



Gliomer hos voksne

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

30. november 2018 (DNOG)

Administrativ godkendelse

14. december 2018 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. januar 2020

INDEKSERING

Hjernetumor, hjernekræft, gliom, DNOG

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Primær visitation.....	3
Radiologi	3
Kirurgi.....	4
Patologi	6
Onkologi	6
Steroid behandling.....	8
Epilepsi.....	9
Neurorehabilitering	9
Neuropalliation.....	10
Kørekort.....	10
Opfølgingsforløb.....	11
2. Introduktion	12
3. Grundlag	13
Primær visitation.....	13
Radiologi	15
Kirurgi	20
Patologi	24
Onkologi	33
Steroid behandling.....	42
Epilepsi.....	46
Neurorehabilitering	49
Neuropalliation.....	52
Kørekort.....	56
Opfølgingsforløb.....	59
4. Referencer	63
5. Metode	86
6. Monitoreringsplan.....	88
7. Bilag	89

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Primær visitation

1. Patienter med begrundet mistanke om primær hjernekræft bør henvises akut via hjernekræftpakke til neurologisk afdeling (D)
2. Efter initial diagnostisk udredning inkl. klinisk neurologisk undersøgelse og MR-skanning med kontrast af hjernen, bør patienten viderehenvises til regional neurokirurgisk afdeling til videre vurdering, primær kirurgisk behandling, og endelig diagnostik (D)
3. Efter endelig patologisk diagnostik bør henvises til onkologisk vurdering og efterbehandling (D)
4. Behov for neurorehabilitering bør vurderes løbende (D)
5. MDT-konferencer kan afholdes efter behov (D)

Radiologi

Billeddiagnostisk udredning

6. MR-skanning med kontrast, anbefales ved billeddiagnostiske udredning af alle patienter med mistanke om hjernetumor (C)
7. MR-skanning bør som minimum indeholde T1, T1 med kontrast, T2 og T2 FLAIR i et plan, skanning efter standardiserede MR-protokoller anbefales (C)
8. MR-skanning bør omfatte hele kraniospinalaksen såfremt der kan være mistanke om dropmetastaser (f.eks. ependymom) (D)
9. Til brug for operationsplanlægning anbefales 3D navigationssekvens, enten som T2 FLAIR eller T1-med kontrast med rekonstruktion i axial, coronal og saggital plan mhp vurdering af tumors anatomiske udbredelse og til navigation (C)

Avancerede MR-skanningsteknikker som supplement til udredning

10. Avancerede MR-skanningsteknikker bør anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger omkring tumorkarakteristika (molekylære, fysiologiske og metaboliske) (D)

FET-PET som supplement til udredning

11. Præoperativ FET-PET kan anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger vedrørende tumorgradering, afgrænsning af tumor og valg af biopsisted (B)

Billeddiagnostisk opfølgning

12. Tidlig postoperativ MR-skanning (<72 timer efter operationen) bør foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og har fået udført resektion (D)
13. Beskrivelse af tidlig postoperativ MR-skanning (indenfor 72 timer) bør følge definitionen af resttumor, jævnfør kriterier udarbejdet af DNOG (D)
14. De internationale RANO-kriterier bør anvendes i beskrivelsen af MR-skanninger, postoperativt og ved responsevaluering / langtidsopfølgning (D)
15. Supplerende MR-perfusion kan i tvivlstilfælde anvendes til hjælp til differentiering mellem pseudoprogession og tumorprogession (B)
16. Supplerende FET-PET kan overvejes i udvalgte tilfælde som et supplement til klinisk MR-skanning, ved mistanke om pseudoprogession eller pseudorespons (B)

Kirurgi

Indikation for operation

17. Primære hjernetumorer bør kirurgisk behandles for:
 - at opnå histopatologisk diagnose (A)
 - at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (C)
 - at forlænge overlevelsen (A)
18. Ved tumorprogession bør en udvalgt gruppe af patienter opereres for:
 - at differentiere mellem reel tumorprogession og pseudoprogession (A)
 - at opnå histopatologisk diagnose ved mistanke om malignisering (A)
 - at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (C)

- at forlænge overlevelsen (C)

Det kirurgiske indgreb

19. Operation bør planlægges på basis af præoperative skanninger evt. suppleret med præ- eller peroperative undersøgelser hvor specifikke funktioner kan kortlægges i forhold til tumors placering (C)
20. Primære hjernetumorer bør opereres med makroradikal tumorresektion under hensyntagen til risici (B)
21. Primære hjernetumorer med kontrastopladning (formodet højgradsgliom) bør opereres med anvendelse af fluorescenceteknik hvis makrototal resektion skønnes mulig (A)

Perioperativ behandling - medicinsk

22. Højdosis steroid bør gives til alle patienter præoperativt hvis de har kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseeffekt (C)
23. Blodfortyndende medicin bør seponeres før operation (C)
24. Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømper på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som påbegyndes 24 timer efter operation. Begge dele anvendes indtil patienten er mobiliseret (A)
25. Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen. Der anbefales anvendelse af enten cefuroxim 1,5 gram eller dicloxacillin 1,0 gram indgivet intravenøst. Antibiotika dosis gentages hvis operationen varer mere end tre timer (A)

Postoperativt forløb

26. Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion bør finde sted i passende tidsrum umiddelbart postoperativt på et dertil indrettet afsnit (C)
27. Tidlig postoperativ MR-skanning bør foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer og har fået udført resektion (D)

Patologi

28. Der bør sikres både frosset og paraffinindstøbt væv til immunhistokemi, in situ hybridisering og molekylærgenetiske undersøgelser (C)
29. Gliom klassifikationen skal følge nyeste WHO 2016 klassifikation for tumorer i centralnervesystemet (C)
30. Alle gliomer bør undersøges for IDH1-mutation og ATRX mutation enten ved immunhistokemi eller NGS undersøgelse (C)
31. IDH mutation status bør undersøges med IHC for IDH1-R132H. Hvis denne er negativ bør IHC efterfølges af sekventering af IDH1 og IDH2 i alle WHO grad II og III astrocytære og oligodendrogliale tumorer og i alle glioblastomer, for at efterkomme en integreret 3-lagdelt diagnose ifølge WHO 2016 klassifikationen (C)
32. 1p/19q co-deletions status bør undersøges i alle IDH muterede gliomer med bevaret ATRX expression (B)
33. Histon3-K27M bør undersøges ved IDH negative gliomer hos yngre voksne samt i diffuse midtlinje gliomer (B)
34. BRAFv600 mutation og KIAA1549-BRAF fusion protein bør udelukkes ved IDH negative gliomer – inklusiv epitheloide glioblastomer (B)
35. MGMT promoter methyleringsstatus bør bestemmes hos patienter med glioblastom og i IDH vildtype gliomer WHO grad II og III (A)
36. Undersøgelse af RELA fusionsgen bør foretages ved mistanke om ependymom (C)

Onkologi

Glioblastom, samt diffust astrocytært gliom, IDH-vild type med molekylære træk som glioblastom og diffust midtlinje gliom H3 K27M-muteret (WHO grad IV)

Performance status 0-2:

37. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (A)

Performance status 0-2 og betydelig komobiditet eller alder > 70 år:

38. Hos ældre patienter kan det overvejes at tilbyde postoperativ hypofraktioneret strålebehandling (34Gy/10F eller 40Gy/15F), konkomitant temozolomid og efterfølgende vurderes med henblik på seks serier temozolomid (A)

39. Metyleret MGMT kan behandles med temozolomid alene (B)

40. Umetyleret MGMT kan behandles med hypofraktioneret strålebehandling (B)

Performance status 3-4:

41. Tilbydes palliativ behandling (D)

Anaplastisk astrocytom, IDH muteret (WHO grad III):

42. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 12 serie adjuverende Temozolomid (B)

Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype (WHO grad III):

43. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (B)

Anaplastisk oligodendrogliom, 1p19q co-deleteret og IDH muteret (WHO grad III):

44. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vincristin) (B)

Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), makroradikalt opereret eller ikke makroradikalt opereret uden symptomer:

45. Anbefales observation (B)

Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), resttumor med symptomer eller progredierende inoperabel tumor eller vurderet højrisiko for progression:

46. Tilbydes postoperativ strålebehandling 50,4 Gy over 28 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vinkristin) (B)

Progression af højgrads gliomer:

47. Patienten bør vurderes mht. re-operation (B)

48. Patienten bør vurderes til behandling med temozolomid, lomustin eller bevacizumab evt. i kombination med irinotecan (B)

Progression af lavgrads gliomer:

49. Patienten bør vurderes mhp operation (B)
50. Patienten bør vurderes mhp onkologisk behandling (B)

Ependymom (WHO grad I-II), makroradikalt opereret:

51. Anbefales observation (D)

Ependymom (WHO grad I-II), ikke makroradikalt opereret:

52. MR-skanning af kraniospinalaksen skal foreligge (C)
53. Re-operation af resttumor bør overvejes hvis første operation ikke har været tilfredsstillende (C)
54. Anbefales postoperativ strålebehandling 54-59,4 Gy over 30-33 behandlinger (C)

Anaplastisk ependymom (WHO grad III) uden spinal metastasering:

55. Anbefales postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 behandlinger (B)

Anaplastisk ependymom (WHO grad III) med spinal metastasering:

56. Anbefales postoperativ strålebehandling med 36 Gy over 20 behandlinger mod hele kraniospinalaksen, der suppleres op til 50,4 Gy over 28 behandlinger mod spinale metastaser og 59,4 Gy over 33 behandlinger mod det cerebrale tumorområde (B)

Anaplastisk ependymom recidiv:

57. Kan tilbydes kemoterapi behandling (D)
58. Kan i sjældne tilfælde tilbydes rebestråling ved langt sygdomsfrit interval (D)

Steroid behandling

59. Patienter bør behandles med højdosis steroid ved kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseeffekt (A)
60. Steroidbehandling bør ikke gives profylaktisk under strålebehandling, men kan gives ved symptomer på forhøjet intrakranielt tryk og ved steroidresponsiv neurologisk deficit (C)
61. Ved hypofraktioneret strålebehandling kan der gives kortvarig profylaktisk steroidbehandling (C)

62. Steroid kan have en funktion som symptomatisk behandling i det palliative forløb. Epilepsi eller let hovedpine, som kan behandles sufficient med hhv. antiepileptika eller håndkøbsanalgetika, bør ikke i sig selv behandles med steroid (D)
63. Der bør screenes for risikofaktorer (osteoporose, diabetes mellitus, gastrit/ulcus) og der bør handles efter de gældende nationale retningslinjer (C)
64. Steroidbehandling aftrappes så hurtigt som muligt til lavest mulig vedligeholdelsesdosis evt. seponering for at undgå bivirkninger (A)

Epilepsi

65. Antiepileptisk effekt kan opnås ved neurokirurgisk behandling med reduktion af tumorbyrde (A)
66. Der bør ikke gives profylaktisk antiepileptisk behandling (A)
67. Der bør startes behandling med antiepileptika efter første anfald (A)
68. Ved stigende anfaldsfrekvens eller ændring af anfaldssemiologi skal tumorprogression mistænkes og der bør yderligere udredes (A)
69. Valg af præparat bør baseres på præparatets forventede effekt og bivirkningsprofil hos den enkelte patient. Mulig interaktion med samtidig kemoterapi og anden behandling bør indgå i overvejelserne om præparatvalg (A)
70. Den antiepileptiske behandling bør varetages af neurologisk speciallæge i samarbejde med neurokirurg og onkolog (D)

Neurorehabilitering

71. Vurdering af rehabiliteringsbehov bør påbegyndes præoperativt hos patienter med gliom (C)
72. Alle patienter, som udskrives til hjemmet fra specialafdeling med fysiske eller kognitive deficits bør vurderes tværfagligt inden udskrivelse med henblik på behov for videre genoptræning (C)
73. Der bør løbende sikres behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner ved ændringer i tilstanden (C)

74. Alle patienter med gliom bør tilknyttes specialambulatorium på lokal neurologisk afdeling med henblik på forankring af forløb og rehabiliteringsindsats (C)
75. Både patienter og pårørende bør inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen (C)
76. Der bør tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med specialambulatorium, egen læge, hjerneskadekoordinator, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb (B)

Neuropalliation

77. Den pallierende indsats bør forløbe integreret med rehabiliteringsindsatsen (D)
78. Patient og pårørende bør informeres om forventelige progredierende symptomer i terminalfasen, også ud fra tumors beliggenhed i hjernen (D)
79. Somatiske følgesymptomer og psykosociale problemstillinger bør adresseres og håndteres (B)
80. Der bør være et kontinuerligt højt informationsniveau til patient og pårørende og denne information bør rettidigt involvere samtale om *end-of-life*-overvejelser og ønsker (D)

Kørekort

For gruppe 2-kategorierne gælder:

81. Ved højgradsgliomer gives varigt kørselsforbud (D)
82. Ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi gives kørselsforbud indtil mindst 10
83. års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling med antiepileptika er opnået (D)

For gruppe 1-kategorierne gælder:

84. Ved gliomsygdom gives 12 måneders kørselsforbud ved tumorrelateret nydiagnosticeret epilepsi, hvoraf minimum de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der

foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetthed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D)

85. Der gives seks måneders kørselsforbud ved recidiv af anfald. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetthed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D)
86. Påbud om kørselsforbud skal journalføres (D)
87. Initial og kontinuerlig vurdering af føreregnetthed i forhold til motoriske og kognitive symptomer og eventuel epileptisk anfaldssygdom (D)
88. Ved behov og mindste tvivl anbefales supplerende neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest (D)
89. Hvis det vurderes, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, informeres patienten om, og der søges indhentet samtykke forud for, at der foretages anmeldelse til Embedslægeinstitutionen (D)

Opfølgingsforløb

90. Alle patienter med gliom bør tilbydes livslang neuro-onkologisk kontrol (A)
91. Hyppigheden af den efterfølgende opfølgning bør afhænge af gliomgrad, symptomatologi, behandling, comorbiditet, funktionsniveau og behov (D)
92. Opfølgingsforløbet bør varetages af et multidisciplinært neuroonkologisk team (neurolog, neurokirurg, neuroradiolog og onkolog) (C)
93. Der bør ikke udføres rutinemæssig MR-skanning ved påvirket funktionsniveau (PS>2), og hvor neurokirurgiske og onkologiske behandlingstilbud er opbrugte (D)
94. Der bør tilbydes åbent forløb på lokal neurologisk afdeling for alle patienter med højgradsgliomer (D)
95. Forløbskoordinationen bør fastlægges i regionale samarbejdsaftaler (D)

2. Introduktion

Der nydiagnosticeres pr år godt 1600 patienter med tumorer i hjerne, hjerne-hinder og nerver.

Aldersstandardiseret incidens per 100.000 er 26 for mænd og 28 for kvinder, når man inkluderer alle tumortyper. De øvrige tumorer omfatter meningeomer (30 %), schwannomer (6-8 %), hypofyseadenomer (6-8 %) og andre (20 %). Prævalensen er godt 18.000 patienter for alle tumortyper. Af de nydiagnosticerede skønnes omkring 600 at være gliomer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

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

I aktuelle retningslinje vil tumorerne blive benævnt lavgrads (WHO grad I og II) - og højgrads (WHO grad III og IV) - gliom. Udtrykket 'benign' er misvisende, da forskellen væsentligst drejer sig om væksthastighed, og lavgrads tumorerne vokser oftest med en vis hastighed. Lavgradsgliomer kan sjældent helbredes og degenererer ofte til højgradstumorer.

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

Jævnfør ovenstående bliver alle grader af tumorer anmeldt til Cancerregistret.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Primær visitation

1. **Patienter med begrundet mistanke om primær hjernekræft bør henvises akut via hjernekræftpakke til neurologisk afdeling (D)**
2. **Efter initial diagnostisk udredning inkl. klinisk neurologisk undersøgelse og MR-skanning med kontrast af hjernen, bør patienten viderehenvises til regional neurokirurgisk afdeling til videre vurdering, primær kirurgisk behandling, og endelig diagnostik (D)**
3. **Efter endelig patologisk diagnostik bør henvises til onkologisk vurdering og efterbehandling (D)**
4. **Behov for neurorehabilitering bør vurderes løbende (D)**
5. **MDT-konferencer kan afholdes efter behov (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Figuren nedenfor viser det typiske forløb. Evidensgrundlaget for den primære visitation er baseret på ekspert erfaring og EANO 2017 retningslinjen for gliom (1).

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

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

Der er således stor bredde i debutsymptomerne, som omfatter adfærds- og personlighedsændringer, kognitive forstyrrelser, epileptiske anfald, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme, opkastninger, afasi, bevidsthedssvækkelse og lammelser (2). Visse clusters af disse symptomer er vist at have større prædiktiv værdi for gliomdiagnosen (3). Udredning ved mistanke om kræft i hjernen er forankret i de neurologiske afdelinger.

Ved begrundet mistanke om primær hjernekræft, jvf. ovenstående, bør der akut (inden for få dage) udføres MR-skanning af cerebrum med gadolinium kontrast. Såfremt dette ikke er umiddelbart gennemførligt (ved implanteret neurostimulator, pacemaker el.lign.), må der i stedet foretages initial CT-skanning af cerebrum med kontrast.

Primær vurdering (oftest ved egen læge, praktiserende speciallæge og andre hospitalsafdelinger):

- Klinisk vurdering
- Resultat af evt. computertomografi (CT)/magnetisk resonans (MR)-skanning udført på anden indikation
- Information af patient og pårørende samt akut henvisning til områdets neurologiske afdeling

Områdets neurologiske afdeling (visitation og initial udredning):

- Klinisk vurdering og performance status
- Billeddiagnostik (MR-skanning med kontrast)
- Information af patient og pårørende
- Viderehenvisning i kræftpakkeforløb til neurokirurgisk afdeling
- Præoperativ behovsvurdering og symptomatisk behandling

Når der billeddiagnostisk er påvist en rumopfyldende proces, informeres patienten herom og om, at man ikke med sikkerhed kan udtale sig om processens natur uden en histopatologisk undersøgelse. Patienten tilbydes derfor henvisning til neurokirurgisk afdeling (evt. MDT-konference) med henblik på præcis diagnostik samt efterfølgende besked om behandlingsmuligheder og prognose. Henvisning i kræftpakkeforløb sendes til områdets neurokirurgiske visitation.

I nogle tilfælde vil der være indikation for akut overflytning til indlæggelse på neurokirurgisk afdeling med henblik på umiddelbar behandling og videre udredning. Dette gør sig gældende ved:

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

Patientværdier og – præferencer

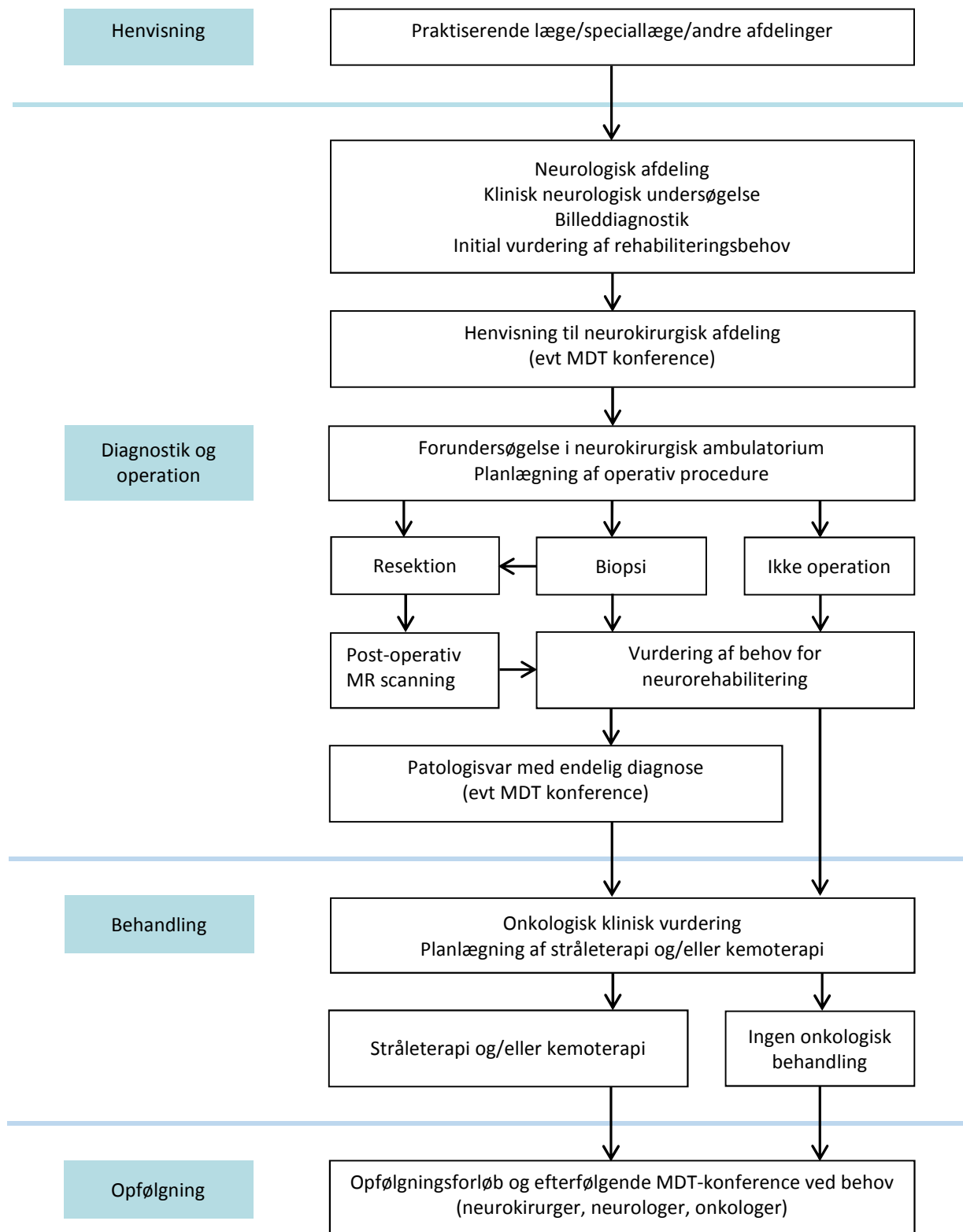
Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.



Radiologi

Billeddiagnostisk udredning

6. **MR-skanning med kontrast, anbefales ved billeddiagnostiske udredning af alle patienter med mistanke om hjernetumor (C)**
7. **MR-skanning bør som minimum indeholde T1, T1 med kontrast, T2 og T2 FLAIR i et plan, skanning efter standardiserede MR-protokoller anbefales (C)**
8. **MR-skanning bør omfatte hele kraniospinalaksen såfremt der kan være mistanke om dropmetastaser (f.eks. ependymom) (D)**
9. **Til brug for operationsplanlægning anbefales 3D navigationssekvens, enten som T2 FLAIR eller T1-med kontrast med rekonstruktion i axial, coronal og saggital plan mhp vurdering af tumors anatomiske udbredelse og til navigation (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlag for anbefaling 1- 4 bygges på hhv. på EANO guideline for diagnose og behandling af ependymer 2017 og EANO 2017 guideline for diagnostik og behandling af gliomer hos voksne.

Mange studier har gennem tiden vist at MR er mere sensitiv end CT-skanning med hensyn til diagnosticering af små processer og kontrastopladende processer i hjernen. MR-skanning anbefales som 1.valg ved billeddiagnostisk udredning af gliomer, og bør som minimum indeholde følgende sekvenser i mindst 1 plan: T2, T2 FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), DWI (diffusion weighted imaging) T1 og T1 med kontrast. Det anbefales at MR-skanningsprotokollerne standardiseres, både ved udredning og ved efterfølgende kontroller, for at fremme en ensartet og optimal MR-skanningskvalitet i udredningen og i evaluering af behandlingsrespons (bilag 2). Yderligere anbefales det at inkludere stereotaksi/navigations sekvens (oftest en 3D T1+kontrast) ved den primære MR-skanning (4). Evidensniveau 4 (styrke C).

I sjældne tilfælde kan primære CNS tumorer metastasere til spinalkanalen, det vil ofte være tumorer lokaliseret i fossa posterior (f.eks. ependymom). Ruda et al anbefaler i EANO 2017 guideline for ependymom at MR-skanning altid inkluderer spinalkanalen, ved mistanke om dropmetastaser (5). Evidensniveau 5 (styrke D). Se yderligere information under bilag 2 "forslag til standardiseret MR skanningsprotokoller" (bilag 2).

Avancerede MR-skanningsteknikker som supplement til udredning

10. **Avancerede MR-skanningsteknikker bør anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger omkring tumorkarakteristika (molekylære, fysiologiske og metaboliske) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for anbefalingen bygger på en review artikel fra 2018.

Pope et al. har gennemgået publicerende studier omhandlende konventionel og avancerede MR-skanningsteknikker hos patienter med WHO grad III og IV gliomer. De hyppigst klinisk anvendte avancerede MR-teknikker er beskrevet kort nedenfor. Det skal understreges, at disse avancerede teknikker bør tolkes i sammenhæng med de konventionelle teknikker samt tilgængelige histopatologiske fund (6). Evidensniveau 5 (styrke D).

1. MR-perfusion, oftest DSC-perfusion (Dynamic Susceptibility Contrast-perfusion) bruges til måling af relative blodvolumen, rCBV, hvilket giver oplysninger om tumorens vaskularitet. Såvel mikrovaskularisering som hypervaskularisering fører til øget rCBV. Det er vist at rCBV er stærkt korreleret til tumors vaskularisering, den mitotiske aktivitet i gliomer med forskellig histologi og mitoseaktivitet. I den primære udredning kan MR-perfusion give supplerende oplysninger, som kan være vejledende ved valg af biopsisted (hot-spot).

2. MR-protonspektroskopi kan give supplerende oplysninger om tumors molekulære karakteristika. Spektra i gliomer adskiller sig markant fra spektra i normalt hjernevæv. De vigtigste markører er N-acetyl-aspartat (NAA), kolin, kreatin og laktat. NAA er en neuronmarkør, NAA-peaken er reducerede i gliomer, da der ikke er normale neuroner i gliomer. Kolin-peaken vil være større pga. øget membran-turnover også laktatniveauet er øget i gliomer, da der er en betydelig hypoksi pga. ændringer i den normale glukosemetabolisme.

3. Diffusion tensor imaging (DTI) er en MR-teknik der kan registrerer vands foretrukne diffusionsretning, hvilket påvirkes af nervebanerne. Undersøgelsen kan derfor blandt andet anvendes til kortlægning af nervebanerne, dette kan være en hjælp i operationsplanlægning.

FET-PET som supplement til udredning

11. Præoperativ FET-PET kan anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger vedrørende tumorgradering, afgrænsning af tumor og valg af biopsisted (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på et klinisk sammenligningsstudie med i alt 25 patienter, og PET-RANO guideline 2016.

Albert et al har i 2016 udarbejdet en guideline for anvendelse af hjerne PET ved gliomer, på baggrund af en litteraturgennemgang af hjerne PET studier publiceret frem til 2015. Den foretrukne tracer gruppe til hjerne PET af gliomer er aminosyrer og aminosyreanalogerne, hhv. ^{11}C -methionin (MET) og ^{18}F -flouro-ethyl-tyrosin (FET), der giver sammenlignelige resultater. Optagelsen i rask hjernevæv er beskeden, og denne tracer gruppe er derfor velegnet til at afgrænse og identificere tumor samt vejledning i valg af optimalt biopsisted (7). Se yderligere information om præoperative indikationer for hjerne PET under bilag 3.

I lighed med fMRI, kan man også anvende PET som til funktionel undersøgelse (^{15}O -H₂O-PET). Patienterne foretager veldefinerede sproglige og motoriske opgaver eller stimuleres sensorisk for at kortlægge den ønskede funktion. Kombineret med patientens præoperative MR-skanning kan undersøgelsen vise vigtige områder i relation til tumoren (8). Evidensniveau 1-3(styrke B).

Billeddiagnostisk opfølgning

12. Tidlig postoperativ MR-skanning (<72 timer efter operationen) bør foretages hos alle patienter, der har kontrastopladede tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og har fået udført resektion (D)
13. Beskrivelse af tidlig postoperativ MR-skanning (indenfor 72 timer) bør følge definitionen af resttumor, jævnfør kriterier udarbejdet af DNOG (D)
14. De internationale RANO-kriterier bør anvendes i beskrivelsen af MR-skanninger, postoperativt og ved responseevaluering / langtidsopfølgning (D)
15. Supplerende MR-perfusion kan i tvivlstilfælde anvendes til hjælp til differentiering mellem pseudoprogression og tumorprogression (B)
16. Supplerende FET-PET kan overvejes i udvalgte tilfælde som et supplement til klinisk MR-skanning, ved mistanke om pseudoprogression eller pseudorespons (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Vogelbaum et al lavede i 2012 en række rekommandationer evaluering af operativt behandlede gliomer i henhold til RANO kriterierne (se under bilag 4) For at undgå fejltolkning af eventuel kontrastopladede resttumor kontra operativt betinget uspecifik kontrastoplading som ofte optræder 48-72 timer efter operation, anbefales tidlig postoperativ MR-skanning (<72 timer efter operationen) foretaget hos alle patienter, der har kontrastopladede tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og som har fået udført resektion (9). Evidensniveau 5 (styrke D)

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

Ved afgivelse af radiologisk konklusion på den tidlige postoperativ MR-skanning (<72 timer efter operationen) hos patienter opereret for malignt gliom, skal én af følgende tre termer anvendes:

1) **Ingen kontrast-opladede resttumor**

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

2) **Ikke-målbar resttumor**

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

konfluerende læsioner der alle måler $<10 \times 10$ mm, er der således fortsat ingen målbar resttumor, selvom det samlede tumorvolumen kan være stort.

3) Målbar resttumor

I denne kategori angives alle patienter, hvor der er en kontrastopladende resttumor på ≥ 10 mm x ≥ 10 mm, som er synlig på 2 eller flere snit som er højst 5 mm uden interslice gap.

Kirurgen indfører den anvendte term i skema til registeret. Dette fritager operatøren fra selv at skulle angive en kategori og registreringen vil dermed blive mere objektiv. Der er kun fire radiologiske afdelinger i Danmark, hvor disse skanninger udføres, så vurdering af resultaterne skulle blive meget ensartede. Dette forslag om ensrettet definition af resttumor på tidlige postoperative MR-skanning (<72 timer), er et pragmatisk kompromis udarbejdet af DNOG, for at få en ensartet og reproducerbar registrering af resttumor mellem de forskellige afdelinger i Danmark til DNOR-registeret. Evidensniveau 5, styrke D.

For at tage højde behandlingsrelaterede forandringer som pseudoprogression og pseudorespons, udviklede Wen et al 2010, i den internationale arbejdsgruppe Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) et sæt alternative endpoints og responskriterier, som anbefales anvendt ved evaluering af MR-skanninger både postoperativt, ved responseevaluering og ved langtidsopfølgninger. Pseudoprogression kan ses hos 20-30 % af patienter som behandles med temozolomid i kombination med strålebehandling. Pseudoprogression defineres som en øget kontrastopladning og/eller ødem uden reel tumorprogression. Ændringen skyldes en lokal vævsreaktion med inflammation, ødem og øget karpermeabilitet. Pseudorespons kan ses ved behandling med VEGF-hæmmere (bevacizumab), der ses som en reduktion i kontrastopladning, men uden en reduktion i tumoraktivitet. Desuden kan man hos patienter, der har fået bevacizumab behandling, se progression af ikke-kontrastopladende tumorvæv på T2 og T2-FLAIR, både med og uden en forværring af de kliniske symptomer. RANO kriterierne tager højde for disse behandlingsrelaterede forandringer (9,10). Evidensniveau 5 (styrke D) Se under bilag 4 for dansk gennemgang af RANO kriterierne.

I udvalgte tvivlstilfælde ved mistanke om pseudoprogression kan MR-perfusion være et supplement til standard MR-skanningssekvenser. Ifølge en systemisk review og metaanalyse af Patel et al i 2017, med gennemgang af data fra 28 artikler publicerede siden 2005, fandt man at MR-perfusion havde en gennemsnitlige sensitivitet på 90 % og specificitet på 88 % for at identificere reel tumorprogression, hos patienter mistænkt for pseudoprogression (11). Evidensniveau 3a (styrke B).

Supplerende FET-PET kan overvejes i udvalgte tilfælde som et supplement til klinisk MR-skanning, hvor der er tvivl om diagnosen, med mistanke om pseudoprogression eller pseudorespons (7). Oversigt over postoperative indikationer for FET-PET, forslag til skanningsprotokol og standardiseret beskrivelse kan ses under bilag 3. Evidensniveau 3a (styrke B).

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger

Kirurgi

Indikation for operation

17. Primære hjernetumorer bør kirurgisk behandles for:

- **at opnå histopatologisk diagnose (A)**
- **at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (C)**
- **at forlænge overlevelsen (A)**

18. Ved tumorprogression bør en udvalgt gruppe af patienter opereres for:

- **at differentiere mellem reel tumorprogression og pseudoprogession (A)**
- **at opnå histopatologisk diagnose ved mistanke om malignisering (A)**
- **at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (C)**
- **at forlænge overlevelsen (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Primær operation

Klinisk vurdering og billeddiagnostik er ikke tilstrækkelig specifik til at stille en korrekt diagnose ved hjernetumorer (12,13), hvorfor operation i form af tumorresektion eller biopsi er nødvendig for at opnå histopatologisk diagnose og karakteristik af biomarkør status. Begge er nødvendige for at iværksætte den rigtige onkologiske efterbehandling. En undtagelse vedrører patienter med formodet diffust infiltrerende hjernestammegliom, hvor man pga. meget stor risiko forbundet med operation vælger at behandle ud fra tilgængelig billeddiagnostik.

Den symptomlindrende effekt af en operation ses eksempelvis hos den bevidsthedssvækkede eller kognitivt påvirkede patient som bedres efter fjernelse af en stor tumormasse (14). Effekten af tumorreduktion er ligeledes vist at have effekt på epileptiforme symptomer (15).

Der er en positiv effekt af kirurgisk resektion på patientens samlede overlevelse og videnskabelig evidens støtter denne formodning (se anbefaling 4).

Tumorprogression

Da gliomer (WHO II-IV) mikroskopisk aldrig er helt væk anvendes udtrykket progression fremfor recidiv. Valg af behandling ved tumorprogression kan hos patienter i god performance status (se bilag 5) være fornyet kirurgisk operation suppleret med onkologisk behandling.

Reoperation kan forlænge overlevelsen hos patienter med god performance status og hos patienter hvor makrototal tumorfjernelse kan opnås ved reoperationen (16-18). Performance status, alder og intervallet mellem operation og tumorprogression har betydning for overlevelsen. Ved kort interval mellem resektion og tumorprogression bør formålet med og værdien af fornyet resektion derfor overvejes nøje.

For patienter med lavgradsgliomer kan progression være forbundet med malign transformation af tumor. Forud for reoperation kan det derfor være nødvendigt med supplerende billeddiagnostik for at øge muligheden for at foretage operation svarende til netop de områder hvor transformationen skønnes at være lokaliseret.

Det kirurgiske indgreb

- 19. Operation bør planlægges på basis af præoperative skanninger evt. suppleret med præ- eller peroperative undersøgelser hvor specifikke funktioner kan kortlægges i forhold til tumors placering (C)**
- 20. Primære hjernetumorer bør opereres med makroradikal tumorresektion under hensyntagen til risici (B)**
- 21. Primære hjernetumorer med kontrastopladning (formodet højgradsgliom) bør opereres med anvendelse af fluorescenceteknik hvis makrototal resektion skønnes mulig (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Elokvente områder

Tumorer i eller tæt ved elokvente hjerneområder vil, for at reducere risiko for funktionstab, ofte kræve brug af yderligere preoperative/intraoperative undersøgelser for at kortlægge hjernefunktioners præcise beliggenhed i forhold til tumoren (brain mapping) og evt. monitorere hjernefunktioner under operationen. Præoperative undersøgelser kan omfatte navigeret TMS, MEG, fMRI eller funktionel PET skanning. Intraoperative teknikker kan omfatte elektriske stimulationsteknikker og neurofysiologiske monitoringsteknikker samt operationen kan foretages mens patienten er vågen. Der er evidens for at intraoperativ brain mapping og vågen kraniotomi kan øge sikkerhed og resektionsgrad ved operation (19-21).

Makrototal resektion

For patienter med gliomer er det vist at overlevelsen forlænges i de tilfælde, hvor man kan foretage makrototal tumor resektion (22-30). Hvor tumorresektion er mulig er dette derfor at foretrække fremfor biopsi. Det er

forhold hos patienten (alder, performance status, komorbiditet) såvel som for selve tumoren (beliggenhed, størrelse, udbredning, vaskularisering), der er betydende for det endelige behandlingsvalg. Er der komorbiditet, der taler imod resektion (længerevarende operation) men formodning om at patienten vil kunne profitere af onkologisk efterbehandling eller er tumor beliggende i f.eks. thalamus eller basalganglier vælges ofte biopsi fremfor resektion. Teknikker (neuronavigation, fluorescens guidet kirurgi, vågen kirurgi, intraoperativ MR skanning) og undersøgelsesmodaliteter (præ- og peroperativ mapping og monitorering vha. neurofysiologi eller vågen kirurgi) der kan hjælpe med at øge resektionsgraden og samtidig sikre at bevare neurologiske funktioner er essentielle for at opnå maksimalt udbytte af den kirurgiske behandling (27,31).

For patienter med højgradsgliomer er det vist at resektionsgraden øges og overlevelsen forlænges ved anvendelse af fluorescens vejledt kirurgi (32). Supramaksimal resektion sv.t. fjernelse af alt kontrastopladende væv samt fjernelse af en del af område med øget T2-FLAIR signal kan formentlig øge overlevelsen yderligere (33-35).

For patienter med lavgradsgliomer synes supramaksimal resektion også at kunne forlænge overlevelsen (36).

Fluorescenceteknik

Anvendelse af fluorescens vejledt kirurgisk teknik (5-ala og Fluorescein) kan være en hjælp i kirurgens skelnen mellem tumorvæv og tilstødende hjernevæv. Dette bedrer muligheden for at foretage maksimal kirurgisk resektion under hensyntagen til neurologisk funktion. Der er beskrevet at bedring i resektionsgraden efter anvendelse af 5-ala kan medføre forlænget progressionsfri overlevelse (32,37-39).

Perioperativ behandling - medicinsk

- 22. Højdosering steroid bør gives til alle patienter præoperativt hvis de har kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseeffekt (C)**
- 23. Blodfortyndende medicin bør seponeres før operation (C)**
- 24. Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømper på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som påbegyndes 24 timer efter operation. Begge dele anvendes indtil patienten er mobiliseret (A)**
- 25. Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen. Der anbefales anvendelse af enten cefuroxim 1,5 gram eller dicloxacillin 1,0 gram indgivet intravenøst. Antibiotika dosis gentages hvis operationen varer mere end tre timer (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlag for steroid er beskrevet i steroidafsnittet

AK behandling

En vanskelig patientgruppe består af dem, der i forvejen er i antikoagulationsbehandling pga. anden sygdom (paroxystisk atrieflimren, hjerteklapsygdom, tidligere DVT osv.). Her er den generelle anbefaling, at man neutraliserer international-normalized-ratio (INR) op til operationen under samtidig dække med lavmolekylære hepariner, og at dette fortsætter, indtil operationen er overstået, den kirurgiske blødningsrisiko er lav, og INR igen er i terapeutisk niveau (40). Det samme gør sig gældende med de nyere perorale antikoagulerende midler (NOAK), hvor der ikke monitoreres måling for koagulationsevnen. Her pauseres præparatet i henhold til producentens anbefalinger og anbefalingerne fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (41).

Tromboseprofylakse

Risikoen for tromboemboliske komplikationer inkl. dyb venetrombose er generelt for patienter med hjernetumorer og specielt i den postoperative periode høj (42) og der er positiv korrelation mellem tumorstørrelse, patientens alder og hyppigheden af trombotisk sygdom. Tidligere har man inden for neurokirurgien undgået medikamentel tromboseprofylakse pga. formodet risiko for blødning, men der er ikke evidens herfor og generelle anbefalinger foreskriver nu at man behandler alle kirurgiske tumorpatienter med både støttestrømper og lavmolekylære hepariner indtil de er mobiliseret. Behandlingen med lavmolekylære hepariner kan påbegyndes dagen efter operationen (42).

Antibiotika

Flere internationale studier, baseret på både neurokirurgiske og ortopædkirurgiske indgreb, viser en signifikant lavere infektionsrate af både overfladiske og dybere infektioner, når der bliver givet antibiotika intravenøst 30-60 min før operationens indledning (43-46).

Postoperativt forløb

- 26. Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion bør finde sted i passende tidsrum umiddelbart postoperativt på et dertil indrettet afsnit (C)**
- 27. Tidlig postoperativ MR-skanning bør foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer og har fået udført resektion (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Opvågning

Det umiddelbare postoperative forløb foregår for langt de fleste patienters vedkommende på en intensivafdeling eller et opvågningsafsnit. Her følges patienten tæt med observation af blodtryk, puls, ilt saturation, bevidsthedsniveau og neurologisk status. Formålet med opholdet på intensiv/opvågnings afsnit er at have mulighed for hurtigt at observere og reagere på evt. forværring i patientens tilstand. En sådan forværring vil ofte skyldes hæmatom eller ødemdannelse og vil i nogle tilfælde være behandlingskrævende. Studier har vist at disse komplikationer ofte indtræder i løbet af de første 4-6 timer postoperativt og det synes derfor sikkerhedsmæssigt forsvarligt at flytte patienter med supratentorielt beliggende tumorer til stationært sengeafsnit efter 4-6 timer (47-49). Patienter med tumorer beliggende infratentorielt eller som er i øget risiko for udvikling af komplikationer anbefales observation på intensiv/opvågningsafsnit i et døgn.

Tidlig postoperativ MR-skanning

Tidlig postoperativ MR-skanning anbefales, da det er velkendt, at der ikke er overensstemmelse mellem kirurgens vurdering af tumorresektion og den faktiske resektionsgrad (50). Den tjener som kvalitetskontrol med hensyn til graden af fjernelse af kontrastopladende tumorvæv og herunder mulighed for reoperation, den kan påvise eventuelle postoperative komplikationer og den kan fungere som udgangspunkt for senere kontrol af tumorvækst.

Ikke-kontrastopladende tumorer er vanskeligere at vurdere og tidlig postoperativ kontrolskanning anbefales ikke til vurdering af resterende ikke-kontrastopladende tumorvæv (51). Endelig vurdering af resektionens kompletthed kan ofte først vurderes efter 12 uger.

Evidensgrundlaget for tidlig postoperativ MR-skanning er yderligere beskrevet i radiologiafsnittet.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger

Patologi

28. **Der bør sikres både frosset og paraffinindstøbt væv til immunhistokemi, in situ hybridisering og molekylærgenetiske undersøgelser (C)**
29. **Gliom klassifikationen skal følge nyeste WHO 2016 klassifikation for tumorer i centralnervesystemet (C)**
30. **Alle gliomer bør undersøges for IDH1-mutation og ATRX mutation enten ved immunhistokemi eller NGS undersøgelse (C)**
31. **IDH mutation status bør undersøges med IHC for IDH1-R132H. Hvis denne er negativ bør IHC efterfølges af sekventering af IDH1 og IDH2 i alle WHO grad II og III astrocytære og oligodendrogliale tumorer og i alle glioblastomer, for at efterkomme en integreret 3-lagdelte diagnose ifølge WHO 2016 klassifikationen (C)**
32. **1p/19q co-deletions status bør undersøges i alle IDH muterede gliomer med bevaret ATRX expression (B)**

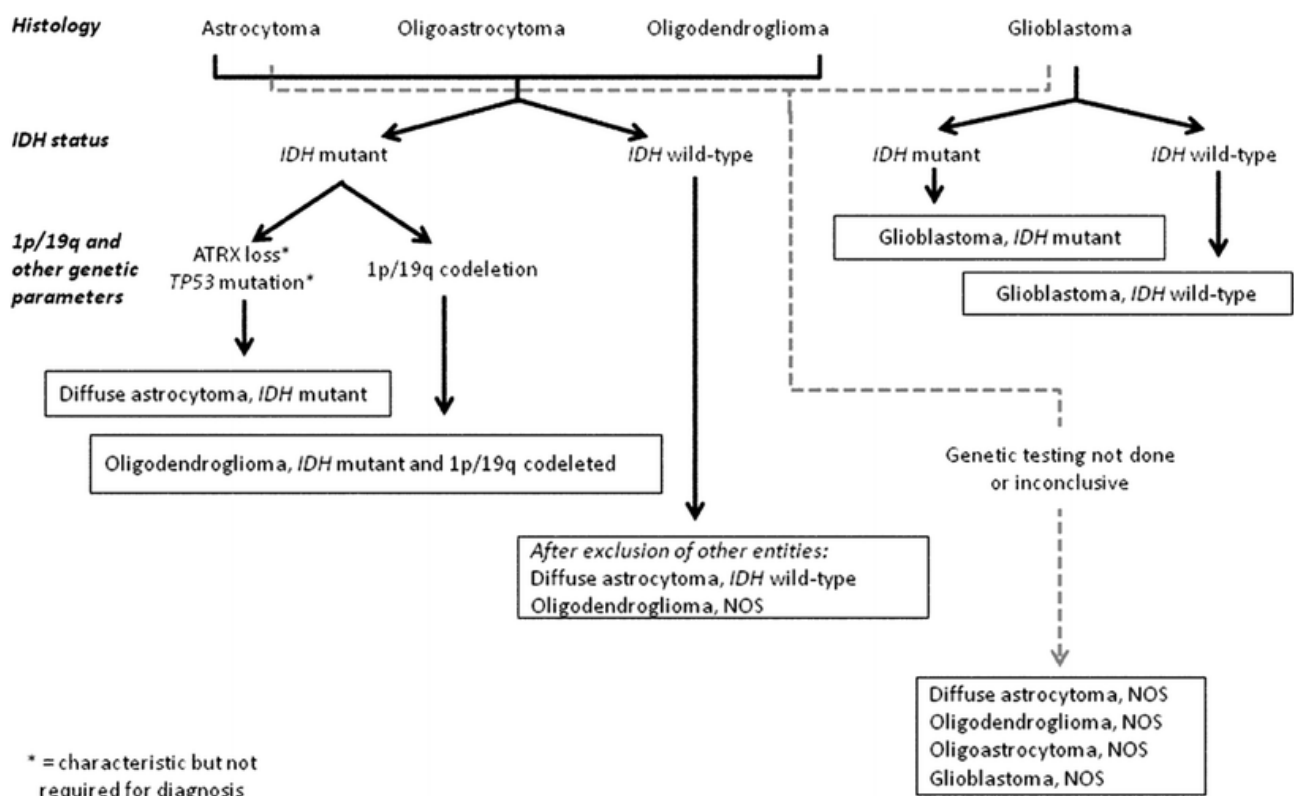
- 33. Histon3-K27M bør undersøges ved IDH negative gliomer hos yngre voksne samt i diffuse midtlinje gliomer (B)
- 34. BRAFv600 mutation og KIAA1549-BRAF fusion protein bør udelukkes ved IDH negative gliomer – inklusiv epitheloide glioblastomer (B)
- 35. MGMT promoter metyleringsstatus bør bestemmes hos patienter med glioblastom og i IDH vildtype gliomer WHO grad II og III (A)
- 36. Undersøgelse af RELA fusionsgen bør foretages ved mistanke om ependymom (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for anbefalingerne bygges på WHO 2016, EANO 2017 guidelines, reviews og metaanalyse af MGMT.

Primære hjernetumorer klassificeres efter 2016 WHO-kriterierne, hvor diagnosen ifølge den nye klassifikation er tre lagdelt baseret på en kombineret histologisk-molekylær klassifikation, der resulterer i én samlet såkaldt 'integreret diagnose' (se figur; Louis 2016b) (52). Se oversigt i bilag 6.

Gliomer inddeles fortsat i lavgradsgliomer, WHO-grad I og II, og højgrads gliomer, WHO-grad III og IV, hvor graderingen og de molekylære karakteristika er en indikator for tumorens biologiske udvikling – prognose.



Astrocytom

WHO grad II

1. Diffust astrocytom, IDH muteret
Gemistocytisk astrocytom, IDH muteret
2. Diffust astrocytom, IDH vildtype
3. Diffust astrocytom, NOS

WHO grad III

4. Anaplastisk astrocytom, IDH muteret
5. Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype
6. Anaplastisk astrocytom, NOS

WHO grad IV

7. Glioblastom, IDH vildtype
Giant cell glioblastom
Gliosarcom
Epiteloidt glioblastom
8. Glioblastom, IDH muteret
9. Glioblastom, NOS
10. Diffust midtlinje gliom, H3 K27M-muteret

Astrocytomer defineres som diffust infiltrerende gliomer der oftest har mutation i enten IDH1 eller IDH2 genet. Diagnosen understøttes af tilstedeværelse af ATRX – og p53 mutation.

Gemistocytisk astrocytom er ikke længere en selvstændig diagnose, men udtryk for en vækstform – en histologisk variant af astrocytomet.

Brugen af NOS (Not Otherwise Specified) diagnosen er beregnet på de tilfælde, hvor der ikke er mulighed for molekylær klassifikation, enten pga. for sparsomt eller for dårligt materiale, inkonklusive og/ eller manglende tilgang til molekylære analyser.

Graderingen WHO grad II og III er i den nye klassifikation bibeholdt og samme kriterier som tidligere er gældende.

Betegnelserne IDH muteret, ikke muteret/ vild type og NOS benyttes på samme måde ved glioblastomer som ved astrocytomer grad II og III.

Undertyperne kæmpecelle glioblastom, gliosarcom og epitheloidt glioblastom er således betegnelse for histologiske varianter og ikke selvstændige diagnoser

Oligodendrogliom

WHO grad II

1. Oligodendrogliom, IDH-muteret og 1p/19q-codeleteret

2. Oligodendrogliom, NOS

WHO grad III

3. Anaplastisk oligodendrogliom, IDH-muteret og 1p/19q-codeleteret
4. Anaplastisk oligodendrogliom NOS
5. Oligoastrocytom, NOS
6. Anaplastisk oligoastrocytom, NOS

Oligodendrogliomer er defineret som diffuse infiltrerende gliomer med IDH1 eller IDH2 mutation og co-deletion - af kromosomarm 1p og 19q - forandringer der involverer hele kromosomarmen og sker på basis af en ubalanceret translokation t(1;19) (q10;p10). Hyppigheden af 1p/19q forandringerne er afhængig af tumorlokaliseringen, hyppigst i frontallapperne. I modsætning til astrocytære tumorer er kromosom 17p- og TP53-mutationer sjældne og forekommer ikke sammen med 1p/19q co-deletionen. Epigenetiske forandringer med MGMT-promotormetylering er hyppig i disse tumorer. Herudover findes hyppigt TERT promoter mutation.

Diagnosen oligoastrocytom WHO grad II /III benyttes kun til tumorer der morfologisk er opbygget af en blanding af såvel astrocytære som oligodendrogliale tumorceller og hvor molekylære analyser ikke har kunnet foretages eller har været inkonklusive.

Andre astrocytære tumorer

WHO grad I

1. Pilocytisk astrocytom
Pilomyxoidt astrocytom
2. Subependymalt kæmpecelle astrocytom

WHO grad II

3. Pleomorft xanthoastrocytom

WHO grad III

4. Anaplastisk pleomorft xanthoastrocytom

Pilocytisk astrocytom og varianten pilomyxoidt astrocytom er sammen med det subependymale kæmpecelle astrocytom og det pleomorfe xanthoastrocytom mere sjældne astrocytære tumorer med hyppigst forekomst hos børn – alle IDH negative.

Pilocytiske astrocytomer er oftest velafgrænsede, langsomt voksende tumorer genetisk karakteriseret ved mutation i gener kodende for proteiner involveret i MAPK pathway, hvor den hyppigste er en tandem duplikation af kromosom 7q34, involveret i BRAF genet, førende til det onkogene fusions gen mellem KIA1549- og BRAF. Forandringen findes i >70 % af tumorene.

Subependymal kæmpecelle astrocytom (SEGA) er tæt relateret til Tuberøs sclerose syndromet, genetisk karakteriseret ved mutation i TSC1 genet på kromosom 9q eller TSC2 genet på kromosom 16p.

Pleomorft xanthoastrocytom er et lavgrads astrocytom, der i sjældne tilfælde ved øget mitotisk aktivitet (> 5 mitoser /10HPF) betegnes som anaplastisk. Genetisk er tumor karakteriseret ved BRAFv600E mutation. Endvidere findes ofte homozygot deletion af CDKN2A.

Ependymom

WHO grad I

1. Subependymom
2. Myxopapillært ependymom

WHO grad II

3. Ependymom
 - Papillært ependymom
 - Clear cell ependymom
 - Tanycytisk ependymoma

WHO grad II eller III

4. Ependymom, RELA fusion-positiv

WHO grad III

5. Anaplastisk ependymom

Defineres som et velafgrænset gliom der kun sjældent invaderer det tilgrænsende CNS parenkym. Klassiske ependymomer er overvejende intrakranielt lokaliseret og har tre histopatologiske fænotyper, der klassificeres som ependymom varianter. Omvendt forekommer de myxopapillære ependymomer overvejende spinalt. Der eksisterer endnu ikke en entydig sammenhæng mellem grad og biologisk opførelse eller overlevelse, muligt på grund af disse tumors heterogenitet og vagt formulerede kriterier i graderingen.

Diagnostisk anvendes panel af IHC farvninger f.eks. GFAP, S100, EMA, Vimentin, Olig2 og CK. Endvidere bør L1CAM expression eller ekspression af andre markører for aktiveret NFkappaB indgå i panelet ved supratentorielle ependymomer – for identifikation af ependymomer med C11orf95-RELA rearrangement.

Molekylærgenetiske forandringer i ependymomer er almindelige og der er ved nyere molekulære analyser - transkriptom og methylom analyser- fundet forandringer der varierer med den anatomiske lokalisation af tumor (53). Molekylært indgår endnu kun en enkelt analyse som del af den integrerede diagnose i det RELA fusion positive ependymom (se nedenfor).

Ependymom, RELA fusion-positiv: Et supratentorielt lokaliseret ependymom karakteriseret ved et RELA fusions-gen. Forandringen er hyppigst hos børn, kun ca. 30 % af disse ependymomer findes hos voksne.

Der gælder samme histopatologiske – og graderings kriterier for disse tumorer som for de øvrige ependymomer. Udtryk af L1CAM korrelerer med tilstedeværelsen af RELA fusion, men er ikke diagnostisk herfor da L1CAM også kan findes udtrykt i andre CNS tumorer.

C11orf95-RELA fusion er den hyppigste molekulære forandring i ependymomer og fusionen medfører onkogen aktivering af NFkappaB pathway. Påvisning af fusionsgenet peger mod dårligere prognose end for ependymomer uden fusionen.

Diagnosegrundlag

Tumurvævet kan være i form af:

A: Stereotaktiske biopsier

B: Åbne biopsier

C: Tumorsektater

D: Ultralydsaspirat

Under operationen foretages der frysensnit - og evt. cytologisk undersøgelse af vævet farvet med hæmatoxylin-eosin og evt. van Gieson-Hansen-farvning.

Frysensnitundersøgelsen har tre formål:

- 1) at sikre at vævsprøven er repræsentativ
- 2) at give mulighed for en foreløbig diagnose, som vil være vejledende for det videre kirurgiske indgreb
- 3) at sikre at materialet er tilstrækkeligt, til at der kan stilles en endelig diagnose, så patienten kan få en relevant/optimal efterbehandling.

Vævet fra frysensnitsundersøgelsen bevares så vidt muligt nedfrosset. Alt fjernet væv fremsendes umiddelbart uden formalinfiksering til det neuropatologiske laboratorie, hvor dets mængde og udseende bedømmes. Hvis mængden tillader det, tages et vævsstykke fra til molekulærbiologisk undersøgelse. Vævet nedfryses og opbevares ved – 80°C (Biobank).

Ultralydsaspirat kan anvendes både til mikroskopisk diagnostik og molekulærbiologisk undersøgelse, men egentligt biopsimateriale må foretrækkes, hvis der findes tilstrækkeligt af dette materiale.

Det resterende væv fikseres i formalin i ½-1 døgn og indstøbes herefter i paraffin. Før diagnostik udføres histologiske farvninger, immunhistokemiske undersøgelser (IHC), in situ hybridisering (ISH) og DNA eller RNA baserede molekulærgenetiske analyser.

Den diagnostiske proces følger WHO 2016 klassifikationen og integrerer histologisk type, grad og molekulære analyser.

På gliomer udføres rutinemæssigt immunhistokemisk undersøgelse for gliafibrillært surt protein (GFAP), ekspression af p53, Mib-1 / Ki-67, MAP-2, IDH1, Olig2 og ATRX. Hertil kommer i særlige tilfælde ved diffust midtlinje gliom undersøgelser for histon3 K27M mutation, samt BRAF ved IDH negative gliomer inklusiv epitheloide glioblastomer. Endvidere undersøges pilocytiske astrocytomer for KIA154-BRAF. Derudover er der

andre antistoffer, som benyttes til supplerende karakteristik og klassificering af tumorerne, ligesom nye markører løbende bliver undersøgt. Rationalet bag dette er, at en række molekylære ændringer er karakteristiske for forskellige typer gliomer.

Fire molekylære markører er centrale for diagnostik og behandling af gliomer: IDH1/2 mutation, 1p/19q co-deletion, histon3 K27M mutation og O⁶-metylguanine DNA metyltransferase (MGMT) promoter metylering; jvf. Konsensus guidelines – Harlem møde (54-56). IDH-mutation, 1p/19q co-deletion og histon H3K27M mutation er integrerede i WHO 2016 klassifikationen, mens MGMT promoter metylerings status har prognostisk værdi og guider behandling med kemoterapi.

Det paraffinindstøbte væv opbevares og kan bruges ved senere undersøgelse, inkl. molekylærbiologiske undersøgelser. Herved sikres patienten:

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

Molekylære markører

IDH-mutation er en tidlig genetisk forandring, som er associeret med forbedret overlevelse uafhængig af andre prognostiske faktorer og forekommer i såvel astrocytomer som oligodendrogliomer. Mutationer i det cytosol NADH-afhængige isocitrat dehydrogenase - IDH1 eller det mitokondrie NADPH – afhængige IDH2 forekommer i de fleste gliomer WHO grad-II og -III (60-80 %) (57) og sekundære glioblastomer (10 %). Diffuse gliomer/astrocytomer hos voksne som ikke har IDH mutation, optræder klinisk mere aggressivt, uafhængigt af deres WHO grad (58,58,59).

IDH1 mutationer undersøges primært med IHC og hvis negativ, da med MLPA og ved PCR-mutations/sekventeringsanalyse, dog ikke hos ældre > 55 år med glioblastomer.

Uafhængig af andre prognostiske faktorer, så kan IDH1 mutation forudsige en signifikant øget overlevelse sammenlignet med IDH vildtype (60-62).

Et studie har med 400 gliom patienter vist, at hvis de var IDH1 muteret, så blev median overlevelse øget for henholdsvis gliomer grad II (151 mdr. versus 60 mdr.), grad III gliomer (81 mdr. versus 19 mdr.) og glioblastomer (27 mdr. versus 14 mdr.) (63).

Mutation af tumor suppressor gen **TP53** (lokaliseret på kromosom 17p13.1) er en tidlig og karakteristisk genetisk forandring i lavgrads astrocytomer (> 80 %).

ATRX (alfa-thalassemi/mental retardering syndrom X-bundet) er en ny markør for astrocytære tumorer og findes muteret i grad II og III astrocytomer (ca. 45 %) og sekundære glioblastomer.

ATRX koder for et essentielt kromatin-bindende protein, og mutation i genet formodes at inducere en abnorm telomer vedligeholdelses mekanisme – en alternativ forlængelse af telomererne.

ATRX mutation sammen med IDH1 mutation er forbundet med forbedret prognose.

De fleste IDH muterede astrocytomer har karakteristisk også ATRX og p53 mutationer

Kromosom 1p/19q co-deletion involverer hele kromosomarmen og sker på basis af en ubalanceret translokation t(1;19) (q10;p10) og kan undersøges ved fluorescens in situ hybridisering (FISH), MLPA, LOH-PCR eller sekventeringsanalyse. Hyppigheden af 1p/19q forandringerne er afhængig af tumorlokaliseringen, som er hyppigst i frontallapperne. 1p/19q co-deletion er sammen med IDH1 eller IDH2 mutation diagnostisk for oligodendrogliomer. Epigenetiske forandringer med MGMT promoter metylering og TERT promoter mutation er hyppig.

Samtidig undersøgelse af 1p/19q co-deletion, IDH1, p53 og ATRX skulle bidrage til at blandingsgliomer - oligoastrocytomer - kan klassificeres som enten astrocytomer eller oligodendrogliomer (se ovenstående figur) (64-68).

Mutation i **histon3 gen K27M** i enten H3F3a eller HIST1H3B/C forekommer i midtlinje gliomer hos børn og yngre voksne. Prognosen er dårlig – de fleste dør indenfor de første 2 år. Histon 3 K27M mutation kan detekteres immunhistokemisk eller ved DNA sekventering.

Epigenetiske forandringer med promoter metylering af DNA-repair gen **O⁶-MGMT** (metylguanin-metyltransferase) er forbundet med forbedret prognose ved at øge følsomheden for kemoterapi. MGMT-promotermetylering er hyppig i GBM (45-75 %) i henholdsvis IDH vild type og IDH muterede glioblastomer og i denne gruppe er der fundet øget overlevelse ved temozolomidbehandling. I en undergruppe på 200 patienter (69) relaterede man aktiviteten af enzymet, O-6- metylguanin-DNA-metyltransferase (MGMT) med det kliniske forløb og fandt at 2-års overlevelsen hos patienter med metyleret MGMT promoter var 46 % sammenlignet med en 2-års overlevelse på blot 13,8 % hos patienter med umetyleret MGMT promoter.

Den optimale undersøgelsesmetode for MGMT, samt cut-off værdier kan fortsat diskuteres. Kommercielt PCR kit er tilgængeligt (Qiagen), hvor MGMT promoterundersøgelse foretages med pyrosekventering(70-73). I en metaanalyse (74), med inkludering af 11 studier omhandlende MGMT promoter metylering undersøgt med pyrosekventering i glioblastomer, fandt man, uafhængig af om cut-off værdier var 8-9 % eller 10 %, en længere PFS og OS hos promoter metylerede patienter end hos ikke promoter methylerede.

Malign transformation

Ved malign transformation finder multiple genetiske forandringer sted. De mest betydende er:

- 1) **TERT** promoter mutation (80 %)
- 2) Homozygot deletion af **CDKN2A/CDKN2B** (60 %)

- 3) Loss of heterozygosity (**LOH**) på **kromosom 10**, hvor phosphatase and tensin homologygenet (**PTEN**) er lokaliseret på 10q (10p- 50 %, 10q- 70 %)
- 4) **PTEN** mutation/deletion (40 %).
- 5) **EGFR**-forandringer – enten i form af mutation, rearrangement, splicing, eller amplification (40 %) og med varianten **EGFRvIII** muteret i 20-50 % af de EGFR-amplificerede glioblastomer (GBM)
- 6) **LOH 17p** med TP53 genet (25-30 %).

Det primære glioblastom er langt det hyppigste – ca. 90 %, og opstår uden forudgående kendt gliom og er karakteriseret ved fravær af IDH mutation, ligesom fravær af ATRX mutation. Diagnosen glioblastom, IDH vildtype dvs. ikke muteret, benyttes for de glioblastomer hvor IDH mutation ikke er påvist. Hos patienter under 55 år anbefales hvis IHC for IDH er negativ at foretage IDH sekventeringsanalyse for IDH1 og IDH2.

Det sekundære glioblastom opstår ved dedifferentiering af et lavgrads astrocytom WHO grad II eller et anaplastisk astrocytom WHO grad III og er derfor karakteristisk med såvel TP53 mutation (65 %), som ATRX og IDH1 mutationer. Hverken PTEN-mutation, p53-mutation eller EGFR-forandringer er af prognostisk værdi.

Astrocytomer af både grad II og III uden IDH mutation er dårligt karakteriseret og er fundet at have forskellige genetiske forandringer og stor variation i prognose. De fleste er klinisk aggressive og opfører sig som glioblastomer (59). I et studie med DNA metyleringsprofil (850K) af disse tumorer blev der fundet en metyleringsprofil som glioblastomer – IDH vildtype, mens enkelte havde profil som pilocytisk astrocytom (66). The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy finder flere molekylære forandringer i grad II og III astrocytære gliomer; bl.a. er fundet H3 G34 mutation; men også EGFR amplifikation, tab af kromosom 10 (hele kromosom 10, 10p eller 10q), gain af kromosom 7 (hele kromosom 7, 7p eller 7q), TERT promoter mutation og homozygot deletion af CDKN2A/B. Dette er alle genetiske forandringer der var specifikke for aggressivt klinisk forløb af diffuse IDH vildtype astrocytære gliomer. Der blev fundet konsensus for nye kriterier for at identificere et IDH vildtype diffust astrocytært gliom, som på trods af histologisk udseende som WHO grad II eller III, ville have et aggressivt klinisk forløb i lighed med et glioblastom, IDH vild type. Det blev således konkluderet at astrocytomer grad II og III uden IDH mutation skal diagnosticeres som "diffuse astrocytomer, IDH vildtype, med molekylære træk som glioblastom, WHO grad IV" ved mindst én forekomst af nedenstående kriterier:

Kriterierne er:

1: **EGFR amplifikation** (FISH)

Eller

2: kombineret whole **kromosom 7 gain** og hel/ **whole kromosom 10 tab** (FISH)

Eller

3: **TERT promoter metylering** (sekventering)

High-throughput assays baseret på next generation sequencing (NGS) og Genome-wide DNA metylerings analyse (850K-metylering) kan muligvis i fremtiden erstatte mange af de undersøgelser af enkelte markører, der aktuelt udføres. Allerede nu omfatter f.eks. MLPA analysen 1p/19q co-deletionsanalyse, undersøgelse for IDH1 R132H og IDH2 R172K, EGFRvIII og KIAA-1579 BRAF fusionsundersøgelse. 850K metyleringsanalyse - hvor over 850.000 gener undersøges, foruden copy-number variation og mutationsprofiler - er allerede nu et vigtigt supplement til den diagnostiske analyse og forfiner diagnostikken sammen med de gliom-associerede molekylære biomarkører.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger

Onkologi

Glioblastom, samt diffust astrocytært gliom, IDH-vild type med molekylære træk som glioblastom og diffust midtlinje gliom H3 K27M-muteret (WHO grad IV)

Performance status 0-2:

37. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (A)

Performance status 0-2 og betydelig komobiditet eller alder > 70 år:

38. Hos ældre patienter kan det overvejes at tilbyde postoperativ hypofraktioneret strålebehandling (34Gy/10F eller 40Gy/15F), konkomitant temozolomid og efterfølgende vurderes med henblik på seks serier temozolomid (A)
39. Metyleret MGMT kan behandles med temozolomid alene (B)
40. Umetyleret MGMT kan behandles med hypofraktioneret strålebehandling (B)

Performance status 3-4:

41. Tilbydes palliativ behandling (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Adjuverende strålebehandling

Data for adjuverende strålebehandling er undersøgt i flere prospektive randomiseret studier (evidensniveau 1 B) fra 1970'erne, hvor der ses at strålebehandling forbedre lokalkontrollen og overlevelsen. I retrospektive studier (Evidensniveau 2-3) i 1980'erne har vist, at recidiv af glioblastom kommer i 80-90 % i 2 cm afstand fra kaviteten, derfor gives der fokal strålebehandling, så bivirkningerne nedsættes. Patientens performance status er et væsentligt kriterie for udvælgelse til onkologisk behandling (se bilag 5).

Adjuverende strålebehandling mod tumorkaviteten samt mikroskopiske tumorceller er ikke kurativ, men forbedre lokalkontrollen og overlevelsen efter kirurgi sammenlignet med kirurgi eller kemoterapi givet alene. (75-82). Resultaterne fra disse prospektive randomiserede studier viser samlet en 19 % reduktion i dødeligheden ved strålebehandling.

Strålebehandling mod hele hjernen er forbundet med betydelig toksicitet. I to studier (83,84) har man undersøgt effekten ved strålebehandling af hele hjernen sammenlignet med fokal strålebehandling mod tumorområdet, og der var ingen forskel i overlevelsen ved brug af de forskellige strålevolumina. For at begrænse bivirkningerne tilstræber man derfor at begrænse strålebehandlingen til tumorområdet. I 2 retrospektive studier er det bevist at mere end 80-90 % af tumorerne recidiverer in situ eller inden for 2 cm fra primær lokalisation (85-87). Derfor gives der fokal strålebehandling.

Der er ved ekstern konform fraktioneret strålebehandling påvist en dosisrespons med øget overlevelse, når man øger dosis op til 60 Gy (88). Derimod er der i (88) ikke påvist forbedret overlevelse ved at øge dosis ud over de 60 Gy (89). Hyperfraktionering, brakyterapi eller radiosensitizerer har ikke kunnet forbedre overlevelsen og har ingen plads ved standard strålebehandling af højgradsgliomer (78).

Konkomitant kemostråleterapi

Behandling af patienter med glioblastom i performance status 0-2 er undersøgt i to fase III randomiseret studie (evidensniveau 1A) og har vist forbedret overlevelse ved at give postoperativ konkomitant kemostrålebehandling efterfulgt af 6 serie temozolomid.

EORTC 26062 har gennemført et robust randomiseret studie (90,91) med 573 glioblastom patienter, der var i performancestatus 0-2 (alder < 65 år). Der blev behandlet med strålebehandling 60 Gy over 30 behandlinger konkomitant med temozolomid 75 mg/m², der efter fire uger blev fulgt op af seks måneders behandling med adjuverende temozolomid 150-200 mg/m² dag 1-5 og gentagelse hver fjerde uge til i alt seks serier. Der var en 2-års overlevelse i den kombinationsbehandlede gruppe på 26 % sammenlignet med 10 % i kontrolgruppen, der kun fik strålebehandling. I den opdaterede analyse kunne man vise, at konkomitant behandling gav langtidsoverlevelse for væsentligt flere patienter påvist med en 5-års overlevelse på 10 % vs. 2 %. Studiet viste endvidere, at der var en stor, klinisk relevant forskel i tid til progression hos gruppen, der havde fået kombinationsbehandling sammenlignet med kontrolgruppen. Dette er væsentligt, idet progression af tumor i hjernen ofte medfører intraktable symptomer inklusive personlighedsændringer, der nedsætter patientens livskvalitet. Noget tilsvarende er rapporteret i et lille, randomiseret studie med 110 patienter (92), hvor der blev

påvist en 2-årsoverlevelse på 14,2 % hos patienter, der var behandlet med konkomitant og adjuverende temozolomid, hvorimod ingen levede efter to år i den gruppe, der fik postoperativ strålebehandling alene.

Hos ældre er der også effekt af konkomitant kemoterapi ligesom hos de yngre. Dette er vist i et studie, som randomiserede ældre (>65 år) patienter til strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner versus samme strålebehandling samt konkomitant og adjuverende temozolomid i 12 måneder (93).

Et review studie (59) har gennemgået litteraturen og vist, at grad II og grad III astrocytomer IDH vildtype og som enten har TERT mutation, -7/+10 kromosom eller EGFR amplifikation har samme molekylære træk som glioblastom og dårlig prognose svarende til WHO grad IV, hvorfor der er konsensus om at disse kan tilbydes konkomitant temozolomid og strålebehandling samt 6 serie temozolomid.

Ældre patienter og strålebehandling

Hos ældre patienter over 70 år med glioblastom med god performance status (0-2) og uden betydelig komorbiditet, er hypofraktioneret strålebehandling konkomitant temozolomid bedre end behandling med enten temozolomid eller strålebehandling alene i tre prospektive randomiserede studier (Evidens 2B). Ældre patienter > 70 år med nedsat performance status har temozolomid en ligeså god effekt som strålebehandling til den gruppe af patienter, der har metyleret MGMT og dem med umetyleret MGMT tilbydes hypofraktioneret strålebehandling (Evidens 2B).

I tre små randomiserede studier (73,94,95) er effekten af hypofraktioneret strålebehandling undersøgt, hvor 60 Gy over 30 behandlinger er sammenlignet med henholdsvis 34 Gy over 10 behandlinger, 40 Gy over 15 behandlinger og 35 Gy over 10 behandlinger. I andre studier har man undersøgt gennemførligheden af hypofraktionerede regimer fra 30 Gy over 6 fraktioner til 42 Gy over 14 fraktioner. Hypofraktionering kan således være en alternativ mulighed hos patienter med kort forventet restlevetid på trods af strålebehandling. Prognostiske faktorer for denne udvælgelse er især høj alder og ringe performancestatus (78). Ved hypofraktioneret strålebehandling til ældre er der også effekt af konkomitant kemoterapi. Dette er vist i et studie, som randomiserede ældre (>65 år) patienter til strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner versus samme strålebehandling samt konkomitant og adjuverende temozolomid i 12 måneder (93).

Som alternativ er der studier (73,96,97) der har vist en ligeså god effekt af temozolomid som strålebehandling, især i den gruppe af patienter der har metyleret MGMT, hvorfor de ældre med metyleret MGMT kan tilbydes kemoterapi med temozolomid og dem med umetyleret MGMT strålebehandling. Langtids opfølgningen på NOA-08 studiet har vist, at patienter med MGMT metylering behandlet med enkeltstof temozolomid havde længere overlevelse 8,5 mdr. versus 4,8 mdr. ved strålebehandling (97).

Dog anbefales ældre patienter i god performance status samme behandling som de yngre med lang strålebehandling og konkomitant/adjuverende kemoterapi.

MGMT markør

I en undergruppe på 200 patienter (69) relaterede man aktiviteten af enzymet, O-6- methylguanine-DNA-metyltransferase (MGMT) med det kliniske forløb. MGMT fjerner alkylgrupper fra O-6-alkylguanine, og dermed

nedsættes aktiviteten af alkylerende stoffer. Man fandt, at 2-års overlevelsen hos patienter med metyleret MGMT var 46 % sammenlignet med en 2-års overlevelse på blot 13,8 % hos patienter med umetyleret MGMT.

MGMT-måling skal ikke bruges til at stille diagnosen, men MGMT kan være en hjælp til at forudsige prognosen samt prædiktere effekten af behandling med temozolomid. Især hos ældre over 70 år kan MGMT være en hjælp til vurdering af behandlingsvalg. Dette er f.eks. vist i NOA-08 studiet, hvor patienter med MGMT metylering behandlet med temozolomid havde længere overlevelse 8.5 mdr. versus 4.8 mdr. ved strålebehandling (73,97). Hvorimod ældre med umetyleret MGMT har bedre effekt af strålebehandling end temozolomid alene (96,97).

Tre studier har ligeledes vist, at en dosis øgning- og/eller flere behandlinger med temozolomid ikke medføre bedre overlevelse eller tid til progression (98-100).

Patienter med performance 3-4

Patienter med performance status 3-4 og hvor der kun er taget biopsi er palliativ behandling ofte den optimale løsning. Steroid behandling til at nedsætte det tumorale ødem samt anti-epileptisk behandling kan være gode palliative tiltag, så patientens livskvalitet kan bedres (101).

Anaplastisk astrocytom, IDH muteret (WHO grad III):

42. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 12 serie adjuverende Temozolomid (B)

Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype (WHO grad III):

43. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Den postoperative strålebehandling af patienter med anaplastisk astrocytomer er baseret på studier, hvor der også er indgået patienter med glioblastom.

EORTC fase III (CATNON) undersøgelsen inkluderede 745 patienter med anaplastisk gliom uden 1p19q co-deletion, som blev randomiseret til fire grupper: strålebehandling alene, eller strålebehandling med konkomitant temozolomid, eller strålebehandling sammen med 12 serier adjuverende temozolomid, eller strålebehandling med både konkomitant og 12 serier adjuverende temozolomid (102). En interimanalyse har foreløbig vist, at de to grupper med adjuverende temozolomid har opnået forbedret progressionsfri overlevelse og samlet total overlevelse, hvor 5-års overlevelsen blev forbedret fra 44 % til 56 %.

NOA-04 studiet (103), hvor der indgik 318 patienter, blev de randomiseret til adjuverende strålebehandling versus adjuverende kemoterapi med enten PCV (procarbazin, lomustin (CCNU), vincristin) eller temozolomid. Studiet viste, at behandlingerne var lige effektive både med hensyn til progression fri overlevelse samt total overlevelse.

IDH vildtype versus mutant

Mutation i IDH er til stede i cirka 50 % af anaplastiske gliomer og 5-10 % af glioblastomer, uafhængig af andre prognostiske faktorer, så kan IDH mutation forudsige en signifikant øget overlevelse sammenlignet med IDH-vildtype (59-62).

Et retrospektivt studie med 400 gliom patienter viste, at hvis de var IDH1 muteret versus vildtype, så blev den median overlevelse øget for henholdsvis gliomer grad II (151 mdr. versus 60 mdr.), grad III gliomer (81 mdr. versus 19 mdr.) og glioblastomer (27 mdr. versus 14 mdr.) (63).

Et retrospektivt studie viser, at patienter med tumorer der er IDH-vildtype, samt MGMT metyleret har effekt at kemoterapi med temozolomid (104).

CATNON studiet inkluderede patienter der var både IDH-vildtype og IDH-muteret. Ligeledes vil mange IDH vildtype tumorer have samme molekyllære træk som glioblastom, og behandles som glioblastom (59).

Anaplastisk oligodendrogliom, 1p19q co-deleteret og IDH muteret (WHO grad III):

44. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vincristin) (B)

Litteratur og evidensgennemgang

To randomiserede fase III undersøgelser, udført af EORTC og RTOG, har vist forlænget overlevelse for patienter, der fik kemoterapi med procarbazin, lomustin og vincristin (PCV-regime) ved deres primære strålebehandling (105,106). Effekten ved kemoterapi var ens givet før eller efter strålebehandling.

EORTC26951 studiet, hvori der indgik 368 patienter, undersøgte effekten af seks serier adjuverende PCV givet umiddelbart efter den primære strålebehandling.

RTOG9402 studiet, hvori der indgik 289 patienter, undersøgte effekten af fire serier neoadjuverende PCV givet umiddelbart før den primære strålebehandling. Begge studier viste signifikant øget progressionsfri overlevelse; men ikke forlænget total overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene i den første opgørelse (107,108). Ved anden opgørelse med en betydelig længere opfølgning periode har begge disse studier (105,106) påvist en betydelig forlænget total overlevelse ved postoperativt at supplere strålebehandlingen med kemoterapi med PCV-regimet. Disse studier viste at effekten var størst i den undergruppe, der havde co-deletion af 1p19q. Yderligere analyser (109) har vist at effekten er størst i den undergruppe, der ligeledes har muteret IDH (fortrinsvis positive for IDH1).

NOA-04 (103) studiet viste, at kemoterapi alene ikke er overlegen i forhold stråleterapi alene i IDH-muteret og 1p/19q co-deleteret anaplastiske oligodendrogliomer. Det betyder, temozolomid alene ikke kan opnå den samme progressions frie overlevelse samt total overlevelse, som postoperativ strålebehandling og adjuverende PCV kan.

Det er også vigtigt at se på, hvilke konsekvenser strålebehandling og kemoterapi har på de patienter, som bliver langtidsoverlevende; - hvordan klarer de sig kognitivt og hvordan er deres livskvalitet. Et enkelt studie (110) har set på kognitive funktion samt livskvalitet ca. 2,5 år efter behandlingen med strålebehandling versus strålebehandling og PCV og må konkludere, at den kognitive funktion efter strålebehandling er meget forskellig.

Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), makroradikalt opereret eller ikke makroradikalt opereret uden symptomer:

45. Anbefales observation (B)

Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), resttumor med symptomer eller progredierende inoperabel tumor eller vurderet højrisiko for progression:

46. Tilbydes postoperativ strålebehandling 50,4 Gy over 28 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vinkristin) (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Strålebehandling

Strålebehandling til lav-grads gliomer er gennemgået i 3 randomiserede prospektive studier (Evidens 2B), hvor konklusionen er, at postoperativ strålebehandling øger den progression frie overlevelse for de patienter, som ikke er makroradikal opereret. Hvorimod de patienter, som er makroradikal opereret, kan observeres uden efterbehandling.

Rationalet for strålebehandling er blevet undersøgt i flere studier, hvor man har påvist, at der er indikation for denne behandling (111-113). Den progressionsfrie periode var længere hos patienter, der gennemgik såvel operation som strålebehandling, end hos patienter, der udelukkende fik kirurgisk behandling, men overlevelsen var den samme i begge grupper. Mange patienter i den ikke-strålebehandlede gruppe fik strålebehandling ved senere progression efter den primære kirurgiske behandling. Frekvensen af maligne transformationer er ens ved de to behandlinger, og det er fortsat uafklaret, om livskvaliteten ændres. Forudsat at patienten har stabil sygdom, og der kan gennemføres en sikker opfølgning, anbefales det derfor at vente med strålebehandling indtil progression.

På basis af ovennævnte data har EORTC forsøgt at konstruere en prognostisk profil med mulighed for at identificere lavrisiko- og højrisikopatienter. Alder over 40 år, neurologiske deficit primært, astrocytær histologi, største tumordiameter over 6 cm og tumor, der krydser midtlinjen, var uafhængige prognostiske faktorer, der var associeret til dårlig overlevelse (114,115). Højrisikopatienter bør i særlig grad kontrolleres med henblik på evt. strålebehandling ved recidiv.

Stråledosis er undersøgt i to randomiserede studier ved sammenligning af standarddosis og høj stråledosis (116,117). Disse studier viste, at forskellig stråledosis ikke havde nogen effekt på den samlede overlevelse eller progressionsfrie overlevelse. Højere stråledosis var associeret med mere udtalt strålenekrose og neurotoksisitet end standarddosis.

I de randomiserede studier er der opnået sygdomskontrol med brug af stråledoser imellem 45 og 54 Gy. Det anbefales, at strålebehandling gennemføres som konform behandling med 50,4 Gy over 28 gange med fem ugentlige behandlinger. For patienter, der har høj alder og ringe performancestatus, kan hypofraktioneret konform strålebehandling med 34 Gy over 10 fraktioner overvejes.

Det anbefales derfor, at patienter, som er histologisk diagnosticeret med lavgradsgliom, henvises til postoperativ strålebehandling, såfremt de har resttumor, som medfører symptomer, der ikke kan håndteres medicinsk, eller hvis de har progredierende ikke-operabel tumor.

Adjuverende kemoterapi

Et fase III randomiseret studie konkluderer, at strålebehandling og efterfølgende kemoterapi med PCV øger både den progressionsfrie overlevelse og samlet overlevelse (Evidens 2B).

RTOG har i et randomiseret fase III studie (118) vist at strålebehandling med tillæg af adjuverende kemoterapi med PCV-regime kan forlænge sygdomskontrol og samlet overlevelse væsentligt. Således blev 5-års overlevelse forlænget fra 64 % til 73 %; og 10-års overlevelse forlænget fra 41 % til 62 %.

Foreløbig opgørelse af et randomiseret fase III studie i EORTC regi (119), tyder ikke på at kemoterapi alene med temozolomid kan give bedre sygdomskontrol end strålebehandling hos patienter med højrisiko lavgradsgliom.

Progression af højgrads gliomer:

47. Patienten bør vurderes mht. re-operation (B)

48. Patienten bør vurderes til behandling med temozolomid, lomustin eller bevacizumab evt. i kombination med irinotecan (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Alkylerende kemoterapi med lomustin eller reinduktion af temozolomid er undersøgt i 2 studier, som viser at begge behandlinger er lige effektive.

Behandling med alkylerende kemoterapi i form af enten temozolomid eller lomustin til patienter med recidiv er undersøgt i 2 studier (120-122) og begge behandlinger er lige effektive. 6 måneder progressions fri overlevelser er ca. 15-25 % for lomustine (123,124) og lignede er fundet med temozolomid (125).

Et fase III randomiseret studie samt 2 fase II studier med bevacizumab og lomustine eller irinotecan har vist, at kombinations behandling forbedrede progressionsfri overlevelse og responsraterne var omkring 30 %. Bevacizumab medførte symptom kontrol samt gav en steroid besparende effekt (Evidens IIB).

I Belob studiet (126) blev patienterne med recidiv randomiseret mellem lomustin versus bevacizumab versus bevacizumab og lomustin. Samlet overlevelse ved lomustin og bevacizumab var cirka 9 mdr. længere end enkeltstofsbehandling med bevacizumab eller lomustin. Dog viste EORTC 26101 fase III studiet at kombinationen af lomustin og bevacizumab ikke øgede overlevelsen sammenlignet med enkeltstof lomustin. Derimod havde behandlingen med bevacizumab responsrater på omkring 30 % (127). Tilsvarende er set i to randomiseret fase 2 studier med bevacizumab og irinotecan versus bevacizumab (128,129). Ligeledes foreligger Cochran review der kun viser begrænset effekt på overlevelse; men med signifikant forlænget progressionsfri overlevelse (130).

Tumorprogression kan være korreleret til svær neurologisk skade, hvorfor tumorkontrol er væsentlig for patientens livskvalitet. Det initiale respons på behandling med bevacizumab er desuden korreleret til samlet overlevelse (131). Derfor kan behandling med bevacizumab planlægges til 8 ugers behandling (to serier), og herefter kun fortsættes til de patienter, der har respons (evalueret med RANO respons) og dermed klinisk merværdi umiddelbart og forventeligt på langt sigt.

Progression af lavgrads gliomer:

49. Patienten bør vurderes mhp operation (B)

50. Patienten bør vurderes mhp onkologisk behandling (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Fem ikke randomiserede studier har vist, at der kan opnås god sygdomskontrol samt kontrol af epilepsi hos patienter med lavgrads gliomer behandlet med temozolomid (Evidens 2B).

Der er påvist effekt af behandling med temozolomid ved oligodendrogliomer, der progredierer efter PCV-regime (132). Ved behandling med temozolomid hos patienter med lav-grads gliomer kan der opnås god sygdomskontrol og kontrol af epilepsi hos 50 % af patienterne (133-136).

Ependymom (WHO grad I-II), makroradikalt opereret:

51. Anbefales observation (D)

Ependymom (WHO grad I-II), ikke makroradikalt opereret:

52. MR-skanning af kraniospinalaksen skal foreligge (C)

53. Re-operation af resttumor bør overvejes hvis første operation ikke har været tilfredsstillende (C)

54. Anbefales postoperativ strålebehandling 54-59,4 Gy over 30-33 behandlinger (C)

Anaplastisk ependymom (WHO grad III) uden spinal metastasering:

55. Anbefales postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 behandlinger (B)

Anaplastisk ependymom (WHO grad III) med spinal metastasering:

56. Anbefales postoperativ strålebehandling med 36 Gy over 20 behandlinger mod hele kraniospinalaksen, der suppleres op til 50,4 Gy over 28 behandlinger mod spinale metastaser og 59,4 Gy over 33 behandlinger mod det cerebrale tumorområde (B)

Anaplastisk ependymom recidiv:

57. Kan tilbydes kemoterapi behandling (D)

58. Kan i sjældne tilfælde tilbydes rebestråling ved langt sygdomsfrit interval (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Ependymomer er sjældne, og der findes ingen klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser, hvorfor det er vanskeligt at give retningslinjer for optimal ikke-kirurgisk behandling. Et retrospektivt studie af WHO grad II ependymom i voksne har vist at 5 og 10 års overlevelsen er 86 % og 81 %. De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelsen var performance status, makroradikal fjernelse af tumor og tumor lokaliseringen (137).

Ependymomer inddeles i to grupper, lavgrads-ependymomer (WHO grad I+II) og anaplastiske ependymomer (WHO grad III). Ependymomer kan spredes via cerebrospinalvæsken, og især de anaplastiske tumorer har spredningspotentiale til neuroaksen. Derfor er det afgørende med supplerende diagnostik, inden der tages endelig beslutning om efterbehandling (138,139). Den supplerende diagnostik bør som minimum være i form af MR-skanning af neuroaksen, og hvis denne skanning er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebrospinalvæskeundersøgelse for tumorceller (138).

Strålebehandling

Postoperativ strålebehandling for ependymom grad III er undersøgt i et prospektivt og to retrospektive studier som konkluderer at postoperativ strålebehandling øger overlevelsen (Evidens 2B).

Et prospektivt studie med 48 patienter, hvor alle blev opereret med efterfølgende strålebehandling var 10 års overlevelsen 47 % og relaps-free overlevelse 42 %. Studiet viste en god lokal kontrol og lille risiko for spinal seeding (140). Yderligere to små retrospektive studier (141,142) viser, at postoperativ strålebehandling skal gives til ependymom grad III samt ependymom grad II som ikke er makroradikal opereret, hvorved 5- og 10-års overlevelsen øges henholdsvis 71 % og 55 %.

Den postoperative strålebehandling ved ependymom grad II, som er makroradikal opereret er omdiskuteret. To retrospektive studier (137,143), hvor ependymomer grad II blev inkluderet viste ingen effekt af postoperativ strålebehandling på progression fri overlevelse eller total overlevelse.

Dog viste en subgruppe analyse i et det ene studie, at ependymomer grad II, hvor der ikke var makroradikal operation og som modtog postoperativ strålebehandling havde bedre progression fri overlevelse og total overlevelse (Evidens 3C).

Rebestråling ved recidiv

De fleste er lokale, men ca. 10 % er spinale. Ved lokalrecidiver er førstevalg reoperation. Rebestråling enten i form af normofraktioneret, hypofraktioneret stereotaktisk eller proton behandling har vist respons. To retrospektive studier (144, 145) med henholdsvis 38 og 18 patienter med recidiv af ependymom, blev genbestrålet med 54 Gy. Tre-års overlevelsen var 81 %, dog med øget neurokognitiv toksicitet. Rebestråling med protoner er forsøgt i et lille studie på 20 patienter. Der blev givet en median dosis på 50,4 GyRBE. 3 års overlevelsen var 78 % og progression fri overlevelse var 28 %.

Kemoterapi

I de tilfælde, hvor patienten tidligere har fået strålebehandling, kan der gives kemoterapi. Flere kemoterapeutika er aktive enten givet som enkeltstof eller i kombination. Responsraten er dog meget moderat (10-20 %), og der eksisterer ikke prospektive, randomiserede studier. Det kan overvejes at give en kombination af carboplatin, etoposid og vincristin, som giver rimelige, klinisk relevante responsrater (Fine 2005).

Temozolomid kan også være en mulighed, dog er de flest studier rapporteret som case-reports. Et enkelt retrospektivt studie med 18 patienter med recidiv af ependymom grad II og III, hvor patienterne tidligere var behandlet med operation og strålebehandling, blev behandlet med temozolomid. Studiet viste progressionsfri overlevelse på 9 mdr. og samlet overlevelse på 30 mdr (146).

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger

Steroid behandling

59. **Patienter bør behandles med højdosis steroid ved kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseffekt (A)**
60. **Steroidbehandling bør ikke gives profylaktisk under strålebehandling, men kan gives ved symptomer på forhøjet intrakranielt tryk og ved steroidresponsiv neurologisk deficit (C)**

61. Ved hypofraktioneret strålebehandling kan der gives kortvarig profylaktisk steroidbehandling (C)
62. Steroid kan have en funktion som symptomatisk behandling i det palliative forløb. Epilepsi eller let hovedpine, som kan behandles sufficient med hhv. antiepileptika eller håndkøbsanalgetika, bør ikke i sig selv behandles med steroid (D)
63. Der bør screenes for risikofaktorer (osteoporose, diabetes mellitus, gastrit/ulcus) og der bør handles efter de gældende nationale retningslinjer (C)
64. Steroidbehandling aftrappes så hurtigt som muligt til lavest mulig vedligeholdelsesdosis evt. seponering for at undgå bivirkninger (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Steroidbehandling med glukokortikoider (GK) reducerer hjerneødem, der er forårsaget af tumorer, hvilket har været veldokumenteret siden slutningen 1950'erne (147-149).

Princippet for al behandling med GK er at opnå og vedligeholde en tilfredsstillende klinisk effekt ved brug af den lavest mulige dosis i den kortest mulige tid. Der skal stiles mod at anvende et steroid med minimal mineralokortikoid effekt af hensyn til bivirkningsprofilen (150,151).

Steroidbehandling bør anvendes fra diagnostidspunktet og nedtrapning vil ofte kunne påbegyndes umiddelbart postoperativt. En del patienter vil have behov for fortsat steroidbehandling, evt. med forbigående øgning af dosis, under et strålebehandlingsforløb.

Ved progression af tumor, hvorved ødemdannelse på ny kan forårsage fokale neurologiske udfald og/eller symptomer på forhøjet intrakranielt tryk, er genoptag af steroidbehandling eller øgning af eksisterende dosis ofte nødvendig.

Den kliniske effekt af steroidbehandling er mest udtalt overfor symptomer på forhøjet intrakranielt tryk i form af hovedpine, kvalme, opkastninger eller bevidsthedssvækkelse, men der observeres også effekt på fokale udfald såfremt disse er forårsaget af peritumoralt ødem. Effekten er størst overfor nylig opståede symptomer i forhold til symptomer, som har været til stede i længere tid (152,153).

Patienter, som ikke oplever fokal neurologisk bedring efter GK-behandling, har oftest tumorer, som vokser ind i elokvente områder med funktionel destruktion til følge, og ikke reversible symptomer forårsaget af hjerneødem.

Epilepsi og hovedpine skal først og fremmest behandles med relevant medicin mod de respektive symptomer og ikke per automatik med steroid eller øgning af steroiddosis hos en patient, som allerede er i steroidbehandling. Forværring af hovedpine eller øget frekvens af epileptiske anfald bør dog føre til overvejelser om baggrunden herfor, inklusiv overvejelser om re-scanning mhp afklaring af eventuel forværring af peritumoralt ødem der ville kunne foranledige berettiget og midlertidig øgning af steroidbehandling eller genoptag af en allerede seponeret behandling.

Valg af steroidpræparat

Der foreligger ingen dokumentation for, at man bør foretrække et GK-præparat frem for et andet, hvad angår klinisk neurologisk effekt. Den mineralokortikoide effekt bør undgås, hvorfor netop dexamethason eller prednisolon almindeligvis foretrækkes (153-157).

I en ældre, randomiseret undersøgelse med patienter med hjernemetastaser påviste man, at behandling med 4 mg dexamethason (svarende til ca. 25 mg prednisolon) var ligeså effektivt som 16 mg dexamethason (svarende til ca. 100 mg prednisolon) (158). Ikke desto mindre har der i Danmark været tradition for at give den høje dosis. Der anvendes initialt doser på 75(-125) mg methylprednisolon (100-150 mg prednisolon) eller ækvivalente doser af andre præparater. Efter operationen kan dosis ofte reduceres, eller behandlingen helt aftrappes.

Der er pågående studier om steroidbesparende farmaka til anvendelse ved peritumeralt hjerneødem. Disse præparater inkluderer bl.a. bevacizumab (Avastin) (159). Der foreligger endnu ingen evidensbaserede anbefalinger vedrørende non-steroide farmaka med dette behandlingsmål.

Aftrapning af steroidbehandling

Steroidbehandling bør aftrappes så snart og så hurtigt som muligt, og man bør stile mod enten seponering eller den lavest mulige vedligeholdelsesdosis. GK's virkning på hjerneødem aftager efter få måneders behandling, formentlig pga. nedregulering af GK-receptoren. Langtidsbivirkningerne er betydelige og der er høj evidens for, at vedvarende behandling kan have negativ indflydelse på overlevelsen hos gliompatienter (160,161).

Ved større tumorrest og/eller ødem tilstræber man, for at undgå en hurtig klinisk forværring, langsommere aftrapning, eventuelt med dosisreduktion på 25 % pr. uge eller 5-10 mg prednisolon hver fjerde dag eller ugentligt.

Hvis en patient i aftrappingsforløbet får tiltagende hovedpine, synsforstyrrelser, meget forlængede søvnperioder etc., bør prednisolon-dosis øges til det niveau, hvor patienten sidst var uden de pågældende symptomer.

Aftrapning kan medføre tre hovedtyper af symptomer:

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

Aftrapningen bør altid foretages individuelt tilpasset under tæt klinisk observation for forværring i tilstanden. Efter ekstensiv tumorresektion og hos patienter med begrænset hjerneødem bør steroidbehandlingen aftrappes mest muligt inden for 2-3 uger med dosisreduktion på 50 % hver fjerde dag til ophør eller lavest

mulige vedligeholdelsesdosis. Der er sparsom evidens for entydige retningslinjer for, hvorledes aftrapningen bør finde sted og hvor hurtigt (154,156,159,162).

Planen for aftrapning og eventuel vedligeholdelsesdosis skal anføres i journalen og i epikrisen.

Patienter, som udskrives til hjemmet, skal instrueres mundtligt og skriftligt i aftrapningsplanen.

Såfremt patienten overflyttes til anden afdeling eller udskrives til postoperativ strålebehandling, bør det forinden overvejes, om behandlingen skal seponeres eller blot justeres inden påbegyndelse af strålebehandlingen.

Bivirkninger ved steroidbehandling og håndtering af disse

Bivirkninger er afhængige af dosis og varighed af behandlingen og er efter kort tids GK-behandling (1-3 uger) beskedne, men kan dog efter længere tids behandling være alvorlige.

Der foreligger ikke evidens for, at dosisstørrelse og varighed af behandlingen er korreleret til risiko for udvikling af binyrebarkinsufficiens (163).

Endokrine bivirkninger

Der induceres ofte hyperglykæmi evt. diabetes mellitus (DM), eller en bestående DM kan destabiliseres og blive vanskelig at behandle. Sådanne tilfælde konfereres med medicinsk afdeling, og nødvendigheden af glukokortikoidbehandlingen genovervejes. Der anbefales rutinemåling af blod-glukose i den første tid efter behandlingsstart.

Cushing syndrom kan ses ved længere tids behandling (164).

Gastrointestinale bivirkninger

GK-behandling kan forårsage gastritis eller ulcus duodeni/ventriculi.

I Danmark er der tradition for rutinemæssigt at påbegynde konkomitant behandling med et PPI -præparat hos patienter i højdosis GK behandling, uagtet den forventede behandlings varighed.

Der er få studier på området men en vis konsensus om det rimelige i at overveje at supplere med PPI/H2 blokkere (165-167).

Dette gælder specielt ved samtidig behandling med NSAID eller hos særlige risikopatienter. Et større review fra 2017 er der ikke fundet absolut indikation for syrepumpehæmmende behandling (164).

Muskuloskeletale bivirkninger

Muskelatrofi er en ikke sjælden bivirkning, der er afhængig af dosis og behandlingsvarighed (159,168).

Signifikant reduceret QoL og reduceret fysioterapeutisk trænbarhed er beskrevet hos cancerpatienter med myopatiske bivirkninger til længere tids steroidbehandling.

Også advers effekt på respirationsmuskulaturen er beskrevet (168-171).

Osteoporose

En af de alvorligste bivirkninger er osteoporose med deraf følgende risiko for frakturer (172). Ved længerevarende steroidbehandling bør man overveje forebyggende behandling. Af samme grund er der også for at imødekomme denne bivirkning tradition i Danmark for at påbegynde tilskud af kalk og D-vitamin hos patienter der sættes i højdosis GK behandling.

De anbefalede stoffer er D3-vitamin + calcium, jf. Lægemiddelkataloget. Hvis patienten udsættes for fysiologisk stress (infektion, operation), kan det være nødvendigt forbigående at øge dosis, specielt hos patienter, der er i lavdosisbehandling. Bisfosfonater anvendes ikke rutinemæssigt (173).

Psykiske bivirkninger

Steroid-induceret opstemthed og søvnbesvær ses ofte, og i enkelte tilfælde kan det udvikle sig til egentlige psykoser. Evidensen på området er sparsom. Behandling med stemningsstabiliserende lægemidler eller antipsykotika har vist at kunne have effekt når seponering eller aftrapning enten ikke er mulig eller ikke ændrer den psykiske tilstand (174,175).

Infektionstendens

Som hos andre immundepleterede patienter kan opportunistiske infektioner ses. Der er ikke evidens for at anbefale rutinemæssig screening eller at give profylaktisk behandling for at imødegå denne bivirkning; men dette kan overvejes hos udvalgte risikopatienter hvor langtidsbehandling med GK anses for nødvendig (176).

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Epilepsi

65. Antiepileptisk effekt kan opnås ved neurokirurgisk behandling med reduktion af tumorbyrde (A)

66. Der bør ikke gives profylaktisk antiepileptisk behandling (A)

67. **Der bør startes behandling med antiepileptika efter første anfald (A)**
68. **Ved stigende anfaldsfrekvens eller ændring af anfaldssemiologi skal tumorprogression mistænkes og der bør yderligere udredes (A)**
69. **Valg af præparat bør baseres på præparatets forventede effekt og bivirkningsprofil hos den enkelte patient. Mulig interaktion med samtidig kemoterapi og anden behandling bør indgå i overvejelserne om præparatvalg (A)**
70. **Den antiepileptiske behandling bør varetages af neurologisk speciallæge i samarbejde med neurokirurg og onkolog (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Omkring 4 % af alle tilfælde af epilepsi skyldes hjernetumorer mens epilepsi optræder hos 30 - 85 % af patienterne med gliomer. Incidensen og sværhedsgraden af epilepsien samt anfaldssemiologien afhænger både af gliomets lokalisation og af tumors histologiske karakteristika. Generelt er lavgradsgliomer mere epileptogene end højgradsgliomer. Incidensen ved lavgradsgliomer er 60-75 % og ved højgradsgliomer noget lavere (177)(178). Tumorer med IDH-mutation er fundet associeret med højere anfaldsincidens (178).

Epileptogene gliomer har direkte eller indirekte kortikal involvering og er lokaliseret supratentorielt (179-185). Omkring 30-50 % af gliompatienterne debuterer med et epileptisk anfald og hyppigst ved lavgradsgliomerne (179,184,186-189). Forklaringen på hvorfor lavgradsgliomer er mere epileptogene end højgradsgliomer antages at være, at lavgradsgliomerne vokser langsommere og derfor over længere tid udvikler epileptogene forandringer i synapser og receptorer i og omkring tumor, mens højgradsgliomer udvikler sig for hurtigt til at kunne nå at udvikle disse forandringer. Epilepsi ved højgradsgliomerne antages i stedet at være forårsaget af tryk, ødem, inflammation eller nekrose i det kortikale peritumorale væv, hvilket understøttes af at epilepsi ved lavgradsgliomerne ofte og i hvert fald i længere tid er det eneste symptom, mens højgradsgliomerne i reglen er ledsaget af andre og mere dominerende neurologiske symptomer (181,183,184,190-194).

Den gliomrelaterede epilepsi klassificeres som strukturel (lokalisationsrelateret) epilepsi, der klinisk manifesterer sig som fokale anfald med eller uden bevidsthedspåvirkning og med eller uden sekundær generalisering. Status epilepticus optræder relativt sjældent, men kan dog, som ved andre epilepsier betinget af stærkt irritative fokale cerbrale processer, ses både som debutsymptom og senere i forløbet.

Prognosen for anfaldsfrihed postoperativt beror på massen af efterladt tumorvæv, tumors histologiske karakteristika, tumors lokalisation, patientalder på operationstidspunktet, varigheden af den gliomrelaterede epilepsi og anfaldstype(194,195).

Der er manglende fyldestgørende viden om, hvorfor nogle patienter responderer på antiepileptisk behandling, mens andre har anfaldsgennembrud til trods for relevant behandling (179,191,196-198).

Hos mellem en tredjedel og en fjerdedel af alle patienter med gliomrelateret epilepsi er epilepsien medicinsk behandlingsrefraktær. Epilepsien hos patienter med lavgradsgliomer præoperativt er fundet at være medicinsk

behandlingsrefraktær hos 50 % og postoperativt hos 30-35 %, mens epilepsien ved højgradsgliomer fandtes at være medicinsk behandlingsrefraktær præoperativt hos 4 % og postoperativt hos 2-15 % (179).

Ændringer i anfaldssemiologi eller forringet anfaldskontrol være udtryk for tumorprogression, hvorfor fremskyndet kontrolskanning vil være påkrævet (179,199).

Behandling

Tidlig makroradikal fjernelse af tumor efterfulgt onkologisk behandling bedrer prognosen for anfaldsfrihed. Strukturel (lokalisationsrelateret) epilepsi på baggrund af cerebralt gliom er ofte medicinsk intraktabel. Behandling med antiepileptika er indiceret hos alle patienter med hjernetumorer, som har haft et epileptisk anfald og startes efter det 1. anfald, da risikoen for fornyede anfald er stor. Behandling med antiepileptika hos patienter, som ikke har haft anfald er derimod ikke anbefalet. Efter makroradikal fjernelse af tumor og ved fortsat behandlingsresistent epilepsi overvejes mulighed for epilepsikirurgi (200-202).

Valg af antiepileptika afhænger af effekt og præparatets bivirkningsprofil, patientens komorbiditet og medicininteraktioner (203-205).

Enzyminducerende antiepileptika der påvirker cytokrom p450 komplekset (Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Fenobarbital og Primidon) bør undgås da virkningen af en række kemoterapeutika og glukokortikosteroider kan nedsættes og en eventuel knoglemarvspåvirkning kan potenseres (186,206).

Forsigtighed i præparatvalg skal udvises ved langvarig og højdosis behandling af patienter med nyreinsufficiens og leverinsufficiens.

Levetiracetam er et hyppigt anvendt 1.valgs antiepileptikum, også ved hjernetumorrelateret epilepsi men kan være mindre velegnet til patienter med psykiatriske symptomer eller disposition herfor, enten i form af kendt comorbiditet eller ud fra gliomets topografiske beliggenhed.

I en metaanalyse er der fundet indikation på, at behandling med valproat ved højgradsgliomer er forbundet med forlænget overlevelse (207). Ved brug af valproat skal der udvises opmærksomhed, da præparatet potentielt kan have knoglemarvstoksisk effekt og medføre encephalopatiske bivirkninger.

Enkelte studier har vist effekt på anfaldsfrekvensen og overall survival ved antiepileptisk behandling med Lacosamid, men evidensen på området er sparsom (208).

Et norsk registerstudie med 1263 GBM patienter kunne ikke påvise forskel i overall survival ved sammenligning af patienter i behandling med Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Oxcarbazepin (209).

Ved epilepsi forårsaget af lavgradsgliom og hvor konventionel antiepileptisk behandling ikke er tilstrækkelig er der evidens for, at anvendelse af Temozolomid kan medføre nær eller komplet anfaldsfrihed (210,211). Behandling med Temozolomid hos denne patientgruppe er dog ikke vist at forhindre tumorprogression hos patienter med dårlig histopatologisk prognose (212).

Seponering af antiepileptika

Seponering af antiepileptika kan overvejes ved lavgradsgliomer efter 3-5 års anfaldsfrihed, men risikoen for anfaldsrecidiv er betydelig (193).

Seponering af antiepileptika hos patienter med epilepsi ved højgradsgliomer er sjældent relevant. Vedvarende behandling ved højgradsgliomer i terminalfasen er i reglen indiceret og antiepileptika som kan administreres i sonde, intravenøst eller rektalt kan derfor være at foretrække. Både Levetiracetam, Valproat og Lacosamid har disse egenskaber. Lacosamid og Levetiracetam er endvidere kasuistisk beskrevet at kunne administreres subkutant og kan derfor have plads i det palliative forløb tillige (213,214).

Kørekort

Ved epilepsi bør der løbende tages faglig stilling til evnen til at føre motorkøretøj; jvf. retningslinje for kørekort.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Neurorehabilitering

- 71. Vurdering af rehabiliteringsbehov bør påbegyndes præoperativt hos patienter med gliom (C)**
- 72. Alle patienter, som udskrives til hjemmet fra specialafdeling med fysiske eller kognitive deficits bør vurderes tværfagligt inden udskrivelse med henblik på behov for videre genoptræning (C)**
- 73. Der bør løbende sikres behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner ved ændringer i tilstanden (C)**
- 74. Alle patienter med gliom bør tilknyttes specialambulatorium på lokal neurologisk afdeling med henblik på forankring af forløb og rehabiliteringsindsats (C)**
- 75. Både patienter og pårørende bør inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen (C)**
- 76. Der bør tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med specialambulatorium, egen læge, hjerneskadekoordinator, den kommunale**

hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Rehabilitering af patienter med gliom

Patienter med kræft i hjernen og følger efter operation for dette har ofte funktionsevnedssættelser, som omfatter såvel motorisk, sensorisk, sproglig og kognitiv funktionsevne som problemområder af psykisk, social og eksistentiel karakter.

Rehabiliteringsindsatsen bør derfor inkludere alle rehabiliteringsaspekter og specifikt rettes mod motorisk funktion (gang, arm- og håndfunktion), mentale funktioner (sprog, hukommelse, opmærksomhed, overordnede kognitive funktioner, følelsesfunktioner, adfærd og perception), kropsfunktioner (dysfagi, blære-tarmfunktioner, udholdenhed og cirkulation), sansefunktioner (syn, hørelse, lugt, smag, berørings- og stillingssans, smerter samt vestibulære funktioner) og daglige aktiviteter og deltagelse (egenomsorg, daglig livsførelse, mobilitet, evne til at føre motorkøretøj, kommunikation, læring og anvendelse af viden, uddannelse, erhvervsmæssig beskæftigelse, sociale relationer samt fritidsliv).

Formålet med rehabilitering af patienter med intrakranielt gliom er, at opnå og vedligeholde bedst mulig funktionsevne med henblik på at øge patientens livskvalitet, uafhængighed og selvbestemmelse. Det er vigtigt at påbegynde indsatsen så tidligt i forløbet som muligt. Der skal derfor foreligge en initial individuel og tværfaglig vurdering, som gentages i behandlingsforløbet efter behov ved ændring i funktionsniveau eller oplevelse af symptomer. Vurderingerne danner grundlag for, hvilke indsatser der bør iværksættes og efterfølgende fastlægges i en tværfaglig plan for den enkelte patient.

Tværfaglig teamindsats

Patienter med gliom profiterer af en specialiseret, tværfaglig neurorehabiliteringsindsats i samme grad som patienter med traumatisk hjerneskade eller apopleksi (215-219). Den aktuelle evidens for rehabiliteringsindsatsen er lav til moderat. Rehabiliteringsindsatsen baseres derfor foreløbig på et samlet skøn over patientens præmorbid funktionsniveau, funktionsniveauet postoperativt, langtidsprognosen og familiens ressourcer, behov, præferencer og forståelse for sygdommen (218-221). Den specialiserede neurorehabilitering varetages af et tværfagligt team, der som regel involverer læger, sygeplejersker, fysioterapeuter, ergoterapeuter, talepædagog, neuropsykolog, socialrådgiver og psykolog (218,219,222,223). Indsatsen bør organiseres i et tæt koordineret interdisciplinært samarbejde med inkludering af relevante faggrupper på relevante tidspunkter (223). Rehabiliteringsbehovet hos patienter med gliom vil, i kraft af sygdommens maligne og kroniske natur, erfaringsmæssigt ændre sig over tid.

Rehabiliteringsindsatsen bør starte tidligt i forløbet (224,225). Den initiale vurdering og planlægning af den specialiserede genoptræning bør foregå i umiddelbar forlængelse af den primære diagnostik og operation. Allerede præoperativt kan det forventede behov for rehabilitering vurderes hos en del patienter og en foreløbig plan for den postoperative indsats drøftes med patienten og de pårørende.

Patienter bør umiddelbart efter operationen have vurderet eller revurderet deres rehabiliteringsbehov, både under indlæggelse og efter udskrivelse.

Ved udskrivelsen udarbejdes der en genoptræningsplan, der indeholder beskrivelse af patientens habituelle og aktuelle funktionsevne, inklusive mentale og sproglige funktionsområder, til at danne grundlag for kommunens videre planlægning af rehabiliteringsindsatsen.

Under den videre ambulante behandling og opfølgning skal kontinuerlig revurdering foregå i takt med at sygdommen progredierer.

Det er en tværfaglig neurologisk specialopgave at varetage vurdering og justering af genoptræningsplaner.

Overordnet set bør alt lægefagligt personale, der er i kontakt med gliompatienter udvise opmærksomhed på ændringer i patientens helbredsmæssige tilstand og samlede situation, der måtte nødvendiggøre justering af rehabiliteringsindsatsen.

For at sikre det tværsektorielle samarbejde inddrages patientens egen læge, hjerneskadekoordinator i patientens hjemkommune, den kommunale fysioterapi og ergoterapi samt den kommunale hjemmepleje i udskrivningsforløbet. Rehabiliteringsindsatsen bør planlægges og prioriteres i samarbejde og forståelse med patienten og de pårørende (226).

Fysisk træning

Kun få studier har undersøgt den funktionelle genoptræning indenfor neuro-onkologien. Alle patienter med behov for fysisk genoptræning bør have udarbejdet genoptræningsplan (til kommunalt eller specialiseret tilbud, afhængig af sværhedsgraden af funktionsevnedetsættelsen). Desuden informeres patienter om vigtigheden af at opretholde bedst mulige funktionsniveau ved selvtræning og egenomsorg (227,228).

Kognitiv træning

Kognitiv dysfunktion har stor negativ betydning for patientens livskvalitet, og der er påvist positiv effekt af målrettet kognitiv rehabilitering over for kognitive gener og mental træthed (229-234).

Vurdering af kognitiv dysfunktion er derfor vigtig. Kognitiv dysfunktion kan skyldes selve tumoren, men også være relateret til symptomatisk epilepsi, smerter og behandlingen herfor, psykologiske krisereaktioner såvel som følger af den onkologiske behandling. Vurdering af det fortløbende kognitive rehabiliteringsbehov er hos alle gliompatienter aktuelt post-operativt men hos patienter hvor tumor involverer elokvente områder eller frontotemporalregioner og hvor der planlægges vågen kirurgi med mapping er præoperativt vurdering af stor vigtighed (235). I to mindre studier med hhv 38 og 58 patienter fandtes der effekt af målrettet kognitiv rehabilitering af gliompatienter (236,237). Et større review studie (238) fandt det vanskelig at vurdere entydig og komparativ effekt af kognitiv rehabilitering mellem studier men konkluderede at patienter både med gliom men også andre typer af hjernetumorer havde gavn af kognitiv rehabilitering og at både patienter og pårørende oplevede stor gavn af et formelt kognitivt rehabiliteringstilbud.

Psykosocial støtte

Betydende depression forekommer hos ca. hver tredje gliompatient (10%-50%), især hos patienter med invaliderende fysiske handikap (238-242). Der er hyppigt tale om et symptomkompleks bestående af egentlige depressive symptomer, kognitive og affektive forstyrrelser som direkte følge af tumoren, hjernekirurgi og

strålebehandling, bivirkninger af steroidbehandlingen og eventuelle antiepileptika samt krisereaktion udløst af erkendelsen af den meget alvorlige somatiske sygdom. Depression er hos patienter med gliom vist at forringe både livskvalitet og overlevelse (242,243).

Der vil i rehabiliteringsfasen derfor ofte være behov for psykologisk bistand til patienten og de pårørende til støtte og rådgivning i relation til den dystre prognose, de varige fysiske og mentale funktionstab og ikke mindst personlighedsændringerne. Behandling med antidepressiva kan blive nødvendig men kan sjældent stå alene i den samlede behandling og behovet for medicinsk behandling af depression hos denne patientgruppe bør bero på tæt monitorering (244).

Antidepressivas indflydelse på tumorbiologi og på effekten af Temozolamid og dermed potentielt på prognosen er aktuelt mangelfuldt belyst (243,245,246).

Det er velkendt, at antidepressiva kan nedsætte krampetærsklen hvilket kræver opmærksomhed ved opstart af behandling hos gliompatienter med epileptogene tumores.

Ofte er de sociale konsekvenser af sygdommen dramatiske og patienterne kan opleve stigmatisering (220,247). Der bør derfor tidligt i forløbet etableres kontakt til en socialrådgiver med henblik på støtte og rådgivning i forbindelse med ændret tilknytning til arbejdsmarkedet, sygemelding, pensionsansøgning, ansøgning om udbetaling af privat sygeforsikring, spørgsmål vedrørende forsikring i forbindelse med kritisk sygdom, boligændringer og eventuelt boligskifte.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Neuropalliation

- 77. Den pallierende indsats bør forløbe integreret med rehabiliteringsindsatsen (D)**
- 78. Patient og pårørende bør informeres om forventelige progredierende symptomer i terminalfasen, også ud fra tumors beliggenhed i hjernen (D)**
- 79. Somatiske følgesymptomer og psykosociale problemstillinger bør adresseres og håndteres (B)**

80. Der bør være et kontinuerligt højt informationsniveau til patient og pårørende og denne information bør rettidigt involvere samtale om *end-of-life*-overvejelser og ønsker (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Det anbefales, at der samtidig med tidligt indsættende neuro-rehabilitering informeres, støttes og rådgives i forhold til de begrænsninger, som de kognitive og fysiske forstyrrelser måtte medføre.

Palliation har til formål at lindre patientens symptomer og de problemer af både fysisk, psykisk, social og eksistentiel art, der for både patienten og de pårørende er forbundet med livstruende sygdom, med henblik på at fremme livskvaliteten igennem hele patientforløbet. Den palliative indsats ved malignt gliom bør således ved behov indsættes tidligt i sygdomsforløbet og integreres med rehabiliteringsindsatsen (248-250). Indsatsen koncentrerer sig i den tidlige fase om de fysiske tab og et oftest uopretteligt tab af erhvervsevne og social status i forhold til familie, venner og tidligere arbejdskollegaer.

Patienter med cerebrale gliomer adskiller sig fra andre patientgrupper, også i den palliative fase, ved at disse patienter udover at have en terminal cancersygdom også udviser progredierende neurologiske udfaldssymptomer.

Tumorens anatomiske lokalisation spiller en afgørende rolle for typen og omfanget af neurologisk skade. Den af patient og pårørende oplevede livskvalitet synes at være afhængig af tumorlokalisationen. Tumorlokalisation i højre hemisfære synes at medføre ringere livskvalitet end tumorlokalisation i venstre hemisfære (251).

Forhøjet intrakranielt tryk samt følger efter strålebehandling mod hjernen kan medføre encephalopatiske symptomer og omfanget af kognitive sequelae fra behandlingen alene kan være betydelige.

Patienter med afasi vil udover de typiske palliative indsatsområder, der også findes hos patienter med andre cancertyper, have særlige behov og medføre særlige udfordringer for plejepersonale/pårørende, også i den terminale fase. De kommunikative problemer udfordrer optimal varetagelse af psykosociale/åndelige problemstillinger.

Den specifikke palliative indsats i forbindelse med kræft i hjernen målrettes de varierende grader af kognitive forstyrrelser, personlighedsforstyrrelser, den patologiske træthed og det kontinuum, der forekommer, fra normale reaktioner som tristhed over tilpasnings- og belastningsreaktioner til depression, terminalt delir og varierende grader af panikangst. Optimeret symptombehandling og højt informationsniveau samt imødekomme af patient og pårørende ønske om, hvor og hvordan den afsluttende palliative fase skal foregå, er af stor betydning for den oplevede kvalitet af patientforløbet (210).

Hospice

Over de seneste år er der kommet øget bevågenhed på gliom patienters behov for hospiceophold. Dette har ikke altid været tilfældet, da mange gliompatienter ikke opfylder de klassiske krav for hospicebehandling: Smerter behøver ikke være udtalte og angst samt åndelige kriser kan være vanskelige at håndtere hos patienter med fremskredne neurologiske deficit som afasi og/eller kognitive forstyrrelser. Både hospiceophold

og udkørende palliative teams fra hospice og palliative hospitalsafdelinger kan inddrages hos terminale gliompatienter. Optimeret symptombehandling og højt informationsniveau samt imødekomme af patient og pårørendes ønske om, hvor og hvordan den afsluttende palliative fase skal foregå er af stor betydning for den oplevede kvalitet af patientforløbet. Her bør mulighederne for hospice indgå i informationen.

Smerter

Hovedpine er et hyppigt symptom i den palliative fase af et gliomforløb. Hovedpinen er ofte betinget af ødem og deraf forhøjet intrakranielt tryk. Der er evidens (C) for at cerebralt ødem kan forsøges behandlet i den palliative fase med steroid (158,159) og såfremt hovedpine ikke er forårsaget af øget ICP anbefales opioder. Ved manglende effekt kan bevazimumab forsøges (evidens D) (159).

Epilepsi

Anbefalinger for antiepileptisk behandling ved maligne gliomer er særskilt omtalt i Epilepsi-kapitel.

Op mod 90 % af patienter med cerebrale gliomer får epileptiske anfald på et tidspunkt i deres sygdomsforløb. Trods fravær af epilepsi i de tidlige faser oplever flere patienter anfald som sygdommen skrider frem.

Epilepsi kan sig selv være meget angstprovokerende, især når anfaldskontrollen ofte bliver mere vanskelig i terminalfasen. Den palliative indsats over for den behandlingsrefrakære epilepsi udgøres først og fremmest af information, rådgivning og undervisning af patienter og de pårørende ledsaget af hyppig kontrol og optimering af den medikamentelle behandling på en neurologisk afdeling.

Er der opnået rimelig anfaldskontrol på et eller flere AED tidligere i forløbet bør det tilstræbes at fortsætte med dette præparat livslangt. Vanskeligheder med oral administration af lægemidler i terminalfasen gør at præparater der udover peroral dosering også kan administreres iv, sc eller rektalt ofte må foretrækkes (valproat, levetiracetam, lacosamid).

Supplerende behandling i terminalfasen, både fast anfaldsforbyggende og akut anfaldsbrydende kan ske i form af benzodiazepiner, hvoraf der er bedst evidens for anvendelsen af diazepam (sc/iv/im, rect) og Midazolam (sc/iv/nasalt/gingival) (210,252,253).

Venøs tromboemboli

Også hos patienter med malignt gliom er risikoen for DVT forøget som det fysiske funktionsniveau aftager og patienten bliver bundet til kørestol/seng i længere perioder. Ligeledes har selve cancersygdommen indflydelse på funktionen af koagulationssystemet med mulig øget tendens til tromboemboliske følger. Studier har indikeret op til 40% risiko for venøs tromboemboli hos gliom patienter (254,255).

I overvejelserne om opstart af profylaktisk behandling med Heparin-præparater skal risikoen for intrakraniell blødning i tumor tages i betragtning. Der er høj evidens (A) for en øget risiko for ICH hos gliompatienter i profylaktisk behandling mod venøs tromboemboli og profylaktisk behandling er ikke anbefalet (256).

Profylaktisk behandling med Heparin hos oppegående patienter kan på det foreliggende evidensniveau ikke anbefales. Manifest venøs tromboemboli behandles i henhold til gældende nationale retningslinjer herfor, under hensyntagen til nævnte øgede blødningsrisiko i tumor (257).

Træthed/Fatigue

Hurtig træthedsbarhed og en træthed, som ikke kan afhjælpes med søvn/hvile, også kaldet fatigue er et dominerende symptom hos en stor del af patienterne med hjernekræft og et af de mest betydende symptomer i forhold til patienternes oplevelse af forringet livskvalitet (220,258-261). Der er ikke evidens for, at denne fatigue kan afhjælpes medikamentelt (262,263).

Depression

Forekomsten af depression er velkendt i terminalfasen hos cancerpatienter uanset tumortype og -lokalisering. Hos gliompatienter er der øget forekomst af affektive symptomer, der er delvist afhængig af tumors lokalisering i hjernen. Dette gælder især for tumorer beliggende i frontallapperne og tumorer involverende det limbiske system.

Ved klinisk depressive patienter med malignt gliom i terminalfasen er der evidens grad B for effekt af non-farmakologiske interventioner (264). Der er dog grund til at antage, at antidepressiva i SSRI eller TCA gruppen kan have effekt som farmakologisk behandling (265).

Delir

Risikoen for delir i terminalfasen er øget hos patienter med intrakranielle gliomer sammenholdt med andre cancertyper. Dette skyldes tumors direkte virkning på højere cerebrale funktioner men også følger efter strålebehandling og bivirkninger til steroidbehandling.

Såfremt en delirøs tilstand ikke kan brydes ved non-farmakologisk intervention (ved bl.a. døgnrytmeregulering og medicinsanering i det omfang dette er muligt) hvilket er anbefalet (266) kan farmakologisk behandling med Haloperidol eller Olanzapin forsøges men der er ikke vist bedre effekt end placebo (267). Disse antipsykotika må anses for ligeværdige hvad angår effekt (268).

Anvendelse af Benzodiazepiner har tillige en plads i delirbehandlingen idet der samtidig opnås såvel en anxiolytisk som antiepileptisk effekt herved.

Kognitive forstyrrelser

Forstyrrelser i kognition spiller sammen med hurtig udtrætning og depression en afgørende rolle for oplevelsen af dårlig livskvalitet i terminalfasen. Der er ikke nogen guldstandard for, hvordan symptomerne afhjælpes. Dog er der ikke fundet evidens for at medikamentel behandling har effekt og dette kan derfor ikke anbefales (269). Der er imidlertid næppe tvivl om, at tidlig tværfaglig indsats og samtidig støtte og rådgivning til patient og pårørende er afgørende.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Kørekort

For gruppe 2-kategorierne gælder:

81. Ved højgradsgliomer gives varigt kørselsforbud (D)
82. Ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling med antiepileptika er opnået (D)

For gruppe 1-kategorierne gælder:

83. Ved gliomsygd om gives 12 måneders kørselsforbud ved tumorrelateret nydiagnosticeret epilepsi, hvoraf minimum de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnet h ed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D)
84. Der gives seks måneders kørselsforbud ved recidiv af anfald. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnet h ed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D)
85. Påbud om kørselsforbud skal journalføres (D)
86. Initial og kontinuerlig vurdering af føreregnet h ed i forhold til motoriske og kognitive symptomer og eventuel epileptisk anfaldssygd om (D)
87. Ved behov og mindste tvivl anbefales supplerende neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest (D)
88. Hvis det vurderes, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, informeres patienten om, og der søges indhent et samtykke forud for, at der foretages anmeldelse til Embedslægeinstitutionen (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på gældende dansk lovgivning (ref 1-5). Anbefalingerne er således fortolkning af lovt ekst i et klinisk perspektiv, og evidensgraderes derfor ud fra ekspertvurdering som grad D.

Patienter med intrakranielle gliomer har ofte både kognitive og fysiske symptomer. En stor andel af patienterne lider også af epilepsi på baggrund af tumor, og dette kan i sig selv yderligere forværre de kognitive symptomer.

Disse, ofte både blivende og i de fleste tilfælde progredierende symptomer gør, at voksne gliompatienters egnethed til at føre motorkøretøj skal vurderes løbende.

Vurdering af føreregnethed

I "Vejledning om helbreds krav til kørekort" Styrelsen for Patientsikkerhed, august 2017 anføres:

"Der bør som udgangspunkt udstedes et lægeligt kørselsforbud ved kognitiv eller fysisk påvirkning af funktionsevnen (eksempelvis svimmelhed, balance- eller bevægeapparatsproblemer), hvis det bliver vurderet, at tilstanden medfører en risiko for trafiksikkerheden.

Ved multipel sklerose, Parkinsons sygdom, dystrofia myotonika og andre progressive neurologiske sygdomme, skal spørgsmålet om føreregnetheden vurderes ud fra det samlede symptombilledes fysiske, sansemæssige og kognitive dysfunktioner. Hvis patienten har nedsat funktionsevne, kan der være behov for at starte en kørekortsag som nærmere beskrevet i kapitel 2.4. Sagen vil herefter blive forelagt en bilinspektør med henblik på, at der eventuelt vil blive stillet krav om specialindretning af køretøjet. Der kan også være behov for en vejledende helbredsmæssig køretest (VHK), hvis der er symptomer på kognitiv påvirkning, som i så fald bør beskrives bedst muligt i den kørekortattest, der skal udfyldes ved start af kørekortsagen" (270).

I Bekendtgørelse om kørekort BEK nr 815 af 21/06/2017 anføres:

"For ansøgere eller førere, der lider af neurologiske sygdomme, som medfører kognitive eller fysiske symptomer, kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares efter en lægelig udtalelse. Hvor andet ikke er angivet, skal udtalelsen afgives af en speciallæge i neurologi. Er der risiko for, at sygdommen forværres, udstedes, fornyes eller bevares kørekortet med vilkår om individuelt fastsat tidsbegrænsning. I denne forbindelse skal lægen i sin vurdering tage højde for risikoen for udvikling af de funktionsmæssige neurologiske udfald, der skyldes sygdomme, traumer eller operationer i centralnervesystemet eller i det perifere nervesystem, hvilket kan medføre kognitive udfald eller funktionsudfald, herunder påvirkning af motoriske og sensoriske funktioner, balance og koordination" (271).

I tidligere udgave af Sundhedsstyrelsens vejledning, VEJ 9584 af 10/10/2013 anføres: *"Ved den objektive neurologiske undersøgelse bør der samtidig udføres kognitive tests, for at sikre, at betydende udtrætnings- og opmærksomhedsproblemer, manglende overblik og dømmekraft samt svigtende evne til besvarelse af komplekse opgaver identificeres. Ved behov kan neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest anbefales" (272).*

Generelt gælder det, at patienter med en fremadskridende sygdomstilstand kun kan få udstedt kørekort eller få køretilladelse med *vilkår om individuelt fastsat tidsbegrænsning* med henblik på løbende at vurdere, om ansøgeren/føreren fortsat uden risiko kan føre motordrevet køretøj.

For gruppe 1-kategorierne skal der nedlægges af 12 måneders kørselsforbud ved samtidig nydiagnosticeret epilepsi. Mindst de seneste seks måneder skal være med anfaldforebyggende behandling før end kørsel kan genoptages. Motorkørsel kan genoptages herefter under forudsætning af, at der ikke har været epileptiske anfald i perioden, og at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer. Hvis der ikke er givet antiepileptisk behandling kan kørsel først genoptages efter 2 år uden yderligere anfald.

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

Føreregnetheden hos patienter uden epilepsi vurderes individuelt ud fra graden af kognitive og fysiske symptomer der måtte forhindre sikker føring af motorkøretøj.

For gruppe 2-kategorierne anbefales nedlæggelse af varigt kørselsforbud ved højgradsgliomer. Ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi skal der gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling med antiepileptika er opnået.

Andre transportmidler

Patienter der i fritids- eller erhvervsøjemed har førerbevis til sejlads eller luftfart er ikke lovgivningsmæssigt inkluderet i VEJ nr 9693 af 31/07/2017.

For certifikat til sejlads gøres individuel vurdering. For certifikat til erhvervsmæssig sejlads anbefales forbud som for kørekort til bil, gruppe 2.

For flycertifikat gives totalt forbud ved enhver neurologisk sygdom medførende udfald på bevidsthed, kognition eller motorisk formåen.

Der henvises desuden til individuelle anbefalinger og vejledninger fra hhv Søfartsstyrelsen og Luftfartsstyrelsen samt at disse instanser og embedslægen altid inddrages i vurderingen ved tvivlsspørgsmål.

Lægens handlepligt

Det er den læge, der i sin faglige virksomhed vurderer, at patienten ikke kan føre motorkøretøj på betryggende vis, der har handlepligten. Hvis lægen er overbevist om, at patienten er indstillet på at efterkomme det lægelige kørselsforbud, skal lægen ikke foretage sig yderligere. Kørselsforbuddet skal journalføres. Det lægelige kørselsforbud kan være for en begrænset periode eller permanent. Såfremt en læge får vurderer, at en patient ikke agter af overholde et givent kørselsforbud har lægen pligt, jvfr Autorisationslovens §44 (4), at indberette dette til Styrelsen for Patientsikkerhed. Der skal altid søges indhentet informeret samtykke hertil, jvfr Sundhedslovens § 43, stk. 2 (273).

Autorisationslovens § 44 giver ikke lægen mulighed for, uden patientens samtykke, at videregive helbredsoplysninger til andre end Styrelsen for Patientsikkerhed (embedslægeinstitutionen) (274).

Der henvises desuden til <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/undersogelser/rehabilitering/koerselsforbud/> (275).

Kørekortkategorier og grupper

- Gruppe 1: A Motorcykel (knallert, lille/mellem/stor motorcykel)
 B Personbil
 B/E Stort påhængskøretøj
 TM Traktor og motorredskab
- Gruppe 2: C Lastbil (lille/stor)

D Bus (lille/stor)

CE/DE Stort påhængskøretøj til lastbil og bus

Udvidelser: Kørekort til erhvervsmæssig personbefordring: erhverv B (Taxa) og erhverv D(Bus) og godkendelse som kørelærer.

Patientværdier og –præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

Opfølgningsforløb

89. **Alle patienter med gliom bør tilbydes livslang neuro-onkologisk kontrol (A)**
90. **Hyppigheden af den efterfølgende opfølgning bør afhænge af gliomgrad, symptomatologi, behandling, comorbiditet, funktionsniveau og behov (D)**
91. **Opfølgningsforløbet bør varetages af et multidisciplinært neuroonkologisk team (neurolog, neurokirurg, neuroradiolog og onkolog) (C)**
92. **Der bør ikke udføres rutinemæssig MR-skanning ved påvirket funktionsniveau (PS>2), og hvor neurokirurgiske og onkologiske behandlingstilbud er opbrugte (D)**
93. **Der bør tilbydes åbent forløb på lokal neurologisk afdeling for alle patienter med højgradsgliomer (D)**
94. **Forløbskoordinationen bør fastlægges i regionale samarbejdsaftaler (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger meget sparsom videnskabelig litteratur om opfølgning/kontrol af patienter, der er behandlet for gliom (91,276-278).

Opfølgning bør ved gliomer især fokusere på:

- at kontrollere, om der er opstået komplikationer i forbindelse med behandlingen
- at opspore tidlige tegn på progression
- at kontrollere, om den givne behandling har haft den tilsigtede virkning

- at kontrollere, og evt. justere den understøttende behandling (steroid, antiepileptika, analgetika, antiemetika)
- at vurdere mulighederne for yderligere behandling
- at afdække og justere behov for indsatser i forhold til rehabilitering og palliation indenfor såvel kræft- som hjerneskade-rehabilitering
- at sikre/følge op på information af patient og pårørende
- at understøtte patient og familie psykosocialt
- at hjælpe med at planlægge den terminale fase

Patientforløb

Opfølgingsforløbet varetages af et multidisciplinært team (MDT), der er karakteriseret ved et tæt formaliseret samarbejde mellem de neurologiske, neurokirurgiske og neuroradiologiske afdelinger samt de onkologiske funktioner. Ved behov suppleres MDT teamet af neuropatologisk og/eller klinisk nuklearmedicinsk funktion. De overordnede indsatser i opfølgingsprogrammet for hjernekræft omfatter løbende multidisciplinær vurdering for afklaring af behandlingstiltag individuelt tilpasset patientens samlede kliniske, fysiske og psykosociale situation inkl. evt. komorbiditet.

Da patienter med kræft i hjernen er ramt af en betydelig og i forløbet tiltagende kompleks symptombyrde relateret til både sygdommen og behandlingen er der behov for vedvarende opfølgingsindsats fra diagnosen er stillet og herefter livslangt.

Patienterne vil således kunne have opfølgingsforløb på mere end én specialafdeling samtidig og bør sikres entydig forløbskoordination via samarbejdsaftaler mellem de involverede afdelinger:

1. Neurokirurgiske og onkologiske afdelinger, der kan tage den nødvendige behandlingsmæssige konsekvens af en given observation.
2. Neurologiske afdelinger, hvor patienterne kan rehabiliteres, pallieres og modtage understøttende behandling i bred forstand, enten ambulant eller under indlæggelse.

Tidsforløb

I det følgende beskrives tidspunkter, hvor en standardpatient skal kontrolleres klinisk og billeddiagnostisk når det aktive kirurgiske og onkologiske behandlingsforløb er afsluttet. Opfølgingsforløbet bør imidlertid altid individuelt tilpasses den enkelte patient.

Patienter med WHO grad I og grad II gliomer

- Kontrol-MR-skanning samt klinisk kontrol tre måneder efter biopsi/operation eller tre måneder efter erkendt tumor uden primært operativt tilbud.
- Kontrol-MR-skanning og klinisk kontrol 6-12 måneder herefter. Hyppigere ved prognostisk ugunstige molekylærbiologiske karakteristika eller ændring af symptomer.
- Efterfølgende kontrol afhænger af resultatet af ovennævnte MR-skanning; hvis der ikke er nogen vækst eller klinisk progression, foretages der nye skanninger med 6-12 mdrs. mellemrum.

- Ved progression tages der stilling til fornyet udredning inkluderende neurokirurgisk og onkologisk vurdering.

Patienter med WHO grad III og grad IV gliomer

- Kontrol MR-scanning og klinisk kontrol tre måneder efter afsluttet strålebehandling eller kemoterapi. Når den onkologiske behandling er slut, har onkologen en samtale med patienten og de pårørende om forløbet af behandlingen, den aktuelle status og planen for kontrol i efterforløbet.
- MR-scanning og klinisk kontrol i onkologisk/neurologisk regi med 3-måneders mellemrum. Herefter foretages der MR-skanning og klinisk lægekontrol hver 3.-6. måned hos en onkolog, neurokirurg og/eller neurolog i henhold til interne samarbejdsaftaler for forløbskoordination inkl. MDT-konferencer i de enkelte regioner.
- Alle patienter med højgradsgliomer bør have et åbent forløb på neurologisk afdeling og kan frit henvises på mistanke om sygdomsprogression.
- Kontrol MR-scanning udføres kun, hvis der er behandlingsmæssige konsekvenser.

Patienter opereret for progression

- Tidlig postoperativ MR-skanning (< 72 timer), excl. ved biopsi, eller hvor der er tale om lavgradsgliom.
- Tidlig klinisk kontrol: Samtale om patologisvar. Det videre behandlingstilbud og prognosen diskuteres i relation til patientens almene tilstand, og hvis relevant medgives tid til samtale om videre behandling på onkologisk afdeling.
- Yderligere kontrol afhænger af valg af behandling.
- For alle patienter, både lavgrads- og højgradsgliomer bør tilbydes *livsvarig* klinisk neurologisk opfølgning og støtte. Patienterne bør tilbydes tværfaglig behovsvurdering i hele forløbet afhængig af individuelle behov betinget af symptom- og epilepsibyrd samt psykosocial belastning i øvrigt.

For både 1.gangs-opererede patienter og patienter opereret/behandlet for progression planlægges opfølgende ambulante forløb i henhold til interne samarbejdsaftaler for forløbskoordination inkl. MDT-konferencer i de enkelte regioner.

Patienter, der ikke modtager kirurgisk og/eller onkologisk behandling

Afhængig af patientens præmorbid funktionsniveau, patientens egne ønsker om behandlingsniveau samt en vurdering af tumors operabilitet forekommer der patientforløb der ikke involverer kirurgisk og/eller onkologisk behandling.

Det er i disse forløb af stor vigtighed, at lokal neurologisk afdeling inddrages fra diagnosetidspunktet for at individuelt tilpasset opfølgning kan planlægges. Typisk vil dette primært dreje sig om kontrol af behandling med antiepileptika og steroid, koordinering af palliative tiltage og rehabiliteringindsats og sikring af optimalt informationsniveau for både patient og pårørende.

Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

4. Referencer

- (1) EANO. EANO Guidelines: Gliom, ependymom, palliation. 2017; Available at: <https://www.eano.eu/publications/eano-guidelines/>.
- (2) Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Norgard BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. J Neurooncol 2017 Dec;135(3):571-579.
- (3) Laursen EL, Rasmussen BK. A brain cancer pathway in clinical practice. Dan Med J 2012 May;59(5):A4437.
- (4) Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. Lancet Oncol 2017 Jun;18(6):e315-e329.
- (5) Ruda R. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. Neuro Oncol 2017;20(4):445-456.
- (6) Pope WB, Brandal G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with high-grade glioma. Q J Nucl Med Mol Imaging 2018 Sep;62(3):239-253.
- (7) Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, 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 Sep;18(9):1199-1208.
- (8) Reinges MH, Krings T, Meyer PT, Schreckenberger M, Rohde V, Weidemann J, et al. Preoperative mapping of cortical motor function: prospective comparison of functional magnetic resonance imaging and [15O]-H2O-positron emission tomography in the same co-ordinate system. Nucl Med Commun 2004 Oct;25(10):987-997.
- (9) Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. Neurosurgery 2012 Jan;70(1):234-43; discussion 243-4.
- (10) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010 Apr 10;28(11):1963-1972.
- (11) Patel P, Baradaran H, Delgado D, Askin G, Christos P, John Tsiouris A, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. Neuro Oncol 2017 Jan;19(1):118-127.

- (12) Friedman WA, Sceats DJ, Jr, Nestok BR, Ballinger WE, Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery* 1989 Aug;25(2):180-184.
- (13) Julia-Sape M, Acosta D, Majos C, Moreno-Torres A, Wesseling P, Acebes JJ, et al. Comparison between neuroimaging classifications and histopathological diagnoses using an international multicenter brain tumor magnetic resonance imaging database. *J Neurosurg* 2006 Jul;105(1):6-14.
- (14) Dallabona M, Sarubbo S, Merler S, Corsini F, Pulcrano G, Rozzanigo U, et al. Impact of mass effect, tumor location, age, and surgery on the cognitive outcome of patients with high-grade gliomas: a longitudinal study. *Neuro-Oncology Practice* 2017 12/01;4(4):229-240.
- (15) Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Jun;144(6):563-72; discussion 572-3.
- (16) Ening G, Huynh MT, Schmieder K, Brenke C. Repeat-surgery at Glioblastoma recurrence, when and why to operate? *Clin Neurol Neurosurg* 2015 Sep;136:89-94.
- (17) Perrini P, Gambacciani C, Weiss A, Pasqualetti F, Delishaj D, Paia F, et al. Survival outcomes following repeat surgery for recurrent glioblastoma: a single-center retrospective analysis. *J Neurooncol* 2017 Feb;131(3):585-591.
- (18) McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009 Jan;110(1):156-162.
- (19) De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 Jul 10;30(20):2559-2565.
- (20) Motomura K, Natsume A, Iijima K, Kuramitsu S, Fujii M, Yamamoto T, et al. Surgical benefits of combined awake craniotomy and intraoperative magnetic resonance imaging for gliomas associated with eloquent areas. *J Neurosurg* 2017 Oct;127(4):790-797.
- (21) Eseonu CI, Rincon-Torroella J, ReFaey K, Lee YM, Nangiana J, Vivas-Buitrago T, et al. Awake Craniotomy vs Craniotomy Under General Anesthesia for Periolandic Gliomas: Evaluating Perioperative Complications and Extent of Resection. *Neurosurgery* 2017 Sep 1;81(3):481-489.
- (22) Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001 Nov;95(5):735-745.
- (23) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001 Aug;95(2):190-198.

- (24) Jakola AS, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgard G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012 Nov 14;308(18):1881-1888.
- (25) Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnel KS, Sjavik K, Unsgard G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* 2017 Aug 1;28(8):1942-1948.
- (26) Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2015 Dec;125(3):503-530.
- (27) Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011 Jul;115(1):3-8.
- (28) Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg* 2012 Dec;117(6):1032-1038.
- (29) Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg* 2014 Nov;121(5):1115-1123.
- (30) Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016 Nov 1;2(11):1460-1469.
- (31) Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg* 2014 Apr;120(4):846-853.
- (32) Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006 May;7(5):392-401.
- (33) Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 2016 Apr;124(4):977-988.
- (34) Mampre D, Ehresman J, Pinilla-Monsalve G, Osorio MAG, Olivi A, Quinones-Hinojosa A, et al. Extending the resection beyond the contrast-enhancement for glioblastoma: feasibility, efficacy, and outcomes. *Br J Neurosurg* 2018 Oct;32(5):528-535.
- (35) Glenn CA, Baker CM, Conner AK, Burks JD, Bonney PA, Briggs RG, et al. An Examination of the Role of Supramaximal Resection of Temporal Lobe Glioblastoma Multiforme. *World Neurosurg* 2018 Jun;114:e747-e755.

- (36) Yordanova YN, Duffau H. Supratotal resection of diffuse gliomas - an overview of its multifaceted implications. *Neurochirurgie* 2017 Jun;63(3):243-249.
- (37) Maugeri R, Villa A, Pino M, Imperato A, Giammalva GR, Costantino G, et al. With a Little Help from My Friends: The Role of Intraoperative Fluorescent Dyes in the Surgical Management of High-Grade Gliomas. *Brain sciences* 2018 02/07;8(2):31.
- (38) Acerbi F, Cavallo C, Broggi M, Cordella R, Anghileri E, Eoli M, et al. Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* 2014 Oct;37(4):547-557.
- (39) Lakomkin N, Hadjipanayis CG. Fluorescence-guided surgery for high-grade gliomas. *J Surg Oncol* 2018 08/01; 2018/12;118(2):356-361.
- (40) Niemi T, Armstrong E. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010 Oct;23(5):558-563.
- (41) Dansk selskab for trombose og hæmostase. Perioperative regulering af antitrombotisk behandling. Retningslinje . 2016.
- (42) Lee E, Wen P. Treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with brain tumors. *UpToDate* 2018.
- (43) Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, et al. The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 2008 Jun;247(6):918-926.
- (44) Stefánsdóttir A, Robertsson O, W-Dahl A, Kiernan S, Gustafson P, Lidgren L. Inadequate timing of prophylactic antibiotics in orthopedic surgery. We can do better. *Acta orthopaedica* 2009 12/04;80(6):633-638.
- (45) Gaillard T, Gilsbach JM. Intra-operative antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A prospective, randomized, controlled study on cefotiam. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;113(3-4):103-109.
- (46) Anderson DJ, Sexton DJ. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults
. *UpToDate* 2018.
- (47) Taylor WA, Thomas NW, Wellings JA, Bell BA. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg* 1995 Jan;82(1):48-50.
- (48) Mirza FA, Wang C, Pittman T. Can patients safely be admitted to a ward after craniotomy for resection of intra-axial brain tumors? *Br J Neurosurg* 2018 Apr;32(2):201-205.

(49) Altieri R, Cofano F, Agnoletti A, Fornaro R, Ajello M, Zenga F, et al. Postoperative Care of Patients with High-grade Glioma: Is There a Real Need for the Neurocritical ICU and Early CT Scan? *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2018 Jan;79(1):25-30.

(50) Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams H, Kunze S. Early Postoperative Magnetic Resonance Imaging after Resection of Malignant Glioma: Objective Evaluation of Residual Tumor and Its Influence on Regrowth and Prognosis. *Neurosurgery* 1994 01/01;34(1):45-61.

(51) Belhawi SMK, Hoefnagels FWA, Baaijen JCea. Early postoperative MRI overestimates residual tumour after resection of gliomas with no or minimal enhancement

. *European Radiology* 2011;21(7).

(52) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016b Jun;131(6):803-820.

(53) Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell* 2015 May 11;27(5):728-743.

(54) Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014 Sep;24(5):429-435.

(55) Louis DN, Ohgaki HW, O.D., Cavenee WK editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed.: IARC; 2016a.

(56) Malzkorn B, Reifenberger G. Practical implications of integrated glioma classification according to the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 2016. *Curr Opin Oncol* 2016 Nov;28(6):494-501.

(57) Preusser M, Capper D, Hartmann C, Euro-CNS Research Committee. IDH testing in diagnostic neuropathology: review and practical guideline article invited by the Euro-CNS research committee. *Clin Neuropathol* 2011 Sep-Oct;30(5):217-230.

(58) Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015 Jun 25;372(26):2481-2498.

(59) Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol* 2018 Nov;136(5):805-810.

(60) Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma:

a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol* 2009 Dec 1;27(34):5743-5750.

(61) van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJ, Wesseling P, et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res* 2010 Mar 1;16(5):1597-1604.

(62) Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med* 2009 02/19; 2018/12;360(8):765-773.

(63) Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009 Sep 1;27(25):4150-4154.

(64) Haberler C, Wohrer A. *Clinical Neuropathology practice news 2-2014: ATRX, a new candidate biomarker in gliomas. Clin Neuropathol* 2014 Mar-Apr;33(2):108-111.

(65) Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol* 2010 Nov;120(5):567-584.

(66) Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014 Oct;128(4):551-559.

(67) Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2015 Jan;129(1):133-146.

(68) Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol* 2013 Sep;126(3):443-451.

(69) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 Mar 10;352(10):997-1003.

(70) Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol* 2014 Jul;10(7):372-385.

(71) Quillien V, Lavenu A, Sanson M, Legrain M, Dubus P, Karayan-Tapon L, et al. Outcome-based determination of optimal pyrosequencing assay for MGMT methylation detection in glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2014 Feb;116(3):487-496.

- (72) Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, Schackert G, Simon M, Schnell O, et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer* 2012 Sep 15;131(6):1342-1350.
- (73) Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, 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 Sep;13(9):916-926.
- (74) Zhao H, Wang S, Song C, Zha Y, Li L. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology* 2016 10/12;14(1):261; 261-261.
- (75) Walker MD, Alexander E,Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS,Jr, Mealey J,Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978 Sep;49(3):333-343.
- (76) Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology ΓÇó Biology ΓÇó Physics* 1979 10/01; 2018/12;5(10):1725-1731.
- (77) Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978;17(6):475-484.
- (78) Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002 Sep;64(3):259-273.
- (79) Shapiro WR, Young DF. Treatment of malignant glioma: A controlled study of chemotherapy and irradiation. *Arch Neurol* 1976 07/01;33(7):494-500.
- (80) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E,Jr, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980 Dec 4;303(23):1323-1329.
- (81) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 1981 Feb 15;47(4):649-652.
- (82) Sandberg-Wollheim M, Malmstrom P, Stromblad LG, Anderson H, Borgstrom S, Brun A, et al. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer* 1991 Jul 1;68(1):22-29.
- (83) Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS,Jr, Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy

regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg 1989 Jul;71(1):1-9.

(84) Kita M, Okawa T, Tanaka M, Ikeda M. Radiotherapy of malignant glioma--prospective randomized clinical study of whole brain vs local irradiation. Gan No Rinsho 1989 Sep;35(11):1289-1294.

(85) Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989 Jun;16(6):1405-1409.

(86) Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology 1980 Sep;30(9):907-911.

(87) Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. Radiother Oncol 2000 Aug;56(2):151-156.

(88) Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Br J Cancer 1991 Oct;64(4):769-774.

(89) Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Nov 1;60(3):853-860.

(90) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005 Mar 10;352(10):987-996.

(91) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 2009 May;10(5):459-466.

(92) Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 2005 Apr 1;23(10):2372-2377.

(93) Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. N Engl J Med 2017 03/16; 2018/12;376(11):1027-1037.

- (94) Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004 May 1;22(9):1583-1588.
- (95) Phillips C, Guiney M, Smith J, Hughes P, Narayan K, Quong G. A randomized trial comparing 35Gy in ten fractions with 60Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. ; 2003.
- (96) Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012 Jul;13(7):707-715.
- (97) Wick A, Kessler T, Platten M, Meisner C, Bamberg M, Herrlinger U, et al. P01.013 Long-term analyses of the NOA-08 randomized phase III trial of temozolomide versus radiotherapy for elderly patients with malignant astrocytomas. *Neuro-oncology* 2018 09/19;20:iii230-iii231.
- (98) Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013 Nov 10;31(32):4085-4091.
- (99) Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol* 2017 Aug 1;19(8):1119-1126.
- (100) Gramatzki D, Kickingereeder P, Hentschel B, Felsberg J, Herrlinger U, Schackert G, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 2017 Apr 11;88(15):1422-1430.
- (101) Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Ruda R, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol* 2017 Jun;18(6):e330-e340.
- (102) van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 2017 Oct 7;390(10103):1645-1653.
- (103) Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016 Nov;18(11):1529-1537.
- (104) Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013 Oct 22;81(17):1515-1522.

- (105) van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013 Jan 20;31(3):344-350.
- (106) Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013 Jan 20;31(3):337-343.
- (107) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20;24(18):2715-2722.
- (108) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006 Jun 20;24(18):2707-2714.
- (109) Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014 Mar 10;32(8):783-790.
- (110) Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, Klein M, Delgadillo D, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol* 2014 Jan;116(1):161-168.
- (111) Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb 1;52(2):316-324.
- (112) van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005 Sep 17-23;366(9490):985-990.
- (113) Hanzely Z, Polgar C, Fodor J, Brucher JM, Vitanovics D, Mangel LC, et al. Role of early radiotherapy in the treatment of supratentorial WHO Grade II astrocytomas: long-term results of 97 patients. *J Neurooncol* 2003 Jul;63(3):305-312.
- (114) Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002 Apr 15;20(8):2076-2084.

- (115) Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, 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 Nov;15(11):1568-1579.
- (116) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, 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 Oct 1;36(3):549-556.
- (117) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, 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 May 1;20(9):2267-2276.
- (118) Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016 Apr 7;374(14):1344-1355.
- (119) Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016 Nov;17(11):1521-1532.
- (120) Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010 Oct 20;28(30):4601-4608.
- (121) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol* 1999 Sep;17(9):2762-2771.
- (122) Weller M, Tabatabai G, Kastner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res* 2015 May 1;21(9):2057-2064.
- (123) Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013 Sep 10;31(26):3212-3218.
- (124) Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol* 2013 Jan;15(1):4-27.

- (125) Perry JR, Belanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010 Apr 20;28(12):2051-2057.
- (126) Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 Aug;15(9):943-953.
- (127) Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017 Nov 16;377(20):1954-1963.
- (128) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009 Oct 1;27(28):4733-4740.
- (129) Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sorensen M, Kosteljanetz M, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro Oncol* 2010 May;12(5):508-516.
- (130) Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, Grant R, Simes J, Khasraw M. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Nov 22;11:CD008218.
- (131) Urup T, Dahlrot RH, Grunnet K, Christensen IJ, Michaelsen SR, Toft A, et al. Development and validation of a prognostic model for recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. *Acta Oncol* 2016;55(4):418-422.
- (132) van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, Bravo Marques J, Taphoorn MJ, Kros JM, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol* 2003 Apr;14(4):599-602.
- (133) Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003 Dec;14(12):1715-1721.
- (134) Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003 Feb 15;21(4):646-651.
- (135) Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003 Dec;14(12):1722-1726.

- (136) Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004 Aug 1;22(15):3133-3138.
- (137) Metellus P, Guyotat J, Chinot O, Durand A, Barrie M, Giorgi R, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro Oncol* 2010 Sep;12(9):976-984.
- (138) Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Ependymoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Jul;63(1):81-89.
- (139) Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro Oncol* 2016 Jul;18(7):902-913.
- (140) Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negoro Y, Hiraoka M. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol* 2002 Jan;56(1):87-94.
- (141) Rogers L, Pueschel J, Spetzler R, Shapiro W, Coons S, Thomas T, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? *J Neurosurg* 2005 Apr;102(4):629-636.
- (142) Mansur DB, Perry A, Rajaram V, Michalski JM, Park TS, Leonard JR, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Feb 1;61(2):387-391.
- (143) Nuno M, Yu JJ, Varshneya K, Alexander J, Mukherjee D, Black KL, et al. Treatment and survival of supratentorial and posterior fossa ependymomas in adults. *J Clin Neurosci* 2016 Jun;28:24-30.
- (144) Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK, Schoenhoff N, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Aug 1;83(5):1541-1548.
- (145) Merchant TE, Boop FA, Kun LE, Sanford RA. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May 1;71(1):87-97.
- (146) Ruda R, Bosa C, Magistrello M, Franchino F, Pellerino A, Fiano V, et al. Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study. *Neuro Oncol* 2016 Feb;18(2):261-268.
- (147) INGRAHAM FD, MATSON DD, McLAURIN RL. Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas. *N Engl J Med* 1952 Apr 10;246(15):568-571.
- (148) KOFMAN S, GARVIN JS, NAGAMANI D, TAYLOR SG, 3rd. Treatment of cerebral metastases from breast carcinoma with prednisolone. *J Am Med Assoc* 1957 Apr 20;163(16):1473-1476.

- (149) GALICICH JH, FRENCH LA, MELBY JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet* 1961 Feb;81:46-53.
- (150) Andersen C, Haselgrove J, Doenstrup S, Astrup J, Gyldensted C. Resorption of peritumoral edema in cerebral gliomas during dexamethasone treatment evaluated by NMR relaxation time imaging. ; 1993.
- (151) Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004 Nov;16(6):593-600.
- (152) Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol* 2003 Jun;2(6):357-365.
- (153) Kotsarini C, Griffiths PD, Wilkinson ID, Hoggard N. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery* 2010 Dec;67(6):1799-815; discussion 1815.
- (154) Nahaczewski AE, Fowler SB, Hariharan S. Dexamethasone therapy in patients with brain tumors--a focus on tapering. *J Neurosci Nurs* 2004 Dec;36(6):340-343.
- (155) Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus* 2007 May 15;22(5):E12.
- (156) Ryan R, Booth S, Price S. Corticosteroid-use in primary and secondary brain tumour patients: a review. *J Neurooncol* 2012 Feb;106(3):449-459.
- (157) Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2014 Jun;21(3):e493-503.
- (158) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994 Apr;44(4):675-680.
- (159) Roth P, Regli L, Tonder M, Weller M. Tumor-associated edema in brain cancer patients: pathogenesis and management. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013 Nov;13(11):1319-1325.
- (160) Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, Hosni-Ahmed A, Pattwell SS, Donnola S, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* 2016 May;139(Pt 5):1458-1471.
- (161) Shields LB, Shelton BJ, Shearer AJ, Chen L, Sun DA, Parsons S, et al. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol* 2015 Oct 31;10:222-015-0527-0.

- (162) Diez Valle R, Becerra Castro V, Marigil Sanchez M, Gallego Perez-Larraya J, Nunez-Cordoba JM, Tejada Solis S. Results of a Policy of Fast Tapering of Steroids After Resection Surgery in Glioblastoma. *World Neurosurg* 2018 Jan;109:e845-e852.
- (163) Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med* 2013 Dec;24(8):714-720.
- (164) Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. *J Am Acad Dermatol* 2017 Jan;76(1):11-16.
- (165) Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976 Feb 26;294(9):473-479.
- (166) Conn HO, Poynard T. Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer: a critical analysis. *J Chronic Dis* 1985;38(6):457-468.
- (167) Carson JL, Strom BL, Schinnar R, Duff A, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med* 1991 Sep;91(3):223-228.
- (168) Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol* 2010 Dec;23(6):597-602.
- (169) Dropcho EJ, Soong SJ. Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurology* 1991 Aug;41(8):1235-1239.
- (170) Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, Posner JB, DeAngelis LM. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1997 May;48(5):1234-1238.
- (171) Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert review of clinical pharmacology* 2011 03;4(2):233-242.
- (172) Liu RH, Werth VP. What is new in the treatment of steroid-induced osteoporosis? *Semin Cutan Med Surg* 2007 Dec;26(4):203-209.
- (173) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Nov;62(11):1515-1526.
- (174) Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: a review for neurosurgeons. *J Neurooncol* 2012 Sep;109(3):439-447.
- (175) Ismail MF, Lavelle C, Cassidy EM. Steroid-induced mental disorders in cancer patients: a systematic review. *Future Oncol* 2017 Dec;13(29):2719-2731.

- (176) Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, et al. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *Clin Cancer Res* 2011 Aug 15;17(16):5473-5480.
- (177) Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol* 2016;134:267-285.
- (178) Li Y, Shan X, Wu Z, Wang Y, Ling M, Fan X. IDH1 mutation is associated with a higher preoperative seizure incidence in low-grade glioma: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018 Feb;55:76-82.
- (179) Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia* 2013 Dec;54 Suppl 9:12-17.
- (180) Yuen T, O'Brien TJ, Morokoff AP. Epilepsy Associated with Brain Tumors. *Brain Tumors: Butterworth-Heinemann*; 2012. p. 237-248.
- (181) Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, Black P, Kesari S, Drappatz J, et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol* 2010 Mar;67(3):336-342.
- (182) Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quinones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *Clinical article. J Neurosurg* 2009 Aug;111(2):282-292.
- (183) Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008 Feb;108(2):227-235.
- (184) Hildebrand J, Lécaille C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005 Jul 26;65(2):212-215.
- (185) Sirven JI, Wingerchuk DM, Draskowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004 Dec;79(12):1489-1494.
- (186) Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013 Dec;54 Suppl 9:97-104.
- (187) Avila EK, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010 Jan;10(1):60-67.
- (188) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 May 23;54(10):1886-1893.

- (189) Berntsson SG, Merrell RT, Amirian ES, Armstrong GN, Lachance D, Smits A, et al. Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study. *J Neurol* 2018 Jun;265(6):1432-1442.
- (190) Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia* 2013 Dec;54 Suppl 9:30-34.
- (191) Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev* 2009 Jul;32(3):275-84; discussion 284-6.
- (192) Lynam LM, Lyons MK, Draskowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg* 2007 Sep;109(7):634-638.
- (193) van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007 May;6(5):421-430.
- (194) Liigant A, Haldre S, Oun A, Linnamagi U, Saar A, Asser T, et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol* 2001;45(1):46-51.
- (195) Guerrini R, Rosati A, Giordano F, Genitori L, Barba C. The medical and surgical treatment of tumoral seizures: current and future perspectives. *Epilepsia* 2013 Dec;54 Suppl 9:84-90.
- (196) Japp A, Gielen GH, Becker AJ. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia* 2013 Dec;54 Suppl 9:5-11.
- (197) Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, Lerche H, Perucca E, Sills GJ, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav* 2011 Aug;21(4):331-341.
- (198) Nakken K, Taubøll E. Farmakoresistent epilepsy. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008(129):1986-1989.
- (199) Duncan JS, de Tisi J. MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia* 2013 Dec;54 Suppl 9:40-43.
- (200) Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg* 2011 Aug;115(2):240-244.
- (201) Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery* 2012 Apr;70(4):921-8; discussion 928.
- (202) Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia* 2013 Oct;54 Suppl 7:86-91.

- (203) Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist* 2014 Jul;19(7):751-759.
- (204) Vecht C, Royer-Perron L, Houillier C, Huberfeld G. Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumours: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management. *Curr Pharm Des* 2017;23(42):6464-6487.
- (205) Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD004424. doi(2):CD004424.
- (206) Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Aug 10;(8):CD008586. doi(8):CD008586.
- (207) Yuan Y, Xiang W, Qing M, Yanhui L, Jiewen L, Yunhe M. Survival analysis for valproic acid use in adult glioblastoma multiforme: a meta-analysis of individual patient data and a systematic review. *Seizure* 2014 Nov;23(10):830-835.
- (208) Ruda R, Soffietti R. What is New in the Management of Epilepsy in Gliomas? *Curr Treat Options Neurol* 2015 Jun;17(6):351-015-0351-8.
- (209) Knudsen-Baas KM, Engeland A, Gilhus NE, Storstein AM, Owe JF. Does the choice of antiepileptic drug affect survival in glioblastoma patients? *J Neurooncol* 2016 Sep;129(3):461-469.
- (210) Koekkoek JA, Dirven L, Reijneveld JC, Sizoo EM, Pasman HR, Postma TJ, et al. End of life care in high-grade glioma patients in three European countries: a comparative study. *J Neurooncol* 2014 Nov;120(2):303-310.
- (211) Ruda R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol* 2012 Sep;14 Suppl 4:iv55-64.
- (212) Villani V, Merola R, Vidiri A, Fabi A, Carosi M, Giannarelli D, et al. Temozolomide low-dose chemotherapy in newly diagnosed low-grade gliomas: activity, safety, and long-term follow-up. *Tumori* 2017 May 12;103(3):255-260.
- (213) Remi C, Zwanzig V, Feddersen B. Subcutaneous Use of Lacosamide. *J Pain Symptom Manage* 2016 Feb;51(2):e2-4.
- (214) Furtado I, Goncalves F, Goncalves J, Neves J. Continuous subcutaneous levetiracetam in end-of-life care. *BMJ Case Rep* 2018 Jan 18;2018:10.1136/bcr-2017-222340.
- (215) O'Dell MW, Barr K, Spanier D, Warnick RE. Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. *Arch Phys Med Rehabil* 1998 Dec;79(12):1530-1534.

- (216) Greenberg E, Treger I, Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006 Jul;85(7):568-573.
- (217) Geler-Kulcu D, Gulsen G, Buyukbaba E, Ozkan D. Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: a comparative study. *J Clin Neurosci* 2009 Jan;16(1):74-78.
- (218) Khan F, Amatya B, Drummond K, Galea M. Effectiveness of integrated multidisciplinary rehabilitation in primary brain cancer survivors in an Australian community cohort: a controlled clinical trial. *J Rehabil Med* 2014 Sep;46(8):754-760.
- (219) Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol* 2015 08/10/.
- (220) Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Psychosocial and supportive-care needs in high-grade glioma. *Lancet Oncol* 2008 Sep;9(9):884-891.
- (221) Davies E, Hall S, Clarke C. Two year survival after malignant cerebral glioma: patient and relative reports of handicap, psychiatric symptoms and rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2003 Mar 18;25(6):259-266.
- (222) Archibald YM, Lunn D, Ruttan LA, Macdonald DR, Del Maestro RF, Barr HW, et al. Cognitive functioning in long-term survivors of high-grade glioma. *J Neurosurg* 1994 Feb;80(2):247-253.
- (223) Hansen A, Sogaard K, Minet LR, Jarden JO. A 12-week interdisciplinary rehabilitation trial in patients with gliomas - a feasibility study. *Disabil Rehabil* 2018 Jun;40(12):1379-1385.
- (224) Bartolo M, Zucchella C, Pace A, Lanzetta G, Vecchione C, Bartolo M, et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumours. *J Neurooncol* 2012 May;107(3):537-544.
- (225) Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA Cancer J Clin* 2013 Sep;63(5):349-363.
- (226) Piil K, Jakobsen J, Christensen KB, Juhler M, Guetterman TC, Fethers MD, et al. Needs and preferences among patients with high-grade glioma and their caregivers - A longitudinal mixed methods study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018 Mar;27(2):e12806.
- (227) Formica V, Del Monte G, Giacchetti I, Grenga I, Giaquinto S, Fini M, et al. Rehabilitation in neuro-oncology: a meta-analysis of published data and a mono-institutional experience. *Integr Cancer Ther* 2011 Jun;10(2):119-126.

(228) Nicole Culos-Reed S, Leach HJ, Capozzi LC, Easaw J, Eves N, Millet GY. Exercise preferences and associations between fitness parameters, physical activity, and quality of life in high-grade glioma patients. *Support Care Cancer* 2017 Apr;25(4):1237-1246.

(229) Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkes SA, Klein M, Postma TJ, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1;27(22):3712-3722.

(230) Gehring K, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Sitskoorn MM. Interventions for cognitive deficits in patients with a brain tumor: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010 Nov;10(11):1779-1795.

(231) Gehring K, Aaronson N, Taphoorn M, Sitskoorn M. A description of a cognitive rehabilitation programme evaluated in brain tumour patients with mild to moderate cognitive deficits. *Clin Rehabil* 2011 Aug;25(8):675-692.

(232) Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010 Sep;17(9):1124-1133.

(233) Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. *J Neurooncol* 2012 Jun;108(2):309-318.

(234) Weitzner MA, Meyers CA. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature. *Psychooncology* 1997 Sep;6(3):169-177.

(235) Rofes A, Mandonnet E, Godden J, Baron MH, Colle H, Darlix A, et al. Survey on current cognitive practices within the European Low-Grade Glioma Network: towards a European assessment protocol. *Acta Neurochir (Wien)* 2017 Jul;159(7):1167-1178.

(236) Yang S, Chun MH, Son YR. Effect of virtual reality on cognitive dysfunction in patients with brain tumor. *Ann Rehabil Med* 2014 Dec;38(6):726-733.

(237) Zucchella C, Capone A, Codella V, De Nunzio AM, Vecchione C, Sandrini G, et al. Cognitive rehabilitation for early post-surgery inpatients affected by primary brain tumor: a randomized, controlled trial. *J Neurooncol* 2013 Aug;114(1):93-100.

(238) Bergo E, Lombardi G, Pambuku A, Della Puppa A, Bellu L, D'Avella D, et al. Cognitive Rehabilitation in Patients with Gliomas and Other Brain Tumors: State of the Art. *Biomed Res Int* 2016;2016:3041824.

(239) Litofsky NS, Resnick AG. The relationships between depression and brain tumors. *J Neurooncol* 2009 Sep;94(2):153-161.

(240) Mainio A, Hakko H, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study. *J Neurosurg* 2005 Nov;103(5):841-847.

- (241) Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol* 2002 Mar;57(1):41-49.
- (242) Rooney AG, Carson A, Grant R. Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2011 Jan 5;103(1):61-76.
- (243) Shi C, Lamba N, Zheng LJ, Cote D, Regestein QR, Liu CM, et al. Depression and survival of glioma patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018 Sep;172:8-19.
- (244) Rooney AG, Brown PD, Reijneveld JC, Grant R. Depression in glioma: a primer for clinicians and researchers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 Feb;85(2):230-235.
- (245) Bielecka AM, Obuchowicz E. Antidepressant drugs can modify cytotoxic action of temozolomide. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017 Sep;26(5):10.1111/ecc.12551. Epub 2016 Aug 2.
- (246) Bielecka-Wajdman AM, Lesiak M, Ludyga T, Sieron A, Obuchowicz E. Reversing glioma malignancy: a new look at the role of antidepressant drugs as adjuvant therapy for glioblastoma multiforme. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017 Jun;79(6):1249-1256.
- (247) Salander P, Bergenheim AT, Henriksson R. How was life after treatment of a malignant brain tumour? *Soc Sci Med* 2000 Aug;51(4):589-598.
- (248) Hjortbak B, et al. Udfordringer til rehabilitering i Danmark. Aarhus: Rehabiliteringsforum Danmark; eksp. Marselisborgcentret; 2011.
- (249) Sundhedsstyrelsen. Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft. 2012.
- (250) Sundhedsstyrelsen . Opfølgingsprogram for hjernekræft. 2015.
- (251) Salo J, Niemela A, Joukamaa M, Koivukangas J. Effect of brain tumour laterality on patients' perceived quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Mar;72(3):373-377.
- (252) Koekkoek JA, Postma TJ, Heimans JJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJ. Antiepileptic drug treatment in the end-of-life phase of glioma patients: a feasibility study. *Support Care Cancer* 2016 Apr;24(4):1633-1638.
- (253) Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2012 Jul;64(10):911-918.
- (254) Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J, Yuan Y, Webre C, Pawar TA, et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. *J Neurooncol* 2015 Aug;124(1):87-94.

- (255) Edwin N, Elson P, Ahluwalia M, Khorana A. Venous thromboembolism in patients with glioblastoma: Risk factors and prognostic importance. *JCO* 2015 05/20; 2019/01;33(15):e13027-e13027.
- (256) Senders JT, Snijders TJ, van Essen M, van Bentum GM, Seute T, de Vos FY, et al. Length of Thromboprophylaxis in Patients Operated on for a High-Grade Glioma: A Retrospective Study. *World Neurosurg* 2018 Jul;115:e723-e730.
- (257) Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2012 Sep;14 Suppl 4:iv73-80.
- (258) Kim BR, Chun MH, Han EY, Kim DK. Fatigue assessment and rehabilitation outcomes in patients with brain tumors. *Support Care Cancer* 2012 Apr;20(4):805-812.
- (259) Struik K, Klein M, Heimans JJ, Gielissen MF, Bleijenberg G, Taphoorn MJ, et al. Fatigue in low-grade glioma. *J Neurooncol* 2009 Mar;92(1):73-78.
- (260) Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Doherty L. Medical management of patients with brain tumors. *J Neurooncol* 2006 Dec;80(3):313-332.
- (261) Brown PD, Ballman KV, Rummans TA, Maurer MJ, Sloan JA, Boeve BF, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2006 Feb;76(3):283-291.
- (262) Armstrong TS, Gilbert MR. Practical strategies for management of fatigue and sleep disorders in people with brain tumors. *Neuro Oncol* 2012 Sep;14 Suppl 4:iv65-72.
- (263) Day J, Yust-Katz S, Cachia D, Wefel J, Katz LH, Tremont I, et al. Interventions for the management of fatigue in adults with a primary brain tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Apr 13;4:CD011376.
- (264) Ownsworth T, Chambers S, Damborg E, Casey L, Walker DG, Shum DH. Evaluation of the making sense of brain tumor program: a randomized controlled trial of a home-based psychosocial intervention. *Psychooncology* 2015 May;24(5):540-547.
- (265) Vargo M. Rehabilitation of patients with glioma . *Handbook of clinical neurology* 2016;134:287-304.
- (266) Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012 Apr 10;30(11):1206-1214.
- (267) Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017 Jan 1;177(1):34-42.

(268) Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. Palliat Support Care 2015 Aug;13(4):1079-1085.

(269) Boele FW, Douw L, de Groot M, van Thuijl HF, Cleijne W, Heimans JJ, et al. The effect of modafinil on fatigue, cognitive functioning, and mood in primary brain tumor patients: a multicenter randomized controlled trial. Neuro Oncol 2013 Oct;15(10):1420-1428.

(270) Styrelsen for patientsikkerhed. Vejledning om helbreds krav til kørekort. Available at: <https://stps.dk/da/udgivelser/2017/vejledning-om-helbreds-krav-til-koerekort/~media/9BE267FAC6AE4BE3ABB93FAA6E7C2347.ashx>.

(271) Bekendtgørelse om kørekort . 2017; Available at: <https://www.retsinformation.dk/forms/R0710.aspx?id=192108>.

(272) Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens vejledning, VEJ 9584. 2013 .

(273) Sundhedslovens § 43, stk. 2.

(274) Autorisationslovens §44.

(275) Sundhed.dk. Kørselsforbud. 2018; Available at: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/undersogelser/rehabilitering/koerselsforbud/>.

(276) Davies E, Hopkins A. Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Working Group, Royal College of Physicians. Br J Neurosurg 1997 Aug;11(4):318-330.

(277) Stupp R, Pavlidis N, Jelic S. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma. ; 2005.

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

(279) Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. Neuro Oncol 2015 Sep;17(9):1188-1198.

(280) Poulsen SH, Urup T, Grunnet K, Christensen IJ, Larsen VA, Jensen ML, et al. The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017 Mar;44(3):373-381.

(281) Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, Fink GR, Shah NJ, Coenen HH, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013 Jan;40(1):22-33.

- (282) Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015 Apr;42(5):685-695.
- (283) Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18F)FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 Dec 5.
- (284) Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005 Mar;128(Pt 3):678-687.
- (285) Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus F, Tonn J, et al. Serial O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006 07;33(7):792-800.
- (286) Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL, Seiz M, Schocke M, et al. 18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro Oncol* 2013 Mar;15(3):341-351.
- (287) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 Dec;5(6):649-655.
- (288) Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984 Mar;2(3):187-193.

5. Metode

Dette er sjette udgave af DNOG's retningslinje for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne, som er godkendt af bestyrelsen for DNOG den 21. december 2018.

Retningslinjen er fortrinsvis en adaptation af EANO retningslinjen for gliom, og litteratursøgning og - gennemgang tager udgangspunkt i denne, med tilpasning til danske forhold og konsensus imellem de fire centre der behandler hjernetumorer i Danmark. Denne sjette udgave er desuden tilpasset nyt format som angivet i indledningen.

Litteratursøgning

Primært baseret på litteratur angivet i den europæiske retningslinje – EANO 2017 gliom, ependymom og palliation. Hertil er der lavet ad hoc søgning, samt gjort anvendelse af kendt litteratur (bilag1).

Litteraturgennemgang

Retningslinjen er forfattet af bestyrelsen for DNOG som har gennemgået litteraturen. Repræsentanter fra hvert speciale (Mette Schulz, Charlotte Haslund, Helle Broholm, Emilie Lund Larsen, Mette Hjørringgaard Madsen) har sammen med hver deres faggruppe fra bestyrelsen lavet den primære litteraturgennemgang inden for deres eget område. Formandskabet (René Laursen og Steinbjørn Hansen) har koordineret og revideret færdigt. Retningslinjen er gennemgået og godkendt af bestyrelsen for DNOG.

Formulering af anbefalinger

Primært adapteret fra EANO 2017 retningslinjer. Formuleringer er afvejet i forhold til evidens efter drøftelse i DNOG.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part

Høring og godkendelse

Retningslinjen er i forhold til klinisk praksis og kvalitetsindikatorer løbende diskuteret i DNOG. Baseret på dette har retningslinjegruppen i DNOG lavet litteraturgennemgang og drøftet ændringer med den øvrige bestyrelse. Anbefalingerne er gennemgået og godkendt af DNOG. Retningslinjen har ikke været i høring hos 3. part. Retningslinjen er tilsidst godkendt af DNOG og Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen noteret.

Behov for yderligere forskning

Generelt er prognosen alvorlig for patienter med hjernetumor, hvorfor der især er behov for forskning i nye behandlingsmuligheder, der forbedrer overlevelsen. Patienterne lider ofte under forringelse af arbejdsevne, samt kognitive og sociale færdigheder. Tilsvarende er det et meget ressourcetungt område med betydelige behandlingsudgifter omfattende komplicerede hjerneoperationer, avanceret strålebehandling og dyr medicin; men også betydelige omkostninger til rehabilitering og i andre tilfælde tunge plejkrævende forløb. Samfundsmæssigt er der derfor også gode perspektiver i at holde et stort forskningsmæssigt fokus på disse områder.

Forfattere

Denne retningslinje er forfattet af bestyrelsen for DNOG:

Neurokirurgi

René Laursen*, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Mette Schulz*, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Jane Skjøth-Rasmussen, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

Søren Cortnum, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Onkologi

Charlotte Haslund*, overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Hans Skovgaard Poulsen, overlæge, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
Slavka Lukacova, overlæge, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
Steinbjørn Hansen*, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Patologi

Helle Broholm*, overlæge, Patologiafdelingen Neuro Team, Rigshospitalet
Benedicte Parm Ulhøi, overlæge, Neuropatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
Bjarne Winther Kristensen, overlæge, Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
Marianne Schmidt Ettrup, overlæge, Patologisk Institut, Ålborg Universitetshospital

Neurologi

Emilie Lund Laursen*, overlæge, Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet
Birthe Krogh Rasmussen, overlæge, Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital i Hillerød
Elsebeth B Christiansen, overlæge, Neurologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding
Kåre Eg Severinsen, overlæge, Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Radiologi og nuklearmedicin

Mette Hjerringgaard Madsen*, overlæge, Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
Ian Law, overlæge, Klinik for Klinisk Fysiologisk, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet
Vibeke André Larsen, overlæge, Neuroradiologisk Afdeling, Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet

*Repræsenteret deres faggruppe fra bestyrelsen i udarbejdelse af litteratursøgning og koordinering.
Ingen forfattere har anmeldt interesseinvolvering i forhold til anbefalinger i denne retningslinje.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Med afsæt i retningslinjen er der udarbejdet kliniske kvalitetsindikatorer, der monitoreres i regi af Dansk Neuro-Onkologisk Register (DNOR).

Plan for audit og feedback

Styregruppen for DNOR holder årligt audit, og resultaterne fra DNOR drøftes løbende i bestyrelsen for DNOG.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Primært baseret på litteratur angivet i den europæiske retningslinje EANO 2017 gliom, ependymom og palliation: <https://www.eano.eu/publications/eano-guidelines/>

Hertil er der lavet ad hoc søgning, samt gjort anvendelse af kendt litteratur.

Bilag 2 – Anbefalet MR-skanningsprotokol til primær udredning og opfølgning

MR-skanning af cerebrum standard protokol (279)			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse, max mm	Undersøgelsesområde
T2-vægtet	Sagittalt eller axialt	4	Hele hjernen
T2 FLAIR	Coronalt, axialt eller 3D	4	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksialt eller sagittalt	4	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksialt/koronalt/sagittalt eller 3D	4	Hele hjernen
DWI ^a	Aksialt	4	Hele hjernen
Evt. SWI ^b	Aksialt	4-5	Hele hjernen
Evt. T1-vægtet 3D efter kontrast	Aksialt eller sagittalt, skannet isotropisk	0,5-1,5	Individuelt
Evt. MR-angio-arteriel (TOF) ^c	Aksialt	-	
Evt MR-angio-venøs (fasekontrast) ^c	Aksialt/sagittalt	-	

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

- a) DWI: Der skelnes mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi, celletætte tumorer kan også udvise diffusionsrestriktion.
- b) SWI: susceptibility weighted imaging. (supplement til vurdering af tumorvaskularitet/blødning og vurdering af terapirespons ved behandling med antiangiogene præparater)
- c) Skal dække det relevante område.

MR-skanning af spinalkanal standardprotokol			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse, max mm	Undersøgelsesområde (FOV), cm
T1 efter kontrast	Sagittalt	2-4	30-50
T1 efter kontrast	Aksialt i områder med patologi	4	12-14
Evt. T2	Sagittalt/aksialt	3-4	30-50

Bilag 3 – Indikation for hjerne PET ved gliomer

Følger retningslinjerne fra PET RANO gruppen og EANO gruppen (7):

Præoperativt:

- Differentiering af neoplastisk fra ikke neoplastisk væv.
- Tumorgradering: FET er bedst egnet, når der udføres dynamisk optagelse.
- Tumorafrænsning f.eks. som led i operationsplanlægning: Tumors afgrænsning er vanligvis større end T1 MR efter kontrast, da det infiltrative komponent identificeres mere præcist.
- Påvise optimale biopsisteder- højeste tumorgrad (Hot-spot): Denne indikation er mest egnet til større diffuse tumore med usikker kontrastoplading. Det mest aktive område udvælges evt ved overførelse til neuronavigatoren.
- Neuronavigation: PET kan kombineres med MR som led i operationsplanlægningen.

Postoperativt:

- Prognostisering (280).
- Stråleterapi planlægning: Afgrænsning af resttumor postoperativt
- Evaluering af behandlingsrespons: Påvisning af ændringer i aktivt tumorvæv
 - Skelne respons/pseudorespons (281)
 - Tumorafrænsning f.eks. som led i operationsplanlægning for recidiv:
- Skelne tumor recidiv fra strålefølger:
 - Skelne progression/pseudoprogession (282)

Forslag til PET protokol og beskrivelse (283):PET skanning med ¹⁸F-flouro-ethyl-tyrosin (FET)

- Forberedelse:
 - Faste i 4 timer
 - Injektion af 200 MBq FET, snittykkelse max 3 mm, rekonstruktion med 5 mm Gauss filter.
 - Dynamisk optagelse i 40 min anbefales ved:
 - Primær udredning: Tumor/non-tumor, gradering, biopsi optimering
 - Malign transformation
 - Statisk optagelse i fra 20-40 min efter injektion anbefales ved øvrige indikationer, og sammen med dynamisk optagelse
- Billedbehandling:
 - Fusionering af PET til T1 og T2 vægtet MR
 - Udmåling af maximal aktivitet relative til et kortikal baggrundsareal (B) i kontralaterale raske hemisfære (Tmax/B) og biologisk tumor volumen (BTV) målt som $\text{volume} > 1.6 * B$ for FET og $1.3 * B$ for MET

- Beskrivelse
 - Kort indikation med angivelse af det kliniske spørgsmål, tidligere behandling, og fund fra patologi, MR og PET
 - Beskrivelse af de udførte procedure
 - Tolkning:
 - Identifikation af aktivt tumorvæv
 - Præcis beskrivelse af de patologiske forandringer, deres normaliserede intensitet (Tmax/B) og BTV, samt anatomiske lokalisation i relation på MR
 - Primær udredning: Tmax/B > 1.6 indikerer aktivt tumorvæv (284)
 - Efter behandling:
 - Tmax/B < 2.0 indikerer reaktive forandringer
 - Tmax/B > 2.4 indikerer aktivt tumorvæv (285)
 - Tolkning udføres i relation til sygehistorien og strukturelle forhold
 - Falsk øget optagelse kan ses ved bl.a.: vaskulære anomalier og inflammation: MS, strålefølger, infektion, infarkt (286)
 - Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og -dato, samt evt. ændringer, herunder i Tmax/B og BTV beskrives

Beskrivelsen afsluttes med en konklusion afhængigt af det kliniske spørgsmål, der kort sammenfatter undersøgelsesresultatet. Evt. usikkerhed i tolkningen skal fremgå gerne suppleret med anbefalinger om supplerende undersøgelser i relevante tilfælde.

Bilag 4 – Radiologisk beskrivelse baseret på RANO-kriterier

Standardisering af radiologisk beskrivelse, baseret på de internationale RANO-kriterier (9,10):

- Præcis beskrivelse af patologiske forandringer, herunder forandringernes anatomiske lokalisation og udbredelse.
- Målbare kontrastopladende tumorer udmåles i 2 vinkelrette planer (< 10x10mm).
- Ikke-målbare læsioner beskrives (kontrastopladende tumor <10x10mm, T2 FLAIR læsioner)
- Ved opfølgende MR- skanninger skal man være særlig opmærksom på behandlingsfølger f.eks. pseudoprogression og pseudorespons.
- Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og -tidspunkt samt evt. ændringer beskrives. Man bør ikke kun se på den seneste MR-skanning; men altid evaluere MR-skanningen i forhold til baseline-skanningen.

Billeddiagnostiske definitioner baseret på RANO-kriterierne:

1. Definition af målbare læsioner

- a. Målbare læsioner: Læsioner skal være mindst 10 mm store i begge på hinanden vinkelrette diametre og være synlige på to eller flere aksiale snit. Mindre læsioner regnes for ikke målbare.
- b. Tumor omkring cyster og operationskaviteter
 - i. Cystiske læsioner regnes generelt for ikkemålbare, medmindre der er en nodulær, fokal komponent, der måler ≥ 10 mm.
 - ii. Cyster og operationskaviteter skal ikke måles og ikke indgå i vurderingen af behandlingsrespons.
- c. Multiple læsioner
 - i. Ved multiple læsioner måles som minimum de to største læsioner, og produkterne af de vinkelrette diametre adderes.
 - ii. Da det ofte kan være vanskeligt at måle maligne gliomer præcist, kan man vælge at måle de fem største læsioner, også her adderes produkterne af de vinkelrette diametre.
 - iii. T2-læsioner
 1. Da der findes gliomer, der ikke lader op efter kontrast, enten fordi det er lavgradsgliomer, eller pga. behandling med f.eks. VEGF-hæmmere, bør solide tumorkomponenter, der er uden kontrastopladning, men som kan afgrænses på T2/T2-FLAIR, også beskrives.

2. Definition af ikke-målbare læsioner

- d. Ikke-målbare læsioner er enten læsioner, der kun kan måles i én dimension, læsioner uden veldefinerede grænser eller læsioner med en diameter under 10 mm. T2/FLAIR læsionen defineres altid som en ikke målbar læsion.

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

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

a) Progression hvis et af disse kriterier er tilstede

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

↓ = regression; ↑ = progression.

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

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

	tumor (f.eks. kramper, medikamentelle bivirkninger, behandlingskomplikationer, cerebrovaskulære problemer, infektion m.m.) eller ændringer i steroiddosering.
--	---

KO: Kontrastopladende. a) Ud over fysiologisk erstatning.

Bilag 5 – Performance status (ECOG)

Score	Gradering
0	Fuldt aktiv, i stand til at udføre samme aktiviteter som før sygdommen uden begrænsninger. (~ Karnofsky score 90-100 %)
1	Begrænset ved fysisk anstrengende aktivitet, men oppegående og i stand til at udføre arbejde af let eller stillesiddende art, f.eks. lettere husarbejde, kontorarbejde. (~ Karnofsky score 70-80 %)
2	Oppegående og i stand til at klare sin personlige pleje, men ikke i stand til at udføre arbejdsaktiviteter. Oppe mere end 50 % af sine vågne timer. (~ Karnofsky score 50-60 %)
3	Kun i stand til at klare begrænset personlig pleje, må holde sengen eller sidde i en stol mere end 50 % af sine vågne timer. (~ Karnofsky score 30-40 %)
4	Fuldstændig invalideret. Kan ikke klare nogen personlig pleje. Må konstant holde sengen eller sidde i en stol. (~ Karnofsky score 10-20 %)
5	Død. (Karnofsky score 0 %) (287,288)

Bilag 6 – Patologi diagnoser og WHO gradering

Histologisk diagnose	ICD-O [#]	WHO grad			
		I	II	III	IV
Diffust astrocytære og oligodendrogliale tumorer					
Diffust astrocytom, IDH muteret	94003		•		
Gemistocytisk astrocytom	94113		•		
Diffust astrocytom, IDH vildtype	94003		•		
Diffust astrocytom, NOS	94003		•		
Anaplastisk astrocytom, IDH muteret	94013			•	
Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype	94013			•	
Anaplastisk astrocytom, NOS	94013			•	
Glioblastom, IDH vildtype	94403				•
Giant cell glioblastom	94413				•
Gliosarcom	94423				•
Epitelioidt glioblastom	94403				•
Glioblastom, IDH muteret	94453*				•
Glioblastom, NOS	94403				•
Diffust midlinje gliom, H3K27M muteret	93853*				•
Oligodendrogliom, IDH mut og 1p19q codel	94503		•		
Oligodendrogliom, NOS	94503		•		
Anaplastisk oligodendrogliom, IDH mut og 1p19q codel	94513			•	
Anaplastisk oligodendrogliom, NOS	94513			•	
Oligoastrocytom, NOS	93823		•		
Anaplastisk oligoastrocytom, NOS	93823			•	

Andre astrocytære tumorer					
Pilocytisk astrocytom	94211	•			
Pilomyxoid astrocytom	94253		(•)		
Subependymalt kæmpecelleastrocytom	93841	•			
Pleomorft xanthoastrocytom	94243		•		
Anaplastisk pleomorft xanthoastrocytom	94243			•	
Ependymale tumorer					
Subependymom	93831	•			
Myxopapillært ependymom	93941	•			
Ependymom	93913		•		
Papillært Ependymom	93933		•		
Clear cell Ependymom	93913		•		
Tanycytic Ependymom	93913		•		
Ependymom, RELA fusion positiv	93963*		•	•	
Anaplastisk ependymom	93923			•	
Andre gliomer					
Angiocentric glioma	94311	•			
Kordoidt gliom i 3. ventrikel	94441		•		
Astroblastoma	94303	NA			

*Nye ICD-O koder.

Vær opmærksom på at de danske SNOMED M-koder kan afvige fra ICD-0