

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

---

RAPPORT

IS-2938

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

Utgitt 12/2020, 1 utgave  
Bestillingsnummer IS-2938  
ISBN 978-82-8081-624-5

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

Besøksadresse  
Vitaminveien 4, Oslo

Telefon 810 20 050  
E-post [postmottak@helseidir.no](mailto:postmottak@helseidir.no)

Design Itera as

[www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)

Nettadresse  
[www.helsedirektoratet.no/publikasjoner](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner)  
Nettversjon:  
[www.helsebiblioteket.no](http://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 lavgradige gliomer. Innholdet i den nasjonale retningslinjen for diffuse lavgradige gliomer vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

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



Bjørn Guldvog  
helsedirektør

# Innhold

<b>FORORD</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHold</b> .....	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 INNLEDNING</b> .....	<b>10</b>
BAKGRUNN.....	11
<b>2 EPIDEMIOLOGI</b> .....	<b>12</b>
2.1 Insidens og epidemiologi.....	13
2.2 Prognose .....	13
<b>3 FOREBYGGING</b> .....	<b>15</b>
<b>4 FORLØPSTIDER</b> .....	<b>17</b>
4.1 Om Pakkeforløp for kreft .....	18
4.2 Forløpstider for hjernekreft .....	19
<b>5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING</b> .....	<b>20</b>
5.1 Symptomer.....	21
5.2 Utredning .....	21
5.3 Kliniske undersøkelser.....	21
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser.....	21
5.5 Laboratorieprøver .....	22
5.6 Utredningsforløp.....	22
5.7 Stadielinndeling.....	22
<b>6 GENETIKK</b> .....	<b>24</b>
<b>7 BEHANDLING VED PRIMÆRDIAGNOSE</b> .....	<b>26</b>
7.1 Kirurgi.....	27
7.2 Strålebehandling .....	28
7.2.1 Strålebehandling kombinert med kjemoterapi (PCV).....	28
7.2.2 Strålebehandling alene .....	30
7.3 Medikamentell behandling uten strålebehandling.....	31
7.3.1 PCV.....	31
7.3.2 Temozolomid .....	31
7.4 Supplerende behandling .....	31
7.4.1 Ernæring .....	32
7.4.2 Fysisk aktivitet .....	32
7.4.3 Psykososiale tiltak.....	32
7.5 Organisering av behandling .....	32
<b>8 OPPFØLGING OG KONTROLL ETTER AVSLUTTET PRIMÆRBEHANDLING</b> .....	<b>34</b>
8.1 Kontroller .....	35
8.2 Fastlegens rolle .....	35
8.3 Seneffekter og senbivirkninger .....	36
8.4 Rehabilitering .....	36

<b>9</b>	<b>BEHANDLING AV RESIDIVERENDE SYKDOM .....</b>	<b>37</b>
9.1	Kirurgi .....	38
9.2	Strålebehandling .....	38
9.3	Medikamentell behandling .....	38
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak) .....	38
9.5	Organisering av behandling .....	39
<b>10</b>	<b>PATOLOGI .....</b>	<b>40</b>
10.1	Diffuse astrocytomer grad II.....	41
10.1.1	Diffust infiltrerende astrocytom, IDH-mutert.....	41
10.1.2	Diffust astrocytom, IDH wt .....	42
10.1.3	Diffust astrocytom, NOS .....	42
10.2	Oligodendrogliomer grad II .....	42
10.2.1	Oligodendrogliom grad II, IDH-mutert og 1p/19q kodeletert .....	42
10.2.2	Oligodendrogliom grad II, NOS .....	42
<b>11</b>	<b>METODE OG PROSESS.....</b>	<b>43</b>
11.1	Hva er nasjonale retningslinjer?.....	44
11.2	Kunnskapsbasert prosess .....	44
11.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020.....	45
11.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet.....	46
11.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for diffuse lavgradige gliomer.....	46
11.4	Habilitet.....	46
11.5	Oppdatering av retningslinjene.....	46
<b>APPENDIX 1.....</b>	<b>48</b>	
	Kjemoterapi .....	48
<b>1</b>	<b>TEMOZOLOMID KONKOMITANT TIL STRÅLEBEHANDLING .....</b>	<b>49</b>
1.1	Indikasjon .....	49
1.2	Mest vanlige bivirkninger .....	49
1.3	Antiemetisk behandling .....	49
1.4	Pneumocystis jiroveci profylakse .....	49
1.5	Blodprøvekontroll .....	50
<b>2</b>	<b>TEMOZOLOMID MONOTERAPI .....</b>	<b>50</b>
2.1	Indikasjon .....	50
2.2	Kuropssett.....	50
2.3	Behandlingstid.....	50
2.4	Mest vanlige bivirkninger .....	51
2.5	Antiemetisk behandling .....	51
2.6	Pneumocystis jiroveci profylakse .....	51
2.7	Blodprøvekontroll .....	51
<b>3</b>	<b>PCV-KUR .....</b>	<b>51</b>
3.1.1	Indikasjon.....	51
3.1.2	Kuropssett .....	51
3.1.3	Behandlingstid .....	52
3.1.4	Mest vanlige bivirkninger .....	52
3.1.5	Antiemetisk behandling.....	53
3.1.6	Blodprøvekontroll.....	53
3.1.7	Dosejustering.....	53
<b>4</b>	<b>CCNU (LOMUSTIN) MONOTERAPI.....</b>	<b>53</b>
4.1.1	Indikasjon.....	53
4.1.2	Kuropssett .....	53

4.1.3	Behandlingstid .....	54
4.1.4	Bivirkninger .....	54
4.1.5	Antiemetisk behandling:.....	54
4.1.6	Blodprøvekontroll.....	54
4.1.7	Dosejustering.....	54
<b>5</b>	<b>ALTERNATIV PCV-KUR.....</b>	<b>55</b>
	<b>APPENDIX 2.....</b>	<b>56</b>
<b>1</b>	<b>GENERELT.....</b>	<b>57</b>
<b>2</b>	<b>FORBEREDELSE AV STRÅLEBEHANDLING.....</b>	<b>57</b>
<b>3</b>	<b>TOTALDOSE OG FRAKSJONERING .....</b>	<b>58</b>
<b>4</b>	<b>INNTEGNING AV RISIKOORGANER (OAR).....</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>INNTEGNING AV MÅLVOLUM.....</b>	<b>59</b>
5.1	Gross Tumour Volume (GTV) .....	59
5.2	Clinical Target Volume (CTV).....	59
5.3	Internal Target Volume (ITV).....	60
5.4	Planning Target Volume (PTV) .....	60
<b>6</b>	<b>DOSEPLANLEGGING .....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>TOLERANSEGRENSER FOR RISIKOORGANER OG PRIORITERING.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>GJENNOMFØRING AV BEHANDLINGEN .....</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>BIVIRKNINGER UNDER OG ETTER STRÅLEBEHANDLING .....</b>	<b>61</b>
9.1	Akutte strålereaksjoner.....	61
9.2	Senbivirkninger .....	62
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>63</b>

# Sammendrag av anbefalingene

- Dette handlingsprogrammet omfatter pasienter med diffust lavgradig gliom (grad II) av type astrocytom og oligodendrogliom

## HENVISNINGSRUTINER

- Pasienter med radiologisk mistenkt diffust lavgradig gliom grad II skal inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» for å utelukke diffust høygradig gliom, og henvises til Nevrokirurgisk avdeling for vurdering med tanke på kirurgi (Evidens grad C). Om det blir bekreftet med MR tumorprotokoll eller vevsprøve at det foreligger et diffust lavgradig gliom grad II, skal pasientene ut av pakkeforløpet
- Pasienter hvor man mistenker eller er usikker på om det kan foreligge høygradig diffust gliom, skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft»
- Pasientene bør vurderes i multidisiplinært team (MDT) preoperativt og/eller postoperativt

## DIAGNOSTIKK

- Alle pasienter hvor man mistenker diffust lavgradig gliom skal utredes med MR tumorprotokoll, med mindre MR er kontraindisert
- MR-undersøkelsen skal omfatte hodet (hjernen) og utføres med tumorprotokoll som minimum må 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

- Diagnosen bør som hovedregel baseres på histopatologi i tillegg til MR (Evidens grad C)
- Molekylærbiologiske parametere som bør utføres på pasienter med diffust lavgradig gliom
  - i) IDH-mutasjonsstatus
  - ii) LOH 1p/19q
  - iii) Ved diffuse midtlinjegliomer: histonmutasjons-status (H3K27M)
- Man forventer at fremveksten av molekylærbiologiske markører på sikt vil viske ut skillelinjene mellom de ulike malignitetsgradene av diffuse gliomer

## BEHANDLING

- Tidlig kirurgisk reseksjon gir en klar overlevelses gevinst sammenlignet med «watchful waiting» (Evidens grad B)
- Målet ved kirurgisk reseksjon er å gjennomføre maksimal reduksjon av svulstvev uten å påføre pasienten nye permanente sekveler (Evidens grad C)
- Postoperativt bør det tas en tidlig MR (<72 timer) for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle komplikasjoner. Dersom reseksjonsgrad er klart dårligere enn ønsket bør mulighet for tidlig rekirurgi vurderes (Evidens grad D)
- Mulighet for rekirurgi vurderes ved senere residiv (Evidens grad D)
- Pasienter operert for diffust lavgradig gliom skal diskuteres på MDT-møter med tanke på vurdering av adjuvant behandling
- Adjuvant PCV etter strålebehandling til 54 Gy gir bedre overlevelse for selekterte pasienter med høyere risiko for malign transformasjon, som alder > 40 år og signifikant resttumor (Evidens grad A)
- Pasienter som ikke er egnet for kirurgisk reseksjon, pasienter med kliniske/radiologiske tegn til rask tumorprogresjon og/eller flere negative prognostiske faktorer, og pasienter med dårlig epilepsikontroll er ofte aktuelle for tumorrettet behandling med stråleterapi og kjemoterapi (Evidens grad A)
- Stråledose for pasienter med diffust lavgradig gliom bør være 50.4–54 Gy (Evidens grad B)
- Postoperativ strålebehandling alene gir ikke bedre overlevelse (og bør derfor alltid vurderes gitt kombinert med PCV), men kan alene bedre progresjonsfri overlevelse og gi bedre epilepsikontroll (Evidens grad A)
- Det er ikke gjennomført studier som viser at temozolomide har samme effekt som PCV adjuvant til strålebehandling
- Strålebehandling til 50.4 Gy og kjemoterapi med temozolomid er ekvivalente behandlingsmodaliteter for pasienter med diffust lavgradig gliom (Evidens grad A), men monoterapi med strålebehandling eller temozolomide er ikke førstevalg i primærsituasjonen
- Fordi strålebehandling kombinert med kjemoterapi i form av PCV gir bedre totaloverlevelse enn strålebehandling alene, bør man som standard gi kombinasjonsterapi og ikke bare kjemoterapi (Evidens grad A). Det er ikke gjennomført studier som viser at temozolomide har samme effekt som PCV adjuvant til strålebehandling
- Dersom pasienter av toksisitetshensyn ikke klarer å gjennomføre PCV-kurene, kan man vurdere å erstatte gjenværende behandlingstid med temozolomid
- Anbefalt kurskjema for temozolomid og PCV finnes i eget [appendix](#)

## OPPFØLGING

- Oppfølging ved MR gjøres helst med samme feltstyrke (Tesla) og fortrinnsvis samme skanner for å unngå teknologiavhengige variasjoner i T2/FLAIR-signaler og dermed antatt tumorvolum/behandlingsrespons. Volumetriske analyser er mest følsomt for å avdekke vekst (Evidens grad D)
- Etter diagnostikk bør neste MR tas senest om 3–4 måneder for å utelukke rask progresjon/malignisering (Evidens grad D)
- I oppfølging etter primærbehandling bør MR tas hver 6. måned i 5 år og deretter årlig. Pasienter med diffust lavgradig gliom skal kontrolleres livslangt



- Pasienter som får bekreftet malign transformasjon histologisk eller der det er overbevisende radiologiske tegn til sekundær malign transformasjon behandles som høygradige diffuse gliomer (Evidens grad C)
- Kontrollene bør i tillegg til MR caput bestå av klinisk konsultasjon
- Radiologiske beskrivelser kan med fordel ta utgangspunkt i RANO
- For rehabiliteringsanbefalinger – se «Handlingsprogram for hjernesvulst»

# 1 Innledning

Lavgradige gliomer klassifiseres som andre hjernesvulster etter WHO's retningslinjer (1). Selv om WHO grad I og II gliomer rent semantisk begge er lavgradige og grad III og IV er høygradige, mener man i dag med begrepet lavgradige gliomer som regel diffust infiltrerende WHO grad II gliomer. Man forventer at fremveksten av molekylærbiologiske markører på sikt vil medføre at malignitetsgradering av diffuse gliomer vil gjøres annerledes enn pr i dag (2). Diffust infiltrerende WHO grad II gliomer inkluderer diffuse astrocytomer og oligodendrogliomer (og den nå utgåtte blandingsgruppen oligoastrocytom) (1). Lavgradige ependymale svulster og grad I astrocytomer, som i de aller fleste tilfeller er velavgrensede og kurable, holdes vanligvis utenfor. Dette handlingsprogrammet omhandler diffuse astrocytomer og oligodendrogliomer, svulsttyper som prinsipielt sett er inkurable, men hvor en stor del av pasientene kan leve godt i mange år.

## **BAKGRUNN**

- Dette handlingsprogrammet omfatter pasienter med diffust lavgradig gliom (grad II) av type astrocytom og oligodendrogliom

## **2 Epidemiologi**

## 2.1 Insidens og epidemiologi

Diffuse WHO grad II gliomer rammer hyppigst yngre voksne og median alder ved diagnose er omkring 40 år. Svulstene sees oftest supratentorielt og rammer, som gliomer for øvrig, menn noe hyppigere enn kvinner (menn/kvinne-ratio 1,3).

Epileptiske anfall er vanligste debutsymptom. De fleste pasientene har lite plager og har et nær normalt funksjonsnivå på diagnosetidspunktet. Insidensen er omkring 1 per 100,000 per år (3). Dette passer godt med tall fra Kreftregisteret som viser at det er ca 60 norske pasienter pr år som får diagnosen diffust lavgradig gliom.

## 2.2 Prognose

Lavgradige diffuse gliomer vokser gjerne langsomt (median 4.4 mm/år) inntil såkalt malign transformasjon (4), hvoretter prognosen ofte er sammenlignbar med primære WHO grad III diffuse gliomer (5). Ubehandlet vokser diffuse lavgradige gliomer i prinsippet alltid (6), selv om veksten kan være så langsom at det ikke alltid fanges opp med ordinær bildediagnostikk uten volumetriske målinger og en viss observasjonstid. Veksten er typisk konstant, også i klinisk/symptomatisk stabil fase. Radiologisk bedømt progresjonsfri overlevelse er dermed et kontroversielt, men mye brukt endepunkt i kliniske studier da overlevelsesstudier krever meget lang oppfølgingstid. Prognosen avhenger sterkt av hvor tidlig det tilkommer malign transformasjon. Et mål ved behandlingen er derfor å utsette/hindre malign transformasjon. Dette forutsetter tidlig behandling. Sykdomsforløpet er ofte uforutsigbart med median overlevelse 5–15 år avhengig av prognostiske faktorer og behandling. Samlet er rapportert tre- og ti-års overlevelse henholdsvis 67 % og 37 % (7).

Forekomst av nevrologiske utfall øker gjerne med alder og tumorutbredelse, mens epilepsi som debutsymptom er inverst assosiert med forekomst av nevrologiske utfall og dermed et prognostisk gunstig tegn. Prognosen er dårligere med økende alder, større tumorstørrelse, innvekst i midtlinjestrukturer eller følsomme områder (elokvente områder), dårlig funksjonsnivå (målt ved WHO/ECOG status eller Karnofsky performance status), histologi av astrocytom-type og lav kirurgisk reseksjonsgrad (8-10). Kombinert delesjon av kromosomarmene 1p og 19q er en prognostisk gunstig faktor. De fleste diffuse lavgradige gliomer (og malignt transformerte diffuse høygradige gliomer) har mutasjon i genet som koder for isocitrat dehydrogenase (IDH-mutasjon), noe som også er en gunstig prognostisk faktor (11). Veksthastigheten korrelerer også med risiko for malign transformasjon (12). Studier viser ulik prognose for molekylære subgrupper; best prognose for pasienter hvor tumor er IDH-mutert og har LOH 1p/19q, noe dårligere dersom IDH-mutert men ikke LOH 1p/19q, og dårligst dersom IDH villtype (13). De to mest etablerte prognostiske skåringssystemer for diffuse lavgradige gliomer er Pignatti score (9) og UCSF score (10). Disse kan fungere som beslutningstøtte for avgjørelser rundt behandlingsstrategi. I tillegg er reseksjonsgrad og resttumorstørrelse uavhengige prognostiske faktorer man bør ta hensyn til (8). De sterkeste prognostiske faktorene synes å være pre- og postoperativt tumorvolum i tillegg til molekylær klasse (14).

Pasient/tumor-karakteristika	Poeng	Median overlevelse
Alder > 40 år	1	
Største tumordiameter > 6 cm	1	
Svulsten krysser midtlinjen (ja/nei)	1	
Astrocytom (ikke oligodendrogliom/oligoastrocytom)	1	
Nevrologiske utfall	1	
<b>Pignatti score(9)</b>	<b>Poengsum</b>	
<i>Lavrisiko</i>	0	9.2 år
	1	8.8 år
	2	5.8 år
<i>Høyrisiko</i>	3	3.5 år
	4	1.9 år
	5	0.7 år

Pasient/tumor-karakteristika	Poeng	5-års overlevelse
Alder > 50 år	1	
Største tumordiameter > 4 cm	1	
Karnofsky performance status <90	1	
Involverer elokvent cortex (språk, motorikk, syn)	1	
<b>UCSF score(10)</b>	<b>Poengsum</b>	
	0	98 %
	1	90 %
	2	81 %
	3	53 %
	4	46 %

# 3 Forebygging

Det vises til retningslinjen om hjernesvulster generelt. For øvrig er det ingen aktuelle forebyggende tiltak som er aktuelle med tanke på diffuse lavgradige gliomer.



# 4 Forløpstider

I 2015 ble «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)» innført i helsetjenesten, sammen med øvrige Pakkeforløp for kreft. «Pakkeforløp for hjernekreft» ble revidert i 2020. Pasienter med radiologisk mistenkt diffust lavgradig gliom grad II skal inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» for å utelukke diffust høygradig gliom. Om det blir bekreftet med MR tumorprotokoll eller vevsprøve at det foreligger et diffust lavgradig gliom grad II, skal pasientene ut av pakkeforløpet.

Mistenker man en hjernesvulst av usikker type, så skal pasienten inn i pakkeforløp for å få avklart hvilken type svulst det dreier seg om. Tilsvarende gjøres dersom man har radiologiske funn hvor man er usikker på om det dreier seg om et høygradig eller lavgradig diffust gliom; pasienten inkluderes da i «Pakkeforløp for hjernekreft» inntil man har avklart endelig diagnose og om pasienten skal fortsette i pakkeforløpet eller ei.

## 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 (15) § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester (16). 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
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	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 med radiologisk mistenkt diffust lavgradig gliom grad II skal inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» for å utelukke diffust høygradig gliom, og henvises til Nevrokirurgisk avdeling for vurdering med tanke på kirurgi (Evidens grad C). Om det blir bekreftet med MR tumorprotokoll eller vevsprøve at det foreligger et diffust lavgradig gliom grad II, skal pasientene ut av pakkeforløpet
- Pasienter hvor man mistenker eller er usikker på om det kan foreligge høygradig diffust gliom, skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft»
- Pasientene bør vurderes i multidisiplinært team (MDT) preoperativt og/eller postoperativt

# 5 Diagnostikk og utredning

Diagnostisering, utredning, behandling og oppfølging av pasienter med grad II diffuse gliomer skjer i samarbeid mellom fastlege/primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten. 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

Som for andre hjernesvulster kan symptomene grovt sett deles inn i fire; fokale utfallssymptomer, irritative symptomer som epileptiske anfall, eller symptomer på høyt intrakranielt trykk som hodepine og bevissthetspåvirkning. For pasienter med diffust lavgradig gliom er epileptiske anfall vanligste debutsymptom. De fleste pasientene har lite plager og har et nær normalt funksjonsnivå på diagnosetidspunktet. Økt trettbarhet er vanlige restplager etter både kirurgi og strålebehandling.

## 5.2 Utredning

Utredning av pasienter med mistenkt diffust lavgradig gliom skiller seg ikke fra utredning av andre pasienter hvor man har mistanke om hjernesvulst. Klinisk nevrologisk undersøkelse, generell somatisk undersøkelse og MR-undersøkelse av hjernen skal gjøres. Det bør klart fremgå av henvisningen at man mistenker hjernesvulst fordi det influerer hvilke MR-sekvenser som kjøres. I praksis bør det gjøres en MR tumorprotokoll.

## 5.3 Kliniske undersøkelser

Nevrologisk utredning innebærer anamnese og klinisk undersøkelse med vekt på nevrologiske utfall inkludert kognitive problemer, epileptiske anfall og trykksymptomer.

## 5.4 Bildediagnostiske undersøkelser

Se også det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst» hvor minimumskrav for MR tumorprotokoll er definert. MR er den mest sensitive bildemodaliteten for diagnostikk av diffuse lavgradige gliomer. På CT sees typisk en ikke-kontrastladende hypodens lesjon. Forkalkninger kan av og til sees, hyppigst ved oligodendrogliomer. På MR sees lavt signal på T1 og høyt signal på T2/FLAIR. Det er vanligvis ikke omkringliggende ødem, men tumors avgrensning kan tidvis være uskarp. Kontrastopptak på CT/MR sees hos omkring 10 %, ofte svakt og/eller flekkvis og er en negativ prognostisk faktor (17). Stort svulstvolum ved diagnose er en negativ prognostisk faktor (8). Mismatch mellom tumorvolum på T2 og T1 ( $\Delta T2T1$ ) er også rapportert å være en negativ prognostisk faktor (18), der tumorstørrelse på T2/FLAIR gjerne defineres som tumorvolumet. Diffuse lavgradige gliomer infiltrerer inn i normalt hjernevev og det er en langtrukken gradient mellom normalt og patologisk vev i overgangssonen. Den reelle avgrensingen av svulstene er derfor i realiteten ofte langt mer diffus enn det som kommer frem ved bildediagnostikk. Ulike bildemodaliteter underestimerer altså tumorutbredelsen.

MR alene har ikke god nok spesifisitet for diagnostikk av diffuse lavgradige gliomer. Diagnosen bør derfor som hovedregel baseres på vevsdiagnostikk. Selv om det ikke planlegges kirurgisk reseksjon, bør diagnostisk biopsi som regel gjennomføres for å hindre feildiagnostikk og feil behandling. Noen få unntak til dette finnes, for eksempel opticusgliom ved nevrofibromatose type 1. Det er likevel viktig å huske på at gliomer er heterogene og at biopsisvar ikke alltid er representativt for hele svulsten (19;20). 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 PET med aminosyretracere. Det er også viktig å være oppmerksom på en betydelig inter-rater variabilitet hos patologer i gliomdiagnostikk (21). Tett dialog med patologer, regranskninger og eventuelt 2nd opinions kan være spesielt nyttig i tvilstilfeller der den diagnostiske vurderingen får behandlingsmessige konsekvenser. Pasienter med lavgradig eller anaplastisk astrocytom fra biopsi, men med radiologisk nekrose på MR, har samme prognose som glioblastom og bør behandles som glioblastom (22).

## 5.5 Laboratorieprøver

Lite aktuelt, det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

## 5.6 Utredningsforløp

Pasienter med mistanke om hjernesvulst av ukjent type skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft», se kapittel 4. Ved mistanke om eller påvist antatt diffust lavgradig gliom vil det avhengig av klinikk oftest være naturlig med elektiv, men rask henvisning til nærmeste nevrokirurgiske eller nevrologiske avdeling. Ved førstegangs epileptisk anfall blir de fleste pasienter innlagt akutt i sykehus og billeddiagnostikk foretatt der.

Har man på bakgrunn av billeddiagnostikk mistanke om diffust lavgradig gliom vil det være ønskelig med en vevsprøve, denne tas oftest i forbindelse med svulstreseksjon. Hos pasienter som gjennomgår kirurgisk reseksjon bør MR-kontroll gjennomføres innen 72 timer postoperativt for å avdekke kirurgiske komplikasjoner (sirkulasjonsforstyrrelser, hematomer) og for å vurdere reseksjonsgrad.

Etter at histopatologisk diagnose foreligger bør pasientene vurderes med tanke på adjuvant behandling. Dette er en tverrfaglig vurdering som helst bør foregå i MDT, i det minste i diskusjon mellom onkolog og nevrokirurg. Man bør da legge vekt på resttumorstørrelse, reoperabilitet, molekytlære markører og andre prognostiske faktorer. Pasienter med diffust lavgradig gliom grad II bør vurderes av MDT også ved senere sykdomsprogresjon.

## 5.7 Stadieinndeling

Stadieinndeling er ikke aktuelt for diffuse lavgradige gliomer. Svulster i denne gruppen sprer seg i praksis aldri til andre organer. Det bemerkes at gradering er vesentlig og at alle diffuse lavgradige gliomer er grad 2.

## ANBEFALINGER

- Alle pasienter hvor man mistenker diffust lavgradig gliom skal utredes med MR tumorprotokoll, med mindre MR er kontraindisert
- MR-undersøkelsen skal omfatte hodet (hjernen) og utføres med tumorprotokoll som minimum må inneholde følgende sekvenser:

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

- Diagnosen bør som hovedregel baseres på histopatologi i tillegg til MR (Evidens grad C)
- Molekylærbiologiske parametere som bør utføres på pasienter med diffust lavgradig gliom (se kapittel 10)
  - i. IDH-mutasjonsstatus
  - ii. LOH 1p/19q
  - iii. Ved diffuse midtlinjegliomer: Histonmutasjoner (H3 K27M)
- Man forventer at fremveksten av molekylærbiologiske markører på sikt vil viske ut skillelinjene mellom de ulike malignitetsgradene av diffuse gliomer

# 6 Genetik



Hos pasienter med diffust lavgradig gliom vil det som oftest ikke være aktuelt med henvisning til medisinsk genetiker. I noen få utvalgte tilfeller kan det likevel være aktuelt, se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

# **7 Behandling ved primærdiagnose**

Det presiseres at diffuse lavgradige gliomer ikke er kurable, at forløpet er heterogent, men at pasienter med slike svulster likevel kan leve i mange år.

## 7.1 Kirurgi

Henvisning til Nevrokirurgisk avdeling for vurdering med tanke på kirurgi bør gjøres tidlig hos alle der man ut fra bildediagnostikk mistenker et diffust lavgradig gliom, og der det ikke foreligger klare kontraindikasjoner (for eksempel kort forventet levetid grunnet annen alvorlig sykdom).

Effekten av kirurgiske reseksjoner har vært kontroversiell. Dette skyldes nok både fallhøyden ved å operere diffust infiltrerende svulster hos pasienter med lite plager, mangel på randomiserte studier, samt at prognosen ubehandlet i noen tilfeller også kan være nokså god. I fravær av bedre evidens har derfor behandlingsstrategier ved diffuse lavgradige gliomer tradisjonelt variert mye mellom sentra, også i Norge. I en norsk studie fra 2012 utnyttet man de divergerende behandlingstradisjonene ved to norske nevrokirurgiske avdelinger i en såkalt kvasi-kontrollert studie. Studien viser entydig at tidlig kirurgisk reseksjon gir en klar overlevelsesgevinst sammenlignet med «watchful waiting», samt lavere forekomst av malign transformasjon. Malign transformasjon i observasjonstiden ble sett hos 56 % vs 37 % av pasientene i de to helseregionene. Hvor mye man vinner i tid ved tidlig kirurgi er vanskelig å tallfeste eksakt da en del pasienter i «watchful waiting» regionen også ble operert tidlig. For hele populasjonen var median overlevelse i de to helseregionene 14.4 vs 5.9 år (23). For astrocytomer var den mediane overlevelse 5.6 vs 9.7 år i regionen med mest «watchful waiting» sammenlignet med regionen med tidlig reseksjon (24;25). Funnene støttes av flere ikke-kontrollerte observasjonsstudier som rapporterer sammenheng mellom reseksjonsgrad, resttumorstørrelse, risiko for malignisering og overlevelse (26-30). De sterkeste prognostiske faktorene for pasienter med diffust lavgradig gliom er postoperativt tumorvolum i tillegg til preoperativt tumorvolum og molekyllær klasse (14). Kirurgisk behandling med reseksjon er derfor i dag vanligvis førstevalget hos de fleste med diffuse lavgradige gliomer. Operabilitet er imidlertid subjektivt og hvor mye man skal/kan fjerne kan være en vanskelig vurdering. Det er stor forskjell i prognose avhengig av resttumorstørrelse og komplett reseksjon er assosiert med klart bedre prognose enn selv små resttumormasser (0.1–5 ml) (14;26). Ved større resttumorvolum en 25 ml er effekten av kirurgi trolig begrenset (14). Tverrfaglige diskusjoner og 2nd opinions kan derfor være nyttig i tvilstilfeller.

Gliomatosis cerebri omfattet pasienter hvor MR viste tumoraffeksjon i tre eller flere hjernelapper. Denne diagnosen er tatt ut av den reviderte WHO-klassifikasjonen fra 2016 (CNS-WHO 2016) og tumor klassifiseres nå som et diffust lavgradig gliom med omfattende infiltrasjon og inneles videre etter IDH- og 1p/19q-status. Slike pasienter er sjelden kandidater for primær reseksjon. Etter operativ behandling er det ikke uvanlig med resttumor i tumorsengen. I en stor fransk databasestudie oppnådde man komplett reseksjon (gross total resection, GTR) av alt synlig tumorvev på MR hos bare 80 (12 %) av 674 pasienter som gjennomgikk primær kirurgi (8). I en stor, men selektert serie operert med høyfelt intraoperativ MR oppnådde man GTR hos 137 av 288 pasienter (48 %) (31).

Ulike kirurger benytter gjerne ulike hjelpemidler ved operasjon av diffuse lavgradige gliomer. Så langt er det mangel på gode sammenlignende studier av ulike hjelpemidler. Foruten MR-kartlegging av selve svulsten og utbredelsen, vil det som ledd i preoperativ planlegging hos mange bli foretatt kartlegging av funksjonelle områder med funksjonell MR, Diffusjon Tensor Imaging (traktografi) og/eller transkranial magnetstimulering. På grunn av den diffuse infiltrasjonen i normalt hjernevev kan det noen ganger være funksjonelt hjernevev innenfor tumorgrensene sett på MR. Nevronavigasjon basert på preoperative MR-bilder alene med eller uten funksjonelle data blir ofte unøyaktige utover i operasjonen på grunn av såkalt «brain shift». Derfor er det ofte, og særlig ved svulster i eller nær følsomme hjerneområder, nyttig å supplere med peroperativ avbildning (2D/3D Ultralyd eller intraoperativ MR), og/eller peroperativ funksjonell kartlegging basert på direkte kortikal og/eller subkortikal elektrofysiologisk stimulering. Slike hjelpemidler kan være til nytte for å sikre maksimal reseksjon samtidig som man kan redusere risiko for nevrologiske utfall. Våken kirurgi for peroperativ monitorering av funksjoner som for eksempel språk og/eller motorikk kan være aktuelt hos utvalgte pasienter.

Målet ved kirurgisk reseksjon er i utgangspunktet å gjennomføre maksimal reduksjon av svulstvev uten å påføre pasienten nye permanente sekveler. Noen ganger vil man likevel akseptere nevrologiske utfall for å kunne tilby best mulig reseksjonsgrad og dermed best mulig prognose. Risiko for permanente nevrologiske utfall og komplikasjoner må veies opp mot mulig reseksjonsgrad eller symptomreduksjon, for eksempel epilepsikontroll. Risiko for nevrologiske utfall må diskuteres med pasienten preoperativt. Majoriteten av pasienter med diffuse lavgradige gliomer har epilepsi preoperativt og omkring halvparten har ikke fullgod anfallskontroll med antiepileptika. De aller fleste (>90 %) rapporteres å bli anfallsfrie etter kirurgi og flere blir anfallsfrie med høyere reseksjonsgrad og kort varighet av epilepsi (32). Ved høy anfallshyppighet før operasjon kan preoperativ kartlegging av den epileptogene sonen være nyttig for å oppnå optimal både reseksjon og postoperativ anfallskontroll. Forbigående utfall i tidlig postoperativ fase er ikke uvanlig, men med moderne teknikker kan kirurgi ofte gjennomføres med relativt lav permanent morbiditetsrisiko. Rehabiliterende behandling av pasienter med nevrologiske utfall postoperativt bør alltid vurderes. Selvrapportert livskvalitet hos pasienter som gjennomgår kirurgi er på sikt ofte nokså god (33-35).

Postoperativt bør det tas en tidlig MR (<72 timer) for å vurdere reseksjonsgrad og komplikasjoner som sirkulasjonsforstyrrelser og hematomer. Dersom reseksjonsgrad er klart dårligere enn ønsket, bør mulighet for tidlig reoperasjon vurderes. Postoperativt tilkommer gjerne kontrastlekkasje (i mange måneder) i områder med tidligere sirkulasjonsforstyrrelser. Dette kan mistolkes som tegn til malignisering ved senere MR-kontroller. Områder med senere kontrastopptak må derfor sammenholdes med eventuelle områder med peritumoral infarsering på tidlig postoperativ diffusjonsvektet MR.

## **7.2 Strålebehandling**

### **7.2.1 Strålebehandling kombinert med kjemoterapi (PCV)**

Det har ikke vært gjennomført større randomiserte studier der man ser på overlevelsesgevinsten ved strålebehandling (altså strålebehandling vs. ingen strålebehandling). Kun én fase III-studie har vist overlevelsesgevinst av adjuvant behandling hos pasienter med diffust lavgradig gliom (36). Denne studien inkluderte 251 pasienter mellom 1998 og 2002 og randomiserte mellom strålebehandling etterfulgt av kjemoterapi (PCV-kurer) mot

strålebehandling alene. Studien søkte å inkludere pasienter i prognostisk dårlig gruppe og inklusjonskriteriene var alder >40 år og/eller signifikant rest-svulst etter kirurgi (ikke-radiologisk vurdert). Det ble gitt 54 Gy fordelt på 30 fraksjoner à 1.8 Gy etterfulgt av kjemoterapi (PCV) i 6 sykluser à 8 uker. Grunnet toksisitet fulgte kun 56 % av pasientene protokollen for kjemoterapi (median antall kurer 3–4). Den initiale, protokollførte analysen viste ingen effekt på overlevelse, men økt progresjonsfri overlevelse ved tillegg av PCV postirradiært (37). Langtidsdata viste imidlertid signifikant økt overlevelse, 13.3 vs. 7.8 år i favør av gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med både stråleterapi og PCV-kurer (36). Man fant overlevelsesforskjell i alle analyserte subgrupper, men dette nådde ikke statistisk signifikans hos astrocytomer. Det var imidlertid få pasienter med astrocytom i studien (65 totalt), slik at manglende statistisk signifikans nok kan være relatert til manglende statistisk styrke. Fordi studien inkluderte pasienter så langt tilbake som i 1998 til 2002 er molekylær klassifisering mangelfull. Data for 1p19q-status er foreløpig ikke rapportert. Overraskende nok var bare 71 av 113 (63 %) undersøkte svulster IDH1-positive. Man fant imidlertid signifikant overlevelsesgevinst i gruppen som var IDH1-positive, mens det på grunn av det lave antallet IDH1-negative ikke var mulig å gjøre analyser av den gruppen. Inklusjonskriteriene var alder over 40 år uavhengig av resttumor, og kirurgisk bedømt (altså ikke MR-messig bedømt) signifikant resttumor hos pasienter under 40 år. Subtotal reseksjon som utvalgskriterium kan problematiseres siden MR-data ikke er publisert for den aktuelle studien. Kun 28 av 251 inkluderte pasienter er angitt å ha gjennomgått komplett kirurgisk reseksjon. Det er velkjent at korrelasjon mellom radiologisk og kirurgisk bedømt resttumor er dårlig og signifikant rest bedømt kirurgisk innebærer nok ofte en nokså stor radiologisk tumorrest. Det var dessverre ikke utført analyser av hvorvidt resttumorstørrelse etter kirurgi hadde betydning for overlevelsesgevinsten ved strålebehandling og PCV. Da effekten av PCV og strålebehandling synes å være til stede i alle undersøkte histologiske subgrupper og molekylærgenetiske undersøkelser er mangelfullt innhentet, er det heller ikke mulig å bruke molekylær klassifisering som absolutt utvalgskriterium for eller imot adjuvant behandling. Til tross for dette var overlevelsesgevinsten stor og dette gir utvilsomt grunn til å overveie tidlig strålebehandling med adjuvant PCV hos mange pasienter med lavgradig diffust gliom. Hvorvidt dette skal tilbys alle pasienter med lavgradig diffust gliom, bare de pasientene som følger inklusjonskriteriene i studien, eller hos de som på bakgrunn av andre prognostiske skåringssystemer vurderes å ha dårligst prognose, er fremdeles usikkert. Hovedgrunnene til usikkerhet rundt dette er bekymring knyttet til langtidstoksitet ved strålebehandling (38), i tillegg til at strålebehandling gjør at resultatene ved senere reoperasjoner blir dårligere. Det er klart større risiko for peritumorale infarkter og infeksjoner ved operasjon etter gjennomgått strålebehandling. Dersom det er resttumormasser som er tilgjengelig for reoperasjon er det derfor kanskje bedre å reoperere før heller enn etter at pasienten mottar strålebehandling.

Det er viktig å huske at overlevelse ved tidlig kirurgi uten bruk av tidlig adjuvant behandling tross alt er god i et uselektert materiale (median 14.4 år, se informasjon under kirurgisk behandling). Hos yngre pasienter som ut ifra MR er vurdert å være radikalopert er overlevelsen enda bedre. Ved minst 90 % reseksjon er det for eksempel rapportert 8 års totaloverlevelse på 97 % og progresjonsfri overlevelse på 91 % (26). Ved 1p19q kodelesjon (39), og spesielt ved små asymptotiske svulster, er prognosen etter kirurgi alene ofte relativt god (40).

Generelt er pasienter som ikke er kandidater for tidlig kirurgi og der det er tydelige kliniske/radiologiske tegn til rask tumorprogresjon og/eller opphopning av flere negative prognostiske faktorer, klare kandidater for strålebehandling etterfulgt av kjemoterapi i form av PCV.

Pasienter med større tumorrester etter kirurgi som neppe er aktuelle for fremtidige reoperasjoner er også klare kandidater for strålebehandling og PCV. Pasienter over 40–50 år med større tumorrest bør som hovedregel alltid vurderes for tidlig adjuvant behandling.

Pasienter med gliomatosis cerebri bør også tilbys adjuvant tumorrettet behandling etter diagnostisk biopsi. Noen få pasienter med betydelig respons på adjuvant behandling kan da bli aktuelle for kirurgi eller rekirurgi senere (41). For noen av disse pasientene bør man av toksisitetshensyn vurdere kjemoterapi alene, spesielt for dem der det på grunn av tumorstørrelse og –utbredelse blir store strålevolumer. Anbefalt kurskjema for PCV finnes i eget [appendix](#).

## 7.2.2 Strålebehandling alene

Det er så langt publisert tre fase III-studier på strålebehandling alene hos pasienter med diffuse lavgradige gliomer:

Studie	Intervensjon		5 års progresjonsfri overlevelse	5 års total overlevelse
EORTC 2845 (42)	Kirurgi	Kirurgi + 54 Gy	37 % vs 44 %*	66 % vs. 63 %
EORTC22844 (43)	Kirurgi + 45 Gy	Kirurgi + 59.4 Gy	47 % vs. 50 %	58 % vs. 59 %
NCCTG (44)	Kirurgi + 50.4 Gy	Kirurgi + 64.8 Gy	55 % vs. 52 %	72 % vs. 64 %

\*  $p < 0.05$

Tidlig strålebehandling alene forlenger altså ikke 5 års total overlevelse hos pasienter med diffuse lavgradige gliomer, men rapporteres å bedre radiologisk progresjonsfri overlevelse i studien som sammenligner mot kirurgi alene (42). Radiologisk progresjonsfri overlevelse er som tidligere nevnt et utfordrende endepunkt som defineres ulikt og ofte subjektivt i publiserte studier. Lavgradige diffuse gliomer vokser dessuten alltid dersom målinger gjøres nøyaktig nok (volumetriske målinger) og det er ikke gjort valideringsstudier som bekrefter sammenheng mellom «radiologisk signifikant» progresjon og symptombyrde eller overlevelse. Det er videre begrenset kunnskap om optimale stråledoser. De to eldre dose-respons-studiene viste ikke økt effekt ved høyere stråledoser (43;44). Risiko for bivirkninger er imidlertid større ved større stråledoser opp til og over 60 Gy (43-45). Stråleteknologien har imidlertid utviklet seg siden pasientene ble inkludert i disse studiene, og studier som viser redusert kognitiv funksjon etter strålebehandling er gjort med eldre strålebehandlingsteknologi og høye stråledoser (gjennomsnitt 56 Gy og høyeste dose 69 Gy) (46). Valg av stråledoser kompliseres ytterligere av at nyere behandlingsstudier gjerne er gjennomført med høyere dosering enn 45 Gy (37). Det er indikasjoner på at pasienter med større resttumor kan ha nytte av høyere dose enn 50 Gy (47). I flere utenlandske retningslinjer anbefales doser på 45–50 Gy. Standard dosering i Norge har så langt stort sett vært 1.8 Gy i 30 fraksjoner til totalt 54 Gy (44), basert på friskvevstoleranse og er i tillegg den dosen som er brukt i studien hvor kombinasjon med PCV viste bedret overlevelse. En dose mellom 50 og 54 Gy vil på rimelig vis balansere kunnskapen om effekt og bivirkninger, og er også i tråd med gjeldende anbefaling fra [European Federation of Neurological Societies](#) (48). Dersom det ut fra risikoorganproblematikk er ønsket å gi lavere doser, synes dette akseptabelt ned til 45 Gy.

På bakgrunn av ovenstående synes det klart at man som hovedregel skal unngå postoperativ strålebehandling alene hos pasienter med lavgradig diffust gliom. Pasienter med terapiresistent epilepsi kan ha nytte av tidlig strålebehandling da dette kan bedre

anfallskontroll. I en randomisert studie var forekomsten av epileptiske anfall 25 % vs 41 % ett år etter postoperativ strålebehandling sammenlignet med kirurgi alene (42). Dersom indikasjonen for ikke-kirurgisk behandling er epilepsikontroll og ikke i utgangspunktet sykdomskontroll (ung pasient med liten eller ingen resttumor), vil det med bakgrunn i ovenstående likevel være rimelig å gi PCV i etterkant av strålebehandlingen.

## 7.3 Medikamentell behandling uten strålebehandling

### 7.3.1 PCV

Se punkt 7.2.1.

### 7.3.2 Temozolomid

Noen fase II-studier med temozolomid har vist lovende resultater (49-51), og det er beskrevet objektive responsrater på 20–60 %. EORTC 22033/26033-studien sammenlignet postoperativ strålebehandling alene mot temozolomid alene (52). Man inkluderte det man definerte som høyrisikopasienter definert fra minst ett av følgende kriterier: alder over 40 år, progressiv sykdom, tumorstørrelse over 5 cm, tumor som krysset midtlinjen og/eller neurologiske utfall. Hensikten med denne tilnærmingen var å utsette strålebehandling så lenge som mulig for å unngå langtids-toksisitet. Studien fant ingen signifikant forskjell i median progresjonsfri overlevelse for de to gruppene; 46 måneder for stråleterapi og 39 måneder for kjemoterapi,  $p = 0.22$  (52). For pasienter som hadde IDH-mutasjon og var 1p19q- negative, det vil si de IDH-positive astrocytomene, var progresjonsfri overlevelse lenger ved strålebehandling enn temozolomide (55 vs. 36 mnd). Totalt sett var progresjonsfri overlevelse i begge armer klart dårligere enn det som er rapportert for strålebehandling etterfulgt av PCV. Merk at det også i denne studien er progresjonsfri overlevelse som er rapportert og man må avvente modning av data før totaloverlevelse kan vurderes. Pasienter i stråleterapiarmen fikk 1.8 Gy x 28, mens pasienter i kjemoterapiarmen fikk såkalt dosedens temozolomid (75 mg TMZ/m<sup>2</sup> kroppsoverflate en gang daglig dag 1–21 i en 28-dagers syklus) i opptil 12 kurer. 75 % av pasientene gjennomførte 12 kurer. Denne måten å administrere temozolomid på var vanligere for ca. ti år siden, men den viste seg å ikke gi bedre resultater enn standardkurer med temozolomid gitt 5 av 28 dager i hver syklus (53). Det var lite alvorlig behandlingsrelatert toksisitet i begge armer og det var ingen forskjell i helserelatert livskvalitet (52). Oppfølgings-tiden var imidlertid kort (median 48 måneder) og resultatene kan derfor endre seg med lenger oppfølgings-tid. Anbefalt kurskjema for temozolomid finnes i eget [appendix](#).

Siden man vet at tidlig strålebehandling alene ikke gir sikker overlevelsesgevinst (42), bør førstevalg av kjemoterapi foreløpig være PCV. Ved dårlig toleranse for PCV bør temozolomid vurderes som erstatningsterapi. Det er også rimelig å gi temozolomid ved progresjon under behandling med PCV.

## 7.4 Supplerende behandling

Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst». Majoriteten av pasienter med lavgradige diffuse gliomer har epilepsi preoperativt og omkring halvparten har ikke fullgod anfallskontroll med antiepileptika. De aller fleste (>90 %) rapporteres å bli anfallsfrie etter kirurgi og flere blir anfallsfrie med høyere reseksjonsgrad og kort varighet av epilepsi (32). Epileptiske anfall er fokale med eller uten sekundær generalisering. Antiepileptika gis vanligvis etter første anfall. Primærprofylaktisk antiepileptisk behandling er ikke indisert.

Pasienter med terapieresistent epilepsi kan også ha nytte av strålebehandling for bedre anfallskontroll (42). Ved valg av antiepileptika bør man ta hensyn til at mange får behov for kjemoterapi på et eller annet tidspunkt. Lave hematologiske verdier i forbindelse med bruk av noen typer antiepileptika (for eksempel valproat) vil kunne vanskeliggjøre gjennomføringen av slik kjemoterapi.

Økt intrakranielt trykk er sjelden ved supratentorielle lavgradige diffuse gliomer. Kortikosteroider har vanligvis beskjeden symptomatisk effekt siden vasogent ødem er uvanlig. Ved stråleindusert hjerneødem eller ved tegn til malignisering kan imidlertid kortikosteroider ha effekt.

Rehabilitering bør inngå i behandlingen av pasienter med nevrologiske utfall, særlig ved stabil sykdom. Vurdering av kognitiv funksjon bør inngå i en vurdering av rehabiliteringspotensiale. Det er ennå uklart om kognitiv rehabilitering har varig klinisk nytteverdi (54), men det synes rimelig at man vurderer rehabilitering for de fleste pasienter på et eller annet tidspunkt i sykdomsforløpet.

#### **7.4.1 Ernæring**

Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

#### **7.4.2 Fysisk aktivitet**

Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

#### **7.4.3 Psykososiale tiltak**

Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

### **7.5 Organisering av behandling**

Fastlege/primærlege har en viktig rolle frem til første kontakt med spesialisthelsetjenesten er tatt. Det vil deretter være aktuelle lokale sykehusavdeling, nevrologisk avdeling eller annen relevant avdeling, som har ansvaret frem til første kontakt med neste ledd i behandlingsskjeden. Nevrologisk avdeling eller annen avdeling ved sykehus uten nevrologisk avdeling igangsetter nødvendig støttebehandling som antiepileptika og eventuelt tromboseprofylakse. Ved epilepsi legges en plan for medisinerings videre i forløpet. Kjøreegnethet bør vurderes for alle pasienter. 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.

Neste ledd vil som oftest enten være nevrokirurgisk avdeling eller kreftavdeling.

Det ledd i behandlingsskjeden som til enhver tid har ansvar for pasienten, har også løpende ansvar for informasjon og dialog med pasienten. 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 sykdomsinnsikt. 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. Pasientene skal vurderes i MDT-møter hvor representanter fra relevante spesialiteter er tilstede. Som minimum må MDT-møtet bestå av



av nevrokirurg, onkolog, patolog og nevrolog, samt at man ideelt sett også bør ha med nevrolog. Beslutninger tas i samråd med pasient og helst pårørende.

## ANBEFALINGER

- Tidlig kirurgisk reseksjon gir en klar overlevelses gevinst sammenlignet med «watchful waiting» (Evidens grad B)
- Målet ved kirurgisk reseksjon er å gjennomføre maksimal reduksjon av svulstvev uten å påføre pasienten nye permanente sekveler (Evidens grad C)
- Postoperativt bør det tas en tidlig MR (<72 timer) for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle komplikasjoner. Dersom reseksjonsgrad er klart dårligere enn ønsket bør mulighet for tidlig rekirurgi vurderes (Evidens grad D)
- Mulighet for rekirurgi vurderes ved senere residiv (Evidens grad D)
- Pasienter operert for diffust lavgradig gliom skal diskuteres på MDT-møter med tanke på vurdering av adjuvant behandling
- Adjuvant PCV etter strålebehandling til 54 Gy gir bedre overlevelse for selekterte pasienter med høyere risiko for malign transformasjon, som alder > 40 år og signifikant resttumor (Evidens grad A)
- Pasienter som ikke er egnet for kirurgisk reseksjon, pasienter med kliniske/radiologiske tegn til rask tumorprogresjon og/eller flere negative prognostiske faktorer, og pasienter med dårlig epilepsikontroll er ofte aktuelle for tumorrettet behandling med stråleterapi og kjemoterapi (Evidens grad A)
- Stråledose for pasienter med diffust lavgradig gliom bør være 50.4–54 Gy (Evidens grad B)
- Postoperativ strålebehandling alene gir ikke bedre overlevelse (og bør derfor alltid vurderes gitt kombinert med PCV), men kan alene bedre progresjonsfri overlevelse og gi bedre epilepsikontroll (Evidens grad A)
- Det er ikke gjennomført studier som viser at temozolomide har samme effekt som PCV adjuvant til strålebehandling
- Strålebehandling til 50.4 Gy og kjemoterapi med temozolomid er ekvivalente behandlingsmodaliteter for pasienter med diffust lavgradig gliom (Evidens grad A), men monoterapi med strålebehandling eller temozolomide er ikke førstevalg i primærsituasjonen
- Fordi strålebehandling kombinert med kjemoterapi i form av PCV gir bedre totaloverlevelse enn strålebehandling alene, bør man som standard gi kombinasjonsterapi og ikke bare kjemoterapi (Evidens grad A). Det er ikke gjennomført studier som viser at temozolomide har samme effekt som PCV adjuvant til strålebehandling
- Dersom pasienter av toksisitetshensyn ikke klarer å gjennomføre PCV-kurene, kan man vurdere å erstatte gjenværende behandlingstid med temozolomid
- Anbefalt kurskjema for temozolomid og PCV finnes i eget [appendix](#)

## **8 Oppfølging og kontroll etter avsluttet primærbehandling**

Pasienter med diffust lavgradig gliom grad II er prinsipielt uhelbredelig syke. Prognosen varierer imidlertid betydelig, se kapittel 2.2.

## 8.1 Kontroller

Etter gjennomført primær tumorrettet behandling (kirurgi og/eller strålebehandling med tillegg av PCV) gjennomføres gjerne en tidlig MR-kontroll, forslagsvis etter 3–4 måneder for å utelukke tegn til rask progresjon/malignisering. Senere kan halvårlige MR-kontroller være tilstrekkelig hos pasienter med stabil sykdom. Hos pasienter med dårlige prognostiske faktorer kan man vurdere kontrollintervall på 3–4 måneder det første året.

Da progresjon skjer langsomt skal man alltid sammenligne den nye MR-undersøkelsen med første MR etter siste intervensjon. Det anbefales å bruke samme MR-skanner til kontroller, og i alle fall samme feltstyrke da størrelsen på T2/FLAIR-forandringene øker med magnetfeltets styrke, samt påvirkes av skannerinnstillinger. Volumetriske analyser er langt mer følsomt for å avdekke vekst enn grove diametermål og radiologiske kriterier for progresjon (RANO/MacDonald) og veksthastighet hos den enkelte pasient er prognostisk da det er assosiert med risiko for malign transformasjon (12). Volumetrisk vekstmåling kan også fungere som beslutningsstøtte dersom man overveier å gi adjuvant behandling eller skal vurdere behandlingsrespons.

Lavgradig diffust gliom er en sjelden kreftform som bør følges opp av leger med erfaring med sykdommen. Hos pasienter der mer tumorrettet behandling kan bli aktuelt er nevroradiologisk, nevroonkologisk, og nevrokirurgisk kompetanse viktig og oppfølgingen bør derfor fortrinnsvis skje på universitetssykehus. Mulighet for reoperasjon vurderes alltid ved mistanke om residiv etter primær kirurgisk og/eller onkologisk behandling. Det er således ikke unaturlig at aktuelle kandidater for senere rekirurgi følges opp poliklinisk ved en nevrokirurgisk avdeling, eventuelt i tett dialog med nevrokirurg. Ved viktige terapeutiske beslutninger skal pasientene diskuteres i MDT (se punkt 7.5). Pasient og eventuelt pårørende skal involveres i alle beslutninger og det bør være avtalt klinisk konsultasjon i etterkant av hver MR caput.

Pasienter som i oppfølgingen får bekreftet malign transformasjon histologisk eller der det er overbevisende radiologiske tegn til sekundær malign transformasjon (rask tumorprogresjon, nyttilkommet kontrastopptak, nekrose, ødem) inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» og behandles som høygradige diffuse gliomer. I tvilstilfeller kan gjentatt biopsitaking være nyttig for å sikre riktig adjuvant regime.

## 8.2 Fastlegens rolle

Pasienter med lavgradig diffust gliom skal kontrolleres i spesialisthelsetjenesten. Dette skal skje i samarbeid med fastlege og sistnevnte er sentral for å avdekke plager relatert til svulstsykdommen, ikke minst for derigjennom å vurdere rehabiliteringsbehov. Henvisning til aktuelle rehabiliteringsinstanser, eventuelt i samarbeid med spesialist, kan også ligge under fastlegens ansvarsområde.

### 8.3 Seneffekter og senbivirkninger

Prognosen for pasienter med lavgradig diffust gliom varierer betydelig. Noen pasienter har kort forventet levetid, mens andre kan leve i tiår. Derfor er fokus på seneffekter, relatert både til svulst og behandling, vesentlig. Spesielt hos pasientene som har gjennomgått strålebehandling skal man være oppmerksom på dette, for eksempel økt trettbarhet. I tillegg kan kognitive følgetilstander av onkologisk behandling og psykotrope bivirkninger av antiepileptika og annen medikasjon påvirke pasientens funksjonsnivå og rehabiliteringspotensiale. Pasienten selv, pårørende, fastlege og spesialisthelsetjenesten må være oppmerksom på mulige seneffekter. Ved spørsmål om utfall av noe slag bør pasienten vurderes for henvisning til rehabilitering dersom man anser prognosen å være rimelig god.

### 8.4 Rehabilitering

Det vises til tilsvarende avsnitt (kapittel 9) om rehabilitering i «Handlingsprogram for hjernesvulst» ([lenke](#)).

#### ANBEFALINGER

- Oppfølging ved MR gjøres helst med samme feltstyrke (Tesla) og fortrinnsvis samme skanner for å unngå teknologiavhengige variasjoner i T2/FLAIR-signaler og dermed antatt tumorvolum/behandlingsrespons. Volumetriske analyser er mest følsomt for å avdekke vekst (Evidens grad D)
- Etter diagnostikk bør neste MR tas senest om 3–4 måneder for å utelukke rask progresjon/malignisering (Evidens grad D)
- I oppfølging etter primærbehandling bør MR tas hver 6. måned i 5 år og deretter årlig. Pasienter med diffust lavgradig gliom skal kontrolleres livslangt
- Pasienter som får bekreftet malign transformasjon histologisk eller der det er overbevisende radiologiske tegn til sekundær malign transformasjon behandles som høygradige diffuse gliomer (Evidens grad C)
- Kontrollene bør i tillegg til MR caput bestå av klinisk konsultasjon
- Radiologiske beskrivelser kan med fordel ta utgangspunkt i RANO
- For rehabiliteringsanbefalinger – se «Handlingsprogram for hjernesvulst»

## **9 Behandling av residiverende sykdom**

Det bemerkes at diffuse, lavgradige gliomer svært sjelden eller aldri metastaserer, og at det er lokal gjenvekst som er den klart dominerende form for tilbakefall. Ved tilbakefall skal pasientens diskuteres i MDT-møte.

## **9.1 Kirurgi**

Dokumentasjonen for residivbehandling av lavgradige diffuse gliomer er mangelfull. Logisk sett burde reoperasjon for å redusere tumorvolum og dermed antall celler som kan gjennomgå senere malign transformasjon ha effekt som ved primærkirurgi. Ved tilbakefall vurderes derfor alltid mulighet for reoperasjon. I en del tilfeller kan man se at funksjonelle områder har flyttet på seg ved senere reoperasjon (på grunn av hjernens plastisitet), slik at risiko for nevrologiske sekveler ikke nødvendigvis blir større ved andre gangs operasjon i antatt følsomme områder. Gjennomgått strålebehandling øker imidlertid risiko for både sirkulasjonsforstyrrelser og postoperative infeksjoner. Se ellers 7.1.

## **9.2 Strålebehandling**

Dersom man ikke allerede har gitt strålebehandling, så bør det sterkt vurderes ved residiv og det bør kombineres med kjemoterapi (36). Hos pasienter med residiv etter tidligere strålebehandling av lavgradig diffust gliom, har det tidligere bare svært sjelden vært aktuelt å rebestråle med konvensjonell behandling i samme område som pasienten tidligere har fått 54 Gy. I de senere år har dette endret seg noe, dog uten at det foreligger klar evidens for effekt og uten at man har sikker oversikt over potensiell toksisitet. Spesielt hos pasienter hvor det har gått mange år siden primærbestråling og der pasienten er i god form kan fraksjonert rebestråling vurderes. Ved små tumorvolumer vil det oftest være mer aktuelt å gi stereotaktisk engangsbasert strålebehandling mot tumor enn fraksjonert strålebehandling (55). Se ellers 7.2.

## **9.3 Medikamentell behandling**

Kjemoterapi vil oftest være indisert ved gjenvekst av lavgradig diffust gliom, selv om kunnskapsgrunnlaget er relativt svakt. Temozolomid, kombinasjonsregimet PCV og monoterapi CCNU er de aktuelle valgene. Hva man velger avhenger først og fremst av om/hva pasienten fikk av kjemoterapi ved primærdiagnose, effekten dette hadde, bivirkningsprofil og hvor lang tid det har gått siden primærbehandling. Se ellers 7.2 og 7.3.

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

Se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst». Pasienter med lavgradig diffust gliom lever oftest i mange år, til tross for at de er uhelbredelig syke. Dette gjelder også i tilbakefallssituasjonen og man bør ha fokus på rehabilitering. Behovet for dette kan være stort og pasienten bør tilbys tverrfaglig rehabiliteringsvurdering. Kvalitativt vil rehabiliteringsbehovet oftest ikke skille seg vesentlig fra situasjonen ved primærdiagnose.

Utover i sykdomsforløpet vil det også for pasienter med lavgradig diffust gliom bli mer fokus på symptomrettet, ikke-svulstrettet behandling.

## **9.5 Organisering av behandling**

MR skal tas så snart som mulig ved klinisk mistanke om residiv. De fleste residiv blir imidlertid diagnostisert ved rutinekontroller. Etter billedmessig påvist residiv, skal pasienten ha samtale med lege om resultatet av undersøkelsen. Mulighet for ytterligere tumorrettet behandling vurderes av spesialisthelsetjenesten etter henvisning. Beslutning om videre behandling/utredning gjøres primært av MDT-møte. Har man mistanke om malignisering av pasientens tidligere lavgradige diffuse gliom skal pasienten gå inn i «Pakkeforløp for hjernekreft». Ansvarsforhold vil være som i primærsituasjonen.

Primærlege eller den avdeling som har pasienten til kontroller og/eller som oppdager residiv, har behandlingsansvaret inntil pasienten er henvist til nevrokirurgisk eller onkologisk avdeling. Nevrokirurgisk eller onkologisk avdeling melder pasienten til MDT-møte. Enkelte steder vil det være nevrologisk avdeling som forestår den onkologiske behandlingen ved residiv og har da behandlingsansvar, men i tett samarbeid med nevrokirurgisk avdeling. Nevrologiske avdelinger kan også være ansvarlige avdeling for pasienter der man har besluttet at det ikke skal gis ytterligere svulstrettet behandling.

# 10 Patologi



For inngående detaljer om histopatologi, immunhistokjemi og molekylærbiologi vises det til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

WHO reviderte i 2016 klassifikasjonssystemet for CNS-svulster (CNS-WHO 2016) (56). I dette klassifikasjonssystemet er molekylærbiologi mye mer vektlagt og trumfer histopatologi der det ikke er samsvar. Tumorklasse (for eksempel diffust infiltrerende gliom) og malignitetsgrad (WHO-grad) bestemmes som tidligere ut fra histopatologiske kriterier, men molekylære markører bestemmer subgruppe. Et diffust gliom som histopatologisk ligner et astrocytom, men har IDH-mutasjon og 1p/19q kodelesjon klassifiseres nå som et oligodendrogliom (IDH +, 1p19q +). Tilsvarende vil et diffust gliom som ved mikroskopi ser ut som et oligodendrogliom, men har IDH-, ATRX- og TP53-mutasjoner, nå klassifiseres som et IDH1-positivt astrocytom. De tidligere oligoastrocytomene (blandingsgliomene) har dermed blitt tatt ut av klassifikasjonen. Ett av motivene bak CNS-WHO 2016 er å bedre reliabilitet i vevsdiagnostikken, noe som potensielt kan gi bedre muligheter for å prognostisere samt å studere behandlingsresponsen i fremtiden. Det er likevel verd å huske på at det også for molekylære markører kan være intratumoral heterogenitet og at mutasjonene kan endre seg ved senere residiv (57). Validering av molekylære markører er så langt hovedsakelig basert på korrelasjon med overlevelse (13;58). Det er imidlertid flere potensielt konfunderende faktorer som også påvirker overlevelse, slik som tumorlokalisasjon, tumorstørrelse ved diagnose, pasientens alder, kirurgisk reseksjonsgrad, med videre. I hvor stor grad nyere molekylære faktorer er uavhengige av andre mer kliniske prognostiske variabler er ikke fullstendig belyst enda. Alder er for eksempel sterkt assosiert med IDH-status mens tumorstørrelse er assosiert med funksjonsnivå. En fersk studie fant at molekylær klassifikasjon i tillegg til pre- og postoperativt tumorvolum var de eneste uavhengige faktorene assosiert med overlevelse hos pasienter med diffust lavgradig gliom (14).

## 10.1 Diffuse astrocytomer grad II

Generelt viser tumorcellene høy grad av differensiering i retning astrocytter. Svulstene er kjennetegnet av diffust infiltrerende vekst som gjør at man i praksis aldri kan oppnå radikal fjernelse av alt svulstevæv ved kirurgi. Tumor har lav til middels høy celledetthet, få mitoser og fravær av mikrovaskulær proliferasjon og nekrose. Denne typen astrocytomer regnes blant de lavgradige diffuse gliomene, men mange av svulstene transformerer med tiden til høygradige astrocytomer. 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) (2). I tillegg må H3-mutasjon utelukkes. Hvis ingen av disse forandringer foreligger blir tumor klassifisert etter de histologiske kriteriene for diffuse astrocytomer.

### 10.1.1 Diffust infiltrerende astrocytom, IDH-mutert

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

### **10.1.2 Diffust astrocytom, IDH wt**

Er sjelden forekommende. Det er sannsynligvis en tumorgruppe med annen patogenese enn IDH-muterte astrocytomer. Dette til tross for at histologisk bilde kan være det samme.

Diagnosen angis som «provisorisk» i siste WHO-klassifikasjon.

### **10.1.3 Diffust astrocytom, NOS**

Angir en tumor med morfologisk bilde som angitt over, men der IDH-status ikke er tilfredsstillende bestemt.

## **10.2 Oligodendrogliomer grad II**

Svulstene har som regel klassisk oligodendrogliom morfologi, uten histologiske funn som økt mitotisk aktivitet, nekrose eller karproliferasjon.

### **10.2.1 Oligodendrogliom grad II, IDH-mutert og 1p/19q kodeletert**

Svulster med påvist mutasjon i *IDH1* eller *IDH2* i kombinasjon med kodelesjon av 1p/19q.

### **10.2.2 Oligodendrogliom grad II, NOS**

Brukes der en har klassisk morfologi for oligodendrogliom grad II, 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. Der en har utført tilfredsstillende genetiske analyser uten å påvise både IDH-mutasjon og 1p/19q kodelesjon, må en i første rekke utelukke andre mulige differensialdiagnoser som dysembryoplastisk nevroepitelial tumor (DNET), pilocytisk astrocytom, osv.

# 11 Metode og prosess

## 11.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (59) 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 (60) 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 samfunnssetiske 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.

## 11.2 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.

### **11.3 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 (61) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft – Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 (62) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (63). 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 legeförening 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.

### **11.3.1 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 øyeeavdelingen, 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

### **11.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for diffuse lavgradige gliomer**

- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF (leder)
- Tora Skeidsvoll Solheim, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland (leder)
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (sekretær)

## **11.4 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.

## **11.5 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](https://helsedirektoratet.no) og [helsebiblioteket.no](https://helsebiblioteket.no) (web-versjon).

# Appendix 1

## Kjemoterapi

- Alle kjemoterapeutiske doser i dette dokumentet beregnes på grunnlag av kroppsoverflate i m<sup>2</sup>.
- 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 blodprøveparametere, må kontrollhyppigheten revurderes på individuell basis utifra graden av påvirkning.

1	Temozolomid konkomitant til strålebehandling.....	49
2	Temozolomid monoterapi.....	50
3	PCV-kur.....	51
4	CCNU (lomustin) monoterapi.....	53
5	Alternativ PCV-kur.....	55



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

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

## 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 parametere bør følges til man ser en stigende tendens, høye og økende leverparametere 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

### 3.1.1 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 i sjeldne, utvalgte tilfeller av glioblastom.

### 3.1.2 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.

### 3.1.3 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
<b>Vinkristin (Oncovin)</b>	1.4 mg/m <sup>2</sup> (maksimalt 2 mg ved hver infusjon)	8 og 29
Gis intravenøst over 10 minutter i 100 ml 0.9 % NaCl		
<b>CCNU (lomustin)</b>	110 mg/m <sup>2</sup> (maksimalt 200 mg) som engangsdose	1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peroral behandling.</li> <li>• Finnes som kapsler á 10 og 40 mg.</li> <li>• Svelges hele.</li> <li>• Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak.</li> <li>• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.</li> </ul>		
<b>Prokarbazin (Natulan)</b>	60 mg/m <sup>2</sup> fordelt på 2 daglige doser (morgen og kveld). Det totale antall kapsler kan beregnes slik: (60 x overflateareal i m <sup>2</sup> x 14) ÷ 50, og avrundes til nærmeste hele tall.	8–21
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peroral behandling.</li> <li>• Finnes som tablettér á 50 mg.</li> <li>• 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.</li> <li>• Svelges hele.</li> <li>• Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.</li> </ul>		
<p><b>Oppstart ny kur dag 43 for diffust gliom grad III (eller 57 hvis mye toksisitet)</b>  <b>Oppstart ny kur dag 57 for diffust gliom grad II</b></p>		

### 3.1.4 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/m<sup>2</sup>.
  - 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.

### 3.1.5 Antiemetisk behandling

Ondansetron eller metoklopramid anbefales før lomustin og ellers ved behov.

### 3.1.6 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.

### 3.1.7 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

### 4.1.1 Indikasjon

Recidivbehandling av diffuse gliomer grad II-IV.

### 4.1.2 Kuropssett

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

### 4.1.3 Behandlingstid

- Ofte 4 kurer, blant annet avhengig av behandlingsrespons.

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

### 4.1.4 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/m<sup>2</sup>.
- 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.

### 4.1.5 Antiemetisk behandling:

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

### 4.1.6 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.

### 4.1.7 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 **Feil! Fant ikke referanseilden..**

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

# Appendix 2

## Stråleappendix: Diffuse lavgradige gliomer

1	Generelt.....	57
2	Forberedelse av strålebehandling.....	57
3	Totaldose og fraksjonering.....	58
4	Inntegning av risikoorganer (OAR).....	58
5	Inntegning av målvolument.....	59
6	Doseplanlegging.....	60
7	Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering.....	61
8	Gjennomføring av behandlingen.....	61
9	Bivirkninger under og etter strålebehandling.....	61



## 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 lavgradige diffuse 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 6–12
Konkomitant temozolomid bare aktuelt ved glioblastom	30–39 Gy/10–13#	
Adjuvant temozolomid aktuelt for alle diagnoser	34 Gy/10#	Metylert MGMT: Alternativt temozolomid monoterapi
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](#)» (64).

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 «[Anbefalinger for inntegning av risikoorgan i CNS](#)» (65).

## 5 Inntegning av målvolument

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i [StrålevernRapport 2012:09](#) (66), som følger ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) sine prinsipper og terminologi (67-70).

Det presiseres at retningslinjene er veiledende. Målvolument 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 tumorumvolum og/eller eventuell reseksjonskaviteten. 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 målvolument 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/reseksjonskaviteten. Selv i tilfeller med omfattende ødem-sone synes margin på kun 20 mm margin 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 ødem-sone. 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 nevreradiolog. 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, ødemsoner 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 hjernehinne.

### 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 parametere, 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 diffust 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. 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
2. 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.
3. Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. *J Neurosurg* 2003;99(5):854-62.
4. Mandonnet E, Delattre J-Y, Tanguy M-L, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 2003;53(4):524-8.
5. Dropcho EJ, Soong SJ. The prognostic impact of prior low grade histology in patients with anaplastic gliomas: a case-control study. *Neurology* 1996;47(3):684-90.
6. Rees J, Watt H, Jager HR, Benton C, Tozer D, Tofts P, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol* 2009;72(1):54-64. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.06.013.
7. Smoll NR, Gautschi OP, Schatlo B, Schaller K, Weber DC. Relative survival of patients with supratentorial low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2012;14(8):1062-9. doi: 10.93/neuonc/nos144. Epub 2012 Jul 6.
8. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg* 2013;118(6):1157-68. doi: 10.3171/2013.1.JNS121.
9. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2076-84.
10. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Norden AD, Cloughesy TF, Abrey LE, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol* 2009;11(6):853-60.
11. Sabha N, Knobbe CB, Maganti M, Al Omar S, Bernstein M, Cairns R, et al. Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas. *Neuro Oncol* 2014;26:26.
12. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2013;15(5):595-606. doi: 10.1093/neuonc/nos331.
13. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372(26):2499-508.
14. Wijnenga MMJ, French PJ, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro Oncol* 2018;20(1):103-12. doi: 10.1093/neuonc/nox176.
15. 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>
16. 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>
17. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009;11(2):176-82.
18. Lus T, Isola M, Budai R, Pauletto G, Tomasino B, Fadiga L, et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg* 2012;117(6):1039-52. doi: 10.3171/2012.8.JNS12393.
19. Woodworth G, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Accuracy of frameless and frame-based image-guided stereotactic brain biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and open resection specimen. *Neurol Res* 2005;27(4):358-62.
20. Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, et al. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol* 2001;3(3):193-200.
21. Aldape K, Simmons ML, Davis RL, Miike R, Wiencke J, Barger G, et al. Discrepancies in diagnoses of neuroepithelial neoplasms: the San Francisco Bay Area Adult Glioma Study. *Cancer* 2000;88(10):2342-9.



22. Lasocki A, Tsui A, Tacey MA, Drummond KJ, Field KM, Gaillard F. MRI grading versus histology: predicting survival of World Health Organization grade II-IV astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(1):77-83.
23. Jakola AS, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgard G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012;308(18):1881-8.
24. Jakola AS, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgard G, et al. Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas. *Jama* 2012;25:1-8.
25. Jakola AS, Unsgard G, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Losvik OK, et al. Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155(12):2227-35.
26. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1338-45. doi: 10.200/JCO.2007.13.9337.
27. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008;63(4):700-7; author reply 7-8. doi: 10.1227/01.NEU.0000325729.41085.73.
28. Chaichana KL, McGirt MJ, Laterra J, Olivi A, Quinones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2010;112(1):10-7. doi: .3171/2008.10.JNS08608.
29. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109(5):835-41. doi: 10.3171/JNS/2008/109/11/0835.
30. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005;103(6):1227-33.
31. Coburger J, Merkel A, Scherer M, Schwartz F, Gessler F, Roder C, et al. Low-grade Glioma Surgery in Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Results of a Multicenter Retrospective Assessment of the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery* 2016;78(6):775-86.
32. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008;108(2):227-35. doi: 10.3171/JNS/2008/108/2/0227.
33. Jakola AS, Unsgard G, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, et al. Low grade gliomas in eloquent locations - implications for surgical strategy, survival and long term quality of life. *PLoS One* 2012;7(12):e51450. doi: 10.1371/journal.pone.0051450.
34. Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ, Postma TJ, Gundy CM, Beute GN, et al. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4430-5. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5750.
35. Jakola AS, Unsgard G, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Sagberg LM, et al. Surgical strategies in low-grade gliomas and implications for long-term quality of life. *J Clin Neurosci* 2014;2(14):00055-1.
36. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016;374(14):1344-55.
37. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3065-70.
38. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, Klein M, Delgadillo D, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol* 2014;116(1):161-8.
39. Scheie D, Meling TR, Cvancarova M, Skullerud K, Mork S, Lote K, et al. Prognostic variables in oligodendroglial tumors: a single-institution study of 95 cases. *Neuro Oncol* 2011;13(11):1225-33.
40. Zhang ZY, Chan AK, Ng HK, Ding XJ, Li YX, Shi ZF, et al. Surgically treated incidentally discovered low-grade gliomas are mostly IDH mutated and 1p19q co-deleted with favorable prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(12):8627-36.
41. Blonski M, Pallud J, Goze C, Mandonnet E, Rigau V, Bauchet L, et al. Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of World Health Organization grade II gliomas: a case series of 17 patients. *J Neurooncol* 2013;113(2):267-75. doi: 10.1007/s11060-013-1106-6.
42. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366(9490):985-90.
43. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(3):549-56.
44. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2267-76.

45. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, Rutten EH, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer* 1998;34(12):1902-9.
46. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8(9):810-8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70204-2.
47. Leighton C, Fisher B, Macdonald D, Stitt L, Bauman G, Cairncross J. The dose-volume interaction in adult supratentorial low-grade glioma: higher radiation dose is beneficial among patients with partial resection. *J Neurooncol* 2007;82(2):165-70.
48. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frenay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1124-33. doi: 10.1111/j.1468-331.2010.03151.x.
49. Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003;14(12):1722-6.
50. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):330-7. doi: 10.1158/0732-183X.CCR-08-888.
51. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003;21(4):646-51.
52. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1521-32.
53. 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.
54. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkens SA, Klein M, Postma TJ, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3712-22. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5765.
55. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8863-9.
56. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
57. Johnson BE, Mazor T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, et al. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science* 2014;343(6167):189-93.
58. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481-98.
59. 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](https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/hod/sykehus/nasjonal_helseplan_sartrykk.pdf)
60. 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>
61. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftomradet/id446845/>
62. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013–2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
63. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
64. 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](https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/9d2a42a5-241e-4299-86cf-6b02a0abf3b9:2400dff7cb71f4bff583473d690fcb79650dd59e/TekniskDokument14_rev2020.pdf)
65. 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](https://dsa.no/publikasjoner/_attachment/download/401a60b3-b7db-4c4a-b741-da0a70c43b20:f0c3325a0ec4a43b2335cf17df266e4e7c34408c/Teknisk%20dokument16_rev.pdf)
66. 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-f5ad4fce72e8:8ebb86decddc2818ec31e4999d26cdf7aec14ac2/StralevernRapport\\_09-2012.pdf](https://dsa.no/medisinsk-stralebruk/kvist/_attachment/download/bee8860b-36d1-42e7-8d64-f5ad4fce72e8:8ebb86decddc2818ec31e4999d26cdf7aec14ac2/StralevernRapport_09-2012.pdf)
67. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 2007;7(7).
68. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10(1).

69. 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).
70. 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).

