

**Neuro-onkologisk Team
Rigshospitalet**

**Overordnet strategi for behandling og opfølgning af
voksne
patienter med primære hjernetumorer**

Finsencenter, Rigshospitalet

**Hans Skovgaard Poulsen
Overlæge, dr. med
Ulrik Lassen
Overlæge, PhD
Anders Ask
Overlæge, dr. med**

Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

**Michael Kosteljanetz
Overlæge, dr. med**

**Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet, Bispebjerg Sygehus, Glostrup
Sygehus, Næstved, Roskilde & Hillerød Sygehus**

Organisation

Det neuroonkologiske samarbejde mellem Onkologisk Klinik og Radioterapiklinikken, og Neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet, er en del af den etablerede Neuroonkologiske organisation, der består af samarbejdet mellem Rigshospitalet og de neurologiske afdelinger i Vestsjælland, Rigshospitalet, Bispebjerg Sygehus, Glostrup Sygehus, Roskilde, Hillerød og Næstved. Det er et forpligtende samarbejde, hvor visitation, behandling og opfølgning foregår efter fastlagte retningslinier.

Den ikke kirurgiske antineoplastiske behandling foregår enten ambulant i det Neuroonkologiske ambulatorium, 5012, den eksperimentelle kræft afdeling eller under indlæggelse på afdeling 5042/ Afsnit for Eksperimentel

Kræftbehandling.

Følgende patienter behandles ambulant:

Patienter, der er i strålebehandling og patienter, der bliver behandlet med per-oral standard Kemoterapi og eksperimentel behandling

Følgende patienter indlægges i Onkologisk afdeling, RH:

I specielle tilfælde patienter, der modtager flerstofs kemoterapi / eksperimentel behandling samt patienter med behandlingsrelaterede problemer, f.eks. hæmatologisk toksicitet

Følgende patienter indlægges i regional neurologisk afdeling:

Alle patienter har gennem hele deres sygdom og behandling et åbent forløb på den regionnære neurologiske afdeling.

Patienter, der er i ambulant behandling, men hvor tilstanden kræver indlæggelse af andre årsager end behandlingsrelateret toksicitet samt patienter, der har afsluttet behandling.

Patient typer

Patienterne vurderes efter følgende retningslinier:

Man anvender WHO performance kriterier, for udvælgelse af patienter, der er kandidater til kurativ eller palliativ behandling. WHO performance status inddeles i fire grader fra 0 – 4, og repræsenterer en overordnet klinisk vurdering vedr. patientens **almen** tilstand.

Kun patienter i god performance status, WHO 0-2 (*betyder i praksis, at patienterne tilbringer > 50 % af tiden uden for sengen*) behandles i kurativ øjemed. Andre vurderes eventuelt mhp. palliativ behandling.

Alder er i sig selv ikke et absolut kriterium for kurativ/palliativ behandling. Det kan have betydning i individuelle tilfælde, idet onkologisk behandling hos ældre i visse tilfælde medfører hyppigere og sværere bivirkninger. I praksis betyder det, at patienter over 70 år bør følges hyppigere under strålebehandlingen og kan tilbydes enten kurativ eller palliativ strålebehandling afhængig af performance status eller indgå i en videnskabelig protokol.

Evaluerings

Respons på behandling vurderes efter MacDonald's kriterier. I disse kriterier indgår en vurdering af objektiv respons vurderet ved MR skanning af cerebrum, klinisk neurologisk tilstand og patienternes behov for steroid behandling.

MR skanning.

Neurokirurgisk afdeling er ansvarlig for, at den postoperative MR skanning bestilles.

Skanningen skal udføres senest 72 timer efter operation, og den anvendes bla. til vurdering af target beskrivelse ved planlægning af strålebehandling eller start af kemoterapi. Der skal angives tumor mål i to dimensioner og såvel den kontrastopladende og den ikke opladende proces skal beskrives.

Onkologisk afdeling er ansvarlig for, at MR skanning er foretaget mhp. respons under onkologisk behandling samt under follow up.

PET skanning. Ved mistanke om progression ved lavgradsgliomer suppleres med PET skanning med FDG for at afsløre evt. malign degeneration. Ved højgradsgliomer kan PET skanning med FDG anvendes hvis der er tvivl om diff.diagnosen recidiv/strålefølger og ved respons evaluering.

Opfølgning

Følger princippet: "Den der kan tage den faglige konsekvens af en given observation følger patienten" Onkologerne har ansvaret, når patienten er i ikke-kirurgisk behandling, herefter overgår opfølgningen af kirurgerne. Ved recidiv tager de stilling til evt. reoperation og i

samarbejde med onkologerne stilling til, hvorvidt patienten skal tilbydes yderligere onkologisk behandling (se nedenstående).

Generelle henvisnings retningslinier for alle patienter til onkologisk afdeling

Henvisning indeholdende kopi af journal, patologi beskrivelse, skanningsbeskrivelser samt de aftalte blodprøver og andre parakliniske undersøgelser fremsendes til *Visitationskontoret, Onkologisk Klinik, 5074, Finsencenter.*

Patient visitation foretages dagligt af læger med speciel indsigt i neuroonkologi. Derfor skal man tilstræbe, at øvrig kommunikation f.eks. omkring specielle patienter, specielle problemer vedr. samarbejde etc. ligeledes fremsendes til Visitationskontoret, idet man herved nedsætter risikoen for, at en henvendelse ikke bliver besvaret.

Behandlingsstrategi

Glioblastoma multiforme (WHO grad IV); Performance status 0-2; ≤ 70 år

Primær behandling

1

Skal tilbydes indgang i BIBT protokollen. Randomiseret fase II undersøgelse:

A: Neoadjuverede, konkomitant og adjuverende Temozolomid + Avastin kombineret med strålebehandling

B: Neoadjuverede, konkomitant og adjuverende Irinotecan + Avastin kombineret med strålebehandling

2

Standard behandling:

Patienter behandles med konkomitant strålebehandling og Temozolomid efterfulgt af adjuverende Temozolomid indtil progression eller i alt 6 serier.

Strålebehandling: Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis: 60 Gy på 30 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN004

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-2

1 Primær vurdering mhp. reoperation

2 Sekundær vurdering mhp. Kemoterapi/ eksperimentel behandling

Kemoterapi

Første linie behandling (1. recidiv):

Generelt

Inden behandlingens start skal der forelægge en aktuel MR skanning med beskrivelse af tumor mål, såvel kontrast opladende del samt kontrast ikke-opladende del, samt fuld blodprøve status og andre parakliniske undersøgelser, der måtte være angivet for den specifikke behandling.

Specifikt

A: Patienter, der er indgået i BIBT protokol skal behandles med alternativ arm, A eller B.

B: Patienter, der får progression under eller efter standard primær behandling med konkomitant strålebehandling og Temozolomid efterfulgt af adjuverende Temozolomid skal tilbydes Fase II protokol: Avastin og Irinotecan i ambulant regi.

B: Patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi tilbydes Temozolomid i 5 dage hver 4. uge indtil progression.

Anden line behandling (2. recidiv)

A: Patienter der er behandlet med Temozolomid tilbydes Avastin – Irinotecan

B: Øvrige, forudsat at **performance status er 0-1**, tilbydes phase I/II protokol: Temozolomid + Avastin

2

Glioblastoma multiforme (WHO grad IV); Performance status 0-2; > 70 år

Primær behandling

Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis: 60 Gy på 30 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN004

Recidiv behandling (se ovenstående)

Anaplastisk astrocytom (WHO Grad III); Performance status 0-2; ≤ 70 år

Primær behandling

A: Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis: 60 Gy på 30 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN004

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-2

- 1 Primær vurdering mhp. reoperation
- 2 Sekundær vurdering mhp. kemoterapi

Kemoterapi

1. linie behandling (ved 1. recidiv)

A: Patienter, der ikke tidligere har fået kemoterapi tilbydes Temozolomid i 5 dage hver 4. uge indtil progression.

2. linie behandling (ved 2. recidiv)

A: Tilbydes indgang i Fase II protokol: Avastin og Irinotecan behandling.

Anaplastisk astrocytom (WHO Grad III); Performance status 0-2; >70 år

Primær behandling

Tilbydes kurativ intenderet bestråling

Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis: 60 Gy på 30 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN004

3

Anaplastiske oligodendrogliomer (WHO grad III)

Primær behandling

Strålebehandling: Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis: 60 Gy på 30 fraktioner,

5 fraktioner per. uge. Kode: CN004

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-2

- 1 Primær vurdering mhp. reoperation
- 2 Sekundær vurdering mhp. kemoterapi

Kemoterapi

(se I, generelt)

1 linie behandling (ved 1. recidiv)

Temozolomid givet i 5 dage hver 4. uge indtil progression.

2. linie behandling (ved 2. recidiv)

Tilbydes indgang i Fase II protokol: Avastin og Irinotecan behandling i ambulant regi.

4

Lav-grads gliomer (WHO grad I-II); Performance status 0-2

Primær behandling

A: Neurokirurg vurderer, om patienten skal opereres eller ej. Så længe tumor ikke vokser eller patienten ikke oplever tiltagende symptomer, gives ingen adjuverende behandling.

Recidiv behandling

1. linie behandling (ved 1. recidiv)

Ved symptom-givende recidiv behandles de enten med kurativ eller palliativ strålebehandling afhængig af performance status.

Kurativ intenderet strålebehandling: Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis 44 Gy på 22 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN002

2. linie behandling (ved 2. recidiv)

A: Patienter, der både er blevet opereret og fået strålebehandling, og som får endnu et recidiv med progressive symptomer behandles med Temodal i 5 dage hver 4. uge indtil progression.

B: Tilbydes indgang i fase II protokol: Avastin + Irinotecan

5

Ependymomer

Primær behandling

Generelt

Patienterne **skal** have foretaget en MR-skanning af kraniospinalaksen før påbegyndelsen af behandling. Undersøgelse bestilles af Neurokirurgisk afdeling umiddelbart efter at den histologiske diagnose foreligger.

Behandling

A: Højt differentierede, radikalt opererede patienter: Observation

B: Højt differentierede, ikke radikalt opererede: Lokal postoperativ strålebehandling

Strålebehandling: Fokal strålebehandling på tumor + 2 cm margin, 54 Gy, 2.0 Gy pr. fraktion, 27 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge. Kode: CN000

C: Lavt differentierede tumorer: kraniospinal bestråling

Strålebehandling:

A: Kraniospinal bestråling: Dosis 36 Gy på 18 fraktioner, 5 fraktioner per. uge.

B: Boost bestråling mod tumor: Target: tumor + 2 cm margin og synlige metastaser med en margin på 2 cm. Dosis 18 Gy på 9 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN006

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-2

1 Vurderes mhp. reoperation

2 Vurderes mhp. strålebehandling og kemoterapi.

1. linie behandling (ved 1. recidiv)

A: Patienter der ikke tidligere har fået strålebehandling: Strålebehandling (se ovenstående)

B: Patienter der tidligere har fået strålebehandling: Kemoterapi i form af Carboplatin, VP-16 & vinristin hver 4 uge under indlæggelse, max 6 serier.

2. linie behandling (ved 2. recidiv)

Kemoterapi i form af Carboplatin, VP-16 & vinristin hver 4 uge, max. 6 serier under indlæggelse.

3. linie behandling (ved 3. recidiv)

Generelt

Patienterne skal tilbydes indgang i Fase II protokol: Avastin & Irinotecan.

6

Primitive Neuro-Ectodermale Tumorer: PNET tumorer

Primær behandling

Generelt

Patienterne **skal** have foretaget en MR-skanning af kraniospinalaksen før påbegyndelsen af behandling. Undersøgelse bestilles af Neurokirurgisk afdeling umiddelbart efter at den histologiske diagnose foreligger.

Behandling

Kraniospinal bestråling med boost mod klinisk manifest sygdom eg. svarende til primær tumor og eventuelle medullære metastaser i kombination med vincristin 1. gang ugentligt efterfulgt af 6 serier Cisplatin, CCNU og Vincristin givet hver 6. uge under indlæggelse.

Strålebehandling:

A: Kraniospinal bestråling: Dosis: 23.4 Gy på 13 fraktioner, 5 fraktioner per. uge.

B: boost mod tumor: Target: tumor + 2 cm margin og synlige metastaser med en margin på 2 cm. Dosis: 30.6 Gy på 17 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN00? (ny kode)

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-2

1 Primær vurdering mhp. reoperation

2 Sekundær vurdering mhp. kemoterapi

Kemoterapi (ved 1. recidiv)

Temozolomid i 5 dage givet hver 4 uge indtil progression.

7

Maligne germinomer

Primær behandling

Generelt

Patienterne **skal** have foretaget en MR-skanning af kraniospinalaksen før påbegyndelsen af behandling. Undersøgelse bestilles af Neurokirurgisk afdeling umiddelbart efter at den histologiske diagnose foreligger.

Behandling

A: Patienter med tumorbyrde ≤ 2 cm uden forhøjede tumormarkører og manglende MRpåvisning af medullære metastaser skal have lokal kurativ strålebehandling mod primær tumor.

B: Øvrige patienter: 2 serier neoadjuverende cisplatin, etoposide, and bleomycin (PEB). Ved respons gives yderligere to serier PEB efterfulgt af kraniospinal bestråling.

Ved progression efter 2 serier undlades de næste to serier og patienten behandles med kraniospinal bestråling.

Strålebehandling

A: Kraniospinal bestråling: Dosis: 30 Gy på 15 fraktioner, 5 fraktioner per. uge.

B: Boost mod tumor tumor: Target: tumor + 2 cm margin og synlige metastaser med en margin på 2 cm. Dosis 24 Gy på 12 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN007

8

Hypofyseadenomer

Primær behandling

1 Radikalt opererede: Observation

2 Inkomplet operation:

Ved ikke fungerende (ikke-aktive) adenomer: Observation

Ved endokrinologisk aktive adenomer: Stereotaktisk strålebehandling. 54 Gy fordelt på 27 – 30 fraktioner, 5 fraktioner per uge.

9

Meningeomer

Generelt

Ved stillingtagen til postoperativ behandling vurderes den kirurgiske radikalitet efter Simpsons gradering ud fra operationsbeskrivelse og post operativ MR skanning. Desuden vurdere den histologiske grad efter WHO's kriterier.

Simpsons gradering

Simpson Grad I: Makroskopisk komplet inkl. dura- og knogletilhæftning.

Simpson Grad II: Makroskopisk komplet med koagulation af duratilhæftning.

Simpson Grad III: Komplet tumorresektion men ikke koagulation af duratilhæftning.

Simpson Grad IV: Partiel tumorresektion (synlig på postoperativ MR skanning).

Simpson Grad V: Biopsi.

Primær behandling

A: Meningeom WHO grad I og radikal eller partiel resektion: Observation. Ikke radikalt opererede tumorer som vokser og/eller giver tiltagende symptomer: Stereotaktisk strålebehandling:

Skullbase meningeomer i relation til synsbaner eller hjernestamme: 54 Gy fordelt på 27 – 30 fraktioner, 5 fraktioner per uge.

Små konveksitetsmeningeomer oftest 18 Gy som enkeltfraktion

B: Meningeom WHO grad II+III:

Strålebehandling: Fokal strålebehandling. Taget: Tumor + 2 cm margin. Dosis: 59.4 Gy / 33 fraktioner; 5 fraktioner per. uge

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-2

1 Vurderes mhp. reoperation

2 Vurderes mhp. strålebehandling

1. linie behandling (ved 1. recidiv)

Meningiom WHO grad I: Strålebehandling: Fokal strålebehandling. Target:tumor + margin 2 cm. Dosis: 54 Gy på 27 fraktioner, 5 fraktioner per uge. Kode: CN000

2. linie behandling (ved 2. recidiv)

Lomustine (CCNU) 130mg/ m² givet hver 6. uge

22. februar 2009