

Retningslinjer for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne

DANSK NEURO ONKOLOGISK GRUPPE



www.dnog.dk

Indholdsfortegnelse

1	Forord	5
2	Indledning	6
2.1	Hyppighed	6
2.2	Årsag.....	6
3	Diagnostik	7
3.1	Inden neurokirurgisk behandling.....	9
3.2	Henvisning til neurokirurgisk afdeling.....	9
4	Radiologi	10
4.1	Neuroradiologisk planlægning	10
4.1.1	Hvem skal undersøges	10
4.1.2	Særlige forholdsregler	10
4.1.3	Radiologens rolle	10
4.1.4	Formål med billeddiagnostik	10
4.2	Standardiseret radiologisk beskrivelse	10
4.3	Præoperativ billeddiagnostik	11
4.3.1	MR scanning	11
4.3.2	CT scanning.....	13
4.3.3	Cerebral arteriografi.....	14
4.3.4	Positron-emissionstomografi (PET)	14
4.4	Postoperativ billeddiagnostik	14
4.5	Konklusion	15
4.5.1	Anbefalinger	15
5	Steroidbehandling	19
5.1	Bivirkninger.....	19
5.2	Retningslinjer for glukokortikoidbehandling	20
5.3	Langtidsbehandling	20
5.4	Aftrapning af glukokortikoidbehandling.....	21
5.5	Glukokortikoidbehandling og stråleterapi	21
6	Epilepsi.....	23
6.1	Diagnostik.....	23
6.1.1	Anbefaling	23
6.2	Antiepileptisk behandling.....	23
6.2.1	Anbefaling	24
6.3	Sponering af antiepileptika	24
6.3.1	Anbefaling	24
6.4	Kørekort ved epilepsi	24
6.4.1	Anbefaling	25
7	Kirurgi	27
7.1	Indikationer for operation.....	27
7.2	Værdi af resektion for prognosen	27
7.2.1	Høj-grads gliom	27
7.2.2	Lav-grads gliom.....	28
7.2.3	Anbefaling	28
7.3	Komplikationer til operation	28
7.3.1	Mortalitet	29

7.3.2	Faktorer af betydning for komplikationer	29
7.3.3	Anbefaling	30
7.4	Stillingtagen til operation	30
7.4.1	Anbefaling	31
7.5	Prognose	31
7.6	Valg af kirurgisk metode	31
7.6.1	Anbefaling	32
7.7	Operation ved recidiv	32
7.8	Når operation fravælges	33
7.9	Postoperativt forløb	33
7.9.1	Anbefaling	33
8	Patologi	36
8.1	Neuropatologi	36
8.2	Astrocytom	36
8.3	Oligodendrogliom	37
8.4	Rekommandation	37
8.4.1	Anbefaling	38
9	Strålebehandling	39
9.1	Lav-grads gliom	39
9.1.1	Anbefaling	40
9.2	Høj-grads gliom	40
9.2.1	Anbefaling	41
9.3	Ependymom	41
9.3.1	Lav-grads ependymom	41
9.3.2	Anaplastisk ependymom	41
9.3.3	Anbefaling	41
9.4	Bivirkninger til strålebehandling	41
10	Kemoterapi	45
10.1	Primær kemoterapi	45
10.1.1	Glioblastoma Multiforme	45
10.1.2	Anaplastisk oligodendrogliom	46
10.1.3	Anbefaling	46
10.2	Kemoterapi ved Progression	46
10.2.1	Høj-grads gliom	46
10.2.2	Lav-grads gliom	47
10.2.3	Ependymom	47
10.2.4	Eksperimentel behandling	47
10.2.5	Anbefaling	47
11	Rehabilitering	50
11.1.1	Anbefaling	50
11.2	Kognitive forstyrrelser, depression og træthed	50
11.2.1	Anbefaling	51
11.3	Kørekort og rejseforsikringer	51
11.3.1	Anbefaling	51
12	Kontrolforløb	53
13	APPENDIX – Forkortelser	56
14	APPENDIX – Genetiske forandringer	57
15	APPENDIX – Histologisk diagnoseliste og WHO gradering	58
16	APPENDIX – Performance Status	59

17	APPENDIX – Macdonald responskriterier	60
18	APPENDIX – Metformin og jodholdig røntgenkontrast	61
18.1	Baggrund	61
18.2	Vurdering	61
19	APPENDIX – Lav-grads gliomer PROGNOSE	63
20	APPENDIX – Planlægning af strålebehandling	64
20.1	Generelt for strålebehandling af CNS tumorer	64
20.1.1	Baggrund	64
20.1.2	Definitioner ifølge ICRU 62	64
20.1.3	Generelle retningslinjer for targetdefinition	64
20.1.4	Dosisplanlægning	66
20.1.5	Steroid	66
20.1.6	Antiemetika	66
20.2	Strålebehandling af de enkelte tumortyper	67
20.2.1	Astrocytom, oligodendrogliom, oligo-astrocytom, WHO grad II	67
20.2.2	Ponsgliomer	68
20.2.3	Astrocytom, oligodendrogliom, oligo-astrocytom, WHO grad III	69
20.2.4	Glioblastom, WHO grad IV	70
20.2.5	Palliativ strålebehandling, astrocytom, alle typer	71
20.2.6	Ependymom, grad II	72
20.2.7	Ependymom, grad III	73
20.2.8	Ependymom med spinal involvering	74
21	APPENDIX – DNOG (Dansk Neuro Onkologisk Gruppe)	76

1 Forord

Dette er første udgave af nationale multidisciplinære retningslinjer for behandling af primære hjernetumorer hos voksne. Dansk Neuro Onkologisk Gruppe (DNOG) har forestået arbejdet med at redigere retningslinjerne. Igennem årene har de forskellige specialer udarbejdet retningslinjer for deres fagområde vedrørende hjernetumorer. Dette arbejde har været båret af flere ildsjæle igennem årene; men dette er første gang at man har formået at binde dem sammen på tværs af specialerne, hvilket er blevet en realitet efter dannelsen af DNOG for få år siden.

Tidligere oplæg har haft en vis forankring i de tilhørende videnskabelige selskaber. Således oplæg om 'Neuropatologi' fra Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi, oplæg om 'Neuroradiologi' fra Dansk Radiologisk Selskab, oplæg om 'Strålebehandling af voksne patienter med cerebrale tumorer' og 'Primære hjernetumorer hos voksne' fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, oplæg om 'Kirurgisk behandling af intrakranielle gliomer hos voksne' fra Dansk Neurokirurgisk Selskab.

De enkelte faggruppers retningslinjer har i den nuværende proces været anvendt som oplæg til en sammenskrivning af en fælles retningslinje. DNOG's forretningsudvalg har fungeret som redaktionsgruppe. Det har fra starten været hensigten at være tro mod de oprindelige faglige oplæg og arbejdet blev påbegyndt i forventning om at man forholdsvis enkelt kunne sammensætte de forskellige fagområders indlæg. Imidlertid har det vist sig nødvendigt at foretage nogle prioriteringer, der forbedrede sammenhængen og læsbarheden. Således har det været nødvendigt at forkorte nogle områder og andre steder at tilføje nye afsnit. Omvendt skal det understreges at det nuværende arbejde ikke bar frugt uden det arbejde faggrupperne og ildsjæle inden for de enkelte fagområder igennem tiderne har lagt for dagen. Disse personer takkes derfor mange gange for deres indsats. Samtidig hermed er det vores håb at de samme personer vil tage godt imod vores fælles nye retningslinjer, og at de vil fortsætte deres bidrag med højt profilerede faglige indlæg, der fremover koordineres igennem DNOG med fastholdelse af national konsensus på tværs af specialerne.

Det er vores forventning at retningslinjerne jævnligt bliver opdaterede. Ligesom det forventes at man regionalt koordinerer sine retningslinjer med de nationale. Denne dynamiske proces forventes koordineret igennem DNOG, der altid har bred faglig og regional repræsentation, med forankring i de videnskabelige selskaber. Forslaget er at de enkelte faggrupper i bestyrelsen løbende udarbejder en ny version af det afsnit de repræsenterer. Ligeledes at der inden for en overskuelig fremtid vil kunne udarbejdes retningslinjer for de øvrige CNS tumorer. Disse bidrag, såvel som forslag fra andre interesserede, tilsendes DNOG's forretningsudvalg, der vil forestå redaktionsarbejdet.

DNOG's forretningsudvalg, 11.juni 2008

2 Indledning

Disse retningslinjer omhandler diagnostik og behandling af voksne patienter med intrakranielle gliomer. De intrakranielle gliomer er omfattet af følgende diagnosekoder: 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).

Histopatologisk findes der mange forskellige tumortyper, som traditionelt har været inddelt i benigne og maligne tumorer. Det er en dårlig inddeling, som det fremgår af nedenstående. I disse retningslinjer vil tumorer derfor blive omtalt som henholdsvis lav-grads (WHO grad 1 og 2) og høj-grads (WHO grad 3 og 4). Udtrykket 'benign' er misvisende, da forskellen væsentligst drejer sig om væksthastighed og selv lav-grads tumorerne vokser med en vis hastighed, og kan sjældent eller aldrig helbredes og degenererer ofte til høj-grads tumorer.

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

Jævnfør ovenstående bliver alle grader af tumorer anmeldt til Cancerregistret, og det er relevant at alle disse tumorer bør være omfattet af gældende garantier om kræftbehandling.

2.1 Hyppighed

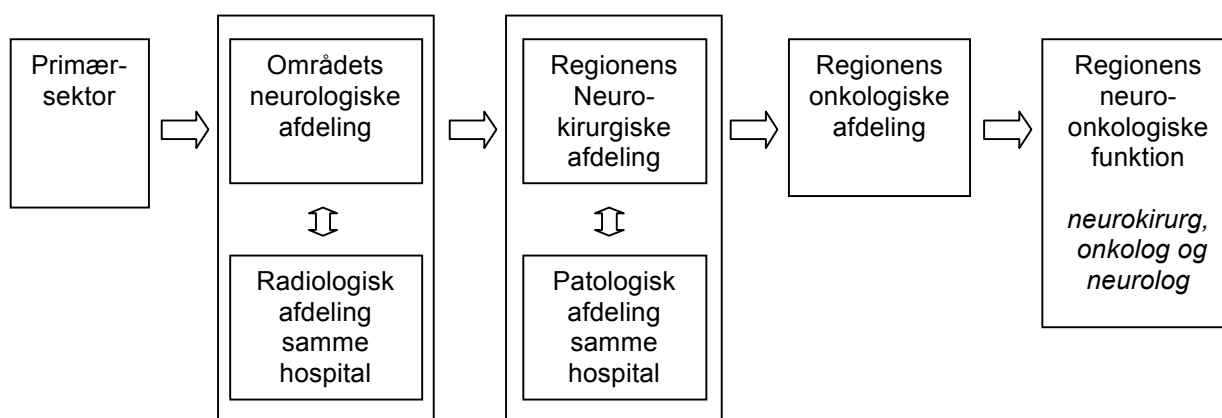
Ifølge Cancerregistret blev der i 2003 nydiagnosticeret knap 1000 patienter med tumorer i hjerne, hinder og nerver i Danmark, heraf skønnes 5-600 at være gliomer. De øvrige primære tumorer omfatter meningiomer (15-20 %), medulloblastomer (1-2 %), schwannomer (6-8 %), hypofyseadenomer (6-8 %) og andre (8-10 %).

Ifølge Sundhedsstyrelsen blev der i 2004 foretaget ca. 1400 hjernetumor operationer i Danmark, i dette tal er der også inkluderet tumorer hos børn, samt metastaser.

2.2 Årsag

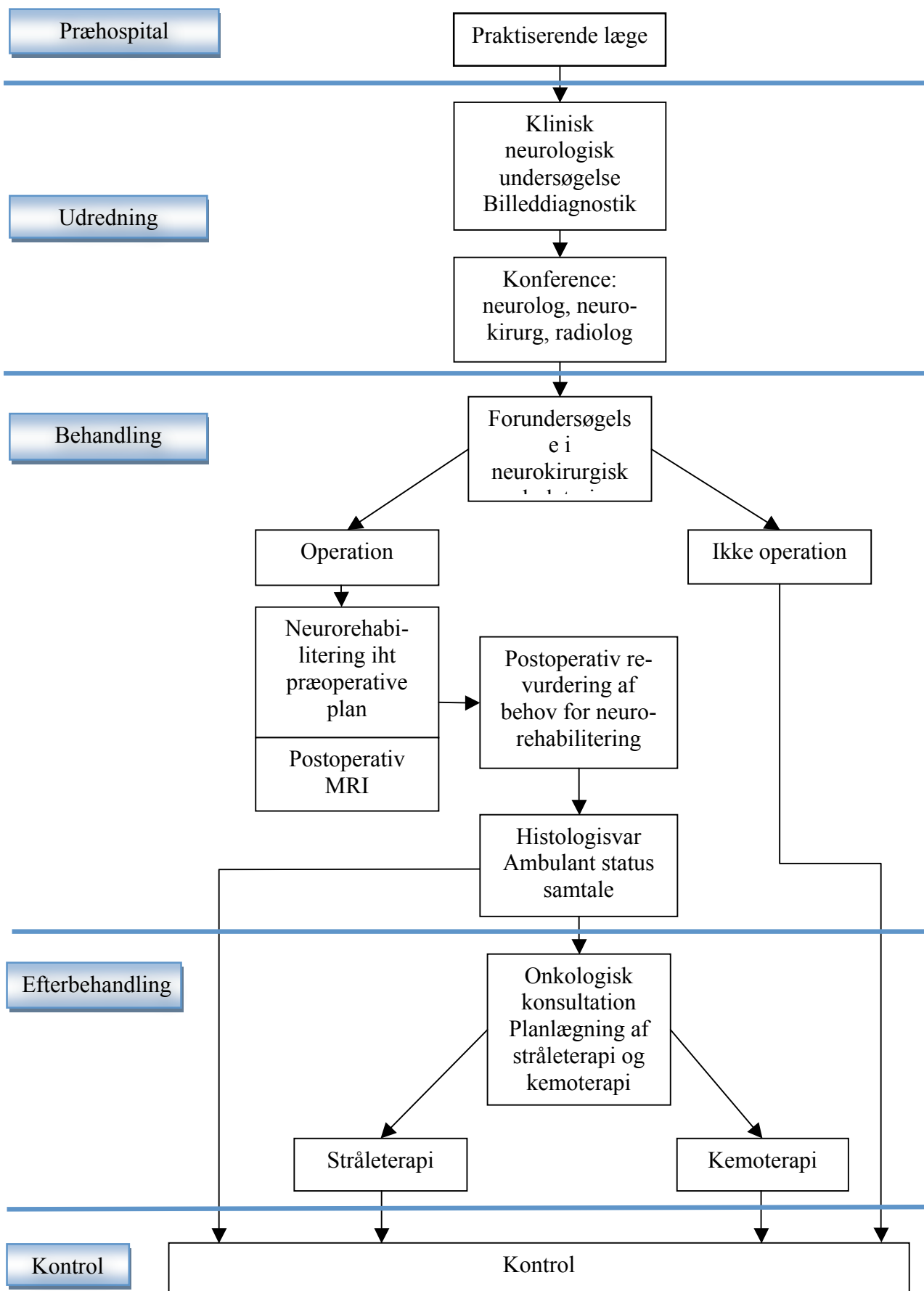
Årsagen til kræft i hjernen er ukendt. Der findes arvelige sygdomme, hvor forekomsten er stor, bl.a. patienter med von Hippel-Lindaus sygdom og med von Recklinghausens sygdom. Der er også påvist sammenhæng imellem strålebehandling og senere udvikling af meningeomer.

3 Diagnostik



De sundhedsfaglige elementer

- Primær udredning (egen læge, praktiserende speciallæge samt andre hospitalsafdelinger)
 - Klinisk vurdering
 - Evt. resultat af CT-/MR scanning udført på anden indikation
 - Information af patient og pårørende
- Områdets neurologiske afdeling (udredning)
 - Klinisk vurdering
 - Billeddiagnostik
 - Information af patient og pårørende
- Regionens neurokirurgiske afdeling (udredning og primær behandling)
 - Klinisk vurdering
 - Evt. supplerende parakliniske undersøgelser
 - Operationsindikation
 - Operation
 - Postoperativ MR scanning
 - Histologisk undersøgelse
 - Information af patient og pårørende
- Regionens onkologiske afdeling (efterbehandling)
 - Klinisk vurdering
 - Evt. supplerende parakliniske undersøgelser
 - Indikation for strålebehandling og kemoterapi
 - Planlægning af strålebehandling (terapiscanning)
 - Strålebehandling / Kemoterapi
 - Information af patient og pårørende
- Regionens neuro-onkologiske funktion (*neurologi, neurokirurgi, onkologi*)
 - Fælles retningslinjer for opfølgning
 - Fælles retningslinjer ved recidiv eller progression
 - Central eller decentral organisering
 - Neurorehabilitering
 - Koordinering med palliative teams og primærsektor



3.1 Inden neurokirurgisk behandling

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

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

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

Ved klinisk mistanke om tumor cerebri bør der snarest udføres MR scanning af cerebrum. Såfremt MR ikke er gennemførlig må der i stedet laves CT scanning. Denne udredning kan i de fleste tilfælde foregå ambulant i samarbejde med områdets neurologiske afdeling.

Ofte er de kliniske overvejelser indledningsvist mere generelle og patienten udredes måske via praktiserende speciallæge eller måske en medicinsk afdeling og først når svar på en CT- eller MR scanning (udført på en anden indikation) foreligger konkretiseres mistanken.

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

3.2 Henvisning til neurokirurgisk afdeling

I nogle tilfælde vil der være indikation for akut overflytning til neurokirurgisk afdeling, eksempelvis:

- Dalende bevidsthedsplan
- Hastigt progredierende symptomer
- Symptomer på forhøjet intrakranielt tryk

Samt subakut overflytning ved følgende fund uden markante kliniske symptomer:

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

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

4 Radiologi

4.1 Neuroradiologisk planlægning

4.1.1 Hvem skal undersøges

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

4.1.2 Særlige forholdsregler

De billediagnostiske afdelinger bør sikre, at patienterne er velinformerede om den planlagte undersøgelse, helst skriftligt i forbindelse med indkaldelsen. Heri beskrives den planlagte undersøgelse og den forventede varighed. Endvidere bør patienten oplyses om hvornår og til hvem den radiologiske beskrivelse sendes. Det bør også oplyses, at der evt. skal indgives kontraststof i en blodåre, hvorfor patienten bedes oplyse om evt. behandlingskrævende astma/allergi og diabetes mellitus. Patienter behøver ikke at faste eller tørste før CT eller MR scanning, uanset om der skal gives i.v. kontrast eller ej.

Patienter med nedsat nyrefunktion bør ikke gives jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2003). Hos patienter med diabetes mellitus samt patienter med nedsat nyrefunktion, bør der altid foreligge en aktuell s-creatinin. Patienter i behandling med metformin (Orabet®, Glucophag®) og med forhøjet s-creatinin risikerer at udvikle laktatacidose, hvis de udsættes for jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2005). Nye undersøgelser viser, at det også kan være forbundet med risiko at benytte gadoliniumholdige kontraststoffer til disse patienter, da der kan udvikles systemisk nefrogen fibrose (Thomsen 2007).

4.1.3 Radiologens rolle

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

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

4.1.4 Formål med billeddiagnostik

- Påvisning af tumor
- Tumorlokalisering
- Tumorkarakteristik
- Tumorumfang
- Neuronavigation
- Påvise optimale biopsisteder
 - Højeste tumorgrad
 - Undgå elokvente områder
 - Undgå nekrotiske og cystiske områder

4.2 Standardiseret radiologisk beskrivelse

Den gode radiologiske beskrivelse består af følgende komponenter:

- *Indikation*

- Kort anamnese, kliniske oplysninger, evt. tumorgradering, tidligere relevante undersøgelser til sammenligning såfremt oplysningerne ikke er umiddelbart tilgængelige i RIS (Røntgen Informations System).
- *Teknik*
 - Anvendt teknik som CT eller MR uden og/eller med kontrast, ultralyd, digital subtraktions angiografi.
- *Radiologisk beskrivelse*
 - Præcis beskrivelse af de patologiske forandringer, deres anatomiske lokalisation og størrelse (tumor målt i to ortogonale planer), gerne med angivelse af snitnummer. Indvækst i omkringliggende strukturer samt spredning til meninges og ekstrakranielle strukturer skal fremgå. Det samme gælder evt. komplikationer som hydrocephalus, midtlinjeforskydning samt forholdene omkring de basale cisterner.
 - Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og –tidspunkt samt evt. ændringer beskrives.
 - Beskrivelsen afsluttes med en radiologisk diagnose eller en konklusion, der kort sammenfatter undersøgelsesresultatet. Evt. usikkerhed i tolkningen skal fremgå, gerne suppleret med anbefalinger om supplerende undersøgelser i relevante tilfælde.

4.3 Præoperativ billeddiagnostik

Generelt vil det være hensigtsmæssigt at vælge den billeddiagnostiske metode, der giver den nødvendige information, således at dobbeltundersøgelser i videst muligt omfang undgås.

4.3.1 MR scanning

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

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

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

Kontrastdosering ved MR scanning

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

4.3.1.1 Standard MR protokol

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

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

Anbefalet MR protokol

MR cerebrum standard protokol			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse	Us.område
T2-vægtet	Sagittal	5-6 mm	Hele hjernen
T2 FLAIR*	Aksial/coronal	5-6 mm	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksial	5-6 mm	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksial/coronal/sagittal	5-6 mm	Hele hjernen
DWI (diffusions vægtet sekvens) ***	Aksial	5-6 mm	Hele hjernen
Evt. T1 3D efter kontrast	Aksial	0.5-1.5 mm	Individuelt
Evt. MR-angio arteriel (TOF) **	Aksial	-	
Evt MR-angio venøs (fase-kontrast) **	Aksial/sagittal	-	

*) FLAIR: fluid attenuated inversion recovery. **) skal dække det relevante område. ***) skelne mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi.

Udover standardprotokollen vil der være behov for specielle protokoller ved sellære og parasellære processer samt processer i den cerebellopontine vinkel.

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

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

MR spinalkanal standard protokol			
Sekvens	Snitplan	Snittykkelse	Us.område (FOV)
T1 før og efter kontrast	Sagittal	2-4 mm	30-50 cm
T1 før og efter kontrast	Aksialt i områder med patologi	4-5 mm	12-14 cm
Evt. T2	Sagittal/aksial	4-5 mm	30-50 cm

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

4.3.1.2 Avanceret MR teknik

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

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

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

DTI (diffusion tensor imaging) er en MR undersøgelse, der registrerer vands foretrukne diffusionsretning, som påvirkes af nervebanerne. Undersøgelsen er derfor en kortlægning af nervebanerne og kan derved give informationer om vigtige områders relation til tumor (Taloz 2007, Shinoura 2005). Den anvendes ikke rutinemæssigt.

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

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

MR spektroskopi Det er især protonspektroskopi, der anvendes klinisk. Spektra i gliomer adskiller sig markant fra normalt hjernevæv. De vigtigste markører er N-acetyl-aspartat (NAA), cholin, creatin og laktat. NAA er en neuronmarkør, og NAA- peaken er reduceret gliomer, da der ikke er normale neuroner i gliomer. Cholin-peaken vil være større p.g.a. øget membran turnover, også laktat niveauet er øget i gliomer, da der er en betydelig hypoxi p.g.a. ændringer i den normale glucosemetabolisme. (Price 2007, Sibtain 2007, Hollingworth 2006).

4.3.2 CT scanning

CT scanning benyttes ofte som den primære undersøgelsesmetode, da den er let tilgængelig, der er få kontraindikationer, og ventetiden på undersøgelse er acceptabel. Ulemperne er mindre sensitivitet end MR scanning. Desuden er metoden strålebelastende, hvilket skal tages i betragtning, da mange patienter vil indgå i et langvarigt kontrolforløb med gentagne scanninger. Dette er af særlig betydning hos børn og unge.

CT scanning kan påvise de fleste kontrastopladende og mange ikke-opladende tumorer. Forkalkede processer og ossøse forandringer påvises bedst med CT. CT scanning skal udføres før og efter intravenøs kontrastindgift ved den primære udredning.

Kontrastdosering ved CT scanning

Der er ingen randomiserede studier, der viser den optimale dosering. Internationale erfaringer har vist, at en dosis på ca. 30 g jod (f.eks. 100 ml kontrast med en koncentration på 300 mg jod/ml) giver en rimelig sikkerhed for at påvise processer med brudt blod-hjernebarrieren. Ved større doser øges sensitiviteten noget, mens lavere dosering medfører en lavere sensitivitet (Sighvatsson 1998). Der

anvendes i dag udelukkende non-ioniske kontraststoffer, der har en osmolalitet på 3-800 mosm/l. Kontrasten gives som en intravenøs bolus.

4.3.3 Cerebral arteriografi

Digital subtraktions angiografi (DSA) benyttes sjældent i den præoperative udredning, da CT- og MR-angiografi kan besvare de fleste spørgsmål om blodforsyning til en tumor samt relationer mellem tumor og kar (Lemort 2007).

DSA med præoperativ embolisering af tumorkar kan i visse situationer lette et kirurgisk indgreb (Choi 2000, Morris 1999).

4.3.4 Positron-emissionstomografi (PET)

PET vinder indpas i udredning og vurdering af tumorer hos mennesker. PET med 18-fluorodeoxyglukose (FDG) måler glukoseforbruget i hjernen. Generelt har gliomer af lav grad hypometaboliske områder sammenlignet med normal hjernebark. Tilsvarende har gliomer af høj grad hypermetaboliske områder. Områder med stråleinduceret nekrose er typisk hypometaboliske målt med FDG og hyperintense ved MRI. FDG-PET kan derfor lette differentieringen mellem gliomer af høj og lav grad og tumornekrose (Chen 2007, Padma 2003, Belohlavek 2002). Benyttes MR og FDG-PET sammen ved follow-up, kan den diagnostiske værdi øges, idet PET bedre kan skelne mellem tumorrecidiv og følger efter behandling, som begge lader op efter kontrastindgift på MR.

Der kan også anvendes aminosyrer som PET tracer, hvoraf ^{11}C -methionin er den bedst undersøgte; Det kan være fordelagtigt at anvende methionin, da der er høj optagelse i tumorvæv og lav optagelse i normalt hjernevæv (Chen 2007).

I lighed med fMRI, kan $[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$ -PET påvise funktionelle områder i hjernen. Patienterne foretager veldefinerede sproglige og motoriske opgaver eller stimuleres sensorisk for at kortlægge den ønskede funktion. Kombineret med patientens præoperative MRI, kan undersøgelsen vise vigtige områder i relation til tumor (Reinges 2004).

4.4 Postoperativ billeddiagnostik

Follow-up scanninger bør udføres med de samme sekvenser og snitplaner som de foregående scanninger. En T2 FLAIR sekvens kan med fordel indgå i protokollen (Essig 2001).

- 1) *Tidlig postoperativ MR scanning (indenfor 72 timer)*
 - a. kvalitetskontrol med hensyn til
 - i. graden af tumorfjernelse (Albert 1994, Maurer 2000)
 - ii. eventuelle postoperative komplikationer
 - b. Som udgangspunkt for senere kontrol.
 - c. Planlægning af eventuel adjuverende behandling.
- 2) *Langtidsopfølgning*
 - a. Follow-up foretages bedst med MR (Stupp 2005)
 - b. Scanningsintervallerne tilrettelægges efter klinik og tumortype

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

WHO-kriterierne anbefales:

<i>WHO kriterier - definitioner på objektivt respons</i>	
Komplet respons	Ingen synlig sygdom
Delvis respons	50 % eller større reduktion i total tumorbyrde (enkel/multiple læsioner) målt i en eller flere dimensioner
Ingen ændring	50 % reduktion eller 25 % progression ikke påvist
Progression	25 % eller større progression af kendt tumor eller tilkomst af nye læsioner

Reporting results of cancer treatment (Miller 1981).

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

4.5 Konklusion

Præoperativ udredning af primære hjernetumorer

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

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

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

4.5.1 Anbefalinger

- MR scanning med kontrast anbefales til alle patienter med primære hjernetumorer. Der bør som minimum foreligge T1, T1 med kontrast, T2 og FLAIR. T1 vægtede sekvenser efter kontrastindgift skal foreligge i aksial, koronal og sagittal plan af hensyn til den anatomiske udbredning og operationsplanlægningen. Dette kan opnås med en T1-vægtet 3D-sekvens med rekonstruktioner. Den primære undersøgelse kan med fordel inkludere en serie, der er kompatibel med den lokale neurokirurgiske og onkologiske afdelings navigationssystem. Hos børn med tumor i fossa posterior bør den primære MR scanning suppleres med undersøgelse af spinalkanalen.
- Såfremt CT vælges som primær undersøgelse bør den udføres med bedst mulig teknik og altid før og efter indgift af intravenøs kontrast. Ved mindste usikkerhed skal der suppleres med MR scanning.
- Hos patienter med lav-grads gliomer, som skønnes at være beliggende i elokvente områder, vil der være tid til mere omfattende undersøgelser som funktionel billedundersøgelse (fMRI, PET).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Steroidbehandling

Glucocorticoider (GC) reducerer hjerneødem forårsaget af tumor, hvilket er dokumenteret i talrige undersøgelser siden slutningen 1950'erne. Patienter, som har fokale neurologiske symptomer (Andersen 1993, Kaal 2004) oplever effekt af GC i løbet af 24-48 timer, og nogle gange allerede efter 6 timer. Effekten kan være dramatisk, idet fx. svære pareser i nogle tilfælde reduceres markant; ændring fra paralysen til let "styringsbesvær" er ikke sjælden. Den kliniske effekt er mest udtalt overfor hovedpine, almen utilpashed og pareser, og i mindre grad sensibilitets- og synsforstyrrelser. Patienter, som ikke oplever fokalneurologisk bedring efter GC-behandling, har oftest tumorer, som vokser ind i betydende ("elokvent") cerebralt område med funktionel destruktion til følge, frem for reversible symptomer forårsaget af hjerneødem. Der synes altså kun at være fokalneurologisk effekt af GC på symptomer forårsaget af hjerneødem. GC har derfor kun en ringe plads i den præoperative behandling af lav-grads gliom, hvor hjerneødem kun ses i mindre grad eller slet ikke. GC-behandling bør dog anvendes, såfremt der er udtalte kliniske og/eller radiologiske tegn til stærkt forhøjet ICP, idet GC kan reducere ICP via andre mekanismer. Den umiddelbare kliniske effekt skyldes formentlig GC-inducerede ændringer i peritumoralt blood flow i kombination med metaboliske ændringer, men er endnu ikke præcist afklaret. Der foreligger ingen dokumentation for at foretrække et GC-præparat frem for et andet, hvad angår klinisk neurologisk effekt. Den mineralokortikoide effekt bør imidlertid undgås, hvorfor methylprednisolon eller dexamethason almindeligvis foretrækkes. Der anvendes initialt doser på 75(-125) mg methylprednisolon (100-150 mg prednisolon) eller ækvipotente doser af andre præparater, og efter operationen kan dosis ofte reduceres eller behandlingen kan helt aftrappes. Det fremgår af ovenstående, at GC-behandlingen, såfremt en ICP-reduktion ønskes, bør påbegyndes nogle dage inden en operation. Det antages almindeligvis, at postoperativt hjerneødem forebygges eller reduceres af GC, men der foreligger ingen videnskabelig dokumentation for dette ved forsøg udført på mennesker.

5.1 Bivirkninger

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

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

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

5.2 Retningslinjer for glukokortikoidbehandling

1. Patienten informeres om formålet med behandlingen, forventede virkninger og mulige bivirkninger. Princippet for al behandling med glukokortikoid er at opnå og vedligeholde en tilfredsstillende klinisk effekt ved brug af den lavest mulige dosis i den kortest mulige tid.
2. Behandlingen påbegyndes med en dosis sv.t. 75(-125) mg methylprednisolon (100-150 mg prednisolon) eller ækvipotente doser af andet steroid, jvf. Lægemiddelkataloget. Behandlingen kan fordeles på en eller to daglige doser. Ved bevidsthedspåvirkning, truende incarceration gives behandlingen intravenøst som bolusinjektion.
3. Der kræves minimum tre dages præoperativ behandling før signifikant ICP-reduktion finder sted.
4. Efter ekstensiv tumorresektion og hos patienter med begrænset hjerneødem, bør steroidbehandlingen aftrappes inden for 2-3 uger med dosisreduktion på 50 % hver 4. dag (F.eks. ændring til følgende dosisniveau af prednisolon hver 4.dag: 100 mg - 50 mg - 37,5 mg - 25 mg - 12,5 mg - 5 mg - 0 mg). Ved større tumorrest og/eller ødem tilstræbes langsommere aftrapning for at undgå en hurtig klinisk forværring, eventuelt med dosisreduktion på 25 % pr. uge eller 10 – 5 mg prednisolon hver 4. dag eller ugentligt (F.eks. ændring til følgende dosisniveau af prednisolon hver 7.dag: 100 mg - 50 mg - 37,5 mg - 25 mg - 20 mg - 15 mg - 10 mg - 5 mg - 0 mg).

5.3 Langtidsbehandling

Med forbedring af såvel de kirurgiske resultater som onkologiske behandlingsmuligheder vil overlevelse for patienter med maligne gliomer forbedres, og dermed kan patienter have behov for længerevarende steroidbehandling. Langtidsbehandling defineres som 5 mg methylprednisolon dagligt i mere end 3 måneder. Hos sådanne patienter bør man være særlig opmærksom på bivirkninger. Alle skal sikres adækvat tilskud af calcium og D-vitamin. Ved risikofaktorer (postmenopause, høj alder,

dosis og varighed af steroidbehandling) bør medikamentel profylakse anbefales, særligt ved lav knoglemineraldensitet (BMD). Det anbefalede stoffer er bisfosfonater og vitamin D3 + calcium. Se Lægemiddelkataloget.

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

5.4 Aftrapning af glukokortikoidbehandling

Aftrapning kan medføre 3 typer symptomer:

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

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

5.5 Glukokortikoidbehandling og stråleterapi

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

Profylaktisk steroidbehandling under lokaliseret cerebral strålebehandling tilrådes ikke. Hvis der tilkommer symptomer under strålebehandlingen tydende på intrakranielt forhøjet tryk (hovedpine, synsproblemer, kvalme, opkastninger, udtalt træthed mv.) startes steroidbehandling vurderet ud fra den kliniske situation, f.eks. 40 mg methylprednisolon (50 mg prednisolon) eller ækvipotente doser af andet steroid dagligt i 2-3 dage; herefter reduktion til 20 mg methylprednisolon (25 mg prednisolon) dagligt, hvis tilstanden tillader.

I forbindelse med hypofraktioneret palliativ bestråling skal der dog altid gives kortvarig højdosis steroid behandling, sv.t. 75(-125) mg methylprednisolon (100-150 mg prednisolon) eller ækvipotente doser af andet steroid, jvf. Lægemiddelkataloget med en aftrapning efter ophør af strålebehandling (f.eks. med dosisreduktion på 50 % hver 4. dag).

Hvis patienten har måttet anvende steroid i mere end 14 dage bør aftrapning gennemføres mere individuelt over f.eks. 3-4 uger eller længere afhængigt af maksimaldosis og klinik. Hvis en patient i aftrapningsforløbet oplever tiltagende hovedpine, synsforstyrrelser, meget forlænget søvnperioder etc. bør dosis af prednisolon øges til det niveau, hvor patienten sidst var uden de pågældende symptomer.

I sjældne tilfælde ved svære symptomer på forhøjet intrakranielt tryk kan overvejes en øgning af dosis op til f.eks. 240 mg methylprednisolon (300 mg prednisolon) eller ækvipotente doser af andet steroid, jvf. Lægemiddelkataloget. Effekten af enhver dosisøgning bør ses inden for maksimalt 3 dage. Er der ikke effekt inden 3 dage kan dosis reduceres uden aftrapning til det foregående niveau.

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

Hildebrand J. Management of peritumoral edema. Guideline-Discussion. EANO 2003.

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

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

6 Epilepsi

Der er få og ikke umiddelbart sammenlignelige epidemiologiske undersøgelser. Der er ingen randomiserede kontrollerede undersøgelser af epilepsibehandlingen ved gliomer. Vores baggrundsviden og anbefalinger er derfor hovedsagligt baseret på Referenceprogrammet for epilepsi, der blev offentliggjort i maj 2005 (Referenceprogram 2005).

Epilepsi er defineret ved mindst 2 uprovokerede anfald med mere end 24 timers interval. De epileptiske anfaldsfænomener repræsenterer en abnorm og samtidig elektrisk impulsudsendelse i større eller mindre grupper af neuroner i hjernen. Det tumorgenererede anfald er partielt/fokalt med varierende tendens til sekundær generalisering (Alving 2004). De patofysiologiske mekanismer er ikke kendt i detaljer. Anfaldet menes forårsaget af et komplekst samspil mellem strukturelle, biokemiske og histologiske mekanismer i og omkring tumorprocessen (Schaller2003, Schaller 2005).

Mellem 30 % og 60 % af patienterne med hjernetumor debuterer med epileptiske anfald. Ca. 2,5 % fandtes hos Raymond Sawaya et al. at udvikle epileptiske anfald som komplikation til tumoroperationen (Raymond 1998). Hos yderligere ca. 20 % udvikles epilepsi senere i sygdomsforløbet. Incidensen er størst for de langsomt voksende subkortikalt beliggende gliomer, hvilket sandsynligvis skyldes, at den langsomme vækst konsoliderer det epileptogene fokus. I et retrospektivt review over patienter med nydiagnosticeret hjernetumor fandtes størst risiko for udvikling af epilepsi ved de parietalt beliggende tumorer (80 %), med aftagende hyppighed temporalt (74 %), frontalt (62 %) og occipitalt (0 %) (Lynam 2007).

6.1 Diagnostik

Diagnosen stilles på basis af anamnestiske oplysninger, der skal indeholde en nøje beskrivelse af anfaldene og omstændighederne omkring anfaldene. Hvis de anamnestiske oplysninger er inkonklusive suppleres med EEG. Undertiden er diagnosen vanskelig og kræver gentagne EEG undersøgelser. (Referenceprogram 2005, Glantz 2007). Anfaldsklassifikationen følger de forslag, der foreligger fra International League Against Epilepsy (ILAE) vedrørende klassifikation og terminologi. Opmærksomheden henledes på at ILAE's forslag ikke indeholder diagnostiske kriterier (ILAE 1989, Alving 2004).

6.1.1 Anbefaling

- Der anbefales detaljeret anfaldsbeskrivelse eventuelt ved brug af checkliste, der især kan være anvendelig ved mistanke om pseudoanfald.
- Der anbefales EEG, hvis der er tvivl om diagnosen.
- Der anbefales døgnovervågning eventuelt suppleret med videooptagelse, hvis de anamnestiske oplysninger og EEG er inkonklusive.

6.2 Antiepileptisk behandling

Der er ikke evidens for at starte profylaktisk behandling før der har været minimum et anfald (Glantz 2007, Sirven 2004). Antiepileptisk behandling er principielt ikke indiceret før tidligst efter andet epilepsianfald. Behandling må ikke desto mindre anbefales ved vidnefast første gangs epileptisk anfald med sekundær generalisering og scanningsverificeret subkortikalt beliggende tumor på baggrund af den

stærkt øgede risiko for fornyede anfald. (Casino 1990, Hildebrand 2004, Hildebrand 2005, AAN 2000, Van Bremen 2005). Mellem 60 % og 70 % kan forventes at opnå fuld anfaldskontrol efter start på antiepileptisk behandling (Vecht 2006).

Efter iværksat antiepileptisk behandling ses hyppigst recidiv ved komplekse partielle anfald og ved de subkortikalt beliggende lav-grads gliomer. Ved korrekt diagnose og manglende effekt af de tre første relevante antiepileptika, gennemprøvet til bivirkningsgrænsen, er sandsynligheden for at opnå anfaldsfrihed ved medicinsk behandling lille. Det epileptiske fokus fjernes undertiden i forbindelse med tumoroperation.

Valget af antiepilepticum til den enkelte patient afgøres af epilepsitype, bivirkningsprofil og interaktioner med øvrige medicin under særligt hensyn til eventuel behandling med kemoterapi. Det må tilrådes at de enzyminducerende præparater fravælges, dels for at undgå utilsigtede interaktioner, dels for at modvirke øget metabolisme af D – vitamin (Christensen 2004, Vecht 2003).

6.2.1 Anbefaling

- Der anbefales antiepileptisk behandling senest efter 2. epileptiske anfald.
- Som førstevalgspræparat anbefales ét af følgende præparater: carbamazepin, clobazam, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramat og valproat. (nævnt i alfabetisk rækkefølge).
- Ved manglende anfaldskontrol på monoterapi anbefales tillægsbehandling med carbamazepin, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, tiagabin, topiramat, valproat eller vigabatrin. (nævnt i alfabetisk rækkefølge).

6.3 *Seponering af antiepileptika*

Beslutningen om at seponere antiepileptika efter en periode med anfaldsfrihed bør ske ud fra en vurdering af risikoen for anfaldsrecidiv og de mulige følger af anfaldsrecidiv og altid efter information og drøftelse med patient og familie. De prædiktive risikofaktorer er ikke undersøgt systematisk. Hvis der har været mere end 1 anfald, bør man tidligst overveje at seponere den antiepileptiske medicin efter en periode på 3 år uden anfald. Seponering bør foregå over mindst 3 til 6 måneder med tæt klinisk kontrol ved en speciallæge i neurologi.

6.3.1 Anbefaling

- Seponering af den antiepileptika bør overvejes efter minimum 3 års fuld anfaldskontrol.
- Udtrapning af antiepileptika bør foregå over mindst 3 til 6 måneder under tæt kontrol på en neurologisk specialafdeling.

6.4 *Kørekort ved epilepsi*

Ved nydiagnosticeret epilepsi kræves generelt 12 måneders anfaldsfri periode før privat bilkørsel kan genoptages. Ved anfald hos patienter med kendt og behandlet epilepsi kræves generelt 3 måneders anfaldsfri periode inden privat bilkørsel må genoptages.

Alle spørgsmål vedrørende kørselsforbud i forbindelse med kørsel med lastbil, bus og alle former for erhvervskørsel bør forelægges politiet (via det lokale motorkontor)

Kørselsforbud i forbindelse med betydelige kognitive og/eller fysiske deficits bør vurderes af politiet (via det lokale motorkontor). (Sundhedsstyrelsen 2007).

6.4.1 Anbefaling

- Det anbefales at følge Sundhedsstyrelsens vejledning om neurologiske sygdomme og kørekort.

AAN: Report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Neurology 2000; 54: 1886 – 1893.

Alving J, Christian Pilebæk Hansen. Epilepsierne: Klassifikation og basale mekanismer. Statusartikel. Ugeskr Læger 2004; 166(44): 3909-3912

Casino GD. Epilepsy and Brain Tumors: Implications for Treatment. Epilepsia Volume 31, Issue s3, S37-S44, September 1990.

Christensen J. Antiepileptisk behandling af voksne med epilepsi. Ugeskr Læger 2004; 166(44): 212-215.

Glantz MJ, BF Cole, PA Forsyth, LD Recht, PY Wen, MC Chamberlain, SA Grossmann, JG Cairncross. Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (An evidence-based review). Report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2007; 69: 1996-2007.

Hildebrand J. Management of epileptic seizures. Current opinion in Oncology, Volume 16(4), July 2004, pp 314-317.

Hildebrand J, Cristel Lecaille, Joëlle Perennes, Jean-Yves Delattre. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. Neurology 2005; 65: 212 – 215.

ILAE: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy : Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia, 30(4): 389-399, 1989.

Lynam LM, Mark K. Lyons, Joseph F. Drazkowski, Joseph FI Sirven, Katherine H. Noe, Richard S. Zimmermann, James A. Wilkens. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: A Retrospective review. Clinical Neurology and Neurosurgery. Volume 109, Issue 7, September 2007, Pages 634 – 638.

Raymond S, Hammoud Maarouf, Schoppa Derek, Hess Kenneth, Wu Shu Z., Shi Wei-Ming, Wildrick David. Neurosurgical Outcomes in a Modern Series of 400 Craniotomies for Treatment of Parenchymal Tumors. Neurosurgery, Volume 42(5). May 1998. 1044-1055.

Referenceprogram for epilepsi udarbejdet af arbejdsgruppe nedsat af Sfr. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Maj 2005.

Schaller B, Stephan J. Rüegg. Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology 2. and its Implications for Treatment Revisited. Epilepsia, 44(9): 1223-1232, 2003.

Schaller B. Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005; 111: 75-83.

Sirven JI, Dean M. Wingerchuk, Joseph F. Drazkowski, Mark L. Lyons, Richard S. Zimmermann. Seizure Prophylaxis in Patients with Brain Tumors: A Metaanalysis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1489-1494.

Sundhedsstyrelsens vejledning nr 10335 om neurologiske sygdomme og kørekort af 30. november 2007.

Van Bremen MSM and Charles J. Veitch. Optimal seizure management in brain tumor patients. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Volume 5, Number 3 / May, 2005.

Veitch CJ, Wagner GL, Wilms EB. Treating Seizures in Patients with Brain Tumors: Drug Interactions between Antiepileptic and Chemotherapeutic Agents. *Seminars in Oncology*, Volume 30, Issue 6 Suppl. 19, December 2003, 49-52.

Veitch CJ and Melanie SM van Bremen. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006; 67: S10-S13.

7 Kirurgi

7.1 Indikationer for operation

Der er flere forhold der er af betydning når man skal tage stilling om en operation skal foretages. To væsentlige forhold er dels hvilken betydning graden af radikalitet har for prognosen og dels hvor stor risikoen for komplikationer er.

7.2 Værdi af resektion for prognosen

Hos patienter der diagnosticeres med en primær hjernetumor strækker de kirurgiske behandlingsmuligheder sig fra udtagning af en biopsi til partiel resektion eller komplet fjernelse af tumor. Kun yderst få typer af primære hjernetumorer er så velafgrænsede i forhold til det omgivende hjernevæv, at komplet resektion af tumor er muligt. Med betegnelsen makroradikal resektion, tilkendegiver kirurgen, at alt synligt tumorvæv er fjernet, velvidende at dette ikke er det samme som at al tumorvæv er fjernet. Der er ikke nogen entydig definition af makroradikal resektion. Ved den visuelle inspektion er der ingen faste kriterier for at skelne mellem tumorvæv og normalt hjernevæv. Ved billeddiagnostiske undersøgelser er der mange muligheder for definition af tumorgrænsen, såvel afhængigt af hvilken type billeddiagnostisk undersøgelse der anvendes, som af hvorledes grænsen defineres. Mest anvendt er formentlig det kontrastopladende område på T1-vægtede billeder efter kontrast og det hyperintense område på T2-vægtede billeder.

7.2.1 Høj-grads gliom

Der er publiceret et enkelt mindre randomiseret kontrolleret studie vedrørende resektion versus biopsi af høj-grads gliomer hos ældre (Vuorinen 2003). Studiet omfattede 30 patienter over 65 år med en Karnofsky score over 70. Studiet har nogle svagheder, men om end det er små forskelle, er der forskelle der vejer til fordel for resektionsgruppen. Studiet kan ikke betragtes som klasse I evidens og der findes således kun klasse II-IV evidens på området. At der er en positiv effekt for overlevelses varigheden ved mere radikal kirurgi understøttes af en række ikke randomiserede studier af såvel prospektiv som retrospektiv karakter.

Et enkelt andet studium skal nævnes: Laws et al (Lawa 2001) publicerede i 2003 data vedrørende 560 patienter med grad III eller IV tumorer fra det Nordamerikanske "The glioma outcome project" der blev startet i 1997 med prospektiv indsamling af data om patienter opereret for høj-grads gliomer, ved 52 neurokirurgiske afdelinger. Der blev i dette studie ikke rutinemæssigt anvendt postoperativ billeddiagnostisk resektionskontrol, men studiet er interessant fordi det reflekterer daglig praksis, hvor der blev anvendt en simpel inddeling i biopsi eller resektion. Når de tog højde for patienternes alder, KPS, uni- vs. multifokal tumor, kemoterapi og stråleterapi så var der signifikant længere overlevelse for både grad III (87 versus 52 uger) og grad IV tumorer (45 versus 21 uger) ved resektion end ved biopsi. De ovenfor refererede studier har primært været fokuseret på overlevelsestid som målparameter, forhåbentlig vil de kommende år bringe studier som også fokuserer på funktionsniveau og livskvalitet i restlevetiden. Der foreligger et Cochrane review som vurderede evidensen for effekten af biopsi versus resektion i 2000 (Grant 2000). Disse forfattere identificerede det samme randomiserede studie som er nævnt ovenfor (Vuorinen 2003). I Cochrane reviewet blev det konkluderet at der ikke er endegyldig evidens for bedste kirurgisk behandling. Endeligt skal det bemærkes at der i de seneste år er offentliggjort arbejder, hvor man har søgt at øge radikaliteten ved operation med anvendelse af en markør (5-aminolævolin syre) som indgives præoperativt og hvor tumor under operationen kan ses i mikroskop med blå lys. Her fandt man at man bedømt ved postoperativ MR kunne fjerne 65 % af

tumorerne, når markør blev anvendt mod kun 36 % når patienterne blev opereret konventionelt. Der var også en signifikant forskel på 6 måneders progressionsfri periode (41 versus 21 %), men studiet var ikke designet til at vurdere overlevelsen (Stummer 2006).

7.2.2 Lav-grads gliom

Lav-grads gliomer er en heterogen gruppe som udgør ca. 10-15 % af primære hjernetumorer hos voksne. I det følgende fokuseres på evidens for betydningen af resektionsgrad for overlevelses varighed. Studier om pilocytiske astrocytomer er ikke medtaget i denne analyse, da det for denne tumortype er alment accepteret at makroradikal resektion oftest fører til helbredelse.

En interessant bias risiko i studier der undersøger effekten af resektion versus biopsi på overlevelse ved lav-grads gliomer, er den diagnostiske usikkerhed ved biopsi. Da lav-grads gliomer er heterogene tumorer, er sandsynligheden for at en given tumor klassificeres som en høj-grads tumor større hvis der er foretaget resektion end hvis der blot er foretaget biopsi (Ribon 2003). Der er således en større risiko for, at der i en gruppe af patienter med en biopsi diagnosen "lav-grads gliom" findes patienter med høj-grads gliom end i en gruppe af patienter der har fået diagnosen stillet ved resektion.

Når evidensen gøres op må det konkluderes, at der samlet er tale om evidens styrke III. Som konkluderet af Laws (Laws 2001) og Keles (Keles 2001) må det antages at makroradikal resektion medfører længere overlevelse end mindre aggressiv kirurgi. Ydermere er en væsentlig årsag til død hos patienter med initial lav-grads gliomer, progression til høj-grads gliomer. Denne progression til høj-grads gliomer må antages at blive reduceret når antallet af tumorceller reduceres. Det skal dog bemærkes at mange astrocytomer er så dårligt afgrænsede (diffuse) så at resektion ikke er mulig.

Da evidensen for effekt af maksimal kirurgisk resektion ikke er så stærk som for de maligne gliomer, kan det nogen gange være korrekt at vælge en afventende strategi hvor patienten følges med MR scanninger indtil klinisk eller billeddiagnostisk progression.

7.2.3 Anbefaling

- **Anbefalinger i relation til resektion af HGG**
Ved høj-grads tumorer *anbefales* så vidt muligt makroskopisk radikal fjernelse, som iflg. visse undersøgelser skulle kunne lade sig gennemføre i ca. 35 % af tilfældene.
- **Anbefalinger i relation til resektion af LGG**
Ved lav-grads tumorer *anbefales* så vidt muligt makroskopisk radikal fjernelse. På grund af disse tumors natur er dette langt sjældnere muligt at gennemføre end ved høj-grads tumorer, hvorfor mindre radikal operation eller afventende strategi i nogle tilfælde er det bedste valg.

7.3 Komplikationer til operation

Selv om der findes et stort antal artikler, som omhandler resultaterne af operationer for hjernetumorer, er der meget få, som fokuserer på de postoperative komplikationer. Sawaya og medarbejdere (Sawaya 1998) har i et arbejde undersøgt komplikationer hos 400 patienter opereret med kraniotomi for primære eller sekundære hjernetumorer. Risikoen for komplikationer var 32 %, heraf 13 % såkaldte "major". Risikoen for komplikationer var mindst hos unge patienter (<40 år) i god klinisk status og med en tumor beliggende i et ikke-elokvent område og størst hos en ældre patient i dårlig status og med en tumor i et elokvent område. Følgende forhold, som vedrører tumor, var ikke medtaget i undersøgelsen, men anbefales vurderet ved stillingtagen til operationsindikationen (Rosenblum 1999). Der er ikke

dokumentation for deres betydning, men faktorerne må antages at have betydning for sværhedsgraden af en operation: Tilstedeværelse af masseeffekt, tumors beliggenhed: overfladisk/dyb, elokvent/ikke-elokvent, størrelse, vaskularisering, sammensætning (solid/cystisk), multiplicitet.

Komplikationer i forbindelse med operation for hjernetumor hos voksne		
Neurologiske	Regionale	Systemiske
• Motorisk eller sensoriske udfald • Afasi/dysfasi • Synsfeltsudfald	• Kramper • Hydrocephalus • Hæmatom • Pneumoencephalus • Sår/knogle infektion • Meningitis • Absces • Liquor fistel	• Venetrombose • Lungeemboli • Pneumoni • Urinvejsinfektion • Sepsis • Myokardieinfarkt • Gastrointestinal blødning

Neurologiske var de, der medførte neurologiske udfald. *Regionale*, som var relateret til det kirurgiske felt/sår, men som ikke direkte førte til neurologiske udfald. I Sawaya et al's arbejde var hyppigheden af postoperative hæmatomer meget lav (1,5 %) (angives normalt til 1,4 - 4,7 %) Endvidere blev de delt i *minor*, dvs. ikke livstruende, som ikke forlængede hospitalsopholdet og som forsvandt efter få op til 30 dage efter operationen og *major*. Med hensyn til detaljer henvises til artiklen, men følgende hyppigheder sås af de tre kategorier af komplikationer.

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

7.3.1 Mortalitet

Dødeligheden inden 30 dage angives til 1,8-3,8 % (Cowan 2003). Der foreligger ikke tilsvarende opgørelser på patienter opereret i Danmark.

7.3.2 Faktorer af betydning for komplikationer

Flere amerikanske undersøgelser (Cowan 2003, Barker 2005) viser en sammenhæng mellem antal operationer såvel per afdeling som per kirurg og mortaliteten, hvor der fandtes en forskel på en faktor 3 mellem lavt (1-6 operationer/år) og meget højt volumen (>21); forhold, der muligvis ikke er relevante for danske forhold. De fleste arbejder viser en sammenhæng mellem (høj) alder, (dårlig) klinisk tilstand (såkaldt "performance") og øget hyppighed af komplikationer (Sawaya 1998, Cowan 2003, Field 2001). De neurologiske komplikationer opstår hyppigst pga. 1) direkte skade på hjernevæv, 2) hjerneødem, 3) skade på blodkar eller 4) hæmatomdannelse.

7.3.3 Anbefaling

- Alle patienter, som skal opereres for høj-grads tumor eller hvor præoperativ billeddiagnostik har vist mere end beskedent ødem/masseeffekt bør sættes i behandling med steroid præoperativt; hvis givet peroralt da minimum to dage før op. Anbefalet dosis 75 mg Prednisolon dgl. (eller andet præparat i ekvivalente doser)
- Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika, givet ved indledningen af operationen. Der anvendes forskellige regimer i Danmark, f.eks. Cefuroxim 1½ gram eller Dicloxacillin 1 gram intravenøst, i begge tilfælde gentaget, hvis operationen varer mere end tre timer.
- Alle patienter bør have tromboseprofylakse med støttestrømpe begyndende på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som påbegyndes 24 timer efter operation. Begge dele gives indtil patienten er mobiliseret.
- Så vidt muligt bør NSAID behandling, især ASA ophøre syv dage før operationen. Kan genoptages dagen efter operationen i de fleste tilfælde.
- Så vidt muligt bør infektioner uden for CNS være saneret.

7.4 Stillingtagen til operation

Når lægen vurderer operationsindikationen skal man overveje:

1. Hvad opnås ved operationen? (Hvad er det forventede resultat?)
2. Hvad er risici/mulige komplikationer ved operationen?
3. Hvad ønsker patienten og/eller dennes pårørende?

Man kan opstille følgende indikationer for en operation (Modificeret efter Rosenblum), (Rosenblum 1990):

1. Opnå en diagnose
2. Forlænge overlevelsen
3. Lindring af fokale symptomer, herunder epilepsi
4. Lindring af forhøjet intrakranielt tryk
5. Udsættelse af udvikling eller forværring af symptomer
6. Bedre mulighederne for ikke-kirurgisk behandling

Den diagnostiske indikation baserer sig på det faktum at flere undersøgelser viser at den præoperative diagnose ikke er korrekt i min. 10 % af tilfældene (Friedman 1989) hvilket hænger sammen med at den præoperative billeddiagnostik naturligvis ikke er 100 % sikker (Julia-Sapé 2006). Man kan således risikere at overse en ikke-neoplastisk eller for den sags skyld en anden/uventet neoplastisk og helbredelig sygdom. Den symptomlindrende effekt af en operation ses eksempelvis ved en bevidsthedssvækket patient, som bedres efter fjernelse af en stor tumor, men er i øvrigt bedst belyst, når det drejer sig om effekten på epileptiske anfald, som kan være dramatisk, især hvis man i forbindelse med operationen anvender neurofysiologisk diagnostik (Duffau 2002).

Den endelige stilling tages ved at veje fordele og ulemper mod hinanden og dertil medindtage patientens ønsker, hvorfor det i sidste ende altid vil være en individuel vurdering. Man kan ikke opstille klare retningslinjer for, hvornår der er indikation for en operation, udover en meget generel betragtning

om at en primær hjernetumor anbefales opereret, hvis det skønnes at kunne gennemføres med en acceptabel risiko. Alt andet lige vil man normalt prøve at fjerne hele tumoren hvis den ligger overfladisk (lobær), mens man ved dybere liggende tumorer oftest må nøjes med partiel resektion eller biopsi. I mangel på hårde data kommer kirurgens holdning naturligvis til at spille en betydelig rolle (Kosteljanetz & Madsen, personlig meddelelse)

7.4.1 Anbefaling

Hos alle patienter med en tumorsuspekt intrakraniell proces bør som minimum en diagnostisk operation overvejes.

7.5 Prognose

Følgende faktorer er fundet at være af prognostisk værdi af betydning ved gliomer (Lamborn 2004, Pignatti 2002):

- Histologi (WHO grad, histologiske undertyper) og genetiske subtyper
- Alder
- Klinisk status (såkaldt "performance")
- Tumors størrelse og udbredning
- Radikalitet ved operation
- Ventetid til efterbehandling (høj-grads gliomer)

7.6 Valg af kirurgisk metode

I princippet kan man foretage forskellige former for operationer:

- Biopsi
 - Stereotaktisk (rammebaseret), oftest via et mindre borhul
 - Åben evt. vejledt af neuronavigation eller ultralyd ex via borhul eller udvidet borhul
 - Åben biopsi via kraniotomi
- Tumorsektion
 - Kraniotomi med fjernelse af tumor (såkaldt makrototal, subtotal (skønnet > 90 % fjernet) eller partiel fjernelse).

Hvilken af ovennævnte metoder, der vælges afhænger først og fremmest af tumors beliggenhed og størrelse. Groft sagt vil man oftest foretage biopsi på en dybt beliggende tumor og operativ fjernelse via kraniotomi af en mere overfladisk beliggende tumor. En simpel biopsi kan dog være risikabel, hvis den spatielle kompensation er ved at være opbrugt og hvor selv et mindre ødem eller en mindre blødning kan være skæbnesvangert. Dette er tilfældet, hvis der er betydeligt ødem og/eller masseeffekt (overskydning).

Operationer for primære hjernetumorer udgør et bredt spektrum fra hvad man kunne kalde en "simpel" kraniotomi herunder biopsi til operationer, som kræver højteknologisk udstyr i varierende grader. Operation planlægges på basis af præoperative scanninger (se tidligere), i sjældne tilfælde suppleret med andre parakliniske undersøgelser (f.eks. neurofysiologisk), samt naturligvis de kliniske fund. Der er en tendens til at der i stigende grad anvendes tekniske hjælpemidler først og fremmest i form af intraoperativ monitorering og der er ved at akkumuleres dokumentation for at operationsresultaterne kan forbedres ved f.eks. intraoperativ MR (Wirtz 2000). Der kan ikke opstilles klare retningslinjer for hvornår man skal anvende neuronavigation, men der bør altid anvendes én eller anden form for

neuronavigation, medmindre der er tale om en tumor med en klar lokalisation pga. dens beliggenhed i nærheden af kendte og nemt identificerbare anatomiske kendemærker. Det afhænger naturligvis også af operatørens erfaring. Alt andet lige må man dog formode at nøjagtigt kendskab til tumors beliggenhed og udbredning øger sikkerheden ved operationen og det kan ikke understreges nok at en grundig præoperativ planlægning er vigtig.

7.6.1 Anbefaling

- **Anbefalinger i relation til kirurgisk metode**

Ved en ”simpel” kirurgisk fjernelse af en malign hjernetumor (f.eks. glioblastom) beliggende i en hjernehemisfære anbefales:

- Hovedfixation med egnet hovedholder
- Neuronavigation: I sin simpleste form intraoperativ ultralydsundersøgelse
- Fjernelse af tumor med ultralydsaspirator (ex. Selector™ eller CUSA™)
- Mikroskop
- Intraoperativ mulighed for vævsdiagnostik (frysemikroskopi)

7.7 Operation ved recidiv

Recidiv betyder i denne sammenhæng vækst af en tumor som tidligere er fjernet helt eller delvist. Ved recidiv bør muligheden for reoperation altid overvejes.

For høj-grads tumorer gælder at der er endnu færre arbejder, som omhandler operation ved recidiv end ved den tidligere ubehandlede tumor (Ammirati 1987, Barker 1998). Indikationen for operation ved recidiv er i det væsentligste som ved primæroperationen. Der er dog særlige forhold ved recidiv:

- At muligheden for igen at anvende strålebehandling næsten altid er udelukket
- At patientens tilstand ofte er præget af langvarig sygdom
- At patientens tilstand ofte er præget af den behandling han/hun har gennemgået (hudatrofi efter strålebehandling, penier efter kemoterapi)
- Herunder eventuelle bivirkninger af langvarig steroidbehandling

Disse faktorer skal naturligvis tages med i vurderingen. En væsentlig forskel kan være at den primære sygdom oftest er diagnosticeret på baggrund af symptomer, som har ført til scanning, mens der ved recidiv kan være tale om en rutine kontrol scanning, som viser recidiv på et tidspunkt hvor patienten endnu ikke har udviklet (flere) symptomer (Galanis 2000). Man skal dog være opmærksom på at strålefølger og tumorrecidiv / tumorprogression kan være vanskelige at skelne billeddiagnostisk. Der er således ikke enighed om, hvorvidt operation skal foretages ved påvist asymptomatisk recidiv. Med etableringen af neuroonkologiske teams, hvor patienter følges med kontrolscanninger efter behandling vil denne situation imidlertid opstå hyppigere i fremtiden. Udover forholdene nævnt under primæroperationen har følgende forhold betydning ved vurderingen af indikationen for reoperation:

- Intervallet mellem primære operation og recidiv. Ved kort interval mellem resektion og betydende recidiv bør formålet med /og værdien af fornyet resektion overvejes nøje.
- Livskvaliteten i dette tidsrum
- Er tumor veldefineret på CT- eller MR scanning, hvilket er en forudsætning for kirurgisk fjernelse?

Ved lav-grads tumorer bør det altid tages i betragtning at recidiv kan være forbundet med malign degeneration af tumor og det bør derfor overvejes om der skal foretages supplerende undersøgelser

(PET skanning og/eller biopsi) for at sikre diagnosen, da der jo vil være forskel på behandlingen om det er en lav- eller en høj-grads tumor.

7.8 Når operation fravælges

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

- Der er ikke tale om en *umiddelbart* helbeds-, endsige livstruende sygdom
- Tumor er ofte lokaliseret i et område, hvor der er stor risiko for at en operation vil føre til neurologiske udfald, som patienten skal leve med i mange år
- Risikoen for neurologiske udfald er formentlig større ved operation af lav-grads tumorer, da de indeholder større mængder fungerende hjernevæv

7.9 Postoperativt forløb

Det umiddelbare (< 24 timer) postoperative forløb foregår, for langt de fleste patienters vedkommende på en intensiv afdeling eller et opvågnings afsnit. Her følges patienten tæt af med observation af BT, puls, O2-saturation, bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Score) og neurologisk status.

De fleste komplikationer (hæmatom, ødem, etc.) som udvikler sig i det postoperative forløb medfører et fald i patientens bevidsthedsniveau og en ændring/forværring af den neurologiske status. Der findes talrige retrospektive opgørelser som har set på udvikling af både symptom og ikke-symptom givende hæmatomer, efter stereotaktiske biopsier (Field 2001, Favre 2002). Incidensen af symptomgivende hæmatomer angives til nogle få procent og anbefalingen generelt er at man, såfremt patienten er velbefindende 6 timer efter operationen, kan udskrive patienten fra intensiv afdeling/opvågnings afsnit. Der findes færre studier der har set på incidensen af postoperative hæmatomer ved kraniotomier. I et studie hvor man analyserede 2305 patienter som fik foretaget intrakranielle indgreb over en 4 årig periode, fandt man 50 patienter som udviklede hæmatomer. De fleste patienter udviklede symptomer indenfor 6 timer og der var en klar overvægt af akutte indgreb i gruppen. Klinisk forværring blev defineret som et fald på 2 eller mere på GCS med eller uden neurologiske udfald. De fundne resultater har vist at det er sikkerhedsmæssigt forsvarligt at udflytte patienter til stationært sengeafsnit såfremt de 6 timer efter elektive supratentorielle kraniotomier er velbefindende (Taylor 1995).

Tidlig postoperativ MR scanning (dvs. < 72 timer efter operation) anbefales udført på alle patienter. (se afsnit om neuroradiologi)

7.9.1 Anbefaling

- Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion skal finde sted i mindst seks timer på dertil indrettet afsnit.
- Såkaldt tidlig postoperativ MR scanning (dvs. < 72 timer efter operationen) bør foretages hos alle pt. opereret for intrakraniel tumor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wirtz CR, Kanuth M, Stauber A, Bonsanto MM, Sartor K, Kunze S, Troniier VM. Clinical evaluation and follow-up results for intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. Neurosurgery 2000;46:1112-22

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Taylor, W.A.; Thomas, N.W.; Wellings, J.A.; Bell, B.A. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg.* 82:48-50; 1995

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

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

8 Patologi

8.1 Neuropatologi

Primære hjernetumorer klassificeres histologisk og graderes efter WHO kriterier (Louis 2007), hvor graderingen er en indikator for tumors biologiske opførsel – prognose. Gliomer inddeles i lav-grads gliomer – WHO grad I og II, og høj-grads, maligne gliomer – WHO grad III og IV.

Tumurvæv undersøges og klassificeres makroskopisk og mikroskopisk af en speciallæge i patologisk anatomi.

Tumurvævet kan være i form af:

A: Stereotaktiske biopsier

B: Åbne biopsier

C: Tumor resektater

Under hovedparten af operationerne stilles en diagnose ved frysesnitundersøgelse. Vævet nedfryses i flydende kvælstof / isopentan og indstøbes i Tissue Tek. Der skæres frysesnit, som farves med hæmatoxylin-eosin og evt. van Gieson. På frysesnittene stilles en foreløbig diagnose, der er vejledende for det videre kirurgiske indgreb. Efter afgivelse af svar bevares det frosne væv så vidt muligt nedfrosset.

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

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

På gliomer udføres rutinemæssigt immunhistokemisk undersøgelse for GFAP, EGF-receptoren, ekspression af p53, Mib-1 og MAP-2. 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 af gliomer.

8.2 Astrocytom

Mutation af tumor suppressor genet TP53 (lokaliseret på kromosom 17p13.1) er en tidlig og karakteristisk genetisk forandring i lav-grads astrocytomer (> 60 %).

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

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

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

Det primære glioblastom opstår uden forudgående kendt gliom og er karakteriseret ved mutation eller amplifikation af tyrosin kinase receptoren epidermal growth factor receptor (EGFR) (ca. 40 %) og med varianten EGFRvIII muteret i 20-50 % af de EGFR amplificerede GBM. EGFR amplifikation er sjælden i sekundære GBM (ca. 8 %), og hos patienter yngre end 35 år (Ohgaki 2004).

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

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

Derimod er epigenetiske forandringer med promotor methylering af DNA-repair genet 06-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT) forbundet med forbedret prognose ved at øge følsomheden for kemoterapi. MGMT promotor methylering er hyppig i GBM (45-75 %) (Bello 2004) og i denne gruppe er der fundet øget overlevelse ved temozolomid behandling (Hegi 2005).

8.3 Oligodendrogliom

Oligodendrogliomer er karakteriseret ved konkomitant tab af kromosomarm 1p og 19q (LOH1p/19q) i op til 80 % af grad II og ca. 60 % af grad III oligodendrogliomer. Oftest er der tab af hele kromosomarmen på basis af en ubalanceret translokation t(1;19) (q10;p10). Hyppigheden af 1p/19q forandringerne er afhængig af tumorlokalisationen, hyppigst i frontallapperne. I modsætning til astrocytære tumorer er kromosom 17p og TP53 mutationer sjældne og forekommer ikke sammen med LOH 1p/19q. Epigenetiske forandringer med MGMT promotor methylering er hyppig i tumorer med LOH 1p/19q.

I oligodendrogliomer grad II med LOH 1p/19q findes en overlevelse på over 10 år (Ohgaki 2005) tydende på, at disse tumorer er specielt langsomt voksende. I de anaplastiske oligodendrogliomer, WHO grad III er LOH 1p/19q forbundet med øget følsomhed for kemoterapi og øget progressions fri overlevelse (Van den Bent 2006, Cairncross 2006), og undersøgelse for LOH 1p/19q giver således prognostisk og prædiktiv information.

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

8.4 Rekommandation

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

1: Primært sikres patienten, at der er væv tilgængeligt ved recidiv af sygdom, eller hvis ny og bedre behandling kræver fornyet analyse.

2: Vævet er en vigtig forskningsressource. Vævets art og egnethed vurderes igen af patolog, når det anvendes i videnskabelige undersøgelser. I behandlingsprotokoller kombineres patoanatomisk og klinisk forskning gennem det væv, som findes på patologiafdelingerne med de data, som findes i de kliniske databaser.

3: Der er stor interesse fra den bioteknologiske industri for væv. Uden humant væv kan der vanskeligt udvikles nye diagnostica eller terapeutica.

8.4.1 Anbefaling

- At der sikres både frosset og paraffinindstøbt væv og blod til immunhistokemi, in situ hybridisering og molekylær biologi.
- Diagnostiske undersøgelser: WHO klassifikation, GFAP, MAP-2, p53, EGFR, Mib-1
- Prognostiske undersøgelser: LOH 1p/19q
- Prædiktive undersøgelser: MGMT promoter methylering

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

Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SL, Puc J, Miliarensis C et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast and prostata cancer. Science 1997; 275: 1943-47

Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schuler D et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. Cancer Res. 2004; 64: 6892-6899

Bello MJ, Alonso ME, Aminosos C, Anselmo NP, Arjona D, Gonzales-Gomez P, Lopez-Marin I, de Campos JM et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. Mutat Res 2004; 554: 23-32

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamid in glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 997-1003

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

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

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

9 Strålebehandling

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

9.1 Lav-grads gliom

Rationalet for strålebehandling er blevet undersøgt i flere studier. Disse har vist, at der er indikation for strålebehandling, men at udsættelse af den postoperative strålebehandling til der er tumor progression ikke synes at forværre overlevelsen (Karim 2002; Van Den Bent 2005; Hanzely 2003). Selv om overlevelsen er den samme i den primært strålebehandlede gruppe sammenlignet med den senere strålebehandlede gruppe er der forbedret tumorkontrol ved at give tidlig strålebehandling; men det er ikke afklaret hvilken betydning den tidlige strålebehandling har for livskvaliteten. Forudsat at patienten har stabil sygdom, og der kan gennemføres en sikker opfølgning, anbefales det at afvente med strålebehandling indtil progression.

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

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

Der anbefales at patienter, som er histologisk diagnosticeret med lav-grads gliom, henvises til postoperativ strålebehandling, såfremt de har resttumor som medfører symptomer, som ikke kan håndteres medicinsk eller hvis de har progredierende ikke-operabel tumor. Såfremt patienten er nyopereret skal der foreligge MR scanning, der bør være udført senest 3 dage postoperativt. Denne anvendes til planlægning af ekstern konform fraktioneret strålebehandling ved fusion af billedmateriale under dosisplanlægningen. Tumorumfakten identificeres ved det hyperintense område på den T2 vægtede MR og/eller kontrastopladning på T1-vægtet MR scanning. Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorfakten. Det kliniske targetvolumen defineres ved at tillægge yderligere 1 cm til. Ved planlægningen tages der yderligere højde for den individuelle setup-margin for patienten ved den enkelte lineære accelerator. Der anbefales at strålebehandling gennemføres som konform behandling med 45 Gy over 25 behandlinger med 5 ugentlige behandlinger. For patienter med høj alder i ringe performance status, kan der overvejes hypofraktioneret konform strålebehandling med 34 Gy over 10 fraktioner eller 30 Gy over 6 fraktioner. Hos patienter med oligodendrogliom-element og meget stort tumorumfakten kan primærbehandling med cytostatika overvejes som alternativ.

9.1.1 Anbefaling

- Primærbehandlingen af astrocytom, oligodendrogliom, oligo-astrocytom (WHO grad II) er resektion/biopsi med efterfølgende observation, mens strålebehandling bør gives ved recidiv.
- Postoperativ strålebehandling, såfremt de har resttumor som medfører symptomer, som ikke kan håndteres medicinsk.
- Postoperativ strålebehandling såfremt de har progredierende ikke-operabel tumor.

9.2 Høj-grads gliom

Rationalet for postoperativ strålebehandling er systematisk gennemgået i litteraturen (Laperrier 2002). Seks studier har undersøgt effekt af strålebehandling (Shapiro 1976, Andersen 1978, Walker 1978, Walker 1980, Kristiansen 1981, Sandberg-Wolheim 1991). Resultaterne fra de seks studier viser samlet en 19 % reduktion i dødeligheden ved strålebehandling. Strålebehandling mod hele hjernen er forbundet med betydelig toksicitet (Wallner 1989, Hochberg 1980). Hertil har flere studier vist, at mere end 80 – 90 % af tumorerne recidiverer in situ eller inden for 2 cm fra primær lokalisation (Jansen 2000). To studier (Shapiro 1989, Kita 1989) har undersøgt effekten ved at strålebehandle hele hjernen sammenlignet med fokal strålebehandling mod tumorområdet, og der er ingen forskel i overlevelsen ved brug af de forskellige strålevolumina. For at begrænse bivirkningerne tilstræber man derfor at begrænse strålebehandlingen til tumorområdet. Der er ved ekstern konform fraktioneret strålebehandling påvist en dosisrespons med øget overlevelse ved at øge dosis op til 60 Gy (Bleehen 1991). Derimod er der ikke påvist forbedret overlevelse ved at øge dosis ud over de 60 Gy (Nelson 1988). Hyperfraktionering, brakyterapi, eller radio sensitizere har ikke kunnet forbedre overlevelsen og har ingen plads ved standard strålebehandling af høj-grad gliomer (Laperrier 2002). To små randomiserede studier (Roa 2004, Philips 2003) har undersøgt effekten af hypofraktioneret strålebehandling, hvor 60 Gy er sammenlignet med henholdsvis 40 Gy over 15 behandlinger og 35 Gy over 10 behandlinger. Andre studier har undersøgt gennemførligheden af hypofraktionerede regimer fra 30 Gy over 6 fraktioner til 42 Gy over 14 fraktioner. For udvalgte grupper synes der ikke at være væsentlig forringelse af overlevelsen ved hypofraktionering; men senbivirkninger er ikke velbeskrevet i disse studier. Hypofraktionering kan således være en alternativ mulighed hos patienter med kort forventet restlevetid på trods af strålebehandling. Prognostiske faktorer for denne udvælgelse er især ældre patienter med ringe performance status (Laperriere 2002). Er patienten yderligere sengebunden eller har svære neuro-kognitive skader bør man alene overveje understøttende behandling.

To studier (Do 2000, Irwin 2007) har påvist at ventetiden til strålebehandling medfører klinisk signifikant reduktion i overlevelsen for patienter med høj-grads gliomer. Effekten af ventetiden er uafhængig af andre kendte prognostiske faktorer. Hver ekstra uges ventetid til strålebehandling blev estimeret at medføre øget risiko for at dø med henholdsvis 14 % og 9 % i de to studier. Omvendt er det væsentligt at patienten er postoperativt restitueret med en sufficient sårheling inden strålebehandlingen starter.

Der anbefales at patienter, som er histologisk diagnosticeret med høj-grads gliom, henvises til postoperativ strålebehandling, der gennemføres uden ventetid, så snart patienten er klar til strålebehandling. Der skal foreligge MR scanning, der bør være udført senest 3 dage postoperativt. Denne anvendes til planlægning af ekstern konform fraktioneret strålebehandling ved fusion af billedmateriale under dosisplanlægningen. Tumorumvolumen identificeres ved den gadoliniumopladende T1 vægtede postoperative MR (Mason 2007). Klinisk targetvolumen defineres for glioblastom ved at tillægge en yderligere margin på 2 cm, hvor anbefalet dosis er 60 Gy over 30 fraktioner. Det kliniske targetvolumen ved anaplastisk astrocytom defineres ved at tillægge en margin på 2 cm, hvor der stråles med 45 Gy over 25 fraktioner eller 44 Gy over 22 fraktioner og en mindre margin på 1 cm, hvor der

yderligere stråles op til 59,4 Gy over 33 fraktioner eller 60 Gy over 30 fraktioner. Ved planlægningen tages der yderligere højde for den individuelle setup-margin for patienten ved den enkelte lineære accelerator. For patienter med høj alder og i ringe performance status, kan der overvejes hypofraktioneret konform strålebehandling med 34 Gy over 10 fraktioner eller 30 Gy over 6 fraktioner.

9.2.1 Anbefaling

- Glioblastoma multiforme (WHO grad IV), anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom, og anaplastisk oligoastrocytom (WHO grad III) bør umiddelbart efter primær operation tilbydes strålebehandling.

9.3 Ependymom

Ependymer er sjældne og der findes ingen klinisk kontrollerede randomiserede undersøgelser, hvorfor det er vanskeligt at give retningslinjer for optimal ikke-kirurgisk behandling. Ependymer inddeles i to grupper, lav-grads og anaplastiske tumorer. Ependymer kan spredes via cerebrospinal væsken, og især de anaplastiske tumorer har sprednings-potentiale til neuroaksen. Derfor er det afgørende med supplerende diagnostik inden der tages endelig beslutning om efterbehandling (Reni 2007). Den supplerende diagnostik bør som minimum være i form af MR scanning af neuroaksen, og hvis MR er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebrospinalvæske undersøgelse for tumorceller (Reni 2007).

9.3.1 Lav-grads ependymom

Den primære behandling er kirurgi. Ved radikal operation kræves der ingen efterbehandling. Ved ikke-radikal operation skal patienten vurderes mhp. reoperation. Hvis det ikke er muligt skal der gives postoperativ strålebehandling. Ved inoperabelt recidiv bør der tilbydes strålebehandling. Der gives konform strålebehandling mod tumorområdet med 54 Gy over 30 behandlinger.

9.3.2 Anaplastisk ependymom

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

9.3.3 Anbefaling

- Strålebehandling til lav-grads ependymom ved postoperativ inoperabel resttumor eller inoperabelt recidiv.
- Postoperativ strålebehandling til anaplastisk ependymom.

9.4 Bivirkninger til strålebehandling

Strålebehandling kan påvirke normalt hjernevæv således at der opleves bivirkninger ved behandlingen. Høj total dosis øger risikoen for især de umiddelbare eller akutte bivirkninger. Hypofraktioneret strålebehandling med høje doser per fraktion øger især risikoen for sene bivirkninger, der kan udvikles over år. Især de sene langtidsbivirkninger er dårlig belyst i litteraturen, og er svære at undersøge, da patienter med maligne gliomer ofte har kort levetid og kan have neuro-kognitive skader der kan skyldes

både operation, strålebehandling og cerebral destruktion fra tumor. Omfanget af bivirkning er i betydelig grad afhængigt af stråledosis og strålevolumen, hvorfor der er stor variation i bivirkninger imellem patienter. Hyppigheden af de forskellige bivirkninger er tilsvarende dårlig belyst i litteraturen.

Akutte bivirkninger omfatter ofte træthed, hud erythem, hårtab, kvalme, sekretorisk otitis media. Ved strålebehandling af kraniospinalaksen kan der komme slimhindeproblemer, hvorfor der kan opleves synkesmerte og hoste. De akutte bivirkninger opleves oftest forbigående og hos mange patienter kommer der hårvækst igen. Nogle patienter får tryksymptomer pga. ødem dannelse under strålebehandlingen. Disse symptomer kan afhjælpes ved samtidig behandling med binyrebark steroider. Kvalme alene bør behandles med ikke-steroid antiemetikum. Ved undersøgelsen af temozolomid ved strålebehandling (Stupp 2005) rapporterede man ved 60 Gy strålebehandling alene at 70 % af patienterne havde almene symptomer og træthed. Hos 31 % var der hudgener og 18 % havde kvalme. I undersøgelsen af strålebehandling til lav-grads gliomer (Karim 2002) rapporterede man ved 54 Gy strålebehandling lette bivirkninger hvor 34 % havde hovedpine, 42 % hudgener, 9 % opkast og 6 % otitis.

Sene bivirkninger ses hos langtidsoverlevende, hvor man i visse tilfælde kan konstatere demenssymptomer, specielt i form af nedsat korttidshukommelse. Ved undersøgelsen af højdosis (59,4 Gy) versus lavdosis (45 Gy) strålebehandling til lav-grads gliomer blev der gennemført livskvalitetsundersøgelse på en undergruppe (Kiebert 1998). Patienter der fik høj-dosis strålebehandling havde signifikant mere træthed og søvnbesvær umiddelbart efter strålebehandling. Tilsvarende scorede de signifikant dårligere for de emotionelle funktioner og kvaliteten af fritidsaktivitet undersøgt 7-15 måneder efterfølgende (Kiebert 1998).

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

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

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

Do et al. *Radiotherapy and Oncology* 57: 131-36, 2000

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

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

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

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

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

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

Karim AB et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in adult: EORTC study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316-24, 2002

Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: EORTC study 22844: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 (3) 549-56, 1996

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

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

Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, 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;47:649-52.

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

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

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

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

Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 2076-84, 2002

Prados MD, Wara WM, Sneed PK, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 71-7, 2001

Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without BudR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1147-52, 2004

Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C: Ependymoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 63 (2007) 81–89

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

Sandberg-Wollheim M, Malmstrom P, Stromblad LG, 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;68:22-9.

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

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

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

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

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

Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MT 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;49:333-43.

Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1725-31, 1979

Walker MD, Green SB, Byar DP, 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;303:1323-9.

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

10 Kemoterapi

Kemoterapi har været givet som enkeltstof eller som kombinations behandling. Det generelle indtryk er at maligne oligodendrogliomer responderer bedst både hvad angår komplet respons og respons rate (40 - 60 %). Dernæst kommer lav grads gliomer (40 – 50 %), anaplastiske astrocytomer (20 - 40 %) og til slut glioblastoma multiforme (8 - 40 %). Af de mere sjældne former responderer maligne ependymer, PNET og germinomer relativt hyppigt. (Stupp 2006)

10.1 Primær kemoterapi

Ved den primære behandling kan kemoterapi enten gives før strålebehandling (neoadjuvant), under strålebehandling (konkomitant) eller efter som adjuvant behandling efter afsluttet strålebehandling. Effekten af adjuverende kemoterapi er den bedst undersøgte. I en metaanalyse (Stewart 2002) har man vurderet denne effekt. Analysen baserede sig på 12 ud af 24 publicerede og upublicerede randomiserede undersøgelser. Visse undersøgelser blev ekskluderet i den endelige analyse. To pga. forkert randomisering, én pga. samtidig brug af hyperbar ilt i kontrolgruppen og syv undersøgelser faldt ud, fordi opfølgning af patient forløb ikke var mulig. I alt 3004 patienter, hvilket svarer til 81 % af randomiserede patienter med høj-grads gliom, blev omfattet af den endelige analyse. Alle patienterne blev behandlet med nitrourea-holdig kemoterapi enten alene eller i kombination med procarbazine, decarbazine, mitolactol og vincristin. Den adjuverende behandling nedsatte den relative risiko for at dø af sygdommen med 15 % uafhængig af andre prognostiske faktorer. Den absolutte overlevelses gevinst efter 1 og 2 år var 2 – 6 %, og den relative overlevelses gevinst var 10 % efter 1 år og 25 % efter 2 år.

10.1.1 Glioblastoma Multiforme

Inden for de seneste år er der fremkommet nye data med det alkylerende stof, temozolomid, der klart viser, at supplerende primær kemoterapi øger den totale overlevelse såvel som progressions fri overlevelse.

EORTC har gennemført et robust randomiseret studie (Stupp 2005) med 573 patienter i performance status 0-2 med glioblastoma multiforme. Der blev behandlet med strålebehandling 60 Gy over 30 behandlinger givet konkomitant med temozolomid 75 mg/m² der efter fire uger blev fulgt op af seks måneders behandling med adjuverende temozolomid 150-200mg/m² dag 1-5 med gentagelse hver 4. uge til i alt 6 serier. To års overlevelsen i den kombinations behandlede gruppe var 26 % sammenlignet med 10 % i kontrol gruppen, der kun modtog strålebehandling. Studiet viste endvidere, at der var en stor, klinisk relevant forskel i tid til progression i gruppen, der havde fået kombinations behandling. Dette er væsentligt, idet progression af tumor vækst i hjernen ofte medfører intraktable symptomer inklusiv personligheds ændringer, der nedsætter patientens livskvalitet. Tilsvarende er rapporteret i et lille randomiseret studium med 110 patienter (Athanasios 2005), hvor der blev påvist en 2 års overlevelse på 14.2 % hos patienter behandlet med konkomitant og adjuverende temozolomid, hvorimod ingen levede i den gruppe, der fik postoperativ strålebehandling alene.

I en undergruppe på 200 patienter (Hegi 2005) relaterede aktiviteten af enzymet, O-6-Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT) med det kliniske forløb. MGMT fjerner alkyl-grupper fra O-6 alkylguanin, og dermed nedsætter aktiviteten af alkylerende stoffer. Man fandt, at 2 års overlevelsen i patienter med lavt tumor indhold af MGMT var 46 % sammenlignet med patienter med højt indhold, hvor 2 års overlevelsen blot var 13,8. Denne undersøgelse kunne tyde på, at en MGMT måling kan

forudsige hvilke patienter, der får gavn af supplerende temozolomid behandling, hvilket dog først bør valideres.

Der anbefales at alle patienter med glioblastom der får postoperativ strålebehandling samtidig tilbydes temozolomid efter det regime der blev gennemført i EORTC studiet (Stupp 2005). Halvdelen af disse patienter forventes at progrediere i forløbet af behandlingen. Derfor er det væsentligt med tæt kontrol i behandlingsforløbet. Responseevaluering foregår efter Macdonald kriterier der baserer sig på MR scanning, neurologisk status og prednisolon dosis (Macdonald 1990). I EORTC studiet blev der udført MR scanning før strålebehandling, 3 uger efter strålebehandling, samt undervejs og efter de seks serier adjuverende temozolomid. MR scanningen 3 uger efter strålebehandling kan vise pseudo-progression og bør hos den stabile patient ikke have indflydelse på beslutningen om fortsat adjuverende temozolomid, som bør iværksættes. Omvendt er denne scanning væsentlig som baseline scanning ved vurdering af de efterfølgende scanninger. Dertil er den afgørende i de tilfælde, hvor der er progression udenfor det primært strålebehandlede tumorområde.

10.1.2 Anaplastisk oligodendrogliom

I en randomiseret fase III-undersøgelse, hvori der indgik 368 patienter (Van den Bent 2006) har EORTC undersøgt, om adjuverende PCV-behandling (procarbazin, lomustin og vincristin) givet umiddelbart efter den primære strålebehandling signifikant øgede den progressionsfri overlevelse (PFS) og den totale overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene. PFS blev øget men ikke den totale overlevelse. RTOG har udført et andet randomiseret fase III studie (Cairncross 2006), hvor man ikke kunne påvise nogen overlevelsesegevinst ved at behandle patienter med anaplastisk oligodendrogliom med neoadjuverende PCV regime. Der anbefales at patienter med anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom, og anaplastisk oligoastrocytom (WHO grad III) postoperativt alene strålebehandles og at kemoterapi kan gives ved progression.

10.1.3 Anbefaling

- At patienter med glioblastom gives konkomitant temozolomid under den postoperative strålebehandling og efterfølgende 6 serier adjuverende temozolomid.
- At patienter med anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom, og anaplastisk oligoastrocytom (WHO grad III) postoperativt alene strålebehandles og at kemoterapi kan gives ved progression.

10.2 Kemoterapi ved Progression

10.2.1 Høj-grads gliom

I flere fase II studier har man undersøgt effektiviteten af nye stoffer og kombination af kendte. De fleste studier er små, hvorfor de konklusioner, der kan drages er behæftet med stor usikkerhed. Nogle studier er dog sammenlignelige hvad angår prognostiske faktorer i.e. alder, performance status og tidligere behandling, hvilket muliggør en sammenligning af toksicitet data. I de senere år har man anvendt såkaldte biologisk targeterede stoffer, der retter sig mod forskellige receptorsystemer, såsom VEGFR, EGFR, mTOR og PDGFR. Mange nye er på vej, men indtil nu har især publicerede data vedrørende bevacizumab i kombination med kemoterapi vist aktivitet (Stupp 2006, Sathornsumetee 2007, Vredenburgh 2007a). Man kan konkludere at: 1) Patienter der får recidiv, og som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, skal behandles med enkeltstof cytostatika eller kombinations behandling. 1. valg er temozolomid som enkeltstof. 2) Oligodendrogliomer kan dertil behandles med CCNU, procarbazin, og vincristin (PCV-regime). 3) Efter primær behandling med

kemoterapi bør patienter med progression og i god performance status vurderes med henblik på eksperimentel behandling.

10.2.2 Lav-grads gliom

Der er kun begrænset evidens for kemoterapi ved lav-grads gliomer. Eneste publicerede randomiserede studie (Eyre 1993) blev lukket tidligt pga. dårlig rekruttering efter inklusion af kun 54 patienter med lav-grads gliom. Der kunne ikke påvises signifikant forskel i overlevelsen imellem de 19 patienter der fik RT og de 35 patienter der fik RT efterfulgt af lomustin (CCNU), hvor den mediane overlevelse var henholdsvis 4,5 og 7,4 år. Mindre studier har vist respons rater mellem 52 og 81 % ved kemoterapi med PCV regime til patienter med oligodendrogliomer (Buckner 2003, Stege 2005, Mason 1996, Soffietti 1998). Disse studier har dannet baggrund for at man i RTOG 98-02 studiet har randomiseret 250 patienter til strålebehandling med 54 Gy eller strålebehandling plus kemoterapi med PCV regime. Inklusionen var slut i 2002 og data er endnu ikke mature; men en foreløbig rapportering (Shaw 2008) viser en ikke signifikant forskel i 5 års overlevelsen på 72 % for RT+PCV og 63 % ved RT alene. Der er også påvist effekt af behandling med temozolomid ved oligodendrogliomer, der progredierer efter PCV regime (Van den Bent 2003). Ved behandling af patienter med lav-grads gliomer med temozolomid (Brada 2003, Quinn 2003, Pace 2003, Hoang-Xuan 2004) kan der opnås god sygdomskontrol og kontrol af epilepsi for 50 % af patienterne.

10.2.3 Ependymom

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

10.2.4 Eksperimentel behandling

Nye behandlinger er ofte lang tid undervejs, og der kan gå år fra de første data bliver omtalt på kongresser til evt. nye stoffer bliver godkendt til brug på en bestemt indikation. Derfor vil der være situationer, hvor der efter endt brug af godkendt standardbehandling, findes andre muligheder for yderligere behandling. Der er mulighed for at spørge eller foreslå Sundhedsstyrelsens udvalg for eksperimentel behandling om sådanne nye behandlinger, såfremt der er en patient i god performance, hvor standardbehandlingerne er udtømte. Mange nye stoffer er undervejs i klinisk afprøvning (Reardon 2006). Kombinationsbehandling med bevacizumab og irinotecan har vist høje responsrater og god progressionfri overlevelse (Vredenburg 2007a, 2007b). Denne behandling kan gives til patienter som progredierer efter standardbehandling såfremt de henvises til behandlingen i henhold til en eksperimentel protokol som er godkendt i det nationale koordinations udvalg under Sundhedsstyrelsen.

10.2.5 Anbefaling

- Ved recidiv bør muligheden for resektion vurderes før igangsætning af kemoterapi.
- Høj-grads gliomer som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, skal behandles med temozolomid som enkeltstof.
- Anaplastisk oligodendrogliom bør dertil behandles med CCNU, procarbazin, og vincristin (PCV-regime).
- Efter standard behandling med kemoterapi bør patienter med progression og i god performance status vurderes med henblik på eksperimentel behandling.

- Der anbefales at temozolomid kan bruges til patienter med lav-grads gliom, der progredierer efter standard behandling.

Athanassiou H et al. Randomized phase II study of temozolamide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23: 2372-7, 2005

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

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

Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707-14, 2006

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

Fine HA, Barker II FG, Markert JM, et al. Neoplasms of the central nervous system. Chapter 39.2. In DeVita Jr. V, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 7th Edition, vol.2, 2005

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

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

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

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

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

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

Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, et al. Molecular Targeted therapy for malignant glioma. *Cancer Jul* 1;110(1):13-24. 2007.

- Shaw EG, Wang M, Coons S et al. Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: Radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). J Clin Oncol 26: (May 20 suppl; abstr nr 2006), 2008
- Soffietti R, Ruda R, Bradac GB, et al: PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. Neurosurgery 43:1066-1073, 1998
- Stege EM, Kros JM, de Bruin HG, et al: Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. Cancer 103:802-809, 2005
- Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 359: 1011 - 8, 2002
- Stupp R, Mason WP, van den Bent M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. New Engl J Med 352: 987-96, 2005
- Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Changing Paradigms – An Update on the Multidisciplinary Management of Malignant Glioma. The Oncologist 11: 165 - 180, 2006
- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. N Engl J Med 352: 997-03, 2005
- Van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, et al: Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. Ann Oncol 14:599-602, 2003
- Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine and Vincristine improves progressionfree survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytomas: a randomised European Organisation for Cancer Research and Treatment Phase III trial. J Clin Oncol 24: 15 –22, 2006
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE II, et al: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res 13: 1253-1259, 2007a
- Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE II, et al: Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. J Clin Oncol 25: 4722-4729. 2007b

11 Rehabilitering.

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

Den specialiserede neurorehabilitering varetages af et tværfagligt team, der som regel involverer læger, sygeplejersker, fysioterapeuter, ergoterapeuter, talepædagog, neuropsykolog, socialrådgiver og psykolog (Gabanelli 2005, Archibald 1994). Vurdering og planlægning af den specialiserede genoptræning bør foregå på neurokirurgisk eller neurologisk afdeling i umiddelbar forlængelse af den primære operation. De fleste patienter skønnes initialt at profitere af specialiseret neurorehabilitering under indlæggelse. Nogle patienter vil have behov for et længerevarende intensivt neurorehabiliteringsforløb under indlæggelse i en specialiseret neurorehabiliteringsenhed.

Uanset effekten af den initiale neurorehabiliteringsindsats vil der senere i forløbet ofte være behov for vedligeholdende træning, hjælpemidler, og boligændringer varetaget i kommunalt regi. Der bør derfor tidligt i forløbet etableres et samarbejde med egen læge, den kommunale fysioterapi og ergoterapi og den kommunale hjemmepleje.

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

11.1.1 Anbefaling

- Det anbefales, at alle patienter vurderes umiddelbart før operation med henblik på evt. tidligt indsættende postoperativ specialiseret neurorehabilitering under indlæggelse.
- Det anbefales, at alle patienter vurderes inden udskrivelse med henblik på behov for eventuel genoptræningsplan for videre genoptræning i kommunalt regi.
- Det anbefales, at der tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med egen læge, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi.

11.2 Kognitive forstyrrelser, depression og træthed

Hurtig træthæd er et dominerende symptom hos en stor del af patienterne og det mest betydende symptom i forhold til patienternes oplevelse af livskvalitet (Wen 2006).

Betydende depression optræder hos ca. hver tredje patient, især hos patienter med invaliderende fysiske handikaps (Mainio 2005). Der er hyppigt tale om et symptomkompleks bestående af egentlige depressive symptomer, kognitive og affektive forstyrrelser som direkte følge af tumor, hjernekirurgi og strålebehandling, som bivirkninger til steroidbehandlingen og eventuelle antiepileptika samt

krisereaktion udløst af erkendelsen af den meget alvorlige somatiske sygdom. Der vil i rehabiliteringsfasen derfor ofte være behov for psykologisk bistand til patient og familie til støtte og rådgivning i relation til den dystre prognose, varige fysiske og mentale funktionstab og ikke mindst personlighedsændringerne. Den af patient og pårørende oplevede livskvalitet synes at være afhængig af tumorlokalisation (Salo 2002). Tumorlokalisation i højre hemisfære synes at medføre ringere livskvalitet end tumorer i venstre hemisfære (Salo 2002).

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

11.2.1 **Anbefaling**

- Det anbefales, at patienter og pårørende informeres om den forventede øgede træthed, der dels skyldes kræftsygdommen og operationen herfor, dels den medikamentelle behandling med antiepileptika, eventuelle antidepressiva og kemoterapeutika og eventuelle samtidige strålebehandling.
- Det anbefales, at der samtidigt med tidligt indsættende neurorehabilitering informeres, støttes og rådgives i forhold til de begrænsninger de kognitive forstyrrelser måtte medføre.

11.3 Kørekort og rejseforsikringer

Det er den behandlingsansvarlige læges pligt at rådgive og informere om eventuelle begrænsninger i forhold til at føre bil (Sundhedsstyrelsen 2007); - se pkt 6.4

Ligeledes rådgives og informeres vedrørende eventuelle begrænsninger i forhold til udlandsrejser og forholdsregler i forbindelse med rejseforsikringer.

11.3.1 **Anbefaling**

- Der påbydes varigt kørselsforbud ved betydelige fysiske og/eller kognitive forstyrrelser.
- Det anbefales i øvrigt at følge Sundhedsstyrelsens vejledning om neurologiske sygdomme og kørekort.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sundhedsstyrelsens vejledning nr 10335 om neurologiske sygdomme og kørekort af 30. november 2007.

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

12 Kontrolforløb

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

- at kontrollere om der er opstået komplikationer til behandlingen
- at sikre/følge op på information af patient og pårørende
- at følge sygdommens udvikling
- at kontrollere om den givne behandling har haft den tilsigtede virkning
- at kontrollere og evt. justere den understøttende behandling (steroider, antiepileptika)
- at vurdere mulighederne for yderligere behandling
- at understøtte patienten psykosocialt
- hjælpe med at planlægge den terminale fase

I planlægningen af kontrol skal man gøre sig to ting klart 1) at recidiv hyppigst konstateres ved forværring af symptomer 2) hos asymptomatiske patienter ved billeddiagnostik og ikke ved klinisk undersøgelse og 3) at billeddiagnostiske forandringer er svære at tolke og kan mistolkes som tumorrecidiv efter en operation eller strålebehandling (Galanis 2000, deWit 2004, Warmuth-Metz 2003). Der findes ingen undersøgelser, der analyserer hvilken betydning det har at ”recidiv” opdages tidligt, dvs. inden der har udviklet sig symptomer.

I evalueringen af patienter kan anvendes forskellige *rating scales*, hvoraf de fleste ikke er særligt egnede til netop denne type patienter, fordi de ikke tager hensyn til de funktionsforstyrrelser, som skyldes neurologiske udfald som følge af sygdommens placering i hjernen. Her skal kort nævnes Karnofsky, WHO/ECOG, som er kliniske skalaer og de såkaldt Macdonald kriterier for behandlingsrespons, som baseres overvejende på billeddiagnostik og steroidbehandling (Christiansen 2007, MacDonald 1979)

Billeddiagnostisk anbefales MR efter de retningslinjer, som er angivet i neuroradiologi afsnittet. Der er ikke klare og entydige retningslinjer for hvordan man beskriver, herunder måler udbredningen af tumorforandringer (Shah 2006). Tumormål angives efter WHO kriterier med to ortogonale udmålinger.

Kontrollen varetages af ”neuroonkologiske team” (neurokirurg, onkolog, og en neurolog bør som minimum være tilknyttet teamet og tilgængelig straks ved opkald mhp. rådgivning). I tilfælde hvor der ikke er givet onkologisk behandling (strålebehandling/kemoterapi) kan kontrollen foregå hos neurokirurg/neurolog. Der bør foreligge aftaler om hvorledes kontrollen varetages af henholdsvis neurolog og neurokirurg, da formålet med kontrollen er forskelligt.

I det følgende beskrives punkter, hvor pt. skal kontrolleres klinisk og/eller billeddiagnostisk.

Patienter med grad 3 og 4 gliomer (primærbehandlingen):

- Tidlig postoperativ MR (< 72 timer)
- Klinisk (efter få dage): Histologi samtale og evt. suturfjernelse
- Indledende samtale på onkologisk afd.
- Responseevaluerings MR under kemoterapiforløb (hver 2.-3. mdr.)
- Kontrol MR 3 mdr. efter afsluttet strålebehandling eller kemoterapi
- Klinisk kontrol efter ovennævnte

- MR efter yderligere 3 mdr. og efterfølgende klin. kontrol
- MR scanning og klinisk kontrol med 3-6 mdr. mellemrum

Patienter med grad 2 gliomer (primærbehandlingen):

- Tidlig postoperativ MR (< 72 timer)
- Klinisk (efter få dage): Histologi samtale og evt. suturfjernelse
- Hvis indikation for primær onkologisk efterbehandling kontrolleres som for grad 3 gliom.
- Kontrol MR 3 mdr. efter operation + klinisk kontrol
- Kontrol MR 1 år efter operation + klinisk kontrol. Hyppigere ved prognostisk ugunstige faktorer (se appendix) eller ændring af symptomer
- Efterfølgende kontrol afhænger af ovennævnte MR; hvis ingen vækst nye scanninger med 1-2 års mellemrum, ved vækst stillingtagen til tidligere MR og/eller PET med FDG eller biopsi/operation

Patienter opereret for recidiv:

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

I alle tilfælde tilbydes patienterne *livsvarig* kontrol.

Christiansen H, Kosteljanetz M. Anvendelse af ratings scales hos voksne patienter med hjernetumorer. Ugeskr Læger 169:586-90,2007

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

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

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

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

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

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

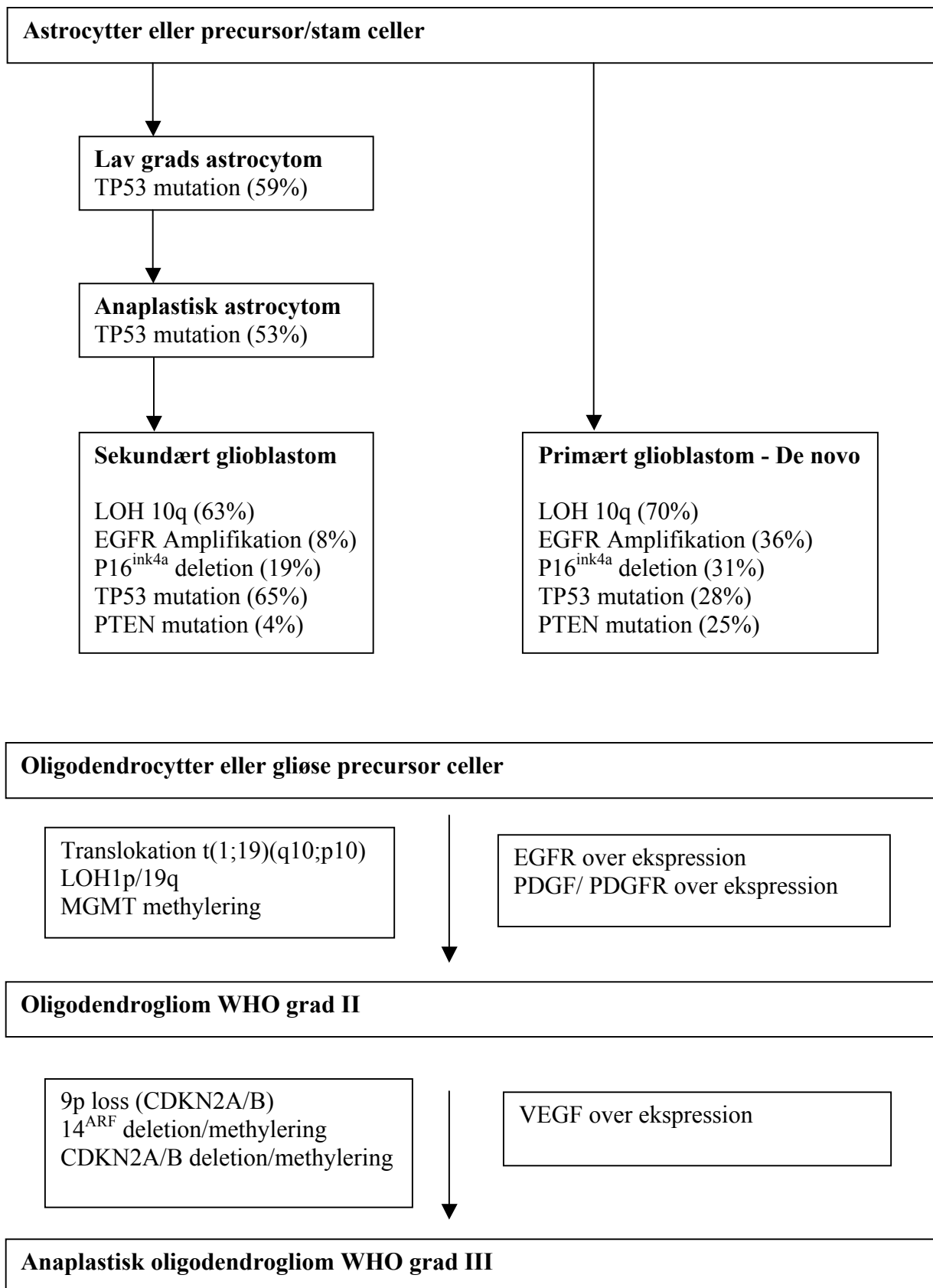
Shah GV, Kesari S, Xu R, Batchelor TT, O'Neill AM, Hochberg FH, Levy B, Bradshaw J, Wen PY. Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade gliomas. Neuro-Oncology 8:38-46,2006

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

13 APPENDIX – Forkortelser

EANO	European Association of Neuro Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HGG	Høj-grads gliom
ICRU	International Commision on Radiation Units and Measurements
KS	Karnofsky Score
LGG	Lav-grads gliom
LOH	Loss of heterozygosity
MGMT	O(6)-Methylguanine-Methyltransferase
OS	Overall Survival
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression Free Survival
PS	Performance Status
PTEN	Phosphatase and tensin homology
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SNOMED	Systematized Nomenclature of Medicine
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization

14 APPENDIX – Genetiske forandringer



15 APPENDIX – Histologisk diagnoseliste og WHO gradering

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

16 APPENDIX – Performance Status

ECOG Performance Status

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

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-655.

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

17 APPENDIX – Macdonald responskriterier

Complete Response: Complete disappearance on CT/MRI of all enhancing tumor and mass effect, off all corticosteroids (or receiving only adrenal replacement doses), accompanied by a stable or improving neurologic examination, and maintained for at least 4 weeks.

Partial Response: Greater than or equal to 50% reduction in tumor size on CT/MRI by bi-dimensional measurement on a stable or decreasing dose of corticosteroids, accompanied by a stable or improving neurologic examination, and maintained for at least 4 weeks.

Stable Disease: Neurologic exam is at least stable and maintenance corticosteroid dose not increased, and CT/MRI imaging meets neither the criteria for PR nor the criteria for Progressive Disease. If this category is to be reported as of possible clinical benefit, Stable Disease status must be maintained for a clinically appropriate interval (e.g. 8 weeks for recurrent high grade gliomas).

Progressive Disease: Progressive neurologic abnormalities or worsening neurologic status not explained by causes unrelated to tumor progression (e.g. anticonvulsant or corticosteroid toxicity, electrolyte disturbances, sepsis, hyperglycemia, etc.) **OR** a greater than 25% increase in the bi-dimensional measurement on CT/MRI **OR** increased dose of corticosteroids (>100% dose increment above study entry dose) required to maintain stable neurologic status or imaging.

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

18 APPENDIX – Metformin og jodholdig røntgenkontrast

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

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

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

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

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

18.1 Baggrund

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

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

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

18.2 Vurdering

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

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

Hvis røntgenundersøgelsen anses for nødvendig skal der tages følgende forholdsregler:

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

Referencer

1. Westberg G. Sätt ut metformin före kontraströntgen. Fass-varning glömd, två döda. Läkartidningen 1995;92:2520.
2. Berne C, Hietala SO. Laktacidosis fruktad biverkning av metforminbehandling. Läkartidningen 1999;96:5598-9.
3. Thomsen HS, Morcos SK. ESUR Contrast media Safety Committee. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin dependent diabetics after administration of contrastmedia. Eur Radiol 1999;97:738-40.
4. Numan U, Hietala SO. Metformin och intravaskulära jodkontrastmedel: Nya rekommendationer. Svensk Förening för Medicinsk Radiologi Förhandlingar 2000;37:3-11.

19 APPENDIX – Lav-grads gliomer PROGNOSE

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

Der gives ét point for hver af nedenstående faktorer

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

<u>Summen af point</u>	<u>Median overlevelse (år)</u>
0	9,1
1	8,6
2	6,3
3	4,4
4	3,0
5	2,4

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

20 APPENDIX – Planlægning af strålebehandling

20.1 Generelt for strålebehandling af CNS tumorer

20.1.1 Baggrund

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

20.1.2 Definitioner ifølge ICRU 62

I hht. ICRU 62 defineres følgende væsentlige begreber:

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

20.1.3 Generelle retningslinjer for targetdefinition

GTV

Område med kendt makroskopisk tumorvæv eller efterladt mikroskopisk tumorvæv.

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

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

Overførsel af data fra tidligere scanninger kan fortages manuelt. Der tilrådes dog anvendelse af digital co-registrering mellem relevante præ- eller postoperative scanninger og terapiscanningen (Cattano

2005). Ved indtegning skal der tages hensyn til den eventuelle post-operative vævsforskydning. Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

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

CTV

Områder med risiko for subklinisk spredning.

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

ITV

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

PTV

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

Risikoorganer

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

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

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

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

20.1.4 Dosisplanlægning

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

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

20.1.5 Steroid

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

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

20.1.6 Antiemetika

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

20.2 Strålebehandling af de enkelte tumortyper

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

20.2.1.1 Indikation

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

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

Ved PS > 2 overvejes palliativ strålebehandling.

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

20.2.1.2 Lejring og fiksatation

Rygleje, individuelt fiksatationssystem.

20.2.1.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.1.4 Targetdefinition

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

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

20.2.1.5 Risikovolumina

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

20.2.1.6 Doseringsoplæg

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

Eller

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

20.2.2 Ponsgliomer

20.2.2.1 *Indikation*

Primærbehandling.

20.2.2.2 *Lejring og fiksat*

Rygleje, individuelt fiksat

20.2.2.3 *Planlægningsmodalitet*

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.2.4 *Targetdefinition*

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

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

20.2.2.5 *Risikovolumina*

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

20.2.2.6 *Doseringsoplæg*

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

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

20.2.3.1 **Indikation**

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

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

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

20.2.3.2 **Lejring og fiksatation**

Rygleje, individuelt fiksatationssystem.

20.2.3.3 **Planlægningsmodalitet**

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.3.4 **Targetdefinition**

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

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

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

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

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

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

20.2.3.5 **Risikovolumina**

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

20.2.3.6 **Doseringsoplæg**

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

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

Eller

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

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

20.2.4 Glioblastom, WHO grad IV

20.2.4.1 *Indikation*

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

20.2.4.2 *Lejring og fiksat*ion

Rygleje, individuelt fiksationssystem.

20.2.4.3 *Planlægningsmodalitet*

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.4.4 *Targetdefinition*

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

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

20.2.4.5 *Risikovolumina*

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

20.2.4.6 *Doseringsoplæg*

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

20.2.5 Palliativ strålebehandling, astrocytom, alle typer

20.2.5.1 *Indikation*

Palliativ strålebehandling hos patienter med:

Glioblastom, PS > 2

WHO grad III tumorer, PS >2

WHO grad II tumorer, PS > 2

20.2.5.2 *Lejring og fikсation*

Rygleje, individuelt fikсationssystem.

20.2.5.3 *Planlægningsmodalitet*

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.5.4 *Targetdefinition*

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

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

20.2.5.5 *Risikovolumina*

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

20.2.5.6 *Doseringsoplæg*

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

Eller

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

20.2.6 Ependymom, grad II

20.2.6.1 *Indikation*

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

- Ikke-radikal resektion
- Ikke operabelt recidiv

20.2.6.2 *Lejring og fiksat*

Rygleje, individuelt fiksat

20.2.6.3 *Planlægningsmodalitet*

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.6.4 *Targetdefinition*

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

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

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

20.2.6.5 *Risikovolumina*

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

20.2.6.6 *Doseringsoplæg*

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

20.2.7 Ependymom, grad III

20.2.7.1 Indikation

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

20.2.7.2 Lejring og fiksat

Rygleje, individuelt fiksat

20.2.7.3 Planlægningsmodalitet

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.7.4 Targetdefinition

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

Ødem inkluderes kun hvor det ikke kan adskilles fra tumorvæv.

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

20.2.7.5 Risikovolumina

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

20.2.7.6 Doseringsoplæg

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

20.2.8 Ependymom med spinal involvering

20.2.8.1 **Indikation**

Primærbehandling efter operation eller biopsi.

20.2.8.2 **Lejring og fiksat**

Bugleje, individuelt fiksat

20.2.8.3 **Planlægningsmodalitet**

CT-terapiscanning med i.v. kontrast.

20.2.8.4 **Targetdefinition**

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

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

GTV-2: Spinale metastaser defineret ved den seneste scanning

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

GTV-3: Defineres ikke.

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

20.2.8.5 **Risikovolumina**

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

20.2.8.6 **Behandlingsteknik**

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

20.2.8.7 **Doseringsoplæg**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

21 APPENDIX – DNOG (Dansk Neuro Onkologisk Gruppe)

Forretningsudvalg

Overlæge dr.med. Michael Kosteljanetz, Neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet (formand)
Overlæge ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital (sekretær)
Overlæge ph.d. Anders Krarup Hansen, Onkologisk afdeling, Herlev Hospital
Overlæge dr.med. Bo Voldby, Neurokirurgisk afdeling, Århus Sygehus
Overlæge Elsebeth Bruun Christiansen, Neurologisk afdeling, Vejle Sygehus
Overlæge Helle Broholm, Neuropatologisk afdeling, Rigshospitalet
Overlæge dr.med. Kai Jensen, Neurologisk afdeling, Hillerød Hospital
Overlæge Leif Sørensen, Neuroradiologisk afdeling, Århus Sygehus

Bestyrelse

Bo Voldby	Neurokirurgisk Afdeling, Århus Sygehus
Claus Andersen	Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Jannick Brennum	Neurokirurgisk Afdeling, Amtssygehuset, Glostrup
Michael Kosteljanetz (formand)	Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
Rene Laursen	Neurokirurgisk Afdeling, Ålborg Sygehus Syd
Anders Krarup Hansen	Onkologisk Afdeling, KAS Herlev
Birgit Lindeløv	Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
Hans Skovgaard Poulsen	Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
Henrik Schultz	Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus
Peter Vejby Hansen	Onkologisk Afdeling, Ålborg Sygehus Syd
Steinbjørn Hansen (sekretær)	Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
Helle Broholm	Patologiafdelingen, Neuro Team, Rigshospitalet
Henrik Daa Schrøder	Afdelingen for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
Ida Holm	Neuropatologisk Afdeling, Ålborg Sygehus Syd
Marie Boisen Møller	Neuropatologisk Afdeling, Århus Sygehus
Elsebeth Bruun Christiansen	Neurologisk Afdeling, Vejle Sygehus
Erling Bo Andersen	Neurologisk Afdeling, Roskilde Amtssygehus
Kai Jensen	Neurologisk Afdeling, Hillerød Sygehus
Mary-Jette Rasmussen	Neurologisk Afdeling, Esbjerg Centralsygehus
Leif Sørensen	Neuroradiologisk Afdeling, Århus Sygehus
Peter Gideon	Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet