

# Primære hjernetumorer hos voksne

Hans Skovgaard Poulsen  
Overlæge, dr. med

Afdeling for Neuroonkologi og Strålebiologisk  
Laboratorium,  
Onkologisk Klinik, Finsencentret  
Rigshospitalet

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

7. februar 2011

## Definition

Primære intrakranielle tumorer omfatter intracerebrale neoplasmer, hvad enten de er benigne eller maligne, ekstracerebrale (meningeomer og hypofyse-tumorer) samt intraspinal tumorer.

## Hyppighed og molekylære forhold

Hvert år får ca. 900-1000 patienter en primær hjernetumor. Hyppigheden stiger med stigende alder og noget tyder på at den aldersspecifikke hyppighed øges. Der ses en forøget hyppighed hos patienter med von Hippel-Lindaus sygdom og von Recklinghausens sygdom sammenlignet med befolkningen som helhed.

Tumorerne klassificeres efter WHO klassifikationen. Gliomer inddeles i lavgrads gliomer (WHO grad I-II) og højgrads gliomer (WHO grad III-IV). Tumorerne er sjældent velafgrænsede og vokser i mere eller mindre grad infiltrativt.

Lav-grads gliomer vokser ofte ekspansivt hvorimod høj-grads gliomer vokser invasivt og migrerende og i enkelte tilfælde metastaserende inden for CNS. Sidstnævntes vækstmønster betyder derfor, at høj-grads gliomer betragtes som systemiske tumorer inden for CNS.

Ca. 50 % er gliomer. De øvrige omfatter meningeomer (15-20%), medulloblastomer (1-2%), neurinomer (6-8%), hypofyseadenomer (6-8%) og andre (8-10%).

Der ikke påvist nogen specifik årsag til, at patienter udvikler en primær hjernetumor.

Der optræder en lang række molekylære ændringer i tumor cellerne. (se Tabel 1). Nogle er klinisk relevant ved prognose vurdering (IDH1 mutation, MGMT promotor methylering, 1/19q codeletion), andre som behandlings target (VEGF og EGFRvIII). (1-9)

**Tabel 1. Hyppighed og klinisk-patologisk karakteristik af patienter med primær gliom (1)**

Tumor Type	Gliomer Hyppighed (%)	Oprindelses celle og Histologisk Grad (WHO)	Kliniske Karakteristika	Molekylære Karakteristika
Glioblastoma Multiforme	46	<b>Astrocyt WHO grad IV</b>	<b>de novo tumorer</b> Ældre patienter Ofte supratentoriel <b>Primær behandling</b> Kirurgi, strålebehandling og kemoterapi <b>Sekundære tumorer</b> Unge patienter Placering og behandling; se ovenstående	<b>de novo tumorer</b> EGFR/ EGFRvIII and MDM2 VEGF over ekspresion / amplifikation p16 tab og PTEN mutation MGMT promotor methylering <b>Sekundære tumorer</b> PDGFR over ekspresion LOH 19q and p53 mutation IDH1 mutation
Astrocytom	36	<b>Astrocyt</b>  <b>WHO grad I</b> Pilocytic astrocytom  <b>WHO grad II</b> Fibrillar, gemistocytisk and protoplasmisk subtype  <b>WHO grad III</b> Anaplastisk astrocytom	Unge patienter  Hele neuroaksen Sjælden Optræder hyppigere hos patienter med Neurofibromatosis type 1 <b>Primær behandling</b> Kirurgi  Ofte supratentoriel <b>Primær behandling</b> <b>WHO grad II:</b> Kirurgi  <b>WHO grad III:</b> Kirurgi og fokal strålebehandling	<b>WHO grad I</b> Ingen signifikante molekylære ændringer  <b>WHO grad II &amp; III</b> PDGFR over ekspresion LOH 19q and p53 mutation RB ændringer IDH1 mutation MGMT promotor methylering
Oligodendrogliom	9	<b>Oligodendrocyt</b>  <b>WHO grad II</b> Benigt Oligodendrogliom  <b>WHO grad III</b>	Ældre patienter Ofte supratentorial  <b>Primær behandling</b> <b>WHO grad II:</b> Kirurgi  <b>WHO grad III:</b> Kirurgi og fokal	<b>WHO grad II</b> LOH 19q, 1p EGFR/PDGFR over ekspresion <b>WHO grad III</b>

		Anaplastisk Oligodendrogliom	strålebehandling	LOH 9p and 10q LOH 19q, 1p IDH1 mutation EGFR/PDGFR over ekspression VEGF over ekspression
Ependyomom	9	<b>Ependyomom celler i relation til ventrikler og spinal kanalen</b>  <b>WHO grad II</b> Cellulær, papillær, clear celle and tanyctic subtyper  <b>WHO grad III</b> Anaplastisk ependymoma	Ældre patienter Ofte fossa posterior og spinal kanalen  <b>Primær behandling</b> <b>WHO grad II:</b> Kirurgi  <b>WHO grad III:</b> Kirurgi og kranio-spinal strålebehandling	Ingen signifikante molekulære ændringer

**Tabel 1 Hyppighed og klinisk-patologisk karakteristik af patienter med primært gliom**

EGFR: epidermal growth factor receptor; MDM2: MDM2 protein; PDGFR: pladet derived growth factor receptor; LOH: loss of heterozygosity; PTEN: MMAC1 – tumour suppressor; p53: tumor suppressor; RB: retinoblastoma protein; VEGF: vascular endothelial growth factor, IDH: isocitrat dehydrogenase gen 1; MGMT: O6-methylguanine-DNA methyltransferase

## Symptomer

Hjernetumorer giver to slags symptomer:

- 1 Generelle symptomer, som skyldes tryk inden i kraniekassen (hovedpine, kvalme og opkastninger).
- 2 Specifikke symptomer, der topografisk er knyttet til den hjernefunktion, hvor svulsten sidder.

Der er derfor en stor bredde i debut symptomer strækkende fra diskrete personlighedsændringer, epileptiske anfald, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme, opkastninger, afasi, bevidsthedssvækkelse og svære lammelser.

## Visitation og Diagnostik

Patienterne skal diagnosticeres og behandles i henhold til de retningslinjer, der er beskrevet i kræftpakken for hjernetumor. (Sundhedsstyrelsen og Dansk Neuro-Onkologisk Gruppe. (8))

### Primær vurdering

#### Regionnære Neurologisk afdeling

Ved begrundet klinisk mistanke om en cerebral proces henvises patienten til den regionnære neurologiske afdeling. Her vurderes patienten neurologisk og billediagnostisk undersøgelse iværksættes i form af CT/MR scanning. Alle danske regioner har adgang til MR- scanning og sidstnævnte undersøgelse foretrækkes.

Ved verificeret mistanke om en primær hjernetumor henvises patienten til Neurokirurgisk afdeling, som udfører den endelige diagnostik.

### Sekundær vurdering

#### Neurokirurgisk afdeling

Her foretages relevante kliniske og parakliniske undersøgelser. MR skanning er den gyldne standard. Om man i specielle situationer skal supplere med PET/CT-skanning med en specifik tracer er ikke valideret. I sjældne tilfælde suppleres med markørundersøgelser på mistanke om primære germinative tumorer.

Der udtages en repræsentativ kirurgisk biopsi enten som led i en definitiv operativ fjernelse af tumor eller i tilfælde, hvor egentlig kirurgisk behandling ikke er mulig som stereotaktisk biopsi.

Den histologiske undersøgelse skal om muligt give den endelige diagnose.

## Prognose

Prognosen afhænger af nedenstående fænomener:

1. Patient relaterede: alder og performance status
2. Tumor relaterede: tumortype og histologisk aggressivitet
3. Behandlings relaterede: kirurgisk radikalitet, strålebehandling, kemoterapi
4. Molekylære ændringer, specielt vedrørende IDH1 mutationer, 1p/19q deletioner samt MGMT promoter methylering
5. Logistik relaterede: mere end 2-6 ugers ventetid på behandling (10-12)

## Behandling

Skal forlænge patientens liv og bibeholde eller bedre livskvaliteten. Tumor byrden skal derfor reduceres og patienten skal tilbydes behovs bestemt understøttende behandling.

### A: Reduktion af tumorbyrden

- 1 Kirurgi
- 2 Strålebehandling
- 3 Kemoterapi
- 4 Targeteret og eksperimentel behandling

### B: Understøttende behandling

- 1 Steroid behandling
- 2 Epilepsi behandling
- 3 Neuro rehabilitering

## Respons evaluering

Respons evaluering har til formål at vurdere en given behandlings evne til at reducere tumorbyrden og bibeholde eller forbedre "livskvalitet". Man bør følge de internationale retningslinjer (13). MR skanning anvendes med kontrast og der beskrives såvel den kontrast opladende komponent og den ikke kontrastopladende komponent inklusiv T-2 vægtede flair sekvenser.

Andre undersøgelser så som metaboliske undersøgelser i form af PET (positron emission tomografi) eller funktional MR spektroskopi kan eventuelt supplere vurderingen af terapi effekt, men der foreligger ikke veldokumenterede undersøgelser, der angiver hvor og hvornår disse undersøgelser skal tages i anvendelse. Pseudoprogession er et fænomen, man altid bør medinddrage i sine overvejelser. MR skanninger udført umiddelbart efter afslutning af specielt stråleterapi er ikke valide, idet en tilsyneladende progression ikke er reel. Man bør derfor vente mindst 3 måneder efter afsluttet strålebehandling, inden et givet respons evalueres. De samme overvejelser må man gøre sig når patienterne evt. skal tilbydes recidiv behandling (13-15).

Til at bedømme livskvaliteten anvender man ændring i neurologisk status, performance status og steroid dosering. Egentlige videnskabelig validerede effekt mål for livskvalitet anvendes i dag kun i forbindelse med videnskabelige protokoller.

## Gliomer

### Kirurgisk behandling

For høj-grads gliomer er egentlig kirurgisk radikalitet ikke mulig pga. vækstmønstret. Man tilstræber derfor at opnå maksimal tumorreduktion, idet retrospektive data har vist, at prognosen for patienter med høj-grads gliomer signifikant bedres herved (Fig. 2).

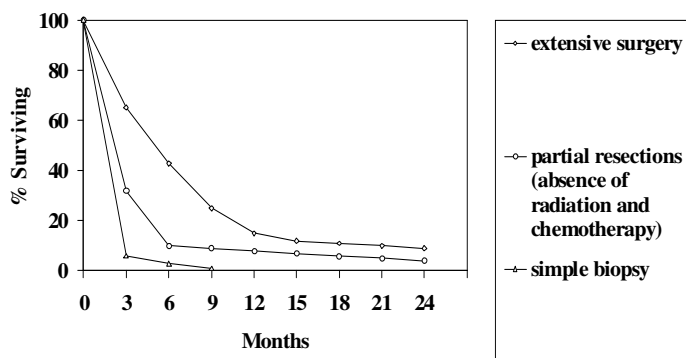
Der er også undersøgelser, der tyder på, at radikal operation hos patienter med lav-grads gliomer er af betydning for overlevelsen, men heller ikke her findes der prospektive kontrollerede studier.

Recidiv operationer foretages hyppigt og i mange tilfælde med god pallierende effekt

### Anbefaling

Det anbefales, at den kirurgiske behandling i alle tilfælde bliver så radikal som muligt. Radikalitet vurderes bedst ved en MR-skanning senest 72 timer efter operation (8,16-17)

**Fig 2: High-Grade Glioma**  
Extent of Surgery vs. Survival



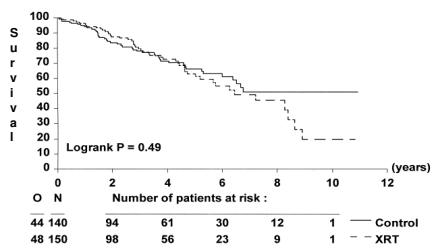
Salcman, M, 1995

### Strålebehandling

#### Lav-grads gliomer

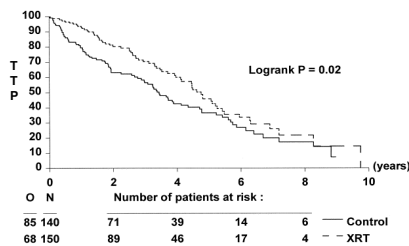
Rationalet for strålebehandling er blevet undersøgt i flere randomiserede fase III-studier. Disse har vist, at der er indikation for strålebehandling, men timingen er fortsat uklar, idet det er uafklaret om det skal gives umiddelbart efter primær operation eller ved recidiv. Overlevelsen er den samme i den primært strålebehandlede gruppe sammenlignet med den ikke bestrålede gruppe.(Fig. 3). Frekvensen af maligne transformationer er den samme; livskvaliteten er den samme men tid til progression er længere i den behandlede gruppe sammenlignet med kontrolgruppen (Fig. 4)

**Fig. 3 Low-Grade Glioma**  
Radiotherapy vs. Observation



Karim et al. Int J. Radiation Oncology Bio. Phys., Vol. 52, No. 2, pp. 316-324, 2002

**Fig 4 Low-Grade Glioma**  
Radiotherapy vs. Observation



Karim et al. Int J. Radiation Oncology Bio. Phys., Vol. 52, No. 2, pp. 316-324, 2002

Hvad angår dosis er der fortsat usikkerhed om denne, men 45 Gy på 23 fraktioner over 4, uger synes lige så effektiv som 59,4 GY over 6 uger.(18-19)

På basis af ovennævnte data har man forsøgt at konstruere en prognostisk profil. Patienter over 40 år med neurologiske deficit og en primær tumor større end 6 cm lever kortere sammenlignet med øvrige patienter. Denne hypotese afventer dog en prospektiv konfirmation. (20)

## Anbefaling

Det anbefales, at der ved symptomgivende recidiv gives fokal strålebehandling til en total dosis på 44 - 46 Gy over 4 til 5 uger

## Høj-grads gliomer

Det er vist, at strålebehandling i forbindelse med primær operation forlænger livet markant (21). I ikke randomiserede studier er der påvist en klar dosisrespons effekt hvad angår lokal tumorkontrol og overlevelse. Den optimale behandling er fraktioneret strålebehandling med en total dosis på 60 Gy givet over 6 - 7 uger. Median overlevelsen er ved ingen behandling 12 uger og ved optimal behandling 42 - 44 uger for strålebehandling alene. (21)

I randomiserede studier har hverken større doser, hyperfraktionering eller anvendelse af radiosensitizer kunnet øge overlevelsen. (22-23)

Flere studier har vist, at mere end 80 - 90 % af tumorerne recidiverer in situ eller inden for 2 - 3 cm fra primær lokalisation. Dette ses hvad enten patienten har fået helhjerne bestråling eller fokal bestråling.

Derfor bestråler de fleste tumor + 2 - 3 cm margin baseret på en MR-skannings vurdering. (24)

## Anbefaling

Det anbefales, at alle høj-grads gliomer i god performance status (WHO 0-2) modtager post-operativ fokal strålebehandling som led i den primære behandling til en total dosis på 60 Gy over 6-7 uger.

## Bivirkninger til strålebehandling

**Akutte:** Patienterne kan få rødme af huden og hårtab svarende til det bestrålede område. Hos visse patienter (30-40 %) kommer der hårvækst igen. Nogle patienter får tryksymptomer pga. ødem dannelse under strålebehandlingen. Symptomerne kan afhjælpes ved samtidig behandling med binyrebark steroider.

**Langsigtede:** Hos langtidsoverlevende kan man i visse tilfælde konstatere demenssymptomer, specielt i form af nedsat korttidshukommelse. Desuden forekommer der permanent hårtab.

## Kemoterapi

### Aktive kemoterapeutika

Ved aktive stoffer forstår vi lægemidler, der inducerer klinisk respons varigheder > 3 mdr. i fase II studier, hos patienter der ikke tidligere har fået kemoterapi.

Følgende stoffer har vist effekt:

Nitrosurea - BCNU, TCNU, Tauromustin

Alkylerende stoffer - ifosfamid, cyclophosphamid, procarbazine, Temozolomid

Platin derivater - cisplatin, carboplatin

Tubulin aktive stoffer - vincristin

Øvrige - Etoposid, 6-Thioguanin, CPT-11

Behandlingen har været givet som enkeltstof eller som kombinations behandling. Det generelle indtryk er at maligne oligodendrogliomer responderer bedst både hvad angår komplet respons og respons rate (40 - 60 %). Dernæst kommer lav grads gliomer (40 - 50 %), anaplastiske astrocytomer (20 - 40 %) og til slut Glioblastoma multiforme (8 - 40 %). Af de mere sjældne former responderer maligne ependymomer, PNET tumorer og germinomer relativt hyppigt. (25)

### Kemoterapi som en del af primær behandling

#### Høj-grads gliomer: Astrocytom Grad III og Glioblastoma multiforme og Anaplastisk oligodendrogliom

Ved den primære behandling kan kemoterapi enten gives før (neoadjuvant), under strålebehandling (konkomitant) eller efter som adjuvant behandling efter afsluttet strålebehandling.

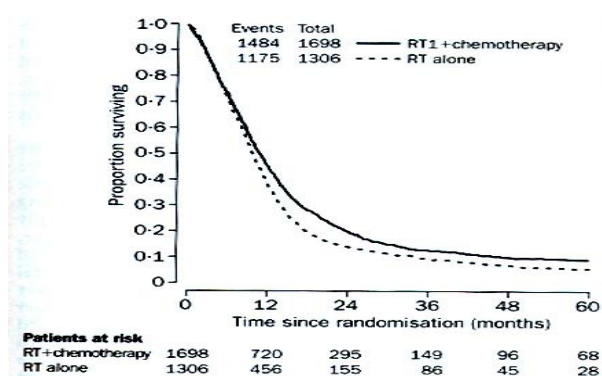
Effekten af adjuverende kemoterapi er den bedst undersøgte.

## Metaanalyse

I en metaanalyse i Lancet 2002 (26) har man vurderet denne effekt. Analysen baserede sig på 12 ud af 24 publicerede og upublicerede randomiserede undersøgelser. Visse undersøgelser blev ekskluderet i den endelige analyse. To pga. forkert randomisering, én pga. samtidig brug af hyperbar ilt i kontrolgruppen og syv undersøgelser faldt ud, fordi opfølgning af patient forløb ikke var mulig. I alt 3004 patienter, hvilket svarer til 81 % af randomiserede patienter med høj-grads gliom, blev omfattet af den endelige analyse. Alle patienterne blev behandlet med nitrourea-holdig kemoterapi enten alene eller i kombination med procarbazine, decarbazine, mitolactol og vincristin.

Den adjuverende behandling nedsatte den relative risiko for at dø af sygdommen med 15 % uafhængig af andre prognostiske faktorer. Den absolutte overlevelses gevinst efter 1 og 2 år var 2 – 6 %, og den relative overlevelses gevinst var 10 % efter 1 år og 25 % efter 2 år. (Fig. 5)

**Fig 5: Radiotherapy vs. Radiotherapy and adjuvant chemotherapy. Meta-analyses**



## Glioblastoma Multiforme

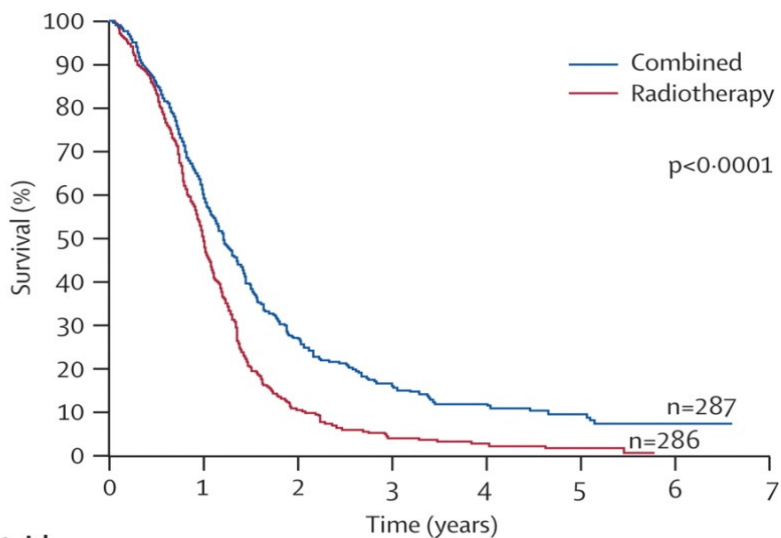
Inden for de seneste år er der fremkommet nye data med et alkylerende stof, Temodal, der klart viser, at supplerende primær behandling øger såvel den progressions fri og den totale overlevelse.

EORTC's hjernetumor gruppe gennemførte et randomiseret fase III-studium (27), hvor patienter med Glioblastoma Multiforme blev behandlet med strålebehandling konkomitant med Temodal efterfulgt af 6 serier adjuverende Temodal.

Studiet omfattede 573 patienter i WHO performance status 0-2.

Fem års overlevelsen i den kombinations behandlede gruppe var ca.10 % sammenlignet med ca. 2 % i kontrol gruppen, der kun modtog strålebehandling. (Fig.6). Studiet viste endvidere, at der var en stor, klinisk relevant forskel i tid til progression i gruppen, der havde fået kombinations behandling. (Fig. 6). Sidstnævnte er væsentligt, idet progression af tumor vækst i hjernen ofte medfører intraktable symptomer inklusiv personligheds ændringer etc., der nedsætter patientens livskvalitet.

Fig. 6. Overlevelse og progressions fri overlevelse, EORTC data (21)



**Number at risk**

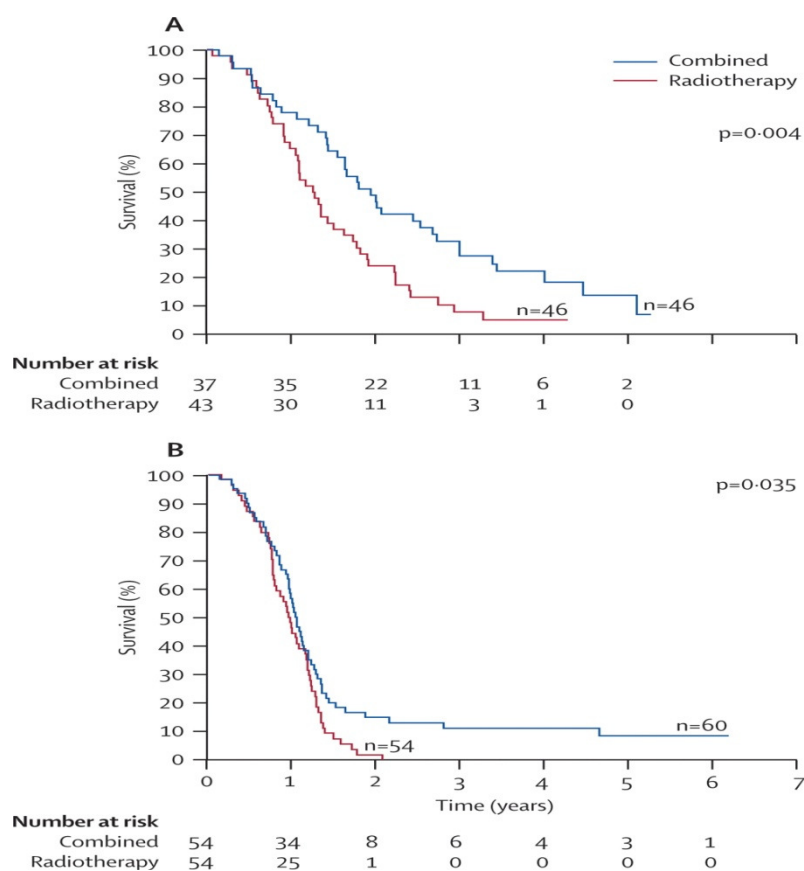
Combined	254	175	76	39	23	14	6
Radiotherapy	278	144	31	11	6	3	0

EORTC har lavet flere underanalyser, som tyder på, at patienter over 65-70år, WHO performance status 1-2 ikke får gavn af konkomitant og adjuverende Temozolomid. Studiet er dog ikke designet til at teste dette, så den behandlingsmæssige konsekvens er fortsat usikker. Flere studier er på vej, som har til formål at vurdere om ældre patienter > 65 år skal behandles anderledes sammenlignet med yngre. Data er på nuværende tidspunkt ikke entydige.

I en undergruppe på 200 patienter (22) relaterede man aktiviteten af et enzym, O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT), som fjerner alkyl-grupper fra O-6 alkylguanine, og dermed nedsætter aktiviteten af alkylerende stoffer med det kliniske forløb. Man fandt i gruppen af patienter med methyleret MGMT promoter at de fik væsentlig bedre overlevelse sammenlignet med gruppen, der ikke havde methylering af MGMT promotoren.(Fig 3)



**Figure 3. Inactivation of the methylguanine methyltransferase (MGMT) gene and benefit from temozolomide (TMZ)**



**A: Methylated MGMT promoter**

**B: Unmethylated MGMT promoter**

### Anbefaling

**Glioblastoma Multiforme:** Den primære behandling skal bestå af kirurgi suppleret med strålebehandling og såvel konkomitant som adjuverede Temozolomid. Skal gives til patienter i en god performance status (WHO 0-2) og under 70 år.

**WHO grad III astrocytomer:** Kan behandles med adjuverende nitrousurea holdig kemoterapi, som en del af den primære behandling. I Danmark har vi dog valgt ikke at gøre det, idet indikationen er mindre klar sammenlignet med patienter med Glioblastoma Multiforme (8).

### Anaplastisk oligodendrogliom

I en randomiseret fase III-undersøgelse, hvori der indgik 368 patienter (28) har EORTC undersøgt, om adjuverende PCV-behandling (procarbazine, lomustine and vincristin) givet umiddelbart efter den primære strålebehandling signifikant øgede den progressionsfri overlevelse (PFS) og den totale overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene. PFS blev øget men ikke den totale overlevelse.

I et andet randomiseret fase-III studium (29-30) kunne RTOG ikke påvise nogen overlevelsesgevinst ved at behandle patienter med anaplastiske oligodendrogliomer med neoadjuverende PCV.

### Anbefaling

**Kemoterapi gives ikke som del af den primære behandling**

## Ependymer

Ependymer inddeles i to grupper, lav-grads og anaplastiske tumorer.

Kun de anaplastiske tumorer har sprednings-potentiale til neuroaksen. Det er vanskeligt at give retningslinier for optimal ikke-kirurgisk behandling. Der findes ingen klinisk kontrollerede randomiserede undersøgelser og anbefalinger baserer sig derfor udelukkende på retrospektive, middelgode undersøgelser (1,31).

### Lav-grads ependymer:

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. Hos patienter med lokal tumor gives fokal bestråling på 54 Gy.

### Anaplastiske ependymer:

Der gives altid postoperativ strålebehandling. Forekommer der medullære metastaser gives kraniospinal bestråling op til en dosis på 36 til 40 Gy efterfulgt af boost mod klinisk manifest tumor, 14-18 Gy. (1,31)

## Recidiv behandling

**Det anbefales, at patienten før start på kemoterapi eller eksperimentel behandling vurderes af neurokirurg mhp. operabilitet. Den endelige behandlingsplan besluttet på en tværfaglig konference mellem onkolog og neurokirurg.**

## Gliomer

I flere fase II studier har man undersøgt effektiviteten af nye stoffer og kombination af kendte.

De fleste studier er små (for små), hvorfor de konklusioner, der kan drages er behæftet med stor usikkerhed.

Nogle studier er dog sammenlignelige hvad angår prognostiske faktorer i.e. alder, performance status og tidligere behandling, hvilket muliggør en sammenligning af toksicitet data.

I de senere år har man anvendt biologiske designerpræparater såsom VEGF- EGF – mTor hæmmede og PDGF blokerende stoffer. Mange nye er på vej, men indtil nu har publicerede data været skuffende bortset specifikke VEGF hæmmede lægemidler feks. bevacizumab (Avastin), som er godkendt i USA til recidivbehandling. Den progressionsfri overlevelse ved 6 måneder og responsrate er bedre end traditionel kemoterapi. (32-34). Overlevelsen er ikke væsentlig ændret (34).

## Konklusion

1. Der mangler stringent randomiserede data, der dokumenterer, at patienter med recidiv tumorer, der tidligere er blevet behandlet med konkomitant/adjuverende kemoterapi, behandles med yderligere kemoterapi. Men under stringent monitorering og i kliniske undersøgelser kan stoffer, der har vist aktivitet forsøges.
2. Patienter der får recidiv, og som ikke tidligere er behandlet med kemoterapi, skal behandles med enkeltstof eller kombinations behandling. 1. valg er Temozolomid som enkeltstof.
3. Avastin i kombination med irinotecan har vist lovende resultater.

## Specifikke indikationer

### Lav-gradsgliomer

Patienter med lavgrads-gliomer, der tidligere har fået strålebehandling og som recidiverer og har intraktable epilepsi episoder, kan forsøges behandlet med Temozolamid (Tabel 3)

**Tabel 2. Lav-grads gliom. Respons på kemoterapi**

Reference	Treatment	Patient No.	Respons	Respons	MTP	MS	Palliation
			CR+PR (%)	SD (%)	Weeks	Weeks	
Quinn et al J Clin Oncol 2003	Temozolamide	46 Astrocytoma: 16 Oligodendroglioma: 20 Mixed: 10	11 (69) 12 (60) 2 (20)	4 (25) 8 (40) 4 (40)	NE 88 56	- - -	YES
Murphy et al Br J Cancer 2004	Temozolamide	29 Astrocytoma: 17 Oligodendroglioma: 11 Mixed: 2	1(5) 2(20) NE	17 (57) 8 (73)	>200	> 200	YES Reduction >54% of Epilepsy
Pace et al Ann Oncol. 2003	Temozolamide	43 Astrocytoma: 29 Oligodendroglioma and mixed: 14	14 (48) 6 (43)	11 (38) 6 (43)	40	-	YES Reduction > 69% of Epilepsy
Buckner et al J Clin Oncol. 2003	PCV	28 Oligodendroglioma: 17 Mixed: 11	8 (29)	17 (61) - -	- -	>104	-

## Ependymer

Recidiv forekommer hyppigt. De fleste er lokale, men ca. 10 % er medullære. Ved lokale recidiver er første valg reoperation. For metastatiske processer vedkommende gives primært skrålebehandling. I de tilfælde, hvor patienten tidligere har fået strålebehandling gives kemoterapi.

Flere kemoterapeuticae er aktive enten givet som enkeltstof eller i kombination. Responsraten er moderat (10-20 %) og der eksisterer ikke prospektive, randomiserede studier.

En kombination af carboplatin, etoposid og vinkristin synes at give rimelige, klinisk relevante responsrater. (31)

## Andre primær tumorer

### Meningeomer

Meningeomer udgør ca. 20 % af de primære hjernetumorer. Symptomatologien relateres til kompression af omkringliggende strukturer. Væsentligt for prognosen er lokalisationen af tumor, omfanget af den kirurgiske resektion og den histopatologiske karakteristik.

WHO histologiske gradering inddeler meningiomerne i grad I, II, III (typisk/benign, atypisk, anaplastisk). Der er for benigne rapporteret recidiv rater på 7-20 %, for atypiske på 29-40 % og for anaplastiske på 50-78 %.

Omfanget af den kirurgiske resektion vurderet ved MR skanning beskrives i Simpsons gradering (Grad I-V).

Simpsons klassifikation af resektionsgrad inddeles som følger:

1                      Grad I                      Makroskopisk komplet inkl. dura- og knogle tilhæftning

2	Grad II	Makroskopisk komplet med koagulation af dura tilhæftning
3	Grad III	Komplet tumor resektion men ikke koagulation af dura tilhæftning
4	Grad IV	Partiel tumor resektion (synlig på postoperativ MR skanning)
5	Grad V	Biopsi

Meningiomer er oftest benigne og behandles med kirurgi alene.

Efterfølgende strålebehandling kan komme på tale, men indikationen er ikke entydig.

Det anbefales af Dansk Neuro-Onkologisk Gruppe (DNOG) at strålebehandling overvejes og i visse tilfælde anbefales hos følgende patient typer (8):

1. Ikke-operabelt radiologisk diagnosticeret meningeom, hvor der er påvist tumorvækst: RT primær behandling. RT dosis sædvanligvis 60 Gy eller 18 Gy som enkeltfraktion.
2. WHO grad I og Simpson grad 4-5: RT overvejes overfor re-operation. RT dosis sædvanligvis 54 Gy.
3. WHO grad II og Simpson grad 1: RT overvejes overfor observation. RT dosis sædvanligvis 60 Gy.
4. WHO grad II og Simpson grad 2-5: RT anbefales og dosis er sædvanligvis 60 Gy.
5. WHO grad III: RT anbefales og dosis er sædvanligvis 60 Gy.

Der er ikke holdpunkter for, at kemoterapi har nogen klar dokumenteret plads i behandlingen af patienter med denne sygdom.(35-36), men man kan forsøge at behandle patienterne med CCNU 130 mg/mm hver 6 uge.

## Primitive Neuro-Ektodermale Tumorer - Medulloblastomer

### Primær udredning

Patienterne **skal** have foretaget en MR-skanning af kraniospinalaksen før påbegyndelsen af behandling. Undersøgelse bestilles af Neurokirurgisk afdeling umiddelbart efter operation

### Behandling

Patienterne behandles med kraniespinal bestråling samt kemoterapi. Mange anvender vincristin konkomitant med strålebehandlingen og herefter 6 serier adjuverende kemoterapi i form af Vincristin, Cisplatin of CCNU.(8)

## Maligne germinomer

### Primær udredning

Patienterne **skal** have foretaget en MR-skanning af kraniospinalaksen før påbegyndelsen af behandling. Undersøgelse bestilles af Neurokirurgisk afdeling umiddelbart efter operation

### Behandling

A: Patienter med tumorbyrde  $\leq 2$  cm uden forhøjede tumormarkører og manglende MR-påvisning 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. (8,37-38)

## 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)

## Patientforløb og kontrol

Behandlingsplan bør være iværksat senest to uger efter mistanken om CNS-cancer er rejst.

Patienter med CNS tumorer i god performance status (WHO 0-2) tilbydes som rutine ikke kirurgisk efterbehandling, og denne bør påbegyndes senest 2 -4 uger efter det kirurgiske indgreb.

Kontrol af patienter bør foretages af dedikerede personer, der har neurokirurgisk, neurologisk og onkologisk ekspertise, helst af teams der er placeret centralt i samarbejde med en regionnær neurolog med speciel interesse i neuroonkologi.

Kontrollens formål er:

Hurtig behandlings intervention hos patienter, hvor recidiv behandling er mulig

Behandling af sygdoms og/eller behandlings relaterede symptomer.

Registrering af relevante data enten som led i produktionskontrol eller som led i en videnskabelig undersøgelse.

Planlægning af rehabilitering og terminalt forløb i hospitals regi eller i hjemmet (2)

## Referencer

1. Poulsen HS. Gliomer hos voksne: primær ikke kirurgisk behandling. Ugeskr Læger 168: 4082-4085, 2006
2. Yan H et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Glioma. N Engl J Med 306: 765-773, 2009
3. Kloosterhof NK et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse Glioma? Lancet Oncol 12: 83-91, 2011
4. Tabatabai G et al. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective. Acta Neuropathol 120: 585-592, 2010
5. Weller M et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? Nature Reviews/Neurology 6: 39-51, 2010
6. Zandi R et al. Mechanisms for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor. Cellular Signalling 19: 2013-2023, 2007
7. Stockhausen MT et al. The functional role of Notch signal-ing in human gliomas. Neuro Oncol. 12(2):199-211. 2010
8. Hjernekræft, Sundhedsstyrelsen ([www.sst.dk](http://www.sst.dk) & [www.dnog.dk](http://www.dnog.dk) )
9. Louis DN et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 114: 97–109, 2007
10. Do, V, GebSKI, V, Barton, MB: The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas. Radiother Oncol 57: 131–136, 2000

11. Irwin C et al. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol* 85: 339-43, 2007
12. Blumenthal DT 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* 27: 733-39, 2009
13. Wen PY. Updated response assessment criteria for High-grade gliomas: Response assessment in Neuro-Oncology working group. *JCO* 28: 1963-1972, 2010
14. Chamberlain MC et al. Early necrosis following temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82: 81-83, 2007
15. Bradsma D et al. Clinical features, mechanism, management of pseudoprogression in malignant glioma. *Lancet Oncol* 9: 453-461, 2008
16. Sanai M, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 62:753-64, 2008
17. Soffietti R et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task force. *Eur J Neurology* 17: 1124-1133, 2010
18. Karim AB et al. Randomised trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in adult: EORTC study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 316-24, 2002
19. Karim AB et al. A randomized trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: EORTC study 22844: 549-56, 1996
20. Pignatti F et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20: 2076-84, 2002
21. Walker MD et al. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1725-31, 1979
22. Prados MD 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
23. Prados MD et al. Phase III randomised 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
24. Jansen EP et al. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiation Oncol* 56: 151-6, 2000
25. Stupp R et al. Changing paradigms- An update on the Multidisciplinary Management of Malignant Glioma. *The Oncologist* 11: 165-180, 2006
26. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma. *Lancet* 359: 1011-19, 2002

27. Stupp R 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* 10: 459-456, 2009
28. Van den Bent MJ 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
29. Cairncross 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
30. Bromberg JEC et al. Oligodendrogliomas: Molecular biology and treatment. *The Oncologist* 14: 155-163, 2009
31. Gilbert MR et al. Ependymomas in adults. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10: 240-247, 2010
32. Wong ET et al: Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 17:2572-2578, 2001
33. Sathornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, et al. Molecular Targeted therapy for malignant glioma. *Cancer* 110:13-24, 2007
34. Hasselbalch B et al. *Patients with Recurrent High-Grade Glioma: Therapy with Combination of Bevacizumab and Irinotecan*. Book chapter in “TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM” edited by M.A. Hayat. *In press*
35. Marosi C et al. Meningioma. *Critical Review Oncol/Hematol* 67: 153-171, 2008
36. Norden AD et al. Advances in meningioma therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 9:231-240, 2009
37. 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*. 7<sup>th</sup> Edition, vol.2, 2005
38. Berger MS and Prados MD. *Textbook of Neuro-Oncology*. 1. edition, 2005