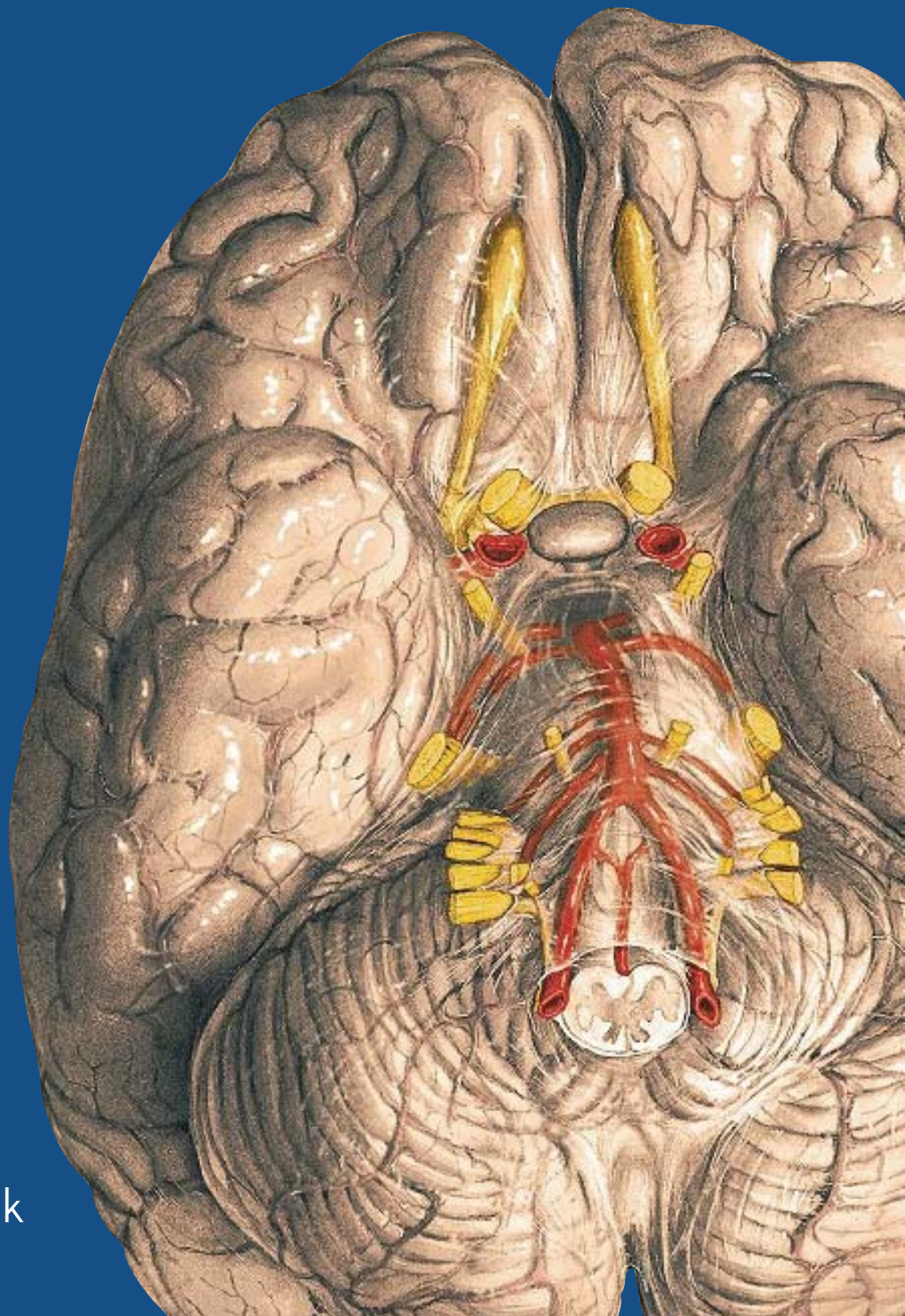


# Dansk Neuro Onkologisk Gruppe

Retningslinjer for behandling af  
intrakranielle gliomer hos voksne

2016



# Indholdsfortegnelse

1	Arbejdsgruppe.....	5
2	Indledning.....	6
2.1	Hyppighed.....	6
2.2	Årsag.....	7
3	Diagnostik.....	8
3.1	Inden neurokirurgisk behandling .....	10
3.2	Henvisning til neurokirurgisk afdeling.....	10
3.3	Anbefaling om diagnostik.....	11
4	Radiologi.....	12
4.1	Neuroradiologisk planlægning .....	12
4.1.1	Hvem skal undersøges? .....	12
4.1.2	Særlige forholdsregler .....	12
4.1.3	Radiologens rolle .....	12
4.1.4	Formål med billeddiagnostik .....	13
4.2	Standardiseret radiologisk beskrivelse.....	13
4.3	Præoperativ billeddiagnostik .....	13
4.3.1	Magnetisk resonans-skanning .....	14
4.3.2	Computertomografi.....	17
4.3.3	Cerebral arteriografi .....	18
4.4	Postoperativ billeddiagnostik.....	18
4.5	Definition af resttumor på tidlig postoperativ MR-skanning.....	22
4.6	Positronemissionstomografi (PET) .....	23
4.6.1	Indikationer for hjerne PET ved gliomer.....	24
4.6.2	PET skanning med <sup>18</sup> F-flouro-ethyl-tyrosin (FET) .....	24
4.7	Konklusion .....	26
4.8	Anbefaling om radiologi .....	26
5	Patologi.....	32
5.1	Neuropatologi.....	32
5.2	Astrocytom .....	34
5.3	Oligodendrogliom.....	36
5.4	Ependymomer .....	38
5.5	Anbefaling om patologi .....	39
6	Kirurgi.....	42
6.1	Indikationer for operation .....	42
6.2	Værdi af resektion for prognosen .....	44
6.2.1	Højgradsgliom.....	45
6.2.2	Lavgradsgliom .....	47

6.3	Komplikationer i forbindelse med operation .....	48
6.3.1	Mortalitet.....	49
6.3.2	Faktorer af betydning for komplikationer .....	50
6.3.3	Prognose .....	51
6.4	Valg af kirurgisk metode.....	52
6.5	Operation ved recidiv .....	53
6.6	Når operation fravælges.....	54
6.7	Postoperativt forløb .....	54
6.8	Anbefaling om kirurgi .....	56
7	Strålebehandling .....	64
7.1	Lavgradsgliom.....	64
7.2	Højgradsgliom.....	65
7.3	Ependymom.....	66
7.3.1	Lavgradsependymom .....	67
7.3.2	Anaplastisk ependymom .....	67
7.4	Bivirkninger af strålebehandling .....	67
7.5	Anbefaling om strålebehandling .....	68
8	Kemoterapi.....	74
8.1	Primær kemoterapi .....	74
8.1.1	Glioblastoma multiforme.....	74
8.1.2	Anaplastisk astrocytom.....	76
8.1.3	Anaplastisk oligodendrogliom .....	76
8.1.4	Astrocytom, oligodendrogliom og oligoastrocytom (lavgradsgliom).....	77
8.2	Kemoterapi ved progression .....	77
8.2.1	Højgradsgliom .....	77
8.2.2	Lavgradsgliom .....	78
8.2.3	Ependymom.....	78
8.3	Anbefaling om kemoterapi.....	78
9	Steroidbehandling .....	83
9.1	Bivirkninger.....	84
9.2	Dosering før kirurgisk behandling .....	84
9.3	Glukokortikoidbehandling og stråleterapi .....	85
9.4	Langtidsbehandling .....	85
9.5	Aftrapning af glukokortikoidbehandling .....	86
9.6	Anbefaling om steroidbehandling .....	87
10	Epilepsi .....	89
10.1	Indledning.....	89
10.2	Behandling.....	91
10.3	Sponering af antiepileptika .....	92
10.4	Anbefaling om epilepsi .....	92
11	Neurorehabilitering.....	99
11.1	Tværfaglig teamindsats .....	99
11.2	Forløb af rehabiliteringsindsats.....	100
11.3	Fysisk træning.....	100

11.4	Kognitiv træning .....	101
11.5	Psykosocial støtte .....	101
11.6	Justering af rehabiliteringsindsats.....	101
11.7	Anbefaling om neurorehabilitering .....	102
12	Neuropalliation.....	103
12.1	Palliativ indsats .....	103
12.2	Anbefaling om neuropalliation.....	104
13	Kørekort.....	110
13.1	Baggrund.....	110
13.2	Lægens pligt.....	110
13.3	Lægens handlepligt.....	110
13.4	Kørekortkategorier .....	111
13.5	Vilkår .....	111
13.6	Kørselsforbud .....	111
13.7	Vurdering af føreregnetted .....	111
13.8	Anbefaling om kørekort.....	113
14	Opfølgingsforløb.....	115
14.1	Patientforløbet .....	116
14.2	Tidsforløb for opfølgning.....	118
14.2.1	Patienter med grad 1- og grad 2-gliomer (primærbehandlingen) .....	118
14.2.2	Patienter med grad 3- og grad 4-gliomer (primærbehandlingen) .....	119
14.2.3	Patienter, der er opereret for recidiv .....	119
14.3	Anbefaling om opfølgingsforløb.....	120
15	APPENDIX – Forkortelser.....	122
16	APPENDIX – Histologisk diagnoseliste og WHO gradering.....	123
17	APPENDIX – Performance Status .....	125
18	APPENDIX – Metformin og jodholdig røntgenkontrast .....	126
18.1	Baggrund.....	126
18.2	Vurdering.....	127
19	APPENDIX – Lav-grads gliomer PROGNOSE .....	128

# 1 Arbejdsgruppe

Dette er fjerde udgave af DNOG's retningslinje for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne, som er godkendt på DNOG bestyrelsesmøde 2. december 2016.

Hver faggruppe inden for bestyrelsen har lavet det primære oplæg med litteratursøgning inden for sit eget område. Formandsskabet med René Laursen og Steinbjørn Hansen har revideret færdigt, og retningslinjen er gennemgået og godkendt af bestyrelsen for DNOG:

<b>Neurokirurgi</b>	
Gorm von Oettingen	Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
Jane Skjøth-Rasmussen	Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
Mette Schulz	Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
René Laursen (formand)	Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
<b>Onkologi</b>	
Charlotte Haslund	Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
Hans Skovgaard Poulsen	Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
Henrik Pagh Schultz	Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
Steinbjørn Hansen (sekretær)	Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
<b>Patologi</b>	
Benedicte Parm Ulhøi	Neuropatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
Bjarne Winther Kristensen	Afd. for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
Helle Broholm	Patologiafdelingen, Neuro Team, Rigshospitalet
Marianne Schmidt Ettrup	Patologisk Institut, Ålborg Universitetshospital
<b>Neurologi</b>	
Anne Sabers	Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet
Birthe Krogh Rasmussen	Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital i Hillerød
Elsebeth B Christiansen	Neurologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding
Hanne Gottrup	Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
<b>Radiologi og nuklearmedicin</b>	
Edith Nielsen	Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
Ian Law	Klinik for Klinisk Fysiologisk, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet
Vibeke André Larsen	Neuroradiologisk Afdeling, Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet
<b>Danske Regioner</b>	
Vera Ibsen	Region Syddanmark

## 2 Indledning

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

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

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

Jævnfør ovenstående bliver alle grader af tumorer anmeldt til Cancerregistret. Der er udarbejdet 'Pakkeforløb for kræft i hjernen' af Sundhedsstyrelsen.

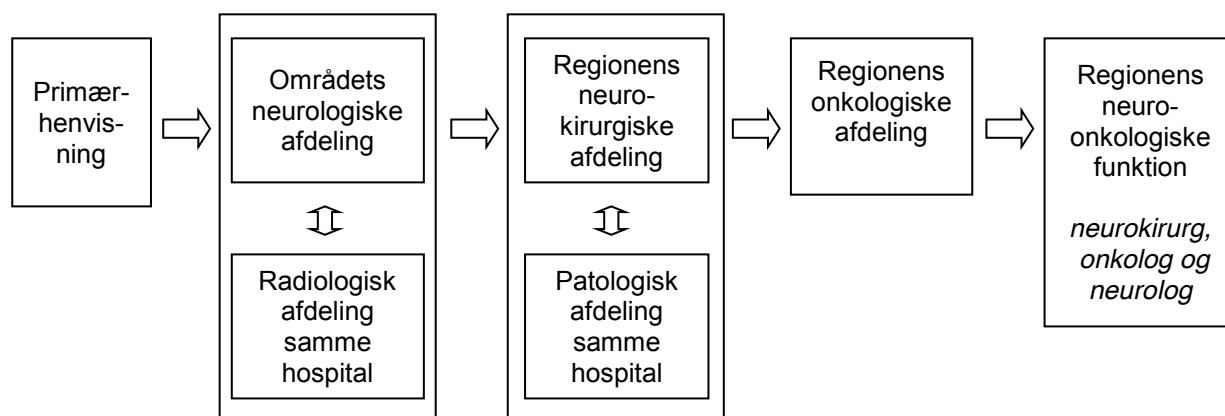
### 2.1 Hyppighed

Ifølge Cancerregistret nydiagnosticeret pr år godt 1500 patienter med tumorer i hjerne, hjerne-hinder og nerver, heraf skønnes omkring 500 at have været gliomer (33 %). Aldersstandardiseret incidens per 100.000 er 23 for mænd og 25 for kvinder, når man inkluderer alle tumortyper. De øvrige tumorer omfatter meningeomer (30 %), schwannomer (6-8 %), hypofyseadenomer (6-8 %) og andre (20 %). Prævalensen er 15.456 patienter for alle tumortyper.

## **2.2 Årsag**

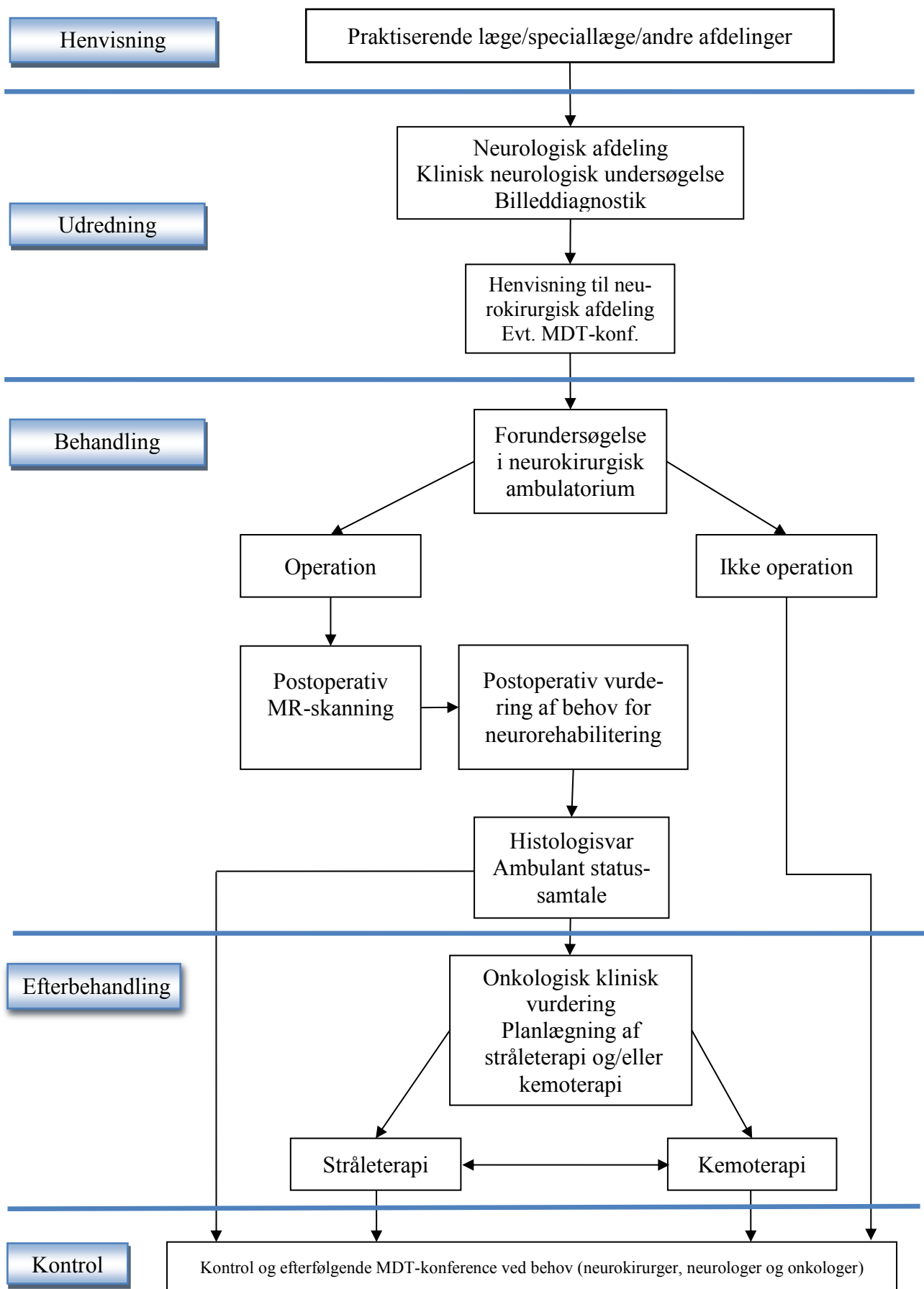
Årsagen til kræft i hjernen er ukendt. Der findes arvelige sygdomme, hvor forekomsten er stor, bl.a. hos patienter med von Hippel-Lindaus sygdom og med von Recklinghausens sygdom. Der er påvist en sammenhæng imellem ioniseret stråling og senere udvikling af hjernetumorer, først og fremmest meningeomer.

### 3 Diagnostik



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





### **3.1 Inden neurokirurgisk behandling**

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

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

Der er således stor bredde i debutsymptomer, som omfatter adfærds- og personlighedsændringer, kognitive forstyrrelser, epileptiske anfald, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme, opkastninger, afasi, bevidsthedssvækkelse og lammelser. Udredning ved mistanke om kræft i hjernen er forankret i de neurologiske afdelinger.

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

Ofte er de kliniske overvejelser indledningsvist mere generelle, og patienten udredes måske via en praktiserende speciallæge eller en medicinsk afdeling, og først når der foreligger svar på en CT eller MR-skanning, konkretiseres mistanken, og patienten henvises akut til områdets neurologiske afdeling til inklusion i pakkeforløb for kræft i hjernen.

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

### **3.2 Henvisning til neurokirurgisk afdeling**

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

- Dalende bevidsthedsniveau

- Hastigt progredierende symptomer
- Symptomer på forhøjet intrakranielt tryk.

Subakut overflytning bør overvejes ved følgende fund uden markante kliniske symptomer:

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

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

### **3.3    *Anbefaling om diagnostik***

- Patienter, hvor man har begrundet mistanke om primær hjernekræft, henvises akut til neurologisk afdeling
- Der er én indgang til inklusion i hjernekræftpakkeforløb, som varetages af områdehospitalets neurologiske afdeling
- Efter initial diagnostisk udredning inkl. MR-skanning viderehenvises patienten til en regional neurokirurgisk afdeling/MDT-konference til videre vurdering og primær behandling
- Efterfølgende henvises til onkologisk vurdering og efterbehandling
- Behov for neurorehabilitering vurderes løbende
- MDT-konferencer afholdes i hele forløbet efter behov

## 4 Radiologi

### 4.1 *Neuroradiologisk planlægning*

#### 4.1.1 Hvem skal undersøges?

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

#### 4.1.2 Særlige forholdsregler

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

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

Patienter med svært nedsat nyrefunktion bør ikke gives jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2003). Hos patienter med diabetes mellitus og patienter med nedsat nyrefunktion, bør der altid foreligge en aktuel estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR). Patienter, der er i behandling med metformin (Orabet®, Glucophag®) og har forhøjet S-kreatinin, risikerer at udvikle laktatacidose, hvis de udsættes for jodholdige kontraststoffer (Thomsen 2005). Patienter med nedsat nyrefunktion kan udvikle nefrogen systemisk fibrose (Thomsen 2007). Der skal derfor hos disse patienter foreligge en aktuel eGFR før henvisning til MR-skanning. Hos alle patienter under 2 år og over 65 år skal der altid foreligge eGFR.

#### 4.1.3 Radiologens rolle

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

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

#### 4.1.4 Formål med billeddiagnostik

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

#### 4.2 Standardiseret radiologisk beskrivelse

- Radiologisk beskrivelse
  - Præcis beskrivelse af de patologiske forandringer, deres anatomiske lokalisering og størrelse udmålt i 2 vinkelrette planer. De neuro-radiologiske kriterier (RANO, Wen 2010) anbefales anvendt i beskrivelsen, se senere. Komplikationer som hydrocefalus, midtlinjeforskydning og forholdene omkring de basale cisterner skal beskrives
  - Vær særlig opmærksom på behandlingsfølger f.eks. pseudoprogression og pseudo-respons.
  - Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og -tidspunkt samt evt. ændringer beskrives. Man bør ikke kun se på den sidste skanning; men beskrive i forhold til baseline undersøgelsen lavet ved f.eks. start på opfølgning eller behandling.
  - Beskrivelsen afsluttes med en radiologisk diagnose eller konklusion, der kort sammenfatter undersøgelsesresultatet. Evt. usikkerhed i tolkningen skal fremgå gerne suppleret med anbefalinger om supplerende undersøgelser i relevante tilfælde.

#### 4.3 Præoperativ billeddiagnostik

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

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

Ved tvivl om diagnosen ved MR-skanning eller CT kan udredningen suppleres med avancerede MR sekvenser med fx perfusion og diffusion eller PET (FET- eller MET-PET).

### 4.3.1 Magnetisk resonans-skanning

MR-skanning er langt mere sensitiv end CT, især ved udredning af lidelser i hjernestammen, fossa posterior og 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-skanning (Maroldi 2005).

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

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

#### *Kontrastdosering ved magnetisk resonans-skanning*

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

#### **4.3.1.1 Standard magnetisk resonans-skannings-protokol**

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

1. T1-vægtet sekvens, aksial eller sagittal

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

### **Anbefalet magnetisk resonans-skannings- protokol til primær udredning**

<b>MR-skanning af cerebrum standard protokol</b>			
<b>Sekvens</b>	<b>Snitplan</b>	<b>Snittykkelse, mm</b>	<b>Undersøgelsesområde</b>
T2-vægtet	Sagittalt eller axiale	4-5	Hele hjernen
T2 FLAIR	Koronalt eller axiale	4-5	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksiale eller sagittalt	4-5	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksiale/koronalt/sagittalt	3-5	Hele hjernen
DWI <sup>a</sup>	Aksiale	4-5	Hele hjernen
Evt. SWI <sup>b</sup>	Aksiale	4-5	Hele hjernen
Evt. T1-vægtet 3D efter kontrast	Aksiale eller sagittalt	0,5-1,5	Individuelt
Evt. MR-angio-arteriel (TOF) <sup>c</sup>	Aksiale	-	
Evt MR-angio-venøs (fasekontrast) <sup>c</sup>	Aksiale/sagittalt	-	

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

- a) Der skelnes mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi.
- b) SWI: susceptibility weighted imaging.
- c) Skal dække det relevante område.

Stereotaktisk vejledte procedurer som biopsi, operation og stråleterapi kræver specielle MR-skannings- og CT-protokoller, der er tilpasset de lokale krav. Der skal altid inkluderes en stereotaksi/navigations sekvens ved den primære MR-skanning.

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

<b>MR-skanning af spinalkanal standardprotokol</b>			
<b>Sekvens</b>	<b>Snitplan</b>	<b>Snittykkelse, mm</b>	<b>Undersøgelsesområde (FOV), cm</b>
T1 efter kontrast	Sagittalt	2-4	30-50
T1 efter kontrast	Aksiale i områder med patologi	4-5	12-14
Evt. T2	Sagittalt/aksiale	3-4	30-50

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

#### **4.3.1.2 Avanceret magnetisk resonans-skannings-teknik**

MR-skannings-teknologien udvikles hastigt med nye teknikker, dels med en forbedret anatomisk opløsning, dels med metoder, der muliggør en molekylær, fysiologisk og metabolisk karakteristisk af tumorer såvel før som under behandling (Lemort 2007). Det skal understreges, at disse avancerede teknikker altid skal tolkes i sammenhæng med de konventionelle teknikker samt de histopatologiske fund.

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

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

*MR-perfusion* vinder nu indpas i såvel udredning som kontrol efter behandling af hjernetumorer. MR-perfusion kan til en vis grad bruges til at skelne mellem høj- og lavgradsgliomer samt mellem disse og metastaser ved hjælp af læsionernes vaskularitet. MR perfusion kan desuden muligvis anvendes til at evaluere kontrastopladende læsioner mhp udvikling af pseudoprogression og strålenekrose (Hu 2009). Metoden er baseret på måling af det relative blodvolumen (rCBV) i tumor, idet såvel mikrovaskularisering som hypervaskularisering fører til øget rCBV. Det er vist, at rCBV er stærkt korreleret til tumors vaskularisering samt den mitotiske aktivitet i gliomer med forskellig histologi og mitoseaktivitet. Dette kan være vejledende ved valg af biopsisted (Provenzale 2006, Essig 2006, Hakyemez 2006, Young 2006, Sadeghi 2007).

*Susceptibility weighted imaging (SWI)* giver en forbedret fremstilling af såvel gliomers indre vaskulære struktur som deres ydre begrænsning. Teknikken muliggør desuden en forbedret vurdering af terapierespons ved behandling med antiangiogene præparater. Med SWI kan man skelne mellem forkalkninger og blodprodukter (Sehgal 2006, Mittal 2009, Li 2010, Wu 2009).



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

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

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

#### 4.3.2 Computertomografi

CT benyttes ofte som den primære undersøgelsesmetode, da patienter med hjernetumorer ofte de-buterer med et akut symptom, der afstedkommer akut CT-skanning. Ulemperne er mindre sensitivitet end ved MR-skanning. Desuden er metoden strålebelastende, hvilket skal tages i betragtning, da mange patienter vil indgå i et langvarigt kontrolforløb med gentagne skanninger. Dette er af særlig betydning hos børn og unge. Med CT kan man påvise de fleste kontrastopladende og mange ikke op-ladende tumorer. Forkalkede processer og ossøse forandringer påvises bedst med CT. Oftest gives der ikke kontrast når CT udføres som akut undersøgelse ved den primære udredning.

##### *Kontrastdosering ved computertomografi*

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

800 mosm/l. Kontrasten gives som en intravenøs bolus med efterfølgende delay mellem kontrast og CT-skanning på 2-4 minutter.

### 4.3.3 Cerebral arteriografi

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

## 4.4 Postoperativ billeddiagnostik

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

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

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

#### 2) Langtidsopfølgning

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

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

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

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

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

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

#### Billeddiagnostiske definitioner

##### 1. Definition af målbare læsioner

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

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

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

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

a) Progression hvis et af disse kriterier er tilstede

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

↓ = regression; ↑ = progression.

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

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

KO: Kontrastopladende. a) Ud over fysiologisk erstatning.

#### **4.5 Definition af resttumor på tidlig postoperativ MR-skanning**

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

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

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

1) **Ingen kontrast-opladende resttumor**

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

2) **Ikke-målbar resttumor**

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

3) **Målbar resttumor**

I denne kategori angives alle patienter, hvor der er en kontrastopladende resttumor på  $\geq 10\text{mm} \times \geq 10\text{mm}$ , som er synlig på 2 eller flere snit som er højst 5 mm uden interslice gap.

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

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

I beskrivelsen skal fremgå, hvor stor en kontrastopladende resttumor, der er efterladt, udmålt ved største diameter i 2 vinkelrette planer.

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

#### **4.6 Positronemissionstomografi (PET)**

Positronemissionstomografi (PET) kan overvejes præ- og post-operativt i udvalgte tilfælde som et supplement til klinisk MR-skanning, hvor der er tvivl om diagnosen. Specielt kan den neuroradiologiske vurdering af MRI kan være vanskelig i den postoperative fase p.g.a. tiltagende akkumulati- on af uspecifikke kontrast- og ikke-kontrast opladende forandringer f.eks. ødem, inflammation, demyelinisering, iskæmi og nekrose. Som nævnt kan de nyere biologiske behandlingsformer vanskeliggøre anvendelse af RANO kriterierne, og give anledning til såvel pseudoprogression, som pseudorespons (Okada 2015, Wen 2010).

PET skannere og de relevante radioaktive tracer nu er generelt tilgængelig i alle regioner, hvor man behandler hjernetumorer. Den foretrukne tracergruppe til gliomer er aminosyrer og aminosyreanalogerne, hhv  $^{11}\text{C}$ -methionin (MET) og  $^{18}\text{F}$ -flouro-ethyl-tyrosin (FET), der giver sammenlignelige resultater (Albert 2016). Optagelsen i rask hjernevæv er beskedent, og denne tracergruppe er derfor velegnet til at afgrænse og identificere tumoren.

Med PET med  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukose (FDG) måler man glukoseforbruget i hjernen. MET og FET bør foretrækkes frem for FDG til gliomer.

I lighed med fMRI, kan man anvende PET som til funktionel undersøgelse ( $[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O-PET}$ ). Patienterne foretager veldefinerede sproglige og motoriske opgaver eller stimuleres sensorisk for at kortlægge den ønskede funktion. Kombineret med patientens præoperative MR-skanning kan undersøgelsen vise vigtige områder i relation til tumoren (Reinges 2004).

#### 4.6.1 Indikationer for hjerne PET ved gliomer

Ifølge retningslinierne fra PET RANO gruppen og European Association of Neurooncology (EANO) (Albert 2016):

- Præoperativt
  - Differentiering af neoplastisk fra ikke neoplastisk væv.
  - Tumorgradering: FET er bedst egnet, når der udføres dynamisk optagelse.
  - Tumorafrænsning f.eks. som led i operationsplanlægning: Tumors afgrænsning er vanligvis større end T1 MR efter kontrast, da den infiltrative komponent identificeres mere præcist
  - Påvise optimale biopssteder- højeste tumorgrad: Denne indikation er mest egnet til større diffuse tumor med usikker kontrastoplading. Det mest aktive område udvælges evt ved overførelse til neuronavigatoren
  - Neuronavigation: PET kan kombineres med MR som led i operationsplanlægningen
- Postoperativt
  - Prognostisering (Poulsen 2016)
  - Stråleterapi planlægning: Afgrænsning af resttumor postoperativt
  - Evaluering af behandlingsrespons: Påvisning af ændringer i aktivt tumorvæv
    - Skelne respons/pseudorespons (Galldiks 2013)
    - Tumorafrænsning f.eks. som led i operationsplanlægning for recidiv:
  - Skelne tumor recidiv fra strålefølger:
    - Skelne progression/pseudoprogession (Galldiks 2015)

#### 4.6.2 PET skanning med $^{18}\text{F}$ -flouro-ethyl-tyrosin (FET)

- Forberedelse:
  - Faste i 4 timer
  - Injektion af 200 MBq FET, snittykkelse max 3 mm, rekonstruktion med 5 mm Gauss filter.



- Dynamisk optagelse i 40 min anbefales ved:
  - Primær udredning: Tumor/non-tumor, gradering, biopsi optimering
  - Malign transformation
- Statisk optagelse i fra 20-40 min efter injektion anbefales ved øvrige indikationer, og sammen med dynamisk optagelse
- Billedbehandling
  - Fusionering af PET til T1 og T2 vægtet MR
  - Udmåling af maximal aktivitet relative til et kortikal baggrundsareal (B) i kontralaterale raske hemisfære (Tmax/B) og biologisk tumor volumen (BTV) målt som  $\text{volume} > 1.6 * B$  for FET og  $1.3 * B$  for MET
- Beskrivelse
  - Kort indikation med angivelse af det kliniske spørgsmål, tidligere behandling, og fund fra patologi, MR og PET.
  - Beskrivelse af de udførte procedure.
  - Tolkning:
    - Identifikation af aktivt tumorbvæv.
    - Præcis beskrivelse af de patologiske forandringer, deres normaliserede intensitet (Tmax/B) og BTV, samt anatomiske lokalisation i relation på MR.
    - Primær udredning: Tmax/B > 1.6 indikerer aktivt tumorbvæv (Pauleit 2005)
    - Efter behandling
      - Tmax/B < 2.0 indikerer reaktive forandringer
      - Tmax/B > 2.4 indikerer aktivt tumorbvæv (Popperl 2006)
    - Tolkning udføres i relation til sygehistorien og strukturelle forhold.
    - Falsk øget optagelse kan ses ved bl.a.: vaskulære anomalier og inflammation: MS, strålefølger, infektion, infarkt (Hutterer 2013)
  - Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og -dato, samt evt. ændringer, herunder i Tmax/B og BTV beskrives.

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

## 4.7 Konklusion

### *Præoperativ udredning af primære hjernetumorer*

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

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

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

## 4.8 Anbefaling om radiologi

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

- MET eller FET-PET kan give værdifuld information om tumorrecidiv og behandlingsrelaterede følger. Metoden kan desuden vise en tumors mest aktive område, hvor biopsi med fordel kan tages.

## Referencer

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

Albert NL, Weller M, Suchorska B et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016

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.

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.

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

Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:685-695.

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.

Hu et al. Relative CBV values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect. *AJNR*, 2009, 30(3): 552-558.

Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D et al. [18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro Oncol*. 2013

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

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

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

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

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

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

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

Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. *Am J Neuroradiol*. 2009 Feb;30(2):232-52.

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

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

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

Okada H, Weller M, Huang R et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol*. 2015;16:e534-42.

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.

Pauleit D, Floeth F, Hamacher K et al. O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005;128:678-687.

Popperl G, Gotz C, Rachinger W et al. Serial O-(2-[(<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:792-800.

Poulsen SH, Urup T, Grunnet K et al. The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016

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]-H<sub>2</sub>O-positron emission tomography in the same co-ordinate system. *Nucl. Med. Commun.* 2004; 25: 987-997.

Sadeghi N, Salmon I, Decaestecker C *et al.* Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake and histopathology in the brain glioma. *AJNR*, 2007; 28: 455-461.

Sehgal V, Delproposto Z, Haddad D, Haacke EM, Sloan AE, Zamorano LJ, Barger G, Hu J, Xu Y, Prabhakaran KP, Elangovan IR, Neelavalli J, Reichenbach JR. *J Magn Reson Imaging.* 2006 Jul;24(1):41-51.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Young RJ, Knopp EA, Brain MRI: tumor evaluation. *J Magn Reson Imaging*. 2006; 24:7009-724.

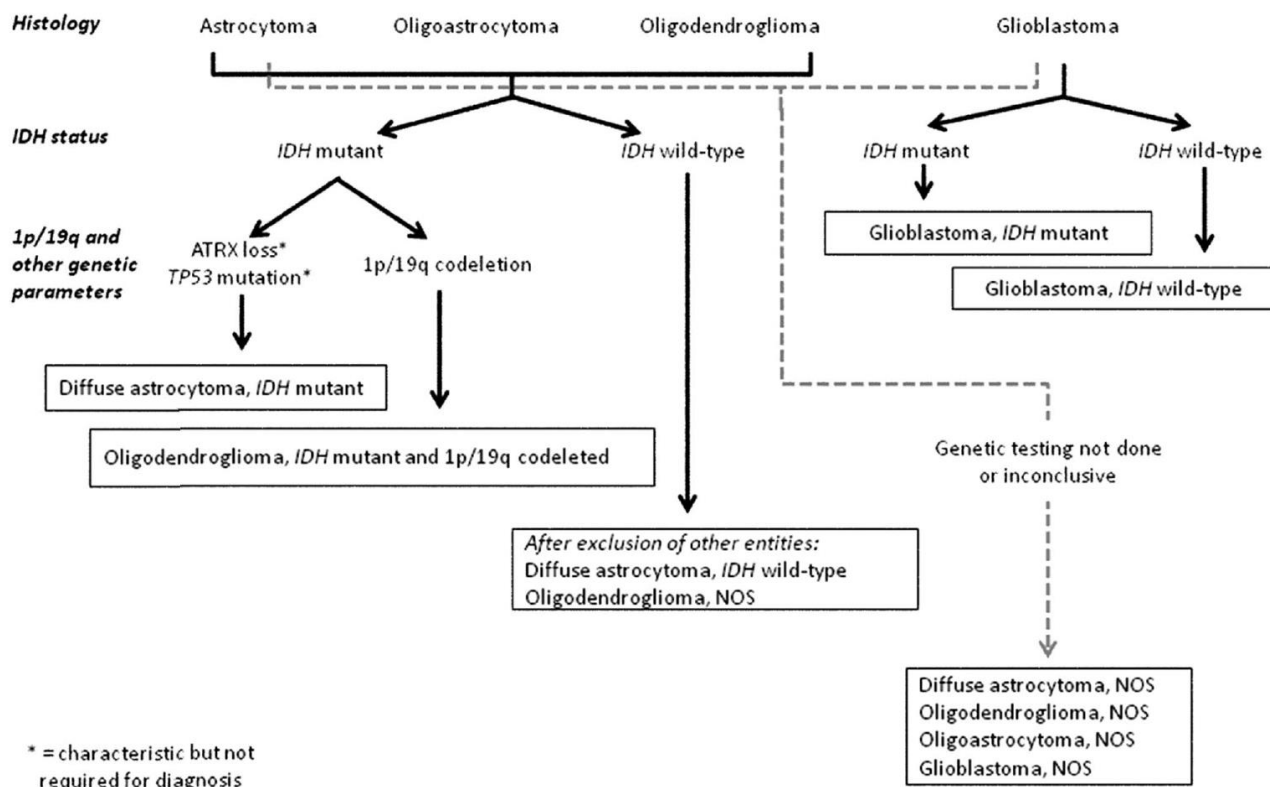
Yuh WT, Halloran JI, Mayr NA, Fisher DJ, Simonson TM, Nguyen HD. Gadolinium contrast dose in the evaluation of central nervous system tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 1994; 4: 81-8.

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

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

## 5 Patologi

### 5.1 Neuropatologi



Primære hjernetumorer klassificeres efter WHO-kriterierne (Louis 2016a), hvor diagnosen ifølge den nye klassifikation ikke alene er baseret på en histo-morfologisk diagnose, men er baseret på en kombineret histologisk-molekylær klassifikation, der resulterer i én samlet såkaldt 'integreret diagnose' (se ovenstående figur; Louis 2016b)

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

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: Tumorresektater.



Under operationen foretages der frysesnitundersøgelse, hvor vævet nedfryses i flydende kvælstof/isopentan og indstøbes i tissue tek. Der skæres frysesnit, som farves med hæmatoxylin-eosin og evt. van Gieson-Hansen-farvning. Frysesnitundersøgelsen har tre formål: 1) at sikre at vævsprøven er repræsentativ, 2) at give mulighed for en foreløbig diagnose, som vil være vejledende for det videre kirurgiske indgreb, og 3) at sikre at materialet er tilstrækkeligt, til at der kan stilles en endelig diagnose, så patienten kan få en relevant/optimal efterbehandling. Efter afgivelse af svar bevares vævet så vidt muligt nedfrosset. Alt fjernet væv fremsendes umiddelbart uden formalin fiksering til det neuropatologiske laboratorie, hvor dets mængde og udseende bedømmes. Hvis mængden tillader det, tages et vævsstykke fra til molekylærbiologisk undersøgelse. Vævet nedfryses i flydende kvælstof/isopentan og opbevares ved - 80 C° (Biobank).

Ultralydsaspirat kan anvendes både til mikroskopisk diagnostik og molekylærbiologisk undersøgelse, men egentligt biopsimateriale må foretrækkes, hvis der er tilstrækkeligt at dette materiale

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

På gliomer udføres rutinemæssigt immunhistokemisk undersøgelse for gliafibrillært surt protein (GFAP), ekspression af p53, Mib-1 / Ki-67, MAP-2, IDH1, Olig2 og ATRX. Hertil kommer i særlige tilfælde BRAF og H3 K27M. Derudover er der andre antistoffer, som benyttes til supplerende karakteristik og klassificering af tumorerne, ligesom nye markører løbende bliver undersøgt. Rationalet bag dette er, at en række molekylære ændringer er karakteristiske for forskellige typer gliomer. De molekylærgenetiske forandringer er vigtige for karakterisering af tumor såvel prædiktivt som prognostisk og mht optimal behandlingsstratificering. De molekylære forandringer som f.eks. IDH1/2 og 1p/19q status er i WHO integreret i den endelige diagnose, ligesom MGMT methyleringsstatus for behandlings vejledning; jvf. Konsensus guidelines – Harlem møde (Louis 2014, Louis 2016a, Malzkorn 2016).

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

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

## **5.2 Astrocytom**

Ifølge den nye WHO 2016 klassifikation inddeles astrocytomer i:

1. Diffust astrocytom, IDH-muteret
  - Gemistocytisk astrocytom, IDH-muteret
2. Diffust astrocytom, IDH ikke muteret
3. Diffust astrocytom, NOS
  
4. Anaplastisk astrocytom, IDH-muteret
5. Anaplastisk astrocytom, IDH ikke muteret
6. Anaplastisk astrocytom, NOS

Astrocytomer defineres således som diffust infiltrerende gliomer der oftest har mutation i enten IDH1 eller IDH2 genet. Diagnosen understøttes af tilstedeværelse af ATRX – og p53 mutation. Gemistocytisk astrocytom er således ikke en selvstændig diagnose længere men udtryk for en vækstform – en histologisk variant af astrocytomet.

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

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

IDH1-mutation er en tidlig genetisk forandring, som er associeret med forbedret overlevelse uafhængig af andre prognostiske faktorer. IDH1 mutationer undersøges primært med IHC eller MLPA og ved PCR-mutations/ sekventeringsanalyse. Mutation af IDH1-genet, der koder for isocitrat dehydrogenase 1, forekommer i de fleste gliomer af WHO grad-II og -III og sekundære glioblastomer (60-80 %) (Preusser 2011). Diffuse gliomer/astrocytomer hos voksne som ikke har IDH mutation, optræder klinisk mere aggressivt, uafhængigt af deres WHO grad.

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

ATRX (alfa-thalassemi/mental retardering syndrom X-bundet) er en ny markør for astrocytære tumorer og findes muteret i grad II og III astrocytomer (ca. 45 %) og sekundære glioblastomer. ATRX koder for et essentielt kromatin-bindende protein, og mutation i genet formodes at inducere en abnorm telomer vedligeholdelses mekanisme – en alternativ forlængelse af telomererne. ATRX mutation sammen med IDH1 mutation er forbundet med forbedret prognose. Samtidig undersøgelse af co-deletion af 1p/19q, IDH1, p53 og ATRX skulle bidrage til at blandingsgliomer - oligoastrocytomer - kan klassificeres som enten astrocytomer eller oligodendrogliomer (se ovenstående figur) (Harbeler 2014, Riemenschneider 2010, Sams 2014, Reuss 2015, Wiestler 2013).

Glioblastomer inddeles i primære og sekundære på basis af molekulære forandringer, og klassificeres ifølge WHO 2016 i:

1. Glioblastom, IDH- ikke muteret
  - Giant cell glioblastom
  - Gliosarcom
  - Epiteloidt glioblastom
2. Glioblastom, IDH muteret
3. Glioblastom, NOS
4. Diffust midtlinie gliom, H3 K27M-muteret

Betegnelserne IDH muteret, ikke muteret og NOS benyttes på samme måde ved glioblastomer som ved astrocytomer grad II og III. Undertyperne kæmpecelle glioblastom, gliosarcom og epiteloidt glioblastom er således betegnelse for histologiske varianter og ikke selvstændige diagnoser.

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

- 1) TERT promoter mutation (80 %)
- 2) Homozygot deletion af CDKN2A/CDKN2B (60 %)
- 3) Loss of heterozygosity (LOH) på kromosom 10, hvor phosphatase and tensin homology-genet (PTEN) er lokaliseret på 10q ( 10p- 50 %, 10q- 70 %)
- 4) PTEN mutation/deletion (40 %).
- 5) EGFR-forandringer – mutation, rearrangement, splicing, amplification (40 %) og med varianten EGFRvIII muteret i 20-50 % af de EGFR-amplificerede glioblastomer (GBM)
- 6) LOH 17p med TP53 genet (25-30 %).

Det primære glioblastom er langt det hyppigste – ca 90 %, og opstår uden forudgående kendt gliom og er karakteriseret ved mangel på IDH – mutation, ligesom ATRX er uden mutation.

Diagnosen glioblastom, IDH ikke muteret, benyttes for de glioblastomer hvor IDH mutation ikke er påvist ved immunhistokemi. Hos patienter under 55 år anbefales hvis IHC for IDH er negativ at foretage IDH sekventeringsanalyse for IDH1 og IDH2.

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

Epigenetiske forandringer med promoter metylering af DNA-repair genet O6-MGMT (methylguanin-methyl-transferase) er forbundet med forbedret prognose ved at øge følsomheden for kemoterapi. MGMT-promotermetylering er hyppig i GBM (45-75 %) (Bello 2004), og i denne gruppe er der fundet øget overlevelse ved temozolomidbehandling (Hegi 2005). Den optimale undersøgelsesmetode for MGMT kan fortsat diskuteres. Kommercielt PCR kit er tilgængeligt (Qiagen) og kan typisk benyttes med cut off på 10 % (Wick 2014, Quillien 2014, Reifenberger 2012, Malmström 2012).

### **5.3 Oligodendrogliom**

Følgende diagnoser eksisterer ifølge WHO 2016 klassifikationen:

1. Oligodendrogliom, IDH-muteret og 1p/19q-codeleteret
2. Oligodendrogliom, NOS
3. Anaplastisk oligodendrogliom, IDH-muteret og 1p/19q-codeleteret

4. Anaplastisk oligodendrogliom NOS
5. Oligoastrocytom, NOS
6. Anaplastisk oligoastrocytom, NOS

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

Ved WHO grad II oligodendrogliomer ses median overlevelse på over ti år (Ohgaki 2005), hvilket tyder på, at disse tumorer er specielt langsomt voksende. I de anaplastiske oligodendrogliomer, WHO grad III er der øget følsomhed for kemoterapi og øget progressionsfri overlevelse (van den Bent 2006, Cairncross 2006). Disse studier er dog foretaget uden hensyntagen til IDH status, som er prognostisk relevant, og i nylige studier hvor IDH status er medtaget er WHO grad ikke fundet at være en signifikant prædikator for overall survival (Olar 2015).

Som det fremgår af oversigten eksisterer blandingsdiagnosen oligoastrocytom, WHO grad II-III stadig dog kun som NOS enhed – hvilket indikerer at molekylære analyser ikke har kunnet foretages, hvorfor gliomet ikke har kunnet underinddeles i subtyperne astrocytom og oligodendrogliom (bilag).

Efter internationale retningslinjer er der implementeret undersøgelser for 1p/19q-status i Danmark. Der benyttes dels fluroscens in situ-hybridisering med flurokrommærkede DNA-prober, dels PCR analyse enten som MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) eller fragmentanalyse, der er en DNA-baseret analyse af mikrosatellitloci. Analysen kan foretages på både formalin fikseret og frosset væv sidstnævnte med blod fra patienten som kontrol-DNA. MLPA analysen er hyppigt anvendt da der kan benyttes paraffinindstøbt væv, ikke behøves korresponderende blodanalyse og der samtidig i analysen indgår undersøgelse af IDH1 og IDH2 mutationsstatus (Van den Bent 2010).

## 5.4 Ependymomer

Ifølge WHO 2016 klassifikationen inddeles ependymomer i:

- |                                   |                       |
|-----------------------------------|-----------------------|
| 1. Subependymom                   | WHO grad I            |
| 2. Myxopapillært ependymom        | WHO grad I            |
| 3. Ependymom                      | WHO grad II           |
| Papillært ependymom               |                       |
| Clear cell ependymom              |                       |
| Tanycytisk ependymom              |                       |
| 4. Ependymom, RELA fusion-positiv | WHO grad II eller III |
| 5. Anaplastisk ependymom          | WHO grad III          |

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

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

Molekylærgenetiske forandringer i ependymomer er almindelige og der er ved nyere molekulære analyser -transkriptom og methylom analyser- fundet forandringer der varierer med den anatomiske lokalisation af tumor (Pajtler et al 2015). Molekylært indgår endnu kun en enkelt analyse som del af den integrerede diagnose i det RELA fusion positive ependymom (se nedenfor).

Ependymom, RELA fusion-positiv

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

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

C11orf95-RELA fusion er den hyppigste molekylære forandring i ependymomer og fusionen medfører onkogen aktivering af NFkappaB pathway. Forandringen kan undersøges ved FISH.

Påvisning af fusionsgenet peger mod dårligere prognose end for ependymomer uden fusionen.

### **5.5   **Anbefaling om patologi****

- Der sikres både frosset og paraffinindstøbt væv til immunhistokemi, in situ-hybridisering og molekylærbiologiske undersøgelser.
- Diagnostiske undersøgelser: WHO-klassifikation, GFAP, MAP-2, p53, OLIG2, IDH, ATRX, BRAF, H3 K27M, 1p/19q-codeletion og RELA-fusion.
- Prognostiske undersøgelser: 1p/19q - codeletion, IDH mutation og MGMT-promotermetylering, og RELA-fusion.
- 1p/19q, IDH, MGMT, p53, ATRX, BRAF, H3 K27M, RELA-fusion status indberettes med tillægskoder til patobank.
- Der skal afgives én integreret diagnose (samlet histologisk og molekylær diagnostik).

### **Referencer**

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

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

Haberler C, Wöhrer A. *Clinical Neuropathology practise news* 2-2014: ATRX, a new candidate biomarker in gliomas. *Clinical Neuropathology*, 2014; 33: 108-111

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

Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW et al. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. *Brain Pathology* 2014

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4<sup>th</sup> Edition, IARC: Lyon 2016a

Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016b; 131:803–820

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 916–26

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

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

Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2015; 129(4): 585-96

Pajtler KW, Witt H, Sill M et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell* 2015; 27(5): 728-43

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



Quillien V, Lavenu A, Sanson M et al. Outcome-based determination of optimal pyrosequencing assay for MGMT methylation detection in glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2014;116:487-496

Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer* 2012; 1342-1350

Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathologica* 2015, 129: 133-146

Riemenschneider MR, Jeuken JWM, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol* (2010) 120:567–584

Sahm F, Reuss D, Koelsche C et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favour classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathologica* 2014; 128: 551-559.

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

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

Wick W, Weller M, Van den Bent M et al. MGMT testing- the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat, Rev. Neurol* 2014; 10: 372-385

Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathologica* 2013; 126: 443-451

## 6 Kirurgi

### 6.1 *Indikationer for operation*

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

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

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

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

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

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

Vedrørende pkt. 3, 4 og 5: Den symptomlindrende effekt af en operation ses eksempelvis hos en 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, hvor den kan være stor, især hvis man i

forbindelse med operationen anvender neurofysiologisk diagnostik (Duffau 2002). Man skal dog gøre sig klart, at der er en ikke ringe risiko for at forværre den neurologiske tilstand i forbindelse med en operation (18-39 %) (Chang SM et al 2003, Gulati S et al 2011) (se senere).

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

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

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

Med henblik på ensartet registrering i DNOR databasen findes det hensigtsmæssigt, at angive de præoperative formål med og det forventede resultat af operationen. Kirurgen anfører derfor præoperativt 1 af 4 resektionsmuligheder i journalen under "operations indikation". I forbindelse med dette karakteriseres tumor også efter sin elokvente beliggenhed.

**Planlagt operationstype:** (dokumenteres præoperativt i journalen under "operations indikation")

1. *Makroradikal tumorfjernelse* (Alt præoperativt billeddiagnostisk synligt formodet tumorvæv forventes fjernet).
2. *Partiel tumorfjernelse* (Mere end 50 % af oprindeligt tumorvolumen forventes fjernet).

3. *Dekompression* (Mindre end 50 % af oprindelig tumorvolumen forventes fjernet).

4. *Biopsi*.

Tumorerne klassificeres efter deres funktionelle beliggenhed:

Elokvens (modificeret efter Sawaya 1998):

1. Elokvant område
2. Nær-elokvent område
3. Ikke-elokvent område

Eksempler på elokvente områder:

1. Primære motor og sensoriske områder
2. Primære sprogområder og forbindelser (Broca og Wernicke),
3. Insulære områder
4. Capsula interna, thalamus, dybe grå substans,
5. Visuel cortex og synsbaner
6. Dele af corpus callosum
7. Cerebellare nuclei
8. Hjernestamme

Postoperativt anføres der dels en angivelse af den reelt udførte operationstype og dels en vurdering af resttumor ud fra en tidlig postoperativ MR skanning.

## **6.2 Værdi af resektion for prognosen**

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

Ved billeddiagnostiske undersøgelser er der mange muligheder for definition af tumorgrænsen, afhængigt af såvel hvilken type billeddiagnostisk undersøgelse der anvendes, som af hvorledes grænsen defineres. Mest anvendt er formentlig det kontrastopladende område på T1-vægtede

billeder efter indgift af kontrast og det hyperintense område på T2-vægtede billeder (se kapitlet om billeddiagnostik).

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

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

### 6.2.1 Højgradsgliom

Der er publiceret et enkelt mindre, randomiseret, kontrolleret studie vedrørende resektion versus biopsi af højgradsgliomer hos ældre (Vuorinen 2003). Studiet omfattede 30 patienter, der var over 65 år og havde en en Karnofsky-score over 70 (se Appendix 18). Studiet har nogle svagheder, men om end de er små, er der forskelle, der vejer til fordel for resektionsgruppen. Studiet kan ikke betragtes som havende klasse I-evidens, og der findes således kun klasse II-IV-evidens på området. At der er en positiv effekt for overlevelsesvarigheden ved mere radikal kirurgi understøttes af en række ikke-randomiserede studier af såvel prospektiv som retrospektiv karakter.

Et enkelt andet studium skal nævnes: Laws et al (Lawa 2001) publicerede i 2003 data vedrørende 560 patienter med grad III- eller grad IV-tumorer fra det nordamerikanske "The glioma outcome project", der blev påbegyndt i 1997 med prospektiv indsamling af data om patienter, der var opereret for højgradsgliomer på 52 neurokirurgiske afdelinger. Der blev i dette studie ikke rutinemæssigt anvendt postoperativ billeddiagnostisk resektionskontrol, men studiet er interessant, fordi det reflekterer daglig praksis, hvor der blev anvendt en simpel inddeling i biopsi eller resektion. Når man tog højde for patienternes alder, Karnofsky performance status (KPS), uni- vs. multifokal tumor, kemoterapi og stråleterapi, var der signifikant længere overlevelse ved både grad III- (87 vs. 52 uger) og grad IV-tumorer (45 vs. 21 uger) ved resektion end ved biopsi. De ovenfor refererede studier har primært været fokuseret på overlevelsestid som målparameter, forhåbentlig vil de

kommende år bringe studier, som også fokuserer på funktionsniveau og livskvalitet i restlevetiden. Der foreligger et Cochrane-review, hvor man vurderede evidensen for effekten af biopsi vs. resektion i 2000 (Grant 2000). Disse forfattere identificerede det samme randomiserede studie, som er nævnt ovenfor (Vuorinen 2003). I Cochrane-reviewet blev det konkluderet, at der ikke er endegyldig evidens for den bedste kirurgiske behandling. Endelig skal det bemærkes, at der i de seneste år er offentliggjort arbejder, hvor man har søgt at øge radikaliteten ved operation med anvendelse af en markør (5-aminolevulinsyre), som indgives præoperativt, og hvor tumoren under operationen kan ses i mikroskop med blå lys. Her fandt man, at man bedømt ved postoperativ MR-skanning kunne fjerne 65 % af tumorerne, når der blev anvendt markør, mod kun 36 %, når patienterne blev opereret konventionelt. Der var også en signifikant forskel på seks måneders progressionsfri periode (41 % vs. 21 %), men studiet var ikke designet til vurdering af overlevelsen (Stummer 2006). En senere subgruppeanalyse af data fra studiet har vist, at overlevelsen for patienter med komplet resektion var forlænget med 4,9 måneder i forhold til overlevelsen for patienter med inkomplet resektion (16,7 vs. 11,8 måneder) (Stummer 2008).

McGirt et al (McGirt 2009) har retrospektivt undersøgt 1.215 patienter med grad III- og IV-gliomer (operationer af nydiagnosticerede primære gliomer (549 patienter) og recidivoperationer (400 patienter)) og fandt, at den operative radikalitet var en statistisk uafhængig parameter for overlevelsen. Hos patienter, der fik foretaget primær operation, var overlevelsen 13 måneder for gruppen, som blev opereret makrototalt vs. 11 og otte måneder for hhv. subtotal og partiel resektion bedømt ud fra en postoperativ MR-skanning. Hos patienter, der fik foretaget recidivoperationer, var overlevelsen hhv. 11, ni og fem måneder (makrototal, subtotal, partiel). Effekten af operation på overlevelsen var uafhængig af alder, WHO-grad, KPS og onkologiske behandlingsmodaliteter. Sanai et al (Sanai 2011) har lavet en retrospektiv opgørelse og fundet en signifikant øget overlevelse for patienter med resektionsgrad fra 78 % og op efter. For patienten i gruppen, der fik foretaget komplet resektion, fandt man en overlevelse på 16 måneder (for 90 %, 80 % og 78 % resektion var overlevelsen hhv. 13,8, 12,8 og 12,5 måneder) i forhold til en overlevelse på 12,2 måneder for hele gruppen.

Senft et al. publicerede i 2011 det indtil videre eneste randomiserede studie vedrørende resektion af maligne gliomer (58 patienter) med brug af intraoperativ MR (iMRI) vs. standardneuronavigationsvejledt resektion. Patientgruppen, som blev opereret under anvendelse af lavfelts iMRI havde en signifikant højere radikalitetsgrad end gruppen uden iMRI. Dette medførte en længere progressionsfri overlevelse (226 dage) end patienter, som blev standardopererede (119 dage) (ikke signifi-

kant). Studiet var dog ikke designet mhp sammenligning af overlevelse. iMRI-teknikken udgør i dag den eneste væsentlige metode til dynamisk, intraoperativ opgradering af neuronavigationsdata mhp kompensation for såkaldt "brain shift".

## 6.2.2 Lavgradsgliom

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

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

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

Et nyligt offentliggjort retrospektivt studie fra Norge (Jakola 2012) har påvist, at resektion af lavgrads gliomer giver en signifikant længere median overlevelse i forhold til biopsi (median overlevelse efter resektion ikke nået på tidspunktet for publicering af studiet, mens biopsi gruppens var 5,8 år  $p < 0,01$ ). I studiet indgik to norske neurokirurgiske afdelinger, hvor den ene afdeling langt overvejende biopterede lavgrads gliomerne og så dem an, mens den anden afdeling gik mere aggressivt til værks og opererede hovedparten af lavgrads gliomerne. Patient grupperne var sam-

menlignelige og udover at de opererede patienter levede signifikant længere, så man også en større tendens til malign transformation i biopsi gruppen (56 % mod 37 % p=0.02). Studiet bekræfter hvad adskillelige andre studier igennem årene har antydnet, nemlig at en mere pågående holdning med forsøg på resektion af lavgrads gliomer udskyder tidspunktet hvor gliomet transformeres til en malign grad og giver en længere overlevelse.

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

### **6.3 Komplikationer i forbindelse med operation**

Selv om der findes et stort antal artikler, som omhandler resultaterne af operationer for hjernetumorer, er der meget få, hvor man fokuserer på de postoperative komplikationer. Sawaya og medarbejdere (Sawaya 1998) har i et arbejde undersøgt komplikationer hos 400 patienter, der var opereret med kraniotomi for primære eller sekundære hjernetumorer. Risikoen for komplikationer var på 32 %, heraf var 13 % såkaldte "major" komplikationer. Risikoen for komplikationer var mindst hos unge patienter (< 40 år), der var i god klinisk status og havde en tumor i et ikke-elokvent område, og den var størst hos ældre patienter, der var i dårlig klinisk status og havde en tumor i et elokvent område. Følgende forhold, som vedrører tumorer, var ikke medtaget i undersøgelsen, men anbefales vurderet ved stillingtagen til operationsindikationen (Rosenblum 1999). Der er ikke dokumentation for deres betydning, men faktorerne må antages at have betydning for sværhedsgraden af en operation: tilstedeværelse af masseeffekt, tumorens beliggenhed: overfladisk/dyb, om den er elokvent/ikke-elokvent, dens størrelse, vaskularisering, sammensætning (solid/cystisk) og multiplicitet.

<b>Komplikationer i forbindelse med operation for hjernetumor hos voksne</b>		
Neurologiske	Regionale	Systemiske
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motoriske eller sensoriske udfald</li> <li>• Afasi/dysfasi</li> <li>• Synsfeltsudfald</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epileptisk anfald</li> <li>• Hydrocephalus</li> <li>• Hæmatom</li> <li>• Pneumoencephalus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venetrombose</li> <li>• Lungeemboli</li> <li>• Pneumoni</li> <li>• Urinvejsinfektion</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sår/knogleinfektion</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Absces</li> <li>• Liquorfistel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Myokardieinfarkt</li> <li>• Gastrointestinal blødning</li> </ul>
--	---	---

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

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

Chang (Chang et al 2003) fandt samlet set 24 % risiko for postoperative komplikationer efter førstegangskraniotomi og 33 % efter reoperation. I et studie fra 2014 fandt man en 30 dages genindlæggelses procent på 15,8 %, hvor de hyppigste indlæggelsesårsager var neurologiske udfald (30.2%), tromboemboliske komplikationer (19.7%) og infektioner (17.6%) (Nunõ et al 2014)

### 6.3.1 Mortalitet

Dødeligheden inden 30 dage angives til at være 1,8-3,8 % (Cowan 2003). Efter etableringen af Dansk Neuro Onkologisk Register (DNOR) har man i de senere år kunnet registrere og præsentere

danske tal som svarer til de internationale tal. I 2011 var den gennemsnitlige mortalitet inden for 30 dage efter operation for hjernesvulst på de danske neurokirurgiske afdelinger i gennemsnit 2 % (DNOR Årsrapport 2012).

### 6.3.2 Faktorer af betydning for komplikationer

Flere amerikanske undersøgelser (Cowan 2003, Barker 2005, Curry et al 2005 og Nuno et al 2012, Trinh et al 2016) viser en sammenhæng mellem antal af operationer, såvel per afdeling som per kirurg (såkaldt caseload) og komplikationer samt mortalitet. Der findes ingen danske tal til sammenligning men det antal neurokirurgiske operationer som nævnes i den amerikanske opgørelse fra 2016 for afdelinger med det højeste caseload er sammenlignelige med det antal operationer som opereres på hver af de 4 danske neurokirurgiske afdelinger (Trinh et al 2016). Der er også påvist en forbedret overlevelse af patienter med maligne gliomer baseret på engelske og svenske opgørelser fra 2009-2010 sammenlignet med opgørelser fra 1999-2000 og samme trend kan ses i Danmark baseret på tal fra Dansk Neuro-Onkologisk Register (DNOR) (deSouza et al 2016, Asklund et al 2013, DNOR årsrapporten 2015). Forklaringen på den forbedrede overlevelse er multifaktoriel men menes også at være forklaret ud fra en tiltagende subspecialisering af neurokirurger indenfor gliomkirurgi (Kahn et al 2015, Price et al 2013) som også kendes fra andre neurokirurgiske subspecialer indenfor den pædiatriske og vaskulære neurokirurgi (Albreight et al 2000, Choudhari et al 2007). Ydermere baseret på den engelske NHS anbefaling fra 2006 (National Institute for Health and Clinical Excellence, Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Brain and Other CNS Tumours 2006) opnås en forbedret overlevelse af patienter med hjernetumorer når neurokirurger subspecialiseres og samarbejder i multidisciplinære teams (MDT) som også anbefales af den Danske Multidisciplinære Cancer Gruppe (Multidisciplinær kræftbehandling – en vejledning til MDT-konferencen, 2016). Sidstnævnte MDT samarbejde er etableret på de 4 danske neurokirurgiske afdelinger og er en hjørnesten i pakkeforløbet for hjernekræft (Pakkeforløb for kræft i hjernen SST 2013) samt opfølgingsprogrammet for kræft i hjernen (opfølgingsprogram for hjernekræft SST 2015).

Flere internationale studier, fortrinsvis baseret på ortopædkirurgiske indgreb, viser en signifikant lavere infektionsrate af både overfladiske og dybere infektioner, når der bliver givet antibiotika intravenøst 30-60 min før operationens indledning (Weber 2008, Classen 1992, Steinberg 2009, Stefánsdóttir 2009). Risikoen for postoperative tromboemboliske komplikationer har været kendt i mange år. I en oversigt (Maras 2000) angav man risikoen for dyb venetrombose (DVT) til 3-60 % i

op til seks uger efter operation. En retrospektiv opgørelse har vist, at man i den postoperative periode fandt tegn på venøs trombotiske sygdom hos over 20 % af de opererede patienter (Streiff 2004), og man fandt en korrelation mellem tumorstørrelse, patientens alder og hyppigheden af venøs trombotisk sygdom. Traditionelt har man inden for neurokirurgien undgået medikamentel tromboseprofylakse pga. formodet risiko for blødning, men der er ikke evidens for dette (Knovich 2004). Den generelle anbefaling foreskriver, at man behandler alle kirurgiske tumorpatienter med både støttestrømper og lavmolekylære hepariner, indtil de er sufficient mobiliseret, og at behandlingen med lavmolekylære hepariner kan påbegyndes dagen før operation (Kleindienst 2003, Pruitt 2005). En vanskelig patientgruppe består af dem, der i forvejen er i antikoagulansbehandling pga. anden sygdom (paroksyttisk atrieflimren, hjerteklapsygdom, tidligere DVT osv.). Her er den generelle anbefaling, at man neutraliserer international normalised ratio (INR) op til operationen under samtidig dække med lavmolekylære hepariner, og at dette forsætter, indtil operationen er overstået, den kirurgiske blødningsrisiko er lav, og INR igen er i terapeutisk niveau (Niemi 2010). Det samme gør sig gældende med de øvrige/nye antitrombotiske midler, hvor der ikke findes målemetoder, der kan redegøre for hvor godt koagulationsevnen er. Her pauseres præparatet i henhold til producentens anbefalinger og anbefalingerne fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmotase ([www.dsth.dk](http://www.dsth.dk)).

Postoperativt hæmatom ses i samme størrelsesorden som infektion dvs. hos 1-2 % (Palmer 1994). I en prospektiv undersøgelse, hvor alle patienter fik foretaget CT umiddelbart postoperativt efter stereotaktisk biopsi, fandt man hæmatom hos 8 % (Field 2001), men disse var kun klinisk betydnende hos 1,6 %, altså svarende til den hyppighed af postoperativt hæmatom, der rapporteres fra andre. Taylor et al (Taylor 1995) fandt, at de fleste hæmatomer gav sig klinisk til kende < 6 timer efter operationen. En sikker risikofaktor er lavt trombocytaltal (< 150.000/mm<sup>3</sup>) (Field 2001). Inden for neurokirurgi foreligger der ikke data vedrørende anvendelse af trombocyttaggregationshæmmende medikamenter og operation.

### 6.3.3 Prognose

Følgende faktorer er fundet at have en prognostisk værdi, der er af betydning ved gliomer (Dahlrot 2013, Lamborn 2004, Pignatti 2002, Hartmann et al 2010):

- Histologi (WHO-grad, histologiske undertyper) og genetiske markører
- Alder

- Klinisk status (såkaldt "performance")
- Tumors størrelse og udbredelse
- Radikalitet ved operation
- Postoperativ strålebehandling og kemoterapi

#### **6.4 Valg af kirurgisk metode**

*Man kan foretage forskellige former for operationer:*

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

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

Ved en standardkraniotomi anvendes en hovedfiksation, neuronavigation samt mikroskop og ultralydaspirator med anvendelse af mikrokirurgiske teknikker samt, såfremt det er indiceret, Gliolan (5-ALA) mhp. at opnå maksimal tumorresektion. Der bør være adgang til peroperativ patologisk undersøgelse (frysemikroskopi). Alt patologisk udseende væv bør sendes til patologisk undersøgelse og som minimum bør 1 cm<sup>3</sup> fluorescerende væv sendes til frysemikroskopi. I sin simpleste form består neuronavigation i, at man lokaliserer stedet for kraniotomi ud fra kendskab til tumorens placering på hovedet/kraniet evt. suppleret med centimetermål fra kendte landmarks som glabella eller øregangen, men i de fleste tilfælde anvendes der mere sofistikerede metoder, hvor den enkleste er intraoperativ realtidsultralydsundersøgelse. Mere kompliceret i form af et GPS-lignende navigationssystem eller intraoperativ MR-skanning eller CT.

Operation planlægges på basis af præoperative skanninger (se tidligere), i sjældne tilfælde suppleret med andre parakliniske undersøgelser (f.eks. neurofysiologiske) og naturligvis de kliniske fund. Der er en tendens til, at der i stigende grad anvendes tekniske hjælpemidler som netop beskrevet, og der er ved at akkumuleres dokumentation for, at radikaliteten kan forbedres ved f.eks. intra-

operativ MR-skanning (Wirtz 2000, Senft 2011). Der er ikke evidens for, at anvendelse af intraoperative navigationsteknikker forbedrer prognosen, men det må antages, at det nøjagtige kendskab til tumorens beliggenhed og udbredelse, som kan opnås ved at anvende neuronavigation, øger sikkerheden ved operationen.

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

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

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

## 6.5 Operation ved recidiv

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

Recidiv opdages oftest i forbindelse med planlagte kontrol-MR-skanning i efterbehandlings-/opfølgingsforløbet. Dette er ofte på et tidspunkt hvor patienten endnu ikke har fået (flere) symp-tomer (Galanis 2000). I Stupp-studiet sås progression hos 50 % af patienterne med glioblastom ni måneder postoperativt (Stupp 2005).

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

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

## **6.6 Når operation fravælges**

Når operationsindikationen vurderes, skal det naturligvis tages med i betragtning, at der findes 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 for ikke at operere kan være aktuel ved formodede lavgradsgliomer, hvor der er stor risiko for, at en operation vil føre til neurologiske udfald, som patienten skal leve med i mange år.

## **6.7 Postoperativt forløb**

Det umiddelbare (< 24 timer) postoperative forløb foregår for langt de fleste patienters vedkom-

mende på en intensivafdeling eller et opvågningsafsnit. Her følges patienten tæt med observation af blodtryk, puls, ilt saturation, bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Score (GCS)) og neurologisk status.

De fleste komplikationer (hæmatom, ødem etc.), som udvikler sig i det postoperative forløb, medfører et fald i patientens bevidsthedsniveau og en ændring/forværring af den neurologiske status. Der findes talrige retrospektive opgørelser, hvor man har set på udvikling af både symptomgivende og ikkesymptomgivende hæmatomer efter stereotaktiske biopsier (Field 2001, Favre 2002). Incidensen af symptomgivende hæmatomer angives til nogle få procent, og anbefalingen generelt er, at man, såfremt patienten er i velbefindende seks timer efter operationen, kan udskrive vedkommende fra intensivafdeling/opvågningsafsnit. Der findes færre studier, hvor man har set på incidensen af postoperative hæmatomer ved kraniotomier. I et studie, hvor man analyserede 2.305 patienter, som fik foretaget intrakranielle indgreb over en fireårig periode, fandt man 50 patienter, som fik hæmatomer. De fleste patienter fik symptomer inden for seks timer, og der var en klar overvægt af akutte indgreb i gruppen. Klinisk forværring blev defineret som et fald på to eller mere på GCS med eller uden neurologiske udfald. De fundne resultater har vist, at det er sikkerhedsmæssigt forsvarligt at flytte patienter til stationære sengeafsnit, såfremt de seks timer efter elektive supratentorielle kraniotomier er i velbefindende (Taylor 1995).

Tidlig postoperativ MR-skanning (dvs. < 72 timer efter operation) anbefales udført hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og har fået udført partiel eller makrototal resektion (se afsnit om neuroradiologi). Tidlig postoperativ MR-skanning (inden for 72 timer) er vigtig af flere grunde. Dels som kvalitetskontrol med hensyn til graden af tumorfjernelse og herunder mulighed for re-operation hvis f.eks. dele af tumor peroperativt ikke var synlig. Dels med hensyn til eventuelle postoperative komplikationer. Dels som udgangspunkt for senere kontrol af tumorvækst eller evaluering af respons på radiokemoterapi. Dels indgår den i planlægning af eventuel postoperativ strålebehandling, da de nye skanninger på tidspunkt for strålebehandling kan være behæftet med problemer med at skelne imellem postoperative forandringer og resttumor. Endelig er det en forudsætning for forskning i postoperative behandlingsmodaliteter at der foreligger en MR-scanning af cerebrum indenfor 72 timer.

## 6.8 **Anbefaling om kirurgi**

- Primære hjernetumorer anbefales opereret med makrototal tumorresektion under hensyntagen til risici. Makrototal tumorresektion (i angelsaksisk litteratur benævnt Gross Total Tumor Resection (GTR)) defineres som, at alt synligt tumorvæv fjernes bedømt ud fra kirurgens visuelle vurdering. Følgende forhold er gunstige i forhold til operation: ung alder, overfladisk beliggende tumor i ikkeelokvent område, tumor begrænset til én hjernelap, beskedent eller højst moderat peritumoralt ødem/masseeffekt. Følgende forhold er ugunstige: høj alder, dyb beliggenhed i elokvent område, tumor breder sig over flere hjernelapper, udtalt ødem og/eller masseeffekt.
- I relation til kirurgisk metode ved en standardkraniotomi til fjernelse af en malign hjernetumor anbefales:
  - Hovedfiksering
  - Neuronavigation
  - Intraoperativ adgang til vævsdiagnostik (frysemikroskop) og udhentning af væv til forskning
  - Gliolan (5-ALA) mhp. at opnå maksimal resektion såfremt det er intentionen
  - Fjernelse af tumor med ultralydsaspirator
  - Mikroskop
- Alle patienter med kliniske symptomer eller hvor præoperativ billeddiagnostik har vist mere end beskedent ødem/masseeffekt, bør sættes i behandling med steroid præoperativt (se steroidafsnit).
- Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen. Der anvendes forskellige regimer i Danmark, f.eks. cefuroxim 1,5 gram eller dicloxacillin et gram givet intravenøst, i begge tilfælde gentaget hvis operationen varer mere end tre timer.
- Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømpe på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som påbegyndes 24 timer efter operation. Begge dele gives, indtil patienten er mobiliseret
- Så vidt muligt bør al behandling med blodfortyndende medicin seponeres i passende tid før operationen og kan i de fleste tilfælde genoptages dagen efter operationen
- Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion skal finde sted i mindst seks timer på et dertil indrettet afsnit.
- Tidlig postoperativ MR-skanning (dvs. < 72 timer efter operationen) skal foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og har fået udført partiel eller makrototal resektion.



## Referencer

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

Albright L.A., Sposto R, Holmes E, M.S., Zeltzer P, Finlay J.L, Wisoff J.H, Berger M.S., Packer R.J., Pollack I.F.: Correlation of Neurosurgical Subspecialization with Outcomes in Children with Malignant Brain Tumors. *Neurosurgery*, Vol. 47, No. 4, October 2000

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

Asklund T, Malmström A, Björ O, Blomquist E & Henriksson R: Considerable improvement in survival for patients aged 60–84 years with high grade malignant gliomas – Data from the Swedish Brain Tumour Population-based Registry. *Acta Oncologica* 2013, 52:5, 1041-1043

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

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

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

Choudhari KA, Ramachandran MS, McCarron MO, Kaliaperumal C.: Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: surgical outcome and management challenges over a 5-year period following International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT). *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Dec;109(10):868-75

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

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

Curry WT, McDermott MW, Carter BS, Barker II FG. Craniotomy for meningioma in the United States between 1988 and 2000: decreasing rate of mortality and the effect of provider case load. *J Neurosurg* 102:977-986, 2005

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

deSouza RM, Shaweis H, Han C, Sivasubramiam V, Brazil L, Beaney R, Sadler G, Al-Sarraj S, Hampton T, Logan J, Hurwitz V, Bhangoo, Gullan R and Ashkan R : Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? *British Journal of Cancer* 2016 114, 146–150

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

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

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

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

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

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

Guilfoyle MR, Weerakkody RA, Oswal A, Oberg I, Jeffery C, Haynes K, Kullar PJ, Greenberg D, Jefferies SJ, Harris F, Price SJ, Thomson S, Watts C.: Implementation of neuro-oncology service reconfiguration in accordance with NICE guidance provides enhanced clinical care for patients with glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2011 Jun 7;104(12):1810-5.

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

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

Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A: Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol*. 2010 Dec;120(6):707-18

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

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

Khan U, Bhavsar A, Asif H, Karabatsou K, Leggate J.S., Sofat A, Kamalyasl I.D.: Treatment by specialist surgical neurooncologists improves survival times for patients with malignant glioma: *J Neurosurg* 122:297–302, 2015

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nuno M, Mukharjee D, Carico C, Elramsisy A, Veeravagu A, Black KL, Patil CG: The effect of centralization of caseload for primary brain tumor surgeries: trends from 2001-2007. *Acta Neurochir.* 2012 154:1343-1350

Nuno M, Ly D, Ortega A, Sarmiento JM, Mukherjee D, Black KL, Patil CG: Does 30-day readmission affect long-term outcome among glioblastoma patients? *Neurosurgery.* 2014 Feb;74(2):196-204

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

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

Price SJ, Guilfoyle M, Jefferies SJ et al. Development of an Integrated Subspecialist Multidisciplinary Neuro-oncology Service: *BMJ Quality Improvement Reports* 2013

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

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

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

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

Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi W-M, Wildrick DM.

Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998;42:1044-56

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Trinh V, Davies J.M. and Berger M.S.: Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 2000–2009: effect of provider and hospital caseload on complication rates. *J Neurosurg* 2015 122:280-296

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

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

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

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

## 7 Strålebehandling

Strålebehandling bør følge de retningslinjer, som anvendes inden for stråleterapi i henhold til ICRU 50, ICRU 62, og ICRU 83 udgivet af International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU 50 1993, ICRU 62 1999, ICRU 83 2010). Planlægning og afvikling af strålebehandling er beskrevet i en selvstændig retningslinje: *DNOG 2016 retningslinje for strålebehandling af voksne med hjernetumor*.

### 7.1 Lavgradsgliom

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

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

På basis af ovennævnte data har EORTC forsøgt at konstruere en prognostisk profil med mulighed for at identificere lavrisiko- og højriskopatienter. Alder over 40 år, neurologiske deficit primært, astrocytær histologi, største tumordiameter over 6 cm og tumor, der krydser midtlinjen, var uafhængige prognostiske faktorer, der var associeret til dårlig overlevelse (Pignatti 2002, Gorlia 2013). Højriskopatienter bør i særlig grad kontrolleres med henblik på evt. strålebehandling ved recidiv.



Det anbefales derfor, at patienter, som er histologisk diagnosticeret med lavgradsgliom, henvises til postoperativ strålebehandling, såfremt de har resttumor, som medfører symptomer, der ikke kan håndteres medicinsk, eller hvis de har progredierende ikkeoperabel tumor. Planlægges strålebehandling og patienten er nyopereret, anbefales tidlig postoperativ MR-skanning, der bør være udført senest tre dage postoperativt. I de randomiserede studier er der opnået sygdomskontrol med brug af stråledoser imellem 45 og 54 Gy. Det anbefales, at strålebehandling gennemføres som konform behandling med 50,4 Gy over 28 gange med fem ugentlige behandlinger. For patienter, der har høj alder og ringe performancestatus, kan hypofraktioneret konform strålebehandling med 34 Gy over ti fraktioner overvejes.

## **7.2 Højgradsgliom**

Rationalet for postoperativ strålebehandling er systematisk gennemgået i litteraturen (Laperrier 2002). Man har undersøgt effekten af strålebehandling i seks studier (Shapiro 1976, Andersen 1978, Walker 1978, Walker 1980, Kristiansen 1981, Sandberg-Wolheim 1991). Resultaterne fra de seks studier viser samlet en 19 % reduktion i dødeligheden ved strålebehandling. Strålebehandling mod hele hjernen er forbundet med betydelig toksicitet (Wallner 1989, Hochberg 1980). Hertil har man i flere studier fundet, at mere end 80-90 % af tumorerne recidiverer in situ eller inden for 2 cm fra primær lokalisation (Jansen 2000). I to studier (Shapiro 1989, Kita 1989) har man undersøgt effekten ved strålebehandling af hele hjernen sammenlignet med fokal strålebehandling mod tumorområdet, og der var ingen forskel i overlevelsen ved brug af de forskellige strålevolumina. For at begrænse bivirkningerne tilstræber man derfor at begrænse strålebehandlingen til tumorområdet. Der er ved ekstern konform fraktioneret strålebehandling påvist en dosisrespons med øget overlevelse, når man øger dosis op til 60 Gy (Bleehen 1991). Derimod er der ikke påvist forbedret overlevelse ved at øge dosis ud over de 60 Gy (Souhami 2004). Hyperfraktionering, brakyterapi eller radiosensitizerer har ikke kunnet forbedre overlevelsen og har ingen plads ved standardstrålebehandling af højgradsgliomer (Laperrier 2002).

I tre små randomiserede studier (Malmström 2012, Roa 2004, Philips 2003) har man undersøgt effekten af hypofraktioneret strålebehandling, hvor 60 Gy er sammenlignet med henholdsvis 34 Gy over ti behandlinger, 40 Gy over 15 behandlinger og 35 Gy over ti behandlinger. I andre studier har man undersøgt gennemførligheden af hypofraktionerede regimer fra 30 Gy over seks fraktioner til 42 Gy over 14 fraktioner. For udvalgte grupper synes der ikke at være væsentlig forringelse af overlevelsen ved hypofraktionering. Hypofraktionering kan således være en alternativ mulighed

hos patienter med kort forventet restlevetid på trods af strålebehandling. Prognostiske faktorer for denne udvælgelse er især høj alder og ringe performancestatus (Laperriere 2002). Er patienten yderligere sengebunden eller har svære neuro-kognitive skader, bør man alene overveje understøttende behandling.

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

Det anbefales derfor, at patienter, som er histologisk diagnosticeret med højgradsgliom, henvises til postoperativ strålebehandling, der gennemføres, så snart patienten vurderes at være klinisk klar til strålebehandling. Der skal foreligge en MR-skanning, der bør være udført senest tre dage postoperativt. Stråledosis er typisk 59,4 Gy over 33 fraktioner eller 60 Gy over 30 fraktioner. For patienter med dårlig prognose, oftest med høj alder og/eller performancestatus 2, kan der overvejes hypofraktioneret konform strålebehandling med 34 Gy over 10 fraktioner eller 40 Gy over 15 fraktioner.

### **7.3 Ependymom**

Ependymomer er sjældne, og der findes ingen klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser, hvorfor det er vanskeligt at give retningslinjer for optimal ikkekirurgisk behandling. Ependymomer inddeles i to grupper, lavgradstumorer og anaplastiske tumorer. Ependymomer kan spredes via cerebrospinalvæsken, og især de anaplastiske tumorer har spredningspotentiale til neuroaksen. Derfor er det afgørende med supplerende diagnostik, inden der tages endelig beslutning om efterbehandling (Reni 2007, Wu 2016). Den supplerende diagnostik bør som minimum være i form af MR-skanning af neuroaksen, og hvis denne skanning er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebrospinalvæskeundersøgelse for tumorceller (Reni 2007).

### 7.3.1 Lavgradsependymom

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

### 7.3.2 Anaplastisk ependymom

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

## **7.4 Bivirkninger af strålebehandling**

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

Akutte bivirkninger omfatter ofte træthed, huderytem, hårtab, kvalme og sekretorisk otitis media. Ved strålebehandling af kraniospinalaksen kan der komme slimhindeproblemer, hvorfor der kan opleves synkesmerter og hoste. De akutte bivirkninger opleves oftest forbigående, og hos mange patienter kommer der hårvækst igen. Nogle patienter får intracerebrale tryksymptomer pga. ødemdannelse under strålebehandlingen. Disse symptomer kan afhjælpes ved samtidig behandling med binyrebarksteroider. Kvalme alene bør behandles med ikkesteroid antiemetikum. Ved undersøgelsen af temozolomid ved strålebehandling (Stupp 2005) rapporterede man ved 60 Gy-

strålebehandling alene, at 70 % af patienterne havde almene symptomer og træthed. Hos 31 % var der hudgener, og 18 % havde kvalme. I undersøgelsen af strålebehandling mod lavgradsgliomer (Karim 2002) rapporterede man ved 54 Gy-strålebehandling lette bivirkninger, hvor 34 % havde hovedpine, 42 % havde hudgener, 9 % havde opkastninger, og 6 % havde otitis.

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

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

## **7.5 *Anbefaling om strålebehandling***

### **Anbefaling om strålebehandling af lavgradsgliom**

- Primærbehandlingen af astrocytom, oligodendrogliom, oligoastrocytom (WHO grad II) er resektion/biopsi med efterfølgende observation, mens strålebehandling bør gives ved recidiv.
- Postoperativ strålebehandling gives, såfremt patienten har resttumor, som medfører symptomer, der ikke kan håndteres medicinsk.
- Postoperativ strålebehandling gives, såfremt patienten har progredierende, ikkeoperabel tumor.
- Der bør anvendes konform strålebehandling med dosis 50.4 Gy over 28 gange med fem ugentlige behandlinger.

### **Anbefaling om strålebehandling af højgradsgliom**

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

#### **Anbefaling om strålebehandling af ependymom**

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

#### **Referencer**

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

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

Blumenthal et al. Short Delay in Initiation of Radiotherapy May Not Affect Outcome of Patients

With Glioblastoma: A Secondary Analysis From the Radiation Therapy Oncology Group Database J Clin Oncol 2009; 27:733-739

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

Gorlia T, Wu W, Wang M et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. Neuro-Oncology 2013; 15(11): 1568–1579.

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.

ICRU Report 83. Prescribing, recording and reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). International Commission on Radiation Units and Measurements. Bethesda, MD; 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al: Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial lowgrade glioma: Initial report of a North Central Can-



cer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20:2267-2276, 2002

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

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

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

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

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

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

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

Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro Oncol*. 2016; 18(7): 902-13

.

## 8 Kemoterapi

### 8.1 Primær kemoterapi

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

#### 8.1.1 Glioblastoma multiforme

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

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

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

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

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

Ældre patienter i god performance status anbefales samme behandling som de yngre med lang strålebehandling og konkomitant/adjuverende kemoterapi. Flere studier har dog indikeret at et kortere hypofraktioneret stråler regime kan være ligeså godt til ældre, hvilket er DNOGs anbefaling til ældre i dårlig performance status. Når man giver hypofraktioneret strålebehandling til ældre er der også effekt af konkomitante kemoterapi som hos de yngre. Dette er vist i et studie som randomiserede ældre (>65 år) patienter til strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner versus sam-

me strålebehandling og konkomitant og adjuverende temozolomid i 12 måneder (Perry JR 2016). Som alternativ er der studier (Malmstöm 2012, Wick 2012) der tyder på en ligeså god effekt af temozolomide som strålebehandling, især i den gruppe der har metyleret MGMT, hvorfor de ældre med metyleret MGMT som minimum bør tilbydes kemoterapi med temozolomid og dem med umetyleret MGMT som minimum strålebehandling.

### 8.1.2 Anaplastisk astrocytom

En fase III undersøgelse inkluderede patienter med anaplastisk gliom uden 1p19q co-deletion som blev randomiseret til fire grupper: strålebehandling alene, eller strålebehandling sammen med konkomitant temozolomid, eller strålebehandling sammen med adjuverende temozolomid, eller strålebehandling med både konkomitant og adjuverende temozolomid (van den Bent 2016). En interim analyse har foreløbig vist at de to grupper med adjuverende temozolomid har opnået forbedret progressionsfri overlevelse og samlet total overlevelse, hvor 5-års overlevelsen blev forbedret fra 44 % til 56 %.

Det anbefales, at patienter med anaplastisk gliom (WHO-grad III) som ikke har 1p19q co-deletion, ud over den primære postoperativt strålebehandling, gives adjuverende kemoterapi med 12 serier temozolomid.

### 8.1.3 Anaplastisk oligodendrogliom

To randomiserede fase III undersøgelser, udført af EORTC og RTOG, har vist forlænget overlevelse for patienter, der fik kemoterapi med procarbazine, lomustin og vincristin (PCV-regime) ved deres primære strålebehandling (van den Bent 2013; Cairncross 2013). EORTC studiet, hvori der indgik 368 patienter, undersøgte effekten af seks serier adjuverende PCV givet umiddelbart efter den primære strålebehandling. RTOG studiet, hvori der indgik 289 patienter, undersøgte effekten af fire serier neoadjuverende PCV givet umiddelbart før den primære strålebehandling. Begge studier viste signifikant øget progressionsfri overlevelse; men ikke forlænget total overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene i den første opgørelse (van den Bent 2006; Cairncross 2006). Ved anden opgørelse med en betydelig længere opfølgningperiode har begge disse studier (van den Bent 2013; Cairncross 2013) påvist en betydelig forlænget overall survival ved postoperativt at

supplere strålebehandlingen med kemoterapi med PCV-regimet. Disse studier viste at effekten var størst i den undergruppe, der havde co-deletion af 1p19q. Yderligere analyser (Cairncross 2014) har vist at effekten er størst i den undergruppe der har muteret IDH (fortrinsvis positive for IDH1).

Det anbefales, at patienter med anaplastisk oligodendrogliom (WHO-grad III) og samtidig har co-deletion af 1p19q eller muteret IDH (IDH positive), ud over den primære postoperativt strålebehandling, gives adjuverende kemoterapi med PCV-regime.

#### 8.1.4 Astrocytom, oligodendrogliom og oligoastrocytom (lavgradsgliom)

Foreløbig opgørelse af et randomiseret fase III studie i EORTC regi (Baumert 2016), tyder ikke på at kemoterapi alene med temozolomide kan give bedre sygdomskontrol end strålebehandling hos patienter med højrisiko lavgradsgliom.

Omvendt har RTOG i et randomiseret fase III studie (Buckner 2016) vist at strålebehandling med tillæg af adjuverende kemoterapi med procarbazin, lomustin og vincristin (PCV-regime) kan forlænge sygdomskontrol og samlet overlevelse væsentligt. Således blev 5-års overlevelse forlænget fra 64 % til 73 %; og 10-års overlevelse forlænget fra 41 % til 62 %.

## 8.2 *Kemoterapi ved progression*

### 8.2.1 Højgradsgliom

I flere fase II-studier har man undersøgt effektiviteten af nye stoffer og kombination af kendte. De fleste studier er små, hvorfor de konklusioner, der kan drages, er behæftet med stor usikkerhed. Nogle studier er dog sammenlignelige, hvad angår prognostiske faktorer som alder, performancestatus og tidligere behandling, hvilket muliggør en sammenligning af toksicitetsdata.

I de senere år har man anvendt såkaldte biologisk targeterede stoffer, der retter sig mod forskellige receptorsystemer, såsom VEGFR, EGFR, mTOR og PDGFR. Studierne har vist følgende: mTOR inhibitorer, EGFR og PDGFR havde ikke nogen klinisk relevant effekt. VEGFR-thyrosin-kinase-inhibitorer havde ikke antineoplastisk effekt bortset fra ceradinib. Derimod har VEGF-ligand-hæmmeren bevacizumab vist aktivitet (Vredenburgh 2007a), hvilket også er påvist i et dansk studie (Hasselbach 2010). I et randomiseret fase II-studie (Friedman 2009) inkluderede man 85 patienter, der havde glioblastom, til behandling med bevacizumab og 82 patienter, der havde glioblastom, til bevacizumab plus irinotecan. I bevacizumab plus irinotecan-gruppen var responsraten

37 %, den seks måneders progressionsfri overlevelse var 50 %, og medianoverlevelsen var 8,7 måneder. MR-skanninger bør tolkes med forbehold ved evaluering af effekt af bevacizumab (Wen PY 2010).

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

### 8.2.2 Lavgradsgliom

Der er påvist effekt af behandling med temozolomid ved oligodendrogliomer, der progredierer efter PCV-regime (van den Bent 2003). Ved behandling med temozolomid hos patienter med lavgradsgliomer kan der opnås god sygdomskontrol og kontrol af epilepsi hos 50 % af patienterne (Brada 2003, Quinn 2003, Pace 2003, Hoang-Xuan 2004).

### 8.2.3 Ependymom

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

## 8.3 **Anbefaling om kemoterapi**

### **Anbefaling om primær kemoterapi**

- Patienter med glioblastom gives konkomitant temozolomid under den postoperative strålebehandling og efterfølgende seks serier adjuverende temozolomid.
- Patienter med anaplastisk astrocytom (WHO-grad III) gives adjuverende kemoterapi med 12 serier temozolomid efter strålebehandling.

- Patienter med anaplastisk oligodendrogliom (WHO-grad III) og samtidig har co-deletion af 1p19q eller muteret IDH (IDH positive) gives adjuverende kemoterapi med PCV-regime (procarbazine, lomustine, vincristine) efter strålebehandling.
- Patienter med astrocytom, oligodendrogliom, oligoastrocytom (WHO-grad II), som er udvalgt til strålebehandling, gives adjuverende kemoterapi med PCV-regime (procarbazine, lomustine, vincristine) efter strålebehandling.
- Patienter i performancestatus 0-2 anbefales kemoterapi.
- Patienter i performancestatus 3-4 anbefales ikke kemoterapi.

#### **Anbefaling om kemoterapi ved recidiv**

- Ved recidiv bør muligheden for resektion vurderes før igangsætning af kemoterapi.
- Højgradsgliomer, som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, bør behandles med temozolomid som enkeltstof.
- Lavgradsgliomer kan ved recidiv behandles med temozolomid.
- Ependymomer i progression kan behandles med carboplatin, etoposid og vincristin.
- Patienter, der er i god performancestatus og har progression efter standardbehandling, kan vurderes med henblik på eksperimentel behandling, herunder evt. med bevacizumab.
- Patienter i performancestatus 0-2 anbefales kemoterapi.
- Patienter i performancestatus 3-4 anbefales ikke kemoterapi.

#### **Referencer**

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

Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. 2013 ASCO Annual Meeting: *Lancet Oncol*. 2016 Sep 26. pii: S1470-2045

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

Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016; 374(14): 1344-55

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

Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al.: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31: 337-343, 2013

Cairncross G, Wang M, Jenkins RB, et al.: Benefit from Procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 32: 783-790, 2014

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

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

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

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

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-03, 2005

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



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

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

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

Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (NCIC CTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). *J Clin Oncol* 34, (suppl; abstr LBA2) 2016.

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

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

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

Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359: 1011 - 8, 2002

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

Stupp R, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Changing Paradigms – An Update on the Multidisciplinary Management of Malignant Glioma. *The Oncologist* 11: 165 - 180, 2006

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

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

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

Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine and Vincristine improves progressionfree survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytomas: a randomised European Organisation for Cancer Research and Treatment Phase III trial. *J Clin Oncol* 24: 15 –22, 2006.

Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn JB, et al. Adjuvant rocarbazine, lomustine and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951. *J Clin Oncol* 31: 344 –350, 2013.

Van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaumet MA al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. *J Clin Oncol* 34, (suppl; abstr LBA2000) 2016.

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

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

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

## 9 Steroidbehandling

Glukokortikoider (GC) reducerer hjerneødem, der er forårsaget af tumorer, hvilket er dokumenteret i talrige undersøgelser siden slutningen 1950'erne. Patienter, som har fokale neurologiske symptomer (Andersen 1993, Kaal 2004), oplever effekt af GC i løbet af 24-48 timer og nogle gange allerede efter seks timer. Effekten kan være stor, idet f.eks. svære pareser i nogle tilfælde reduceres markant; en ændring fra paralysen til let "styringsbesvær" er ikke sjælden. Den kliniske effekt er mest udtalt overfor symptomer på forhøjet intrakranielt tryk i form af hovedpine, kvalme, opkastninger eller bevidsthedssvækkelse, men der observeres også effekt på fokale udfald. Effekten er størst overfor nylig opståede symptomer i forhold til symptomer, som har været tilstede i længere tid (Sarin 2003, Kostarini 2010). Patienter, som ikke oplever fokal neurologisk bedring efter GC-behandling, har oftest tumorer, som vokser ind i betydende ("elokvent") cerebrale områder med funktionel destruktion til følge, og ikke reversible symptomer, der er forårsaget af hjerneødem.

Der synes altså kun at være fokalneurologisk effekt af GC på symptomer, der er forårsaget af hjerneødem. GC har derfor kun en ringe plads i den præoperative behandling af lavgradsgliomer, hvor hjerneødem kun ses i mindre grad eller slet ikke. GC-behandling bør dog anvendes, såfremt der er udtalte kliniske og/eller radiologiske tegn til stærkt forhøjet intrakranielt tryk (ICP), idet GC kan reducere ICP via andre mekanismer. Pga. de mange og til tider alvorlige bivirkninger skal indikationen for behandling overvejes. Epilepsi og hovedpine skal først og fremmest behandles med relevant medicin mod de respektive symptomer og ikke per automatik med steroid eller øgning af steroiddosis hos en patient, som allerede er i steroidbehandling. Den umiddelbare kliniske effekt skyldes formentlig GC-inducerede ændringer i den peritumorale blodgennemstrømning i kombination med metaboliske ændringer, men det er endnu ikke præcist afklaret.

Der foreligger ingen dokumentation for, at man bør foretrække et GC-præparat frem for et andet, hvad angår klinisk neurologisk effekt. Dexametason er mest brugt pga. lang halveringstid og lav mineralokortikoid effekt (Nahaczewski 2004, Raslan 2007, Kostarini 2010, Ryan 2012). Den mineralokortikoide effekt bør undgås, hvorfor netop dexamethason eller metylprednisolon almindeligvis foretrækkes. Med hensyn til dosering foreligger der næsten ingen undersøgelser om emnet. I en ældre, randomiseret undersøgelse med patienter med hjernemetastaser påviste man, at be-

handling med 4 mg dexamethason (svarende til ca. 25 mg metylprednisolon) var ligeså effektivt som 16 mg dexamethason (svarende til ca. 100 mg metylprednisolon) (Vecht et al 1994). Ikke desto mindre har der i Danmark været tradition for at give den høje dosis. Der anvendes initialt doser på 75(-125) mg metylprednisolon (100-150 mg prednisolon) eller ækvivalente doser af andre præparater, og efter operationen kan dosis ofte reduceres, eller 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 med GC, men der foreligger ingen videnskabelig dokumentation for dette med forsøg udført med mennesker.

## **9.1 Bivirkninger**

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

## **9.2 Dosering før kirurgisk behandling**

1. Patienten informeres om formålet med behandlingen, forventede virkninger og mulige bivirkninger. Princippet for al behandling med glukokortikoid er at opnå og vedligeholde en tilfredsstillende klinisk effekt ved brug af den lavest mulige dosis i den kortest mulige tid.
2. Behandlingen påbegyndes med tabl. prednisolon 75-100 mg eller ækvivalente doser af et an-

det steroid, jf. Lægemiddelkataloget (se dog omtale af dosering i indledningen af dette afsnit). Behandlingen kan fordeles på en eller to daglige doser. Ved bevidsthedspåvirkning og truende inkarceration gives behandlingen intravenøst som bolusinjektion.

3. Der kræves minimum tre dages præoperativ behandling, før en signifikant ICP-reduktion finder sted.
4. Afhængig af behandlingens længde og øvrige risikofaktorer kan overvejes at supplere med tilskud af D-vitamin, kalk og i nogle tilfælde bisfosfonat. Der foreligger ingen videnskabelige data, som entydigt anbefaler dette rutinemæssigt ved steroidkorttidsbehandling (<4 uger), men hvis der på forhånd er usikkerhed om den forventede behandlingens længde, bør behandling med D-vitamin og kalk institueres fra begyndelsen.

### **9.3 Glukokortikoidbehandling og stråleterapi**

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

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

I forbindelse med hypofraktioneret palliativ bestråling bør man dog overveje at give kortvarig højdosis steroidbehandling med en aftrapning efter ophør af strålebehandlingen (f.eks. med dosisreduktion på 50 % hver fjerde dag).

### **9.4 Langtidsbehandling**

Med forbedring af såvel de kirurgiske resultater som de onkologiske behandlingsmuligheder vil overlevelse for patienter med maligne gliomer forbedres, og dermed kan patienterne have behov

for længerevarende steroidbehandling. Langtidsbehandling defineres som 5 mg metylprednisolon dagligt i mere end tre måneder. Hos patienter, der får en sådan behandling, bør man være særlig opmærksom på bivirkninger. Alle skal sikres adækvat tilskud af calcium og D-vitamin. Ved risikofaktorer (postmenopause, høj alder, dosis og varighed af steroidbehandlingen) bør medikamentel profylakse anbefales, særligt ved kendt lav knoglemineraldensitet (BMD; T-værdi < -1). De anbefalede stoffer er bisfosfonater og D3-vitamin + calcium, jf. Lægemiddelkataloget.

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

### **9.5 Aftrapning af glukokortikoidbehandling**

Alt andet lige bør steroidbehandling aftrappes så snart og så hurtigt som muligt, og man bør stile mod enten seponering eller den lavest mulige vedligeholdelsesdosis. Der foreligger ikke evidens for, at dosisstørrelse og varighed af behandlingen er korreleret til risiko for udvikling af binyrebarkinsufficiens (Dinsen 2013). Aftrapningen bør derfor altid foretages individuelt tilpasset under tæt klinisk observation for forværring i tilstanden.

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

Aftrapning kan medføre tre typer symptomer:

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

laps. Behandles intravenøst med kortisoldrop.

Planen for aftrapning og eventuel vedligeholdelsesdosis anføres i journalen og i epikrisen. Patienter, som udskrives til hjemmet, instrueres mundtligt og skriftligt i aftrapningsplanen. Såfremt patienten overflyttes eller udskrives til postoperativ strålebehandling, bør det forinden overvejes, om behandlingen skal seponeres eller blot reduceres inden påbegyndelse af strålebehandlingen.

## **9.6   **Anbefaling om steroidbehandling****

- Før kirurgi behandles med prednisolon 75-100 mg eller ækvivalente doser af et andet steroid, og gerne mindst 3 dage før operation.
- Steroidbehandling under strålebehandling gives ikke profylaktisk, men er kun indiceret ved symptomer på forhøjet ICP og ved steroidresponsiv neurologisk deficit.
- Ved hypofraktioneret palliativ strålebehandling kan der gives kortvarig profylaktisk steroidbehandling.
- Der screenes for risikofaktorer for, at der udvikles osteoporose, DM, gastrit/ulcus og behandles efter de gældende nationale retningslinjer.
- Steroidbehandling aftrappes så hurtigt som muligt til lavest mulig vedligeholdelsesdosis evt. seponering for at undgå bivirkninger.
- Epilepsi eller let hovedpine, som kan behandles sufficient med hhv. antiepileptika eller håndkøbsanalgetika, bør ikke i sig selv behandles med steroid.

## **Referencer**

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

Dinsen S, Baslund B, Klose M et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. Eu J Intern Med 2013; 24: 714-720.

Hildebrand J. Management of peritumoral edema. 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.

Kotsarini C, Griffiths PD, Wilkinson ID, Hoggard N. A systematic review of the literature on the effects of Dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: Implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery* 2010; 67: 1799-1815.

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

Nahaczewski AE, Fowler SB, Hariharan S. Dexamethasone therapy in patients with brain tumors – a focus on tapering. *J Neurosci Nurs* 2004; 36(6): 340-343.

Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22(5): E12

Ryan R, Booth S, Price S. Corticosteroid-use in primary and secondary brain tumour. *J Neurooncol* 2012; 106: 449-459.

Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol* 2003; 2(6): 357-365.

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



## 10 Epilepsi

### 10.1 Indledning

Gliomrelateret epilepsi er hyppigt forekommende og ofte en udfordring, der kræver hele det neuroonkologiske teams bevågenhed. Inden for de seneste år har der været en stigende interesse for at klarlægge incidensen og de patofysiologiske aspekter og for at optimere behandlingen. Alligevel er vores baggrundsviden vidtgående baseret på studier med svag evidensstyrke. De terapeutiske muligheder for at behandle effektivt og skånsomt er derfor langt fra ideelle og muligheden for at udtale sig om prognosen svækkes af manglen på valide biomarkører.

Omkring 4% af alle tilfælde af epilepsi skyldes hjernetumorer mens epilepsi optræder hos 30%–85% af patienterne med gliomer. Incidensen og sværhedsgraden af epilepsien afhænger af, hvor gliomet er lokaliseret og tumors histologiske karakteristika.

Epileptogene gliomer har direkte eller indirekte kortikal involvering og er lokaliseret supratentorielt (Kerkhof 2013; Yuen 2011; Lee 2010; Chaichana 2009; Chang 2008; Hildebrand 2005; Sirven 2004).

Generelt er lavgradsgliomer mere epileptogene end højgradsgliomer. Incidensen ved lavgradsgliomer er 60-85% og ved højgradsgliomer 30–60%. 30-50% af gliompatienterne debuterer med et epileptisk anfald og hyppigst ved lavgradsgliomerne (Perrucca 2013; Kerkhof 2013; Avila 2010; Hildebrand 2005; Glanz 2000).

Forklaringen på hvorfor lavgradsgliomer er mere epileptogene end højgradsgliomer antages at være, at lavgradsgliomerne vokser langsommere og derfor over længere tid udvikler epileptogene forandringer i synapser og receptorer i og omkring tumor, mens højgradsgliomer udvikler sig for hurtigt til at kunne nå at udvikle disse forandringer. Epilepsi ved højgradsgliomerne antages i stedet at være forårsaget af tryk, ødem, inflammation eller nekrose i det kortikale peritumorale væv, hvilket understøttes af at epilepsi ved lavgradsgliomerne ofte og i hvert fald i længere tid er det eneste symptom, mens højgradsgliomerne i reglen er ledsaget af andre og mere dominerende

neurologiske symptomer (Pallud 2013; Lee 2010; Shamji 2009; Chang 2008; Lynam 2007; van Breemen 2007; Hildebrand 2005; Liigant 2001).

Den gliomrelaterede epilepsi klassificeres som strukturel (lokalisationsrelateret) epilepsi, der klinisk manifesterer sig som fokale anfald med eller uden bevidsthedspåvirkning og med eller uden sekundær generalisering. Status epilepticus optræder relativt sjældent, men kan optræde som debutsymptom eller ved recidiv (Neligan 2010; Cavaliere 2006).

Prognosen for anfaldsfrihed postoperativt beror på massen af efterladt tumorvæv, tumors histologiske karakteristika, tumors lokalisation, patientalder på operationstidspunktet, varigheden af den gliomrelaterede epilepsi og anfaldstype (Guerrini 2013).

Der er manglende viden om hvorfor nogle patienter responderer på antiepileptiske behandling, mens andre har anfaldsgennembrud til trods for relevant behandling (Japp 2013; Kerkhof 2013; Brodie 2011; Nakken 2009; Shamji 2009).

Hos mellem en tredjedel og en fjerdedel af alle patienter med gliomrelateret epilepsi er epilepsien medicinsk behandlingsrefraktær (Kwan 2010; French 2004; Sisodya 2005; Mohanraj 2006). Ifølge Kerkhof et al. (Kerkhof 2013) fandtes epilepsien hos patienter med lavgradsgliomer præoperativt at være medicinsk behandlingsrefraktær hos 50% og postoperativt hos 30-35%, mens epilepsien ved højgradsgliomer fandtes at være medicinsk behandlingsrefraktær præoperativt hos 4% og postoperativt hos 2-15%.

Behandlingsrefraktær epilepsi er forbundet med betydelige omkostninger ikke alene for patienter og pårørende, men også set i et samfundsøkonomisk perspektiv. De tilbagevendende anfald kan have store psykosociale konsekvenser med tab af erhvervsevne, manglende mulighed for at køre bil og risiko for ulykker, fald og pludselig uventet død. Endvidere kan epilepsien medføre angst for anfald både hos patient og pårørende og udløse en stresstilstand som i sig selv kan generere genuine epileptiske anfald eller psykogene non epileptiske anfald og yderligere forringet livskvalitet.

Ved højgradsgliomer kan ændringer i anfaldstype, anfaldssymptom (semiologi) eller forringet anfaldskontrol være udtryk for tumorprogression, hvorfor fremskyndet kontrolskanning vil være påkrævet (Duncan 2013; Kerkhof 2013).

## 10.2 Behandling

Behandlingen af gliomrelateret epilepsi baseres på en tidlig multidisciplinær indsats.

Tidlig makroradikal fjernelse af tumor og onkologisk behandling bedrer prognosen for anfaldsfrihed (Brada 2003; Englot 2011, 2012; Frenay 2005; Jakola 2012, 2013; Koekkoek 2014; Kurzwelly 2010; Pace 2003; Sanai 2008; Sherman 2011; Tandon 2013).

Behandling med antiepileptika er indiceret hos alle patienter med hjernetumorer, som har haft et epileptisk anfald og startes efter det 1. anfald, da risikoen for fornyede anfald er stor. Forebyggende behandling med antiepileptika hos patienter, som ikke har haft anfald er derimod ikke anbefalet (Glantz 2000; Perrucca 2013; Tremont-Lukats 2008). Efter makroradikal fjernelse af tumor og ved fortsat behandlingsresistent epilepsi overvejes mulighed for epilepsikirurgi.

Valg af antiepilepticum afhænger af effekt og præparatets bivirkningsprofil, patientens komorbiditet og medicininteraktioner (Guerrini 2013; Perrucca 2013; Sofietti 2010; van Breemen 2012; Vecht 2010).

- Cytokrom P450 inducerende præparater (fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, fenobarbital og primidon) bør undgås da virkningen af en række kemoterapeutika og glukokortikosteroider kan nedsættes og en eventuel knoglemarvspåvirkning kan potenseres (Kerrigan 2011; Perrucca 2013).
- Antiepileptika med simpel farmakokinetik eksempelvis levetiracetam kan være en fordel (Perrucca 2013; Rosetti 2014). Levetiracetam skal dog anvendes med forsigtighed, når det gælder patienter med nyreinsufficiens og psykiatriske sygdomme (Göttlicher 2001; Haghikia 2008; Kargiotis 2011; Kerrigan 2011; Utery 2010; van Breemen 2012; van Nifterik 2012).
- Enkelte retrospektive studier har vist, at behandling med valproat ved højgradsgliomer er forbundet med forlænget overlevelse (Barker 2013; Felix 2013; Kerkhof 2013). Evidensen for kausal sammenhæng er dog lav. Valproat skal anvendes med forsigtighed, da præpara-

tet potentielt kan have knoglemarvstoksisk effekt, kan hæmme hæmostasen og kan hæmme metaboliseringen af en række kemoterapeutika.

### **10.3 Seponering af antiepileptika**

Seponering af antiepileptika kan overvejes ved lavgradsgliomer efter 3-5 års anfaldsfrihed, men risikoen for anfaldsrecidiv er betydelig (Van Breemen 2007).

Seponering af antiepileptika hos patienter med epilepsi ved højgradsgliomer er sjældent relevant. Vedvarende behandling ved højgradsgliomer i terminalfasen er i reglen indiceret og antiepilepticum som kan administreres i sonde, intravenøst eller rektalt kan være at foretrække.

### **10.4 Anbefaling om epilepsi**

- Tidlig neurokirurgisk behandling mhp. fjernelse af størst mulig tumormasse.
- INGEN forebyggende behandling før første anfald.
- Der startes behandling med antiepileptika efter det første anfald.
- Ved manglende anfaldskontrol overvejes tumorkirurgi, epilepsikirurgi og/eller onkologisk behandling.
- Ved anfaldsforværring / recidiv overvejes, om der kan være tale om tumorprogression.
- Valg af præparat baseres på præparatets forventede effekt og bivirkningsprofil.
- Seponering af antiepileptika KAN overvejes ved lavgradsgliomer efter 3-5 års anfaldsfrihed; men er sjældent relevant ved højgradsgliomer.
- Den antiepileptiske behandling varetages af den neurologiske speciallæge i samarbejde med neurokirurg og onkolog.

### **Referencer**

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

Barker CA, Bishop AJ, Chang M, Beal K, Chan TA. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013 Jul 1;86(3):504-9

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

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

Cavaliere R, Farace E, Schiff D. Clinical implications of status epilepticus in patients with neoplasms. *Arch Neurol* 2006 Dec;63(12):1746-9.

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

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

Duncan, J. S. and de Tisi, J. (2013), MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia*, 54: 40–43. doi: 10.1111/epi.12442

Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg* 2011 Aug;115(2):240-4

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

Felix FH, de Araujo OL, da Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB. Survival of children with malignant brain tumors receiving valproate: a retrospective study. *Childs Nerv Syst* 2013 Feb;29(2):195-7

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

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

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

Guerrini, R., Rosati, A., Giordano, F., Genitori, L. and Barba, C. (2013), The medical and surgical treatment of tumoral seizures: Current and future perspectives. *Epilepsia*, 54: 84–90.  
doi: 10.1111/epi.12450

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

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

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

Jakola AS, Unsgard G, Myrmel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, et al. Low grade gliomas in eloquent locations - implications for surgical strategy, survival and long term quality of life. *PLoS One* 2012;7(12):e51450

Jakola AS, Unsgard G, Myrmel KS, Kloster R, Torp SH, Losvik OK, et al. Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. *Acta Neurochir (Wien)* 2013 Dec;155(12):2227-35

Japp, A., Gielen, G. H. and Becker, A. J. (2013), Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia*, 54: 5–11. doi: 10.1111/epi.12436

Koekkoek JAF, Dirven L, Heimans JJ, Postma TJ, Vos MJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJB. Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014. doi:10.1136/jnnp-2014-308136

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

Kerkhof, M. and Vecht, C. J. (2013), Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*, 54: 12–17. doi: 10.1111/epi.12437

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

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

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

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

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

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

Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment

schedules. Eur J Neurol 2006; 13: 277-82

Nakken KO, Taubøll E. Farmakoresistent epilepsy. Oversiktsartikel. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 1986-9

Neligan A, Shorvon SD. Arch Neurol. 2010 Aug;67(8):931-40. doi: 10.1001/archneurol.2010.169. Review. PMID:20697043 [PubMed - indexed for MEDLINE]

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)

Pallud, J., Capelle, L. and Huberfeld, G. (2013), Tumoral epileptogenicity: How does it happen?. Epilepsia, 54: 30–34. doi: 10.1111/epi.12440

Perucca, E. (2013), Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. Epilepsia, 54: 97–104. doi: 10.1111/epi.12452

Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. Neuro Oncol 2014 Apr;16(4):584-8

Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. Neurosurgery 2008 Apr;62(4):753-64

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

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

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



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

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

Tandon, N. and Esquenazi, Y. (2013), Resection strategies in tumoral epilepsy: Is a lesionectomy enough?. *Epilepsia*, 54: 72–78. doi: 10.1111/epi.12448

Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, issue 2. Art. No.: CD004442424. DOI:10.1002/14651858.CD004424.pub2.

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

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

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

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

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

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



## 11 Neurorehabilitering

Formålet med rehabilitering er at opnå og vedligeholde bedst mulig funktionsevne med henblik på at øge patientens livskvalitet, uafhængighed og selvbestemmelse. Det er vigtigt at påbegynde indsatsen så tidligt i forløbet som muligt (Greer, 2013). Der skal derfor foreligge en initial individuel og tværfaglig vurdering, som gentages i behandlingsforløbet efter behov ved ændring i funktionsniveau eller oplevelse af symptomer. Vurderingerne danner grundlag for, hvilke indsatser der bør iværksættes og efterfølgende fastlægges i en tværfaglig plan for den enkelte patient. De generelle indsatser beskrives i Sundhedsstyrelsens Opfølgingsprogram for hjernekræft (2015) samt Forløbsprogram for Rehabilitering og Palliation i forbindelse med Kræft (2012).

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

### 11.1 Tværfaglig teamindsats

Patienterne profiterer af en specialiseret, tværfaglig neurorehabiliteringsindsats i samme grad som patienter med traumatisk hjerneskade eller apopleksi (O'Dell 1998, Greenberg 2006, Geler-Kulcu 2009, Khan 2013, 2014). Der foreligger imidlertid kun et enkelt multidisciplinært kontrolleret interventionsstudie (Khan 2014) og derudover få og retrospektive undersøgelser med meget små patientgrupper (Catt 2008, Gabanelli 2005, Garrad 2004, Huang 2001, Marciniak 2001). Indtil der foreligger en større styrke af evidens, må rehabiliteringsindsatsen baseres på et samlet skøn over patientens præmorbid funktionsniveau, funktionsniveauet postoperativt, langtidsprognosen og

familiens ressourcer, behov, præferencer og forståelse for sygdommen (Catt 2008, Davies 2003, 2005, Ford 2012, Khan 2014).

Den specialiserede neurorehabilitering varetages af et tværfagligt team, der som regel involverer læger, sygeplejersker, fysioterapeuter, ergoterapeuter, en talepædagog, en neuropsykolog, en socialrådgiver og en psykolog (Gabanelli 2005, Archibald 1994, Khan 2013, 2014). Indsatsen bør organiseres i et tæt koordineret interdisciplinært samarbejde med inkludering af relevante faggrupper på relevante tidspunkter. Vurdering og planlægning af den specialiserede genoptræning bør foregå i umiddelbar forlængelse af den primære diagnostik og operation. De fleste patienter skønnes initialt at profitere af specialiseret neurorehabilitering under indlæggelse. Nogle patienter med komplekse problemstillinger vil have behov for et længerevarende, intensivt neurorehabiliteringsforløb under indlæggelse i en specialiseret neurorehabiliteringsenhed. Det er en tværfaglig neurologisk specialopgave at varetage vurdering og justering af genoptræningsplaner.

### **11.2 Forløb af rehabiliteringsindsats**

Der vil fortløbende være behov for revurdering af rehabiliteringsbehovet, som erfaringsmæssigt ændrer sig over tid (Halkett 2010, Lucas 2010). Patienter bør umiddelbart efter operationen have vurderet deres rehabiliteringsbehov. Allerede præoperativt kan et eventuelt forventet rehabiliteringsbehov hos en del patienter med fordel vurderes og en foreløbig plan for den postoperative indsats drøftes med patienten og de pårørende. Når den postoperative stabilisering og initiale rehabilitering muliggør videre tiltag med udgangspunkt i patientens eget hjem, vil dette erfaringsmæssigt foretrækkes af patient og pårørende (Jones, 2007). Der forestår ofte videre onkologiske ambulante behandlingstilbud, hvorunder fornyet behovsvurdering af rehabiliteringspotentialer bør foretages.

### **11.3 Fysisk træning**

Kun få studier har undersøgt den funktionelle genoptræning indenfor neuro-onkologien (Formica 2011). Alle patienter med behov for fysisk genoptræning bør have udarbejdet genoptræningsplan (til kommunalt eller specialiseret tilbud). Desuden informeres patienter om vigtigheden af at opretholde bedst mulige funktionsniveau.

### **11.4 Kognitiv træning**

Kognitiv dysfunktion har stor negativ betydning for patientens livskvalitet (Gehring 2010, Klein 2012, Weitzner 1997), og i et randomiseret studie har man påvist positiv effekt af kognitiv rehabilitering over for kognitive gener og mental træthed (EFNS 2010, Gehring 2009,2011, Soffiatti 2010). Vurdering af kognitiv dysfunktion er derfor vigtig. Kognitiv dysfunktion kan skyldes selve tumoren, men også være relateret til symptomatisk epilepsi, smerter og behandlingen herfor, psykologiske krisereaktioner såvel som følger af den onkologiske behandling.

### **11.5 Psykosocial støtte**

Patienter og pårørende skal informeres om muligheden for psykologbistand i forhold til at mestre og håndtere den ændrede livssituation. Desuden vurderes (screenes) patienter mht. depression og selvmordsrisiko og nødvendig indsats etableres. Betydende depression forekommer hos ca. hver tredje patient, især hos patienter med invaliderende fysiske handikap (Litofsky 2004, 2009, Mainio 2005, 2006,2011, Pelletier 2002, Rooney 2011, 2013). Der er hyppigt tale om et symptomkompleks bestående af egentlige depressive symptomer, kognitive og affektive forstyrrelser som direkte følge af tumoren, hjernekirurgi og strålebehandling, bivirkninger af steroidbehandlingen og eventuelle antiepileptika samt krisereaktion udløst af erkendelsen af den meget alvorlige somatiske sygdom. Der vil i rehabiliteringsfasen derfor ofte være behov for psykologisk bistand til patienten og de pårørende til støtte og rådgivning i relation til den dystre prognose, de varige fysiske og mentale funktionstab og ikke mindst personlighedsændringerne. Antidepressiv behandling kan blive nødvendig. Ofte er de sociale konsekvenser af sygdommen dramatiske og patienterne oplever stigmatisering (Davies 2003, Salander 2000). Der bør derfor tidligt i forløbet etableres kontakt til en socialrådgiver med henblik på støtte og rådgivning i forbindelse med ændret tilknytning til arbejdsmarkedet, sygemelding, pensionsansøgning, ansøgning om udbetaling af privat sygeforsikring, spørgsmål vedrørende forsikring i forbindelse med kritisk sygdom, boligændringer og eventuelt boligskifte.

### **11.6 Justering af rehabiliteringsindsats**

Uanset effekten af den initiale neurorehabiliteringsindsats vil der senere i forløbet ofte være behov for vedligeholdende træning, hjælpemidler og boligændringer varetaget i kommunalt regi. For at sikre det tværsektorielle samarbejde inddrages patientens egen læge, den kommunale fysio-

rapi og ergoterapi samt den kommunale hjemmepleje i udskrivningsforløbet. Ved udskrivelsen udarbejdes der en genoptræningsplan, der indeholder beskrivelse af patientens habituelle og aktuelle funktionsevne, inklusive mentale og sproglige funktionsområder, til at danne grundlag for kommunens videre planlægning af rehabiliteringsindsatsen. Rehabiliteringsindsatsen planlægges og prioriteres altid i tæt samarbejde og forståelse med patienten og de pårørende.

### **11.7 Anbefaling om neurorehabilitering**

- Det anbefales, at alle patienter vurderes præ- og post-operativt med henblik på tidligt indsættende postoperativ specialiseret neurorehabilitering.
- Det anbefales, at alle patienter, som udskrives til hjemmet fra specialafdeling med fysiske og/eller psykiske deficits vurderes tværfagligt inden udskrivelse med henblik på behov for videre genoptræning.
- Det anbefales at sikre behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner ved ændringer i tilstanden.
- Det anbefales, at alle patienter og pårørende inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen
- Det anbefales, at der tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med egen læge, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb.

### **Referencer**

Se under Neuropalliation, kapitel 12

## 12 Neuropalliation

Palliation har til formål at lindre patientens symptomer og de problemer af både fysisk, psykisk, social og eksistentiel art, der for både patienten og de pårørende er forbundet med livstruende sygdom, med henblik på at fremme livskvaliteten igennem hele patientforløbet (SST, 2015). Den palliative indsats bør således ved behov indsættes tidligt i sygdomsforløbet og integreres med rehabiliteringsindsatsen (Hjortbak 2011, SST 2012, 2015). Indsatsen koncentrerer sig i den tidlige fase om de fysiske tab og et oftest uopretteligt tab af erhvervsevne og social status i forhold til familie, venner og tidligere arbejdskolleger.

### 12.1 Palliativ indsats

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

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

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

Hurtig træthedsbarhed og en træthed, som ikke kan afhjælpes med søvn/hvile, også kaldet *fatigue* er et dominerende symptom hos en stor del af patienterne med hjernekræft (Kim 2011, Struik 2009) og det mest betydende symptom i forhold til patienternes oplevelse af forringet livskvalitet (Wen 2006, Brown 2006, Catt 2008, Struik 2009).

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

Optimeret symptombehandling og højt informationsniveau samt imødekommen af patient & pårørende ønske om, hvor og hvordan den afsluttende palliative fase skal foregå er af stor betydning for den oplevede kvalitet af patientforløbet (Koekkoek 2014).

## **12.2 Anbefaling om neuropalliation**

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

## **Referencer**

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

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

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

Davies E, Hall S, Clarke C. Two year survival after malignant cerebral glioma: patient and relative reports of handicap, psychiatric symptoms and rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2003; Mar 18;25(6):259-66.



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

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

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

Formica V, Del Monte G, Giacchetti I, Grenga I, Giaquinto S, Fini M, et al. Rehabilitation in neuro-oncology: a meta-analysis of published data and a mono-institutional experience. *Integr Cancer Ther* 2011; Jun;10(2):119-26.

Ford E, Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. *Neuro Oncol* 2012; Apr;14(4):392-404.

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

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

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

Gehring K, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Sitskoorn MM. Interventions for cognitive deficits in patients with a brain tumor: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; Nov;10(11):1779-95.

Gehring K, Aaronson N, Taphoorn M, Sitskoorn M. A description of a cognitive rehabilitation programme evaluated in brain tumour patients with mild to moderate cognitive deficits. *Clin Rehabil* 2011; Aug;25(8):675-92.

- Geler-Kulcu D, Gulsen G, Buyukbaba E, Ozkan D. Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: A comparative study. *J Clin Neuroscience* 2009; 16: 74-78.
- 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.
- Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA Cancer J Clin* 2013; 63 (5): 349-363.
- Halkett GK, Lobb EA, Oldham L, Nowak AK. The information and support needs of patients diagnosed with High Grade Glioma. *Patient Educ Couns* 2010; Apr;79(1):112-9.
- Hjortbak BR et al. Udfordringer til rehabilitering i Danmark. Rehabiliteringsforum Danmark, 2011.
- Huang ME, Wartella JE, Kreutzer JS. Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001; 82(11): 1540-6.
- Jones LW, Guill B, Keir ST, Carter K, Friedman HS, Bigner DD, et al. Exercise interest and preferences among patients diagnosed with primary brain cancer. *Support Care Cancer* 2007; Jan;15(1):47-55.
- Khan F, Amatya B, Ng L, Drummond K, Olver J. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Jan 31;1:CD009509.
- Khan F, Amatya B, Ng L, Drummond K, Galea M. Effectiveness of integrated multidisciplinary rehabilitation in primary brain cancer survivors in an Australian community cohort: a controlled clinical trial. *J Rehab Med* 2014; 46: 754-760.
- Kim BR, Chun MH, Han EY, Kim DK. Fatigue assessment and rehabilitation outcomes in patients with brain tumors. *Support Care Cancer* 2012; 20(4): 805-812.
- Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. *J Neurooncol* 2012; 108(2): 309-318.

Koekkoek JAF, Dirven L, Reijneveld JC, Sizoo EM, Pasman HRW, Postma TJ et al. End of life in high-grade glioma patients in three European countries: a comparative study. *J Neurooncol* 2014; 120: 303-310.

Litofsky NS, Farace E, Anderson F, Jr, Meyers CA, Huang W, Laws ER, Jr, et al. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery* 2004; Feb;54(2):358,66; discussion 366-7.

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

Lucas MR. Psychosocial implications for the patient with a high-grade glioma. *J Neurosci Nurs* 2010; Apr;42(2):104-8.

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

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

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

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

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

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

Rooney AG, Carson A, Grant R. Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2011; Jan 5;103(1):61-76.

Rooney AG, McNamara S, Mackinnon M, Fraser M, Rampling R, Carson A, et al. Screening for major depressive disorder in adults with cerebral glioma: an initial validation of 3 self-report instruments. *Neuro Oncol* 2013; Jan;15(1):122-9.

Salander P, Bergenheim AT, Henriksson R. How was life after treatment of a malignant brain tumour?. *Soc Sci Med* 2000; Aug;51(4):589-98.

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.

Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010; Sep;17(9):1124-33.

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

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

Sundhedsstyrelsen, Hjerneskaderehabilitering – en medicinsk teknologivurdering, 2011

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

Sundhedsstyrelsen, Opfølgingsprogram for hjernekræft, 2015

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

Weitzner MA, Meyers CA. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature. *Psychooncology* 1997; Sep;6(3):169-77.

Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Dogerty L. Medical management of patients with brain tumors. *J Neuro Onc* 2006; 80 (3): 313-332.

## 13 Kørekort

### 13.1 Baggrund

Sundhedsstyrelsens vejledning om vurdering af helbredskrav til førere af motorkøretøjer. VEJ nr 9584 af 10/10/2013. Vejledningen knytter sig til § 20, stk. 3 i bekendtgørelse om kørekort, § 10, stk. 2, § 56, stk. 2 og § 57, stk. 4 i cirkulære om kørekort, § 214, stk. 2 i sundhedsloven og § 44 i lov om autorisation og om sundhedsfaglig virksomhed.

### 13.2 Lægens pligt

I lov om autorisation af sundhedspersoner og om sundhedsfaglig virksomhed (LBK nr. 877 af 4. august 2011) står der:

*§ 44: Kommer en læge i sin virksomhed til kundskab om, at en person lider af sådanne sygdomme eller mangler i fysisk eller sjælelig henseende, at personen i betragtning af de forhold, hvorunder denne lever eller arbejder, udsætter andres liv eller helbred for nærliggende fare, er lægen forpligtet til at søge faren afbødet ved henvendelse til vedkommende selv eller om fornødent ved anmeldelse til pågældende embedslæge eller Sundhedsstyrelsen.*

*§ 85. En læge, der tilsidesætter sin pligt til at søge faren afbødet efter § 44, straffes med bøde.*

### 13.3 Lægens handlepligt

Det er den læge, der i sin faglige virksomhed vurderer, at patienten ikke kan føre motorkøretøj på betryggende vis, der har handlepligten. Hvis lægen er overbevist om, at patienten er indstillet på at efterkomme det lægelige kørselsforbud, skal lægen ikke foretage sig yderligere. Kørselsforbudet skal journalføres. Det lægelige kørselsforbud kan være for en begrænset periode eller permanent.

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

Autorisationslovens § 44 giver ikke lægen mulighed for uden patientens samtykke at videregive helbredsoplysninger til andre end Sundhedsstyrelsen (embedslægeinstitutionen). Lægen skal dog forinden have forsøgt at indhente patientens samtykke til videregivelse af helbredsoplysningerne.

### **13.4 Kørekortkategorier**

Gældende kørekortkategorier og grupper:

Gruppe 1:

A Motorcykel (knallert, lille/mellem/stor motorcykel)

B Personbil

B/E Stort påhængskøretøj

TM Traktor og motorredskab

Gruppe 2:

C Lastbil (lille/stor)

D Bus (lille/stor)

CE/DE Stort påhængskøretøj til lastbil og bus

Udvidelser:

Kørekort til erhvervsmæssig personbefordring: erhverv B (Taxa) og

erhverv D(Bus) og godkendelse som kørelærer.

### **13.5 Vilkår**

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

### **13.6 Kørselsforbud**

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

### **13.7 Vurdering af føreregnethed**

I Sundhedsstyrelsens vejledning VEJ 9584 af 10/10/2013 anføres:

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

Patienter med intrakranielle gliomer har ofte både kognitive og fysiske symptomer. Som det fremgår af kapitel 10, har en stor andel af patienterne også epilepsi, der yderligere kan forværre de kognitive symptomer. Det neuroonkologiske team skal derfor kontinuerligt vurdere samtlige krav til den enkelte patients føreregnethed.

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

De kognitive symptomer kræver, at der ved den objektive neurologiske undersøgelse samtidig udføres kognitive tests, for at sikre, at betydende udtrætnings- og opmærksomhedsproblemer, manglende overblik og dømmekraft samt svigtende evne til besvarelse af komplekse opgaver identificeres. Ved behov kan neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest anbefales.

For *gruppe 2-kategorierne* nedlægges varigt kørselsforbud ved højgradsgliomer og ved lavgradsgliomer med samtidig nyddiagnosticeret epilepsi anbefales kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling er opnået.

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



at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer. Hvis der ikke er givet anti-epileptisk behandling kan kørsel først genoptages efter 2 år uden yderligere anfald.

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

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

### **13.8 Anbefaling om kørekort**

#### **For gruppe 2-kategorierne anbefales:**

- Varigt kørselsforbud ved højgradsgliomer
- Ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling er opnået

#### **For gruppe 1-kategorierne anbefales:**

- 12 måneders kørselsforbud ved nydiagnosticeret epilepsi. Mindst de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetted for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer.
- Seks måneders kørselsforbud ved recidiv af anfald. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetted for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer.
- Påbud om kørselsforbud skal journalføres.
- Kontinuerlig vurdering af føreregnetted i forhold til motoriske og kognitive symptomer og eventuel epileptisk anfaldssygdom.
- Ved behov og mindste tvivl anbefales supplerende neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest.
- Hvis det vurderes, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, informeres patienten om, og der søges indhentet samtykke forud for, at der foretages anmeldelse til Embedslægeinstitutionen.

## **Reference**

Sundhedsstyrelsens vejledning om vurdering af helbredskrav til førere af motorkøretøjer VEJ nr 9584 af 10/10/2013.

## 14 Opfølgingsforløb

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

- at kontrollere, om der er opstået komplikationer i forbindelse med behandlingen
- at opspore tidlige tegn på recidiv
- at kontrollere, om den givne behandling har haft den tilsigtede virkning
- at kontrollere, og evt. justere den understøttende behandling (steroid, antiepileptika, analgetika, antiemetika)
- at vurdere mulighederne for yderligere behandling
- at afdække og justere behov for indsatser i forhold til rehabilitering og palliation indenfor såvel kræft- som hjerneskade-rehabilitering
- at sikre/følge op på information af patient og pårørende
- at understøtte patient og familie psykosocialt
- at hjælpe med at planlægge den terminale fase

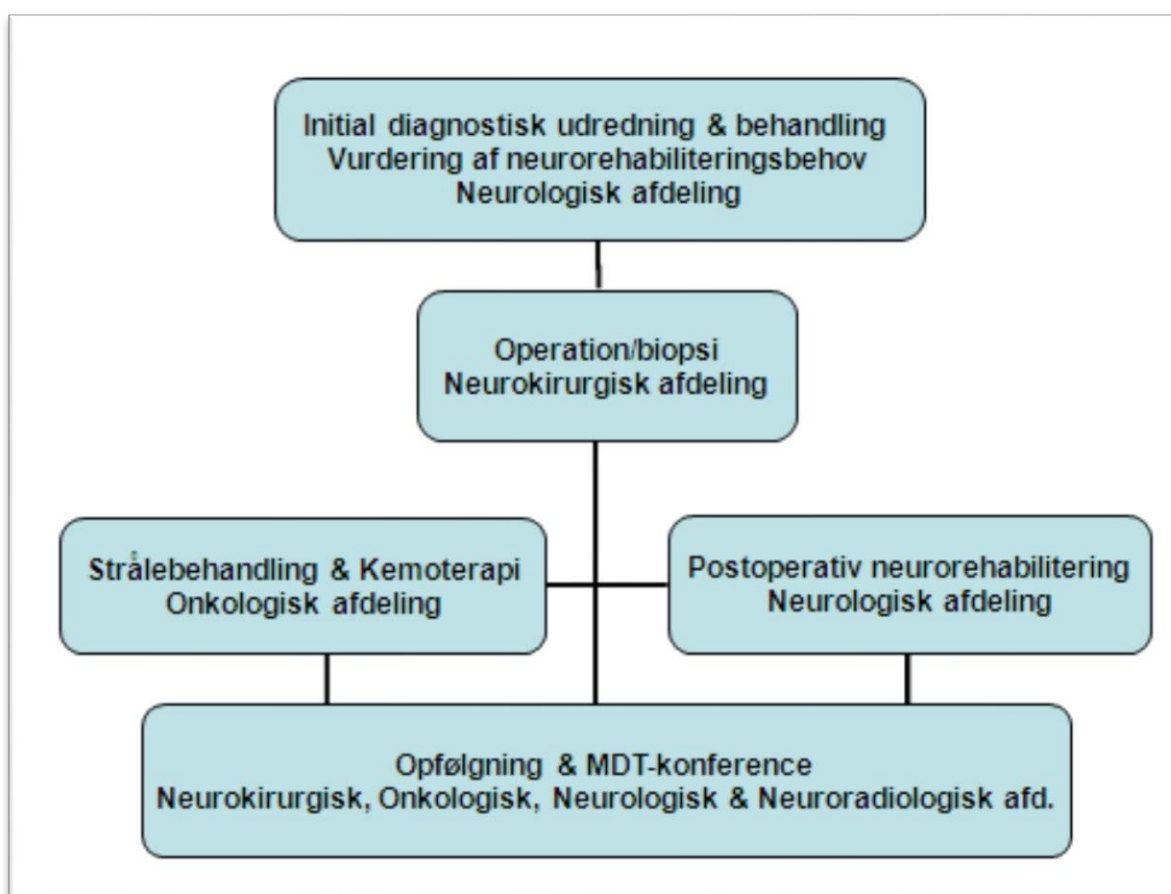
I planlægningen af opfølgningen skal man gøre sig tre ting klart: 1) at recidiv hyppigst konstateres ved forværring af symptomer, 2) at recidiv hos asymptomatiske patienter konstateres ved billeddiagnostik og 3) at billeddiagnostiske forandringer er svære at tolke, f.eks. er det vanskeligt at differentiere tumorrecidiv fra sequelae efter en operation eller strålebehandling (Galanis 2000, de Wit 2004, Warmuth-Metz 2003, Leung 2014).

I evalueringen af patienter kan man anvende forskellige *rating scales*, hvoraf de fleste ikke er særligt egnede til netop denne type patienter, fordi de ikke tager hensyn til de funktionsforstyrrelser, som skyldes neurologiske udfald som følge af sygdommens placering i hjernen. Her skal kort nævnes Karnofsky, WHO/ECOG, som er kliniske skalaer, og de såkaldt MacDonald-kriterier for behandlingsrespons, som baseres overvejende på billeddiagnostik og steroidbehandling (Christiansen 2007, MacDonald 1979, 1990), samt RANO-kriterierne, som omfatter MR-skanningsbeskrivelse af de patologiske forandringer, deres anatomiske lokalisation og størrelse (Wen 2010).

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

### 14.1 Patientforløbet

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



Figur 1. Flowchart for patientforløbet ved glioma cerebri.

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

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

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

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

I tilfælde, hvor der ikke er givet onkologisk behandling (strålebehandling/kemoterapi), kan kontrollen foregå hos en neurokirurg/neurolog. Den behandlende afdeling har løbende samtaler med patient og pårørende om:

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

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

Når patologisvar og postoperativ MR-skanning foreligger, informerer den behandlende neurokirurgiske afdeling om resultatet. Det videre behandlingstilbud og prognosen diskuteres i relation til patientens almene tilstand, og hvis relevant medgives tid til indledende samtale på onkologisk afdeling. Ved den indledende samtale på onkologisk afdeling gives der udførlig mundtlig og skriftlig information om detaljerne i behandlingen og dens bivirkninger, og der aftales tidspunkt for første behandling.

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

Sideløbende med forløbet i neurokirurgisk og onkologisk afdeling har patienterne oftest et parallelt forløb på neurologisk afdeling, som oftest vil være livslangt, hvor der løbende sikres samtaler med patient og pårørende om grundsygdom, følgetilstande, neurorehabiliteringsindsats og palliative tiltag. Endvidere optimeres den understøttende medikamentelle behandling (steroid, antiepileptika, analgetika, antiemetika mv.) og sikres psykosocial støtte. Individuelt tilpasset den enkelte patients behov justeres indsatserne i forløbet. Opfølgingsforløbet bør koordineres via MDT-konferencer.

## **14.2 Tidsforløb for opfølgning**

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

### 14.2.1 Patienter med grad 1- og grad 2-gliomer (primærbehandlingen)

- Klinisk kontrol (efter få dage): histologisamtale og evt. suturfjernelse.
- Hvis der er indikation for primær onkologisk efterbehandling, kontrolleres som for grad 3-gliom.
- Kontrol-MR-skanning tre måneder efter operation + klinisk kontrol.
- Kontrol-MR-skanning et år efter operation og klinisk kontrol. Hyppigere ved prognostisk ugunstige faktorer (se appendix 19) eller ændring af symptomer.
- Efterfølgende kontrol afhænger af resultatet af ovennævnte MR-skanning; hvis der ikke er nogen vækst eller klinisk progression, foretages der nye skanninger med 6-12 mdrs. mellemrum. Ved progression tages der stilling til tidligere MR-skanning og/eller PET med FDG eller biopsi/operation.

### 14.2.2 Patienter med grad 3- og grad 4-gliomer (primærbehandlingen)

- Tidlig postoperativ MR-skanning (< 72 timer), excl. ved biopsi.
- Klinisk kontrol (efter få dage): histologisamtale og evt. suturfjernelse.
- Indledende samtale på onkologisk afdeling.
- Responseevaluerings-MR-skanning og klinisk kontrol under kemoterapiforløb (hver 2.-3. måned).
- Kontrol MR-skanning og klinisk kontrol tre måneder efter afsluttet strålebehandling eller kemoterapi.
- MR-skanning og klinisk kontrol med 3-måneders mellemrum.
- Kontrol- MR-skanning udføres kun, hvis der er behandlingsmæssige konsekvenser.
- For patienter med anaplastiske oligodendrogliomer ændres til MR-kontrol hver 6. mdr. efter de første 2 år.

### 14.2.3 Patienter, der er opereret for recidiv

- Tidlig postoperativ MR-skanning (< 72 timer), excl. ved biopsi, eller hvor der er tale om lavgradsgliom.
- Klinisk kontrol, suturfjernelse, og information om histologi.
- Patienter i PS 0-2 skal henvises til onkologisk vurdering med henblik på evt. videre behandling.
- Yderligere kontrol afhænger af valg af behandling.

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

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

I alle tilfælde tilbydes patienterne *livsvarig* klinisk neurologisk opfølgning og støtte. Patienterne bør tilbydes tværfaglig behovsvurdering i hele forløbet afhængig af individuelle behov betinget af

symptom- og epilepsibyrde samt psykosocial belastning i øvrigt. Alle patienter med højgradsgliomer bør have et åbent forløb på neurologisk afdeling og kan frit henvises på mistanke om sygdomsprogression eller recidiv. Patienterne kan ved behov henvende sig akut uden forudgående henvisning.

### **14.3 Anbefaling om opfølgningsforløb**

- Alle patienter med gliom tilbydes livslang neuroonkologisk kontrol.
- Der udføres altid tidlig postoperativ kontrol-MR-skanning (< 72 timer) for alle patienter med resecerede højgradsgliomer.
- Der foretages klinisk kontrol med histologisvar.
- Efterfølgende individuel opfølgning afhængig af gliomgrad, symptomatologi, behandling, komorbiditet, funktionsniveau og behov.
- Opfølgningsforløbet varetages af et multidisciplinært neuroonkologisk team (neurolog, neurokirurg, neuroradiolog og onkolog).
- Ved påvirket funktionsniveau (PS>2), og hvor neurokirurgiske og onkologiske behandlingstilbud er opbrugte er der ikke behov for yderligere MR-scanninger.
- Der etableres åbent forløb på neurologisk afdeling for alle patienter med højgradsgliomer.
- Forløbskoordinationen fastlægges i regionale samarbejdsaftaler og suppleres ved behov med MDT-konferencer mellem de relevante parter på det pågældende tidspunkt i forløbet.

### **Referencer**

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

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

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



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

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

Leung D, Han X, Mikkelsen T, Burt Nabors L. Role of MRI in Primary Brain Tumor Evaluation. *J Natl Compr Canc Netw* 12:1561-1568, 2014

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

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

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

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

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

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

## 15 APPENDIX – Forkortelser

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

## 16 APPENDIX – Histologisk diagnoseliste og WHO gradering

Histologisk diagnose	ICD-O#	WHO grad			
		I	II	III	IV
<b>Diffust astrocytære og oligodendrogliale tumorer</b>					
Diffust astrocytom, IDH mutant	94003		•		
Gemistocytisk astrocytom	94113		•		
Diffust astrocytom, IDH wildtype	94003		•		
Diffust astrocytom, NOS	94003		•		
Anaplastisk astrocytom, IDH mutant	94013			•	
Anaplastisk astrocytom, IDH wildtype	94013			•	
Anaplastisk astrocytom, NOS	94013			•	
Glioblastom, IDH wildtype	94403				•
Giant cell glioblastom	94413				•
Gliosarcom	94423				•
Epitelioidt glioblastom	94403				•
Glioblastom, IDH mutant	94453*				•
Glioblastom, NOS	94403				•
Diffuse midline glioma, H3K27M mutant	93853*				•
Oligodendrogliom, IDH mut og 1p19q codel	94503		•		
Oligodendrogliom, NOS	94503		•		
Anaplastisk oligodendrogliom, IDH mut og 1p19q codel	94513			•	
Anaplastisk oligodendrogliom, NOS	94513			•	
Oligoastrocytom, NOS	93823		•		
Anaplastisk oligoastrocytom, NOS	93823			•	
<b>Andre astrocytære tumorer</b>					
Pilocytisk astrocytom	94211	•			
Pilomyxoid astrocytom	94253		(•)		

Subependymalt kæmpecelleastrocytom	93841	•			
Pleomorf xanthoastrocytom	94243		•		
Anaplastisk pleomorf xanthoastrocytom	94243			•	
<b>Ependymale tumorer</b>					
Subependymom	93831	•			
Myxopapillært ependymom	93941	•			
Ependymom	93913		•		
Papillært Ependymom	93933		•		
Clear cell Ependymom	93913		•		
Tanycytic Ependymom	93913		•		
Ependymom, RELA fusion positiv	93963*		•	•	
Anaplastisk ependymom	93923			•	
<b>Andre gliomer</b>					
Angiocentric glioma	94311	•			
Kordoidt gliom i 3. ventrikel	94441		•		
Astroblastoma	94303	NA			

\*Nye ICD-O koder. # Vær opmærksom på at de danske SNOMED M-koder kan afvige fra ICD-0

## 17 APPENDIX – Performance Status

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

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

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

## 18 APPENDIX – Metformin og jodholdig røntgenkontrast

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

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

Den *henvisende læge* har det primære ansvar for at *samtlig*e 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](http://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-intestinalkanalene).
- 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

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

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

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

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

## 19 APPENDIX – Lav-grads gliomer PROGNOSE

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

Der gives ét point for hver af nedenstående faktorer:

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

<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

EORTC online kalkulator: <http://www.eortc.be/tools/lggcalculator>

Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. 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. 2002

Gorlia, T., et al., New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol* 15(11): 1568-79. 2013