

**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

Hans Skovgaard Poulsen, overlæge, dr.med

Aida Muhic, overlæge

Ulrik Lassen, professor, overlæge, Ph.d.

Henrik Roed, overlæge, dr. med

Neurokirurgisk Afdeling

Jane Skjøth-Rasmussen, overlæge, Ph.d.

Afdeling for Neuropatologi

Helle Broholm, overlæge

David Scheie, 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,
Slagelse, Roskilde & Hillerød Sygehuse**

Behandlingsmål

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 og Slagelse.

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) 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 samt Scandinavian Neuro-Oncology Society.

Til organisationen er knyttet et molekylærbiologisk laboratorium (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/Afsnit for Eksperimentel Kræftbehandling, 5011 eller under indlæggelse på afdeling 5044.

Radioterapiklinikken har ansvaret for såvel stereotaktiske som konventionelle strålebehandlinger.

Patienttyper

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 skånsomt og følges hyppigere under onkologisk behandling.

Generelle henvisningsretningslinjer for alle patienter til onkologisk afdeling

Standard henvisning sendes elektronisk og relevante data findes i Opus Notat.

Patientvisitation 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.

Patienter, der har fået foretaget biopsi alene, skal behandles så hurtigt som muligt, hvorfor visitationen foretages på basis af den foreløbige mikroskopidiagnose. Når endeligt svar foreligger inklusiv molekylærbiologiske undersøgelser, kan der evt. foretages korrektioner vedr. behandlingsstrategi. Den første konsultation i onkologisk afdeling aftales telefonisk.

Følgende patienter behandles ambulant

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

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.

Evaluering

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-skanning skal omfatte en vurdering af såvel kontrast opladende og ikke opladende tumor inklusiv T2-vægtede flair sekvenser i to dimensioner.(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).

Vævsdiagnose og Blodprøve

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

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

Herudover fremsendes som vanligt væv i formalin til patologiafdelingen 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 operationsradikalitet 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-skanning (T1 med kontrast, T2, DTI og flair) samt FET/PET/CT-skanning 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 responsevalueringer.

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.

Data registrering

Neuro-onkologisk Team/Rigshospitalet/ Onkologisk behandling September 2016

Hver enkelt afdeling indsender relevante data til Dansk Neuro-Onkologisk Register (www.dnog.dk).

Strålebiologisk Laboratorium udvikler parakliniske og kliniske forskningsdatabaser og har sammen med patologiafdelingen 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 regionære 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 besluttet, 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 epilepsibehandling 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 besluttet på en MDT konference.

Inden man starter ikke-kirurgisk behandling, skal der forelægges en aktuel MR skanning med beskrivelse af tumormål, såvel kontrast opladende del samt kontrast

ikke-opladende del, fuld blodprøvestatus og andre parakliniske undersøgelser, der måtte være angivet for den specifikke behandling. PET-skanning anvendes efter behov.

1

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

Primær behandling

Standard behandling: "Stupp's behandling"

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

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

Strålebehandling: Strålebehandling gives som volumetrisk ark 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

Vores standardbehandling er for tiden bevacizumab-holdig kemoterapi afhængig af MGMT status.

Er tumor MGMT methyleret gives bevacizumab og Lomustine. Er tumor ikke-methyleret gives bevacizumab og Irinotecan.

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 konkomitant strålebehandling og Temozolomid efterfulgt af adjuverende Temozolomid (se Stupp's behandling).

MGMT ikke methylerede:

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

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

Neuro-onkologisk Team/Rigshospitalet/ Onkologisk behandling September 2016

Primær behandling

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

Patienter med MGMT methylering tilbydes Stupp behandling.

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

Kemonaive patienter skal ved recidiv tilbydes:

1. **recidiv:** Temozolomid i 5 dage hver 4. uge indtil progression.
2. **recidiv:** Bevacizumab plus Lomustine/Irinotecan afhængig af methyleringsstatus (se ovenstående 1).

Anaplastisk Oligodendrogliom (WHO grad III) og Anaplastisk Oligoastrocytom (WHO grad III); Performance status 0-2

Primær behandling.

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

Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis: 60 Gy på 30 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN004, efterfulgt af 6 serier adjuverende Procarbazin, Lomustine og Vincristin (PCV).

Patienter med 1p/19q non co-deletion og IDH1 positiv (muteret IDH1):

Fokal strålebehandling, tumor + margin på 2 cm. Dosis: 60 Gy på 30 fraktioner, 5 fraktioner per. uge. Kode: CN004, efterfulgt af 6 serier adjuverende Procarbazin, Lomustine og Vincristin (PCV).

Patienter med 1p/19q non co-deletion og IDH1 negativ (ikke muteret IDH1):

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 0-1

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 afhængig af MGMT methylerings status Bevacizumab Lomustine/Irinotecan (se ovenstående)

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 6-8 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 vurderes på MDT konference med henblik på individuel planlægning af behandlingsforløb.

Den anbefalede onkologiske behandling er strålebehandling 50,4 Gy på 28 fraktioner, 5 fraktioner per uge, kode: CN002, efterfulgt af 6 serier adjuverende PCV behandling.

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: Højt differentierede, radikalt opererede patienter: Observation.

B: Højt differentierede, ikke radikalt opererede: Lokal postoperativ strålebehandling. Strålebehandling: Fokal strålebehandling. Target tumor + margin 2 cm. Dosis: 54 Gy, på 27 fraktioner, 5 fraktioner per uge. Kode: CN000.

C: Lavt differentierede tumorer: kraniospinal bestråling: Dosis 36 Gy på 18 fraktioner, 5 fraktioner per uge, efterfulgt af 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.

Strålebehandling kan tilbydes som protonbestråling hos samarbejdspartner.

Alternativt; foton bestråling.

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 i kombination med Vincristin 1 gang ugentligt, efterfulgt af 6 serier Cisplatin, Lomustine og Vincristin givet hver 6. uge.

Strålebehandling:

Strålebehandling kan tilbydes som protonbestråling hos samarbejdspartner.

Alternativt; foton bestråling:

Kraniospinal bestråling: Dosis: 23.4 Gy på 13 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: 30.6 Gy på 17 fraktioner, 5 fraktioner per. uge.

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-1

1. Primær vurdering med henblik på reoperation
2.
 1. recidiv: Vurdering med henblik på kemoterapi i form af Temozolomid i 5 dage givet hver 4. uge indtil progression.

2. recidiv: Carboplatin/Etoposid

Maligt Germinom

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.

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 og Radioterapiklinikken kontaktes hurtigst muligt med henblik på kontakt til Upsalas protoncenter.

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. 54 Gy fordelt på 27 – 30 fraktioner, 5 fraktioner per uge.

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. Target: Tumor + 2 cm margin. Dosis: 59.4 Gy / 33 fraktioner; 5 fraktioner per uge.

Recidiv behandling

Patienter skal være WHO performance status 0-1.

Vurderes med henblik på re-operation.

Vurderes med henblik på strålebehandling.

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. recidiv: Lomustine 110 mg/ m² givet hver 6. uge.

September, 2016

Hans Skovgaard Poulsen, overlæge, dr.med

Aida Muhic, overlæge

Neuro-Onkologisk Sektion & Strålebiologisk Laboratorium

Onkologisk Klinik, Finsencentret, Rigshospitalet