

# Neuro-onkologisk Team Rigshospitalet

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

Neuroonkologisk Afdeling, Afdeling for Eksperimentel  
Kræftbehandling, Strålebiologisk Laboratorium,  
Radioterapiklinikken

### Finsencenter

Aida Muhic, overlæge

Hans Skovgaard Poulsen, overlæge, dr.med

Ulrik Lassen, professor, overlæge, Ph.d.

### Neurokirurgisk Afdeling

Jane Skjøth-Rasmussen, overlæge, Ph.d.

### Afdeling for Neuropatologi

Helle Broholm, overlæge

David Schele, overlæge, Ph.D

Eva løbner-Lund, overlæge, Ph.D

### Neuroradiologisk Afdeling og Nuclear Medicinsk Afdeling

Vibeke Andrée Larsen, overlæge, dr. med

Ian Law, professor, overlæge, Ph.d, dr. med

Neurologiske Afdelinger,  
Rigshospitalet, Bispebjerg, Herlev, Glostrup,  
Roskilde & Hillerød Sygehuse

[www.radiationbiology.dk](http://www.radiationbiology.dk)

## Behandlings mål

Primært	At forlænge liv og forbedre livskvalitet
Sekundært	At deltage i nationale og internationale kliniske undersøgelser, translationelle og basale forskningsprojekter, der gør os klogere på sygdommens naturhistorie og
	fokusere på at definere nye behandlinger, og hvem der skal have den.
Tertiært	At opstille klinisk relevante effektkriterier for at ovenstående mål nås.

## Organisation

Det neuroonkologiske samarbejde mellem Onkologisk Klinik og Neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet, er en del af den etablerede Neuroonkologiske organisation, der består af samarbejdet mellem Rigshospitalet og de neurologiske afdelinger på Sjælland, som omfatter sygehusene Rigshospitalet, Bispebjerg, Herlev, Glostrup Sygehus, Roskilde, Hillerød.

Samarbejdet omfatter alle voksne patienter med primære hjernetumorer. Mange patienter bliver tilbudt at indgå i videnskabelige undersøgelser, der alle er godkendt af relevante myndigheder.

Det er et forpligtende samarbejde, hvor visitation, behandling og opfølgning foregår efter fastlagte retningslinjer. Samarbejdet bygger på evidens og følger nationale ([www.dnog.dk](http://www.dnog.dk)) og internationale retningslinjer for diagnostik, behandling og opfølgning.

Enheden arbejder i et tæt samarbejde med en række nationale og internationale organisationer, Dansk Neuroonkologisk Gruppe, EORTC's Hjernetumor Gruppe, DCPT (Dansk Center for Partikelterapi) samt Scadinavian Neuro-Oncology Society.

Til organisationen er knyttet et molekylær biologisk laboratorium

([www.radiationbiology.dk](http://www.radiationbiology.dk)), som har et vidtforgrenet samarbejde nationalt og internationalt. Gennem samarbejdet udføres adskillige kliniske og translationelle undersøgelser.

## Rigshospitalet

Efter den diagnostiske udredning og kirurgiske behandling henvises patienter til Onkologisk klinik, hvor de vurderes med henblik på onkologisk behandling.

Behandlingen foregår enten ambulant i det Neuroonkologiske ambulatorium, 5042, eller under indlæggelse på afdeling 5044.

Radioterapiklinikken har ansvaret for såvel stereotaktiske som konventionelle strålebehandling.

## Patient typer

Patienterne vurderes efter WHO performance kriterier, som danner grundlag for en beslutning om, hvem der skal have kurativ eller palliativ behandling. WHO performance

status inddeles i fire grader fra 0 – 4, og repræsenterer en overordnet klinisk vurdering vedr. patientens **almene** 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 med henblik på 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 ofte bør behandles mere skånsom og følges hyppigere under onkologisk behandling.

### **Generelle henvisnings retningslinjer for alle patienter til onkologisk afdeling**

Standard henvisning sendes elektronisk og relevante data findes i Sundhedsplatformen (SP).

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 Onkologisk visitation, idet man herved nedsætter risikoen for, at en henvendelse ikke bliver besvaret

Patienter, der har fået foretaget biopsi alene, skal behandles så hurtigt som muligt, hvorfor strålevisitation foretages på basis af den foreløbige fryse mikroskopisk diagnose. Når endeligt svar foreligger inklusiv molekylærbiologiske undersøgelser, kan der evt. foretages korrektioner vedr. behandlingsstrategi.

### **Følgende patienter behandles ambulant**

Patienter, der er i strålebehandling og patienter, der bliver behandlet med standard kemoterapi og eksperimentel behandling.

Justering af Prednisolon behandling under konkomitante/adjuvante onkologisk behandling varetages af CNS-amb 5042.

### **Følgende patienter indlægges i Onkologisk afdeling, Rigshospitalet**

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

### **Evaluerings**

Respons på behandling vurderes efter modificerede RANO kriterier (Curr Oncol Rep 13:50-56,2011). I disse kriterier indgår en vurdering af objektiv respons vurderet ved MR skanning af cerebrum, almen klinisk og neurologisk tilstand og patienternes behov for steroid behandling. MR skal omfatte en vurdering af såvel kontrast opladende og ikke opladende tumor inklusiv T2-vægtede flair sekvenser i to dimensioner. ([www.dnog.dk](http://www.dnog.dk)) Desuden bør en standardiseret metode til bedømmelse af livskvalitet indgå f.eks. efter EORTC's anbefalinger (Eur J Cancer 46: 1033-40, 2010)

### **Vævs Diagnose og Blodprøve**

Ved operation udtages gode, store, repræsentative biopsier, der fremsendes som frisk, ufikseret væv transporteret på is med rørpost til patologi afdelingen.

Dette væv anvendes til specialundersøgelser og vævsbank. Samtidig fremsendes en patientblodprøve.

Herudover fremsendes som vanligt væv i formalin til patologi afdelingen med henblik på rutinediagnostik.

### MR & PET skanning

**Neurokirurgisk afdeling** er ansvarlig for, at en postoperativ MR skanning bestilles.

Skanningen skal udføres senest 72 timer efter operation, og skal anvendes til vurdering af operations radikalitet og vurdering af target ved start af kemoterapi. Der skal angives tumor mål i to dimensioner og såvel den kontrastopladende og den ikke opladende proces skal beskrives (se ovenstående).

**Onkologisk afdeling er ansvarlig** for, at MR skanning foretages med henblik på respons under Onkologisk behandling samt under follow up.

### Radioterapiklinikken

Alle patienter får foretaget MR (T1 med kontrast, T2, DTI og flair)samt FET/PET/CT(hvis muligt)-obs.behandlings garanti med henblik på planlægning af strålebehandlingen, dog inoperable(stereotaktisk biopterede patienter) planlægges med CT og MR skanning. Skanningerne er tilgængelige i PACS systemet, men bliver ikke beskrevet.

**PET skanning.** Ved mistanke om progression ved lavsgradsgliomer suppleres med PET skanning med FDG/FET for at afsløre evt. malign degeneration. Ved højgradsgliomer kan PET skanning med FDG/FET anvendes, hvis der er tvivl om differential diagnosen recidiv/strålefølger og ved specielle respons evalueringer.

Endvidere deltager afdelingen til stadighed i videnskabelige protokoller, som tilbydes patienterne.

### Opfølgning

Onkologerne har ansvaret, under og efter at patienten har modtaget ikke-kirurgisk behandling.

Ved recidiv tages stilling til evt. reoperation og om patienterne skal tilbydes yderligere onkologisk behandling (se nedenstående).

Beslutningen tages i samarbejde med neurokirurger, radiologer, patologer og nuclear medicinere ved en ugentlig MDT konference, der finder sted på Neurokirurgisk Klinik. (også kaldet fredags NK-konference). Beslutningen tages på basis af et skriftligt oplæg fremsendt senest dagen i forvejen. Sendes via standard modul i SP.

### Data registrering

Hver enkelt afdeling indsender relevante data til Dansk Neuro-Onkologisk Register

([www.dnog.dk](http://www.dnog.dk)) .

Strålebiologisk Laboratorium udvikler parakliniske og kliniske forsknings databaser og har sammen med patologi afdelingen ansvaret for registrering af vævsbank og afledte analyser.

## Regional Neurologisk afdeling

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

**Alle patienter skal henvises post-operativt af neurokirurgerne til vurdering med henblik på rehabiliteringsbehov .**

Patienter kan ved behov henvende sig akut uden forudgående henvisning.

### Den regionære neurologiske afdeling har følgende ansvarsområder:

**Rehabilitering og genoptræning:** Stillingtagen og implementering af genoptræning og/eller egentlig neurorehabilitering.

Patienterne behovsvurderes og det beslutes, om genoptræningen eller rehabiliteringen bør være almen og foregå i kommunalt regi eller specialiseret og foregå i hospitalsregi. I de tilfælde hvor patientens situation ændres undervejs i det fulde onkologiske behandlingsforløb, og der opstår et behov for en ny bedømmelse henvises patienterne af onkologerne.

**Understøttende behandling:** Den regionale neurologiske afdeling tager sig i bred forstand af den nødvendige understøttende behandling og specielt epilepsi behandling styres herfra.

**Indlæggelse:** Patienter der kræver indlæggelse under den onkologiske behandling af andre årsager end behandlingsrelateret toksicitet. Desuden indlægges patienter ved behov, der har afsluttet behandling.

## Behandlingsstrategi

Efter primær kirurgisk behandling skal patienterne tilbydes nedenstående primær og sekundær onkologisk behandling.

Ved progression og/ eller recidiv anbefaler vi altid, at der afholdes en MDT konference mellem onkolog, neurokirurg, neurolog, patolog, neuroradiolog og nuclear mediciner.

Patienten vurderes af neurokirurg med henblik på operabilitet før start på kemoterapi eller eksperimentel behandling og den endelige behandlingsplan beslutes på en MDT konference.

Inden man starter ikke-kirurgisk behandling, skal der forelægges en aktuel MR skanning med beskrivelse af tumor mål, såvel kontrast opladende del samt kontrast ikke-opladende del, fuld blodprøve status og andre parakliniske undersøgelser, der

måtte være angivet for den specifikke behandling. FET/PET skanning anvendes efter behov.

### **1**

#### **Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV); Performance status 0-2, mindre end 70 år**

##### **Primær behandling**

Standard behandling: "Stupp behandling"

Konkositant strålebehandling og Temozolomid, efterfulgt af adjuverende Temozolomid. Der behandles indtil progression eller normalt 6 serier. Hvis der er regression efter 6 serier, kan der gives yderligere 3 - 6 serier.

Der er mulighed for at indgå i videnskabelige behandlings eller diagnostiske protokoller:

Strålebehandling: Strålebehandling gives som volumetrisk ark eller IMRT/RA teknik til 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 0-1

1. Primær vurdering med henblik på reoperation

2. Sekundær vurdering med henblik på kemoterapi/ eksperimentel behandling

Der er mulighed for at indgå i videnskabelig protokol Nivolumba/Bevacizumab med eller uden operation .

Vores standard behandling er for tiden Bevacizumab kombineret med Irinotecan(CPT11). Hvis der ikke opnås respons efter 2 serier afsluttes behandling.

Ved behandlings svigt kan der også bruges lomustine som monoterapi.

### **2**

#### **Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV); Performance status 0-2, over 70 år**

##### **Primær behandling.**

MGMT methylerede:

Overvej Temozolomide som eneste behandling.

Hvis patienterne er Performance 0, overvej konkositant strålebehandling og Temozolomid efterfulgt adjuverende Temozolomid (se ovenstående).

MGMT ikke methylerede:

Kort strålebehandling: 34 Gy på 10 fraktioner , 5 fraktioner per uge, kode: CN003

Ved progression og forsat god almen tilstand; overvej Temozolamid.

### **Anaplastisk astrocytom (WHO Grad III); Performance status 0-2**

#### **Primær behandling**

##### **MGMT metylerede/ IDH mut**

Strålebehandling konkomitant med Temozolomid, og 12 serier adjuverende Temozolomid.

Strålebehandling: Strålebehandling gives som volumetrisk ark eller IMRT/RA teknik til tumor + margin på 1 cm. Dosis: 59,4 Gy, på 33 fraktioner , 1,8 Gy/5 fraktioner per. uge.

Kode: CN005

Venligst se på DNOG´s retningslinjer for strålebehandling.

Overvej proton plan til sammenligning, kode: CN005p. Beslutningen tages via National proton conference.

Inklusion i senfølge protokol - Nationalt projekt

##### **Ikke MGMT methylerede:**

Strålebehandling og 12 serier adjuverende Temozolomid.

Strålebehandling: Strålebehandling gives som volumetrisk ark eller IMRT/RA teknik til tumor + margin på 1 cm. Dosis: 59,4 Gy på 33 fraktioner, 1,8 Gy/5 fraktioner per. uge.

Kode: CN005

Venligst se på DNOG´s retningslinjer for strålebehandling.

#### **Recidiv behandling**

Patienter skal være WHO performance status 0-1

1. Primær vurdering med henblik på reoperation
2. Sekundær vurdering med henblik på kemoterapi

#### **Kemoterapi**

1. **recidiv:** Hvis ikke tidligere givet kemoterapi: Temozolomid i 5 dage hver 4. uge indtil progression.

2. **recidiv:** Bevacizumab og Irinotecan

### **Anaplastisk Oligodendrogliom (WHO grad III); Performance status 0-2**

#### **Primær behandling.**

##### **Patienter med 1p/19q co-deletion uanset IDH1 status:**

Fokal strålebehandling, tumor + margin på 1 cm. Dosis: 59,4 Gy på 33

Fraktioner/1,8 Gy / 5 fraktioner per. uge. Kode: CN005, efterfulgt af 6 serier adjuverende Procarbazin, Lomustine og Vincristin (PCV ).

Overveje udarbejdelse og sammenligning af proton/versus foton planer (CN005p), Beslutningen tages på National proton konference.  
Inklusion i senfølge protokol-Nationalt projekt.

Venligst se på DNOG guidelines vedr. stråleplanlægning.

### **Recidiv behandling**

Patienter skal være WHO performance status 0-1

1. Primær vurdering med henblik på reoperation
2. Sekundær vurdering med henblik på kemoterapi

### **Kemoterapi**

**1. recidiv:** Temozolomid givet i 5 dage hver 4. uge indtil progression.

**2. recidiv:** Patienter, der er behandlet med Temozolomid tilbydes Bevacizumab og Irinotecan.

### **Gliomer grad III og IV; Performance status >2**

Palliativ strålebehandling tilbydes især til patienter med tryksymptomer.  
Dosis 34Gy på 10 fraktioner, 5 fraktioner per uge. Kode CN003

Efter 4 uger foretages klinisk vurdering. Hvis patienterne er i bedring og performance status 0-1, kan man evt. tilbyde Temozolomid, hvis tumorerne er MGMT methyleret. Hvis ikke disse kriterier er opfyldt afsluttes patienten .

### **Lav-grads gliom (WHO grad I-II); Performance status 0-2**

#### **Primær behandling:**

Neurokirurg vurderer, om patienten skal opereres eller ej.

#### **Lavrisiko patienter:**

Total eller subtotal resecerede patienter følges på Neurokirurgisk Afdeling med regelmæssige kontroller.

#### **Højrisiko patienter:**

**Patienter** med diffust infiltrerende tumor og ikke optimal resektion, samt hurtigt progredierende kliniske symptomer vurderes på MDT konference med henblik på individuel planlægning af behandlingsforløb.

Der anbefales strålebehandling 50,4 Gy på 28 fraktioner, 5 fraktioner per uge, kode: CN002, efterfulgt af 6 serier adjuverende PCV behandling.

Venligst se på DNOG guidelines vedr. stråleplanlægning.

Overveje udarbejdelse og sammenligning af foton versus proton plan mhp.proton bestråling for at mindske senfølge/neurokognitive bivirkninger. Behandlings kode:CN002p

Inklusion i senfølge protokol -Nationalt projekt.



## **Ependymom**

### **Primær behandling**

Patienterne skal have foretaget en MR-skanning af kraniospinalaksen før påbegyndelsen af behandling. Undersøgelsen bestilles af Neurokirurgisk Afdeling umiddelbart, efter at den histologiske diagnose foreligger.

### **Behandling**

**A:** WHO grad I-II, radikalt opererede patienter: Observation.

**B:** WHO grad I-II ikke makroradikalt opereret

Lokal /fokal postoperativ strålebehandling: 54-59,4Gy, 30-33 Fraktioner /5 fraktioner per uge  
Kode: CN000

Proton/versus foton plan til sammenligning ad modum CN000p.

**C:** Anaplastisk ependymoma (WHO grad III) med spinal metastasering

36Gy mod hele kraniospinalaksen, der suppleres op til 50,4Gy over 28 fraktioner mod spinale metastaser og 59,4 Gy over 33 fraktioner mod det cerebrale tumorområde.

Kode: CN006 /CN006p proton

Henvises til DCPT

### **Recidiv behandling**

Patienter skal være WHO performance status 0-2

1. Vurderes med henblik på reoperation
2. Vurderes med henblik på strålebehandling og kemoterapi.

#### **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 & Vincristin hver 4 uge under indlæggelse, max 6 serier.

#### **2. recidiv**

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

## **Medulloblastom**

### **Primær behandling**

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, efterfulgt af 6 serier Cisplatin, Lomustine og Vincristin givet hver 6. uge.

### **Strålebehandling:**

Patienter fra 18-21 år skal behandles ad modum børne protokoller i henhold til internationale guidelines .

Patienter med M0, klassisk MDB, desmoplastisk nodulær MB, ingen rest tumor, CSI 17 Fraktioner af 1,8 Gy, total dosis 30,6 Gy., boost mod primært tumor op til 54 Gy

Høj risiko patienter :

Kraniospinal bestråling: Dosis 36 Gy på 20 fraktioner, 1, 8 Gy 5 fraktioner per uge, efterfulgt af boost bestråling mod tumor op til 54 Gy.

Strålebehandling kan tilbydes som protonbestråling ad modum CN006  
Patienter henvises uden sammenlignings planer, til DCPT.

### **Recidiv behandling**

Patienter skal være WHO performance status 0-1

1. Primær vurdering med henblik på reoperation, henvises til Braf-mutation undersøgelse.
2. Sekundær vurdering med henblik på kemoterapi i form af Temozolomid i 5 dage givet hver 4 uge indtil progression.
3. Overvej Carboplatin/Vp16 eller Bevacizumab holdige regime.

## **Malignt Germinom**

Behandles i Uro team på RH

### **Primær behandle**

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.

**A:** Patienter med tumorbyrde < 2 cm uden forhøjede tumormarkører og manglende MR påvisning af medullære metastaser skal have lokal kurativ strålebehandling mod primær tumor. Strålebehandling: Fokal strålebehandling. Target tumor + margin 2 cm. Dosis: 54 Gy på 27 fraktioner, 5 fraktioner per uge. Kode: CN000

**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: Dosis: 30 Gy på 15 fraktioner, 5 fraktioner per uge, efterfulgt af boost mod 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

Strålebehandling kan tilbydes som protonbestråling hos samarbejdspartner.  
Alternativt; foton bestråling.

## **Hypofyseadenom**

### **Primær behandling**

1. Radikalt opererede: Observation
  2. Inkomplet operation:
    - Ved ikke fungerende (ikke-aktive) adenomer: Observation
    - Ved endokrinologisk aktive adenomer: Stereotaktisk strålebehandling(SRT) 54 Gy fordelt på 30 fraktioner, 5 fraktioner per uge.
    - Ikke hormon producerende 45 Gy.
- Overvej Proton planer til sammenligning ad modum SRTp/National proton conference

## **Meningeom**

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

Simpsons gradering:

Simpson Grad I: Makroskopisk komplet inkl. dura- og knogle tilhæftning.

Simpson Grad II: Makroskopisk komplet med koagulation af dura tilhæftning.

Simpson Grad III: Komplet tumor resektion men ikke koagulation af dura tilhæftning.

Simpson Grad IV: Partiel tumor resektion (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:**

Ikke radikalt opererede tumorer som vokser og/eller giver tiltagende symptomer:

A: 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 III:

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

Se veligst DNOG stråleterapi guidelines

Overvej Proton planer til sammenligning ad modum SRTp/National Proton conference

### **Recidiv behandling**

Patienter skal være WHO performance status 0-1

Vurderes med henblik på reoperation

Vurderes med henblik på strålebehandling

**1. recidiv:** Meningiom WHO grad I: Strålebehandling: Fokal strålebehandling.  
Dosis: 54 Gy på 27 fraktioner, 5 fraktioner per uge. Kode: CN000

**2. recidiv.**Protokoleret behandling er anbefaling fra DNOG gruppe.  
Evt.bevacizumab som monoterapi.

Maj, 2020

Aida Muhic,overlæge

Hans Skovgaard Poulsen,overlæge,dr.med

Neuro-Onkologisk Sektion & Strålebiologisk Laboratorium

Onkologisk Klinik, Finsencentret, Rigshospitalet