

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av diffuse høygradige gliomer hos voksne

RAPPORT

IS-2936

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av diffuse høygradige gliomer hos voksne

Utgitt 12/2020, 1. utgave
Bestillingsnummer IS-2936
ISBN 978-82-8081-622-1

Utgitt av Helsedirektoratet
Avdeling spesialisthelsetjenester
Pb. Pb. 220 Skøyen
0213 Oslo

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050
E-post postmottak@helseidir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse
www.helsedirektoratet.no/publikasjoner
Nettversjon:
www.helsebiblioteket.no

Forord

Nasjonale handlingsprogram med faglige retningslinjer for kreft skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er leger og legespesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi, patologi og fastleger. De vil også være av interesse for andre faggrupper som er involvert i behandling og oppfølging av kreftpasienter og deres pårørende.

Nasjonale faglige retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap. De nasjonale faglige retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet, og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer, vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale faglige retningslinjene, bør en dokumentere dette, og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale faglige retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med diffuse høygradige gliomer. Innholdet i den nasjonale retningslinjen for diffuse høygradige gliomer vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med diffuse høygradige gliomer er publisert 4. desember 2020.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
INNHold	4
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	7
1 INNLEDNING	10
Bakgrunn	11
2 EPIDEMIOLOGI	12
2.1 Insidens	13
2.2 Prognose	13
3 FOREBYGGING	14
4 FORLØPSTIDER	16
4.1 Om Pakkeforløp for kreft	17
4.2 Forløpstider for hjernekreft	17
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	19
5.1 Symptomer.....	20
5.2 Utredning	20
5.3 Kliniske undersøkelser.....	20
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser.....	20
5.5 Laboratorieprøver	21
5.6 Utredningsforløp.....	21
5.7 Stadielinndeling.....	22
6 GENETIKK	23
7 PRIMÆRBEHANDLING	25
7.1 Kirurgi.....	26
7.2 Strålebehandling	26
7.2.1 Glioblastomer	27
7.2.2 Anaplastiske diffuse gliomer.....	27
7.2.3 Praktisk gjennomføring av strålebehandling	27
7.3 Medikamentell behandling	28
7.3.1 Glioblastomer	29
7.3.2 Anaplastiske diffuse gliomer, IDH-mutert, med kombinert 1p/19q-tap (oligodendrogliomer grad III).....	30
7.3.3 Anaplastiske diffuse gliomer uten LOH 1p/19q (astrocytomer grad III).....	31
7.3.4 Høygradige diffuse gliomer hos eldre og pasienter i redusert allmenntilstand	32
7.4 Supplerende behandling	33
7.4.1 Ernæring	33
7.4.2 Fysisk aktivitet	33
7.4.3 Psykososiale tiltak.....	33
7.5 Organisering av behandling	33

8	OPPFØLGING OG KONTROLL	36
8.1	Kontroller	37
8.1.1	Responsevaluering ved høygradige diffuse gliomer	37
8.2	Fastlegens rolle	38
8.3	Seneffekter og senbivirkninger	38
8.4	Rehabilitering	38
9	BEHANDLING AV RECIDIV.....	40
9.1	Kirurgi	41
9.2	Strålebehandling	41
9.3	Medikamentell behandling	42
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)	43
9.5	Organisering av behandling	43
9.6	Utprøvende behandling	43
10	SJELDNE SVULSTER	44
11	PATOLOGI	46
11.1	WHO-klassifikasjon av høygradige, diffuse gliomer	47
11.1.1	Grad III diffuse (anaplastiske) astrocytomer:	47
11.1.2	Grad IV diffuse astrocytomer (glioblastomer)	48
11.1.3	Grad III diffuse (anaplastiske) oligodendrogliomer	49
11.1.4	Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert	49
11.2	Molekylærbiologiske og immunhistokjemiske markører av betydning for HGG	49
11.2.1	MGMT	49
11.2.2	IDH1- og IDH2-mutasjoner	49
11.2.3	1p/19q-kodelesjon	50
11.2.4	ATRX-mutasjon	50
11.2.5	H3F3A K27M-mutasjon	50
12	METODE OG PROSESS.....	52
12.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	53
12.2	Kunnskapsbasert prosess	53
12.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020	54
12.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet	55
12.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for diffuse høygradige gliomer	55
12.4	Habilitet	55
12.5	Oppdatering av retningslinjene	55
APPENDIX 1.....	57	
	Kjemoterapi	57
1	TEMOZOLOMID KONKOMITANT TIL STRÅLEBEHANDLING	58
1.1	Indikasjon	58
1.2	Mest vanlige bivirkninger	58
1.3	Antiemetisk behandling	58
1.4	Pneumocystis jiroveci profylakse	58
1.5	Blodprøvekontroll	59
1.6	Dosejustering	59
2	TEMOZOLOMID MONOTERAPI	59
2.1	Indikasjon	59
2.2	Kuropssett	59
2.3	Behandlingstid	59
2.4	Mest vanlige bivirkninger	60
2.5	Antiemetisk behandling	60

2.6	Pneumocystis jiroveci profylakse	60
2.7	Blodprøvekontroll	60
2.8	Dosejustering	60
3	PCV-KUR	60
3.1	Indikasjon	60
3.2	Kuropssett.....	60
3.3	Behandlingstid.....	61
3.4	Mest vanlige bivirkninger.....	61
3.5	Antiemetisk behandling	62
3.6	Blodprøvekontroll	62
3.7	Dosejustering	62
4	CCNU (LOMUSTIN) MONOTERAPI.....	62
4.1	Indikasjon	62
4.2	Kuropssett.....	63
4.3	Behandlingstid.....	63
4.4	Bivirkninger	63
4.5	Antiemetisk behandling	63
4.6	Blodprøvekontroll	63
4.7	Dosejustering	63
5	ALTERNATIV PCV-KUR.....	64
APPENDIX 2.....		65
Stråleappendix: Diffuse høygradige gliomer.....		65
1	GENERELT.....	66
2	FORBEREDELSE AV STRÅLEBEHANDLING.....	66
3	TOTALDOSE OG FRAKSJONERING	67
4	INNTEGNING AV RISIKOORGANER (OAR).....	67
5	INNTEGNING AV MÅLVOLUM.....	68
5.1	Gross Tumour Volume (GTV)	68
5.2	Clinical Target Volume (CTV).....	68
5.3	Internal Target Volume (ITV).....	69
5.4	Planning Target Volume (PTV)	69
6	DOSEPLANLEGGING	69
7	TOLERANSEGRENSER FOR RISIKOORGANER OG PRIORITERING.....	70
8	GJENNOMFØRING AV BEHANDLINGEN	70
9	BIVIRKNINGER UNDER OG ETTER STRÅLEBEHANDLING	70
9.1	Akutte strålereaksjoner.....	70
9.2	Senbivirkninger	71
REFERANSER		72

Sammendrag av anbefalingene

Dette handlingsprogrammet omfatter pasienter med høygradig diffust gliom av type anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom og glioblastom

Man forventer at fremveksten av molekylærbiologiske markører på sikt vil medføre at malignitetsgradering av diffuse gliomer vil gjøres annerledes enn pr i dag

HENVISNINGSRUTINER

Pasienter hvor man mistenker eller er usikker på om det kan foreligge høygradig diffust gliom, skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft»

Henvvisning til Nevrokirurgisk avdeling for vurdering med tanke på kirurgi bør skje umiddelbart dersom man ut fra bildediagnostikk mistenker høygradig diffust gliom

PASIENTENE BØR VURDERES I MULTIDISCIPLINÆRT TEAM (MDT) PREOPERATIVT OG/ELLER POSTOPERATIVT MR-DIAGNOSTIKK AV HØYGRADIGE DIFFUSE GLIOMER

MR-diagnostikk skal utføres på alle pasienter hvor det ikke er kontraindisert

MR-undersøkelsen skal omfatte hodet (hjernen) og utføres med tumorprotokoll som minimum bør inneholde følgende sekvenser:

Sekvens	Bildeplan
T1 før kontrast	Transversal
TSE/FSE T2	Transversal
FLAIR	Koronal og transversal, eller 3D
Diffusjon	Transversal
T1 etter intravenøs kontrast	3D eller transversal + koronal

Radiologisk glioblastom (for eksempel med sikker nekrose) kan medføre klinisk diagnose og behandling som glioblastom, også dersom vevsprøve viser grad II eller grad III diffust astrocytom (Evidens grad D)

Diagnosen høygradig diffust gliom bør som hovedregel baseres på vevsprøve i tillegg til avansert MR-diagnostikk

PRIMÆRBEHANDLING

Alle pasienter med høygradig diffust gliom skal vurderes for multimodal terapi inkludert kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi

Målet ved kirurgisk reseksjon er å fremskaffe vev for histologisk diagnose og samtidig oppnå høyest mulig grad av reseksjon uten å påføre pasienten (ytterligere) permanente skader (Evidens grad C)

Reseksjon av alt kontrastladende tumorvev der det er mulig gir en overlevelsesgevinst sammenlignet med kun partiell reseksjon eller biopsi

Postoperativt bør det tas en tidlig MR (innen 72 timer) for å vurdere reseksjonsgrad og komplikasjoner. Dersom reseksjonsgrad er klart dårligere enn ønsket bør mulighet for tidlig rekirurgi vurderes, helst i MDT (Evidens grad D)

Strålebehandling av høygradige diffuse gliomer forlenger pasientens overlevelse (Evidens grad B). Vedrørende definering av målvolumer og risikoorganer henvises til [eget vedlegg](#)

Pasienter med anaplastiske diffuse gliomer med 1p/19q-kodelesjon (i praksis oligodendrogliomer) anbefales postoperativ strålebehandling 1.8 Gy x 33 og 6 adjuvante PCV-kurer, forutsatt akseptabel toleranse (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)

Pasienter med anaplastiske diffuse gliomer uten 1p/19q-kodelesjon (i praksis astrocytomer) anbefales postoperativ strålebehandling 1.8 Gy x 33 og 6–12 adjuvante temozolomid-kurer, forutsatt akseptabel toleranse (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)

Pasienter under 70 år med glioblastom og allmenntilstand svarende til ECOG 2 eller bedre, bør postoperativt ha strålebehandling 2 Gy x 30 med daglig konkomitant og 6 kurer adjuvant temozolomid, forutsatt akseptabel toleranse (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)

Pasienter over 70 år med glioblastom og allmenntilstand svarende til ECOG 2 eller bedre, anbefales postoperativ hypofraksjonert strålebehandling 2.67 Gy x 15 med konkomitant og adjuvant temozolomid, alternativt 3 Gy x 13 eller 3.4 Gy x 10 (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)

Et alternativ for pasienter over 70 år som har metylert MGMT-promotor, er monoterapi temozolomid (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)

Hos eldre pasienter og/eller pasienter med allmenntilstand svarende til ECOG 3–4 individualiseres behandlingen

Behandling med alternerende elektriske felter (TTF) som supplement i den adjuvante fasen i Stupp-regimet har vist å gi forlenget overlevelse for pasienter med glioblastom (Evidens grad A). Beslutningsforum har imidlertid sagt nei til at denne behandlingen kan tilbys i det offentlige norske helsevesenet

Oppstart adjuvant kjemoterapi bør skje ca 4–6 uker etter avsluttet strålebehandling (gjelder både for temozolomid og PCV)

Mange vil sidestille temozolomid med PCV, men evidensen for effekt av PCV er for oligodendrogliomer og evidensen for effekt av temozolomid er for glioblastomer og anaplastiske astrocytomer

KONTROLL OG REHABILITERING

Pasienter med høygradig diffust gliom skal kontrolleres livslangt

Kontrollintervallet bør initialt være hver 3.–4. måned og kan etter hvert økes inntil hver 6. måned for pasienter med glioblastom og til en gang årlig for pasienter med anaplastisk diffust gliom (Evidens grad D)

Kontrollene bør bestå av MR caput (om mulig på samme maskin og som minimum med samme tumorprotokoll hver gang) etterfulgt av klinisk konsultasjon (Evidens grad D)

Det er viktig å være klar over muligheten for radiologisk pseudoprogresjon, spesielt ved høye stråledoser på opptil 60 Gy kombinert med kjemoterapi

Radiologiske beskrivelser kan med fordel ta utgangspunkt i RANO-kriteriene som i tillegg til radiologiske funn også integrerer klinisk situasjon og steroid-bruk

Symptomrettet behandling må vurderes og igangsettes gjennom hele forløpet etter behov. Rehabilitering må vurderes, men er aktuelt i varierende grad, ikke minst avhengig av diagnose og prognose (Evidens grad D)

RESIDIVBEHANDLING

Behandling ved recidiv vil være ulik avhengig av allmenntilstand, diagnose, tid siden primærbehandling og recidivlokalisasjon. I prinsippet er alle tumorrettede behandlingsmodaliteter aktuelle, men det er kjemoterapi som oftest blir brukt. Disse pasientene kan med fordel diskuteres i MDT-møter

PATOLOGI

- I tillegg til histopatologiske og immunhistokjemiske undersøkelser bør diagnostikk av høygradige diffuse gliomer også omfatte spesifikke molekylærbiologiske undersøkelser:
 - MGMT promotor metyleringsstatus på alle pasienter med glioblastomer og IDH-wt anaplastiske astrocytomer
 - IDH-mutasjonsstatus
 - CDKN2A/B-status på IDH-muterte astrocytomer
 - LOH 1p/19q på alle pasienter med påvist IDH-mutasjon. I tilfeller med klassisk morfologi forenlig med anaplastisk astrocytom og tap av ATRX (og/eller nukleær p53-akkumulasjon) kan man vurdere å utelate analyse for 1p19q
 - genetisk evaluert H3 K27-mutasjonsstatus

1 Innledning

Dette handlingsprogram omhandler diagnostikk, behandling og oppfølging av høygradige diffuse gliomer. Denne gruppen primære hjernesvulster vokser diffust infiltrerende inn i det som radiologisk ser ut som normalt hjernevev. Samtidig sprer de seg så å si aldri til organer utenfor sentralnervesystemet (CNS). Man skiller mellom glioblastoma multiforme (GBM) som er grad IV og anaplastisk gliom som er grad III), og som videre deles inn i astrocytom og oligodendrogliom.

Uansett grad av kirurgisk reseksjon vil det alltid gjenstå mikroskopisk sykdom som før eller senere vil gi opphav til residiv/progresjon. All behandling vil dermed være livsforlengende med formål lengst mulig levetid med best mulig livskvalitet.

Ved glioblastomer har multimodal behandling bestående av kirurgi, postoperativ strålebehandling, samt konkomitant og adjuvant kjemoterapi etter «Stupp-regimet» vist både økt tid til progresjon og økt median overlevelse hos pasienter under 70 år (1). Cabrera har publisert en oppsummeringsartikkel som presenterer ASTRO sine evidensbaserte retningslinjer for strålebehandling av glioblastomer (2).

Anaplastiske diffuse gliomer representerer en meget heterogen gruppe der histopatologi og særlig den molekylærbiologiske karakteriseringen har stor betydning for både diagnose, prognose og behandlingsvalg. Behandlingen er multimodal også for de anaplastiske diffuse gliomene.

Velavgrensede og mer sjeldne høygradige CNS-svulster som ependymomer og medulloblastomer er prinsipielt kurerbare og omtales ikke i dette handlingsprogrammet, selv om pasienter med slike svulster også skal inngå i «Pakkeforløp for hjernekreft».

Lavgradige diffuse gliomer omtales i et eget handlingsprogram. Det bemerkes at med fremveksten av molekylærbiologiske markører er skillet mellom diffuse lavgradige og høygradige gliomer i ferd med å utviskes (3). For mer generelle retningslinjer rundt utredning og behandling av svulster i sentralnervesystemet henvises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

Bakgrunn

- Dette handlingsprogrammet omfatter pasienter med høygradig diffust gliom av type anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom og glioblastom

Man forventer at fremveksten av molekylærbiologiske markører på sikt vil medføre at malignitetsgradering av diffuse gliomer vil gjøres annerledes enn pr i dag

2 Epidemiologi

Pasienter med høygradige, diffuse gliomer er uhelbredelig syke, men prognosen varierer til dels betydelig avhengig av histologisk og molekylærbiologisk undergruppe.

2.1 Insidens

Mellom 2006 og 2015 ble det i Norge diagnostisert litt over 200 glioblastomer og ca 30–35 anaplastiske diffuse gliomer pr år (4).

Det er en glidende overgang mellom diffuse gliomer av grad II, III og IV. Selv om en svulst graderes II (altså lavgradig), kan den oppføre seg aggressivt og mer som et høygradig gliom klinisk. Likeledes kan enkelte anaplastiske gliomer oppføre seg som et lavgradig gliom (grad II), mens andre har et radiologisk bilde, klinisk vekstmønster og en molekylærbiologi mer lik glioblastomer (grad IV). Anaplastiske diffuse gliomer (WHO grad III) er således en heterogen gruppe med variabel klinisk presentasjon, biologiske karakteristika og prognose. Mens pasienter med glioblastomer oftest er eldre (median alder over 60 år), er pasienter med diffuse anaplastiske gliomer gjennomsnittlig noe yngre.

2.2 Prognose

Alder og allmenntilstand (ECOG-status) er viktige kliniske prognostiske faktorer. I tillegg kommer tumors størrelse, lokalisasjon og grad av kontrastopptak ved MR-undersøkelse, samt kirurgisk reseksjonsgrad og molekylærbiologiske karakteristika. Median overlevelse for pasienter med glioblastom er 8–10 måneder (5), mens det for undergruppen av pasienter som er under 70 år, har god allmenntilstand og som får standardbehandling er noe bedre med knappe 15 måneder. Glioblastomer kan være primære (oppstått de novo) eller sekundære (dedifferensiering fra et mer lavgradig gliom) og disse har ulikt molekylærbiologisk uttrykk.

Diffuse anaplastiske gliomer har en mer variabel og bedre prognose hvor median overlevelse varierer fra 2 til 5 år i ulike studier. For undergrupper med gunstige prognostiske parametre, spesielt oligodendrogliomer, ser man median overlevelse på over 10 år. Opptil 25 % av pasientene er i live 10 år etter diagnosetidspunktet.

3 Forebygging

Det vises til tilsvarende kapittel i det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst». Forebygging har ingen vesentlig plass ved diffuse høygradige gliomer fordi man har lite kunnskap om årsaker til at disse svulstene oppstår. Man vet at strålebehandling kan gi sekundære svulster og ved bestråling av normal hjerne hos pasienter med lang forventet levetid etter strålebehandling, bør dette tas hensyn til ved indikasjonsstilling.

4 Forløpstider

I 2015 ble «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)» innført i helsetjenesten, sammen med øvrige Pakkeforløp for kreft. «Pakkeforløp for hjernekreft» ble sist oppdatert i 2020. Alle pasienter med begrunnet mistanke om høygradig hjernesvulst (inkludert høygradig gliom) og pasienter med MR som gir mistanke om lavgradig diffust gliom skal inn i «Pakkeforløp for hjernekreft».

4.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at pasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta for et flertall av pasientene. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til start behandling. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 (6) og forskrift om prioritering av helsetjenester (7). Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling.

4.2 Forløpstider for hjernekreft

I «Pakkeforløp for hjernekreft» er det utarbeidet følgende forløpstider:

Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		6 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		8 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	7 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	14 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	21 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	28 kalenderdager

«Pakkeforløp for hjernekreft» finnes på Helsedirektoratets [nettsider](#)

Det er utarbeidet en egen diagnoseveileder for fastleger for inngang til pakkeforløp. Diagnoseveileder for hjernekreft finnes [her](#).

Det er også utarbeidet pasientinformasjonsskriv, som finnes [her](#).

ANBEFALINGER

- Pasienter hvor man mistenker eller er usikker på om det kan foreligge høygradig diffust gliom, skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft»
- Henvisning til Nevrokirurgisk avdeling for vurdering med tanke på kirurgi bør skje umiddelbart dersom man ut fra bildediagnostikk mistenker høygradig diffust gliom
- Pasientene bør vurderes i multidisiplinært team (MDT) preoperativt og/eller postoperativt

5 Diagnostikk og utredning

Diagnostisering og utredning av pasienter med mistenkt hjernesvulst skjer i samarbeid mellom fastlege/primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten. Det henvises til «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)» for detaljer rundt henvisningspraksis. Tumorrettet behandling gis i spesialisthelsetjenesten.

Oppfølging underveis i behandlingen og ikke minst i perioder uten tumorrettet behandling er viktig og her har fastlegen en særskilt viktig rolle. Dette gjelder for eksempel symptomkontroll for derigjennom å avdekke rehabiliteringsbehov, oppfølging av antiepileptisk medisinering, og kartlegging av eventuelt behov for psykososiale tiltak. Helsedirektoratet har i samarbeid med en arbeidsgruppe av fastleger, utarbeidet et dokument som beskriver [fastlegenes rolle ved kreft](#).

Det vises også til [nasjonal veileder for pårørende](#).

5.1 Symptomer

Symptombildet ved høygradige diffuse gliomer er oftest relativt hurtig utviklende. Symptomer på økt intrakranielt trykk som hodepine, tretthet, kvalme og kognitive symptomer er vanlig og kan ledsages av fokale nevrologiske symptomer avhengig av tumors lokalisasjon. Epileptiske anfall forekommer, men er et mindre vanlig debutsymptom enn ved diffuse lavgradige gliomer.

5.2 Utredning

For utredning er radiologisk undersøkelse og i særdeleshet MR-undersøkelse med ulike spesiellekvenser helt dominerende, se under.

5.3 Kliniske undersøkelser

Pasienter hvor man mistenker diffust høygradig gliom skal gjennomgå vanlig somatisk undersøkelse med spesielt fokus på nevrologisk undersøkelse. Man ser etter fokalnevrologiske utfall inkludert kognitive problemer og tegn på forhøyet intrakranielt trykk.

5.4 Bildediagnostiske undersøkelser

MR er den mest sensitive bildemodaliteten ved diffuse høygradige gliomer og skal alltid utføres ved mistanke om diffust høygradig gliom. Det henvises til avsnittet om MR (6.4.1) i det generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

Det skal som et minimum gjøres MR-tumorprotokoll som skissert under. Dette bør suppleres med en fullstendig og mer utvidet MR tumorprotokoll. For øvrig henvises til avsnittet om MR (6.4.1) i det generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

Minimumskrav for MR tumorprotokoll:

Sekvens	Bildeplan
T1 før kontrast	Transversal

TSE/FSE T2	Transversal
FLAIR	Koronal og transversal, eller 3D
Diffusjon	Transversal
T1 etter intravenøs kontrast	3D eller transversal + koronal

Høygradige diffuse gliomer er radiologisk sett en meget heterogen gruppe svulster, med varierende grad av kontrastopptak (fremstilt på T1-vektede MR-bilder med kontrast), nekrose og utbredelse av peritumoralt ødem (fremstilt på T2/FLAIR). Mens glioblastomer oftest er sterkt kontrastladende, kan grad III diffuse gliomer vise en svært varierende grad av kontrastoppladning.

Glioblastomer er ofte inhomogene, mer eller mindre uryddig avgrenset med en blanding av nekrotiske, hemorragiske og kontrastoppladende områder, der kontrastopptaket typisk er mest uttalt i periferien. Ofte ses sentral nekrose og perifokalt ødem, ved større svulster ofte også masseeffekt/midtlinjeforskyving. Bildene underestimerer ofte tumorutbredelsen siden tumorvev infiltrerer langt dypere inn i omliggende hjernevev enn det som fremstilles på MR. Glioblastomer er typisk lokalisert i storehjernehemisfærene, men ofte er også corpus callosum involvert.

Anaplastiske diffuse gliomer oppstår hyppigst i hvit substans i frontal- og temporallapper. Det radiologiske bildet er varierende. Omtrent 50 % av grad III diffuse gliomer lader intravenøs kontrast, noen ganger ses også forkalkninger, særlig i oligodendrogliomer.

Hjernemetastase, abscess, subakutt infarkt og aktiv MS-lesjon vil være aktuelle differensialdiagnoser. Avanserte MR-metoder som spektroskopi, diffusjon og perfusjon kan være nyttig for å skille mellom disse differensialdiagnosene (se avsnittet om MR (6.4.1) i det generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst»). MR alene har som hovedregel ikke god nok spesifisitet for diagnostikk av diffuse høygradige gliomer. Diagnosen bør derfor oftest baseres også på vevsdiagnostikk. Selv om det ikke planlegges tumorreseksjon, bør tumor i de aller fleste tilfeller biopses for å hindre feildiagnostikk og feilbehandling. Det er likevel viktig å huske at diffuse gliomer er heterogene og at et biopsisvar ikke alltid er representativt for hele svulsten. Multiple bildeveiledede biopsier er derfor ofte å foretrekke ved mistanke om gliom i ikke-elokvente områder, gjerne rettet mot metabolske «hot-spots» basert på MR-perfusjon/-spektroskopi eller eventuell PET. Skal man bruke PET er FDG en lite egnet tracer og aminosyrer vil være å foretrekke (8;9). Per i dag er det imidlertid relativt dårlig tilgjengelighet på PET/CT med egnede tracere i Norge.

Pasienter med grad II eller III diffust astrocytom bioptisk, men med radiologiske tegn til glioblastom (for eksempel uttalt kontrastopptak og nekrose), har prognose som glioblastom og kan vurderes behandlet som glioblastom.

5.5 Laboratorieprøver

Laboratorieprøver har liten plass i utredningen av diffuse høygradige gliomer. Det vises forøvrig til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

5.6 Utredningsforløp

Pasienter med mistanke om diffust høygradig gliom skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft». For alle praktiske formål betyr det umiddelbar henvisning til sykehus med

nevrokirurgisk avdeling. Dersom det ikke allerede er gjort billeddiagnostikk med MR, så skal det gjøres snarest. De fleste pasienter bør vurderes i MDT, før og/eller etter operasjon. Hos pasienter som gjennomgår tumorreseksjon bør MR-kontroll gjennomføres innen 72 timer postoperativt for å avdekke kirurgiske komplikasjoner (sirkulasjonsforstyrrelser, hematomer) og for å vurdere reseksjonsgrad.

5.7 Stadieinndeling

Stadieinndeling er ikke relevant for diffuse høygradige gliomer som nærmest aldri sprer seg til andre organer, men som likevel er uhelbredelige sykdommer.

ANBEFALINGER

- MR-diagnostikk skal utføres på alle pasienter hvor det ikke er kontraindisert
- MR-undersøkelsen skal omfatte hodet (hjernen) og utføres med tumorprotokoll:

Sekvens	Bildeplan
T1 før kontrast	Transversal
TSE/FSE T2	Transversal
FLAIR	Koronal og transversal, eller 3D
Diffusjon	Transversal
T1 etter intravenøs kontrast	3D eller transversal + koronal

- Radiologisk glioblastom (for eksempel med radiologisk sikker nekrose) kan medføre diagnose og behandling som glioblastom, også dersom vevsprøve viser grad II eller grad III diffust astrocytom (Evidens grad D)
- Diagnosen høygradig diffust gliom bør som hovedregel baseres på vevsprøve i tillegg til avansert MR-diagnostikk

6 Genetik

Hos pasienter med diffust høygradig gliom vil det som oftest ikke være aktuelt med henvisning til medisinsk genetiker. Det vises for øvrig til det generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7 Primærbehandling

Behandling av pasienter med høygradig diffust gliom er i utgangspunktet multidisiplinær. De fleste pasienter bør som hovedregel diskuteres i MDT. Hos noen pasienter som er gamle og/eller svært allment redusert kan man vurdere å utelate tumorrettet behandling og bare gi rent symptomatisk behandling.

7.1 Kirurgi

Henvvisning til nevrokirurgisk avdeling for vurdering med tanke på kirurgi bør skje umiddelbart der hvor bildediagnostikk gir mistanke om høygradig diffust gliom, forutsatt at det ikke foreligger klare kontraindikasjoner (for eksempel meget kort forventet levetid grunnet annen alvorlig sykdom). Pasientene skal inn i «Pakkeforløp for hjernekreft». Pasienter med billedmessig ødem skal ha antiødem-behandling med kortikosteroider til etter gjennomført kirurgisk reseksjon.

Den kirurgiske framgangsmåten vil som regel være lik for mistenkt grad III- og grad IV-gliom. Målet med kirurgisk reseksjon er todelt; oppnå høy reseksjonsgrad uten å påføre pasienten (ytterligere) permanente skader og å fremskaffe vev for histologisk diagnose. Videre vil kirurgisk reseksjon ofte føre til avlastning i tumorområdet og dermed bedring av symptom-bildet. Reseksjonsgrad har vist seg å være en viktig prognostisk faktor. Indikasjon for kirurgi og omfanget av reseksjon må alltid vurderes individuelt. Hvor mye radiologisk synlig svulstvev man må fjerne for å oppnå en behandlingseffekt er kontroversielt. Det er grunn til å anta at man bør oppnå komplett eller nær komplett reseksjon av radiologisk svulstvolum for å øke overlevelsen (10;11). Subtotal reseksjon innebærer ofte at mye sentral nekrose fjernes mens det meste av den viable del av tumor står igjen i periferien. Dersom man ikke tror at man kan oppnå en kirurgisk reseksjonsgrad >90 %, kan biopsi uten resektiv kirurgi være et alternativ.

Nødvendigheten av hjelpemidler som peroperativ nevronavigasjon, ultralyd, MR, fluorescensfarging av svulstvev (Gliolan), intraoperativ nevrofysiologisk eller annen monitorering, og bruk av våken kraniotomi vurderes individuelt fra pasient til pasient.

Postoperativt vil pasienten ofte bruke steroider som trappes ned over 7–10 dager. Ved større resttumor og mye ødem vil man ikke alltid kunne seponere kortikosteroider og en individuell nedtrappingsplan hvor man tilstreber laveste effektive dose bør utarbeides.

Postoperativt bør det tas en tidlig MR (innen 72 timer) for å vurdere/objektivisere grad av reseksjon og eventuelle komplikasjoner som sirkulasjonsforstyrrelser og hematomer. Videre vil denne MR være nyttig som utgangspunkt for senere bildeserier. Dersom reseksjonsgraden er klart dårligere enn ønsket, bør mulighet for tidlig reoperasjon vurderes, dette kan med fordel diskuteres i MDT.

7.2 Strålebehandling

Postoperativ strålebehandling etter biopsi eller reseksjon av diffuse høygradige gliomer ble undersøkt i flere studier på 1970-, -80- og -90-tallet og systematisk gjennomgått i en

metaanalyse (12). Denne viste at postoperativ strålebehandling ga 4–6 mnd. forlenget overlevelse, noe mindre for eldre pasienter.

7.2.1 Glioblastomer

Det er påvist en dose-respons relasjon i en studie som sammenliknet 45 Gy mot 60 Gy (13), men det er ikke vist gevinst ved stråledoser over 60 Gy (14). Andre forsøk på doseintensivering (for eksempel med stereotaktisk boost) har heller ikke vist overbevisende effekt i denne pasientgruppen. I to studier har man undersøkt effekten av strålebehandling av hele hjernen sammenlignet med fokal strålebehandling mot tumor med margin, uten å kunne påvise forskjell (15;16). For å begrense bivirkningene tilstreber man derfor å begrense strålebehandling til tumorområdet. Anbefalt dosering for pasienter opptil 70 år som er i god allmenntilstand er i dag 2 Gy x 30 til totalt 60 Gy.

Hypofraksjonert strålebehandling, som er spesielt aktuelt hos eldre (> 70 år) og pasienter i dårlig allmenntilstand, er undersøkt i flere randomiserte studier. Det henvises til punkt 7.3.4 for omtale av dette. Det presiseres at en overlevelsesgevinst av strålebehandling for eldre pasienter (> 70 år) ble bekreftet i en randomisert kontrollert studie hvor moderne konformal strålebehandling ble sammenlignet med best supportive care uten svulstrettet behandling. Denne studien viste samtidig verken alvorlig stråletoksisitet eller negativ effekt på livskvalitet (QoL) eller kognisjon (17).

Fordi glioblastom er diffust infiltrerende i hjerneparenkymet er stereotaktisk engangsstrålebehandling (med gammakniv eller lineærakselerator) ikke egnet i primærsituasjonen. Det kan iblant være aktuelt ved gjenvekst, men også her er dokumentasjonen svak.

Partikkelbestråling med protoner har med bakgrunn i prognose lite for seg og kan i prinsippet gi dårligere overlevelse i jakten på reduksjon av klart mindre relevant langtidstoksisitet. Karbonioner synes heller ikke aktuelt.

7.2.2 Anaplastiske diffuse gliomer

Etter reseksjon bør også pasienter med anaplastiske diffuse gliomer tilbys postoperativ strålebehandling. Doseringen er her noe mer omdiskutert, argumenter for lavere fraksjonsdose er å unngå potensiell strålerelatert toksisitet for dem som blir relativt sett langtidsoverlevende, mens man for dem som har dårligere prognostiske faktorer vil tenke høyere dose i håp om bedre effekt. For pasienter med anaplastiske diffuse gliomer (med eller uten 1p/19q-kodelesjon) anbefales strålebehandling 1.8 Gy x 33 til 59.4 Gy. Høygradige diffuse gliomer som kun er biopsert og hvor histologi viser grad III, men hvor både radiologi og molekylære markører taler for dårlig prognose, anbefales fraksjonering 2 Gy x 30 til 60 Gy som ved grad IV diffuse gliomer.

Pasienter med grad III diffuse gliomer og gunstige prognostiske faktorer kan teoretisk sett ha nytte av protonbehandling ved å redusere risikoen for langtidstoksisitet. Det er imidlertid, med bakgrunn i svulstenes infiltrative natur, et åpent spørsmål om det vil gå på bekostning av effekt. Hittil har man ikke vurdert dette for norske pasienter.

7.2.3 Praktisk gjennomføring av strålebehandling

Strålebehandling bør iverksettes helst innen 4 uker fra operasjonsdato, maksimalt opp til 6 uker (18;19). I «Pakkeforløp for hjernekreft» har man satt 3 ukers frist fra operasjonsdato til oppstart strålebehandling. Dersom det kun er utført stereotaktisk biopsi, kan strålebehandling startes tidligere, men ikke før 1–2 uker etter biopsien.

ESTRO sine retningslinjer anbefaler at MR til bruk ved stråleplanlegging ikke bør være mer enn 2 uker gammel (20). Dersom dette er tilfelle eller dersom det klinisk er mistanke om progresjon i påvente av oppstart strålebehandling, skal man gjøre ny MR eller alternativt utføre doseplan-CT med intravenøs kontrast.

For definering av målvolumer og risikoorganer henvises til [eget vedlegg](#). Oppsummert defineres målvolument (CTV) som reseksjonskaviteten inkludert eventuell gjenstående kontrastladende (eller også eventuell ikke kontrastladende) tumor, med margin for mikroskopisk sykdom (20). Studier har vist at 80–90 % av residivene kommer innenfor 2 cm til (preoperativ) kontrastladende tumor (21). Selv ved omfattende T2/FLAIR høysignalområde omkring kontrastladende tumor («ødemsoner») synes kun 2 cm margin ikke å endre residivlokalisasjon eller -hyppighet, sammenlignet med mer omfattende målvolument der hele T2/FLAIR høysignalområdet inkluderes (22;23). En bør unngå svært store målvolument da strålebehandling til 60 Gy mot store volument medfører økt risiko for strålebetinget nevrotoksisk skade (24). Studier av residivmønstre ved glioblastom har vist at man kan redusere marginene fra GTV til CTV (ned mot 1 cm) uten at man får flere kantresidiver eller recidiver utenfor målvolument for strålebehandlingen. Dette vil redusere strålebelastning av omliggende normalt hjernevev og dermed risiko for senbivirkninger (23;25). Diffuse gliomer vokser som hovedregel ikke inn i/gjennom hjernehinner eller skjelettstrukturer. CTV-marginen bør dermed beskjerres mot naturlige anatomiske barrierer.

Nyere teknikker for strålebehandling som IMRT (intensity-modulated radiation therapy) inkludert VMAT (volumetric modulated arc therapy), muliggjør bedre tilpasning av stråledose til definert målvolument, samtidig som det gir mulighet for å redusere dose til kritiske normalvevsstrukturer som synsnerver, synsnervekrysning og hjernestamme ytterligere.

Under pågående strålebehandling kan det oppstå akutt strålereaksjon med tretthet, hodepine, kvalme og/eller forverring av neurologiske symptomer. Pasienter som har epilepsi kan oppleve både bedring og forverring av anfallssituasjonen i perioden med strålebehandling. Det vil oftest tilkomme hårravfall lokalt der stråledosen i huden er høyest. Avhengig av dose i huden vil man oftest, men ikke alltid, få gjenvækt av håret. Pasientene bør informeres om mulighet for strålereaksjon før oppstart. Symptomene ved akutt strålereaksjon responderer som regel godt på steroidbehandling, ofte er kun relativt lave steroiddoser nødvendige, med gradvis nedtrapping til seponering eller til laveste nivå som gir symptomkontroll.

En subakutt strålereaksjon, såkalt pseudoprogresjon, kan sees i tidsrommet 2–6 måneder etter endt strålebehandling, i en del tilfeller også senere. Pseudoprogresjon kan, men må ikke, medføre tretthet, økt søvnbehov og lette kognitive symptomer som oftest er forbigående. Det er både klinisk og radiologisk vanskelig å sikkert skille pseudoprogresjon fra reell sykdomsprogresjon (se punkt 8.1.1).

Frekvensen av sene strålereaksjoner som ledd i nevrotoksisk skade øker med tiden og kan ledsages av redusert kognitiv funksjon. Videre kan det tilkomme katarakt, hypofysesvikt (ved stråledoser over 30–40 Gy til hypofyse) og fatigue (se også det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst»).

7.3 Medikamentell behandling

I 2002 ble effekten av adjuvant CCNU-basert kjemoterapi ved diffuse høygradige gliomer oppsummert i en metaanalyse av 12 randomiserte studier som til sammen inkluderte 3000 pasienter (26). Ved tillegg av kjemoterapi økte 1-års overlevelse fra 40 % til 46 %, med 2 mnd

økt median overlevelse. Siden har temozolomid tatt over som førstelinje behandling ved glioblastom og anaplastisk astrocytom. Det vises til eget [kjemoterapiappendix](#) for oppsummert informasjon.

7.3.1 Glioblastomer

Det perorale alkylende stoffet temozolomid (TMZ), som passerer blod-hjerne-barrieren, har erstattet nitrosurea-basert kjemoterapi ved primærbehandling av glioblastom. Resultatene fra Stupp-studien (EORTC/NCIC 26981/22981), en stor randomisert studie hvor en ga postoperativ strålebehandling til 60 Gy +/- konkomitant TMZ og adjuvant TMZ (6 måneders behandling) til pasienter opptil 70 år og med ECOG status 0–2 («Stupp-regimet»), medførte endring av standardbehandling ved glioblastom (1). Studien viste en median overlevelse for pasienter i kombinasjonsgruppen (strålebehandling med TMZ konkomitant og adjuvant) på 14.6 mnd mot 12.1 mnd i gruppen med strålebehandling alene. To års overlevelse var på 26 % mot 10 %, mens 5-års overlevelse for kombinasjonen lå på 10 % mot 2 % ved strålebehandling alene (27). Studien viste samtidig økt grad 3–4 hematologisk toksisitet med TMZ (7 % vs 0 %), men uendret QoL. En metaanalyse bekreftet senere overlevelsesgevinsten ved å legge til konkomitant og adjuvant TMZ til postoperativ strålebehandling (28). Denne overlevelsesgevinsten er uavhengig av MGMT-metyleringsstatus (27).

Ulike alternative doseringsregimer med adjuvant TMZ gitt som «dose-dense», for eksempel dag 1–21 av 28 dagers syklus, har ikke vist ytterligere gevinst sammenliknet med adjuvant TMZ gitt som 5-dagers kur hver fjerde uke (29).

Dagens standard er å gi 6 adjuvante kurer. Amerikanerne gir ofte 12 kurer, men per i dag foreligger ingen data fra randomiserte studier som viser gevinst av TMZ utover 6 kurer, selv om retrospektive analyser antyder at slik behandling er gjennomførbar (30). For pasienter i spesielle situasjoner, for eksempel med utbredte forandringer med preg av gliomatosis cerebri, med diffus vekst langs hvit substans i flere områder av hjernen og med stabile forhold eller gradvis regress av tumorforandringer ved evaluering etter 6 kurer, kan forlenget kjemoterapi til 9 eller 12 kurer vurderes ved god toleranse.

To randomiserte fase-III studier har undersøkt bruk av det angiogenesehemmende monoklonale anti-VEGF-A antistoffet bevacizumab (Avastin®) mot placebo som tillegg til standardbehandling i primærsituasjonen ved glioblastom (31;32). Bevacizumab gir en pseudorespons ved å lukke blod-hjerne-barrieren slik at kontrastopptaket i svulstene blir borte – veksten hemmes imidlertid ikke. Begge studiene viste forlenget progresjonsfri overlevelse ved tillegg av bevacizumab, men ikke økt totaloverlevelse. Behandling med bevacizumab i kombinasjon med standardbehandling ga noe økt frekvens av potensielt alvorlige komplikasjoner som tromboemboliske hendelser og tarmperforasjon, samt at det i den ene studien ga reduksjon av kognitiv funksjon og lavere livskvalitet (31). Bruk av bevacizumab i primærsituasjon ved diffuse høygradige gliomer anbefales derfor ikke.

En studie som randomiserte glioblastom-pasienter etter primær radiokjemoterapi mellom adjuvante TMZ-kurer med tillegg av «tumor-treating fields» (TTF) og adjuvante TMZ-kurer alene, viste signifikant forlenget progresjonsfri og total overlevelse (20.5 versus 15.6 mnd) ved tillegg av TTF (33). TTF-intervensjon ble gitt kontinuerlig (minst 18 timer/dag) ved en portabel batteridrevet generator og elektroder på hodet. Virkningsmekanismen ved alternerende elektriske felter er hemming av mitose og dermed redusert proliferasjon av svulstceller. Behandler må være opplært i bruk og sertifisert. Behandlingen er svært dyr og tilbys per i dag ikke i det offentlige helsevesen i Norge.

I 2019 ble det publisert et arbeid basert på en mindre tysk fase III-studie hvor resultatene tydet på bedret overlevelse for pasienter med glioblastom dersom man i primærbehandlingen kombinerer temozolomid og lomustin (34). Studien var imidlertid for liten til å trekke sikre konklusjoner og har enn så lenge ikke medført praksisendring for behandlingen av norske glioblastopasienter.

7.3.1.1 Praktisk gjennomføring av temozolomidbehandling etter Stupp-regime

Konkomitant temozolomid (TMZ)-behandling: I henhold til Stupp-studien gis TMZ 75 mg/m² daglig gjennom hele strålebehandlingsperioden, også i helgene og på helligdager (men max 49 dager). Før oppstart tas blodprøver (hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter, kreatinin, natrium, kalium, klorid, kalsium, magnesium, urea, albumin, ASAT, ALAT, LD, ALP, GT, bilirubin, blodglukose og CRP).

Pasienter som får TMZ har økt risiko for hematologisk toksisitet og skal under den konkomitante behandlingen monitoreres med ukentlige blodprøver (hvite blodceller, nøytrofile granulocytter, trombocytter). Moderat til alvorlig trombocytopeni, sjeldnere nøytropeni, kan kreve (midlertidig) seponering av TMZ. Moderat til alvorlig lymfopeni opptrer relativt ofte, og profylakse mot *Pneumocystis jirovecii* (Trimetoprim-sulfa tabletter (Bactrim®)) i helgene fra uke 3 etter start til 4 uker etter avsluttet strålebehandling) vurderes for pasienter som står på høydose steroider over lenger tid.

Adjuvant TMZ-behandling: Fire til seks uker etter avsluttet strålebehandling skal pasienten vurderes for oppstart av 6 måneders adjuvant TMZ-behandling (150–200 mg/m² daglig gitt som 5-dagers kurer hver 4. uke) – forutsatt akseptabel toksisitet i radiokjemoterapifasen.

Blodprøver skal tas ved oppstart ny kur og skal sjekkes av lege før ny kur startes. Biokjemisk tolereres behandlingen oftest bra. Det er i hovedsak trombocytter som kan påvirkes og man bør ha en verdi på over 100*10⁹ før kur startes. I tillegg bør nøytrofile granulocytter og leverprøver (spesielt transaminasene) være nær normale og stabile. Dersom toleransen for TMZ i konkomitant fase var god kan det ved første adjuvante kur startes med 200 mg/m², ellers anbefales 150 mg/m² ved første kur og eventuelt doseøkning til 200 mg/m² ved senere kurer.

Med mindre man klinisk har mistanke om sykdomsprogresjon tas første MR-kontroll før tredje eller fjerde adjuvante TMZ-kur. Det er viktig å være oppmerksom på muligheten for pseudoprogresjon (se punkt 8.1.1), som kan forekomme i opptil 12 mnd etter avsluttet strålebehandling (35). I forbindelse med 6. TMZ-kur tas det vanligvis ny MR-kontroll, som danner utgangspunkt for sammenlikning ved senere evaluering.

For kurskjema henvises til [eget vedlegg](#).

7.3.2 Anaplastiske diffuse gliomer, IDH-mutert, med kombinert 1p/19q-tap (oligodendrogliomer grad III)

Ved histologisk undersøkelse er det viktig å kartlegge om det er tilstedeværelse av oligodendrogliomkomponent i grad III diffust gliom, da slik komponent er assosiert med bedre prognose. I henhold til den reviderte WHO-klassifikasjonen fra 2016 har anaplastiske oligodendrogliomer per definisjon 1p/19q-kodelesjon, som er forbundet med bedre prognose og økt sensitivitet for kjemoterapi. Oligodendrogliomer har også per definisjon mutasjon i ett av genene *IDH1* eller *IDH2*. Denne type mutasjon og MGMT-promotor hypermetylering er også assosiert med bedre prognose for anaplastiske oligodendrogliomer, men er ikke prediktivt for

respons på PCV-kurer (36;37). En studie viste at MGMT-promotor hypermetylering ved anaplastiske oligodendrogliomer ofte er del av en mer generelt forekommende hypermetylering i genomet i tumorcellene, som er assosiert både med 1p/19q-kodelesjon og *IDH1*-mutasjoner, samt med bedre prognose (38).

To randomiserte fase-III studier publisert i 2006 har vist økt progresjonsfri overlevelse ved tillegg av adjuvant kjemoterapi etter PCV-regimet, sammenliknet med strålebehandling alene (39;40). I den ene studien ble det gitt 6 adjuvante PCV-kurer (40), mens det i den andre ble gitt 4 PCV-kurer neoadjuvant (før strålebehandling) (39). Senere oppdatering av begge studiene har vist at også totaloverlevelse øker ved tillegg av PCV-kurer for gruppen som har 1p/19q-kodelesjon, altså for alle praktiske formål det som i dag defineres som oligodendrogliomer (41;42).

På bakgrunn av disse studiene anbefales 6 adjuvante PCV-kurer, med oppstart 4–6 uker etter gjennomført strålebehandling. Et alternativ som benyttes noen steder i Norge er å gi to konkomitante PCV-kurer i henholdsvis første og siste uken av en 6-ukers strålebehandlingsperiode, etterfulgt av 2–4 adjuvante PCV-kurer.

Hvorvidt en kan oppnå samme effekt med TMZ gitt konkomitant og adjuvant til strålebehandling er foreløpig uklart, dog er det internasjonalt flere som velger TMZ som et alternativ til PCV-kurer grunnet enklere gjennomføring og bedre toleranse. (43). Dersom man ikke klarer å gjennomføre mer enn 3–4 PCV-kurer, kan man vurdere å seponere videre adjuvant behandling eller alternativt erstatte manglende behandlingstid med TMZ-kurer (2 PCV-kurer tilsvarer 3 TMZ-kurer). Kuropstart med PCV forutsetter adekvate blodprøver, det vil si nøytrofile $> 1.0\text{--}1.5 \cdot 10^9$, trombocytter $> 100 \cdot 10^9$, nær normale leverprøver og kreatinin $< 110 \mu\text{mol/l}$.

For kurskjema henvises til [eget vedlegg](#).

Mange vil sidestille temozolomid med PCV, men evidensen for effekt av PCV er for oligodendrogliomer og evidensen for effekt av temozolomid er for glioblastomer og anaplastiske astrocytomer.

7.3.3 Anaplastiske diffuse gliomer uten LOH 1p/19q (astrocytomer grad III)

Anaplastiske astrocytomer har generelt dårligere prognose enn grad III oligodendrogliomer. De har per definisjon ikke 1p/19q-kodelesjon og er mindre sensitive for kjemoterapi.

Dokumentasjonen for bruk av TMZ konkomitant til strålebehandling ved rene anaplastiske astrocytomer er mangelfull (44;45). En retrospektiv studie sår tvil om nytten av TMZ konkomitant og/eller adjuvant (46). Inntil nylig har et alternativ vært kun postoperativ strålebehandling, og så kjemoterapi (TMZ eller PCV) ved seinere sykdomsutvikling.

I CATNON-studien, en fase III studie hvor en har randomisert 748 pasienter med anaplastisk diffust gliom uten 1p/19q kodelesjon til enten postoperativ strålebehandling (59.4 Gy i 33 fraksjoner) alene, strålebehandling gitt med konkomitant TMZ, strålebehandling etterfulgt av 12 adjuvante TMZ-kurer, eller strålebehandling med både konkomitant TMZ og 12 adjuvante TMZ-kurer, viser en interim-analyse etter median oppfølging på 27 måneder signifikant bedre overlevelse for de to gruppene som hadde fått adjuvant TMZ (47). 5-års total overlevelse var på 56 % i gruppene med adjuvant TMZ mot 44 % ved strålebehandling alene, og median progresjonsfri overlevelse på 43 måneder med adjuvant TMZ mot 19 måneder ved strålebehandling alene. Resultatene ved å gi konkomitant TMZ er også frigitt, kommentert i

denne referansen og viser noe overraskende at det ikke var nytte av konkomitant TMZ til hele gruppen sett under ett (48). Disse data har endret behandlingspraksis slik at det nå anbefales 6–12 måneders adjuvant TMZ-behandling. De endelige data fra denne studien vil i fremtiden kunne endre dagens praksis ytterligere.

Pasientgruppen med anaplastiske astrocytomer (uten 1p/19q-kodelesjon) er en meget heterogen gruppe, hvor behandlingen må vurderes individuelt ut fra kjente prognostiske faktorer. Ved kliniske forhold og/eller radiologiske funn som antyder mer aggressiv sykdom, spesielt når tumor kun er biopsert, og tumor i tillegg er IDH-villtype kan behandling etter «Stupp-regime» som ved glioblastom vurderes. For pasienter med mer typisk anaplastisk astrocytom (klinisk, histologisk, molekylærbiologisk og radiologisk) vil man som regel velge standard strålebehandling til 59.4 Gy med 6–12 adjuvante TMZ-kurer.

7.3.4 Høygradige diffuse gliomer hos eldre og pasienter i redusert allmenntilstand

Alder og almenntilstand (ECOG-status) er viktige prognostiske faktorer ved høygradige diffuse gliomer, der eldre pasienter og pasienter i redusert ECOG-status har dårligere prognose og redusert toleranse for strålebehandling med konvensjonell fraksjonering (49). I Stupp-studien inkluderte man ikke pasienter over 70 år og/eller i redusert allmenntilstand.

I en nordisk studie for pasienter eldre enn 60 år, ble pasientene randomisert mellom standard strålebehandling (2 Gy x 30), hypofraksjonert strålebehandling (3,4 Gy x 10) og monoterapi med 6 TMZ-kurer. For pasienter over 70 år ga hypofraksjonert strålebehandling en overlevelsesgevinst i forhold til konvensjonell strålebehandling til 60 Gy (50). Studien viste samtidig en overlevelsesgevinst ved TMZ i forhold til konvensjonell strålebehandling, og resultatene ved TMZ var sammenliknbare som for hypofraksjonert strålebehandling. Tilsvarende viste NOA-08, en randomisert studie for eldre over 65 år med enten anaplastisk astrocytom eller glioblastom, at kjemoterapi med TMZ alene var «non-inferior» sammenliknet med strålebehandling (til 60 Gy) alene (51). MGMT-metyleringsstatus var prediktivt for effekt av TMZ i begge disse studiene.

En prospektiv fase-II studie der eldre pasienter i aldersgruppen 70–81 år ble behandlet med hypofraksjonert strålebehandling (2.67 Gy x 15) med tillegg av TMZ konkomitant og adjuvant fant at denne behandlingen var gjennomførbar. Median overlevelse var 12.4 mnd, 2-års progresjonsfri overlevelse og total overlevelse henholdsvis 5 % og 20 %, med opprettholdt livskvalitet inntil sykdomsprogresjon. MGMT-metyleringsstatus var en sterk prognostisk faktor (52).

En fase III-studie har vist at eldre pasienter med glioblastom har nytte av konkomitant og 12 kurer adjuvant temozolomid som tillegg til hypofraksjonert strålebehandling (53). Nytteverdien var størst hos dem med metylert MGMT-promotor. Dette er å betrakte som standardbehandling for eldre i god almenntilstand. Ved umetylert MGMT-promotor og/eller dårlig allmenntilstand kan man vurdere å utelate TMZ, evt gi færre kurer. For pasienter med MGMT-promotor hypermetylering kan man også vurdere TMZ monoterapi.

Det er ulike hypofraksjoneringsregimer som også kan benyttes og man har ikke evidens for at det ene er bedre enn det andre: 39 Gy i 13 fraksjoner eller 34 Gy i 10 fraksjoner.

Hos glioblastompasienter yngre enn 70 år, men som er i redusert almenntilstand (ECOG > 2), er gevinst av postoperativ strålebehandling til totaldose 60 Gy med konkomitant og adjuvant TMZ

usikker. Her bør hypofraksjonert strålebehandling vurderes som et alternativ. Det presiseres at dersom man har potensielt reversible postoperative nevrologiske utfall som medfører dårligere funksjonsstatus enn ECOG 2, kan det likevel vurderes å gi 2 Gy x 30. For pasienter med anaplastisk astrocytom som er eldre og/eller i dårlig allmenntilstand, må behandlingen individualiseres. Her vil forskjellige hypofraksjonerte strålebehandlingsregimer (3 Gy x 13; 3.4 Gy x 10; og 2.67 Gy x 15) være mest aktuelle (54), med eller uten TMZ adjuvant.

Målvolum ved hypofraksjonert strålebehandling defineres i prinsippet som for pasienter som får fulldose strålebehandling. Ved meget utbredt tumoraffeksjon, som for eksempel ved gliomatosis cerebri eller uttalt meningeal metastasering, bør man gjøre individuelle vurderinger. Man vil da måtte prioritere mellom målvolumets størrelse og total stråledose; jo større volum, jo mindre totaldose. Dersom tumor er veldig utbredt og målvolumet for strålebehandling blir svært stort, kan man vurdere å gi 3–4 kurer TMZ monoterapi etterfulgt av MR for responsevaluering. Ved stabil sykdom eller radiologisk respons bør man kontinuere med ytterligere 6–8 kurer dersom god toleranse.

7.4 Supplerende behandling

Vedrørende annen symptomlindrende behandling, inkludert behandling med steroider, henvises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.1 Ernæring

Det vises til «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.2 Fysisk aktivitet

Det vises til «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.3 Psykososiale tiltak

Det vises til «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.5 Organisering av behandling

Fastlege/primærlege har en sentral rolle for pasienten frem til første kontakt med spesialisthelsetjenesten er tatt. Det vil deretter være nærmeste sykehus, enten nevrologisk avdeling eller annen relevant avdeling, som har ansvaret frem til første kontakt med neste ledd i behandlingkjeden. Nevrologisk avdeling eller annen avdeling ved sykehus uten nevrologisk avdeling igangsetter nødvendig støttebehandling som antiødembehandling, antiepileptika og tromboseprofylakse. Ved symptomatisk epilepsi legges en plan for medisinerings videre i forløpet. Kjøreegnetet skal vurderes for alle pasienter og hovedregelen er at alle pasienter hvor man mistenker diffust gliom fratras førerkortet (det vises for øvrig til «Handlingsprogram for hjernesvulst»). Sykepleie, vurdering og eventuelt behandling av fysioterapeut, ergoterapeut og logoped vurderes individuelt. Sosionom bør involveres for å vurdere behov for sosialmedisinske tiltak for pasient og pårørende. Pasienter og pårørende som har behov for henvisning til psykolog eller psykiater bør tilbys det.

Neste ledd vil som oftest enten være nevrokirurgisk avdeling eller kreftavdeling. Lokal (nevrologisk) avdeling vil også ha ansvar for oppfølging av mange pasienter, dels alene og dels i samarbeid med kreftavdeling eller nevrokirurgisk avdeling. Ved sykehus uten nevrologisk avdeling vil ansvaret for hjernesvulstpasienter ofte ligge i indremedisinsk avdeling.

Det ledd i behandlingsskjeden som til enhver tid har ansvar for pasienten, har også løpende ansvar for informasjon og dialog med pasienten og pårørende. Dette omfatter medisinsk informasjon og hjelp med nødvendige sosialmedisinske tiltak. Dialog med pårørende er spesielt viktig ved kognitive symptomer som kan vanskeliggjøre forståelse, kommunikasjon og sykdomsinnsett. Ved barn som pårørende må det tas spesielle hensyn.

Alle behandlingsbeslutninger tas av behandlende avdeling eller annen relevant avdeling når nødvendig utredning og vurdering er foretatt, eventuelt etter vurdering i multidisiplinært team. Beslutningen tas i samråd med pasient og helst pårørende.

ANBEFALINGER

- Alle pasienter med høygradig diffust gliom skal vurderes for multimodal terapi inkludert kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi
- Målet ved kirurgisk reseksjon er å fremskaffe vev for histologisk diagnose og samtidig oppnå høyest mulig grad av reseksjon uten å påføre pasienten (ytterligere) permanente skader (Evidens grad C)
- Reseksjon av alt kontrastladende tumorvev der det er mulig gir en overlevelsesgevinst sammenlignet med kun partiell reseksjon eller biopsi
- Postoperativt bør det tas en tidlig MR (innen 72 timer) for å vurdere reseksjonsgrad og komplikasjoner. Dersom reseksjonsgrad er klart dårligere enn ønsket bør mulighet for tidlig rekirurgi vurderes, helst i MDT (Evidens grad D)
- Strålebehandling av høygradige diffuse gliomer forlenger pasientens overlevelse (Evidens grad B). Vedrørende definering av målvolumer og risikoorganer henvises til [eget vedlegg](#)
- Pasienter med anaplastiske diffuse gliomer med 1p/19q-kodelesjon (i praksis oligodendrogliomer) anbefales postoperativ strålebehandling 1.8 Gy x 33 og 6 adjuvante PCV-kurer, forutsatt akseptabel toleranse (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)
- Pasienter med anaplastiske diffuse gliomer uten 1p/19q-kodelesjon (i praksis astrocytomer) anbefales postoperativ strålebehandling 1.8 Gy x 33 og 6–12 adjuvante temozolomid-kurer, forutsatt akseptabel toleranse (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)
- Pasienter under 70 år med glioblastom og allmenntilstand svarende til ECOG 2 eller bedre, bør postoperativt ha strålebehandling 2 Gy x 30 med daglig konkomitant og 6 kurer adjuvant temozolomid, forutsatt akseptabel toleranse (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)
- Pasienter over 70 år med glioblastom og allmenntilstand svarende til ECOG 2 eller bedre, anbefales postoperativ hypofraksjonert strålebehandling 2.67 Gy x 15 med konkomitant og adjuvant temozolomid, alternativt 3 Gy x 13 eller 3.4 Gy x 10 (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)
- Et alternativ for pasienter over 70 år som har metylert MGMT-promotor, er monoterapi temozolomid (for kurskjema henvises til eget vedlegg, Evidens grad A)
- Hos eldre pasienter og/eller pasienter med allmenntilstand svarende til ECOG 3–4 individualiseres behandlingen
- Behandling med alternerende elektriske felter (TTF) som supplement i den adjuvante fasen i Stupp-regimet har vist å gi forlenget overlevelse for pasienter

med glioblastom (Evidens grad A). Beslutningsforum har imidlertid sagt nei til at denne behandlingen kan tilbys i det offentlige norske helsevesenet

- Oppstart adjuvant kjemoterapi bør skje ca 4–6 uker etter avsluttet strålebehandling (gjelder både for temozolomid og PCV)
- Mange vil sidestille temozolomid med PCV, men evidensen for effekt av PCV er for oligodendrogliomer og evidensen for effekt av temozolomid er for glioblastomer og anaplastiske astrocytomer

8 Oppfølging og kontroll

Pasienter med høygradige diffuse gliomer er uhelbredelig syke og skal kontrolleres livslangt. Evidensen for anbefalte kontrollintervaller er ikke sterk og baseres i stor grad på erfaring og skjønnsmessige vurderinger.

8.1 Kontroller

Oppfølging under pågående cytostatikabehandling skjer som regel hos onkolog eller nevrolog, i samarbeid med pasientens fastlege. Etter gjennomført initial tumorrettet behandling (kirurgi og strålebehandling, samt kjemoterapi i form av TMZ eller PCV) observeres pasienten med klinisk vurdering supplert med MR cerebrum, i starten hver 3.–4. måned. Kontrollene bør bestå av MR caput, helst på samme maskin og som minimum med samme protokoll, etterfulgt av klinisk konsultasjon. Hensikten er å oppdage sykdomsprogresjon/residiv, vurdere eventuelle bivirkninger etter behandlingen, samt optimalisere eventuell støttebehandling som steroider og antiepileptika. Kontrollintervallene kan økes gradvis, avhengig av histologi, prognose og klinisk tilstand. Pasienter med glioblastom bør oftest fortsette med kontroller hver 3.–4. måned, mens kontrollintervall hos pasienter med grad III diffuse gliomer med mindre aggressiv histologi og fredelig klinisk bilde gradvis kan økes etter det første året. For både grad III og IV svulster kan man vurdere å øke kontrollintervallet dersom pasientene blir relative langtidsoverleverere, for pasienter med glioblastom til hver 6. måned og for pasienter med anaplastiske diffuse gliomer til hver 12. måned. Resultat av MR-undersøkelsen skal overbringes pasienten uten ugrunnet opphold.

En bør være spesielt oppmerksom på eventuelle senbivirkninger etter strålebehandling, som redusert synsfunksjon, hypofysesvikt (ved stråledoser over 30–40 Gy til hypofyse), fatigue eller kognitiv svikt (se under og «Handlingsprogram for hjernesvulst»).

Hvem som skal følge pasienten må vurderes individuelt fra pasient til pasient, avhengig av lokal geografi og lokale/regionale avtaler. Mens noen pasienter, i hvert fall i starten, bør følges av nærmeste onkologiske avdeling, vil andre være best tjent med tett oppfølging av nevrolog og/eller fastlege. Etter hvert vil det for de fleste pasientene kunne være aktuelt å koble inn palliativt team. Ved spørsmål/utfordringer kontaktes onkolog eller nevrokirurg.

Ved mistanke om progresjon og hvor ny tumorrettet behandling fortsatt ansees som aktuelt, skal pasienten på nytt henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft». Nærmeste nevrokirurgiske eller onkologiske avdeling skal da snarlig kontaktes (avhengig av hvilke type tiltak man anser som mest aktuelt). Slike pasienter kan med fordel diskuteres på nytt i MDT (når ny MR cerebrum foreligger).

8.1.1 Responsevaluering ved høygradige diffuse gliomer

Den multimodale behandlingen av høygradige diffuse gliomer, inkludert kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi, kan medføre forandringer i karveggene i hjernevevet som gir kontrastopptak og ødem, som igjen kan gi bildefunn og kliniske symptomer som likner det som ses ved tumorvekst. Dette kalles pseudoprogresjon, opptrer typisk de første 1–6 måneder

etter avsluttet radiokjemoterapi, og sees hos nær en tredjedel av pasientene. Pseudoprogresjon kan imidlertid sees også senere i behandlings- og kontrollforløpet.

Det vil ofte være vanskelig å sikkert skille mellom reell neoplastisk progresjon og pseudoprogresjon/terapirelaterte forandringer på MR-bilder. Pasienter med pseudoprogresjon er vist å ha lengre overlevelse enn gjennomsnittet i pasientgruppen. Hvis pseudoprogresjon feiltolkes som reell progresjon kan det medføre unødvendig reoperasjon og/eller at kjemoterapi avsluttes for tidlig. Metoder som MR-diffusjon, MR-spektroskopi og kanskje særlig MR-perfusjon kan være nyttig for å skille mellom reell progresjon og pseudoprogresjon, men disse kan heller ikke gi et sikkert svar. PET med aminosyretracere brukes noe internasjonalt, men er ikke standard i Norge. Ofte vil kun observasjon over tid, og eventuelt steroidbehandling i gradvis nedtrapping, kunne gi en avklaring (35;55). En skal på denne bakgrunn være varsom med å konkludere kun på bakgrunn av økende kontrastoppladning og ødem innenfor strålebehandlet område ved MR 3 eller 6 mnd etter avsluttet strålebehandling. Radiologiske beskrivelser kan med fordel ta utgangspunkt i RANO-kriteriene (inkludert iRANO).

8.2 Fastlegens rolle

Godt samarbeid mellom fastlegen og sykehusvesenet er viktig for å kunne ivareta kontrollene av pasienter med hjernesvulst. Avdekking av plager relatert til svulstsykdommen og dens behandling er viktig, ikke minst for derigjennom å avdekke rehabiliteringsbehov. Fastlegen har ofte en sentral rolle også med tanke på henvisning til aktuelle rehabiliteringsinstanser, eventuelt i samarbeid med spesialist.

8.3 Seneffekter og senbivirkninger

På grunn av den alvorlige prognosen er seneffekter/-bivirkninger mindre relevant for pasienter med høygradig diffust gliom. Noen pasienter, ikke minst de med anaplastisk oligodendrogliom, kan imidlertid leve i mange år og få seneffekter. Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

8.4 Rehabilitering

Alle pasienter bør få vurdert sitt rehabiliteringsbehov og -potensiale og rehabilitering skal igangsettes etter behov. Spesielt de pasientene som blir langtidsoverlevende bør få tilbud om rehabilitering dersom man på individuelt grunnlag finner behov for det. Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

ANBEFALINGER

- Pasienter med høygradig diffust gliom skal kontrolleres livslangt
- Kontrollintervallet bør initialt være hver 3.–4. måned og kan etter hvert økes inntil hver 6. måned for pasienter med glioblastom og til en gang årlig for pasienter med anaplastisk diffust gliom (Evidens grad D)
- Kontrollene bør bestå av MR caput (om mulig på samme maskin og som minimum med samme tumorprotokoll) etterfulgt av klinisk konsultasjon (Evidens grad D)
- Det er viktig å være klar over muligheten for radiologisk pseudoprogresjon, spesielt ved høye stråledoser på opptil 60 Gy kombinert med kjemoterapi

- Radiologiske beskrivelser kan med fordel ta utgangspunkt i RANO-kriteriene som i tillegg til radiologiske funn også integrerer klinisk situasjon og steroid-bruk
- Symptomrettet behandling må vurderes og igangsettes gjennom hele forløpet etter behov. Rehabilitering må vurderes, men er aktuelt i varierende grad, ikke minst avhengig av diagnose og prognose (Evidens grad D)

9 Behandling av recidiv

85–90 % av residiver av høygradige diffuse gliomer sees i tilslutning til reseksjonskaviteten (24). Tumorceller kan imidlertid også, selv om dette er klart mer sjelden for høygradige diffuse gliomer, løsne og transporteres via cerebrospinalvæsken med påfølgende «seeding» til andre lokalisasjoner i CNS.

Også i residivsituasjonen er alder og almenntilstand viktige prognostiske faktorer, i tillegg til tumorstørrelse og -lokalisasjon, residivfritt intervall, og steroidavhengighet.

Det er ingen etablert standardbehandling ved residiv av høygradig diffust gliom. Pasienter bør vurderes individuelt og diskuteres i multidisiplinært team (MDT). Forutsatt rimelig god almenntilstand/funksjonsstatus bør mulighet for ny kirurgisk reseksjon vurderes. Ny reseksjon vil gi tumordebulking og sikre materiale for ny histologisk vurdering av malignitetsgrad og eventuell dedifferensiering, samt gi differensialdiagnostisk informasjon opp mot eventuell strålenekrose. Rebestråling kan vurderes som alternativ dersom ny reseksjon ikke er aktuelt og dersom residivet er lokalisert til et begrenset område. Systemisk behandling vurderes når de to første alternativene ikke er aktuelle og bør uansett vurderes forutsatt at pasienten er i form til det. Det er kjemoterapi som er den mest aktuelle tumorrettede behandlingsopsjonen for de fleste pasientene.

9.1 Kirurgi

Hvorvidt reseksjon ved residiv kan være aktuelt må vurderes individuelt. Faktorer som har betydning er pasientens kliniske status (funksjonsstatus, komorbiditet, nevrologiske utfall, trykksymptomer) og alder, mulighet for radiologisk komplett reseksjon, samt residivets lokalisasjon og hva som finnes av alternativer. Subtotal kirurgisk reseksjon i en residivsituasjon har sannsynligvis begrenset effekt på overlevelse.

9.2 Strålebehandling

Rebestråling ved progresjon av høygradige diffuse gliomer har de senere år blitt et mulig behandlingsalternativ for selekterte pasienter i rimelig god funksjonsstatus. Det foreligger ikke randomiserte data for rebestråling av glioblastom i residivsituasjon, men en evidensbasert oversiktsartikkel konkluderer med at rebestråling i rett setting (primært ved rimelig lokaliserte residiv), i form av enten konvensjonell fraksjonert ekstern strålebehandling, hypofraksjonert stereotaktisk ekstern strålebehandling eller stereotaktisk gammaknivbehandling i form av en enkeltdose, gir økt lokal tumorkontroll (56).

De vanligste fraksjoneringsregimer er 30–35 Gy i 3,0–3,5 Gy fraksjoner ved konvensjonell fraksjonert ekstern strålebehandling, 20–40 Gy i 5–6 Gy fraksjoner ved hypofraksjonert stereotaktisk ekstern strålebehandling, eller 15–20 Gy som enkeltdose ved gammaknivbehandling eller stereotaktisk ekstern strålebehandling (56). En retrospektiv studie med 147 pasienter med residiv av høygradig diffust gliom viste at rebestråling (median dose 35 Gy i 3,5 Gy fraksjoner) ga god toleranse og en median overlevelse på 11 mnd etter rebestråling (57). I Norge har man noe erfaring med ekstern strålebehandling mot residivtumor til en totaldose på 45–54 Gy gitt i 1.8–2 Gy fraksjoner. Dette bør nok forbeholdes

pasienter som har hatt et intervall siden primærbestråling på minst 2–3 år. Toksisitet må antas å øke med økende størrelse av målvolum og økt kumulativ stråledose (58). Eventuell gevinst må i hvert enkelt tilfelle vurderes opp mot mulige bivirkninger.

Engangsbestråling for små residivsvulster i dose 12–18 Gy er også et mulig alternativ (59-61).

9.3 Medikamentell behandling

Kjemoterapi som residivbehandling ved glioblastom har generelt vist lave responsrater. Målet vil primært være stabilisering av sykdommen. For pasienter som har et progresjonsfritt intervall på mer enn 4–6 mnd etter avsluttet primærbehandling med TMZ, kan man vurdere for en ny runde med TMZ (TMZ-rechallenge). TMZ i residivsituasjon gis vanligvis som 5-dagers kurer hver 4. uke, ofte 6–8 kurer, før eventuell behandlingspause (forutsatt regress eller stabil sykdom). Det bør tas ny MR for responsevaluering etter 3–4 kurer. En publisert Cochrane-oversikt konkluderer med at TMZ i residivsituasjon ikke gir forlenget overlevelse sammenliknet med annen (CCNU-basert) kjemoterapi, men kan forlenge tid til progresjon uten å forringe livskvalitet (28).

Ved ny sykdomsutvikling av glioblastom etter TMZ i residivsituasjon, bør forsøk med tredjelinje kjemoterapi med CCNU-basert behandling (CCNU monoterapi eller PCV-regimet) forbeholdes pasienter som er i god funksjonsstatus og som har hatt nytte av tidligere kjemoterapi, da responsraten for andre grupper vil være svært lav. PCV-regimet er kjent for å gi mye benmargstoksisitet, og er samtidig logistisk krevende. Et mye brukt alternativ er CCNU monoterapi.

Ved residiv av anaplastiske diffuse gliomer anbefales PCV-kurer, særlig for oligodendrogliomer. Alternativt vurderes TMZ, spesielt dersom residiv tilkommer relativt tidlig etter avsluttet PCV-basert primærbehandling. For pasienter med anaplastisk astrocytom vil førstevalget være TMZ, men også for disse pasientene kan PCV vurderes. Mens MGMT promotor hypermetylering er både prognostisk og prediktivt for effekt av TMZ ved glioblastom, er metyleringsstatus prognostisk men ikke prediktivt ved anaplastiske diffuse gliomer (62;63).

Bruk av bevacizumab i residivsituasjon er omdiskutert, men likevel i utstrakt bruk og er godkjent i USA. En populasjonsbasert, retrospektiv studie som har sammenliknet overlevelse i residivsituasjon for glioblastom-pasienter i USA, fant signifikant forlenget overlevelse i 2010 etter godkjenning av bevacizumab mot 2008 før godkjenning av bevacizumab. Forfatterne av artikkelen mente at dette kunne tilskrives bruk av medikamentet (64). En trearmet fase-II studie randomiserte 153 pasienter med første residiv av glioblastom etter TMZ-basert primærbehandling til enten lomustine (CCNU) alene, bevacizumab alene, eller kombinasjonen av disse to (65). Her antydte resultatene forlenget total overlevelse ved kombinasjonsbehandling lomustine og bevacizumab, men ikke ved bevacizumab alene (65). Denne studien ble utvidet og omgjort til en fase-III studie. Denne viste dessverre at total overlevelse ikke øker selv om kombinasjonsarmen har lenger progresjonsfri overlevelse (66).

Bevacizumab er vist å redusere symptomer assosiert med strålebetinget nekrose (67) og tumorassosiert ødem. Den antiangiogenetiske virkningsmekanismen gir som oftest radiologisk regress med tilbakegang av kontrastoppladning og ødem. Bevacizumab påvirker ikke tumorcellene direkte og prekliniske studier viser at tumorinfiltrasjon kan øke ved bruk av bevacizumab.

Alt i alt er bevacizumab ikke godkjent ved residiv av glioblastom i Norge. Inntil mer data fra studier foreligger, bør bruk av dette medikamentet reserveres til meget selekterte pasienter i residivsituasjon. Aktuelle pasienter kan være de som har neoplastisk- eller pseudoprogresjon med symptomgivende ødem som ikke får god effekt av, eller har store bivirkninger av, steroider. Retrospektive studier antyder at dosen bevacizumab her kan reduseres uten at den kliniske effekten avtar (68).

9.4 Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)

Vedrørende annen symptomlindrende behandling henvises til det generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

9.5 Organisering av behandling

Se punkt 7.5. Organiseringen av recidivbehandling følger de samme prinsipper som for primærbehandlingen, spesielt gjelder dette pasienter med anaplastiske diffuse gliomer. Det tillegges at pasienter med recidiv, ikke minst glioblastompasienter, ofte har en dårlig prognose og at mer av behandlingen bør skje i regi av lokalsykehuset. Primærhelsetjenesten vil ofte involveres enda tyngre i disse situasjonene og man bør vurdere å involvere palliativt team.

9.6 Utprøvende behandling

En lang rekke medikamenter, som har vist effekt ved andre typer malign sykdom, har vært testet ut i fase-I og fase-II studier også ved glioblastom, deriblant en rekke tyrosin kinase hemmere (TKI) og mTOR-hemmere samt andre former for målrettet biologisk behandling. Ingen av disse er i dag etablert som behandling av høygradige diffuse gliomer, og bør derfor benyttes kun i kliniske studier.

PD-1 hemming har vist klinisk nytte ved enkelte kreftformer via blokkering av reseptoren og aktivering av T-celle responser mot kreftcellene. Per i dag foreligger dog ikke publiserte data fra kliniske studier med monoklonale antistoff mot PD-1 reseptor ved diffuse høygradige gliomer. En retrospektiv gjennomgang av 22 pasienter med ulike primære hjernesvulster og bruk av PD-1 hemmer pembrolizumab ga ikke holdepunkt for klinisk nytte (69). En annen studie med nivolumab har vist at behandlingen er godt tolerert og har gitt grunnlag for pågående fase-III studier med dette medikamentet for pasienter med glioblastom (70).

Behandling med «tumor-treating fields» (TTF) i residivsituasjon har ikke vist overlevelsesgevinst og anses ut fra dagens dokumentasjon ikke indisert.

ANBEFALINGER

- Behandling ved recidiv vil være ulik avhengig av diagnose, tid siden primærbehandling og recidivlokalisasjon. I prinsippet er alle tumorrettede behandlingsmodaliteter aktuelle, men det er kjemoterapi som oftest blir brukt. Disse pasientene kan med fordel diskuteres i MDT-møter.

10 Sjeldne svulster

Det finnes mange sjeldne undergrupper av høygradige gliomer. Disse vil ofte, men ikke alltid, behandles i tråd med retningslinjene i dette handlingsprogrammet. For pasienter med sjeldne diagnoser skal onkolog og/eller nevrokirurg konsulteres og pasienten skal diskuteres i MDT.

11 Patologi

WHO-klassifikasjonen for tumores i sentralnervesystemet ble revidert i 2016 (71). Ny klassifikasjon ventes i løpet av 2021. I den nye klassifikasjonen er molekylærgenetiske markører integrert i diagnosene. Det er særlig innenfor hovedgruppen diffust infiltrerende astrocytære og oligodendrogliale tumores at det i henhold til siste WHO-klassifikasjon stilles krav til integrerte diagnoser som angir både histopatologiske og molekylærgenetiske funn. Mutasjonsstatus for *IDH1* og *IDH2* samt 1p/19q-kodelesjon (tap av kromosomarmene 1p og 19q) er nå inkorporert i klassifikasjonen av disse svulstene. Dette fordi disse molekylærgenetiske egenskapene er vist å ha betydning for biologisk utvikling og prognose i større grad enn histologisk klassifikasjon alene. Det er også tilkommet en ny entitet i gruppen diffust infiltrerende astrocytære og oligodendrogliale svulster med navnet «Diffust midtlinjegliom, H3 K27M mutert». Dette er et høygradig malignt diffust gliom som særlig sees hos barn og unge og som har definerte molekylærgenetiske egenskaper.

Målet med den reviderte WHO-klassifikasjonen fra 2016 (CNS-WHO 2016) er å bedre skille tumorgrupper med ulik prognose og dermed optimalisere behandling. Det kan foreligge betydelig intratumoral heterogenitet, og dette må også tas med i den kliniske vurderingen. For nærmere beskrivelse av den nye klassifikasjon vises det til det generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst». Når det gjelder diffust infiltrerende høygradige gliomer er det i henhold til siste WHO-klassifikasjon følgende diagnoser som er aktuelle:

- Anaplastisk astrocytom, IDH-mutert
- Anaplastisk astrocytom, IDH-wt (villtype)
- Anaplastisk astrocytom, NOS (not otherwise specified)
- Glioblastom, IDH-mutert
- Glioblastom, IDH-wt
- Glioblastom, NOS
- Anaplastisk oligodendrogliom, IDH-mutert og med LOH 1p/19q
- Anaplastisk oligodendrogliom, NOS
- Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert

11.1 WHO-klassifikasjon av høygradige, diffuse gliomer

11.1.1 Grad III diffuse (anaplastiske) astrocytomer:

Anaplastiske astrocytomer er kjennetegnet ved høyere mitotisk aktivitet enn grad II astrocytomer, og fravær av karproliferasjon og nekrose. Histologiske kriterier for å skille mellom grad II og III er ikke klart definert i WHO-klassifikasjonen (2016) og grensetilfeller kan være vanskelig å sikkert gradere. Betydelig heterogenitet med lavgradige og høygradige områder i samme tumor forekommer ofte. Etter cIMPACT NOW3 må diffuse astrocytomer undersøkes for TERT-promotormutasjon, EGFR-amplifikasjon, og kombinasjonen gevinst av kromosom 7 og tap av kromosom 10. Dette er karakteristika som er assosiert med dårlig prognose og svulster med en eller flere av disse egenskapene betegnes som diffust astrocytom, IDH-villtype, med molekylære karakteristika som glioblastom (WHO grad IV) (3). I tillegg må H3-mutasjon utelukkes. Hvis ingen av disse forandringer foreligger blir tumor klassifisert etter de histologiske kriteriene for diffuse astrocytomer.

11.1.1.1 Anaplastisk astrocytom, IDH-mutert

Er et høygradig diffust gliom med mutasjon i ett av genene *IDH1* eller *IDH2*.

11.1.1.2 Anaplastisk astrocytom, IDH-wt

Utgjør om lag 20 % av grad III tumores. De fleste gliomer med histologiske funn forenlig med diffust anaplastisk astrocytom der IDH-mutasjoner ikke er påvist viser liknende molekylærgenetiske egenskaper som IDH-wt glioblastom. Det er derfor ikke overraskende at disse svulstene ofte viser seg å være mer aggressive enn IDH-muterte, og kan vise samme biologiske og kliniske utvikling som glioblastomer.

11.1.1.3 Anaplastisk astrocytom, NOS

Angir en tumor som morfologisk fremstår som et anaplastisk astrocytom, men der IDH-status ikke er tilfredsstillende bestemt.

11.1.2 Grad IV diffuse astrocytomer (glioblastomer)

Glioblastom er grad IV og representerer et høygradig malignt diffust gliom med hovedsakelig astrocytær differensiering. Disse svulstene skiller seg fra de anaplastiske astrocytomene ved at de i tillegg til forhøyet mitotisk aktivitet også fremviser nekrose og/eller karproliferasjon. Tumorcellene er ofte lite differensierte med grov cytologisk atypi og man ser vanligvis tallrike mitoser.

11.1.2.1 Glioblastom, IDH-wt

Har ikke mutasjoner i *IDH1* eller *IDH2*, men viser andre molekylærgenetiske forandringer som f.eks. TERT-promotor mutasjoner, endringer i *EGFR*, tap av kromosomarmene 10p og/eller 10q kombinert med tap av kromosom 7, homozygot delesjon av *CDKN2A/CDKN2B*, *PTEN*-mutasjoner og *TP53*-mutasjoner. De regnes derfor som en egen tumorgruppe uavhengig av IDH-muterte diffuse gliomer, og betegnes også «primært glioblastom». Noen av disse svulstene kan vise hovedsakelig eller betydelig epiteloid, sarkomatøs eller kjempecelledifferensiering. De kalles da epiteloid glioblastom, gliosarkom eller kjempecelleglioblastom, uten at det har vesentlig betydning for behandling eller prognose. For de fleste IDH-wt glioblastom er prognosen med gjeldende terapi dårlig. Bestemmelse av *MGMT*-promotor metyleringsstatus i disse svulstene kan gi terapistratifiserende informasjon (se punkt 11.2.1 Molekylærpatologi).

11.1.2.2 Glioblastom, IDH-mutert

Er et høygradig malignt diffust gliom med hovedsakelig astrocytær differensiering med samme histologiske funn som glioblastom, IDH-wt, men i tillegg påvist mutasjon i *IDH1* eller *IDH2*. Tumor er vesentlig sjeldnere enn IDH-wt og utgjør om lag 10 % av glioblastomene. Man oppfatter at dette er IDH-muterte grad II eller III diffuse gliomer som har gjennomgått malign transformasjon, og benevner dem ofte «sekundært glioblastom». Tumor affiserer ofte yngre pasienter og har vanligvis en bedre prognose enn glioblastom, IDH-wt. Det er imidlertid viktig å være klar over at man hos pasienter hvis tumor har IDH-mutasjon og samtidig homozygot delesjon av *CDKN2A*, har klart dårligere prognose enn andre IDH-muterte glioblastomer (72).

11.1.2.3 Glioblastom, NOS

Er et høygradig malignt diffust gliom med morfologi forenlig med WHO grad IV, men der IDH-status ikke er bestemt.

11.1.3 Grad III diffuse (anaplastiske) oligodendrogliomer

Anaplastiske oligodendrogliomer er kjennetegnet av mitotisk aktivitet, høy cellularitet, cytologisk atypi, mikrovaskulær proliferasjon og noen ganger nekrose. For å diagnostisere et oligodendrogliom som grad III, kreves tilstedeværelse av mikrovaskulær proliferasjon, nekrose og/eller betydelig mitotisk aktivitet (definert som 6 eller flere mitoser pr 10 high power field, HPF).

11.1.3.1 Anaplastisk oligodendrogliom, IDH-mutert og 1p/19q kodeletert

Har mutasjon i *IDH1* eller *IDH2* i kombinasjon med kodelesjon av 1p19q.

11.1.3.2 Anaplastisk oligodendrogliom, NOS

Brukes der en har klassisk morfologi for oligodendrogliom grad III, men der en ikke kan bekrefte diagnosen molekylærgenetisk grunnet inkonklusiv prøve (lite tumorvev, lav tumorprosent i prøven, etc.), eller andre forhold gjør at man ikke kan utføre bekreftende molekylærgenetiske tester.

11.1.4 Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert

Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert er en ny entitet i CNS-WHO 2016 (71). Det dreier seg om diffust infiltrerende gliomer lokalisert i midtlinjen av CNS (f.eks. ponggliom) som fremviser K27M-mutasjon i histon H3-genet eller funksjonelt relaterte forandringer. Mutasjonen kan påvises ved immunhistokjemisk farging. Disse svulstene antas å ha dårlig prognose, og graderes WHO grad IV uavhengig av om de har histologiske tegn til anaplasi eller ei.

11.2 Molekylærbiologiske og immunhistokjemiske markører av betydning for HGG

11.2.1 MGMT

MGMT (O⁶-metylguanin-DNA-metyltransferase) er et protein som fjerner alkyl-grupper fra O⁶-alkylguanin og således reduserer effekt av alkylende kjemoterapi. Epigenetisk «silencing» ved MGMT-promotor hypermetylering («metylert MGMT») fører til redusert transkripsjon av proteinet og har vist seg å være både prognostisk og prediktivt for økt effekt av temozolomid (TMZ) ved glioblastom (73), også hos eldre pasienter (50;51). Det er også vist at MGMT-promotor hypermetylering er en positiv prediktiv biomarkør for behandling med alkylende kjemoterapi hos pasienter med IDH-wt høygradig diffust gliom (grad III og IV), men ikke for IDH-mutert høygradig diffust gliom (74).

MGMT promotor hypermetyleringsstatus bør analyseres ved glioblastom og IDH-wt anaplastiske astrocytomer, og kan danne grunnlag for valg av behandlingsstrategi, særlig hos eldre, pasienter i redusert allmenntilstand og ved recidiv (50;51).

11.2.2 IDH1- og IDH2-mutasjoner

Mutasjoner i isocitrat dehydrogenase 1 (*IDH1*) eller 2 (*IDH2*) finnes i majoriteten av diffuse grad II og grad III astrocytomer, og etter den sist oppdaterte WHO-klassifikasjonen fra 2016 i

alle oligodendrogliomer hos voksne (75-77). I henhold til denne klassifikasjonen skal IDH-status bestemmes for alle diffuse gliomer og er nødvendig for å korrekt klassifisere alle høygradige diffuse gliomer (se punkt 11.1). Mutasjoner i *IDH1* er langt hyppigere enn i *IDH2*. Dersom tumor er negativ for IDH1-R132H-mutasjon ved immunhistokjemisk farging anbefales sekvensering av IDH1 kodon 132 og IDH2 kodon 172. Multiplex ligeringsavhengig probeamplifikasjon (MLPA) er en annen teknikk for utvidet molekylærgenetisk analyse av *IDH1* og *IDH2* som dekker opp mot 98 % av alle IDH-mutasjoner. Ved negativ MLPA bør det gjøres sekvensering av IDH hos pasienter yngre enn 55 år.

Ved glioblastom hos pasienter eldre enn 54 år, uten tidligere kjent diffust gliom og der tumor ikke ligger i midtlinjen (eller der H3 K27M-mutasjon er ekskludert), er det tilstrekkelig med negativ immunhistokjemisk undersøkelse for IDH1 (R132H) for å stille diagnosen glioblastom IDH-wt.

Hos yngre pasienter med glioblastom, og særlig hos pasienter med tidligere kjent diffust gliom, bør utvidet molekylærgenetisk analyse for IDH-status utføres ved negativ IDH-immunhistokjemi.

11.2.3 1p/19q-kodelesjon

Det har lenge vært kjent at LOH (loss of heterozygosity) på kromosomarmene 1p og 19q er assosiert med bedre overlevelse og bedre respons på kjemoterapi og strålebehandling for pasienter med anaplastiske diffust infiltrerende gliomer (39-42). Kombinert tap av 1p og 19q (kodelesjon) sammen med mutasjoner i IDH finnes ifølge CNS-WHO 2016 i alle oligodendrogliomer hos voksne (71). Etter CNS WHO 2016 skal også gliomer som morfologisk fremstår som diffust infiltrerende astrocytomer nå klassifiseres som oligodendrogliomer dersom det foreligger samtidig kodelesjon for 1p/19q og IDH-mutasjon.

11.2.4 ATRX-mutasjon

Mutasjoner/tap av alfa-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (*ATRX*) er ofte til stede sammen med mutasjoner i *TP53* i IDH-muterte diffust infiltrerende astrocytomer grad II, III og IV. Dette kan undersøkes immunhistokjemisk der tap av kjernefarge i tumorceller indikerer *ATRX*-mutasjon. Det er i flere studier sett at mutasjoner i *ATRX* nærmest alltid utelukker samtidig kodelesjon av 1p/19q. Mutasjon i *ATRX* oppfattes derfor som en viktig markør for astrocytomer og benyttes i diagnostikk av gliomer. Tap av kjernefarge for *ATRX* i tumores som histologisk fremstår som astrocytomer støtter diagnosen astrocytom. Bevart kjernefarge for *ATRX* er ikke konklusiv og videre molekylærgenetiske undersøkelser er nødvendig.

11.2.5 H3F3A K27M-mutasjon

Tumores med H3 K27M-mutasjon er beskrevet i midtlinjegliomer, har dårlig prognose, og graderes derfor grad IV i henhold til CNS-WHO 2016. H3 K27M-mutasjon kan påvises immunhistokjemisk ved bruk av et mutasjonsspesifikt antistoff. Antistoffet dekker en av de to kjente K27-mutasjonene. Hvis tumor uttrykker en H3 K27I-mutasjon eller en EZHIP overekspresjon vil dette kunne påvises ved immunhistokjemisk tap/reduksjon av H3K27 me3-uttrykk, som må bekreftes molekylærgenetisk. Undersøkelsen bør utføres ved alle diffuse midtlinjegliomer (78).

Videre er det i litteraturen beskrevet et høygradig hemisfærisk og supratentorielt gliom med en annen *H3F3A*-mutasjon, nærmere bestemt Histon 3.3 G 34R/V-mutasjon. Svulster med

disse mutasjonene viser delvis småcellet embryonal histologi, er OLIG2-negative, har tapt ATRX-ekspresjon (95%) og viser p53-positivitet (90%). Entiteten er ikke inkorporert i CNS-WHO 2016, men mulighet for H3.3 G34R/V-mutasjon bør vurderes ved gliomer med karakteristika som nevnt (79;80).

ANBEFALINGER

- I tillegg til histopatologiske og immunhistokjemiske undersøkelser bør diagnostikk av høygradige diffuse gliomer også omfatte spesifikke molekylærbiologiske undersøkelser:
 - MGMT promotor metyleringsstatus for alle pasienter med glioblastomer og IDH-wt anaplastiske astrocytomer
 - IDH-mutasjonsstatus
 - CDKN2A/B-status for IDH-muterte astrocytomer
 - LOH 1p/19q hos pasienter med påvist IDH-mutasjon. I tilfeller med klassisk morfologi forenlig med anaplastisk astrocytom og tap av ATRX (og/eller nukleær p53-akkumulasjon) kan man vurdere å utelate analyse for 1p19q
 - genetisk evaluert H3 K27-mutasjonsstatus

12 Metode og prosess

12.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (81) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester § 12-5 (82) fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, diagnosegrupper og brukergrupper. Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

12.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helse- og omsorgsdepartementet og andre internasjonale organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

I dette retningslinjearbeidet har arbeidsgruppen og daværende Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (nå område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet) samarbeidet for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene.

Nasjonale retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter med svulster i sentralnervesystemet (hjernesvulster) har tidligere ikke vært utarbeidet, men har vært etterspurt lenge. I 2014 startet utarbeidelsen av retningslinjene. Vi håper at handlingsprogrammet skal være til nytte for medisinsk personell som arbeider med hjernesvulstpasienter.

Det er laget fem ulike retningslinjer – hjernesvulst generelt, høygradige diffuse gliomer, lavgradige diffuse gliomer, meningeomer og hypofyseadenomer. Man har hatt en referansegruppe bestående av representanter fra mange spesialiteter og alle helseregioner. For hver retningslinje har man hatt en arbeidsgruppe med leder som har utarbeidet et utkast som alle medlemmene i referansegruppen har sett gjennom. I alle kapitlene har patologene hatt et særlig ansvar for patologi, radiolog for radiologi og genetiker for genetikk.

12.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (83) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft- Nasjonal Kreftstrategi 2013–2017 (84) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (85). Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med – og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helse- og omsorgsdepartementet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helse- og omsorgsdepartementet rettet en henvendelse til aktuell faggruppe og ba om forslag til representanter til en arbeidsgruppe som skulle settes sammen av legespesialister fra relevante spesialiteter. Alle nødvendige faggrupper og alle helseregioner skulle være representert.

De regionale helseforetakene (RHF-ene) er gitt mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppens sammensetning. RHF-ene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, i henhold til tidligere Oppdragsdokument fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Norsk nevroonkologisk interessegruppe har hatt handlingsprogrammet til vurdering og gitt innspill til arbeidsgruppen før utkast ble sendt til Helse- og omsorgsdepartementet.

Helse- og omsorgsdepartementet ferdigstilte i samarbeid med arbeidsgruppen i 2020 et høringsutkast som ble sendt på høring til RHF-ene, Den norske legeforening og Kreftforeningen og Norsk nevroonkologisk interessegruppe i juni 2020. Etter høring vurderte arbeidsgruppen og Helse- og omsorgsdepartementet høringsinnspillene og justerte handlingsprogrammet. Endelig utgave ble ferdigstilt og publisert av Helse- og omsorgsdepartementet i desember 2020.

12.3.1 Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet

- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Kirsten Marienhagen, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Bjørn Henning Grønberg, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Øystein Fluge, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Tora Skeidsvoll Solheim, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Roar Kloster, Nevrokirurgi-, øre-nese-hals-, og øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Kjell Arne Kvistad, Radiologisk avdeling, St. Olavs hospital HF
- Anders Palmstrøm Jørgensen, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus HF
- Kristin Myrmel, Klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Pitt Niehusmann, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF
- Siri Briskemyr, Avdeling for medisinsk genetikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

I en tidlig fase av arbeidet var ytterligere tre personer med, men disse var ikke med på siste del av arbeidet med retningslinjene:

- Bård Kronen Krossnes, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF
- Paal-Henning Pedersen, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Christoffer Jonsrud, Avdeling for medisinsk genetikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

12.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for diffuse høygradige gliomer

- Øystein Fluge, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Helse-Bergen HF, Haukeland (leder)
- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland (leder)
- Kirsten Marienhagen, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Roar Kloster, Nevrokirurgi-, øre-nese-hals-, og øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Kristin Myrmel, Klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Pitt Niehusmann, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (sekretær)

12.4 Habilitet

Arbeidsgruppens medlemmer har i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til arbeid med dette nasjonale handlingsprogrammet.

12.5 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet går raskt. Handlingsprogrammet vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres.

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet skal også bidra i arbeid med oppdatering av handlingsprogrammet.

De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon).

Appendix 1

Kjemoterapi

- Alle kjemoterapeutiske doser i dette dokumentet beregnes på grunnlag av kroppsoverflate i m².
- På generell basis bør pasienter som mottar kjemoterapi unngå amming og bruke prevensjon under og i minst 6 måneder etter avsluttet kjemoterapi.
- Retningslinjene i dette dokumentet er veiledende. Man kan, dersom det av ulike grunner skulle være behov for/ønske om det, velge andre løsninger enn det som er skissert her.
- Dersom man får påvirkning av blodprøveparametre, må kontrollhyppigheten revurderes på individuell basis utifra graden av påvirkning.

1	Temozolomid konkomitant til strålebehandling	58
2	Temozolomid monoterapi	59
3	PCV-kur	60
4	CCNU (lomustin) monoterapi	62
5	Alternativ PCV-kur	64

1 Temozolomid konkomitant til strålebehandling

1.1 Indikasjon

Primærbehandling av glioblastom sammen med 3 eller 6 ukers strålebehandling.

Medikament	Dose	Varighet
Temozolomid kapsler	75 mg/m ² /dag	Fra første til siste dag av strålebehandling, inkludert lørdager, søndager og helligdager (maksimalt 49 dager)
<ul style="list-style-type: none">• Peroral behandling en gang daglig.• Kapslene bør tas ca. 1 time før strålebehandling.• Kapslene bør tas ved omtrent samme tidspunkt hver dag (også i helgene).• Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak.• Kapslene skal svelges hele (må ikke åpnes eller tygges) med et glass vann.• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal man ikke ta ny dose.		

1.2 Mest vanlige bivirkninger

- Benmargssuppresjon: Oftest trombocytopeni og lymfopeni, men også nøytropeni og sjeldnere anemi.
- Leverpåvirkning, oftest ALAT-stigning.
- Gastrointestinale forstyrrelser: Spesielt kvalme, oppkast, anoreksi, smaksforandringer og obstipasjon.
- Andre: Utslett, kløe, tretthet/fatigue.

1.3 Antiemetisk behandling

Ondansetron eller metoklopramid kan gis før administrering av Temozolomid, men mange pasienter klarer seg uten. Vær oppmerksom på obstipasjonsfare ved bruk av ondansetron.

1.4 Pneumocystis jiroveci profylakse

Pasienter som får Temozolomid over seks uker samtidig med strålebehandling har noe økt risiko for å utvikle Pneumocystis jiroveci pneumoni. Profylakse med trimetoprim-sulfa (2 tabletter x 2 hver lørdag og søndag fra uke 2 av strålebehandling og frem inntil 4 uker etter avsluttet strålebehandling) bør overveies hos pasienter som står på høydose steroider over lengre tid.

1.5 Blodprøvekontroll

- Ved oppstart: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter, kreatinin, natrium, kalium, klorid, kalsium, magnesium, urea, albumin, ALAT, ASAT, LD, ALP, GT, bilirubin, blodglukose og CRP.
- Ukentlig gjennom hele og i forbindelse med ferdigstilling av strålebehandlingen: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter og ALAT.
- Lave og synkende hematologiske parametre bør følges til man ser en stigende tendens, høye og økende leverparametre til man ser en synkende tendens.

1.6 Dosejustering

Nøytrofile granulocytter	Trombocytter	Dosejustering
0.5–1.0	50–100	Opphold i temozolomidbehandling
< 0.5	< 50	Seponer temozolomid

2 Temozolomid monoterapi

2.1 Indikasjon

- Adjuvant som ledd i primærbehandling av glioblastom eller anaplastisk astrocytom (med oppstart 4–6 uker etter siste strålefraksjon).
- Residivbehandling av diffuse gliomer.

2.2 Kuropssett

- Kurintervall 4 uker.
- Evaluering med MR etter 3–4 og 6–8 kurer.

2.3 Behandlingstid

- Ved adjuvant behandling: 6–12 kurer avhengig av diagnose og alder.
- Ved residivbehandling: Ofte 6–8 kurer, blant annet avhengig av behandlingseffekt.

Medikament	Dose
Temozolomid	(150*-) 200 mg/m ² /dag i 5 dager. Maksimal døgndose: 500 mg * Vanlig startdose for pasienter som tidligere har fått cytostatikabehandling. Vurderes økt til 200 mg/m ² /dag ved oppstart kur nr 2.
	<ul style="list-style-type: none">• Peroral behandling en gang daglig.• Kapslene bør tas ved omtrent samme tidspunkt hver dag.• Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak.• Kapslene skal svelges hele (må ikke åpnes eller tygges) med et glass vann.• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal man ikke ta ny dose.
Oppstart ny kur dag 29	

2.4 Mest vanlige bivirkninger

- Benmargssuppresjon: Oftest trombocytopeni og lymfopeni, men også nøytropeni og sjeldnere anemi.
- Leverpåvirkning, oftest ALAT-stigning.
- Gastrointestinale forstyrrelser: Spesielt kvalme, oppkast, anoreksi, smaksforandringer og obstipasjon.
- Andre: Utslett, kløe, tretthet/fatigue.

2.5 Antiemetisk behandling

Ondansetron eller metoklopramid kan gis før administrering av Temozolomid, men mange pasienter klarer seg uten. Vær oppmerksom på obstipasjonsfare ved bruk av ondansetron.

2.6 Pneumocystis jiroveci profylakse

Profylakse med trimetoprim-sulfa (2 tabletter x 2 hver lørdag og søndag) bør overveies hos pasienter som står på høydose steroider over lengre tid.

2.7 Blodprøvekontroll

- Ved oppstart: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter, kreatinin, natrium, kalium, klorid, kalsium, magnesium, urea, albumin, ALAT, ASAT, LD, ALP, GT, bilirubin, blodglukose og CRP.
- Lave og synkende hematologiske parametre bør følges til man ser en stigende tendens, høye og økende leverparametre til man ser en synkende tendens.

2.8 Dosejustering

Nøytrofile granulocytter	Trombocytter	Dosejustering/kurutsettelse
≥ 1.0	≥ 100	Ingen endring i dose
< 1.0	< 100	Utsett kur en uke

Dersom vedvarende cytopenier må man vurdere ytterligere utsettelse, doseredusering og seponering av videre kurer. Det vises til felleskatalogteksten for Temodal for detaljer. Man bør vurdere kostnad vs nytte for den enkelte pasient, for eksempel vil pasienter med IDH-mutasjon og/eller metylert MGMT-promotor ha større nytte av temozolomid enn pasienter uten

3 PCV-kur

3.1 Indikasjon

- Adjuvant som ledd i primærbehandling av oligodendrogliom grad II-III og diffust astrocytom grad II.
- Ved residiv av diffuse gliomer grad II-III og sjeldne, utvalgte tilfeller av glioblastom.

3.2 Kuropssett

- Kurintervall:

- Diffust gliom WHO grad II: 8 uker.
- Diffust gliom WHO grad III og glioblastom: 6 uker.
- Kontroll/evaluering med MR etter 2 kurer.

3.3 Behandlingstid

- Som adjuvant behandling:
 - Diffust gliom WHO grad II: 6 kurer.
 - Diffust gliom WHO grad III og glioblastom: 4–6 kurer.
- Ved residivbehandling: Ofte 4 kurer, blant annet avhengig av behandlingsrespons.

Medikament	Dose	Kurdag
Vinkristin (Oncovin)	1.4 mg/m ² (maksimalt 2 mg ved hver infusjon)	8 og 29
Gis intravenøst over 10 minutter i 100 ml 0.9 % NaCl		
CCNU (lomustin)	110 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose	1
<ul style="list-style-type: none"> • Peroral behandling. • Finnes som kapsler á 10 og 40 mg. • Svelges hele. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose. 		
Prokarbazin (Natulan)	60 mg/m ² fordelt på 2 daglige doser (morgen og kveld). Det totale antall kapsler kan beregnes slik: (60 x overflateareal i m ² x 14) ÷50, og avrundes til nærmeste hele tall.	8–21
<ul style="list-style-type: none"> • Peroral behandling. • Finnes som tabletter á 50 mg. • Dose morgen og kveld kan være ulik avhengig av kroppsoverflate, og man kan også variere dose fra dag til dag. En tommelfingerregel er at man heller skal runde ned enn opp dersom man er midt mellom to dosenivåer. • Svelges hele. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose. 		
<p>Oppstart ny kur dag 43 for diffust gliom grad III (eller 57 hvis mye toksisitet) Oppstart ny kur dag 57 for diffust gliom grad II</p>		

3.4 Mest vanlige bivirkninger

- **Lomustin:**
 - Sterkt benmargstoksisk. Opptreer forsinket, vanligvis mest uttalt etter 4–6 uker, og kumulativt med større utslag, raskere inntreden og lengre varighet etter gjentatte doser. Affiserer alle tre rekker (hemoglobin, hvite blodceller, trombocytter). Vær oppmerksom særlig etter tidligere cytostatika- og/eller strålebehandling.
 - Lungefibrose ved langvarig bruk. Forsiktighet bør utvises ved kumulative doser over 1000–1200 mg/m².
 - Nyreskade ved langvarig bruk.
- **Vinkristin:**

- Sterkt vevstoksisk! Det finnes ikke antidot. Svak oppvarming og tilsyn av kirurg ved ekstravasering.
- Nevropati som kan variere fra lette parestesier til arefleksi, dropfot og nedsatt kraft. Oftest reversibelt, men man bør ha lav terskel for seponering ved tiltagende symptomatologi. Pasientene bør vise at de kan stå på hæl og tå før hver infusjon.
- **Prokarbazin:**
 - Allergiske reaksjoner.
 - Utlett og kløe.
 - Reaksjon med varierende grad av hodepine, rødme, angst, svimmelhet, høyt blodtrykk, høy puls, kvalme og oppkast kan opptre. Dette skjer oftest i kombinasjon med inntak av tyraminholdig drikke eller matvarer, og derfor bør inntaket av disse begrenses. Tyramin finnes i alkoholholdige produkter (spesielt rødvin), banan, sure melkeprodukter (yoghurt, rømme, kefir, Cultura, Biola og lignende), modnet ost, ansjos, kaviar, lever, rosiner, avocado, sjokolade, soyasaus, gjær og kjøtt som er kunstig mørnet. Det anbefales også å unngå inntak av store mengder koffeinholdige drikker som kaffe, te og cola.
- Hårtap: Hårfall er sjelden uttalt, men håret kan bli tynnere.
- Gastrointestinale forstyrrelser: Spesielt kvalme, oppkast, anoreksi, smaksforandringer og obstipasjon.
- Andre: Tretthet/fatigue, muskelatrofi.

3.5 Antiemetisk behandling

Ondansetron eller metoklopramid anbefales før lomustin og ellers ved behov.

3.6 Blodprøvekontroll

- Ved oppstart kur: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter, kreatinin, natrium, kalium, klorid, kalsium, magnesium, urea, albumin, ALAT, ASAT, LD, ALP, GT, bilirubin, blodglukose og CRP.
- Dag 29 av kur: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter og nøytrofile granulocytter.

3.7 Dosejustering

Nøytrofile granulocytter	Trombocytter	Kreatinin	Dosejustering/kurutsettelse
< 1.0	< 100	> 110	Utsett kur 1 uke
Dersom vedvarende cytopenier må man vurdere ytterligere utsettelse, doseredusering og seponering av videre kurer.			

4 CCNU (lomustin) monoterapi

4.1 Indikasjon

Recidivbehandling av diffuse gliomer grad II-IV.

4.2 Kuropssett

- Kurintervall 6–8 uker.
- Evaluering med MR etter 2 kurer.

4.3 Behandlingstid

- Ofte 4 kurer, blant annet avhengig av behandlingsrespons.

Medikament	Dose
CCNU (lomustin)	110 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose
<ul style="list-style-type: none">• Peroral behandling.• Finnes som kapsler á 10 og 40 mg.• Svelges hele.• Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak.• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.• Ved kumulativ dose over 1200 mg/m² skal man være oppmerksom på fare for lungefibrose og nyresvikt.	
Oppstart ny kur dag 43	

4.4 Bivirkninger

- Sterkt benmargstoksisk. Opptrer forsinket, vanligvis mest uttalt etter 4–6 uker, og kumulativt med større utslag, raskere inntreden og lengre varighet etter gjentatte doser. Affiserer alle tre rekker (hemoglobin, hvite blodceller, trombocytter). Vær oppmerksom særlig etter tidligere cytostatika- og/eller strålebehandling.
- Lungefibrose ved langvarig bruk. Forsiktighet bør utvises ved kumulative doser over 1000–1200 mg/m².
- Nyreskade ved langvarig bruk.
- Hårtap: Hårfall er sjelden uttalt, men håret kan bli tynnere.
- Gastrointestinale forstyrrelser: Spesielt kvalme, oppkast, anoreksi, smaksforandringer og obstipasjon.
- Andre: Tretthet/fatigue, muskelatrofi.

4.5 Antiemetisk behandling

Ondansetron 8 mg x 2 (eller metoklopramid) anbefales samme dag som CCNU.

4.6 Blodprøvekontroll

- Ved oppstart kur: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter, kreatinin, natrium, kalium, klorid, kalsium, magnesium, urea, albumin, ALAT, ASAT, LD, ALP, GT, bilirubin, blodglukose og CRP.
- Dag 29 av kur: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter og nøytrofile granulocytter.

4.7 Dosejustering

Nøytrofile granulocytter	Trombocytter	Kreatinin	Dosejustering/kurutsettelse
< 1.0	< 100	> 110	Utsett kur 1 uke

Dersom vedvarende cytopenier må man vurdere ytterligere utsettelse, doseredusering og seponering av videre kurer.

5 Alternativ PCV-kur

For indikasjon, bivirkninger og forholdsregler: Se anbefalt PCV-kur punkt 3.

Medikament	Dose	Kurdag
Vinkristin (Oncovin)	1.4 mg/m ² (maksimalt 2 mg ved hver infusjon)	1
Gis intravenøst over 10 minutter i 100 ml 0.9 % NaCl		
CCNU (Iomustin)	100 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose	1
<ul style="list-style-type: none">• Peroral behandling.• Finnes som kapsler á 10 og 40 mg.• Svelges hele.• Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak.• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Prokarbazin (Natulan)	100 mg/m ² fordelt på 2 daglige doser (morgen og kveld)	2–7
<ul style="list-style-type: none">• Peroral behandling.• Finnes som tablettar á 50 mg.• Svelges hele.• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Dexametason	4 mg x 4 4 mg x 3 2 mg x 4 2 mg x 2 1 mg x 2	Dag 1–2 Dag 3–4 Dag 5–6 Dag 7–8 Dag 9–10
<ul style="list-style-type: none">• Peroral behandling.• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Oppstart ny kur dag 43		

Appendix 2

Stråleappendix: Diffuse høygradige gliomer

1	Generelt	66
2	Forberedelse av strålebehandling	66
3	Totaldose og fraksjonering	67
4	Inntegning av risikoorganer (OAR)	67
5	Inntegning av målvolum	68
6	Doseplanlegging	69
7	Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering	70
8	Gjennomføring av behandlingen	70
9	Bivirkninger under og etter strålebehandling	70

1 Generelt

Ved strålebehandling av diffuse gliomer er konvensjonell ekstern lineærakseleratorbasert strålebehandling den mest brukte formen for strålebehandling. Behandlingen gis som fraksjonert behandling og protonbestråling brukes i Norge ikke til denne pasientgruppen.

Anbefalt tidspunkt for oppstart av strålebehandling er avhengig av diagnose/veksthastighet og målsetning med behandlingen. Etter primæroperasjon for høygradige diffuse gliomer (grad III og IV) anbefales oppstart så snart som mulig og som regel innen 3–4 uker, forutsatt at operasjonsarret har grodd fint. Etter kun biopsi kan man komme noe tidligere i gang, dog anbefales ikke oppstart tidligere enn 2 uker etter operasjon.

For lavgradige diffuse gliomer med behandlingsindikasjon vil man oftest starte strålebehandling med samme tidsperspektiv som for høygradige diffuse gliomer, men siden veksthastigheten for lavgradige diffuse gliomer oftest er lavere kan man tillate seg noe mer tid før man starter.

2 Forberedelse av strålebehandling

Det tas CT for doseplanlegging med pasient i ryggeleie, immobilisert i 3-pkt-maske. CT tas fra vertex til nedre begrensning av C3 og bør helst være volumserie med snittykkelse 1 mm, men for glioblastomer kan man ha snittykkelse inntil 3 mm. Intravenøs kontrast ved CT er ikke påkrevet men kan gi tilleggsopplysninger, spesielt dersom man ikke har ko-registrerte MR-bilder.

Relevante MR-serier kan med fordel ko-registreres med CT for doseplanlegging. For høygradige diffuse gliomer vil det oftest være preoperative og postoperative MR-serier, eventuelt en dedikert MR for stråleplanlegging. Behov for ny MR for målvolumsinntegning vurderes i hvert tilfelle. Det er spesielt aktuelt ved høygradige svulster hvis tilgjengelig MR er eldre enn 2 uker og/eller klinikken/biologien gir mistanke om progresjon. Alternativet er CT med intravenøs kontrast. Tilsvarende vil gjelde for diffuse lavgradige gliomer, men der er det ikke alltid pasienten nylig har vært operert. De mest aktuelle serier er T1-vektet serie uten kontrast, T1-vektet serie med kontrast, ordinær T2-vektet serie og FLAIR-serie, og disse bør helst være volumserier. Funksjonelle MR-serier (perfusjon, diffusjon og/eller MR-spektroskopi) og PET har per i dag ikke vist sikker tilleggsgevinst for målvolumdefinisjon.

3 Totaldose og fraksjonering

For indikasjonsstilling med tanke på stråleterapi samt valg av teknikk og fraksjonering henvises til handlingsprogrammene for henholdsvis høygradige og lavgradige diffuse gliomer. Kort oppsummert gjelder følgende:

Pasienter <70 år og ECOG 0–2	Fraksjonering	Kommentar
Glioblastom	60 Gy/30#	Konkomitant og adjuvant temozolomid x 6
Anaplastisk astrocytom	59.4 Gy/33#	Adjuvant temozolomid x 6–12
Anaplastisk oligodendrogliom	59.4 Gy/33#	Adjuvant PCV x 6
Lavgradig diffust gliom (WHO grad II) hvor det er behandlingsindikasjon*	50.4 –54 Gy/28–30#	Adjuvant PCV x 6

Pasienter >70 år og/eller ECOG 3–4	Fraksjonering	Kommentar
Fraksjonering gjelder for alle diagnoser	40 Gy/15#	Evt. konkomitant og adjuvant temozolomid x 6–2 Metylert MGMT: Alternativt temozolomid monoterapi
Konkomitant temozolomid bare aktuelt ved glioblastom	30–39 Gy/10–13#	
Adjuvant temozolomid aktuelt for alle diagnoser	34 Gy/10#	
Adjuvant PCV aktuelt ved oligodendrogliom og grad II astrocytom	25 Gy/5#	

* Se «Handlingsprogram for diffuse lavgradige gliomer»

Antall fraksjoner/behandlinger

4 Inntegning av risikoorganer (OAR)

Risikoorganene skal benevnes i henhold til strålevernrapport «[Nomenklatur for volumer brukt i stråleterapi](#)» (86).

Hvilke risikoorganer som skal tegnes må vurderes individuelt avhengig av diagnose, målvolu-
mets lokalisasjon, behandlingsintensjon, fraksjonering og totaldose. For serielle risikoorganer
som synsnerver, synsnervekrysning, hjernestamme og ryggmarg bør det genereres PRV
(Planning Risk Volume). PRV-margin er institusjonsavhengig og varierer også med behandlings-
teknikk og type posisjonskontroll under strålebehandlingen.

Det henvises for øvrig til strålevernrapporten «[Faglige anbefalinger for inntegning av risikorganer i CNS](#)» (87).

5 Inntegning av målvolum

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i [StrålevernRapport 2012:09](#) (88), som følger ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) sine prinsipper og terminologi (89-92).

Det presiseres at retningslinjene er veiledende. Målvolumer inkludert GTV og marginer må vurderes individuelt med henblikk på alder, neoplastisk sykdomsutbredelse inkludert vurdering av kontrastladende og ikke-kontrastladende tumorkomponenter, grad av reseksjon, histologi og nærhet til risikorganer.

5.1 Gross Tumour Volume (GTV)

GTV består av makroskopisk tumorvolum og/eller eventuell reseksjonskavitet. Både kontrastladende (fremstilt på T1-vektede MR-bilder med kontrast) og ikke-kontrastladende (fremstilt på T2-vektede bilder inkludert FLAIR) tumorkomponenter skal inkluderes i GTV, mens peritumoralt ødem ikke skal inkluderes. Inntegning av GTV gjøres på bakgrunn av CT for doseplanlegging, eventuelt med støtte i ko-registrerte relevante MR-sekvenser. For pasienter med ikke-kontrastladende tumorkomponenter er ko-registrering av T2- eller FLAIR-serie for god definisjon av GTV obligat. Dersom man bruker ko-registrerte MR-bilder for å definere GTV, er det viktig å vurdere om anatomien på CT og MR er lik/at ko-registreringen er bra.

5.2 Clinical Target Volume (CTV)

CTV omfatter GTV og område for mistenkt tumorinfiltrasjon. Man genererer CTV som isotropisk margin til GTV. Marginstørrelsen er avhengig av diagnose, grad av kontrastopptak og utbredelse av patologiske høysignalforandringer på T2/FLAIR. Veiledende retningslinjer for marginstørrelsen fra GTV til CTV er angitt under, men denne må ofte vurderes individuelt. Mens man i Europa bruker et behandlingsopplegg med en fase, har man i Nord-Amerika tradisjonelt brukt to faser med innskrenkning av målvolum etter 46–50 Gy. I det videre presenteres det europeiske (EORTC sitt) behandlingsopplegg som er det som brukes i Norge.

Ved høygradige diffuse gliomer kommer de aller fleste residiver (80–90 %) innenfor en avstand på 20 mm til kontrastladende tumor/reseksjonskavitet. Selv i tilfeller med omfattende ødemsoner synes margin på kun 20 mm fra GTV til CTV, det vil si at hele ødemsonen ikke nødvendigvis inkluderes i CTV, ikke å endre residivhyppighet og -lokalisasjon sammenlignet med inklusjon av hele ødemsonen. En bør derfor av toksisitetshensyn unngå urimelig stor CTV-margin.

Ved tydelig kontrastladende høygradige diffuse gliomer (mest utpreget ved primære glioblastomer) brukes som regel 20 mm margin fra GTV til CTV.

Ved tumorer uten eller med kun delvis kontrastopptak (ofte lavgradige og noen anaplastiske diffuse gliomer) er det ofte vanskelig å sikkert skille ikke-kontrastladende tumorkomponenter fra vasogen ødemsoner. I slike tilfeller må en individuelt vurdere hva som representerer

makroskopisk tumor og dermed skal være med i GTV, og det kan være en fordel å konsultere nevrolog. Ved grad II diffuse gliomer bør marginen fra GTV til CTV i utgangspunktet være 10–15 mm, mens man ved anaplastiske diffuse gliomer ofte legger en margin på 15 mm. For de to siste gruppene er det ofte spesielt viktig å gjøre individuelle vurderinger av marginstørrelse; dette på bakgrunn av blant annet GTV-definisjon, ødemzone og målvolumstørrelse.

CTV beskyres mot naturlige barrierer som skjelett, ventrikler, falx, tentorium, nervus opticus, chiasma opticum og hjernestamme. Dette forutsetter at tumor ikke følger nervebaner som går inn i disse strukturene, og at en ikke mistenker infiltrasjon i noen av barrierene. Ved gliosarkom skal man være spesielt oppmerksom på muligheten for innvekst i skjelett og hjerne-hinner.

5.3 Internal Target Volume (ITV)

Ved intrakraniell bestråling er $ITV = CTV$ (ingen intern bevegelse). Den inntegningsusikkerhet som ellers inngår i ITV er tatt med i CTV-marginen.

5.4 Planning Target Volume (PTV)

PTV er en geometrisk margin (setup margin), som skal sikre at CTV/ITV får korrekt stråledose. PTV bestemmes lokalt av hvert enkelt strålesenter og er avhengig av fiksering, behandlingsteknikk og type posisjonskontroll under behandlingen, og er oftest 1–5 mm.

Kommentar: Ved meget utbredt neoplastisk sykdom, som for eksempel ved gliomatosis cerebri/tilsynelatende multifokalt gliom, må man vurdere alle målvolumer og spesielt hvor stor margin man bruker fra GTV til CTV meget nøye. Av toksisitetshensyn kan det for høygradige diffuse gliomer være aktuelt å redusere dosen til PTV til 54 Gy. Ved lavgradige diffuse gliomer med gunstige biologiske og kliniske parametre, kan det forsvares å redusere dosen til PTV til 50.4 Gy og i utvalgte tilfeller ned mot 45 Gy ved meget store målvolumer.

6 Doseplanlegging

Tidligere ble planlegging av strålebehandling gjort tredimensjonalt basert på CT (3D-CRT). Nyere teknikker som IMRT (intensity-modulated radiation therapy) inkludert VMAT (volumetric modulated arc therapy) muliggjør mer konformal tilpasning av stråledose til ønsket målvolum, og gir samtidig større mulighet for å begrense dose til risikoorganer. IMRT/VMAT eller tilsvarende bør som hovedregel velges, særlig ved komplekse målvolumer og/eller målvolumer nær OAR.

Prinsipielt tilstrebes mest mulig homogen og konformal dosefordeling. PTV bør tilstrebes dekt med 95 % av forskrevet stråledose ($D_{98} > 95\%$). Maksimumsdose (D_{max} eller $D_{0.01cc}$) bør holdes $< 107\%$. Underdosering av PTV kan aksepteres etter individuell vurdering, for eksempel ved nærliggende risikoorganer som ikke tåler rekvirert dose.

7 Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering

For toleransegrenser henvises til rapporten «Anbefalinger for toleransegrenser i CNS» fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (under utarbeidelse). Toleransegrensene er angitt i EQD2, gjelder konvensjonelt fraksjonert strålebehandling og er veiledende.

Risikoorganer bør spares så godt som mulig (ALARA-prinsipp: *As Low As Reasonably Achievable*). Høyest prioritet har serielle risikoorganer som synsnerver, synsnervekrysning, hjernestamme og ryggmarg, og disse vil som regel prioriteres fremfor målvolument. Øvrige risikoorganer har lavere prioritet og prioriteringen vil være avhengig av diagnose, målvolumentets lokalisasjon, behandlingsintensjon, fraksjonering og totaldose. Hos pasienter med lang forventet overlevelse og potensielt stor risiko for seneffekter som vil kunne gå ut over livskvalitet på sikt, må en vurdere hvorvidt man skal være strengere med prioritering av dose til målvolument enn dose til risikoorgan. I slike situasjoner må behandlende lege på individuelt grunnlag gjøre prioriteringer og disse må diskuteres med pasienten, hvoretter beslutningen bør journalføres.

Det finnes så langt ingen data som tyder på at konkomitant temozolomid øker risikoen for stråleskade hos pasienter med høygradige diffuse gliomer.

8 Gjennomføring av behandlingen

Daglig posisjonskontroll (Image Guided RadioTherapy, IGRT) med røntgen- eller CT-bilder bør gjennomføres og bruk av CT (CBCT) anbefales.

Pauser i behandlingen skal i størst mulig grad unngås. Ved opphold i behandlingen skal opprinnelig behandlingsplan (inkludert totaldose) opprettholdes.

9 Bivirkninger under og etter strålebehandling

All strålebehandling er i større eller mindre grad forbundet med bivirkninger, som varierer fra person til person. Bivirkningene er avhengig av bestrålt volum og stråledose (fraksjons- og totaldose). Det er ikke alltid lett å fastslå hvor stor del av bivirkningene som skyldes grunn sykdom, kirurgi, strålebehandling eller annen behandling. Generelt skiller det mellom akutte bivirkninger og senbivirkninger etter strålebehandling.

9.1 Akutte strålereaksjoner

Strålebehandling er oftest godt tolerert. De mest vanlige akutte strålereaksjonene er tretthet, hodepine, kvalme (behandles med antiemetika ved behov), hudrødme og svie i stråleområdet, forverring av nevrologiske symptomer og hårfall (ikke alltid forbigående, avhengig av tumorlokalisasjon, stråledose og eventuell samtidig bruk av kjemoterapi). Noen av symptomene kan skyldes økt intrakranielt trykk på grunn av strålerelatert ødemdannelse i og rundt målvolument;

dette behandles med steroider. Avhengig av lokalisasjon for strålebehandling kan man også få sekretorisk otitt og konjunktivitt. De akutte bivirkningene er oftest forbigående. Man skal ikke kjøre bil underveis i strålebehandling og heller ikke før tidligst etter at første MR-kontroll er tatt (oftest ca 3 måneder etter ferdigstilt strålebehandling).

9.2 Senbivirkninger

Senbivirkninger inntreffer oftest flere år etter strålebehandling. Type og grad av seneffekter avhenger av lokalisasjon for strålebehandlingen, total stråledose og fraksjonering. Disse vil være mest aktuelle for pasienter med relativt sett god prognose, for eksempel oligodendrogliom og grad II astrocytom.

Pasienter som har fått høy stråledose til hypofysen kan få hormonforstyrrelser med ulik grad av hypofysesvikt, og bør derfor få kontrollert hormonstatus årlig. Skade på blodkar kan føre til økt risiko for cerebrovaskulære hendelser. Videre kan man se kognitive utfall inkludert hukommelsessvikt og konsentrasjonsvansker, fatigue, grå stær, nevrogen hørselstap og varig endring av hårstruktur. Sekundære svulster kan oppstå, oftest mange år etter strålebehandling. Langvarig oppfølging er viktig hos langtidsoverlevende for å fange opp senbivirkninger.

Referanser

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
2. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(4):217-25.
3. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol* 2018;136(5):805-10.
4. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2015 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin2015-special_issue-web.pdf
5. Rønning PA, Helseth E, Meling TR, Johannesen TB. A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2012;14(9):1178-84.
6. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63. Sist endret i: LOV-2019-12-20-104 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63>
7. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208. Sist endret i: FOR-2020-02-04-119 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208>
8. Galldiks N, Langen KJ, Pope WB. From the clinician's point of view - What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro Oncol* 2015;17(11):1434-44.
9. Galldiks N, Law I, Pope WB, Arbizu J, Langen KJ. The use of amino acid PET and conventional MRI for monitoring of brain tumor therapy. *NeuroImage Clinical* 2017;13:386-94.
10. Solheim O, Gulati S, Jakola AS. Glioblastoma resection: in search of a threshold between worthwhile and futile. *Neuro Oncol* 2014;16(4):610-1.
11. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62(3):564-76; discussion -76.
12. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64(3):259-73.
13. Bleeher NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer* 1991;64(4):769-74.
14. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr* 1988;(6):279-84.
15. Phillips C, Guiney M, Smith J, Hughes P, Narayan K, Quong G. A randomized trial comparing 35Gy in ten fractions with 60Gy in 30 fractions of cerebral irradiation for glioblastoma multiforme and older patients with anaplastic astrocytoma. *Radiother Oncol* 2003;68(1):23-6.
16. Sharma RR, Singh DP, Pathak A, Khandelwal N, Sehgal CM, Kapoor R, et al. Local control of high-grade gliomas with limited volume irradiation versus whole brain irradiation. *Neurol India* 2003;51(4):512-7.
17. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantar G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356(15):1527-35.
18. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ, Souhami L, Michalski JM, et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol* 2009;27(5):733-9.
19. Lawrence YR, Blumenthal DT, Matcsevsky D, Kanner AA, Bokstein F, Corn BW. Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol* 2011;105(1):1-7.
20. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol* 2016;118(1):35-42.
21. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(6):1405-9.

22. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):144-50.
23. Buglione M, Pedretti S, Poliani PL, Liserre R, Gipponi S, Spena G, et al. Pattern of relapse of glioblastoma multiforme treated with radical radio-chemotherapy: Could a margin reduction be proposed? *J Neurooncol* 2016;128(2):303-12.
24. Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol* 2000;56(2):151-6.
25. Gebhardt BJ, Dobelbower MC, Ennis WH, Bag AK, Markert JM, Fiveash JB. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide. *Radiat Oncol* 2014;9:130.
26. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359(9311):1011-8.
27. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66.
28. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD007415.
29. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4085-91.
30. Darlix A, Baumann C, Lorgis V, Ghiringhelli F, Blonski M, Chauffert B, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. *Anticancer Res* 2013;33(8):3467-74.
31. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):699-708.
32. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):709-22.
33. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(23):2535-43.
34. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10172):678-88.
35. Kruser TJ, Mehta MP, Robins HI. Pseudoprogression after glioma therapy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother* 2013;13(4):389-403.
36. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJ, Wesseling P, et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res* 2010;16(5):1597-604.
37. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M, van der Lee-Haarloo CR, Hegi M, Jeuken JW, et al. MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5881-6.
38. van den Bent MJ, Gravendeel LA, Gorlia T, Kros JM, Lapre L, Wesseling P, et al. A hypermethylated phenotype is a better predictor of survival than MGMT methylation in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res* 2011;17(22):7148-55.
39. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, 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* 2006;24(18):2707-14.
40. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2715-22.
41. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31(3):337-43.
42. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31(3):344-50.
43. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* 2013;14(9):e370-9.

44. Minniti G, Scaringi C, Arcella A, Lanzetta G, Di Stefano D, Scarpino S, et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. *J Neurooncol* 2014;118(2):377-83.
45. Siker ML, Chakravarti A, Mehta MP. Should concomitant and adjuvant treatment with temozolomide be used as standard therapy in patients with anaplastic glioma? *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(2):99-111.
46. Scocciati S, Magrini SM, Ricardi U, Detti B, Krengli M, Parisi S, et al. Radiotherapy and temozolomide in anaplastic astrocytoma: a retrospective multicenter study by the Central Nervous System Study Group of AIRO (Italian Association of Radiation Oncology). *Neuro Oncol* 2012;14(6):798-807.
47. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 2017;390(10103):1645-53.
48. Berghoff A, van den Bent M. How I treat anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *ESMO open* 2019;4(Suppl 2):e000534.
49. Cao JQ, Fisher BJ, Bauman GS, Megyesi JF, Watling CJ, Macdonald DR. Hypofractionated radiotherapy with or without concurrent temozolomide in elderly patients with glioblastoma multiforme: a review of ten-year single institutional experience. *J Neurooncol* 2012;107(2):395-405.
50. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916-26.
51. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707-15.
52. Minniti G, Scaringi C, Baldoni A, Lanzetta G, De Sanctis V, Esposito V, et al. Health-related quality of life in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma treated with short-course radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(2):285-91.
53. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027-37.
54. Stupp R, Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Anaplastic astrocytoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63(1):72-80.
55. Brandes D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 2009;22(6):633-8.
56. Ryu S, Buatti JM, Morris A, Kalkanis SN, Ryken TC, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma : A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014;118(3):489-99.
57. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010;28(18):3048-53.
58. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1350-60.
59. Frischer JM, Marosi C, Woehrer A, Hainfellner JA, Dieckmann KU, Eiter H, et al. Gamma Knife Radiosurgery in Recurrent Glioblastoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016;94(4):265-72.
60. Guseynova K, Liscak R, Simonova G, Novotny J, Jr. Gamma knife radiosurgery for local recurrence of glioblastoma. *Neuro Endocrinol Lett* 2018;39(4):281-7.
61. Imber BS, Kanungo I, Braunstein S, Barani IJ, Fogh SE, Nakamura JL, et al. Indications and Efficacy of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma: 2 Decades of Institutional Experience. *Neurosurgery* 2017;80(1):129-39.
62. Weller M, Stupp R, Hegi ME, van den Bent M, Tonn JC, Sanson M, et al. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice. *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl 4:iv100-8.
63. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016;34(18_suppl):abstract LBA2000.
64. Johnson DR, Leeper HE, Uhm JH. Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis. *Cancer* 2013;119(19):3489-95.
65. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):943-53.
66. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;377(20):1954-63.
67. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1487-95.
68. Levin VA, Mendelssohn ND, Chan J, Stovall MC, Peak SJ, Yee JL, et al. Impact of bevacizumab administered dose on overall survival of patients with progressive glioblastoma. *J Neurooncol* 2015;122(1):145-50.

69. Blumenthal DT, Yalon M, Vainer GW, Lossos A, Yust S, Tzach L, et al. Pembrolizumab: first experience with recurrent primary central nervous system (CNS) tumors. *J Neurooncol* 2016;129(3):453-60.
70. Omuro A, Vlahovic G, Lim M, Sahebjam S, Baehring J, Cloughesy T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of CheckMate 143. *Neuro Oncol* 2018;20(5):674-86.
71. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OW, Cavenee WK, red. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4. rev. utg. Lyon: IARC Press; 2016. Tumours of the Central nervous system
72. Korshunov A, Casalini B, Chavez L, Hielscher T, Sill M, Ryzhova M, et al. Integrated molecular characterization of IDH-mutant glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019;45(2):108-18.
73. Bello MJ, Alonso ME, Aminoso C, Anselmo NP, Arjona D, Gonzalez-Gomez P, et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res* 2004;554(1-2):23-32.
74. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013;81(17):1515-22.
75. Ichimura K, Narita Y, Hawkins CE. Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):789-808.
76. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4150-4.
77. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765-73.
78. Kleinschmidt-DeMasters BK, Mulcahy Levy JM. H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clin Neuropathol* 2018;37 (2018)(2):53-63.
79. Yoshimoto K, Hatae R, Sangatsuda Y, Suzuki SO, Hata N, Akagi Y, et al. Prevalence and clinicopathological features of H3.3 G34-mutant high-grade gliomas: a retrospective study of 411 consecutive glioma cases in a single institution. *Brain Tumor Pathol* 2017;34(3):103-12.
80. Puntonet J, Dangouloff-Ros V, Saffroy R, Pages M, Andreiuolo F, Grill J, et al. Historadiological correlations in high-grade glioma with the histone 3.3 G34R mutation. *J Neuroradiol* 2018;45(5):316-22.
81. Nasjonal helseplan (2007–2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006–2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/nasjonal_helseplan_sartrykk.pdf
82. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. (helse- og omsorgstjenesteloven). LOV-2011-06-24-30. Sist endret i: LOV-2019-06-21-45 fra 01.01.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2011-06-24-30>
83. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftområdet/id446845/>
84. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013–2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
85. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
86. Levernes S. Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet; 2019. Teknisk dokument 14. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/9d2a42a5-241e-4299-86cf-6b02a0abf3b9:2400dff7cb71f4bff583473d690fcb79650dd59e/TekniskDokument14_rev2020.pdf
87. Marienhagen K, Djupvik LH, Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikorganer i CNS. Østerås: Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet; 2020. Teknisk dokument 16. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/401a60b3-b7db-4c4a-b741-da0a70c43b20:f0c3325a0ec4a43b2335cf17df266e4e7c34408c/Teknisk%20dokument16_rev.pdf
88. Levernes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi: definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012. StrålevernRapport 2012:9. Tilgjengelig fra: https://dsa.no/medisinsk-stralebruk/kvist/_attachment/download/bee8860b-36d1-42e7-8d64-f5ad4fcfe2e8:8ebb86decddc2818ec31e4999d26cdf7aec14ac2/StralevernRapport_09-2012.pdf
89. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 1993;os26(1).
90. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard JP, Hanks G, Horiot JC, et al. Report 62: prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU report 50). *Journal of the ICRU* 1999;os32(1).
91. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 2007;7(7).
92. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10(1).

