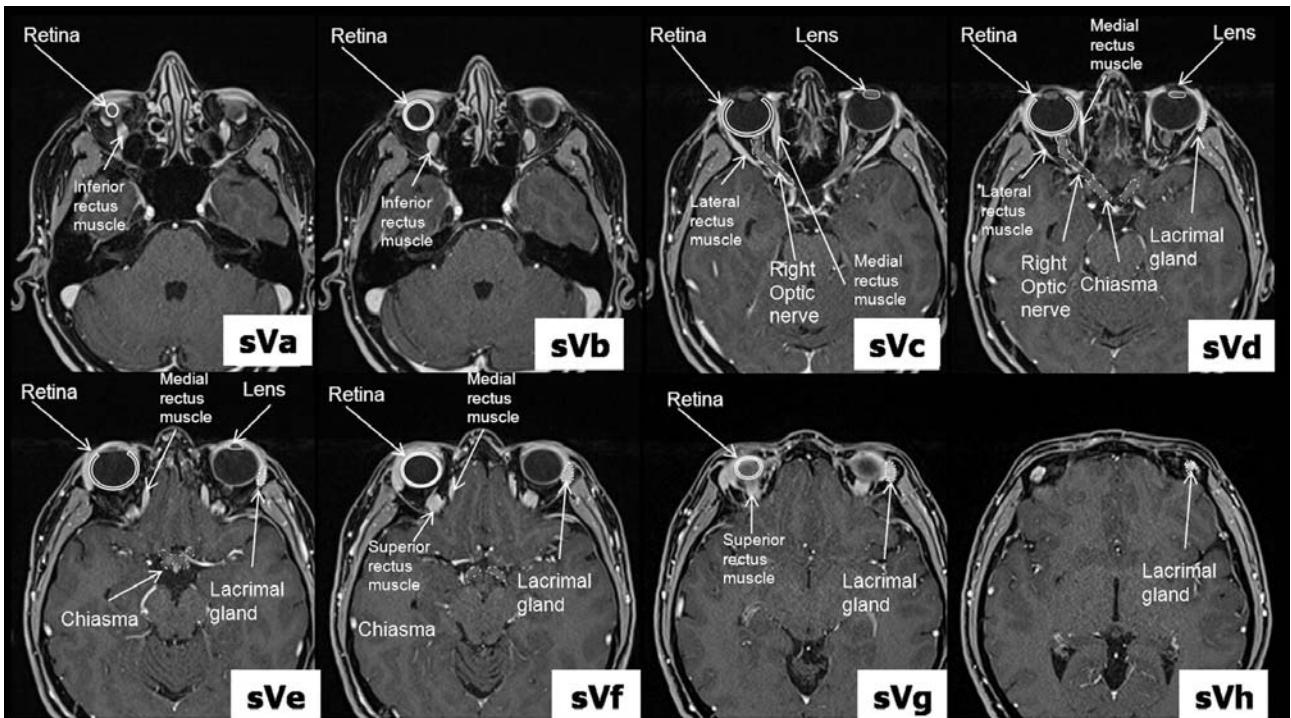
Region of the **optic chiasm** on sagittal and coronal T1-weighted MRI scan.



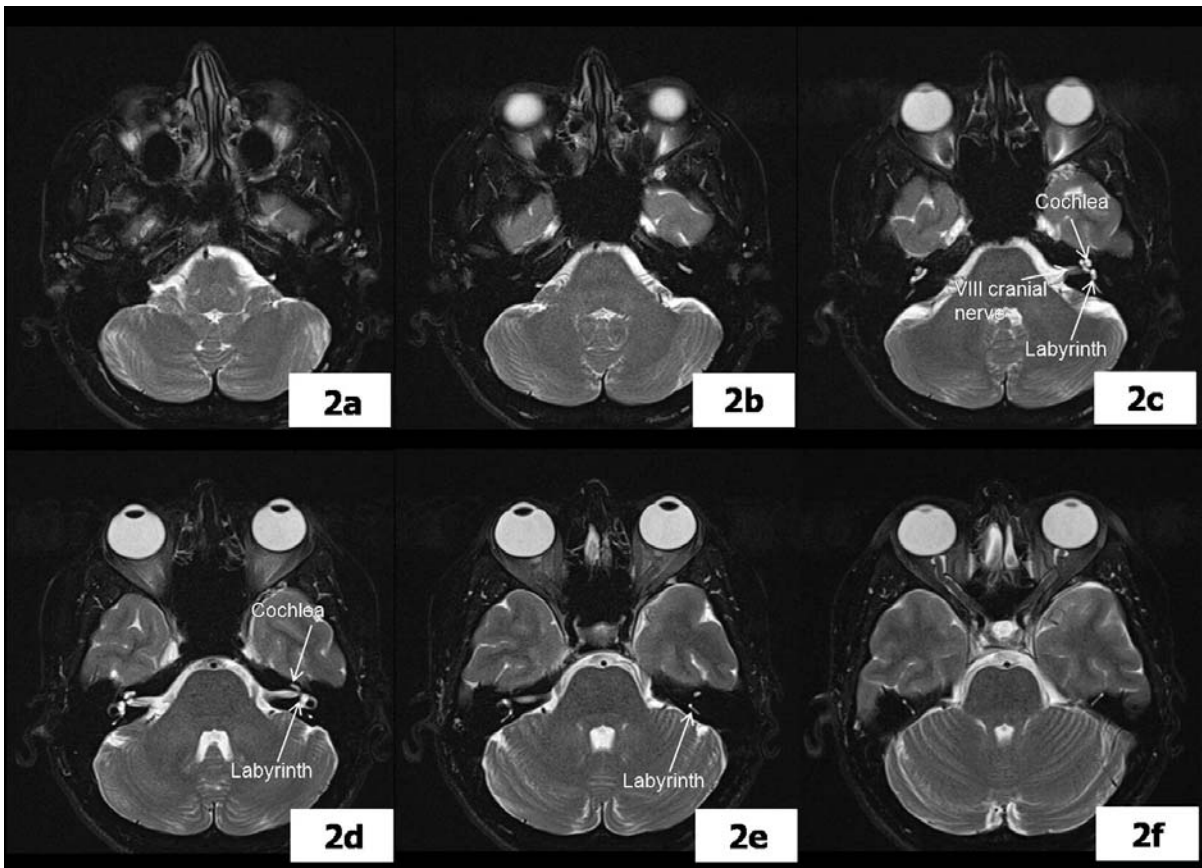
Region of the **optic chiasm** as it appears on CT scan with bone window (sIa-sId) and on CT scan with brain window (sIe-sIh), optic chiasm is contoured as a dotted line.



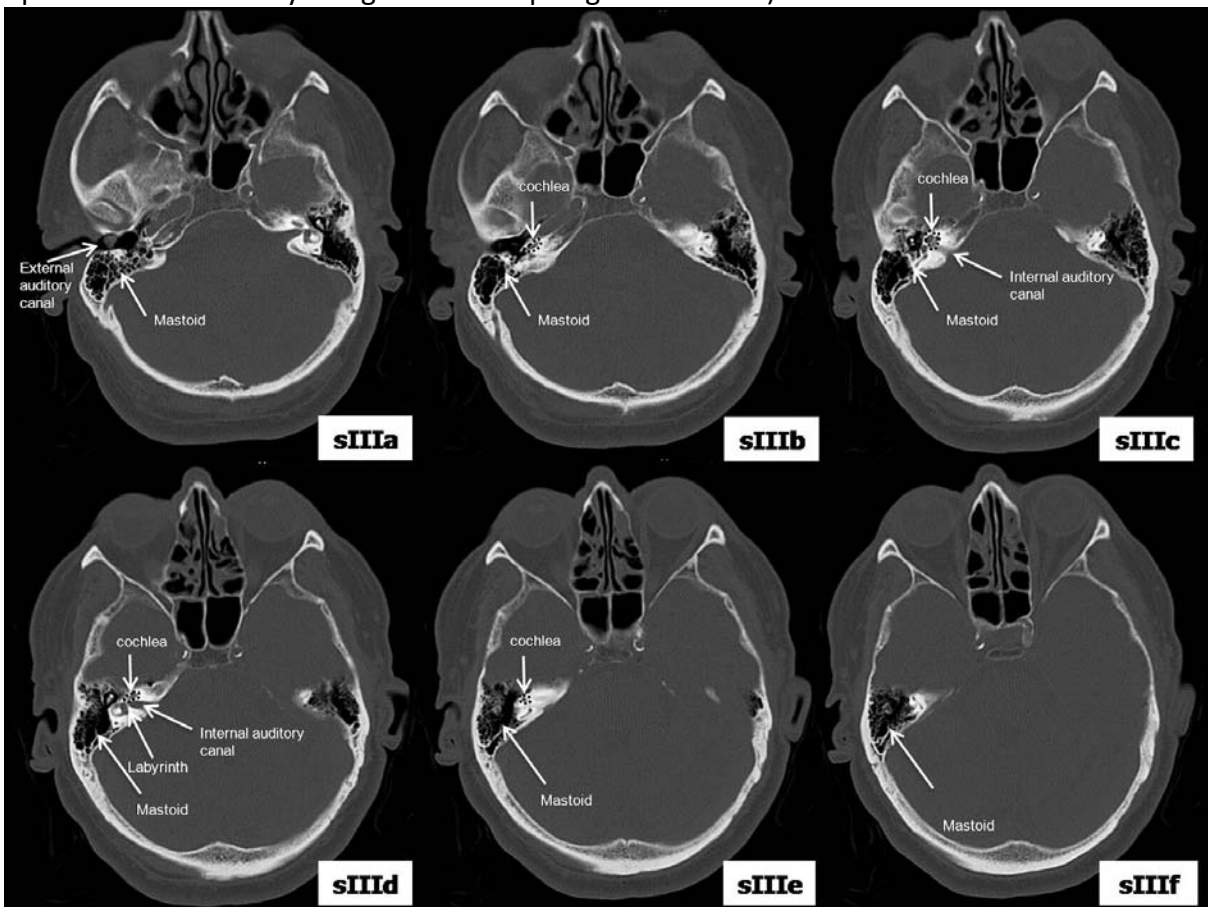
Pituitary gland, carotid siphon and circle of Willis as they appear on axial T1-weighted MRI scan with contrast. Pituitary gland appears as a dotted line.



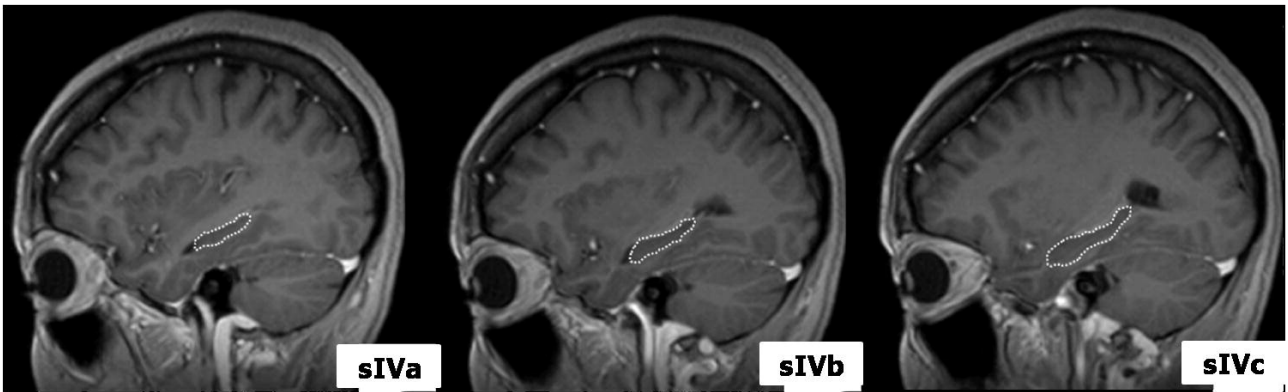
Region of the **eye** as it appears on axial T1-weighted MRI scan with contrast



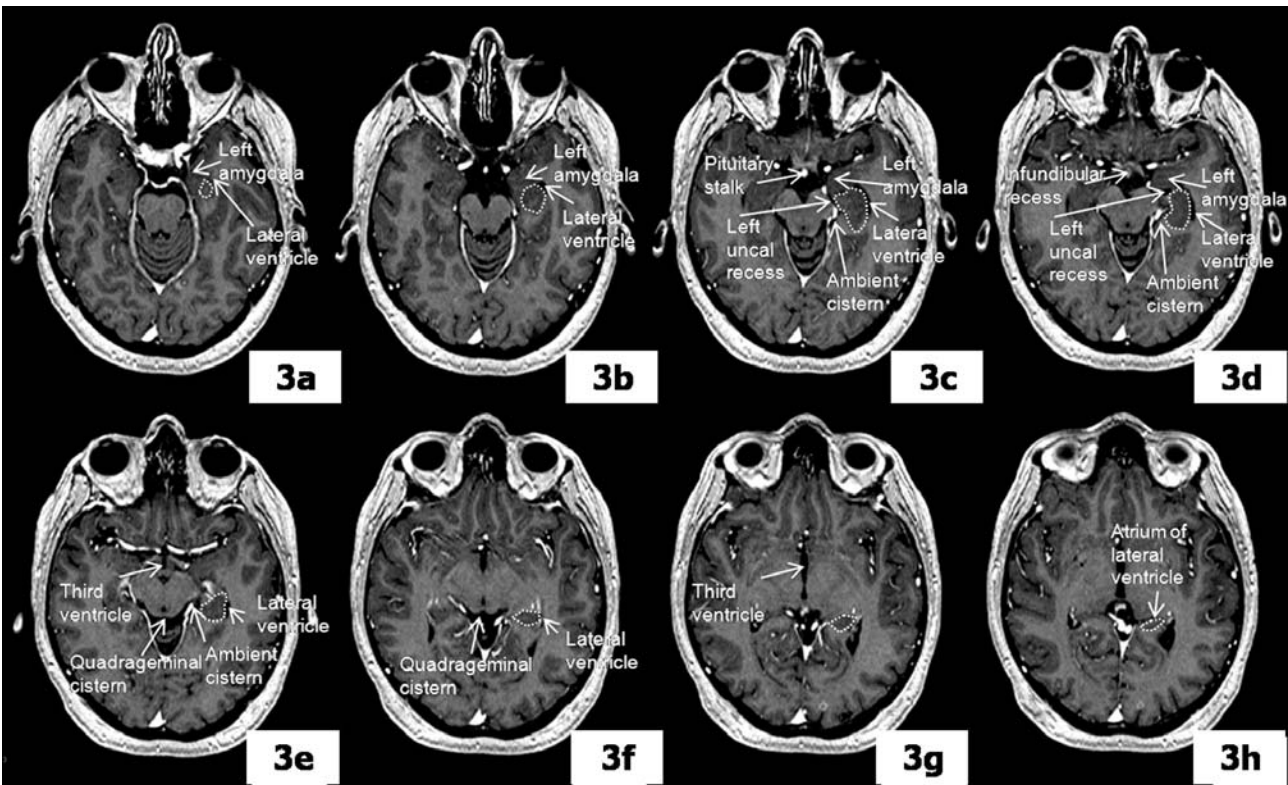
Region of the **cochlea** as it appears on axial SPACE (sampling perfection with application-optimized contrasts by using different flip angle evolutions) MRI scan.



Region of the **cochlea** as it appears on CT scan with bone window. Cochlea is contoured as a dotted black line.



Region of the **hippocampus** on sagittal T1-weighted MRI scan.



Hippocampus as it appears on axial T1-weighted MRI scan with contrast. Hippocampus is contoured as a dotted line.

11. QUANTEC summary Dose/Volume/Outcome Data in Brain

QUANTEC summary Dose/Volume/Outcome Data in Brain [24]

Table 1. QUANTEC Summary: Approximate Dose/Volume/Outcome Data for Several Organs Following Conventional Fractionation (Unless Otherwise Noted)*

Organ	Volume segmented	Irradiation type (partial organ unless otherwise stated) [†]	Endpoint	Dose (Gy), or dose/volume parameters [‡]	Rate (%)	Notes on dose/volume parameters
Brain	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic necrosis	Dmax <60	<3	Data at 72 and 90 Gy, extrapolated from BED models
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic necrosis	Dmax = 72	5	
	Whole organ	3D-CRT	Symptomatic necrosis	Dmax = 90	10	
	Whole organ	SRS (single fraction)	Symptomatic necrosis	V12 <5–10 cc	<20	Rapid rise when V12 > 5–10 cc
Brain stem	Whole organ	Whole organ	Permanent cranial neuropathy or necrosis	Dmax <54	<5	
	Whole organ	3D-CRT	Permanent cranial neuropathy or necrosis	D1–10 cc ≤59	<5	
	Whole organ	3D-CRT	Permanent cranial neuropathy or necrosis	Dmax <64	<5	Point dose <<1 cc
	Whole organ	SRS (single fraction)	Permanent cranial neuropathy or necrosis	Dmax <12.5	<5	For patients with acoustic tumors
Optic nerve / chiasm	Whole organ	3D-CRT	Optic neuropathy	Dmax <55	<3	Given the small size, 3D-CRT is often whole organ ^{††}
	Whole organ	3D-CRT	Optic neuropathy	Dmax 55–60	3–7	
	Whole organ	3D-CRT	Optic neuropathy	Dmax >60	>7–20	
	Whole organ	SRS (single fraction)	Optic neuropathy	Dmax <12	<10	
Spinal cord	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 50	0.2	Including full cord cross-section
	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 60	6	
	Partial organ	3D-CRT	Myelopathy	Dmax = 69	50	
	Partial organ	SRS (single fraction)	Myelopathy	Dmax = 13	1	Partial cord cross-section irradiated 3 fractions, partial cord cross-section irradiated
	Partial organ	SRS (hypofraction)	Myelopathy	Dmax = 20	1	
Cochlea	Whole organ	3D-CRT	Sensory neural hearing loss	Mean dose ≤45	<30	Mean dose to cochlear, hearing at 4 kHz
	Whole organ	SRS (single fraction)	Sensory neural hearing loss	Prescription dose ≤14	<25	Serviceable hearing
Parotid	Bilateral whole parotid glands	3D-CRT	Long term parotid salivary function reduced to <25% of pre-RT level	Mean dose <25	<20	For combined parotid glands [§]
	Unilateral whole parotid gland	3D-CRT	Long term parotid salivary function reduced to <25% of pre-RT level	Mean dose <20	<20	For single parotid gland. At least one parotid gland spared to <20 Gy [§]

(Continued)

12. Referencer

1. Chavaudra, J. and A. Bridier, [Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]. *Cancer Radiother*, 2001. **5**(5): p. 472-8.
2. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): Contents. *J ICRU*, 2010. **10**(1): p. NP.
3. Santanam, L., et al., Standardizing naming conventions in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. **83**(4): p. 1344-9.
4. Scoccianti, S., et al., Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiother Oncol*, 2015. **114**(2): p. 230-8.
5. Lomax, N.J. and S.G. Scheib, Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. **55**(5): p. 1409-19.
6. Gotz, I. and A.L. Grosu, [(18)F]FET-PET Imaging for Treatment and Response Monitoring of Radiation Therapy in Malignant Glioma Patients - A Review. *Front Oncol*, 2013. **3**: p. 104.
7. Rieken, S., et al., Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2013. **109**(3): p. 487-92.
8. Albert, N.L., et al., Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*, 2016. **18**(9): p. 1199-208.
9. Pignatti, F., et al., Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(8): p. 2076-84.
10. Gorlia, T., et al., New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol*, 2013. **15**(11): p. 1568-79.
11. Karim, A.B., et al., A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. **36**(3): p. 549-56.
12. Shaw, E., et al., Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(9): p. 2267-76.
13. Ryken, T.C., et al., The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2015. **125**(3): p. 551-83.
14. Gregor, A., et al., Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol*, 1996. **41**(1): p. 55-9.
15. Wallner, K.E., et al., Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. **16**(6): p. 1405-9.
16. Oppitz, U., et al., 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radiother Oncol*, 1999. **53**(1): p. 53-7.
17. Aydin, H., I. Sillenber, and H. von Lieven, Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlenther Onkol*, 2001. **177**(8): p. 424-31.
18. Chan, J.L., et al., Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(6): p. 1635-42.

19. Dhermain, F., Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin J Cancer*, 2014. **33**(1): p. 16-24.
20. Niyazi, M., et al., ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol*, 2016. **118**(1): p. 35-42.
21. Malmstrom, A., et al., Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(9): p. 916-26.
22. Goldbrunner, R., et al., EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(9): p. e383-91.
23. Wu, J., T.S. Armstrong, and M.R. Gilbert, *Biology and management of ependymomas*. *Neuro Oncol*, 2016. **18**(7): p. 902-13.
24. Marks, L.B., et al., Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. **76**(3 Suppl): p. S10-9.