

HELSE MIDT-NORGE RHF
Postboks 464
7501 STJØRDAL

Deres ref.:
Vår ref.: 20/26494-1
Saksbehandler: Kaja Fjell Jørgensen
Dato: 25.06.2020

Høring - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hjernesvulster

Utkast til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hjernesvulster sendes med dette på høring. Dette er et nytt handlingsprogram, og er tidligere ikke publisert. Det nasjonale handlingsprogrammet består av fem ulike retningslinjer:

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hjernesvulster generelt
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av diffuse høygradige gliomer
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av diffuse lavgradige gliomer
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hypofyseadenomer
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av meningeomer

Vi ber om at mottakerne distribuerer høringsbrev og utkast til handlingsprogrammet til aktuelle underliggende eller tilknyttede enheter, institusjoner og/eller organisasjoner.

Innspill bes sendt elektronisk til Helsedirektoratet, postmottak@helsedir.no – merket med referansen 20/26494

Høringsfrist: 1.september 2020.

Vennlig hilsen

Torunn Janbu e.f.
avdelingsdirektør

Kaja Fjell Jørgensen

Helsedirektoratet

Avdeling spesialisthelsetjenester

Kaja Fjell Jørgensen, tlf.: +4741632198

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: (+47) 47 47 20 20

Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helsedirektoratet.no

seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Mottaker	Kontaktperson	Adresse	Post
KREFTFORENINGEN		Postboks 4 Sentrum	0101 OSLO
Den norske legeforening		Postboks 1152 Sentrum	0107 OSLO
HELSE MIDT-NORGE RHF		Postboks 464	7501 STJØRDAL
HELSE NORD RHF		Sjøgata 10	8006 BODØ
Helse Sør-Øst RHF		Postboks 404	2303 HAMAR
HELSE VEST RHF		Postboks 303	4068 STAVANGER
HJERNESVULSTFORENINGEN		Postboks 742 Sentrum	0104 OSLO
Nevroonkologisk interessegruppe			
Statens legemiddelverk		Postboks 6167 Etterstad	0602 OSLO

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

RAPPORT

IS-2936

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

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

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

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

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

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

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

Forord

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

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

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

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

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



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	6
1 INNLEDNING	9
2 EPIDEMIOLOGI	11
2.1 Insidens	12
2.2 Prognose	12
3 FOREBYGGING	13
4 FORLØPSTIDER	15
4.1 Om Pakkeforløp for kreft	16
4.2 Forløpstider for hjernekreft	16
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	18
5.1 Symptomer.....	19
5.2 Utredning	19
5.3 Kliniske undersøkelser.....	19
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser.....	19
5.5 Laboratorieprøver	20
5.6 Utredningsforløp.....	20
5.7 Stadielinndeling.....	21
6 GENETIKK	22
7 PRIMÆRBEHANDLING	24
7.1 Kirurgi.....	25
7.2 Strålebehandling	25
7.2.1 Glioblastomer	26
7.2.2 Anaplastiske gliomer.....	26
7.2.3 Praktisk gjennomføring av strålebehandling	26
7.3 Medikamentell behandling	27
7.3.1 Glioblastomer	28
7.3.1.1 Praktisk gjennomføring av temozolomidbehandling etter Stupp-regime.....	29
7.3.2 Anaplastiske gliomer med LOH 1p/19q (oligodendrogliomer grad III).....	29
7.3.3 Anaplastiske gliomer uten LOH 1p/19q (astrocytomer grad III)	30
7.3.4 Høygradige gliomer hos eldre og pasienter i redusert allmenntilstand	31
7.4 Supplerende behandling	32
7.4.1 Ernæring	32
7.4.2 Fysisk aktivitet	32
7.4.3 Psykososiale tiltak.....	32
7.5 Organisering av behandling	32
8 OPPFØLGING OG KONTROLL	35
8.1 Kontroller	36
8.1.1 Responsevaluering ved høygradige gliomer	36

8.2	Fastlegens rolle	37
8.3	Seneffekter og senbivirkninger	37
8.4	Rehabilitering	37
9	BEHANDLING AV RECIDIV	39
9.1	Kirurgi	40
9.2	Strålebehandling	40
9.3	Medikamentell behandling	41
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)	42
9.5	Organisering av behandling	42
9.6	Utprøvende behandling	42
10	SJELDNE SVULSTER	43
11	PATOLOGI	45
11.1	WHO-klassifikasjon av høygradige, diffuse gliomer	46
11.1.1	Grad III diffuse (anaplastiske) astrocytomer:	46
11.1.1.1	Anaplastisk astrocytom, IDH-mutert	46
11.1.1.2	Anaplastisk astrocytom, IDH-wt	47
11.1.1.3	Anaplastisk astrocytom, NOS.....	47
11.1.2	Grad IV diffuse astrocytomer (glioblastomer)	47
11.1.2.1	Glioblastom, IDH-wt	47
11.1.2.2	Glioblastom, IDH-mutert	47
11.1.2.3	Glioblastom, NOS.....	47
11.1.3	Grad III diffuse (anaplastiske) oligodendrogliomer	47
11.1.3.1	Anaplastisk oligodendrogliom, IDH-mutert og 1p/19q kodeletert..	48
11.1.3.2	Anaplastisk oligodendrogliom, NOS	48
11.1.4	Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert.....	48
11.2	Molekylærbiologiske og immunhistokjemiske markører av betydning for HGG.....	48
11.2.1	MGMT	48
11.2.2	IDH1- og IDH2-mutasjoner.....	48
11.2.3	1p/19q-kodelesjon.....	49
11.2.4	ATRX-mutasjon	49
11.2.5	H3F3A K27M-mutasjon.....	49
12	METODE OG PROSESS	51
12.1	Hva er nasjonale retningslinjer?.....	52
12.2	Kunnskapsbasert prosess	52
12.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020.....	53
12.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet.....	54
12.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for diffuse høygradige gliomer	54
12.4	Habilitet.....	54
12.5	Oppdatering av retningslinjene.....	54
APPENDIX 1.....		56
APPENDIX 2.....		64
REFERANSER		71

Sammendrag av anbefalingene

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

Man forventer at fremveksten av molekylærbiologiske markører på sikt vil viske ut skillelinjen mellom de ulike malignitetsgradene av diffuse gliomer

HENVISNINGSRUTINER

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

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

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

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

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

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

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

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

PRIMÆRBEHANDLING

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

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

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

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

Strålebehandling av høygradige gliomer forlenger pasientens overlevelse (Evidens grad B).

Vedørende definering av målvolume og risikoorganer henvises til [eget vedlegg](#)

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

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

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

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

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

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

Behandling med alternerende elektriske felter (TTF) som supplement i den adjuvante fasen i Stupp-regimet har vist å gi forlenget overlevelse for pasienter med glioblastom, men er ikke godkjent i Norge (Evidens grad A)

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

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

KONTROLL OG REHABILITERING

Pasienter med høygradig gliom skal kontrolleres livslangt

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

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

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

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

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

RESIDIVBEHANDLING

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

PATOLOGI

- I tillegg til histopatologiske og immunhistokjemiske undersøkelser bør diagnostikk av høygradige gliomer også omfatte spesifikke molekylærbiologiske undersøkelser:
 - MGMT promotor metyleringsstatus på alle pasienter med glioblastomer og IDH-wt anaplastiske astrocytomer
 - IDH-mutasjonsstatus
 - LOH 1p/19q på alle pasienter med påvist IDH-mutasjon. I tilfeller med klassisk morfologi forenlig med anaplastisk astrocytom og tap av ATRX (og/eller nukleær p53-akkumulasjon) kan man vurdere å utelate analyse for 1p19q
 - H3K27M-mutasjonsstatus for alle midtlinjegliomer

1 Innledning

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

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

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

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

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

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

Bakgrunn

- Dette handlingsprogrammet omfatter pasienter med høygradig gliom av type anaplastisk astrocytom, anaplastisk oligodendrogliom og glioblastom
- Man forventer at fremveksten av molekylærbiologiske markører på sikt vil viske ut skillelinjen mellom de ulike malignitetsgradene av diffuse gliomer

2 Epidemiologi

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

2.1 Insidens

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

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

2.2 Prognose

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

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

3 Forebygging

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

Forebygging har ingen vesentlig plass ved høygradige gliomer fordi man har lite kunnskap om årsaker til at disse svulstene oppstår. Man vet at strålebehandling kan gi sekundære svulster og ved bestråling av normal hjerne hos pasienter med lang forventet levetid etter strålebehandling, bør dette tas hensyn til ved indikasjonsstilling.

4 Forløpstider

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

4.1 Om Pakkeforløp for kreft

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

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

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

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

4.2 Forløpstider for hjernekreft

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

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

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

Det er utarbeidet en egen diagnoseveileder for fastleger for inngang til pakkeforløp.

Diagnoseveileder for hjernekreft finnes [her](#).

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

ANBEFALINGER

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

5 Diagnostikk og utredning

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

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

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

5.1 Symptomer

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

5.2 Utredning

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

5.3 Kliniske undersøkelser

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

5.4 Bildediagnostiske undersøkelser

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

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

Minimumskrav for MR tumorprotokoll:

Sekvens	Bildeplan
T1 før kontrast	Transversal
TSE/FSE T2	Transversal

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

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

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

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

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

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

5.5 Laboratorieprøver

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

5.6 Utredningsforløp

Pasienter med mistanke om høygradig gliom skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft». For alle praktiske formål betyr det umiddelbar henvisning til sykehus med nevrokirurgisk avdeling. Dersom det ikke allerede er gjort billediagnostikk med MR, så skal det gjøres snarest. De fleste pasienter bør vurderes i MDT, før og/eller etter operasjon. Hos pasienter som gjennomgår tumorreseksjon bør MR-kontroll gjennomføres innen 72 timer postoperativt

for å avdekke kirurgiske komplikasjoner (sirkulasjonsforstyrrelser, hematomer) og for å vurdere reseksjonsgrad.

5.7 Stadieinndeling

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

ANBEFALINGER

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

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

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

6 Genetikk

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

7 Primærbehandling

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

7.1 Kirurgi

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

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

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

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

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

7.2 Strålebehandling

Postoperativ strålebehandling etter biopsi eller reseksjon av høygradige gliomer ble undersøkt i flere studier på 1970-, -80- og -90-tallet og systematisk gjennomgått i en metaanalyse (12).

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

7.2.1 Glioblastomer

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

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

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

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

7.2.2 Anaplastiske gliomer

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

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

7.2.3 Praktisk gjennomføring av strålebehandling

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

MR som brukes som hjelp til målvolumsdefinisjon for strålebehandling bør ikke være eldre enn 4 uker, i ESTRO sine retningslinjer anbefaler man at MR ikke bør være mer enn 2 uker gammel (20). Uansett bør en, ved klinisk mistanke om progresjon i påvente av oppstart strålebehandling, vurdere behov for ny MR eller alternativt doseplan-CT utført med intravenøs kontrast.

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

Nyere teknikker for strålebehandling som IMRT, både tradisjonell og rotasjonsbasert som for eksempel VMAT, muliggjør bedre tilpasning av stråledose til definert målvolume, samtidig som det gir mulighet for å redusere dose til kritiske normalvevsstrukturer som synsnerver, synsnervekrysning og hjernestamme ytterligere.

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

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

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

7.3 Medikamentell behandling

I 2002 ble effekten av adjuvant CCNU-basert kjemoterapi ved høygradige gliomer oppsummert i en metaanalyse av 12 randomiserte studier som til sammen inkluderte 3000 pasienter (26).

Ved tillegg av kjemoterapi økte 1-års overlevelse fra 40 % til 46 %, med 2 mnd økt median overlevelse. Siden har temozolomid tatt over som førstelinje behandling ved glioblastom og anaplastisk astrocytom. Det vises til eget [kjemoterapiappendix](#) for oppsummert informasjon.

7.3.1 Glioblastomer

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

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

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

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

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

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

7.3.1.1 Praktisk gjennomføring av temozolomidbehandling etter Stupp-regime

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

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

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

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

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

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

7.3.2 Anaplastiske gliomer med LOH 1p/19q (oligodendrogliomer grad III)

Ved histologisk undersøkelse er det viktig å kartlegge om det er tilstedeværelse av oligodendrogliomkomponent i grad III gliom, da slik komponent er assosiert med bedre prognose. I henhold til den nyeste WHO-klassifikasjonen har anaplastiske oligodendrogliomer per definisjon 1p/19q-kodelesjon, som er forbundet med bedre prognose og økt sensitivitet for kjemoterapi. Oligodendrogliomer har også per definisjon mutasjon i ett av genene *IDH1* eller *IDH2*. Denne type mutasjon og MGMT-promotor hypermetylering er også assosiert med bedre prognose for anaplastiske oligodendrogliomer, men er ikke prediktivt for respons på PCV-kurer (36;37). En studie viste at MGMT-promotor hypermetylering ved anaplastiske

oligodendrogliomer ofte er del av en mer generelt forekommende hypermetylering i genomet i tumorcellene, som er assosiert både med 1p/19q-kodelesjon og *IDH1*-mutasjoner, samt med bedre prognose (38).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

gruppen sett under ett (48). Disse data har endret behandlingspraksis slik at det nå anbefales 6–12 måneders adjuvant TMZ-behandling. De endelige data fra denne studien vil i fremtiden kunne endre dagens praksis ytterligere.

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

7.3.4 Høygradige gliomer hos eldre og pasienter i redusert allmenntilstand

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

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

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

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

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

Hos glioblastompasienter yngre enn 70 år, men som er i redusert almenntilstand (ECOG > 2), er gevinst av postoperativ strålebehandling til totaldose 60 Gy med konkomitant og adjuvant TMZ usikker. Her bør hypofraksjonert strålebehandling vurderes som et alternativ. Det presiseres at dersom man har potensielt reversible postoperative nevrologiske utfall som medfører dårligere funksjonsstatus enn ECOG 2, kan det likevel vurderes å gi 2 Gy x 30. For pasienter

med anaplastisk astrocytom som er eldre og/eller i dårlig allmenntilstand, må behandlingen individualiseres. Her vil forskjellige hypofraksjonerte strålebehandlingsregimer (3 Gy x 13; 3.4 Gy x 10; og 2.67 Gy x 15) være mest aktuelle (54), med eller uten TMZ adjuvant.

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

7.4 Supplerende behandling

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

7.4.1 Ernæring

Det vises til «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.2 Fysisk aktivitet

Det vises til «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.3 Psykososiale tiltak

Det vises til «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.5 Organisering av behandling

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

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

Det ledd i behandlingskjeden som til enhver tid har ansvar for pasienten, har også løpende ansvar for informasjon og dialog med pasienten og pårørende. Dette omfatter medisinsk informasjon og hjelp med nødvendige sosialmedisinske tiltak. Dialog med pårørende er

spesielt viktig ved kognitive symptomer som kan vanskeliggjøre forståelse, kommunikasjon og 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, eventuelt etter vurdering i multidisiplinært team. Beslutningen tas i samråd med pasient og helst pårørende.

ANBEFALINGER

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

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

8 Oppfølging og kontroll

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

8.1 Kontroller

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

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

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

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

8.1.1 Responsevaluering ved høygradige gliomer

Den multimodale behandlingen av høygradige gliomer, inkludert kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi, kan medføre forandringer i karveggene i hjernevevet som gir kontrastopptak og ødem, som igjen kan gi bildefunn og kliniske symptomer som likner det som ses ved tumorvekst. Dette kalles pseudoprogresjon, opptrer typisk de første 1–6 måneder etter avsluttet radiokjemoterapi, og sees hos nær en tredjedel av pasientene. Pseudoprogresjon kan imidlertid sees også senere i behandlings- og kontrollforløpet.

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

8.2 Fastlegens rolle

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

8.3 Seneffekter og senbivirkninger

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

8.4 Rehabilitering

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

ANBEFALINGER

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

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

9 Behandling av recidiv

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

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

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

9.1 Kirurgi

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

9.2 Strålebehandling

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

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

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

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

9.3 Medikamentell behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

9.5 Organisering av behandling

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

9.6 Utprøvende behandling

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

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

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

ANBEFALINGER

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

10 Sjeldne svulster

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

11 Patologi

WHO-klassifikasjonen for tumores i sentralnervesystemet ble revidert i 2016 (71). I den nye klassifikasjonen er molekulærgenetiske markører integrert i diagnosene. Det er særlig innenfor hovedgruppen diffust infiltrerende astrocytære og oligodendrogiale tumores at det i henhold til siste WHO-klassifikasjon stilles krav til integrerte diagnoser som angir både histopatologiske og molekulærgenetiske funn. Mutasjonsstatus for *IDH1* og *IDH2* samt 1p/19q-kodelesjon (tap av kromosomarmene 1p og 19q) er nå inkorporert i klassifikasjonen av disse svulstene. Dette fordi disse molekulærgenetiske egenskapene er vist å ha betydning for biologisk utvikling og prognose i større grad enn histologisk klassifikasjon alene. Det er også tilkommet en ny entitet i gruppen diffust infiltrerende astrocytære og oligodendrogiale svulster med navnet «Diffust midtlinjegliom, H3 K27M mutert». Dette er et høygradig malignt gliom som særlig sees hos barn og unge og som har definerte molekulærgenetiske egenskaper. De fleste morfologisk baserte undergruppene av glioblastom er borte, men varianten gliosarkom, som kan vise tegn til infiltrasjon mot omgivende vev som meningen, er beholdt. Det samme er variantene kjempecelleglioblastom og epiteloid glioblastom.

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

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

11.1 WHO-klassifikasjon av høygradige, diffuse gliomer

11.1.1 Grad III diffuse (anaplastiske) astrocytomer:

Anaplastiske astrocytomer er kjennetegnet ved høyere mitotisk aktivitet, høyere celletetthet og større cytologisk atypi enn grad II. Histologiske kriterier for å skille mellom grad II og III er ikke klart definert i WHO-klassifikasjonen og grensetilfeller kan være vanskelig å sikkert gradere. Betydelig heterogenitet med lavgradige og høygradige områder i samme tumor forekommer ofte.

11.1.1.1 Anaplastisk astrocytom, IDH-mutert

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

11.1.1.2 Anaplastisk astrocytom, IDH-wt

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

11.1.1.3 Anaplastisk astrocytom, NOS

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

11.1.2 Grad IV diffuse astrocytomer (glioblastomer)

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

11.1.2.1 Glioblastom, IDH-wt

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

11.1.2.2 Glioblastom, IDH-mutert

Er et høygradig malignt gliom med hovedsakelig astrocytær differensiering med samme histologiske funn som glioblastom, IDH-wt, men i tillegg påvist mutasjon i *IDH1* eller *IDH2*. Tumor er vesentlig sjeldnere enn IDH wt og utgjør om lag 10 % av glioblastomene. Man oppfatter at dette er IDH-muterte grad II eller III diffuse gliomer som har gjennomgått malign transformasjon, og benevner dem ofte «sekundært glioblastom». Tumor affiserer ofte yngre pasienter og har klart bedre prognose enn glioblastom, IDH-wt.

11.1.2.3 Glioblastom, NOS

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

11.1.3 Grad III diffuse (anaplastiske) oligodendrogliomer

Anaplastiske oligodendrogliomer er kjennetegnet av mitotisk aktivitet, høy cellularitet, cytologisk atypi, mikrovaskulær proliferasjon og noen ganger nekrose. For å diagnostisere et oligodendrogliom som grad III, kreves tilstedeværelse av tydelig mikrovaskulær proliferasjon

med endotelial hyperplasi og/eller betydelig mitotisk aktivitet (definert som 6 eller flere mitoser pr 10 high power field, HPF).

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

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

11.1.3.2 Anaplastisk oligodendrogliom, NOS

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

11.1.4 Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert

Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert er en ny entitet i CNS-WHO 2016 (71). Det dreier seg om diffust infiltrerende gliomer lokalisert i midtlinjen av CNS (f.eks. ponsgliom) som fremviser K27M-mutasjon i histon H3 gen *H3F3A* eller *HIST1H3B*. Den førstnevnte mutasjonen kan påvises ved immunhistokjemisk farging. Disse svulstene antas å ha dårlig prognose, og graderes WHO grad IV uavhengig av morfologi.

11.2 Molekylærbiologiske og immunhistokjemiske markører av betydning for HGG

11.2.1 MGMT

MGMT (O^6 -metylguanin-DNA-metyltransferase) er et enzym som fjerner alkyl-grupper fra O^6 -alkylguanin og således reduserer effekt av alkylende kjemoterapi. Epigenetisk «silencing» ved MGMT-promotor hypermetylering («metylert MGMT») fører til redusert transkripsjon av proteinet og har vist seg å være både prognostisk og prediktivt for økt effekt av temozolomid (TMZ) ved glioblastom (72), også hos eldre pasienter (50;51). Det er også vist at MGMT-promotor hypermetylering er en positiv prediktiv biomarkør for behandling med alkylende kjemoterapi hos pasienter med IDH-wt høygradig gliom (grad III og IV), men ikke for IDH-mutert høygradig gliom (73).

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

11.2.2 IDH1- og IDH2-mutasjoner

Mutasjoner i isocitrat dehydrogenase 1 (*IDH1*) eller 2 (*IDH2*) finnes i majoriteten av diffuse grad II og grad III astrocytomer, og etter siste klassifikasjon i alle oligodendrogliomer hos voksne (74-76). I henhold til siste klassifikasjon skal IDH-status bestemmes for alle gliomer og er nødvendig for å korrekt klassifisere flere typer høygradige gliomer (se punkt 11.1).

Mutasjoner i *IDH1* er langt hyppigere enn i *IDH2*. I følge WHO anbefales sekvensering av *IDH1* kodon 132 og *IDH2* kodon 172 dersom tumor er negativ for IDH1-R132H mutasjon ved immunhistokjemisk farging. Multiplex ligeringsavhengig probeamplifikasjon (MLPA) er en annen teknikk for utvidet molekylærgenetisk analyse av *IDH1* og *IDH2* som dekker opp mot 98 % av alle IDH-mutasjoner. Ved negativ MLPA bør det gjøres sekvensering av IDH hos pasienter yngre enn 55 år.

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

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

11.2.3 1p/19q-kodelesjon

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

11.2.4 ATRX-mutasjon

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

11.2.5 H3F3A K27M-mutasjon

Er beskrevet i midtlinjegliomer hos barn og også hos voksne. Tumores med K27M-mutasjoner i *H3F3A* eller *HIST1H3B/C* har dårlig prognose, og graderes derfor grad IV i henhold til siste WHO-klassifikasjon. Mutasjonen kan påvises molekyलगенетisk og immunhistokjemisk ved bruk av et mutasjons-spesifikt antistoff. Antistoffet dekker en av de to kjente mutasjonene (i *H3F3A*). Hvis tumor uttrykker en annen mutasjon i *Hist1H3B/C* vil dette kunne påvises ved immunhistokjemisk tap/reduksjon av H3K27 me3-uttrykk, dette er således en surrogatmarkør. Undersøkelsen bør utføres ved alle midtlinjegliomer hos barn. I henhold til nyere litteratur bør det også gjøres ved midtlinjegliomer hos voksne, uansett histologisk bilde (77).

Videre er det i litteraturen beskrevet et høygradig hemisfærisk og supratentorielt gliom med en annen *H3F3A*-mutasjon, nærmere bestemt Histon 3.3 G 34R-mutasjon. Svulster med denne mutasjonen er i følge nyere litteratur ofte velavgrensede, viser delvis småcellet embryonal histologi, er Olig 2-negative, har tapt *ATRX* og viser p53-positivitet. Entiteten er ikke inkorporert i siste WHO-klassifikasjon, men mulighet for H3.3 G34R-mutasjon bør vurderes ved gliomer med karakteristika som nevnt (78;79).

ANBEFALINGER

- I tillegg til histopatologiske og immunhistokjemiske undersøkelser bør diagnostikk av høygradige gliomer også omfatte spesifikke molekylærbiologiske undersøkelser:
 - MGMT promotor metyleringsstatus for alle pasienter med glioblastomer og IDH-wt anaplastiske astrocytomer
 - IDH-mutasjonsstatus
 - LOH 1p/19q hos pasienter med påvist IDH-mutasjon. I tilfeller med klassisk morfologi forenlig med anaplastisk astrocytom og tap av ATRX (og/eller nukleær p53-akkumulasjon) kan man vurdere å utelate analyse for 1p19q
 - H3K27M-mutasjonsstatus for alle midtlinjegliomer

12 Metode og prosess

12.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (80) 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 (81) fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

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

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

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

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

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

12.2 Kunnskapsbasert prosess

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

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet 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 har hatt et særlig ansvar for patologi, radiolog for radiologi og genetiker for genetikk.

12.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (82) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft- Nasjonal Kreftstrategi 2013–2017 (83) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (84). 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. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet 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 Helsedirektoratet.

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

12.3.1 Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet

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

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

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

12.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for diffuse høygradige gliomer

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

12.4 Habilitet

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

12.5 Oppdatering av retningslinjene

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

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

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

Appendix 1

Kjemoterapi

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

1	Temozolomid konkomitant til strålebehandling	57
2	Temozolomid monoterapi	58
3	PCV-kur	59
4	CCNU (lomustin) monoterapi	61
5	Alternativ PCV-kur	62

1 Temozolomid konkomitant til strålebehandling

1.1 Indikasjon

Primærbehandling av glioblastom sammen med 3 eller 6 ukers strålebehandling.

Medikament	Dose	Varighet
Temozolomid kapsler	75 mg/m ² /dag	Fra første til siste dag av strålebehandling, inkludert lørdager, søndager og helligdager (maksimalt 49 dager)
• Peroral behandling en gang daglig. • Kapslene bør tas ca. 1 time før strålebehandling. • Kapslene bør tas ved omtrent samme tidspunkt hver dag (også i helgene). • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Kapslene skal svelges hele (må ikke åpnes eller tygges) med et glass vann. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal man ikke ta ny dose.		

1.2 Mest vanlige bivirkninger

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

1.3 Antiemetisk behandling

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

1.4 Pneumocystis jiroveci profylakse

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

1.5 Blodprøvekontroll

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

1.6 Dosejustering

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

2 Temozolomid monoterapi

2.1 Indikasjon

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

2.2 Kuropssett

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

2.3 Behandlingstid

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

Medikament	Dose
Temozolomid	(150*-) 200 mg/m ² /dag i 5 dager. Maksimal døgndose: 500 mg * Startdose for pasienter som tidligere har fått cytostatikabehandling. Vurderes økt til 200 mg/m ² /dag ved oppstart kur nr 2.
	• Peroral behandling en gang daglig. • Kapslene bør tas ved omtrent samme tidspunkt hver dag. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Kapslene skal svelges hele (må ikke åpnes eller tygges) med et glass vann. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal man ikke ta ny dose.
Oppstart ny kur dag 29	

2.4 Mest vanlige bivirkninger

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

2.5 Antiemetisk behandling

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

2.6 Pneumocystis jiroveci profylakse

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

2.7 Blodprøvekontroll

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

2.8 Dosejustering

Nøytrofile granulocytter	Trombocytter	Dosejustering/kurutsettelse
≥ 1.0	≥ 100	Ingen endring i dose
< 1.0	< 100	Utsett kur en uke
Dersom vedvarende cytopenier må man vurdere ytterligere utsettelse, doseredusering og seponering av videre kurer.		

3 PCV-kur

3.1 Indikasjon

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

3.2 Kuropssett

- Kurintervall:
 - Diffust gliom WHO grad II: 8 uker.
 - Diffust gliom WHO grad III og glioblastom: 6 uker.

- Kontroll/evaluering med MR etter 2 kurer.

3.3 Behandlingstid

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

Medikament	Dose	Kurdag
Vinkristin (Oncovin)	1.4 mg/m ² (maksimalt 2 mg ved hver infusjon)	8 og 29
Gis intravenøst over 10 minutter i 100 ml 0.9 % NaCl		
CCNU (lomustin)	110 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose	1
• Peroral behandling. • Finnes som kapsler á 10 og 40 mg. • Svelges hele. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Prokarbazin (Natulan)	60 mg/m ² fordelt på 2 daglige doser (morgen og kveld). Det totale antall kapsler kan beregnes slik: (60 x overflateareal i m ² x 14) ÷ 50, og avrundes til nærmeste hele tall.	8–21
• Peroral behandling. • Finnes som tabletter á 50 mg. • Dose morgen og kveld kan være ulik avhengig av kroppsoverflate, og man kan også variere dose fra dag til dag. En tommelfingerregel er at man heller skal runde ned enn opp dersom man er midt mellom to dosenivåer. • Svelges hele. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Oppstart ny kur dag 43 for gliom grad III (eller 57 hvis mye toksisitet) Oppstart ny kur dag 57 for gliom grad II		

3.4 Mest vanlige bivirkninger

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

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

3.5 Antiemetisk behandling

Ondansetron eller metoklopramid anbefales før lomustin og ellers ved behov.

3.6 Blodprøvekontroll

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

3.7 Dosejustering

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

4 CCNU (lomustin) monoterapi

4.1 Indikasjon

Recidivbehandling av diffuse gliomer grad II-IV.

4.2 Kuropssett

- Kurintervall 6–8 uker.

- Evaluering med MR etter 2 kurer.

4.3 Behandlingstid

- Ofte 4 kurer, blant annet avhengig av behandlingsrespons.

Medikament	Dose
CCNU (lomustin)	110 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose
• Peroral behandling. • Finnes som kapsler á 10 og 40 mg. • Svelges hele. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose. • Ved kumulativ dose over 1200 mg/m² skal man være oppmerksom på fare for lungefibrose og nyresvikt.	
Oppstart ny kur dag 43	

4.4 Bivirkninger

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

4.5 Antiemetisk behandling

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

4.6 Blodprøvekontroll

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

4.7 Dosejustering

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

5 Alternativ PCV-kur

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

Medikament	Dose	Kurdag
Vinkristin (Oncovin)	1.4 mg/m ² (maksimalt 2 mg ved hver infusjon)	1
Gis intravenøst over 10 minutter i 100 ml 0.9 % NaCl		
CCNU (lomustin)	100 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose	1
• Peroral behandling. • Finnes som kapsler á 10 og 40 mg. • Svelges hele. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Prokarbazin (Natulan)	100 mg/m ² fordelt på 2 daglige doser (morgen og kveld)	2–7
• Peroral behandling. • Finnes som tabletter á 50 mg. • Svelges hele. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Dexametason	4 mg x 4	Dag 1–2
	4 mg x 3	Dag 3–4
	2 mg x 4	Dag 5–6
	2 mg x 2	Dag 7–8
	1 mg x 2	Dag 9–10
• Peroral behandling. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Oppstart ny kur dag 43		

Appendix 2

Stråleappendix: Diffuse gliomer

1	Generelt	65
2	Forberedelse av strålebehandling	65
3	Totaldose og fraksjonering	66
4	Inntegning av risikoorganer (OAR)	66
5	Inntegning av målvolum	67
6	Doseplanlegging	68
7	Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering	68
8	Gjennomføring av behandlingen	69
9	Bivirkninger under og etter strålebehandling	69

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 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 gliomer med behandlingsindikasjon vil man oftest starte strålebehandling med samme tidsperspektiv som for høygradige gliomer, men siden veksthastigheten for lavgradige 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 ryggleie, 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 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 3–4 uker og/eller klinikken/biologien gir mistanke om progresjon. Alternativet er CT med intravenøs kontrast. Tilsvarende vil gjelde for lavgradige gliomer, men der er det ikke alltid pasienten nylig har vært operert. De mest aktuelle serier er T1-vektet serie uten kontrast, T1-vektet serie med kontrast, ordinær T2-vektet serie og FLAIR-serie, og disse bør helst være volumserier. Funksjonelle MR-serier (perfusjon, diffusjon og/eller MR-spektroskopi) og PET har per i dag ikke vist sikker tilleggsgevinst for målvolumdefinisjon.

3 Totaldose og fraksjonering

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

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

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

* 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](#)» (85).

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

Det henvises for øvrig til strålevernrapporten «Faglige**[anbefalinger for inntegning av risikoorganer i CNS](#)**» (86).

5 Inntegning av målvolum

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2012:09 (87), som følger ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) sine prinsipper og terminologi (88-91).

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

5.1 Gross Tumour Volume (GTV)

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

5.2 Clinical Target Volume (CTV)

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

Ved høygradige gliomer kommer de aller fleste residiver (80–90 %) innenfor en avstand på 20 mm til kontrastladende tumor/reseksjonskavitet. Selv i tilfeller med omfattende ødemsone 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 gliomer (mest utpreget ved primære glioblastomer) brukes som regel 20 mm margin fra GTV til CTV.

Ved tumores 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 ødemsone. 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 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, ødemsone og målvolumstørrelse.

CTV beskyreres 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 hjernehinner.

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 gliomer være aktuelt å redusere dosen til PTV til 54 Gy. Ved lavgradige gliomer med gunstige biologiske og kliniske parametre, kan det forsvares å redusere dosen til PTV til 50.4 Gy og i utvalgte tilfeller ned mot 45 Gy ved meget store målvolumer.

6 Doseplanlegging

Tidligere ble planlegging av strålebehandling gjort tredimensjonalt basert på CT (3D-CRT). Nyere teknikker som IMRT inkludert VMAT 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 ($D_{95} > 95\%$). Maksimumsdose 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 målvolume. Øvrige risikoorganer har lavere prioritet og prioriteringen vil være avhengig av diagnose, målvolume, 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 målvolume enn dose til risikoorgan. I slike situasjoner må behandlende lege på individuelt grunnlag gjøre prioriteringer og disse må diskuteres med pasienten, hvorefter beslutningen bør journalføres.

Det finnes så langt ingen data som tyder på at konkomitant temozolomid øker risikoen for stråleskade hos pasienter med høygradige 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 skilles 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 håravfall (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 målvolume; 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 flere år etter strålebehandling. Type og grad av seneffekter avhenger av lokalisasjon for strålebehandlingen, total stråledose og fraksjonering. Disse vil

være mest aktuelle for pasienter med relativt sett god prognose, for eksempel oligodendrogliom og grad II astrocytom.

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

Referanser

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

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

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

69. Blumenthal DT, Yalon M, Vainer GW, Lossos A, Yust S, Tzach L, et al. Pembrolizumab: first experience with recurrent primary central nervous system (CNS) tumors. *J Neurooncol* 2016;129(3):453-60.
70. Omuro A, Vlahovic G, Lim M, Sahebjam S, Baehring J, Cloughesy T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of CheckMate 143. *Neuro Oncol* 2018;20(5):674-86.
71. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OW, Cavenee WK, red. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4. rev. utg. Lyon: IARC Press; 2016. Tumours of the Central nervous system
72. Bello MJ, Alonso ME, Aminoso C, Anselmo NP, Arjona D, Gonzalez-Gomez P, et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res* 2004;554(1-2):23-32.
73. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013;81(17):1515-22.
74. Ichimura K, Narita Y, Hawkins CE. Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):789-808.
75. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4150-4.
76. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765-73.
77. Kleinschmidt-DeMasters BK, Mulcahy Levy JM. H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clin Neuropathol* 2018;37 (2018)(2):53-63.
78. Yoshimoto K, Hatae R, Sangatsuda Y, Suzuki SO, Hata N, Akagi Y, et al. Prevalence and clinicopathological features of H3.3 G34-mutant high-grade gliomas: a retrospective study of 411 consecutive glioma cases in a single institution. *Brain Tumor Pathol* 2017;34(3):103-12.
79. Puntotet J, Dangouloff-Ros V, Saffroy R, Pages M, Andreiulo F, Grill J, et al. Historadiological correlations in high-grade glioma with the histone 3.3 G34R mutation. *J Neuroradiol* 2018;45(5):316-22.
80. 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
81. 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>
82. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftomradet/id446845/>
83. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013–2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
84. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
85. Levernes S. Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi. Østerås: Statens strålevern; 2019. Teknisk dokument 14. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/88da27347c.pdf>
86. Marienhagen K, Djupvik LH, Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikoorganer i CNS. Østerås: Statens strålevern; 2020. Teknisk dokument 16. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/bff1f8f80c.pdf>
87. Levernes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi: definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012. StrålevernRapport 2012:9. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/publikasjon/straalevernrapport-2012-9-volum-og-doser-i-ekstern-straaleterapi.pdf>
88. 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).
89. 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).
90. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 2007;7(7).
91. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10(1).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hjernesvulster generelt

RAPPORT

IS-2935

Nasjonalt handlingsprogram med
retningslinjer for diagnostikk,
behandling og oppfølging av
hjernesvulster generelt

Utgitt xx/2020, 1. utgave
Bestillingsnummer IS-2935
ISBN 978-82-8081-621-4

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

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

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

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

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

Forord

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

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

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

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

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med hjernesvulst generelt er publisert **XX**.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	7
1 INNLEDNING	9
2 EPIDEMIOLOGI	11
2.1 Insidens og epidemiologi	12
3 FOREBYGGING	14
4 FORLØPSTIDER	16
4.1 Om Pakkeforløp for kreft	17
4.2 Forløpstider for hjernekreft	18
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	19
5.1 Symptomer	20
5.1.1 Fokale symptomer	20
5.1.2 Epileptiske anfall	20
5.1.3 Symptomer på forhøyet intrakranielt trykk	21
5.1.4 Generelle nevrologiske symptomer	21
5.2 Utredning	21
5.3 Kliniske undersøkelser	22
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser av svulster i sentralnervesystemet	22
5.4.1 Magnetresonansundersøkelse (MR-undersøkelse)	22
5.4.1.1 T2-vektede sekvenser	23
5.4.1.2 FLAIR	23
5.4.1.3 T1-vektede sekvenser	23
5.4.2 Diffusjonssekvenser	23
5.4.2.1 Avanserte MR-teknikker som brukes i svulstdiagnostikk	24
5.4.2.2 Ulemper og kontraindikasjoner ved MR	25
5.4.3 CT	25
5.4.4 Nukleærmedisinsk bildediagnostikk	26
5.4.5 Andre momenter ved bildediagnostikk	26
5.4.5.1 Bildeveiledet kirurgi	26
5.4.5.2 Postoperativ bildediagnostikk	26
5.4.5.3 Bildediagnostiske kontrollintervaller for hjernesvulstpasienter	26
5.5 Laboratorieprøver	27
5.6 Utredningsforløp	27
5.6.1 Henvisningsrutiner	27
5.6.2 Utredning	27
5.6.3 Vurdering i multidisiplinære team (MDT)	28
5.7 Stadieinndeling	28

6	GENETIKK/ ARVELIG HJERNEKREFT	30
7	BEHANDLING AV LOKALISERT SYKDOM OG KURATIV BEHANDLING	34
7.1	Kirurgi	35
7.1.1	Kirurgisk fjerning av hjernesvulst med kraniotomi	35
7.1.1.1	Nevronavigasjon	36
7.1.1.2	Avansert MR-metodikk	36
7.1.1.3	Våken kraniotomi	36
7.1.1.4	Nevrofysiologisk monitorering og kortikal stimulering	36
7.2	Strålebehandling	36
7.2.1	Fraksjonert konvensjonell strålebehandling	37
7.2.2	Stereotaktisk strålebehandling med en eller få høye doser	37
7.2.3	Interstitiell strålebehandling (brachyterapi)	37
7.2.4	Partikkelterapi	37
7.2.5	Bivirkninger under og etter strålebehandling	37
7.3	Medikamentell behandling	38
7.4	Supplerende behandling	38
7.4.1	Ernæring	38
7.4.2	Fysisk aktivitet	38
7.4.3	Psykososiale tiltak	38
7.4.4	Antiødembehandling	38
7.4.5	Annen medikamentell symptomrettet behandling	39
7.4.5.1	Epilepsi	39
7.4.5.2	Osteoporoseprofylakse	40
7.4.5.3	Venøs tromboembolisme	40
7.4.6	Ikke-medikamentelle symptomrettede tiltak	40
7.5	Organisering av behandling	41
8	OPPFØLGING OG KONTROLL ETTER AVSLUTTET PRIMÆRBEHANDLING	43
8.1	Kontroller	44
8.1.1	Hvem skal kontrollere pasienten	44
8.1.2	Hva skal kontrolleres	45
8.1.3	Supplerende undersøkelser	45
8.1.3.1	Radiologi	45
8.1.3.2	Kontroll av endokrin funksjon	46
8.1.3.3	Andre blodprøver	46
8.2	Fastlegens rolle	46
8.3	Seneffekter og senbivirkninger	46
8.3.1	Seneffekter	47
8.4	Rehabilitering	47
8.5	Førerkort	48
9	BEHANDLING AV RESIDIVERENDE/PROGREDIERENDE SYKDOM	50
9.1	Kirurgi	51
9.2	Strålebehandling	51
9.3	Medikamentell behandling	52
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)	52
9.5	Organisering av behandling	52
10	SJELDNE SVULSTER	53

11	PATOLOGI	55
11.1	WHO-klassifikasjonens 17 hovedgrupper	56
11.2	Gliomer	57
11.2.1	Diffuse astrocytære og oligodendrogiale svulster	57
11.2.1.1	Grad II diffuse astrocytomer	58
11.2.1.2	Grad III diffuse astrocytomer	58
11.2.1.3	Grad IV diffuse astrocytomer	59
11.2.1.4	Oligodendrogiale svulster grad II	59
11.2.1.5	Oligodendrogiale svulster grad III	60
11.2.1.6	Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert	60
11.2.2	Andre astrocytære svulster	60
11.2.3	Ependymale svulster	60
11.3	Meningeomer	61
11.4	Hypofyseadenomer	61
11.5	Molekylærpatologi og anbefalt molekylærpatologisk diagnostikk	61
11.5.1	Tap av kromosomarmene 1p og 19q (LOH 1p/19q)	62
11.5.2	ATRX	62
11.5.3	IDH1 og IDH2	62
11.5.4	MGMT	62
11.6	Histopatologisk diagnostikk	63
11.6.1	Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser for nevroepiteliale svulster	63
11.6.1.1	GFAP	63
11.6.1.2	Ki67	63
11.6.1.3	p53	63
11.6.1.4	IDH1	63
11.6.1.5	ATRX	64
11.6.1.6	H3 K27M	64
11.6.1.7	EMA	64
11.6.1.8	p65	64
11.6.2	Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser for meningeomer	64
11.6.2.1	EMA	64
11.6.2.2	Ki67	64
11.6.3	Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser ved hjernemetastaser	64
11.6.3.1	Cytokeratiner	64
11.6.3.2	TTF-1	65
11.6.3.3	Napsin A	65
11.6.3.4	AP-15	65
11.6.3.5	CDX2	65
11.6.3.6	S-100	65
11.6.3.7	MelanA	65
11.6.3.8	HMB-45	65
12	METODE OG PROSESS	67
12.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	68
12.2	Kunnskapsbasert prosess	68
12.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (MÅNED ÅR)	69
12.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet	70
12.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt	70
12.4	Habilitet	70
12.5	Oppdatering av retningslinjene	71
VEDLEGG		FEIL! BOKMERKE ER IKKE DEFINERT.
REFERANSER		72

Sammendrag av anbefalingene

- Alle pasienter hvor det er mistanke om høygradig hjernesvulst skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft»
- Alle pasienter med progredierende sentralnervøse nevrologiske utfall eller nyoppstått vedvarende hodepine/endret karakter av kjent hodepine uten kjent årsak, bør utredes med MR cerebrum med henblikk på tilgrunnliggende hjernesvulst
- Voksne pasienter med nyoppståtte epileptiske anfall bør utredes med MR cerebrum og EEG med henblikk på tilgrunnliggende hjernesvulst. Utredning bør også vurderes hos barn
- Ved fokal patologi på EEG eller fokal anfallsstart bør MR-kontroll i løpet av få måneder vurderes hvis første undersøkelse er normal
- Følgende pasientgrupper bør tas opp i MDT:
 - i. Utvalgte pasienter som planlegges operert (diskutere behandlingsstrategi / behov for kompletterende utredning)
 - ii. De fleste pasienter som nylig er biopsert eller operert for primær hjernesvulst (for gjennomgang av histologi og for å diskutere videre behandling og oppfølging)
 - iii. Pasienter med påvist eller mistenkt residiv hvor en ønsker tverrfaglig vurdering med tanke på aktuelle behandlingsalternativer
 - iv. Andre komplekse pasienter hvor flere spesialiteter er involvert i vurdering, behandling og oppfølging
- Anbefalt basis MR-protokoll/tumorprotokoll ved utredning av hjernesvulst

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

BEHANDLING

- Kirurgi er hovedbehandling for de fleste pasienter med hjernesvulst. Behov for og type tilleggshandling vurderes av MDT
- Operasjonstilgang og bruk av avanserte hjelpemidler vurderes individuelt avhengig av pasient og svulsttype. MR bør tas innen 72 timer postoperativt for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle komplikasjoner

- Anfallsforebyggende behandling (antiepileptika) bør startes hos alle pasienter som har hatt ett sikkert eller overveiende sannsynlig symptomatisk epileptisk anfall
- Ved bruk av kortikosteroider som antiødembehandling ved hjernesvulst bør laveste effektive dose brukes og det må fortløpende tas stilling til dose og behandlingens lengde
- Behandlende lege bør følge opp og om mulig forebygge bivirkninger av kortikosteroidbehandling over tid, der det er mulig
- Tromboseprofylakse bør vurderes individuelt hos immobiliserte pasienter med hjernesvulst
- Ikke-medikamentelle symptomrettede tiltak bør vurderes og igangsettes ved behov gjennom hele forløpet

REHABILITERING OG OPPFØLGING

- Pasienter med hjernesvulst bør gjennomgå en tverrfaglig vurdering med henblikk på behov for rehabiliterende behandling, spesielt tidlig i forløpet eller etter primæroperasjon
- Målet med oppfølging er vurdering av sykdomsstatus, symptomkontroll (inkludert epilepsi og nevrologiske utfall), rehabiliteringsbehov, gi informasjon, kjøreegnethet og diagnostisering av seneffekter etter sykdom og behandling
- Pasienter som ønsker det bør få et individualisert tilbud om spesialisert og/eller kommunal rehabiliterende behandling tilpasset sykdomsutvikling og særskilte behov hos pasient og pårørende
- Samarbeid med kommunal helsetjeneste bør etableres for alle pasienter som forventes å ha vedvarende eller økende funksjonstap
- Kjøreegnethet skal vurderes etter retningslinjer for førerkort (<https://helsedirektoratet.no/førerkort>) hos alle pasienter med hjernesvulst

PATOLOGI

- Svulster i sentralnervesystemet klassifiseres etter WHO's retningslinjer av 2016
- Immunhistokjemisk farging for IDH1R132H mutasjon gjøres på alle diffust infiltrerende gliomer.
 - i) Ved negativ immunhistokjemi gjøres utvidet molekulærgenetisk analyse på *IDH1* kodon 132 og *IDH2* kodon 172 ved MLPA og/eller sekvensering. Ved negativ MLPA bør det gjøres sekvensering for IDH.
 - ii) Ved glioblastomer hos pasienter eldre enn 54 år uten mistanke om tidligere lavgradig gliom, kan man vurdere å utelate utvidet molekulærgenetisk analyse ved negativ IDH immunhistokjemisk farging (da de fleste glioblastomer i denne aldersgruppen er IDH-wt)
- ATRX immunfarging gjøres på alle diffust infiltrerende gliomer
- LOH 1p/19q på alle pasienter med påvist IDH-mutasjon
 - i) I tilfeller med klassisk morfologi forenlig med anaplastisk astrocytom og tap av ATRX (og/eller nukleær p53-akkumulasjon) kan man vurdere å utelate analyse for 1p19q
- Molekulærpatologisk undersøkelse for *MGMT*-promotormetylering gjøres på alle glioblastomer og IDH-wt anaplastiske astrocytomer
- Immunfarging for *H3 K27M*-mutasjon anbefales på alle *IDH*-wt midtlinjegliomer
- Immunfarging for P65 gjøres på alle supratentorielle ependymomer for påvisning av *RELA*-fusjon

1 Innledning

Svulster i sentralnervesystemet er en meget heterogen gruppe neoplasier og dette gjenspeiles i klassifikasjonssystemet til Verdens helseorganisasjon (WHO). De har en egen klassifikasjon for svulster i sentralnervesystemet (1), samt at hypofysesvulstene er tatt inn i klassifiseringen av svulster i endokrine organer (2). De gjeldende klassifikasjonene er fra henholdsvis 2007 med oppdatering av 2016, og fra 2017. Siden den første utgaven av klassifikasjon for svulster i sentralnervesystemet kom i 1979 har mye skjedd; i andreutgaven av 1993 inkorporerte man immunhistokjemiske undersøkelser som grunnlag for diagnostikk, den tredje utgaven fra 2000 var vesentlig mer utfyllende enn de to første, mens den fjerde utgaven fra 2007 blant annet introduserte flere nye entiteter og inkluderte en oppdatering av graderingssystemet. 2016-revisjonen av den fjerde utgaven representerer et nytt paradigmeskifte ved at molekylære svulstkaraktistika introduseres som en viktigere del av basis for klassifikasjon. Dette har medført at spesielt gliomer og embryonale svulster nå klassifiseres vesentlig annerledes enn tidligere. Det er å forvente at molekylær kunnskap i enda større grad vil være viktig i fremtidige utgaver.

Totalt har WHO nå definert 17 hovedgrupper, hver med flere undergrupper, av svulster i sentralnervesystemet. Hjernemetastaser er tatt med som en egen gruppe, noe som ikke er unaturlig gitt at de representerer langt på vei de fleste tilfellene av svulst i sentralnervesystemet. De regnes imidlertid ikke med blant primære svulster i sentralnervesystemet og de skal heller ikke vektlegges i dette handlingsprogrammet. For omtale av hjernemetastaser vises det til de organspesifikke handlingsprogrammene (lungekreft, brystkreft, osv.).

Det har vært utfordrende å lage et handlingsprogram som skal omfatte undergrupper av svulster i sentralnervesystemet, og vi har også vurdert nøye hvilken struktur dette skulle ha. Vi har endt opp med et format der vi har 5 ulike handlingsprogrammer samlet under ett, og hvor dette ene er generelt om hjernesvulster og de fire andre er mer detaljerte om de mest hyppig forekommende svulsttypene. De sistnevnte fire omhandler høygradige diffuse gliomer, lavgradige diffuse gliomer, meningeomer og hypofyseadenomer. Denne inndelingen synes fornuftig i dag, men det kan godt være vi må vurdere å endre dette i fremtiden. For eksempel er skillet mellom lavgradige og høygradige gliomer i ferd med å utviskes og det er sannsynlig at disse svulstene senere vil omtales sammen i ett handlingsprogram {Brat, 2018 #87}.

2 Epidemiologi

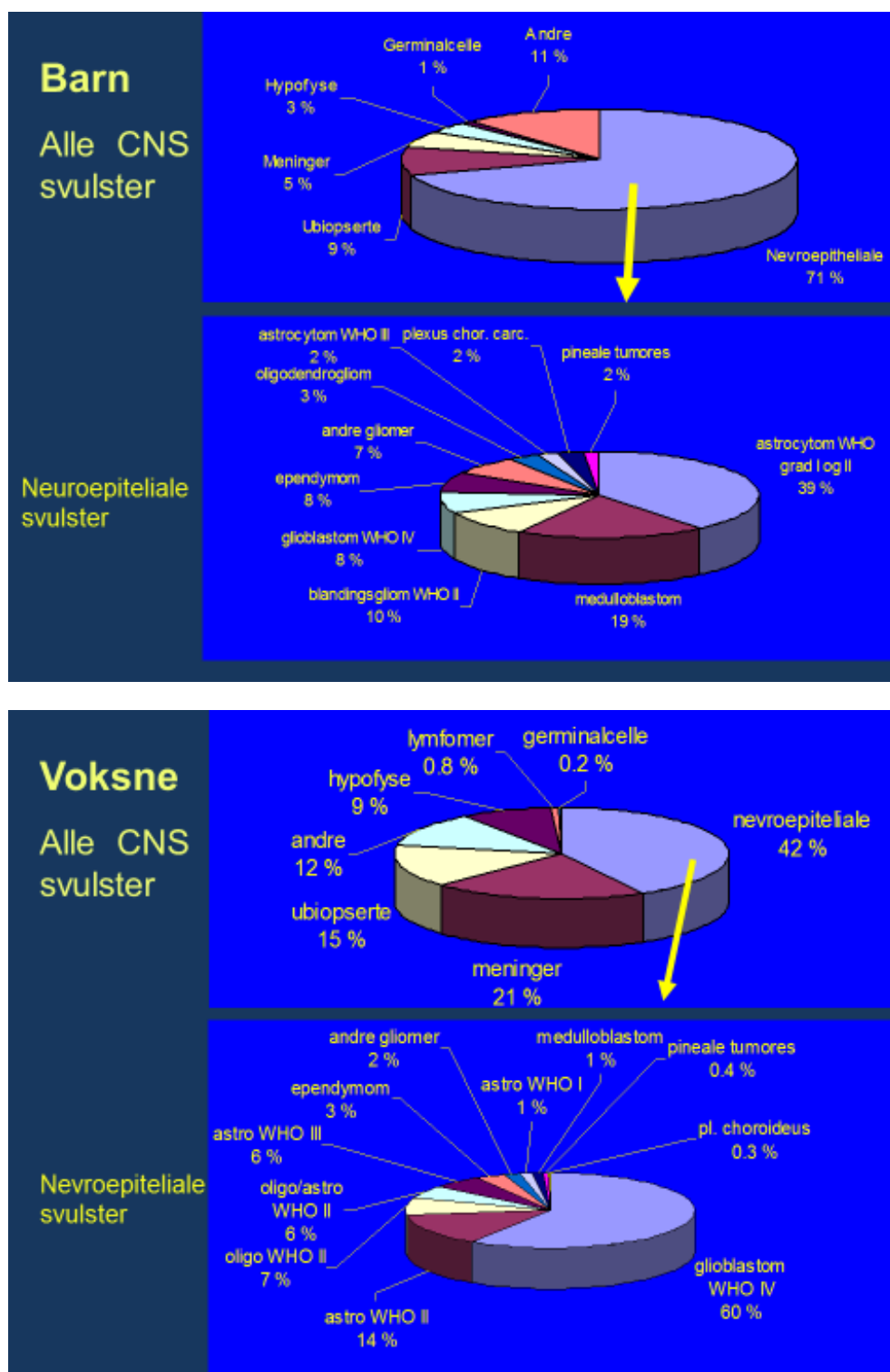
2.1 Insidens og epidemiologi

I Norge rammes om lag 1100 personer årlig av primær svulst i det sentrale nervesystem (CNS), ca. 1060 voksne og 40 barn (3). Tallmessig utgjør primære hjernesvulster om lag en tredjedel av all kreft i barnealder, men bare ca. 3 % av kreft hos voksne.

Primære CNS-svulster skilles prinsipielt fra hjernemetastaser, sistnevnte sees i denne sammenheng som sekundære hjernesvulster. Dette viser seg også i Kreftregisterets statistikk der hjernemetastaser telles sammen med krefttilfellene i organet hvor kreftsykdommen oppsto (f.eks. lunge, bryst, føflekk). Likevel er hjernemetastaser den vanligste typen svulst som finnes i hjernen. Ved hjernemetastaser er kreftsykdommens origo, i avtagende hyppighet, lungekreft (især småcellet lungecarcinom og adenocarcinom), brystkreft, føflekkreft, nyrekreft og tykktarmskreft. Metastase fra lungekreft utgjør 50 % av hjernemetastaser. Opptil 10 % av pasientene med hjernemetastaser har ingen kjent primærtumor. Hjernemetastaser vokser vanligvis som relativt velavgrensede svulster. Utsæd til subarachnoidalrommet kan gi opphav til diffus tumorvekst i leptomeningene (leptomeningeal carcinomatose). Epidurale metastaser, som kan forårsake medullær tverrsnittslesjon, kommer vanligvis fra brystkreft, lungekreft, prostatakreft, lymfekreft, benmargskreft eller nyrekreft.

Ved opptelling av primære svulster i CNS telles både godartede og ondartede svulster. Inkludert er også svulster i ryggmarg, hypofyse, corpus pineale, ductus craniopharyngealis og den intrakraniale del av hjernenervene. Histologisk fordeling for barn og voksne er angitt i [figur 2.1](#).

Insidensen av svulster i CNS ligger i dag på 24,2/100 000 personer pr år. Aldersjustert tall (verdensbefolkningen) er på 17,4/100 000 personer pr år og dette tallet har økt mer enn 3 ganger siden 1970-tallet. Økningen er sannsynligvis hovedsakelig betinget av bedret diagnostikk og registrering, samt økende alder i befolkningen. På landsbasis er om lag 5 000 pasienter i live mer enn 5 år etter at de har blitt behandlet for CNS-svulst.



Figur 2.1 Histologisk fordeling av hjernesvulster hos barn og voksne

De norske tallene gjengitt over er ikke helt oppdaterte og gjenspeiler ikke at insidensen av meningeomer har økt de siste årene, sannsynligvis som følge av økt bruk av MR caput. I siste rapport fra CBTRUS (Central brain tumor registry of the United States) er meningeomer den klart hyppigste hjernesvulsttypen med sine 37 % (4).

3 Forebygging

Det foreligger en rekke studier av mulige miljørelaterte risikofaktorer ved primær hjernesvulst, som for eksempel sigaretttrøyking, premorbide sykdommer som for eksempel autoimmun sykdom, enkelte typer medikamenter, bruk av mobiltelefon, og så videre. Det vises i sin helhet til et oversiktsarbeide med fylldige referanser (5), der man har konkludert med at det ikke sikkert er vist kausal sammenheng mellom de fleste av miljøfaktorene og hjernesvulst. Det man imidlertid har fastslått, er at tidligere gjennomgått bestråling av hjernen disponerer for senere utvikling av enkelte typer hjernesvulster. Dette gjelder også for andre typer ioniserende stråling. En veldig liten andel av pasientene med hjernesvulst har predisponerende genetiske tilstander. Eksempler på dette er nevrofibromatose 1 og 2, Li-Fraumeni syndrom, von Recklinghausens sykdom og von Hippel-Lindaus syndrom. Se kapittel 7 for detaljer.

Det følger av ovenstående at det er lite som kan forebygges. Imidlertid bør man unngå å utsette mennesker for unødvendig ioniserende stråling. Dette innebærer også å være grundig med indikasjonsstilling for radiologiske undersøkelser basert på ioniserende stråling, for eksempel røntgenbilder og CT-undersøkelser.

4 Forløpstider

I 2015 ble «Pakkeforløp for hjernekreft» innført i helsetjenesten, sammen med øvrige pakkeforløp for kreft. Pakkeforløp for hjernekreft ble sist revidert 2020. Det bemerkes at man i «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)» bare inkluderer høygradige hjernesvulster, samt pasienter hvor man har mistanke om diffust lavgradig gliom inntil man radiologisk eller ved hjelp av vevsprøve har utelukket høygradig hjernesvulst. Det betyr at pasienter med hypofyseadenomer og de fleste meningeomer ikke skal inkluderes i dette pakkeforløpet. Dersom man er i tvil om pasienten kan ha et høygradig gliom skal pasienten inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» og heller tas ut dersom man avkrefter mistanken om høygradig gliom. For pasienter med hjernemetastaser er det pakkeforløpet for morsvulstens organ, «[Diagnostisk pakkeforløp for pasienter med uspesifikke symptomer på alvorlig sykdom som kan være kreft](#)», «[Pakkeforløp for metastaser med ukjent utgangspunkt](#)», eller «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)» som er aktuelle. Hvilket pakkeforløp som velges vil til enhver tid være avhengig av hvor mye og hvilken diagnostisk informasjon man har. Det følger av dette at en del pasienter vil måtte flyttes mellom pakkeforløp.

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 (6) § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester (7). Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling.

4.2 Forløpstider for hjernekreft

I «Pakkeforløp for hjernekreft» er det fastsatt 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

- Alle pasienter hvor det er mistanke om høygradig hjernesvulst skal henvises til «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)»

5 Diagnostikk og utredning

Fastlegene er sentrale for pasienter med hjernesvulst. De har en viktig rolle i primær-diagnostikk, både med å avkrefte mistanke om hjernesvulst og utrede og eventuelt påvise hjernesvulst hos andre. Kriterier for henvisning til «Pakkeforløp for hjernekreft» bør brukes. Helsedirektoratet har i samarbeid med en arbeidsgruppe av fastleger, utarbeidet et dokument som beskriver [fastlegenes rolle ved kreft](#). Alder, symptomatologi, progresjon av symptomer, i hvilket tidsaspekt eventuelle tegn på forhøyet intrakranielt trykk oppstår, og eventuelt kjent kreftsykdom er sentrale momenter i fastlegens vurdering av om hjernesvulst må mistenkes.

5.1 Symptomer

Symptomatologien ved hjernesvulst er heterogen, avhengig av svulstens lokalisasjon og histologi, og symptomutviklingen er ofte en indikator på svulstens veksthastighet. Symptomene kan dels skyldes direkte svulstinfiltrasjon og svulstvekst, dels ødem rundt svulsten. Blødning i en hjernesvulst kan gi akutt oppstående, slaglignende klinikk, men symptomene er ellers vanligvis progredierende over tid.

Symptomene kan klassifiseres i hovedgruppene:

- Fokale symptomer
- Epileptiske anfall
- Symptomer på økt intrakranielt trykk
- Generelle nevrologiske symptomer

5.1.1 Fokale symptomer

Symptomatiske hjernesvulster gir i de fleste tilfeller fokalnevrologiske symptomer som indikerer svulstens lokalisasjon. Det kan blant annet dreie seg om motoriske, sensoriske eller kognitive utfallssymptomer, hjernenerveaffeksjon, parietale symptomer og redusert visus, alene eller i ulike kombinasjoner. Kognitive symptomer er ikke alltid klinisk åpenbare og blir sannsynligvis ofte undererkjent dersom man ikke gjør spesifikk testing (8). Symptomutviklingen er avhengig av svulstens veksthastighet og eventuell ødemutvikling. Ved høygradige svulster og metastaser er klinikken oftest subakutt og noen ganger akutt. Ved langsomtvoksende svulster som for eksempel meningeom kan symptomene progrediere over lengre tid, av og til flere år. Hypofyseadenomer og andre svulster i hypofyseregionen kan gi endokrine symptomer, i form av under- eller overproduksjon av endokrine hormoner.

5.1.2 Epileptiske anfall

Lokalisasjonsrelaterte epileptiske anfall er et hyppig symptom ved hjernesvulster (9). Prevalensen varierer mellom ulike hjernesvulsttyper og er høyest ved langsomtvoksende svulster. Prevalensen av epileptiske anfall er rapportert til å være 90–100 % ved dysembryoplastisk nevroepitelial tumor (DNET) og gangliogliom, 60–85 % ved gliom av WHO grad II og 30–60 % ved glioblastom (10;11). Epileptiske anfall er ofte det initiale symptomet på hjernesvulst, spesielt ved lavgradige gliomer, men hos 20 % av gliompasientene debutterer anfallene senere i forløpet. Svulster med frontal eller temporal lokalisasjon regnes som mest epileptogene.

Voksne pasienter med nyoppståtte epileptiske anfall bør alltid utredes med henblikk på til grunnliggende hjernesvulst, og særlig ved mistanke om fokal anfallsdebut (9;10). I sjeldne tilfeller kan epileptiske anfall debutere før radiologiske funn forenlig med hjernesvulst. Ved normal MR, men vedvarende mistanke om fokal strukturell patologi, bør man vurdere kontrollundersøkelse med MR etter noen måneder.

De fleste epileptogene svulster affiserer cortex, men indirekte kortikal affeksjon som følge av øket trykk kan også gi epileptiske anfall. Patofysiologien ved svulstepilepsi er sammensatt og ennå bare delvis kartlagt, men både tumorale og peritumorale forhold antas å være av betydning. Anfallene utgår fra den fokale lesjonen og semiologien ved anfallsstart kan derfor avspeile svulstens lokalisasjon. Anfallene kan være både uten og med påvirkning av bevissthet, og kan sekundærgeneraliseres, spesielt initialt. Anfallshyppigheten gjennom sykdomsforløpet er varierende, fra kun ett anfall på diagnosetidspunkt til behandlingsrefraktær epilepsi. Både svulstreseksjon og onkologisk behandling kan føre til bedret anfallssituasjon, men noen pasienter har en oftest forbigående anfallsforverring under strålebehandling.

Anfallssøking eller endring av anfallskarakter kan forutgå radiologisk påvisbart recidiv, og terskelen for bildediagnostikk bør være lav ved endret anfallskontroll/-situasjon hos en pasient med hjernesvulst (10).

5.1.3 Symptomer på forhøyet intrakranielt trykk

Forhøyet intrakranielt trykk skyldes masseeffekt av svulsten, ødem og/eller hydrocefalusutvikling. De klassiske symptomene hos voksne er gradvis utvikling av hodepine som ofte er verst om morgenen, kvalme og oppkast, og etter hvert hernieringssymptomer som påvirket bevissthet, pupilleforandringer og forandret respirasjon (12). Hos mindre barn kan man ved økt intrakranielt trykk se økt hodeomkrets på grunn av ekspansjon av kraniet.

5.1.4 Generelle nevrologiske symptomer

Pasienter med hjernesvulst rapporterer ikke sjelden symptomer uten åpenbar sammenheng med svulstens beliggenhet eller ødem, som irritabilitet, fatigue, personlighetsendringer og uspesifikk hodepine. Infiltrativ vekst som ikke sees radiologisk, endrede trykkforhold, drag på meninger eller andre smertegivende strukturer, og kompromittert drenering av cerebrospinalvæske med påfølgende hydrocephalus, er mekanismer som kan ligge under slike symptomer.

5.2 Utredning

Spesialisthelsetjenestens utredning ved mistanke om hjernesvulst er klinisk nevrologisk undersøkelse, generell somatisk undersøkelse og magnetresonansundersøkelse (MR-undersøkelse) av hjernen. MR-undersøkelse av hjernen er den foretrukne bildemodaliteten ved mistanke om hjernesvulst (se punkt 5.4). Man må i enkelte kliniske situasjoner og ved enkelte svulsttyper også gjøre undersøkelser av ryggmargen (oftest MR), spinalvæsken (cytologi og tumormarkører), blodprøver (tumormarkører for systemisk kreftsykdom, hormonnivåer, med mer) og andre tilleggsundersøkelser. Ved metastasemistanke er tilleggsundersøkelser med tanke på eventuell primærsvulst utenfor nervesystemet indisert. Vurdering av øyelege kan være relevant der svulst eller planlagt behandling kan påvirke synsbanene. For utredningsforløp, se punkt 5.6.

5.3 Kliniske undersøkelser

Pasienter hvor man mistenker hjernesvulst skal gjennomgå vanlig somatisk undersøkelse med spesielt fokus på nevrologisk undersøkelse. Man ser etter fokalnevrologiske utfall inkludert kognitive problemer og tegn på forhøyet intrakranielt trykk. Hos barn er måling av hodeomkrets også viktig.

5.4 Bildediagnostiske undersøkelser av svulster i sentralnervesystemet

Ved klinisk mistanke om hjernesvulst er det sterk indikasjon for rask bildediagnostisk utredning. For korrekt prioritering og valg av protokoll må henvisningen til bildediagnostikk inneholde mistanken om hjernesvulst og relevante opplysninger om symptomer, nevrologiske funn og hastighet av symptomutviklingen. Den viktigste bildemetoden er magnetisk resonans bildedanning (MR) og MR skal gjennomføres på alle pasienter hvor man mistenker hjernesvulst (såfremt det ikke foreligger kontraindikasjoner). Formålet med undersøkelsen er å bekrefte eller avkrefte svulstmistanken. Påvises svulst skal beskrivelsen gi informasjon om lokalisasjon, utbredelse og utseende samt differensialdiagnostiske vurderinger om tumortype. Ved kontroller skal undersøkelsen gi opplysninger om restsvulst etter kirurgi og effekt av kjemoterapi og strålebehandling. Det er svært viktig at man i henvisningen til MR opplyser når tumorrettet intervensjon sist ble gitt og hvilken tidligere bildeserie man ønsker at bildene skal sammenlignes med. Eventuell steroidbruk bør også presiseres i henvisningen, inkludert medikament og dose. Radiolog må sørge for å sammenligne med relevant(e) tidligere undersøkelser.

5.4.1 Magnetresonansundersøkelse (MR-undersøkelse)

MR er den klart viktigste bildemetoden både i primærutredning av og ved kontroller av hjernesvulster. Tilgangen til MR-undersøkelser i Norge er god sammenliknet med de fleste andre land. Pasienter med mistanke om hjernesvulst skal være en høyt prioritert gruppe som skal ha rask tilgang på MR-diagnostikk. En MR-undersøkelse består nesten alltid av flere MR-sekvenser som framstiller vevet på ulike måter, disse sekvensene blir gjerne tatt i forskjellige bildeplan (13-17). Ved norske sykehus er det MR-utstyr fra ulike produsenter og med varierende alder, kvalitet og tekniske muligheter. Det er derfor ofte nødvendig med lokale tilpasninger av undersøkelsesprotokollene og ofte er det for kontrollformål klokt å ta bilder på samme maskin for best mulig å kunne sammenligne undersøkelser med hverandre (18).

Anbefalt basis MR-protokoll (13-18)

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

5.4.1.1 T2-vektede sekvenser

På T2-vektede sekvenser vil cerebrospinalvæsken være lys, mens hvit hjernesubstans vil være litt mørkere enn grå substans. Siden nesten all patologi i hjernen som tumor, infarkt og inflammasjon medfører økt mengde vann i vevet, vil patologi som en hovedregel lyse opp, altså ha høyt signal, på T2-bilder. Den mest brukte T2-sekvensen i hjernen heter turbo (eller fast) spin ekko (TSE-T2). En tumorprotokoll vil nesten alltid inkludere en T2-sekvens i transversalplan.

5.4.1.2 FLAIR

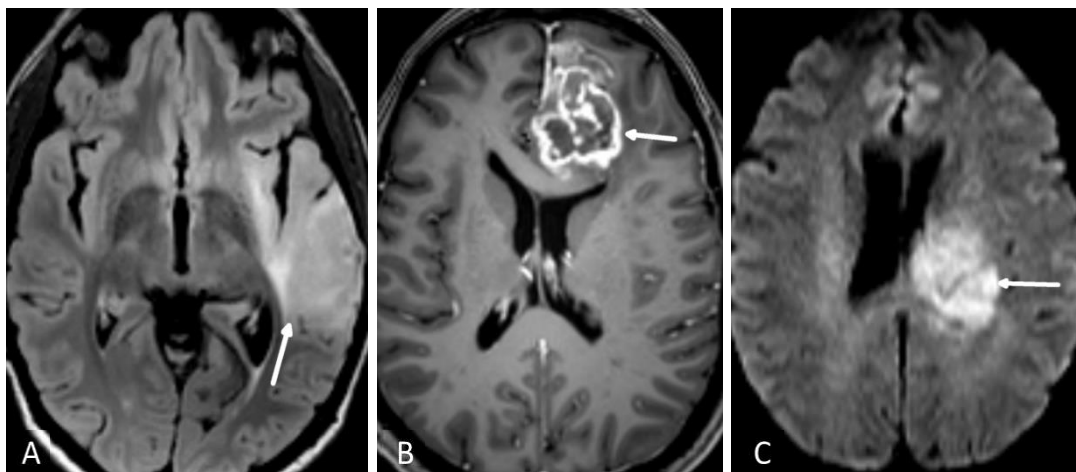
FLAIR er en MR-teknikk hvor man har eliminert det lyse signalet fra cerebrospinalvæsken i en T2-vektet bildesekvens. Man kan tro at når signalet i cerebrospinalvæsken undertrykkes blir også vann i for eksempel en tumor svart. Det er imidlertid forskjell på MR-egenskapene til såkalt fritt vann (som i cerebrospinalvæske) og såkalt bundet vann som interagerer med blant annet makromolekyler i cellemembraner (som i en tumor). FLAIR-sekvensen er laget slik at det bare er det frie vannet som undertrykkes, mens bundet vann i patologiske lesjoner fortsatt lyser opp. En hjernetumorprotokoll vil alltid inneholde en FLAIR-sekvens, enten i koronal- eller i transversalplan. Det er også blitt vanlig å ta FLAIR-bildene som et 3D-volum som kan rekonstrueres i valgfrie bildeplan. Særlig på lavgradige, diffust infiltrerende svulster er FLAIR den mest sensitive bildesekvensen.

5.4.1.3 T1-vektede sekvenser

På T1-vektede MR-bilder av hjernen er cerebrospinalvæsken svart, fett i benmarg og underhud er lyst, mens hvit hjernesubstans er lysere enn grå substans. De mest brukte MR-kontrastmidler er gadolinium-chelater som gis intravenøst. Vev som tar opp kontrastmidlet får høyere signal på kontrastforsterkede T1-bilder. MR-kontrastmidler krysser ikke en intakt blod-hjerne barriere. Høygradig maligne hjernesvulster (WHO grad III-IV), metastaser og meningeomer vil som regel lade opp kontrast, mens lavgradige nevroepiteliale svulster (WHO grad I-II) ofte ikke har kontrastopptak. Det er dog ingen absolutt sammenheng mellom kontrastopptak og graden av aggressivitet i svulsten. Alle tumorprotokoller inneholder T1-sekvenser før og etter intravenøs kontrast, enten som bildeopptak i transversal- og koronalplan, eller som et 3D-volumopptak som rekonstrueres i valgfrie bildeplan. Det sistnevnte er nå det vanligste. Det er et viktig poeng at ikke alt som lyser opp på T1-bilder er kontrastopptak, også for eksempel blod og fett har høyt T1-signal. For å unngå feiltolkning av dette inneholder derfor standard bildeprotokoll også en T1-serie før kontrastinjeksjon. Det finnes også mulighet for å ta såkalte fettsupprimerte T1-serier, på slike serier kan man skille fett fra kontrastladende vev.

5.4.2 Diffusjonssekvenser

Bildekontrasten på diffusjonsbilder avhenger av vannmolekylens mobilitet i vevet. Mobiliteten til vannmolekylene er høy i rommet mellom cellene, men lav inne i cellene. Hjernesvulster med høy celletetthet som lymfomer og medulloblastomer, har lav diffusjon. Også i gliomer er det en sammenheng mellom celletetthet og diffusjon; svulster av høyere grad (WHO grad III og IV) har høyere celletetthet og dermed lavere diffusjon enn gliomer med lavere malignitetsgrad. Diffusjonsvektede bilder er også nyttige for å skille mellom områder med nekrose og abscesser.



Figur 5.1 FLAIR-bilde til venstre viser diffust infiltrerende lavgradig gliom (pil). I midten sees et T1-vektet bilde som viser uregelmessig kontrastoppladning i glioblastom (pil). Til høyre et diffusjonsvektet bilde som viser redusert diffusjon (lyst signal) i høygradig hjernesvulst som tegn på høy celletetthet (pil).

5.4.2.1 Avanserte MR-teknikker som brukes i svulstdiagnostikk

Av og til oppnår man ikke tilstrekkelig diagnostisk avklaring med en MR-basisprotokoll som beskrevet over. I primærutredningen vil det ofte være differensialdiagnostiske avveininger hvorvidt et bildefunn faktisk representerer neoplastisk vev, eller om funnet indikerer andre patologiske prosesser som for eksempel infeksjon, inflammasjon eller sirkulasjonsforstyrrelser. Eksempler på vanskelige bildediagnostiske problemstillinger ved oppfølging av pasienter med hjernesvulst, er differensiering mellom sykdomsprogresjon og strålenekrose, samt vurdering av om det kan foreligge malign transformasjon ved lavgradige gliomer. I slike tilfeller kan det være nødvendig å benytte mer avanserte MR-metoder for å oppnå en sikrere diagnose (19;20). Dette er metoder som er tilgjengelige på alle universitetssykehus og på noen av de andre større sykehusene.

5.4.2.1.1 Diffusjon tensor imaging (DTI)

DTI er en videreutvikling av diffusjonsteknikken hvor man ser på retningsbestemt vannbevegelse i hjernevevet. Siden vannmolekylene beveger seg lettere langs nervecellenes aksoner i hvitsubstansen enn på tvers, kan retningen av aksonbanene kartlegges. Dette er en metode som i svulstdiagnostikken særlig blir brukt for å kartlegge forløpet av viktige baner som pyramidebanene eller synsbanene før kirurgiske inngrep.

5.4.2.1.2 MR-perfusjon

Ved å gi en rask intravenøs injeksjon med kontrastmiddel og deretter følge kontrastens passasje gjennom kapillærsirkulasjonen i hjernen, kan man ved MR-perfusjon få informasjon om variabler som blodvolum og blodperfusjon i hjernevev og tumor. Høygradig maligne svulster har typisk mange og store tumorkar og har derfor høyere blodvolum og perfusjon enn lavgradige svulster. MR-perfusjon kan videre differensiere svulster fra andre tilstander, for eksempel vil strålenekrose oftest ha lavt blodvolum og lav blodperfusjon (14).

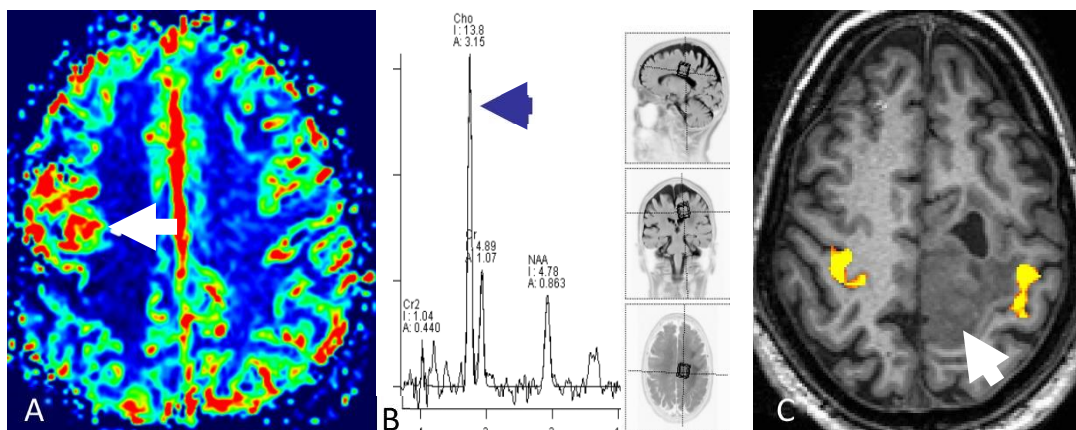
5.4.2.1.3 MR-spektroskopi (MRS)

MRS gir informasjon om biokjemiske forhold i hjerneparenchymet. Hydrogenkjerner har litt ulike MR-egenskaper avhengig av hvilket molekyl de er bundet til. Ved MRS brukes disse små forskjellene til å lage et spekter hvor toppene representerer ulike metabolitter og størrelsen på

toppene indikerer konsentrasjonen i vevet. Ved en rekke tilstander endres vevets biokjemi; i maligne svulster øker for eksempel mengden av metabolitten cholin (14). Diagnostisk benyttes metoden særlig til å differensiere mellom ulike hjernesvulster og for å skille mellom neoplasi og annen type patologi.

5.4.2.1.4 BOLD fMRI

BOLD fMRI er en MR-metode som benyttes til kartlegging av hjerneaktivitet. I klinisk sammenheng benyttes BOLD fMRI særlig til å kartlegge viktige kortikale områder før kirurgisk behandling av hjernesvulster. Metoden har dessuten fått svært stor betydning i nevrovitenskapen for å øke forståelsen av hjernens funksjoner.



Figur 5.2 Bildet til venstre viser undersøkelse med MR-perfusjon hvor man ser høyt blodvolum i malign hjernesvulst (pil). I midten MR-spektroskopi av hjernemetastase som viser høy mengde av metabolitten cholin (pil). Til høyre fMRI som viser kortikal aktivering (gulrød farge) ved fingerbevegelser i motorisk område nær et lavgradig gliom (pil).

5.4.2.2 Ulemper og kontraindikasjoner ved MR

MR-undersøkelser tar tid, en hjerneundersøkelse varer typisk 20–40 minutter. For små barn er dette et problem og undersøkelse i narkose er ofte nødvendig. Dessverre kan ikke alle pasienter undersøkes med MR. Både drag fra magnetfeltet og varmeutvikling fra radiofrekvenspulsene kan skape farlige situasjoner hos pasienter med pacemaker, visse typer ventrikuloperitoneale/-atriale shunter, nervestimulatore, hjernestimulatore, medikamentpumper, eldre aneurismeklips og magnetiske fremmedlegemer. Ofte vil MR være kontraindisert hos pasienter med slike fremmedlegemer i kroppen, men enkelte kan undersøkes hvis man tar spesielle forholdsregler. Produsenter av implantater har som regel spesifikke krav til hvordan en eventuell MR-undersøkelse skal utføres. Det er nødvendig å konferere med radiolog før man henviser slike pasienter til MR.

5.4.3 CT

CT er ved de fleste sykehus en lett tilgjengelig bildemetode. De aller fleste CT-maskiner er nå av multidetektor type (MDCT) som kan ta volumopptak ved at bordet som pasienten ligger på beveger seg gjennom maskinen mens røntgenrøret roterer kontinuerlig. For hver rotasjon av røntgenrøret tas mange snitt og bildeopptaket kan derfor gå svært raskt, et volumopptak av hodet vil typisk ta omtrent 10 sekunder. En ulempe med CT er at bløtdelskontrasten i hjerne og ryggmarg er dårligere enn på MR, og det medfører at det er vanskeligere å se svulster på CT. Særlig diffust infiltrerende hjernesvulster, svulster som ikke tar opp intravenøs kontrast og svulster i bakre skallekropp kan overses på CT. Undersøkelsen er derfor ikke egnet som

primærundersøkelse ved klinisk mistanke om svulst. Unntaket er akutte tilfeller som nyoppståtte epileptiske anfall eller kliniske tegn på høyt intrakranielt trykk, hvor CT kan avklare om det er blødning eller andre forhold som krever akutt intervensjon. CT-undersøkelser gir strålebelastning som man må ta hensyn til, særlig hos unge pasienter og pasienter som har behov for gjentatte kontroller (se kapittel 3). CT er derfor lite egnet til kontrollundersøkelser hos hjernesvulstpasienter og brukes i praksis bare når det foreligger kontraindikasjoner for MR. En CT caput vil typisk gi en stråledose på 2.0 mSv. Til sammenlikning er gjennomsnittlig bakgrunnsstråling i Norge 3–4 mSv/år.

5.4.4 Nukleærmedisinsk bildediagnostikk

Positronemisjonstomografi (PET) har i mange land blitt benyttet som en supplerende bilde-metode ved hjernesvulster (21). Mest brukt er aminosyrebaserte tracere som 11C-methionin (MET) og 18F-fluoro-ethyl-thyrosin (FET). Dette er tracere som tas opp både i gliomer og i metastaser, men i liten grad i normalt hjernevev. Metoden har særlig vært benyttet for å skille tumorresidiv fra stråleinduserte forandringer. Aminosyrebaserte tracere har hittil ikke vært brukt rutinemessig i Norge. I vårt land har PET-diagnostikk til nå vært basert på glukose-traceren 18F-FDG. På grunn av høyt glukoseopptak i normalt hjernevev er denne traceren mindre egnet til diagnostikk av intrakranielle svulster.

5.4.5 Andre momenter ved bildediagnostikk

5.4.5.1 Bildeveiledet kirurgi

Bildeveiledning kan øke presisjonen ved tumorkirurgi. Hvilke metoder som benyttes er i stor grad avhengig av tradisjoner og hvilket bildeutstyr som er tilgjengelig på de ulike sykehus. Noen har tilgang til intraoperativ MR, mens andre gjør intraoperativ ultralyd hvor ultralyd-bildene fusjoneres sammen med preoperative MR-bilder. For minimal invasiv kirurgi gjennom små borehull i skallebenet i forbindelse med biopsitaking, brukes gjerne en stereotaktisk teknikk hvor en rigid ramme med siktepunkter festes til pasientens hode. Før det kirurgiske inngrepet gjøres en CT- eller MR-undersøkelse av pasienten med rammen påmontert. Ved å måle avstander fra siktepunktene på rammen til det aktuelle området i hjernen, får man koordinater som benyttes til presis og skånsom biopsiering.

5.4.5.2 Postoperativ bildediagnostikk

Etter kirurgisk reseksjon av hjernesvulst bør det utføres en kontrollundersøkelse med MR for å kartlegge grad av tumorreseksjon, samt vurdere eventuell forekomst av komplikasjoner som infarkter og hematomer. Denne undersøkelsen gir også et grunnlag for kontroll av respons på eventuell radiokjemoterapi og for planlegging av postoperativ stråleterapi (ved planlagt stråle-behandling bør MR tas med tette snitt / som 3D-serie). Undersøkelsen skal utføres senest 72 timer etter kirurgi fordi man etter dette får reaktive, postoperative forandringer i hjernevevet som gjør vurderingen av bildene vanskelig (22). Bildeprotokollen bør inneholde samme sekvenser som primærutredningen.

5.4.5.3 Bildediagnostiske kontrollintervaller for hjernesvulstpasienter

Intervallene mellom hver MR-kontroll vil variere avhengig av klinikk og tumortype. Mange hjernesvulster vokser langsomt og for å kunne oppdage tumorvekst kan det være nødvendig å studere tumorområdet med flere påfølgende MR-undersøkelser. Det er derfor viktig at pasientene kontrolleres på samme institusjon og med samme bildeprotokoll hver gang. På denne måten sikrer man at alle bildeundersøkelser og sammenliknbare bildesekvenser er

tilgjengelig for radiologen som gransker bildene. Det er også viktig at kliniker på rekvisisjonen for MR opplyser om eventuell steroidbruk (inkludert dose), samt siste tidspunkt for tumorrettet intervensjon og hva denne intervensjonen var. I forskningssammenheng vil behandlingsrespons og endringer i størrelsen av høygradige hjernesvulster bli vurdert etter MacDonald-kriteriene eller Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-kriteriene (22;23). MacDonald-kriteriene multipliserer maksimal diameter av kontrastoppladende svulster i to perpendikulære retninger på samme transversalsnitt. Hvis det er flere lesjoner summeres verdiene av disse produktene. Komplett respons defineres som fravær av kontrastoppladende tumorvev, mens partiell respons er $> 50\%$ reduksjon i tumordiameterprodukt. MacDonald-kriteriene har flere begrensninger, blant annet er de gyldig bare for kontrastoppladende svulster. Ved behandling med radiokjemoterapi er det ikke uvanlig at kontrastopptak oppstår som en behandlingseffekt (såkalt pseudoprogresjon) uten at det er reell neoplastisk progresjon, mens noen typer kjemoterapi kan føre til at kontrastopptak forsvinner uten at det er endring i svulstens volum (såkalt pseudoresponse) (24-26). Ved bruk av MacDonald-kriteriene vil slike forhold gi misvisende resultater. Derfor har man tatt i bruk og i flere runder videreutviklet et noe mer presist vurderingssystem, RANO-kriteriene. Disse er ikke veldig ulike MacDonald-kriteriene; hovedforskjellen er at man tar med ikke-kontrastladende forandringer i vurderingen av neoplastisk status. Dette systemet bøter på noen av svakhetene ved MacDonald-kriteriene, men kan ikke til fulle eliminere de biologiske usikkerhetene man har rundt vurdering av pseudoprogresjon versus reell neoplastisk progresjon. For vurdering av klinisk status, som inngår i både MacDonald- og RANO-kriteriene, har man utviklet et verktøy kalt neurologic assessment in neuro-oncology eller NANO-skalaen (27).

5.5 Laboratorieprøver

Laboratorieprøver har en relativt liten plass i utredningen av hjernesvulster. Standard pre- og postoperative blodprøver med tanke på det kirurgiske inngrepet er selvsagt viktig. Hormonell status er relevant ved mistanke om hypofyseadenom, men også for pasienter hvor man etter behandling kan få endret hormonbalanse (se 8.1.3.2).

5.6 Utredningsforløp

5.6.1 Henvisningsrutiner

Pasienter med mistanke om høygradig primær hjernesvulst skal henvises til «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)». Ved mistanke om, eller påvist annen hjernesvulst enn høygradig, vil det avhengig av klinikk oftest være naturlig med elektiv henvisning til nærmeste nevrokirurgiske, nevrologiske eller endokrinologiske avdeling. Ved mistanke om hjernemetastaser vil det avhengig av klinikk være naturlig med innleggelse i organrelevant sykehusavdeling eller nevrologisk avdeling. Vi viser til nasjonale veiledere for kreftpakkeforløp for utfyllende informasjon (se kapittel 4).

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

5.6.2 Utredning

Klinisk mistanke om hjernesvulst bør føre til relevant bildediagnostikk, se punkt 5.4. Hastegrad og nivå på utredning avhenger av symptomatologi og hva slags svulsttype man mistenker at pasienten kan ha. Ved førstegangs krampeanfall eller rask utvikling av nevrologiske

symptomer/trykksymptomer blir de fleste pasienter akutt innlagt i sykehus og bildediagnostikk foretatt der.

5.6.3 Vurdering i multidisciplinære team (MDT)

De fleste pasienter med primære hjernesvulster har nytte av og kan vurderes av et multidisciplinært team (MDT). Dette MDT består ofte av nevrokirurg, nevroonkolog, nevreradiolog, nevrolog, nevropatolog og nevroonkologisk koordinator. Også andre spesialiteter som oftalmolog og endokrinolog kan være del av MDT. Avhengig av kompleksitet kan det være aktuelt å ta opp pasientene en eller flere ganger i sykdomsforløpet. Multidisciplinære team bør finnes ved alle universitetssykehus og man anbefaler ha ukentlige møter.

Følgende pasientgrupper bør tas opp i MDT:

- Utvalgte pasienter som planlegges operert (diskutere behandlingsstrategi / behov for kompletterende utredning)
- De fleste pasienter som nylig er biopsert eller operert for primær hjernesvulst (for gjennomgang av histologi og for å diskutere videre behandling og oppfølging)
- Pasienter med påvist eller mistenkt residiv hvor en ønsker tverrfaglig vurdering med tanke på aktuelle behandlingsalternativer
- Andre pasienter med komplekse problemstillinger hvor flere spesialiteter er involvert i vurdering, behandling og oppfølging

5.7 Stadieinndeling

Stadieinndeling i tradisjonell forstand er ikke relevant for de fleste grupper hjernesvulster. Dette skyldes at den klare majoritet av hjernesvulster ikke gir fjernspredning til andre organer (1). Det presiseres at stadieinndeling må skilles fra gradering av svulsten, det siste er meget aktuelt også for hjernesvulster (1).

ANBEFALINGER

- Alle pasienter hvor det er mistanke om høygradig hjernesvulst skal henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft»
- Alle pasienter med progredierende sentralnervøse nevrologiske utfall eller nyoppstått vedvarende hodepine/endret karakter av kjent hodepine uten kjent årsak, bør utredes med MR cerebrum med henblikk på tilgrunnliggende hjernesvulst
- Voksne pasienter med nyoppståtte epileptiske anfall bør utredes med MR cerebrum og EEG med henblikk på tilgrunnliggende hjernesvulst. Utredning bør også vurderes hos barn
- Ved fokal patologi på EEG eller fokal anfallsstart bør MR-kontroll i løpet av få måneder vurderes hvis første undersøkelse er normal
- Følgende pasientgrupper bør tas opp i MDT:
 - Utvalgte pasienter som planlegges operert (diskutere behandlingsstrategi / behov for kompletterende utredning)
 - De fleste pasienter som nylig er biopsert eller operert for primær hjernesvulst (for gjennomgang av histologi og for å diskutere videre behandling og oppfølging)

- Pasienter med påvist eller mistenkt residiv hvor en ønsker tverrfaglig vurdering med tanke på aktuelle behandlingsalternativer
 - Andre komplekse pasienter hvor flere spesialiteter er involvert i vurdering, behandling og oppfølging
- Anbefalt basis MR-protokoll/tumorprotokoll ved utredning av hjernesvulst:

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

6 Genetikk/ arvelig hjernekreft

Opphopning av svulster i sentralnervesystemet i en familie kan skyldes tilfeldigheter, kjente genetiske faktorer eller hittil ukjente genetiske faktorer. Flere tilfeller i en og samme familie er vist i 2,6 % av pasientene med svulster i sentralnervesystemet (28;29). Bare hos en liten andel av familier med flere tilfeller av svulster i sentralnervesystemet vil man finne arvelig genfeil i kjente tumorsuppressor-gener.

Det er funnet potensielt arvelige kimcellemutasjoner hos 8,2 % av barn med svulster i sentralnervesystemet. Under halvparten hadde familiehistorie som tydet på arvelig risiko (30).

Alle kimbanemutasjoner som gir forhøyet risiko for svulster i sentralnervesystemet gir samtidig en betydelig høyere risiko for andre kreftformer. Derfor kan arvelig årsak til svulster i sentralnervesystemet like gjerne mistenkes ved opphopning av flere ulike kreftformer i familien eller hos pasienten, som ved flere tilfeller av svulster i sentralnervesystemet. Ved arvelig kreft er det mest vanlig med autosomal dominant arvegang, men alle med kimbanemutasjon i familien trenger ikke å bli syke.

Henvisning av pasient med svulst i sentralnervesystemet til regional medisinsk genetisk avdeling bør vurderes dersom

- det er minst en førstegrads slektning i en familie med svulst i sentralnervesystemet
- det er opphopning av krefttilfeller blant yngre voksne og barn i familien som kan knyttes til Li-Fraumeni syndrom eller Lynch syndrom, som for eksempel tidlig tarmkreft, tidlig brystkreft, sarkomer eller andre kreftformer
- pasienten har hatt annen type kreft før 60 år
- pasienten også har medfødte misdannelser, dysmorphe trekk og/eller utviklingsforstyrrelser
- genetiske analyser ved utredning av sykdom påviser sykdomsgivende mutasjoner som gir høy risiko for senere sykdom hos pasienten og/eller familiemedlemmer
- et barn har svulst i sentralnervesystemet

Arvelige syndromer med økt risiko for svulster i sentralnervesystemet

- Nevrofibromatose type 1 (*NF1*)
 - Astrocytom, gliom, malign perifer nerveskjedetumor, nevrofibrom, optikusgliom, schwannom
- Nevrofibromatose type 2 (*NF2*)
 - Astrocytom, ependymom, gliom, meningeom, nevrofibrom, schwannom
- Von Hippel-Lindau syndrom (*VHL*)
 - Hemangioblastom, paragangliom
- Li-Fraumeni syndrom (*TP53*)
 - Astrocytom, choroid plexus carcinom, glioblastom, gliom, medulloblastom
- Familiær adenomatøs polypose (*APC*)
 - Medulloblastom
- Lynch syndrom/arvelig tykktarm- og livmorkreft (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*)
 - Glioblastom, gliom
- Konstitusjonelt mismatch repair-deficiency syndrom (CMMR-D) (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*)

- Gangliogliom, glioblastom, gliom, medulloblastom, neuroblastom, primitiv neuroektodermal tumor
- Gorlin syndrom (*PTCH1, SUFU, PTCH2*)
 - Medulloblastom, meningeom
- Tuberøs sklerose (*TSC1, TSC2*)
 - Astrocytom, gliom
- Cowden syndrom (*PTEN*)
 - Lhermitte-Duclos, meningeom
- Andre

Gentesting ved utredning av arvelig risiko for svulst i sentralnervesystemet

Genfeil i mange ulike gener er knyttet til økt risiko for svulst i sentralnervesystemet. Ved genetisk utredning vil det derfor være hensiktsmessig å tilby pasienten (evt familiemedlemmer) gentest av et større genpanel som inkluderer de genene som er knyttet til arvelig økt risiko for svulster i sentralnervesystemet.

Det er vanskelig å lage presise kriterier som dekker alle situasjoner der genetisk utredning kan være aktuelt. Dersom behandler eller pasient har ønske om genetisk utredning, kan pasient med svulst i sentralnervesystemet henvises til medisinsk genetisk avdeling som kan vurdere om det er grunnlag for gentesting.

Bioteknologiloven gir sterke føringer for genetisk testing av friske familiemedlemmer, og spesielt barn under 16 år. Dette kan bare skje i forbindelse med genetisk veiledning, og resultatet av testene skal kunne ha kliniske og terapeutiske konsekvenser.

Oppfølging/kontrollopplegg

Dersom det påvises genfeil vil kontrollopplegg tilpasses det aktuelle arvelig kreft syndrom. Om oppfølging tilbys vedrørende risiko for svulst i sentralnervesystemet, vil avhenge av hvilken genfeil som er påvist.

Aktuelle lenker:

Nevrofibromatose 1:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/
Nevrofibromatose 2:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/
Li-Fraumeni syndrom:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/
Von Hippel-Lindau syndrom:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/
Familiær adenomatøs polypose:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/
Lynch syndrom og CMMR-D:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/
Gorlin syndrom:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/
Tuberøs sklerose:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/
Cowden syndrom:	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220/

European Reference Network (ERN) Genturis (Genetic tumour risk syndromes):

<https://www.genturis.eu/l=eng/Clinical-practice-guidelines.html>

Norsk portal for genetiske analyser: <http://www.genetikkportalen.no/default.asp>

Her finnes oppdaterte opplysninger om tilbud om genetiske analyser i Norge, samt rekvisisjonsskjema.

Orphanet: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>

Her finnes i økende grad kortfattede beskrivelser av ulike tilstander, samt analysetilbud andre steder i verden. Portalen er også søkbar på gennavn og den er sponset av EU.

GeneTests/GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

Her finnes også omfattende kliniske/genetiske oversikter. Siden er sponset av NIH, USA, og er derfor preget av amerikanske forhold som kan være noe ulike europeiske.

7 Behandling av lokalisert sykdom og kurativ behandling

7.1 Kirurgi

Kirurgi er primærbehandling ved de fleste intrakranielle svulster. Den kirurgiske behandlingen vil i stor grad ta sikte på å fjerne hele svulsten. Der hvor dette ikke er mulig, forsøker man å fjerne så mye som er forenlig med et godt funksjonelt resultat.

Målet med kirurgi er å:

1. skaffe vev til histologisk diagnose (biopsi)
2. forsøke å fjerne tilstrekkelig, men samtidig ikke for mye av tumor (reseksjon), slik at pasienten bevarer hjernefunksjon med reduksjon av symptomer og masseeffekt
3. fjerne svulsten i sin helhet (ekstirpasjon) der det er mulig

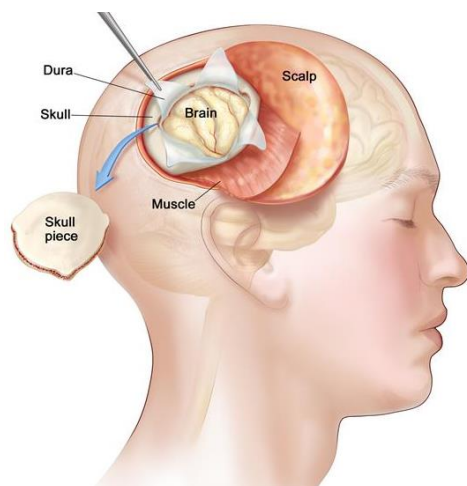
Ulike operasjonsmetoder:

- Fjerning av hjernesvulst gjennom hodeskallen (kraniotomi, se under)
- Fjerning av hypofysesvulst gjennom nesen (transssphenoidalt, se «Handlingsprogram for hypofyseadenomer»)

7.1.1 Kirurgisk fjerning av hjernesvulst med kraniotomi

Fjerning av svulst med kraniotomi gjøres ved svulster i hjerne og hjernehinner. Ved kraniotomi åpnes skallen ved at det sages ut en bit av skallebenet. Det videre kirurgiske inngrepet avhenger av svulsttype og beliggenhet. Siktemålet er å fjerne så mye av svulstvevet som mulig.

Pasientens hode fikseres i trepunkts klave for å unngå bevegelser under inngrepet. Det gis antibiotika forebyggende for å forhindre infeksjon, og trykksenkende behandling (glukokortikoider og Mannitol®) som reduserer hjerneødem, ved inngrepets begynnelse. Pasienten ligger enten i rygg-, mage- eller sideleie (park bench-leie). Det lages et buet hudsnitt, og vevet skyves vekk slik at hodeskallen avdekkes. Det sages ut en benlapp, en bit av hodeskallen. Den ytterste hjernehinnen, senehinnen/dura mater, åpnes. Svulsten identifiseres og det tas vevsprøver for å typebestemme svulsten (frysesnitt og histologisk undersøkelse). Alt synlig svulstvev fjernes under mikroskopet. Blødninger stanses før operasjonsfeltet skylles rent. Avslutningsvis festes benlappen med metallklemmer, og vevslagene lukkes lagvis.



Bruk av ulike hjelpemidler før og under operasjon gjør det mulig å gjennomføre så fullstendig fjerning som mulig, med godt funksjonelt resultat.

7.1.1.1 Nevronavigasjon

Ett eksempel er nevronavigasjon, som kan brukes til å planlegge tilgangen ved et inngrep mest mulig hensiktsmessig og til å lokalisere svulster og andre sykkelige og normale strukturer som ligger slik til at de ikke er synlig på hjernens overflate. Hensikten er ikke bare å finne disse svulstene lettere, men også å definere svulstens grenser bedre, slik at man oftere oppnår total fjerning av svulsten. Bilder til navigasjonssystemene kan tas før operasjon (MR, CT) og under operasjon (MR, ultralyd).

7.1.1.2 Avansert MR-metodikk

Nye avanserte MR-metoder (se punkt 5.4) kan brukes til å kartlegge viktige funksjonelle områder og anatomiske strukturer i henholdsvis grå og hvit substans i hjernen, samt deres beliggenhet i forhold til hjernesvulster. Disse metodene er tatt i rutinemessig bruk ved reseksjon av hjernesvulster, hvor informasjonen fra disse undersøkelsene blir benyttet preoperativt til planlegging av operasjonen og intraoperativt til navigasjon under inngrepet.

7.1.1.3 Våken kraniotomi

Et annet eksempel for å få godt funksjonelt resultat er våken kraniotomi. Våken kraniotomi er operasjoner som utføres i våken tilstand når svulster ligger i eller nær funksjonelle områder (for eksempel motorikk eller språk) for å bevare funksjonen mest mulig.

7.1.1.4 Nevrofysiologisk monitorering og kortikal stimulering

Bruk av nevrofysiologisk monitorering og kortikal stimulering for å monitorere viktige kroppslige funksjoner under operasjon kan være gunstig for å unngå skader.

Ved en del svulsttyper, for eksempel meningeom, er pasientens prognose avhengig av så total svulstfjerning som mulig (31). I slike tilfeller gjøres derfor ny MR-undersøkelse umiddelbart etter operasjonen, for å vurdere om hele svulsten er fjernet og for å vurdere om det er behov for ny operasjon. Glukokortikoider gis i noen dager etter operasjonen, og trappes gradvis ned. MR-kontroll tas helst første døgn (< 48 timer) etter operasjon, senest 72 timer postoperativt (22). Bandasje fjernes vanligvis etter noen få dager. Metallklemmer og sting fjernes etter cirka 10 dager. Pasienten mobiliseres raskt etter kirurgi og utskrives normalt til lokalsykehus 2–3 dager etter operasjon.

7.2 Strålebehandling

Det finnes flere forskjellige strålebehandlingsteknikker som beskrives nedenfor. Målet med all strålebehandling er å gi høyest mulig/adekvat dose til tumor samtidig som normalvevet spares så godt det lar seg gjøre. Samtidig vet man for enkelte svulsttyper at det å øke dosene utover et visst nivå ikke gir bedret overlevelse (32). Fordi strålebehandling kan påvirke sårtilheling, bør den tidligst starte 2–3 uker etter operasjon (eventuelt noe tidligere hvis pasienten bare er biopsert). Forutsatt tilfredsstillende allmenntilstand kan strålebehandling som regel gis poliklinisk.

Det vises ellers til stråleappendix i de diagnosespesifikke handlingsprogrammene:

- Appendix_Strålebehandling_Gliomer
- Appendix_Strålebehandling_Hypofyseadenomer

- Appendix_Strålebehandling_Meningeomer

7.2.1 Fraksjonert konvensjonell strålebehandling

Fraksjonert konvensjonell strålebehandling er den mest brukte type strålebehandling. Behandlingen gis fraksjonert, det vil si delt opp i mange mindre enkeltdoser (en fraksjon hver dag mandag til fredag). Behandlingen strekker seg som regel over 2–7 uker. Ekstern strålebehandling planlegges CT-basert; som 3D-konformal behandling, som IMRT/VMAT-behandling eller som stereotaktisk behandling (i henhold til ICRU 62 utgitt av International Commission on Radiation Units and Measurements (33)).

7.2.2 Stereotaktisk strålebehandling med en eller få høye doser

Stereotaktisk strålebehandling er tradisjonelt sett en form for strålebehandling hvor den totale stråledosen gis enten som en behandling (såkalt «strålekirurgi», SRS) eller som noen få behandlinger. Forutsetningen er at svulsten er meget velavgrenset, slik at stråledosen i hovedsak kan begrenses til selve svulsten. Mens man ved Haukeland sykehus i Bergen gir SRS med gammakniv/strålekniv, gis det ved flere kreftavdelinger lineærakseleratorbasert SRS.

7.2.3 Interstitiell strålebehandling (brachyterapi)

Denne behandlingen baserer seg på implantasjon av radioaktive kilder, noe som muliggjør leveringen av veldig høye doser til tumor / tumorseng. Denne type behandling er i praksis ikke i bruk ved primære hjernesvulster.

7.2.4 Partikkelterapi

Hos mange barn med intrakranielle svulster og hos noen utvalgte tilfeller hos yngre voksne kan partikkelterapi (proton- eller karbonionterapi) være indisert (34;35). Partikkelterapi er en ved utvalgte indikasjoner mer skånsom form for strålebehandling som sparer normalvev i større grad. Dette gjør behandlingsformen spesielt tiltrekkende hos barn med mange tiårs forventet overlevelse. Partikkelterapi er per i dag ikke tilgjengelig i Norge, men det er vedtatt at det skal bygges to sentra (i Oslo og i Bergen) og disse er planlagt å stå ferdig i 2023 (35). Pasienter hvor slik behandling er indisert, må foreløpig henvises til utlandet via protonbroen som er opprettet. Slik henvisning skjer via onkolog ved stråleenheten ved nærmeste universitetssykehus.

7.2.5 Bivirkninger under og etter strålebehandling

Bivirkninger av strålebehandling er avhengig av bestrålt område (lokalisasjon og volum) samt fraksjons- og totaldose. Generelt skilles det mellom akutte strålereaksjoner og seneffekter etter strålebehandling.

De mest vanlige akutte strålereaksjoner er håravfall (ikke alltid forbigående, avhengig av dose), hudrødme og svie i stråleområdet og eventuelt sekretorisk otitt. Det er heller ikke uvanlig at man kan få et strålereaktivt ødem som kan gi trykksymptomer som hodepine, kvalme (behandles med antiemetika ved behov), oppkast og forverring av nevrologiske utfall. Dette behandles med steroider og er oftest forbigående. Trøtthet og økt søvnbehov, som oftest et stykke ut i behandlingsperioden, er heller ikke uvanlig. Benmargspåvirkning er mer sjelden og sees nesten utelukkende når strålebehandlingen gis sammen med kjemoterapi og/eller i de få tilfeller hvor hele sentralnervesystemet strålebehandles og man sekundært får mye benmarg i strålefeltet. De akutte bivirkninger er oftest forbigående.

Seneffekter inntreffer flere år etter strålebehandling og kan følgelig sees hos langtidsoverlevende. Graden av seneffekter varierer fra mild til alvorlig og kan arte seg på ulike måter, deriblant kognitiv svikt, sosiale problemer, økt tretthet, manglende tiltaksevne, hypofysesvikt, nevrogen hørselstap og sekundære svulster. Strålenekrose, leukoencefalopati og vaskulære forandringer er blant de patogenetiske mekanismene.

7.3 Medikamentell behandling

Kjemoterapi kan, avhengig av diagnose inkludert histologi, malignitetsgrad og alder, være indisert enten som eneste behandling (i primærsituasjonen eller ved residiv) eller som tilleggsbehandling til kirurgi og/eller strålebehandling. I forbindelse med strålebehandling kan kjemoterapi gis enten før (neoadjuvant), under (konkomitant) og / eller etter avsluttet strålebehandling (adjuvant). Vedrørende de forskjellige behandlingsopplegg henvises til de respektive kjemoterapiavsnitt for de forskjellige diagnosene. Ved noen typer hypofysesvulster er også antihormonell behandling en opsjon.

7.4 Supplerende behandling

Symptomrettet behandling ved hjernesvulst skiller seg noe fra andre krefttyper og evidensen er variabel (36;37). En nyttig inndeling er

- Antiødembehandling
- Annen medikamentell behandling av symptomer forårsaket av grunnsykdommen og/eller av behandlingen
- Ikke-medikamentelle symptomrettede tiltak

7.4.1 Ernæring

Det vises til punkt 9.4.

7.4.2 Fysisk aktivitet

Det vises til punkt 9.4.

7.4.3 Psykososiale tiltak

Det vises til punkt 9.4.

7.4.4 Antiødembehandling

Steroider er en meget sentral del av antiødembehandlingen for pasienter med hjernesvulst (38). De reduserer det vasogene peritumorale ødemet rundt hjernesvulster. Ødem er en klinisk problemstilling spesielt ved rasktvoksende svulster som høygradige gliomer og metastaser. Ødemkomponenten er vanligvis mer beskjeden ved svulster med langsom vekst, inntil de eventuelt når en størrelse som gir trykk på normale strukturer og dermed en trykkøkende effekt.

Den symptomatiske effekten av steroidbehandling inntreffer innen 24–48 timer og kan være markert dersom pasientens symptomer skyldes en ødemkomponent og ikke infiltrerende tumorvekst. I fall det siste er effekten av steroider vanligvis mer beskjeden. Mekanismen for den ødemdempende effekten er kun delvis kjent, men sannsynligvis normaliseres kapillær permeabilitet i og rundt tumor.

Det er ingen sikker evidens for å foretrekke et kortikosteroid fremfor et annet, men i Norge brukes hovedsakelig medikamentene dexametason og metylprednisolon.

Laveste effektive dose skal brukes. For dexametason er døgndosering vanligvis 4–16 mg, med doser ut fra pasientens kliniske symptomer med nevrologiske utfall og tegn til økt intrakranielt trykk. Man bør ikke behandle ut fra bildediagnostikk alene, dog med mindre det er fare for herniering. Kortikosteroidbehandling er særlig aktuelt i postoperativ fase og ellers dersom pasienten har trykksymptomet. Steroidbehandling har en rekke bivirkninger som kan oppstå etter både kortere og lengre tids bruk, men bruk i under tre uker gir oftest relativt beskjedne og reversible bivirkninger. Steroiddose og nedtrappingsplan må vurderes fortløpende under behandlingen. Man bør vurdere protonpumpehemmer som ulcusprofylakse ved steroidbruk. Gode retningslinjer for bruk av steroider finnes i Norsk elektronisk legehåndbok og i NEL Nevrologi.

<http://nevro.legehandboka.no/handboken/diverse/behandlingsopplegg/medikamenter/steroidbehandling-ved-hjernesvulst/>

7.4.5 Annen medikamentell symptomrettet behandling

7.4.5.1 Epilepsi

Epilepsi er et vanlig symptom ved hjernesvulst og det er mange aktuelle publikasjoner omhandler temaet (9;39-42). I henhold til internasjonale anbefalinger bør antiepileptisk medikasjon (AED) oppstartes hos alle pasienter med hjernesvulst hvor det har vært et sannsynlig eller sikkert epileptisk anfall. AED skal ikke startes dersom ikke pasienten har hatt epileptiske anfall, med mindre det foreligger særlig grunn til det (43). Man anbefaler heller ikke AED som pre- eller postoperativ profylakse hos pasienter som ikke har hatt anfall (44).

Valg av AED bør gjøres ut fra en samlet vurdering av pasientens alder og komorbiditet, bivirkningsprofil, interaksjonsfare, eventuelt behov for raske terapeutiske serumnivåer og egnet administrasjonsform (45). Eldre AED med enzyminhiberende eller enzyminduserende egenskaper kan påvirke metabolismen av dexametason og noen typer kjemoterapeutiske midler, men det foreligger ikke sikre data om interaksjonsproblematikk med temozolomid. Eldre AED kan også gi hematologisk påvirkning. Nyere AED gir generelt mindre sedasjon, sannsynligvis færre hematologiske bivirkninger og mindre interaksjonsproblematikk enn eldre AED, men kan ha psykiske bivirkninger. Det foreligger ikke evidens som tilsier at ett AED skal foretrekkes fremfor et annet, men internasjonal konsensus er å velge nyere AED som lamotrigin, levetiracetam og andre fremfor eldre medikamenter (45). Valproat er også anbefalt, men her må man være spesielt oppmerksom på risikoen for hematologiske effekter ved samtidig bruk av kjemoterapi.

Pasienter som behandles med AED skal følges med regelmessige målinger av medikamentfastende serumspeil og generelle blodprøver (se Felleskatalogen under hvert enkelt medikament)

Seponering av AED kan være en aktuell problemstilling hos pasienter med meningeom eller lavgradig gliom med anfallsfrihet over tid (46). Det foreligger ingen generelle retningslinjer for dette ved hjernesvulst. Stillingtagen til seponering er avhengig av individuell risiko for residivanfall, funn ved andre undersøkelser, spesielt MR og EEG, sosiale konsekvenser av residivanfall og pasientens eget ønske. Ved svulster hvor progresjon er forventet i løpet av

relativt kort tid vil seponering oftest ikke være aktuelt. I henhold til nye førerkortforskrifter kan nedtrapping eller seponering av AED ha konsekvenser i form av karenstid for bilkjøring.

7.4.5.2 Osteoporoseprofylakse

Steroidbehandling over tid er ofte assosiert med osteoporose og påfølgende fare for frakturer, spesielt hos fallutsatte pasienter. Dette er en doseavhengig bivirkning. Pasienter med etablert osteoporose eller annen risiko for osteoporose er spesielt utsatt, og bruk av AED kan også disponere for osteoporoseutvikling. Alle pasienter hvor man antar behov for lengre tids bruk av steroider og forventet overlevelse som gjør denne problemstillingen relevant, bør derfor ha supplement av kalsium og vitamin D i henhold til nasjonale retningslinjer for osteoporoseprofylakse (<https://www.legemiddelhandboka.no/T17.2/Osteoporose>).

7.4.5.3 Venøs tromboembolisme

Pasienter med hjernesvulst kan være spesielt utsatt for venøs tromboembolisme (VTE) (47-49). Spesielt hos pasienter med høygradig gliom er risikoen signifikant økt, kumulativ 12-måneders risiko for VTE er 30 %. Også pasienter med andre typer hjernesvulster kan være utsatt for VTE, særlig peri- og postoperativt og / eller ved immobilisering. Postoperativt bør man følge vanlige rutiner for tromboseprofylakse etter nevrokirurgiske inngrep.

Nytten av tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin senere i forløpet er ikke avklart i studier, men bør vurderes individuelt ut fra risikoprofil for VTE, annen relevant sykdom og komorbiditet, grad og varighet av immobilisering, samt pasientens livskvalitet og leveutsikter. Det foreligger ikke anbefalinger om rutinemessig bruk av tromboseprofylakse til alle pasienter. Ikke-medikamentelle tiltak må alltid vurderes hos risikopasienter, se punkt 7.4.6.

Ved høygradig gliom og manifest VTE anbefales lavmolekylært heparin fremfor warfarin, da risikoen for interaksjoner med andre medikamenter er mindre, og en rekke studier har vist at den terapeutiske effekten hos kreftpasienter er bedre ved bruk av lavmolekylært heparin enn warfarin. Det foreligger ikke data som sammenligner direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK) og lavmolekylært heparin ved VTE og gliom (50). Data fra den generelle kreftpopulasjonen tilsier at effekten antagelig er sammenlignbar og blødningsrisikoen antagelig ikke svært forskjellig ved DOAK-bruk, men lavmolekylært heparin anbefales fortsatt (51)). Ved compliance-problematikk kan DOAK vurderes. DOAK metaboliseres via CYP3A4 systemet. Dexametason er en enzyminduktor. Risikoen for interaksjoner kan derfor være et argument mot DOAK, men den kliniske betydningen av dette er ikke studert.

7.4.6 Ikke-medikamentelle symptomrettede tiltak

Behov for denne typen tiltak vil ofte inngå som en del av kartlegging av rehabiliteringsbehovet. Imidlertid vil sykdomsprogresjon med utvikling av nye nevrologiske symptomer, så vel som annen interkurrent sykdom, oftest medføre at nye eller endrede tiltak blir nødvendige. Det bør derfor være en kontinuerlig evaluering av behov for symptomrettede tiltak gjennom hele sykdomsforløpet, både av spesialisthelsetjeneste og kommunehelsetjeneste, i samarbeid med pasient og pårørende.

Eksempler på ikke-medikamentelle symptomrettede tiltak er

- fysikalsk behandling for å opprettholde funksjon og muskulatur
- ganghjelpemidler og andre hjelpemidler i hjemmet i samarbeid med ergoterapeut
- støttestrømper som tromboseprofylakse
- psykologoppfølging av pasient og familie

- tilrettelagt ernæring og ernæringstilskudd
- synshjelpemidler
- behandling av obstipasjon eller urininkontinens
- veiledning og støttesamtaler med sosionom

7.5 Organisering av behandling

Fastlege/primærlege har ansvar for pasienten 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 antiødembehandling, antiepileptika og tromboseprofylakse. Ved symptomatisk epilepsi legges en plan for medisinerings videre i forløpet. Kjøreegnethet skal vurderes hos alle pasienter i henhold til førerkortforskriftene. Tilsyn 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. Lokal (nevrologisk) avdeling vil også ha ansvar for oppfølging av mange pasienter, dels alene og dels i samarbeid med kreftavdeling eller nevrokirurgisk avdeling. Ved sykehus uten nevrologisk avdeling vil ansvaret for hjernesvulstpasienter ofte ligge i indremedisinsk avdeling.

Det ledd i behandlingsskjeden som til enhver tid har ansvar for pasienten, har også løpende ansvar for informasjon og dialog med pasienten. 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 nevrologisk avdeling eller annen relevant avdeling når nødvendig utredning og vurdering er foretatt, eventuelt inkludert vurdering i multidisiplinært team. Beslutningen tas i samråd med pasient og helst pårørende.

ANBEFALINGER

- Kirurgi er hovedbehandlingen for de fleste pasienter med hjernesvulst. Behov for og type tilleggsbehandling vurderes av MDT
- Operasjonstilgang og bruk av avanserte hjelpemidler vurderes individuelt avhengig av pasient og svulsttype. MR bør tas innen 72 timer postoperativt for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle komplikasjoner
- Anfallsforebyggende behandling (antiepileptika) bør startes hos alle pasienter som har hatt ett sikkert eller overveiende sannsynlig symptomatisk epileptisk anfall
- Ved bruk av kortikosteroider som antiødembehandling ved hjernesvulst bør laveste effektive dose brukes og det må fortløpende tas stilling til dose og behandlingens lengde
- Behandlende lege bør følge opp og om mulig forebygge bivirkninger av kortikosteroidbehandling over tid, der det er mulig
- Tromboseprofylakse bør vurderes individuelt hos immobiliserte pasienter med hjernesvulst

- Ikke-medikamentelle symptomrettede tiltak bør vurderes og igangsettes ved behov gjennom hele forløpet

8 Oppfølging og kontroll etter avsluttet primærbehandling

Det vil være store individuelle forskjeller i oppfølgingen avhengig av diagnose og gjennomgått behandling. Noen pasienter har vært behandlet med kurativ intensjon, mens andre allerede ved primærdiagnose er uhelbredelig syke. Like fullt skal alle pasientene følges opp. I dette avsnittet nevnes kun generelle prinsipper i oppfølgingen. For diagnosespesifikke anbefalinger henvises til egne og spesifikke handlingsprogrammer for de vanligste svulsttypene. Kontrollopplegget bør alltid tilpasses den enkelte pasient og oppfølging av fastlege vil være sentralt for alle pasienter.

Dessverre finnes det kun sparsom vitenskapelig litteratur om oppfølging av pasienter med intrakranielle svulster inkludert gliomer (52). Det finnes heller ingen studier som analyserer hvilken prognostisk betydning det har når i forløpet for eksempel et gliomresidiv /-progresjon påvises. Dog antas det at tidlig diagnostikk og behandling har betydning i hvert fall for pasientens livskvalitet og iblant også totaloverlevelse.

Anbefalingene som er gitt her baserer seg på det som er standard ved norske universitetssykehus.

Målet med oppfølging er å

- Påvise eventuell (symptomgivende) sykdomsprogresjon og i så fall vurdere indikasjon for ny tumorrettet behandling
- Oppdage og håndtere eventuelle behandlingsrelaterte bivirkninger og komplikasjoner
- Sikre / følge opp informasjon til pasient og pårørende om gitt behandling og eventuelle framtidige behandlingsmuligheter, inkludert rehabilitering og palliasjon
- Gi best mulig palliativ og/eller symptomlindrende behandling, eksempelvis antiepileptisk, analgetisk, antiemetisk og antiødembehandling
- Koble inn annet støttepersonell som kreftsykepleier, fysioterapeut, sosionom, psykolog, prest og palliativ team
- Vurdere behov for nevrorehabilitering

8.1 Kontroller

8.1.1 Hvem skal kontrollere pasienten

Det er store regionale forskjeller på hvem som kontrollerer pasientene. Det viktigste er at man alltid definerer tydelig hvem som har oppfølgingsansvaret. I den grad det er flere involverte må ansvarsfordelingen tydeliggjøres, også for pasient og pårørende. Hvem som skal ha hovedansvar for oppfølgingen er avhengig av diagnose, hvor pasienten bor og hva som er pasientens hovedproblem(er). Generelt bør pasienter i palliativ fase kontrolleres nærmest mulig hjemstedet (primærhelsetjenesten inkludert fastlege og/eller lokalsykehus). Det er ønskelig å ha koordinator i det multidisiplinære teamet som kan representere et bindeledd mellom fastlege / lokalsykehus og de forskjellige spesialister i MDT. Noen momenter som kan ha betydning for hvem i sykehusene som skal kontrollere hvilke pasienter er følgende:

- Pasienter med symptomatisk epilepsi / hvor epilepsien er en hovedutfordring (gjelder særlig pasienter med lavgradig gliom), følges av nevrolog
- Pasienter med meningeom som ved progresjon først skal vurderes for kirurgi, følges av nevrokirurg
- Pasienter som kun har blitt operert, følges av nevrokirurg eller nevrolog i nært samarbeid med nevrokirurg
- Pasienter som har fått radiokjemoterapi for et høygradig gliom, følges av onkolog eller nevrolog i nært samarbeid med onkolog
- Pasienter som får palliativ kjemoterapi, følges av nevrolog eller onkolog i nært samarbeid med palliativt team
- Pasienter som ikke får aktiv tumorrettet behandling, følges av nevrolog eller onkolog

Ved påvisning av sykdomsprogresjon vil indikasjon for ny tumorrettet behandling være avhengig av diagnose, sykdomsutbredelse (kliniske og radiologiske funn), pasientens alder, allmenntilstand og tidligere gitt behandling. Ofte vil det være behov for ny vurdering av behandlingsalternativer i multidisiplinært team (MDT). Her vil en i felleskap ta stilling til hvorvidt det er aktuelt med ny tumorrettet behandling og / eller sikre «best supportive care».

8.1.2 Hva skal kontrolleres

Hva som skal kontrolleres avhenger dels av pasientens symptomer og plager og dels av hva man forventer å finne av langtidseffekter hos den enkelte pasient. Dette inkluderer

- sykdomsstatus
- allmenntilstand, funksjonsnivå /ECOG-status
- anamnese, blodprøver og klinisk undersøkelse særlig med tanke på hormonforstyrrelser
- målrettet nevrologisk undersøkelse
- medikasjon som for eksempel steroider og antiepileptisk behandling
- ved epilepsi: Anfallskontroll, bivirkninger til antiepileptisk behandling og blodprøver (se punkt 7.4.5.1), problemstillinger knyttet til prevensjon og fertilitet der det er relevant
- å vurdere om det foreligger senefekter/senbivirkninger (se punkt 8.3)
- å vurdere behov for rehabilitering og støttebehandling (se punkt 8.4)
- å vurdere kjøreegnethet (se punkt 8.5)

8.1.3 Supplerende undersøkelser

8.1.3.1 Radiologi

Hos pasienter med hjernesvulst vil det i praksis alltid være behov for MR-undersøkelse for å vurdere sykdomsstatus. Omfang av MR-undersøkelsen, hvilke serier som tas og intervall mellom undersøkelsene er avhengig av diagnose. Hvorvidt MR skal tas rutinemessig ved kliniske kontroller eller kun ved indikasjon / tilkomne symptomer må vurderes individuelt. Det vises til de svulstspesifikke handlingsprogrammer for detaljer og punkt 5.4.5.3 over. Det er viktig å være klar over muligheten for pseudoprogressive forandringer etter kombinasjonsbehandling med stråleterapi og kjemoterapi. MR-perfusjon, MR-spektroskopi eller FET-PET kan være til hjelp for å skille mellom pseudoprogresjon (behandlingsrelaterte forandringer) og reell sykdomsprogresjon, men ofte vil først den videre utviklingen gi et endelig svar. Er det behov for ny operasjon gjelder de samme radiologiske anbefalinger som ved førstegangs kirurgi, for eksempel at det skal tas MR-kontroll innen 48–72 timer postoperativt for å vurdere grad av reseksjon og eventuelle komplikasjoner. Er det behov for ny tumorrettet behandling skal det som hovedregel tas ny MR som baseline for å kunne

vurdere behandlingsrespons, og denne bør vurderes ut fra MacDonald- og/eller RANO-kriteriene (22).

8.1.3.2 Kontroll av endokrin funksjon

Hypofysesvikt er vanlig hos pasienter som har vært behandlet for svulster i sentralnervesystemet. Spesielt gjelder dette etter gjennomført strålebehandling, hvor svikt i en eller flere akser inntreffer hos flere enn halvparten av pasientene. Hypofysesvikten kan inntreffe fra 1 til mer enn 10 år etter behandling. Er det på bakgrunn av behandlingen risiko for hypofysesvikt, for eksempel etter høydosert strålebehandling, så bør basal endokrinologisk status måles årlig (53). Dette er spesielt viktig hos barn og dersom pasientens allmenntilstand endres. Hypofysær svikt kan opptre i alle hormonelle akser, med avtagende hyppighet i den somatotrope-, gonadale-, thyreotrope- og kortikotrope akse. Aktuelle prøver er

- TSH og fritt-T4
- veksthormon (GH) og insulinlignende vekstfaktor 1 (IGF-1) (bør tas fastende)
- prolaktin, FSH, LH, SHBG hos alle. Testosteron hos menn og østrogen samt progesteron hos kvinner
- kortisol og ACTH. Disse tas om morgenen og er verdiløse hos pasienter som bruker kortikosteroider.

Ved mistenkt hypofysesvikt tas disse prøvene og pasienten henvises til endokrinolog for vurdering og eventuell ytterligere prøvetaking og testing.

8.1.3.3 Andre blodprøver

Utenom årlige blodprøver vedrørende den endokrinologiske funksjonen nevnt ovenfor, tas blodprøver kun på indikasjon. Eksempler er blodprøver relatert til antiepileptisk behandling (serumspil, hematologiske prøver, leverprøver) og steroidbruk (HbA1c og blodglukose).

8.2 Fastlegens rolle

Det er viktig med et godt samarbeid mellom fastlege og sykehusvesenet for å ivareta kontrollene av pasienter med hjernesvulst. Avdekking av plager relatert til svulstsykdommen og behandling av denne er viktig, ikke minst for derigjennom å avdekke rehabiliteringsbehov. Fastlegen vil ofte ha en sentral rolle når det gjelder henvisning til aktuelle rehabiliteringsinstanser, eventuelt i samarbeid med lege i sykehusvesenet.

8.3 Seneffekter og senbivirkninger

Pasienter med hjernesvulst har ofte redusert funksjonsnivå, både av fysisk og psykisk art. Mange har også utfordringer av sosial, yrkesmessig og eksistensiell karakter. Kognitive utfall er et hyppig og muligens undererkjent symptom hos pasienter med hjernesvulst. Spesielt er øket tretthet et hyppig symptom. I tillegg kan kognitive følgetilstander av onkologisk behandling og psykotrope bivirkninger av antiepileptika og annen medikasjon påvirke pasientens funksjonsnivå og rehabiliteringspotensiale. Pasienter med hjernesvulst angir ofte til dels betydelig nedsatt livskvalitet, som en følge av alle faktorene nevnt ovenfor.

8.3.1 Seneffekter

Rapport om seneffekter etter kreftbehandling

Helsedirektoratet ga ut rapporten [Seneffekter etter kreftbehandling. Faglige råd](#) i 2017.

Målgruppen for rapporten er klinikere og annet helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten har kapitler om sekundær kreft, kardiovaskulære seneffekter, pulmonale seneffekter, hormonforstyrrelser etter kreftbehandling, seksualitet etter kreftbehandling, kognitive problemer, fatigue, langtidsbivirkninger etter behandling av hjernesvulst, psykososiale forhold, tann- og munnhuleproblemer, og spesielle forhold etter kreftbehandling hos barn.

Det planlegges også en oppdatert og utvidet rapport utgitt ved årsskiftet 2018 med flere nye tema.

Det er særlig viktig at fastleger, som skal følge opp pasienter som er skrevet ut fra spesialisthelsetjenesten, er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.

8.4 Rehabilitering

Rehabiliteringsinnsatsen bør inkludere vurdering av motoriske –, sanse- og kognitive funksjoner, evne til å utføre daglige aktiviteter og deltagelse i sosiale og om mulig yrkesmessige sammenhenger. Pasienter med hjernesvulst og deres pårørende har ofte et stort behov for praktisk og sosialmedisinsk bistand. Vurdering av behov og igangsetting av tiltak i forhold til dette bør inngå i et rehabiliteringstilbud.

Forutsetningen for å oppnå gode resultater i rehabiliteringen er bruk av tverrfaglig tilnærming, individualisert med hensyn på den enkeltes behov, ønsker og prognose. Dette bør også ligge til grunn ved sammensetting av det tverrfaglige teamet. Teamet kan omfatte lege, sykepleier, logoped, fysioterapeut, ergoterapeut, sosionom og nevropsykolog, eventuelt også andre spesialfunksjoner. Et samarbeid mellom spesialisthelsetjeneste og kommunehelsetjeneste er nødvendig og ønskelig for den videre rehabiliteringen, tilrettelegging av hjemmeforhold og sosialmedisinske aspekter i det videre forløpet. Palliativt team kan med fordel kobles inn tidlig hos pasienter med uhelbredelig sykdom.

Pasientene bør vurderes tidlig i forløpet, helst i den postoperative fasen. Det må da tas stilling til pasientens behov for rehabiliterende behandling, og om et spesialisert eller kommunalt rehabiliteringstilbud vil være mest egnet for den enkelte. Pasientgruppen er heterogen og trenger i stor grad individualiserte tilbud. Realistiske målsettinger og vurdering av nytteverdi for den enkelte pasient i lys av allmenntilstand, leveutsikter, livskvalitet og egne ønsker må derfor være sentralt i rehabiliteringsprosessen, spesielt ut i forløpet av aggressiv kreftsykdom.

Studier viser at pasienter med hjernesvulst kan ha like gode resultater av målrettet rehabilitering som andre pasientgrupper (54-60). Studiene er imidlertid få og basert på små og heterogene populasjoner. Kognitiv rehabilitering er utprøvd i mindre studier. En Cochraneoversikt konkluderte med at det så langt ikke forelå randomiserte kontrollerte studier eller kontrollerte kliniske studier som med sikkerhet viser at multidisiplinær rehabiliterende behandling bedrer funksjon eller livskvalitet. Imidlertid har man en kontrollert studie og flere studier med lavere evidensnivå som indikerer en gunstig effekt (61;62). Man konkluderte videre med at det ikke foreligger noen evidens for en motsatt effekt, og at det er et stort behov for høykvalitetsstudier i dette feltet.

8.5 Førerkort

Egnethet for bilkjøring reguleres i de norske førerkortforskriftene, og helsepersonells plikt i forhold til bilkjøring fremgår av Meldeplikten etter helsepersonelloven (63) § 34.

Førerkortforskriftene stiller andre krav til førere av personbil enn for høyere førerkortklasser. Det følgende gjelder derfor for personbil (førerkort klasse BE). Kravene til anfallsfrihet er høyere for andre førerkortklasser, og sertifikat for disse klassene vil derfor i mange tilfeller være uaktuelt. Vi henviser derfor til førerkortforskriftene for nærmere opplysninger.

Den nyeste utgaven av førerkortforskriftene (oktober 2016) har et eget avsnitt om kjøring ved neoplasmer, hvor det fremgår at kjøring skal opphøre ved klinisk mistanke om hjernesvulst eller når hjernesvulst er påvist.

Videre fremgår det at «ved benigne svulster med konservativ behandling eller ukomplisert postoperativt forløp, bør kjøring kunne gjenopptas etter 3 måneder i gruppe 1 og etter 6 måneder for gruppe 2 og 3. Ved maligne svulster er tilsvarende faglige anbefaling for gjenopptagelse av kjøring postoperativt 1 år for gruppe 1 og 3 år for gruppe 2 og 3. Store variasjoner individuelt gjør at løpende vurdering av kjøreevne også individualiseres tilsvarende.»

Førerkortforskriftene sier ikke noe om strålebehandling og bilkjøring. Fordi indikasjon for strålebehandling oftest er sykdomsprogresjon, er det pr definisjon en uavklart situasjon, i tillegg til at strålebehandling påvirker kjøreferdigheter. Alle pasienter som strålebehandles mot hodet skal på denne bakgrunn avstå fra bilkjøring fra oppstart strålebehandling til **minimum** 3 måneder etter ferdigstilt strålebehandling og første MR er tatt.

Følgende momenter er av spesiell betydning ved vurdering av kjøreegnethet hos pasienter med hjernesvulst: Epilepsi og grad av anfallskontroll, samt bruk av antiepileptisk medisin som kan påvirke kjøreegnethet; andre nevrologiske symptomer som motoriske utfall, synsproblemer og kognitive utfall; og hvorvidt sykdommen kan regnes som stabil, som er spesielt viktig ved høygradig gliom og ved metastaser.

Høygradig hjernesvulst vil oftest være uforenlig med bilkjøring både på grunn av kognitive symptomer, andre utfall eller anfallssituasjonen. I tillegg kan rask sykdomsprogresjon gjøre pasienten uegnet for bilkjøring i intervallet mellom to kontroller. I noen tilfeller, for eksempel hos pasienter med stabil sykdom i tett oppfølging og uten kliniske utfall, kan bilkjøring likevel vurderes.

Også ved lavgradig gliom er sykdomsprogresjon forventet i de fleste tilfeller. Ved god anfallskontroll og mangel på nevrologiske eller kognitive utfall vil mange pasienter allikevel fylle kravene til å føre personbil.

Samlet sett må individuell vurdering av egnethet for bilkjøring alltid gjøres. I en del tilfeller er det åpenbart uegnethet for bilkjøring, i andre tilfeller kan det bli nødvendig med vurdering av ergoterapeut, nevropsykolog eller å foreta en praktisk kjøreprøve (skal anbefales av fylkesmannen, i henhold til gjeldende regelverk). Tvilstilfeller kan også diskuteres med Fylkesmannens kontor.

Tiltak og diskusjon i forhold til bilkjøring bør alltid dokumenteres i journalen. Pasienter som får kjøretillatelse, men hvor sykdomsprogresjon ikke kan utelukkes, bør informeres om særlig aktsomhet i forhold til eget ansvar og legekontakt ved nye symptomer eller anfall.

Retningslinjene for førerkort finnes på <https://helsedirektoratet.no/forerkort>, med særlig henblikk på avsnittene om epilepsi, kognitiv funksjon og nevrologisk sykdom, herunder neoplasmer. Se også gjerne på NEL Nevrologi sine sider <http://nevro.legehandboka.no/handboken/nel/forerkort/forerkort-og-sykdommer>.

ANBEFALINGER

- Pasienter med hjernesvulst bør gjennomgå en tverrfaglig vurdering med henblikk på behov for rehabiliterende behandling, spesielt tidlig i forløpet eller etter primæroperasjon
- Målet med oppfølging er vurdering av sykdomsstatus, symptomkontroll (inkludert epilepsi og nevrologiske utfall), rehabiliteringsbehov, gi informasjon, kjøreegnethet og diagnostisering av seneffekter etter sykdom og behandling
- Pasienter som ønsker det bør få et individualisert tilbud om spesialisert og/eller kommunal rehabiliterende behandling tilpasset sykdomsutvikling og særskilte behov hos pasient og pårørende
- Samarbeid med kommunal helsetjeneste bør etableres for alle pasienter som forventes å ha vedvarende eller økende funksjonstap
- Kjøreegnethet skal vurderes etter retningslinjer for førerkort (<https://helsedirektoratet.no/forerkort>) hos alle pasienter med hjernesvulst

9 Behandling av residiverende/ progredierende sykdom

Aktuell svulstrettet behandling ved tilbakefall av hjernesvulst er avhengig av hvilken type hjernesvulst det dreier seg om. Det vises til handlingsprogrammene for de enkelte svulsttypene, samt til seksjon 8 om primærbehandling i dette kapitlet for detaljer. Her gis en kortfattet og mer generell redegjørelse.

Ved tilbakefall av hjernesvulst er aktuell svulstrettet behandling enten ny operasjon og/eller strålebehandling og/eller kjemoterapi. Ofte vil pasientens tilstand være preget av sykdom og den behandling som er gitt tidligere. Mange har redusert funksjonsnivå og derav følger at residivbehandlingen i større grad vil få et palliativt og individuelt preg. Ved kort intervall mellom første svulstreseksjon og tilbakefall bør nytten av nytt nevrokirurgisk inngrep vurderes. Det samme gjelder ved kort intervall mellom initial strålebehandling/ kjemoterapi og tilbakefall.

For å vurdere pasientens livskvalitet vurderes endringer i nevrologisk status, allmenntilstand og steroiddose. Det er fortrinnsvis pasienter med god allmenntilstand som behandles nevrokirurgisk og onkologisk i residivsituasjon. Disse pasientene bør som hovedregel diskuteres i MDT, se punkt 9.5. Det bør ved behov forsøkes steroider for å vurdere hvor god allmenntilstand og hvor høyt funksjonsnivå som kan oppnås.

9.1 Kirurgi

Reoperasjon vil være aktuelt for de fleste svulsttyper. For mange pasienter vil det imidlertid være vanskeligere å operere ved tilbakefall enn i primærsituasjonen. Det er viktig at man veier eventuell gevinst av en reoperasjon opp mot risikoen forbundet med inngrepet. Retningslinjene og metode vil være som ved primæroperasjonen, se punkt 7.1.

9.2 Strålebehandling

Dersom pasienten ikke er strålebehandlet tidligere, vil det for mange svulsttyper bli aktuelt å diskutere denne behandlingsmodaliteten. For pasienter som tidligere er bestrålt, vil det være annerledes. Strålebehandling er tradisjonelt noe man har gitt en gang. Bakgrunnen for dette er risiko for alvorlige strålerelaterte skader på strålesensitive organer (eksempelvis synsapparat, hjernestamme, indre øre, ryggmarg, hjernen i seg selv). Med den teknologiske utviklingen man har sett de siste tiår er det likevel blitt mer vanlig at man for enkelte pasienter rebestråler. Merk at rebestråling refererer til ny strålebehandling i samme område som man tidligere har blitt strålebehandlet, til forskjell fra strålebehandling i ny lokalisasjon. Mange momenter spiller inn i vurderingen av om rebestråling er aktuelt, for eksempel om det gjelder engangsbestråling eller fraksjonert strålebehandling, stråledose, lokalisasjon og størrelse av svulst, antatt prognose for pasienten, med mer.

9.3 Medikamentell behandling

For pasienter med gliomer er kjemoterapi ofte den mest aktuelle svulstrettede behandlingsmodaliteten i en residivsituasjon. For mange pasientgrupper vil behovet for støtteterapi og lindrende medikasjon være større i en tilbakefallssituasjon. Dette, samt type medikamentell behandling, varierer imidlertid mye med type svulst.

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

Avhengig av pasientens prognose vil fokuset på rehabilitering være variabelt. For pasienter med god prognose ved tilbakefall vil rehabiliteringsbehovet ofte være stort, men vil kvalitativt ikke skille seg vesentlig fra situasjonen ved primærdiagnose.

For pasienter med uheldelig type svulst og dårlig prognose, vil det ved tilbakefall være mer fokus på symptomrettet, ikke-svulstrettet behandling. Det vil også være aktuelt med tettere oppfølging av palliativt team.

9.5 Organisering av behandling

Pasienten skal så snart som mulig etter at residiv av hjernesvulst er påvist, oftest ved MR-undersøkelse, ha samtale med lege om resultatet av undersøkelsen og den begrunnede mistanken om residiv. Ansvarsforhold vil være som i primærsituasjonen og vurdering i MDT ofte svært sentralt.

Primærlege eller den avdeling som har pasienten til kontroller og/eller som oppdager residiv, har behandlingsansvaret inntil pasienten i henhold til beslutning i MDT-møtet er mottatt i enten nevrokirurgisk eller onkologisk avdeling. For en del pasienter vil det være nevrologisk avdeling som forestår den onkologiske behandlingen. Nevrologisk avdeling vil kunne være den ansvarlige avdeling for pasienter der man har besluttet at det ikke skal gis svulstrettet behandling.

10 Sjeldne svulster

Det følger av WHO-klassifikasjonen for svulster i sentralnervesystemet (1) at det finnes mange ulike typer svulster. Noen av disse er relativt vanlige og omtales i egne handlingsprogrammer, mens mange er (veldig) sjeldne. Utredningen for hjernesvulst vil oftest være ganske lik, mens behandlingen varierer betydelig. For de sjeldne svulsttypene vil man ikke ha kunnskap nok til å lage gode generelle behandlingsretningslinjer. Behandlingen må i slike tilfeller baseres på liten evidens og vil veldig ofte være individualisert. Det samme gjelder oppfølging og kontroll og det er avgjørende at denne type pasienter alltid diskuteres i MDT.

11 Patologi

Svulster i sentralnervesystemet (CNS; hjerne, hjernehinner og ryggmarg) diagnostiseres og klassifiseres etter «WHO Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System» (1). Den gjeldende klassifikasjonen er fra 2016 og benevnes CNS-WHO 2016 i det følgende. Selv om metastaser fra neoplastisk sykdom i andre organer ikke er å vurdere som primære intrakraniale svulster, så har WHO likevel inkludert dem som en egen gruppe i denne klassifikasjonen. Når det gjelder hypofyseadenomer, så klassifiseres de histopatologisk etter «WHO Classification of Tumours: Tumours of Endocrine Organs». Den gjeldende klassifikasjonen er fra 2017 (2).

11.1 WHO-klassifikasjonens 17 hovedgrupper

CNS-WHO 2016 (1) presenterer nye diagnoser. I tillegg til tidligere etablerte og definerte histopatologiske karakteristika, inkorporeres nå veletablerte molekylærbiologiske parametre i klassifikasjonen av flere svulstgrupper. Dette stiller nye krav til diagnostikken som utføres.

Etter WHO-klassifikasjonen inndeles svulster i CNS i følgende hovedgrupper:

1. Diffuse astrocytære og oligodendrogiale svulster
2. Andre astrocytære svulster (for eksempel pilocytisk astrocytom)
3. Ependymale svulster
4. Andre gliomer
5. Plexus choroideus svulster
6. Nevronale og blandede nevronale-giale svulster (for eksempel gangliogliom)
7. Svulster i corpus pineale
8. Embryonale svulster (blant annet medulloblastom, CNS embryonal tumor og atypisk teratoid/rhabdoid tumor)
9. Svulster i intrakraniale og paraspinal nerve
10. Meningeomer
11. Mesenkymale svulster (for eksempel solitær fibrøs tumor/hemangiopericytom)
12. Melanocytære svulster
13. Primære CNS-lymfomer
14. Histiocytære svulster (for eksempel Langerhans celle histiocytose)
15. Germinalcellesvulster
16. Svulster i hypofyseregionen (infra- og suprasellært)
17. Metastaser

I patologidelen av dette handlingsprogrammet vil kun de hyppigste svulsttypene hos voksne bli omtalt nærmere; de vanligste typene av lavgradige og høygradige gliomer, hypofyseadenomer, meningeomer, metastaser og ependymomer. Det vises også til de entitetsspesifikke handlingsprogrammene for mer informasjon.

Etter CNS-WHO 2016 (1) deles svulstene i fire grader basert på histopatologiske karakteristika. WHO grad I svulster er lavgradige og kan ofte kureres ved kirurgi alene. Svulster klassifisert som WHO grad II vokser vanligvis infiltrerende, residiverer ofte, og for noen entiteter kan man se transformasjon til høyere grad. Betegnelsen WHO grad III brukes vanligvis på svulster med

histologiske tegn på malignitet. WHO grad IV beskriver de mest høygradige svulstene der prognosen avhenger av tumorkategori og tilgjengelig behandling.

11.2 Gliomer

Gliomer er et mye brukt samlebegrep for ulike typer svulster som nå klassifiseres i flere av de ovenfor refererte hovedgruppene av svulster i CNS. De domineres av diffust infiltrerende astrocytære og oligodendrogliale svulster, men omfatter også andre svulsttyper som mer avgrensede astrocytære svulster og ependymomer. Begrepet «høygradig gliom» (HGG) er hyppig brukt og innbefatter anaplastisk gliom (WHO grad III) og glioblastom (WHO grad IV), mens begrepet «lavgradig gliom» (LGG) refererer til WHO grad I og II.

Det er særlig innenfor hovedgruppen diffust infiltrerende astrocytære og oligodendrogliale svulster at det i henhold til CNS-WHO 2016 stilles krav til integrerte diagnoser som angir både histopatologiske og molekulærgenetiske funn. Mutasjonsstatus for *IDH1* og *IDH2* samt 1p/19q-kodelesjon (tap av kromosomarmene 1p og 19q) er nå inkorporert i klassifikasjonen av disse svulstene. Dette fordi disse molekulærgenetiske egenskapene har vist seg å ha betydning for biologisk utvikling og prognose i større grad enn histologisk klassifikasjon alene. Det er også tilkommet en ny entitet i gruppen diffust infiltrerende astrocytære og oligodendrogliale svulster med navnet «diffust midtlinjegliom, H3 K27M-mutert». Dette er et høygradig malignt gliom som særlig sees hos barn og unge og som har definerte molekulærgenetiske egenskaper. Videre er det i gruppen ependymale svulster tilkommet en ny entitet basert på molekulærgenetiske karakteristika i tumor. Dette gjelder «RELA-fusjon positivt ependymom» som er et supratentorielt ependymom med antatt dårligere prognose enn andre ependymomer.

Tidligere ble svulster som morfologisk både hadde en astrocytær og en oligodendroglial komponent kalt oligoastrocytomer. Det har vist seg at man ved molekulærpatologiske teknikker nå, med få unntak, kan klassifisere disse svulstene som enten diffust astrocytom eller oligodendrogliom. Entiteten oligoastrocytom anbefales derfor etter CNS-WHO 2016 ikke brukt, og bør kun vurderes i de sjeldne tilfeller hvor det foreligger et blandet histologisk bilde og hvor tilfredsstillende molekulærgenetiske undersøkelser for å bestemme molekulær gruppe ikke er tilgjengelig. Tumor betegnes da oligoastrocytom NOS (not otherwise specified).

11.2.1 Diffuse astrocytære og oligodendrogliale svulster

Diffuse astrocytomer utgjør hoveddelen av svulstene i denne gruppen (64). De inndeles i 3 histologiske grader (WHO grad II-IV) basert på blant annet celletetthet, grad av cytologisk atypi, mitoseantall, mikrovaskulær proliferasjon og nekrose. I tillegg til histologisk grad klassifiseres de etter IDH-status og benevnes som følger:

Grad II:

- diffust astrocytom, IDH-mutert
- diffust astrocytom, IDH wt (wild-type/villtype)
- diffust astrocytom, NOS

Grad III:

- anaplastisk astrocytom, IDH-mutert
- anaplastisk astrocytom, IDH wt
- anaplastisk astrocytom, NOS

Grad IV:

- glioblastom, IDH wt
- glioblastom, IDH-mutert
- glioblastom, NOS

Oligodendrogliomer er den nest største gruppen av diffust infiltrerende gliomer. I likhet med de diffuse astrocytomene WHO grad II-IV vokser oligodendrogliomene diffust infiltrerende i hjernevev og kan i praksis så godt som aldri fjernes radikalt ved kirurgi. Etter CNS-WHO 2016 er oligodendrogliom hos voksne per definisjon et diffust infiltrerende gliom med IDH-mutasjon og kodelesjon av kromosomarmene 1p og 19q (se punkt 11.5). De fleste oligodendrogliomer har et klassisk morfologisk utseende. Noen vil morfologisk ligne diffust infiltrerende astrocytom, men skal i henhold til CNS-WHO 2016 likevel klassifiseres som oligodendrogliom, basert på molekylærgenetiske egenskaper. Ett unntak er «oligodendrogliom av pediatrik type». Dette gjelder noen ganske få histologisk klassiske oligodendrogliomer som mangler IDH-mutasjon og 1p/19q kodelesjon. Majoriteten av pediatrike oligodendrogliomer tilhører denne gruppen, hvor kriteriene dessverre ikke er vel definerte. Oligodendrogliomene benevnes:

Grad II:

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

Grad III:

- anaplastisk oligodendrogliom, IDH-mutert og 1p/19q kodeletert
- anaplastisk oligodendrogliom, NOS

11.2.1.1 Grad II diffuse astrocytomer

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 svulstvev ved kirurgi. Tumor har lav til middels høy celletetthet, få mitoser og fravær av mikrovaskulær proliferasjon og nekrose. Denne typen astrocytomer regnes blant de lavgradige gliomene, men mange av svulstene transformerer med tiden til høygradige astrocytomer.

11.2.1.1.1 Diffust infiltrerende astrocytom, IDH-mutert

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

11.2.1.1.2 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.

11.2.1.1.3 Diffust astrocytom, NOS

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

11.2.1.2 Grad III diffuse astrocytomer

Anaplastiske astrocytomer er kjennetegnet ved høyere mitotisk aktivitet, høyere celletetthet og større cytologisk atypi enn grad II astrocytomer. Histologiske kriterier for å skille mellom grad II og III er ikke klart definert i WHO-klassifikasjonen og grensetilfeller kan være vanskelig å

sikkert gradere. Betydelig intratumoral heterogenitet med lavgradige og høygradige områder i samme tumor forekommer ofte.

11.2.1.2.1 Anaplastisk astrocytom, IDH-mutert

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

11.2.1.2.2 Anaplastisk astrocytom, IDH wt

Er uvanlig og utgjør om lag 20 % av grad III astrocytomer. De fleste gliomer med histologiske funn forenlig med anaplastisk astrocytom der IDH-mutasjoner ikke er påvist, viser liknende molekylærgenetiske egenskaper som IDH wt glioblastom. Disse tumorene viser seg oftest å være mer aggressive enn IDH-muterte, og kan vise samme kliniske utvikling som glioblastomer. Diagnosen angis som «provisorisk» i siste WHO-klassifikasjon.

11.2.1.2.3 Anaplastisk astrocytom, NOS

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

11.2.1.3 Grad IV diffuse astrocytomer

Grad IV diffust gliom representerer et høygradig malignt gliom med hovedsakelig astrocytær differensiering. Tumor skiller seg fra de anaplastiske astrocytomene ved at de i tillegg til mitoser også fremviser nekrose og/eller endotelial hyperplasi og karproliferasjon. Tumorcellene er ofte lite differensierte med grov cytologisk atypi og man ser vanligvis tallrike mitoser.

11.2.1.3.1 Glioblastom, IDH wt

Er en tumor som ikke har mutasjoner i *IDH1* eller *IDH2*, men viser andre molekylærgenetiske forandringer som for eksempel mutasjoner i *TERT*-promotor, endringer i *EGFR*, tap av kromosomarmene 10p eller 10q, homozygot delesjon av *CDKN2A/CDKN2B*, *PTEN*-mutasjoner og *TP53*-mutasjoner. De regnes derfor som en egen tumorgruppe uavhengig av IDH-muterte gliomer, og betegnes også «primære glioblastomer». Prognosen for IDH wt glioblastom med gjeldende terapi er dårlig. Bestemmelse av *MGMT*-promotor metyleringsstatus i disse svulstene kan gi terapistratifiserende informasjon (se punkt 11.5).

11.2.1.3.2 Glioblastom, IDH-mutert

Er et høygradig malignt gliom med hovedsakelig astrocytær differensiering med samme histologiske funn som glioblastom IDH wt, men som i tillegg har mutasjon i *IDH1* eller *IDH2*. Tumor er vesentlig sjeldnere enn IDH wt og utgjør om lag 10 % av glioblastomene. Man oppfatter dette som malign transformasjon av preeksisterende IDH-muterte grad II og III diffuse gliomer, og benevner derfor tumor «sekundært glioblastom». Tumor affiserer ofte yngre pasienter og har bedre prognose enn IDH wt glioblastomer.

11.2.1.3.3 Glioblastom, NOS

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

11.2.1.4 Oligodendrogliale svulster grad II

Svulstene har som regel klassisk oligodendroglialt morfologi, uten histologiske funn som økt mitotisk aktivitet, nekrose eller karproliferasjon forenlig med høygradig gliom.

11.2.1.4.1 *Oligodendrogliom grad II, IDH-mutert og 1p/19q kodeletert.*

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

11.2.1.4.2 *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.

11.2.1.5 **Oligodendrogliale svulster grad III**

Anaplastiske svulster er kjennetegnet av høyere mitotisk aktivitet og cellularitet, cytologisk atypi, mikrovaskulær proliferasjon og noen ganger nekrose.

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

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

11.2.1.5.2 *Anaplastisk oligodendrogliom, NOS*

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

11.2.1.6 **Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert**

Diffust midtlinjegliom H3 K27M-mutert er en ny entitet i CNS-WHO 2016. Det dreier seg om diffust infiltrerende gliomer lokalisert i midtlinjen av CNS (f.eks. ponsgliom) som fremviser en spesifikk mutasjon (K27M-mutasjon i histon H3 gen *H3F3A* eller *HIST1H3B*). Den førstnevnte mutasjonen kan påvises ved immunhistokjemisk farging. Disse svulstene antas å ha dårlig prognose.

11.2.2 **Andre astrocytære svulster**

Pilocytisk astrocytom er den vanligste svulsttypen av dem som klassifiseres som WHO grad I. Denne svulsttypen er velavgrenset og finnes hyppigst i lillehjernen hos barn. Pilocytisk astrocytom regnes ikke blant de diffust infiltrerende gliomene og vil ikke bli omtalt nærmere.

11.2.3 **Ependymale svulster**

Ependymomer er bygget opp av tumorceller som er differensiert i retning av ependymceller (cellene som kler hjernens ventrikkelssystem og sentralkanalen i medulla spinalis).

Ependymomene er vanligvis velavgrensede svulster og kan derfor noen ganger helbredes ved kirurgi alene. De oppstår hyppigst i 4. ventrikkel og i ryggmargen, men kan også finnes supratentorielt; noen ganger uten relasjon til ventrikkelssystemet. De deles i tre histologiske grader, WHO grad I, II og III.

Ependymom WHO grad I er lavgradige svulster, ofte med distinkt morfologi som for eksempel myxopapillært ependymom som ofte finnes i cauda equina, samt subependymom som hyppigst finnes i 4. ventrikkel hos voksne.

Hovedgruppene av ependymomer er ependymom WHO grad II, og anaplastisk ependymom WHO grad III. Den histopatologiske grenseoppgangen mellom ependymom WHO grad II og III er noe dårlig definert i CNS-WHO 2016, og ofte kan det være vanskelig å sikkert gradere ependymomer.

Flertallet av de supratentorielle ependymomene hos barn, og noen hos voksne, inneholder en spesifikk genendring (onkogent virkende fusjon mellom *RELA* og *C11orf95*). Disse utgjør en egen entitet etter CNS-WHO 2016 («Ependymoma *RELA*-fusion positive»). Nukleær immunoreaktivitet for p65 og L1CAM proteinekspresjon er surrogatmarkører for *RELA*-fusjon. Prognosen er dårligere enn for andre supratentorielle ependymomer.

11.3 Meningeomer

Meningeomene utgjør den klart største gruppen av svulster i hjernehinnene. Disse antas å utgå fra meningoteliale (araknoidale) celler og er vanligvis tilheftet den indre overflaten av dura. Meningeomene deles i en rekke under typer basert på det mikroskopiske bildet. De hyppigst forekommende subgruppene er meningotelialt meningeom, fibrøst meningeom og blandet meningeom som alle klassifiseres som meningeomer WHO grad I.

Meningeomer som erfaringsmessig har økt tendens til residiv/ aggressiv oppførsel klassifiseres som atypiske meningeomer, WHO grad II, etter definerte histologiske kriterier. Noen histologiske under typer av meningeomer slik som chordoid meningeom og klarcellet meningeom skal per definisjon klassifiseres WHO grad II.

De mest aggressive meningeomene klassifiseres som WHO grad III. Den største gruppen WHO grad III meningeomer er de anaplastiske meningeomene. Til WHO grad III meningeomer hører også to sjeldne histologiske subgrupper, papillært meningeom og rhabdoid meningeom.

For ytterligere detaljer henvises til eget handlingsprogram for meningeomer.

11.4 Hypofyseadenomer

Hypofyseadenomer klassifiseres histopatologisk etter «WHO Classification of Tumours: Tumours of Endocrine Organs». Den gjeldende klassifikasjonen er fra 2017 (2). I denne siste WHO-klassifikasjonen har man gått bort fra skillet mellom typisk og atypisk hypofyseadenom. Det er like fullt viktig å identifisere varianter som oftere har et mer aggressivt klinisk forløp. Immunfarginger kan brukes for å finne ut om tumorcellene produserer noen av hypofyse forlappshormonene eller ikke. Immunfarging for CAM5.2 kan brukes sammen med immunfarging for hormoner for å skille ut visse under typer av hypofyseadenomer med tendens til aggressiv oppførsel, slik som «sparsomt granulært somatotropt adenom». Se eget handlingsprogram for hypofyseadenomer for mer detaljert informasjon.

11.5 Molekylærpatologi og anbefalt molekylærpatologisk diagnostikk

Det er ikke mulig å gå detaljert inn på genetiske endringer i alle typer hjernesvulster i dette handlingsprogrammet. Her vil bare de genetiske avvik som per i dag har praktisk klinisk betydning bli omtalt (65).

11.5.1 Tap av kromosomarmene 1p og 19q (LOH 1p/19q)

Det har lenge vært kjent at LOH (loss of heterozygosity) på kromosomarmene 1p og 19q er assosiert med bedre overlevelse og bedre respons på kjemoterapi og strålebehandling for pasienter med anaplastiske diffust infiltrerende gliomer (66-69). Det har derfor vært vanlig å teste alle oligodendrogliomer og svulster med morfologi som oligoastrocytom (både WHO grad II og III) for LOH 1p/19q. Flere metoder er i bruk: fluorescens in situ hybridisering (FISH), PCR-basert analyse for tap av heterozygositet (LOH) og MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)-analyse. Kombinert LOH for 1p og 19q (kodelesjon) sammen med mutasjoner i IDH finnes per definisjon i alle oligodendrogliomer hos. Etter CNS-WHO 2016 skal også gliomer som morfologisk fremstår som diffust infiltrerende astrocytomer nå klassifiseres som oligodendrogliomer dersom det foreligger samtidig kodelesjon for 1p/19q og mutasjon i IDH.

11.5.2 ATRX

Mutasjoner/tap av genet alfa-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (*ATRX*) er ofte til stede sammen med mutasjoner i *TP53* i IDH-muterte diffust infiltrerende astrocytomer grad II, III og IV. Det er i flere studier sett at mutasjoner i *ATRX* så å si alltid utelukker samtidig kodelesjon av 1p/19q. Men det er kontrovers rundt i hvilken grad immunhistokjemisk undersøkelse korrelerer med mutasjoner i *ATRX*. Imidlertid indikerer tap av kjernefarge i tumorceller i de fleste tilfeller en *ATRX*-mutasjon. Mutasjon i *ATRX* oppfattes derfor som en viktig markør for astrocytomer og benyttes i diagnostikk av gliomer. Tap av kjernefarge for *ATRX* ved immunhistokjemisk analyse støtter diagnosen astrocytom, mens bevart kjernefarge ikke er konklusiv og videre molekylærgenetiske undersøkelser er nødvendig. Da det finnes noen beskrevne tilfeller med kombinasjon av 1p19q kodelesjon og tap av *ATRX*-kjernefarge, bør i det minste kasus med tap av *ATRX* men klassisk histologisk bilde av oligodendrogliom også testes for 1p/19q kodelesjon. *ATRX*-mutasjoner finnes også hos diffust midtlinjegliom *H3 K27M* – mutert og *H3 G34R*-muterte glioblastomer, som ikke har IDH-mutasjon. Tumores med *ATRX*-tap uten IDH-mutasjon bør derfor testes for *H3*-mutasjoner.

11.5.3 IDH1 og IDH2

Mutasjoner i isocitrat dehydrogenase 1 (*IDH1*) eller 2 (*IDH2*) finnes i majoriteten av diffuse grad II og anaplastiske grad III astrocytomer, og definisjonsmessig i alle oligodendrogliomer hos voksne (64;70;71). Mutasjoner i *IDH1* er langt hyppigere enn i *IDH2*. I følge CNS-WHO 2016 anbefales sekvensering av *IDH1* kodon 132 og *IDH2* kodon 172 ved alle diffust infiltrerende gliomer grad II og III dersom tumor er negativ for IDH1-R132H mutasjon ved immunhistokjemisk farging. MLPA er en annen teknikk for utvidet molekylærgenetisk analyse av *IDH1* og *IDH2* som dekker opp mot 98 % av alle IDH-mutasjoner. Ved negativ MLPA bør IDH-sekvensering utføres.

Ved glioblastom hos pasienter eldre enn 54 år, uten tidligere kjent gliom og der tumor ikke ligger i midtlinjen (eller der *H3 K27M*-mutasjon er ekskludert), er det tilstrekkelig med negativ immunhistokjemisk undersøkelse for IDH1 (R132H) for å stille diagnosen glioblastom IDH wt. Hos yngre pasienter med glioblastom, og særlig hos pasienter med tidligere kjent gliom og der tumor viser tap av *ATRX*, bør utvidet molekylærgenetisk analyse for IDH-status utføres.

11.5.4 MGMT

O⁶-Metylguanin-DNA metyltransferase (*MGMT*) er et reparasjonsprotein som fjerner promutagene alkylgrupper fra O⁶-posisjonen på guanin i DNA-molekylet. På denne måten beskyttes cellene mot alkylerende cytostatika. Metylering av *MGMT*-promotor kan føre til tap

av MGMT-ekspresjon. *MGMT*-promotormetylering finnes i 45–75 % av glioblastomene (72), og ser ut til å være assosiert med lenger overlevelse hos pasienter som blir behandlet med temozolomid (73;74). Det er vist at eldre pasienter med *MGMT*-metylerte svulster kan ha relativt god effekt av monoterapi med temozolomid alene, uten strålebehandling (75;76). Det er også vist at *MGMT*-promotormetylering er en positiv prediktiv biomarkør for behandling med alkylerende kjemoterapi hos pasienter med IDH wt høygradig gliom (grad III og IV), men ikke for IDH-mutert høygradig gliom (77). Undersøkelse for *MGMT*-promotormetylering anbefales derfor utført hos alle pasienter med glioblastomer og IDH wt anaplastiske astrocytomer. Flere metoder er her aktuelle; PCR, MS-MLPA og pyrosekvensering (78).

11.6 Histopatologisk diagnostikk

Under operasjon for hjernesvulst foretas ofte frysesnittundersøkelse. Vev fra tumor fryses da ned i isopentan og det skjæres frysesnitt som farges med hematoxylin-erytrosin (eller hematoxylin-eosin). Frysesnitt gir mulighet for en foreløpig diagnose under operasjonen og er især indisert der svaret på frysesnittet kan ha betydning for det videre kirurgiske inngrepet. En frysesnittdiagnose er i alle tilfeller å regne som en foreløpig diagnose der undersøkelse av formalinfiksert restmateriale må avventes før endelig diagnose. Dersom det er praktisk mulig beholdes restmaterialet nedfrosset ved –80°C i diagnostisk biobank for eventuelle senere molekylærpatologiske undersøkelser.

Hovedpreparatet fikseres i formalin og innstøpes deretter i parafin. Dette vevet brukes til histologiske farginger, immunhistokjemiske undersøkelser, og molekylærgenetiske undersøkelser som f.eks. MLPA, PCR, pyrosekvensering, NGS og FISH.

For å stille en integrert diagnose må patologen vurdere tumors morfologi ved lysmikroskopi, resultatet av immunhistokjemiske farginger, og molekylærpatologiske funn. Svulstene klassifiseres etter CNS-WHO 2016 (se punkt 2.1).

11.6.1 Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser for nevroepiteliale svulster

11.6.1.1 GFAP

De fleste gliomer er positive for GFAP (gljofibrillary acidic protein), i det minste fokalt. Fargingen er nyttig for å skille gliomer fra andre svulster.

11.6.1.2 Ki67

Ki67 er en (proliferasjonsmarkør). Andelen Ki67-positive celler er høyere i høygradige enn i lavgradige gliomer.

11.6.1.3 p53

Mange diffust infiltrerende astrocytomer har *p53*-mutasjon. Immunfarging for *p53* er derfor positiv i mange diffust infiltrerende astrocytomer. Oligodendrogliomer er til sammenligning nesten aldri positive for *p53* ved immunfarging.

11.6.1.4 IDH1

Immunfarging for IDH1-R132H mutasjonen utføres ved alle diffust infiltrerende gliomer for nærmere klassifikasjon. Immunfarging dekker den hyppigste forekommende IDH-mutasjon, men negativ farging utelukker ikke mer sjelden forekomende IDH-mutasjon. IDH

immunhistokjemi kan også være nyttig for å skille lavgradige gliomer fra reaktive tilstander og for vurdering av tumorinfiltrasjon i omkringliggende hjernevev.

11.6.1.5 ATRX

ATRX (X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome) kan ha mutasjoner som påvises ved fravær av normal kjernefarging ved immunhistokjemisk undersøkelse for ATRX. Immunfarging brukes sammen med IDH immunhistokjemi i diagnostikk av gliomer. Påvist tap av kjernefarge for ATRX i kombinasjon med påvist IDH-mutasjon i en tumor som morfologisk fremstår som et astrocytom, anses diagnostisk for IDH-mutert astrocytom og videre molekyलगenetisk analyse for 1p/19q kodelesjon er ikke nødvendig. Imidlertid bør det testes for 1p19q kodelesjon hvis tumor viser klassisk histologi for oligodendrogliom, selv om ATRX er tapt.

11.6.1.6 H3 K27M

Immunfarging for H3 K27M-mutasjon anbefales for alle midtlinjegliomer. H3F3A K27M-mutasjon kan påvises immunhistokjemisk ved bruk av et mutasjons-spesifikt antistoff. Antistoffet dekker en av de to kjente mutasjonene (i *H3F3A*). Hvis tumor uttrykker en annen mutasjon i Hist1H3B/C, vil dette kunne påvises ved tap/reduksjon av H3K27 me3-uttrykk immunhistokjemisk, dette er således en surrogatmarkør. Tumores med ATRX-tap uten IDH-mutasjon bør også testes for H3-mutasjoner (se punkt 11.5.2).

11.6.1.7 EMA

I ependymer finner man ofte EMA-positive (epithelial membrane antigen) mikrolumen og tap av nukleær olig2-ekspresjon.

11.6.1.8 p65

Den tidligere beskrevne fusjonen mellom *RELA* og *c11orf95* (punkt 11.2.3) gir opphav til forsterket p65-ekspresjon som kan påvises i tumorcellekjernene ved immunhistokjemi.

11.6.2 Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser for meningeomer

11.6.2.1 EMA

De fleste meningeomer er positive for EMA. Denne immunfargingen kan derfor være nyttig for å skille et meningeom fra andre svulster i meningen, som for eksempel solitær fibrøs tumor/hemangiopericytom. Andre markører som kan være nyttig i denne forbindelse er stat-6, CD34, S-100 og PgR (progesteronreseptor).

11.6.2.2 Ki67

Denne immunfargingen kan være nyttig for å skille meningeom WHO grad I fra atypisk meningeom (WHO grad II). Antall mitoser i HE-farget snitt er det avgjørende for denne grenseoppgangen, men Ki67-fargingen kan enkelt vise hvor på snittet man bør telle mitoser.

11.6.3 Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser ved hjernemetastaser

11.6.3.1 Cytokeratiner

Metastaser fra carcinomer vil vanligvis være positive for ulike cytokeratiner. Positivitet for en blanding av ulike cytokeratiner («cytokeratin cocktail») kan bekrefte diagnosen

carcinommetastase. Ved farging for ulike typer cytokeratiner kan man si noe om sannsynlig origo og her medtas de viktigste:

11.6.3.1.1 Cytokeratin 7

Metastaser fra primærcancer i lunge, bryst og indre kvinnelige genitalia er ofte positive for CK7.

11.6.3.1.2 Cytokeratin 20

Metastaser fra neoplasier i gastrointestinaltraktus er ofte positive for CK20.

11.6.3.1.3 Cytokeratin 5/6

Metastaser fra plateepitelcarcinom er ofte positive for CK 5/6 (samtidig positivitet for p63 er vanlig).

11.6.3.2 TTF-1

Metastaser fra primærtumor i lunge (med unntak av plateepitelcarcinomer) er vanligvis positive for TTF-1.

11.6.3.3 Napsin A

Metastaser fra adenocarcinomer i lunge er ofte positive for Napsin A.

11.6.3.4 AP-15

Metastaser fra carcinomer i bryst er ofte positive for AP-15 (samtidig tydelig positivitet for østrogen- og progesteronreseptor styrker mistanken om metastase fra brystcarcinom).

11.6.3.5 CDX2

Metastaser fra adenocarinom i gastrointestinaltraktus, især colon- og rectumcancer, er ofte positive for CDX2.

11.6.3.6 S-100

Metastaser fra malignt melanom er vanligvis positive for S-100.

11.6.3.7 MelanA

Metastaser fra malignt melanom er vanligvis positive for MelanA.

11.6.3.8 HMB-45

Metastaser fra malignt melanom er vanligvis positive for HMB-45.

En rekke andre immunfarginger kan være aktuelle for å finne mulig origo til carcinommetastaser. Det henvises til spesiallitteraturen (79).

ANBEFALINGER

- Svulster i sentralnervesystemet klassifiseres etter WHO's retningslinjer av 2016
- Immunhistokjemisk farging for IDH1R132H mutasjon gjøres på alle diffust infiltrerende gliomer.
 - i. Ved negativ immunhistokjemi gjøres utvidet molekulærgenetisk analyse på *IDH1* kodon 132 og *IDH2* kodon 172 ved MLPA og/eller sekvensering. Ved negativ MLPA bør det gjøres sekvensering for IDH.
 - ii. Ved glioblastomer hos pasienter eldre enn 54 år uten mistanke om tidligere lavgradig gliom, kan man vurdere å utelate utvidet molekulærgenetisk analyse ved negativ IDH immunhistokjemisk farging (da de fleste glioblastomer i denne aldersgruppen er IDH-wt)
- ATRX immunfarging gjøres på alle diffust infiltrerende gliomer
- LOH 1p/19q på alle pasienter med påvist IDH-mutasjon
 - i. I tilfeller med klassisk morfologi forenlig med anaplastisk astrocytom og tap av ATRX (og/eller nukleær p53-akkumulasjon) kan man vurdere å utelate analyse for 1p19q
- Molekulærpatologisk undersøkelse for *MGMT*-promotormetylering gjøres på alle glioblastomer og IDH-wt anaplastiske astrocytomer
- Immunfarging for *H3 K27M*-mutasjon anbefales på alle IDH-wt midtlinjegliomer
- Immunfarging for P65 gjøres på alle supratentorielle ependymomer for påvisning av *RELA*-fusjon

12 Metode og prosess

12.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (80) 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 (81) 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.

Nasjonale faglige retningslinjer 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.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet.

Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

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

12.2 Kunnskapsbasert prosess

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

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens, som er det nivå Helsedirektoratet og andre liknende 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 har hatt et særlig ansvar for patologi, radiolog for radiologi og genetiker for genetikk.

12.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave, juni 2020

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009* (82) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av *Sammen mot kreft – Nasjonal Kreftstrategi 2013–2017* (83) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. *Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022)* (84). 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. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet rettet en henvendelse til aktuell onkologisk 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 Helsedirektoratet.

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

12.3.1 Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet

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

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

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

12.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt

- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland (leder)
- Kirsten Marienhagen, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Øystein Fluge, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Kjell Arne Kvistad, Radiologisk avdeling, St. Olavs hospital HF
- Anders Jørgensen, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus HF
- Siri Briskemyr, Avdeling for medisinsk genetikk, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Kristin Myrmel, Klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Pitt Niehusmann, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus HF

12.4 Habilitet

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

12.5 Oppdatering av retningslinjene

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

Oppdateringen utføres av en arbeidsgruppe som består av fagpersoner oppnevnt av RHF-ene og Helsedirektoratet. De oppdaterte retningslinjene vil publiseres på helsedirektoratet.no og helsebiblioteket.no (web-versjon)

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. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, red. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4. utg. Lyon: International agency for research on cancer; 2017.
3. Cancer in Norway 2012 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2014.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol* 2017;19(suppl_5):v1-v88.
5. Michaud D, Batchelor T. Risk factors for brain tumors. UpToDate [database]. Waltham, MA.: UpToDate, Inc [oppdatert 2017; lest 2. oktober 2017].
6. Lov om pasient- og brukerrettigheter (pasient- og brukerrettighetsloven). LOV-1999-07-02-63. Sist endret i: LOV-2019-12-20-104 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-63>
7. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften). FOR-2000-12-01-1208. Sist endret i: FOR-2020-02-04-119 fra 01.03.2020. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-01-1208>
8. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 2004;3(3):159-68.
9. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol* 2016;134:267-85.
10. Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, Lee JW, Norden AD. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol* 2016;18(6):779-89.
11. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:12-7.
12. Nelson S, Taylor LP. Headaches in brain tumor patients: primary or secondary? *Headache* 2014;54(4):776-85.
13. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006;26(2):513-37.
14. Mabray MC, Barajas RF, Jr., Cha S. Modern brain tumor imaging. *Brain tumor research and treatment* 2015;3(1):8-23.
15. Mikulis DJ, Roberts TP. Neuro MR: protocols. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(4):838-47.
16. Roberts TP, Mikulis D. Neuro MR: principles. *J Magn Reson Imaging* 2007;26(4):823-37.
17. Castillo M. History and evolution of brain tumor imaging: insights through radiology. *Radiology* 2014;273(2 Suppl):S111-25.
18. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol* 2015;17(9):1188-98.
19. Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Theodorou K, Fezoulidis I, Kappas C, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging* 2014;14:20.
20. Majos C, Aguilera C, Alonso J, Julia-Sape M, Castaner S, Sanchez JJ, et al. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(3):544-51.
21. Galldiks N, Langen KJ, Pope WB. From the clinician's point of view - What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro Oncol* 2015;17(11):1434-44.
22. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1963-72.
23. Quant EC, Wen PY. Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):50-6.
24. Caroline I, Rosenthal MA. Imaging modalities in high-grade gliomas: pseudoprogression, recurrence, or necrosis? *J Clin Neurosci* 2012;19(5):633-7.
25. Tran DK, Jensen RL. Treatment-related brain tumor imaging changes: So-called "pseudoprogression" vs. tumor progression: Review and future research opportunities. *Surg Neurol Int* 2013;4(Suppl 3):S129-35.
26. Huang RY, Neagu MR, Reardon DA, Wen PY. Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immuno/targeted therapy - detecting illusive disease, defining response. *Front Neurol* 2015;6:33.

27. Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol* 2017;19(5):625-35.
28. Hemminki K, Tretli S, Olsen JH, Tryggvadottir L, Pukkala E, Sundquist J, et al. Familial risks in nervous system tumours: joint Nordic study. *Br J Cancer* 2010;102(12):1786-90.
29. Hemminki K, Tretli S, Sundquist J, Johannesen TB, Granstrom C. Familial risks in nervous-system tumours: a histology-specific analysis from Sweden and Norway. *Lancet Oncol* 2009;10(5):481-8.
30. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(24):2336-46.
31. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015;122(1):4-23.
32. 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.
33. 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).
34. Indelicato DJ, Merchant T, Laperriere N, Lassen Y, Vennarini S, Wolden S, et al. Consensus Report From the Stockholm Pediatric Proton Therapy Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(2):387-92.
35. Dale E, Waldeland E. Protonterapi - en realitet i Norge fra 2023. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018;138(13).
36. Boele FW, Klein M, Reijneveld JC, Verdonck-de Leeuw IM, Heimans JJ. Symptom management and quality of life in glioma patients. *CNS oncology* 2014;3(1):37-47.
37. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro Oncol* 2015;17(4):488-504.
38. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol* 2010;23(6):597-602.
39. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
40. Khan RB, Onar A. Seizure recurrence and risk factors after antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. *Epilepsia* 2006;47(2):375-9.
41. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 9:97-104.
42. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6(5):421-30.
43. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD004424.
44. Koubeissi M. Do we need seizure prophylaxis for brain tumor surgery? *Epilepsy Curr* 2014;14(1):24-5.
45. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(8):CD008586.
46. 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.
47. Cote DJ, Smith TR. Venous thromboembolism in brain tumor patients. *J Clin Neurosci* 2016;25:13-8.
48. Perry JR. Anticoagulation of malignant glioma patients in the era of novel antiangiogenic agents. *Curr Opin Neurol* 2010;23(6):592-6.
49. Silvani A, Gaviani P, Lamperti E, Botturi A, Ferrari D, Simonetti G, et al. Metabolic, electrolytes disorders and tromboembolic risk in malignant glioma patients. *Neurol Sci* 2011;32 Suppl 2:S229-31.
50. Taillibert S, Taillandier L, Le Rhun E. Venous thrombosis in patients with high-grade glioma. *Curr Opin Oncol* 2015;27(6):516-21.
51. Lee EQ, Wen PY. Treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with brain tumors. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc [opdatert 24. april 2020; lest 8. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-venous-thromboembolism-in-patients-with-brain-tumors>
52. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v190-3.
53. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2330-40.
54. Finch E, Copland DA. Language outcomes following neurosurgery for brain tumours: a systematic review. *NeuroRehabilitation* 2014;34(3):499-514.
55. Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol* 2008;7(6):548-60.
56. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkes 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.
57. Huang ME, Cifu DX, Keyser-Marcus L. Functional outcome after brain tumor and acute stroke: a comparative analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(11):1386-90.

58. O'Dell MW, Barr K, Spanier D, Warnick RE. Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(12):1530-4.
59. Waagemans ML, van Nieuwenhuizen D, Dijkstra M, Wumkes M, Dirven CM, Leenstra S, et al. Long-term impact of cognitive deficits and epilepsy on quality of life in patients with low-grade meningiomas. *Neurosurgery* 2011;69(1):72-8; discussion 8-9.
60. Zucchella C, Capone A, Codella V, De Nunzio AM, Vecchione C, Sandrini G, et al. Cognitive rehabilitation for early post-surgery inpatients affected by primary brain tumor: a randomized, controlled trial. *J Neurooncol* 2013;114(1):93-100.
61. Khan F, Amatya B, Ng L, Drummond K, Galea M. Multidisciplinary rehabilitation after primary brain tumour treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD009509.
62. Liu R, Page M, Solheim K, Fox S, Chang SM. Quality of life in adults with brain tumors: current knowledge and future directions. *Neuro Oncol* 2009;11(3):330-9.
63. Lov om helsepersonell m.v. (helsepersonelloven). LOV-1999-07-02-64. Sist endret i: LOV-2019-04-10-11 fra 01.10.2019.
64. Ichimura K, Narita Y, Hawkins CE. Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):789-808.
65. Berghoff AS, Stefanits H, Woehrer A, Heinzl H, Preusser M, Hainfellner JA. Clinical neuropathology practice guide 3-2013: levels of evidence and clinical utility of prognostic and predictive candidate brain tumor biomarkers. *Clin Neuropathol* 2013;32(3):148-58.
66. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2707-14.
67. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31(3):337-43.
68. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31(3):344-50.
69. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2715-22.
70. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idhah A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4150-4.
71. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765-73.
72. Bello MJ, Alonso ME, Aminos C, Anselmo NP, Arjona D, Gonzalez-Gomez P, et al. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. *Mutat Res* 2004;554(1-2):23-32.
73. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
74. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
75. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916-26.
76. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707-15.
77. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013;81(17):1515-22.
78. Preusser M, Berghoff AS, Manzl C, Filipits M, Weinhausel A, Pulverer W, et al. Clinical Neuropathology practice news 1-2014: pyrosequencing meets clinical and analytical performance criteria for routine testing of MGMT promoter methylation status in glioblastoma. *Clin Neuropathol* 2014;33(1):6-14.
79. Pekmezci M, Perry A. Neuropathology of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013;4(Suppl 4):S245-55.
80. 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
81. 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>
82. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftomradet/id446845/>

83. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013.
Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
84. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018.
Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av hypofyseadenomer

RAPPORT

IS-2939

**Nasjonalt handlingsprogram med
retningslinjer for diagnostikk,
behandling og oppfølging av
hypofyseadenomer**

Utgitt xx/2020, 1. utgave
Bestillingsnummer IS-2939
ISBN 978-82-8081-625-2

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

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

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

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

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

Forord

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

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

Nasjonale faglige retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer, vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsv

arlighet. 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 hypofyseadenomer. Innholdet i den nasjonale retningslinjen for hypofyseadenomer vil vurderes årlig, og om nødvendig oppdateres.

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med hypofyseadenomer er publisert XX.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	6
1 INNLEDNING	8
2 EPIDEMIOLOGI	10
3 FOREBYGGING	12
4 FORLØPSTIDER	13
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	15
5.1 Symptomer og funn	16
5.2 Utredning	16
5.3 Kliniske undersøkelser	17
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser	17
5.5 Laboratorieprøver	17
5.6 Utredningsforløp	17
5.7 Stadieinndeling	18
6 GENETIKK	19
7 BEHANDLING	21
7.1 Kirurgi	22
7.2 Strålebehandling	23
7.2.1 Engangsbestråling	24
7.2.1.1 Målvolum og dosering	24
7.2.2 Konvensjonelt fraksjonert behandling	25
7.2.2.1 Målvolum og dosering	25
7.2.3 Hypofraksjonert behandling	25
7.2.4 Behandlingsresultater	26
7.2.5 Senbivirkninger/komplikasjoner	26
7.2.6 Rebestråling	26
7.3 Medikamentell behandling	27
7.3.1 Antihormonell medikamentell behandling	27
7.3.2 Cellegift	27
7.4 Supplerende behandling	27
7.4.1 Hormonell erstatningsterapi	27
7.4.2 Ernæring	28
7.4.3 Fysisk aktivitet	28
7.4.4 Psykososiale tiltak	28
7.5 Organisering av behandling	28
8 OPPFØLGING OG KONTROLL	31
8.1 Kontroller	32
8.2 Fastlegens rolle	32
8.3 Seneffekter og senbivirkninger	33
8.4 Rehabilitering	33

9	PATOLOGI	34
10	METODE OG PROSESS	36
10.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	37
10.2	Kunnskapsbasert prosess	37
10.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (MÅNED ÅR)	38
10.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet	39
10.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt	39
10.4	Habilitet	39
10.5	Oppdatering av retningslinjene	39
	APPENDIX	41
	REFERANSER	48

Sammendrag av anbefalingene

- De fleste pasienter med tilfeldig påvist hypofyseadenom skal ikke behandles
- Pasienter med hypofyseadenom bør vurderes for hormonell hypersekresjon, hypofyse-svikt, og ofte av øyelege med tanke på syn og spesielt synsfeltutfall før eventuell behandling
- Omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisciplinært team. Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevroradiolog, samt at man har tilknyttet oftalmolog og onkolog

INDIKASJON FOR TERAPI

Sterk indikasjon ved:

- Redusert syn eller synsfelt, øyemuskelpareser eller andre nevrologiske utfall eller komplikasjoner (f.eks. hydrocephalus)
- Pituitær apopleksi med påvirket syn eller øyemuskelparese (øyeblikkelig hjelp)
- Hormonelt aktive adenomer, unntatt prolaktinomer som primært behandles medikamentelt

Ofte indikasjon ved:

- Billedmessig signifikant løfting av chiasma/synsnerve
- Klinisk signifikant vekst av adenomet, og spesielt der ytterligere vekst forventes å ville gi chiasma/synsbane-affeksjon
- Klinisk signifikant svikt i hypofysefunksjon(er)
- Kvinner som planlegger svangerskap og har makroadenom som ligger an mot chiasma

Svak eller ingen indikasjon ved:

- Hodepine som eneste symptom
- Asymptomatisk makroadenom som ligger an mot chiasma/synsbaner, uten dokumentert vekst

SVULSTRETTET TERAPI

- Kirurgi er foretrukket behandling for behandlingstrengende hypofyseadenomer, foruten prolaktinomer som primært skal behandles medikamentelt
- Aktuell antihormonell behandling
 - Et prolaktinom skal nesten alltid behandles med en dopaminagonist. Kabergolin ser ut til å være den mest effektive behandlingen og gir mindre plager med kvalme og blodtrykksfall enn de andre legemidlene. Vanlig startdose er 0,25–0,5 mg to dager i uken. Kvinner i fertil alder uten barneønske må få råd om adekvat prevensjon. Dersom syn

eller synsfelt er påvirket kan en innlede behandling med bromokriptin 2,5 mg x 2 som virker raskere. Pasienten må da følges av øyelege.

- Ved akromegali og makroadenom kan behandling med somatostatinanalog før kirurgi bedre operasjonsresultatet.
- Ved Cushings sykdom og uttalt hyperkortisolisme, eller der kirurgi er kontraindisert, kan medikamentell behandling rettet mot enten ACTH-produksjonen i hypofysen, kortisol-produksjonen i binyrene eller den perifere effekten av kortisol forsøkes.
- TSH-produserende hypofyseadenomer kan forsøkes behandlet med dopaminantagonist eller somatostatinanalog. Hypertyreosen kan behandles med tyreostatika, radioiod eller thyreoideakirurgi.
- Strålebehandling ([se eget appendix for detaljer](#)):
 - Indikasjon for strålebehandling kan være stor resttumor med rask preoperativ vekst og invasivt vekstmønster eller på virkning av fremre synsbaner, flere tidligere kirurgiske inngrep uten at man har klart å få kontroll på svulstveksten, eller ikke-kontrollerbar hormonsekresjon
 - Ved engangsstrålebehandling av nonfunksjonelle hypofyseadenomer bør man dosere minst 15 Gy til målvolumet
 - Ved engangsstrålebehandling av hormonproduserende hypofyseadenomer bør man dosere minst 20 Gy til målvolumet
 - Ved fraksjonert bestråling av hypofyseadenomer bør man dosere 1.8 Gy x 28–30
 - For pasienter med hormonproduserende adenomer bør antihormonell medikasjon vurderes seponert fra en måned før til rett etter strålebehandling
- Cellegift benyttes svært sjelden, men terapiforsøk med temozolomid kan være aktuelt i terapieresistente tilfeller med invasiv vekst

HORMONELL ERSTATNINGSTERAPI

- Pasienter med hypofysesvikt må ha livslang behandling med hormoner, og kortisoldosen må økes ved feber og større belastninger
- Kortisonacetat tabletter 25 mg vanligvis som ½ tab. morgen og ½ tab. formiddag. Økt dose ved stress, kirurgi og febersykdom. Pasienten bør informeres grundig om dette og utstyres med informasjonskort. Behandling med mineralkortikoid er ikke nødvendig.
- Tyroksin doseres etter nivå av fritt-T₄. Merk at behandlingen ikke kan styres etter TSH, men suppressert TSH kan likevel være et uttrykk for overdosering
- Testosteronmangel substitueres dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Testosteron gis vanligvis som daglig dermal applikasjon med gel eller krem, eller som injeksjon av testosteronpreparat med lang virketid hver 10.–14. uke.
- Østrogen-progesteron sekvenspreparat til kvinner i fertil alder med hypogonadisme. Vurder overgang til østrogenplaster kombinert med progesterontabletter/-plaster eller progesteron hormonspiral til kvinner som behandles med veksthormon for å redusere veksthormonbehovet.
- Veksthormonbehandling vurderes og igangsettes i avdeling med spesiell kompetanse. Gis som injeksjon hver kveld. Skrives på H-resept. Startdose 0,1–0,2 mg hos menn, 0,2–0,3 mg hos kvinner. Doseres med mål om å heve IGF-1 til aldersjustert referanseområde.
- Svikt i hypofysens baklapp behandles med desmopressin smeltetabletter 60–240 µg x 2–3 pr dag. Nesedråper og nesespray er i dag mindre brukt. Unngå overdosering som gir fare for væskeretensjon og hyponatremi.

1 Innledning

Hypofyseadenomer er godartete svulster med en insidens på ca. 4 per 100 000 per år. Studier viser at så mange som 10 % av befolkningen kan ha hypofyseadenomer, men de fleste av disse diagnostiseres aldri. Tilfeldig oppdagede hypofyseadenomer skal oftest ikke behandles. Man opererer ikke med stadier for denne type svulster, men de deles i hormonproduserende og ikke-hormonproduserende, samt i mikro- og makroadenomer etter størrelse. Hypofyseadenomer kan gi redusert livskvalitet med varig redusert syn, tap av synsfelt, hypofysesvikt, eller ukontrollerbar hormonell hypersekresjon. Mortaliteten er for de fleste hypofyseadenom-pasienter i dag ikke vesentlig forskjellig fra befolkningen for øvrig. Det er likevel enkelte pasienter som opplever uvanlig aggressiv tumorprogresjon/terapisvikt eller komplikasjoner knyttet til behandlingen og/eller hormonforstyrrelsen og som av den grunn får livet forkortet.

For mer generell omtale av hjernesvulster vises det til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

ANBEFALING

- De fleste pasienter med tilfeldig påvist hypofyseadenom skal ikke behandles

2 Epidemiologi

Epidemiologiske data taler for at hypofyseadenomer har en insidens på 4,0 per 100 000 per år. Ikke-hormonproduserende hypofyseadenomer utgjør ca. 50 % av disse. Prolaktinomer er hyppigst av de hormonproduserende adenomene med en insidens på 1,4–2,6 per 100 000 per år, mens insidens av akromegali er 0,35 per 100 000 per år og ACTH-produserende hypofyseadenomer 0,14 per 100 000 per år (1-3). Svulster > 10 mm i diameter kalles makroadenomer og utgjør 65 % av de diagnostiserte hypofyseadenomene. Svulster < 10 mm kalles mikroadenomer. Ved autopsi og ved undersøkelse av friske mennesker med høyoppløselig MR er det funnet mikroadenomer hos flere enn 10 % av befolkningen (4). Dette betyr at de fleste hypofyseadenomer aldri blir diagnostisert. Tilfeldig påvist hypofyseadenom kalles hypofysært insidentalom. De fleste mikroadenomer som diagnostiseres er hormonproduserende, mens makroadenomer ofte er hormonelt inaktive. Et mikroadenom utvikler seg sjeldent til et makroadenom, mens ca. halvparten av alle makroadenomene vil ha vist sikker vekst om de observeres i fem år (4).

Primære hypofysekarzinom er sjeldne og utgjør bare ca. 0,2 % av alle hypofysesvulster. Hypofysekarzinom er ikke en histopatologisk diagnose, men diagnosen stilles klinisk/radiologisk ut fra invasivt vekstmønster og evnen til å danne metastaser. Immunhistokjemisk farging ved Ki-67 og p53 er assosiert med invasiv vekst, men ikke patognomonisk. De fleste karzinomer er hormonproduserende, ofte ACTH-produserende makroadenomer eller prolaktinomer. Om lag 10 % av alle intrasellære lesjoner er ikke hypofyseadenomer, men kan være Rathkes cyste, kraniofaryngeom, metastaser, chordom, meningeom eller andre sjeldne svulster (4-6).

3 Forebygging

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

4 Forløpstider

Hypofyseadenomer er ikke kreft og inngår pr i dag ikke i «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)».

Dersom man hos en pasient mistenker hjernesvulst uten å vite hvilken type, så skal pasienten inn i «Pakkeforløp for hjernekreft» for å avklare om og eventuelt hvilken type hjernesvulst pasienten har.

5 Diagnostikk og utredning

Fastlegen er viktig for pasienter med hypofyseadenom. Mistanke om hypofyseadenom må vurderes ved kliniske symptomer og funn som beskrevet under. Er mistanken reist bør pasienten henvises til MR-undersøkelse og spesialisthelsetjenesten; endokrinolog eller nevrokirurg. Dersom man har mistanke om hjernesvulst uten spesifikt å mistenke hypofyseadenom, skal pasienten henvises til Pakkeforløp for hjernekreft. Oppfølging av pasienten vil skje i samarbeid mellom fastlege 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 og funn

Ikke-hormonproduserende adenomer oppdages ofte på grunn av symptomer som skyldes trykk fra svulsten som synsfeltutfall (klassisk er homonym hemianopsi), redusert syn eller hypofysesvikt. I voksende adenomer kan det oppstå spontane hemorrhagiske infarkter som kan gi akutt kraftig hodepine, synspåvirkning, øyemuskellammelse eller annen hjernenerveparese, såkalt pituitær apopleksi. Det er kontroversielt hvorvidt hypofyseadenomer uten blødning gir opphav til hodepine (7). Dersom hypofysestilken utsettes for trykk vil hemningen av prolaktin via dopamin kunne opphøre og prolaktinnivået kan da stige opp til 2000 mIE/L, en såkalt «stilkverdi». Prolaktin i dette nivået kan hemme LH/FSH direkte og gi svikt i gonadefunksjonen.

De hormonproduserende adenomene gir et klinisk bilde som svarer til det hormonet de skiller ut (8). Prolaktinproduserende hypofyseadenomer gir menstruasjonsforstyrrelse hos kvinner, hypogonadisme og redusert libido hos menn og kan føre til melkesekresjon hos begge kjønn. Veksthormonproduserende hypofyseadenomer gir akromegali med initiale symptomer som hodepine, svetting, hevelse (hender, føtter, tunge, svelg, obs. søvnapnoe syndrom), ledd smerter (senere artropati), karpaltunnelsyndrom (ofte bilateralt), arytmiendens, hypertensjon og diabetes. Senere i forløpet spesifikke og irreversible symptomer med vekst av underkjeve resulterende i underbitt, tannfeilstilling, bred nese, kraftig pannebein, brede hender og føtter, kardiomegali, hjertesvikt og struma.

Hypofyseadenomer som produserer adrenokortikotrop hormon (ACTH), Cushings sykdom, gir tendens til blåmerker, flushing, rødlig stria med bredde over 10 mm, proksimal myopati, osteoporose, hypertensjon, diabetes mellitus type II, psykiske symptomer og søvnvansker. TSH-produserende hypofyseadenom er svært sjelden og gir diskrete symptomer på hyperthyreose med lett forhøyet fritt-T₄ og moderat forhøyet TSH.

5.2 Utredning

Utredningen er multimodal. Bildediagnostiske undersøkelser, i all hovedsak MR, og laboratorieprøver er helt avgjørende for å diagnostisere og subklassifisere hypofyseadenomer (se nedenfor). I tillegg bør vurdering av syn og undersøkelse av synsfelt med autoperimetri

gjøres hos øyelege før kirurgi hos alle med hypofyseadenomer som har billedmessig affeksjon av synsbanene; synsnervene, synsnervekrysningen, eller de synsbanene bak synsnervekrysningen.

5.3 Kliniske undersøkelser

En generell klinisk undersøkelse inkludert synsundersøkelse (ad modum Donders) skal utføres hos alle pasienter hvor man mistenker hypofyseadenom. Spesielt bør man være på jakt etter kliniske funn som kan tyde på hypofysært betinget hormonell ubalanse, se punkt 5.1.

5.4 Bildediagnostiske undersøkelser

En MR hypofyse består typisk av T1-vektede bilder med tynne snitt ($\leq 2-3$ mm) i koronal- og sagittalplan før og etter intravenøs kontrast, samt en T2-vektet bildeserie i koronalplan. Hypofysevev er rikt vaskularisert og har ingen blod-hjernebarriere, det er derfor kraftig kontrastopptak i normalt hypofysevev. Kontrastopptaket i hypofyseadenomer er vanligvis mindre og langsommere, og før kontrastinjeksjon har de ofte lavere signal enn normalt hypofysevev på T1-vektede bilder. Enkelte mikroadenomer (særlig ACTH-produserende) er så vanskelige å skille fra hypofysevevet at de bare lar seg fremstille ved dynamisk kontrast MR-undersøkelse hvor man gir en rask kontrastinjeksjon fulgt av gjentatte raske bilder i koronalplanet gjennom hypofysen. MR-undersøkelse er også viktig med tanke på differensialdiagnostiske vurderinger, for eksempel kan cystiske lesjoner gi mistanke om Rathke's cyste eller kraniofaryngeom. MR kan også gi informasjon om andre sjeldne typer svulster, betennelsesprosesser eller infeksjoner i hypofysen. Autoimmun lymfocytær hypofysitt kan gi et bilde som ved adenom, men sella turcica er da oftest ikke utvidet og lesjonen er symmetrisk med «teltfasong». Sinus petrosus kateterisering kan gjøres ved Cushings sykdom for å avklare om ACTH-produksjonen er hypofysær eller ektopisk. For utfyllende detaljer vises til Handlingsprogram for hjernesvulster.

5.5 Laboratorieprøver

Blodprøver bør tas før kl. 09. Med tanke på hypofysesvikt eller hypersekresjon måles prolaktin, TSH, fritt-T₄, kortisol, ACTH, veksthormon, IGF-1, LH, FSH og SHBG hos alle pasienter. Hos kvinner i fertil alder tas også østradiol og progesteron, mens man måler testosteron hos menn. I tillegg tas hemoglobin, natrium, kalium, fritt kalsium, kreatinin og glukose. Før operasjon *skal det som et minimum* alltid foreligge svar på prolaktin fordi prolaktinom primært behandles medikamentelt. Unntak er ved pituitær apopleksi og truende blindhet som gjør at pasienten må opereres akutt. Det er viktig å være klar over «hook»-effekten, et metodisk betinget fenomen med falskt lav prolaktinkonsentrasjon, dersom man finner påfallende lav prolaktinkonsentrasjon (9).

5.6 Utredningsforløp

Utredningsforløpet startes av primærlege/fastlege og videreføres av endokrinolog eller nevrokirurg. Den videre omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisiplinært team (MDT). Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevroradiolog, samt ha tilknyttet oftalmolog og onkolog.

5.7 Stadieinndeling

Stadieinndeling i vanlig forstand er ikke aktuelt for hypofyseadenomer. Klassifisering av disse svulstene gjøres ut fra størrelse og vekstmønster bedømt ved MR, histologi inkludert immunhistokjemi, og hvilke hormoner det produserer. Mikroadenomer er < 10 mm, makroadenomer > 10 mm og svulster > 4 cm kalles gigantadenomer. Hypofyseadenomets størrelse, vekstmønster og pasientens alder gir en indikasjon på hvor aggressivt det er. Lateral vekst rundt arteria carotis og inn i sinus cavernosus eller stor suprasellær vekst med løfting av chiasma indikerer større vekstpotensial og mindre mulighet for kurasjon ved kirurgi. Store svulster hos yngre pasienter har gjerne størst vekstpotensial. To vanlig brukte klassifikasjonssystemer for å beskrive svulstutbredelsen er Knosp og Hardy. De sier noe om adenomet ligger avgrenset inne i sella turcica, strekker seg ut over sella turcica, strekker seg suprasellært, med videre. Særlig Knosp grad som sier noe om lateral utbredelse i relasjon til carotis interna og vekst inn i sinus cavernosus, er sterkt assosiert med mulighet for radikal kirurgi. Histologisk er de fleste hypofyseadenomene svært benignt utseende, Primære karsinomer er meget sjelden (10;11). Hypofysekarzinom er ikke en histopatologisk diagnose, men diagnosen stilles klinisk/radiologisk ut fra invasivt vekstmønster og evnen til å danne metastaser. Immunhistokjemisk farging ved Ki-67 og p53 er assosiert med invasiv vekst, men ikke patognomonisk. De fleste karsinomer er hormonproduserende, ofte ACTH-produserende makroadenomer eller prolaktinomer. Hormonelt aktive adenomer benevnes samlet funksjonelle og navnet speiler hvilket hormon de produserer, mens ikke-hormonproduserende adenomer kalles stumme eller ikke-funksjonelle.

ANBEFALINGER

- Pasienter med hypofyseadenom bør vurderes for hormonell hypersekresjon, hypofysesvikt, og ofte av øyelege med tanke på syn og spesielt synsfeltutfall før eventuell behandling
- Omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisiplinært team. Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevroradiolog, samt at man har tilknyttet oftalmolog og onkolog

6 Genetikk

Ved samtidig hyperkalsemi og eventuell familiær forekomst av hypofyseadenom bør det undersøkes for mutasjon i MEN1-genet som gir multippel endokrin neoplasi type 1 (MEN1). Dette gjøres rutinemessig i dag og påvist genfeil medfører spesiell oppfølging inkludert årlig klinisk undersøkelse og radiologisk diagnostikk med MR hypofyse/thorax/abdomen hvert tredje år. Videre er det anslått at 1–2 % av hypofyseadenomene er familiære (familial isolated pituitary adenoma – FIPA), og at 15–25 % av disse kan skyldes mutasjon i AIP-genet (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) (12). Hos pasienter under 30 år og/eller pasienter med familiær forekomst av hypofyseadenomer gjøres slik testing rutinemessig.

7 Handling

De fleste pasienter med tilfeldig påvist hypofyseadenom krever ingen tumorrettet behandling. Bortsett fra ved prolaktinomer, vil kirurgi vanligvis være primærbehandling dersom man finner indikasjon for terapi (4;13). Det faktum at så mange som 10 % av befolkningen har pituitære mikroadenomer, samt at pasienter med hypofyseadenom har omtrent samme levetidsutsikter som resten av befolkningen, taler for at man skal være nøye med indikasjonsstilling for behandling.

Mistenker man først og fremst en annen diagnose enn hypofyseadenom, som for eksempel systemisk inflammasjon, granulomatøs betennelse eller hypofysitt, bør annen behandling enn kirurgi vurderes, se spesial-litteratur.

Indikasjon for terapi

Sterk indikasjon ved:

- Redusert syn eller synsfelt, øyemuskelpareser eller andre nevrologiske utfall eller komplikasjoner (for eksempel hydrocephalus)
- Pituitær apopleksi med påvirket syn eller øyemuskelparese (øyeblikkelig hjelp)
- Hormonelt aktive adenomer (NB, husk at prolaktinomer primært behandles medikamentelt)

Ofte indikasjon ved:

- Billedmessig signifikant løfting av chiasma/synsnerve
- Klinisk signifikant vekst av adenomet, og spesielt der ytterligere vekst forventes å ville gi chiasma/synsbane-afleksjon
- Klinisk signifikant svikt i hypofysefunksjon(er)
- Kvinner med makroadenom som planlegger svangerskap

Svak eller ingen indikasjon ved:

- Hodepine som eneste symptom
- Asymptomatisk makroadenom som ligger an mot chiasma/synsbaner, uten dokumentert vekst

7.1 Kirurgi

Målsetningen med kirurgi ved hormonproduserende adenomer er oftest kurasjon. Dersom kurasjon ikke er mulig grunnet svulstutbredelse, for eksempel ved Knosp grad 4, kan kirurgisk reduksjon av tumormasser redusere hormonell hypersekresjon og gi bedre betingelser for stereotaktisk bestråling, spesielt ved synsbanenære tumormasser. Ved ikke-funksjonelle hypofyseadenomer ønsker en primært å avlaste omkringliggende strukturer. Ønsket om radikalitet må avveies mot risiko for hypofysesvikt og andre komplikasjoner. Mulighet for bedring av hormonfunksjon ved preoperativ hypofysesvikt er omkring 30 % mens risiko for forverring av hormonfunksjon ved kirurgi i gjennomsnitt er 10 % (14). Hormonell svikt alene gir således ikke en sterk indikasjon for kirurgisk behandling siden mulig gevinst er ganske lik

potensiell risiko når det gjelder hormonfunksjon. Transssphenoidal kirurgi med mikroskop og/eller endoskop er foretrukket primær operasjonsmetode. Transkraniell tilgang gjøres nesten bare ved stor suprasellær tumorkomponent og kan kombineres med et transssphenoidalt inngrep, oftest i to seanser. Mortaliteten ved kirurgi av hypofyseadenomer er generelt lav (0,6 %), men det er rapportert høyere mortalitet (4–5 %) ved reseksjon av gigantadenomer (13). Mortalitet skyldes gjerne cerebrovaskulære katastrofer, for eksempel grunnet skade på arteria carotis interna. Morbiditet kan være betinget i hypofyseforlappssvikt, CSF-lekkasje, synsnerveskade hypotalamusskade eller diabetes insipidus.

Indikasjon for kirurgi vil ofte være den samme ved andre svulster i sella turcica. Ved kraniofaryngeomer med hypotalamisk affeksjon anbefales det å være tilbakeholden med å forsøke radikal kirurgi og ofte vil man legge man opp til subtotal reseksjon etterfulgt av adjuvant behandling i form av stereotaktisk strålebehandling. Ved overveiende cystiske kraniofaryngeom kan intracystisk terapi med interferon alfa (15) være et godt alternativ til kirurgisk reseksjon.

Direkte postoperativt følges pasientene med tanke på utvikling av diabetes insipidus, SIADH og hypofyse forlappssvikt. Serum natrium og væskebalanse (døgnbalanse) bør følges postoperativt. Ved mistanke om hypofysesvikt må pasienten substitueres med kortison. Medikamentfastende plasma-kortisol kl. 08 tredje postoperative dag kan ofte avklare om pasienten har kortisolmangel, noe som er usannsynlig ved kortisolverdi i øvre del av referanseområdet på dette tidspunkt i behandlingsforløpet. Tre måneder postoperativt vurderes pasientene med tanke på hypofysesvikt og/eller om de er i remisjon fra sin hypersekresjon. Pasienter operert for Cushings sykdom kontrolleres gjerne allerede etter 6 uker for å avklare om de har rest/residiv av hypersekresjon, og fordi de ved kurasjon ofte trenger høyere substitusjonsdoser med kortison. Hypofysehormoner måles i fastende morgenblodprøve, og ved mistenkt ACTH-mangel gjøres vanligvis Synacthen-test (16). Ytterligere diagnostikk med tanke på vekst-hormonmangel kan gjøres når de øvrige hypofyseakser er adekvat substituert (17). Pasienter med affeksjon av syn eller synsfelt undersøkes på nytt av øyelege. Det bør etter 3 måneder også gjøres MR hypofyse for å vurdere kirurgisk resultat og for å ha et utgangspunkt for senere kontroller. Videre kontrollopplegg tilpasses den enkelte pasient, se kapittel 8.

7.2 Strålebehandling

Tidligere ble strålebehandling brukt profylaktisk for å forhindre residiv eller vekst av restsvulst etter kirurgi. Dette anbefales ikke rutinemessig fordi det gir høyere forekomst av hypofysesvikt og øker risikoen for sekundære svulster (4;14), og fordi det synes som utsettelse av stråleterapi til man har sett tumorvekst ikke gir dårligere resultat av strålebehandling (18). Dersom pasienten ikke kan eller vil opereres kan strålebehandling være et alternativ. Indikasjon for strålebehandling kan være stor resttumor med rask preoperativ vekst og invasiv vekstmønster eller på virkning av fremre synsbaner, flere tidligere kirurgiske inngrep uten at man har klart å få kontroll på svulstveksten, eller ikke-kontrollerbar hormonsekresjon. Pasienter hvor det vurderes aktuelt med strålebehandling bør diskuteres i MDT hvor onkolog deltar. Strålebehandling gis som engangsbehandling eller fraksjonert behandling, det siste oftest over 5–6 uker.

Planlegging av strålebehandling bør gjøres i tett samarbeid mellom onkolog, radiolog og kirurg. Strålebehandlingen bør av denne grunn i utgangspunktet gis ved UNN, St Olavs, HUS eller OUS. For all type stråleterapi er det viktig at tilgrunnliggende bildediagnostikk, i praksis MR-serier, er optimal for å definere målvolum for behandlingen (19). Det er viktig at CT for doseplanlegging

er med 1 mm snitt. For detaljer henvises det til [stråleappendix](#) for dette handlingsprogrammet og til Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet sine begrepsdefinisjoner (20).

Det har vært diskutert om man bør seponere antihormonell medikasjon i forbindelse med strålebehandling av hormonproduserende adenomer. Dette både fordi det kan bedre muligheten for endokrin remisjon og fordi bruk av antihormonell medikasjon under strålebehandling kan øke risikoen for hypofysesvikt (21;22). Sikre data foreligger ikke, men for pasienter som symptomatisk klarer seg fint uten antihormonell medikasjon kan det vurderes å seponere denne fra en måned før til rett etter strålebehandling.

7.2.1 Engangsbestråling

Strålebehandling gitt som engangsbehandling er å foretrekke fremfor konvensjonelt fraksjonert bestråling fordi risiko for sekundær hypofysesvikt ser ut til å være mindre, selv om sammenlignende studier savnes (19;23;24). Fordi man leverer en høy stråledose er det spesielt viktig at presisjonen er høy. I Norge gis høyt dosert og fokusert strålebehandling i en dose med gammakniv ved Haukeland Universitetssykehus (Nasjonal behandlingstjeneste for gammakniv) og med lineærakselerator ved flere kreftavdelinger. Noen steder brukes Cyberknife, men dette skiller seg ikke vesentlig fra gammakniv og lineærakseleratorbasert engangsbestråling, og er ikke tilgjengelig i Norge.

7.2.1.1 Målvolum og dosering

Det er stor variasjon både hva gjelder målvolumsdefinisjon og dosering ved engangsbestråling av hypofyseadenomer og evidensbasen er deretter (22). Ved gammaknivbehandling er det vanlig at man tegner inn selve tumor som målvolum for strålebehandlingen uten at legges til marginer, mens det ved bruk av lineærakselerator er større variasjon og her har man brukt fra 0–2 mm margin fra GTV til PTV (25;26).

Dosefall utenfor målvolumet er til en viss grad avhengig av hvordan man teknisk velger å planlegge strålebehandlingen, men synes å antydningvis være noe bedre ved rammebasert stereotaksi med gammakniv (25). Denne modaliteten foretrekkes derfor i tilfeller der raskt dosefall er spesielt avgjørende, for eksempel ved marginal avstand til fremre synsbaner. En av grunnene til forskjellene i dosefall er at doseringsmåten har vært noe ulik ved disse modalitetene. Ved gammaknivbehandling vil oppgitte dose (som dekker tumor/ GTV) oftest svare til 50 % isodoselinje, det vil si at maksdosen i målvolumet er det doble av minimumsdosen til tumor. Ved lineærakseleratorbasert behandling har man tradisjonelt vært mer opptatt av homogen dose i målvolumet. Det har medført at dosefallet ikke har vært fullt så bratt i overgangen mellom målvolum og omkringliggende normalvev. Flere og flere institusjoner velger nå å se bort fra homogenisitetskravet og heller planlegge slik at man får brattere dosefall (25). For begge modaliteter er det minimumsdosen til målvolumet som er viktigst og begge gir skarpt dosefall mot omgivende normalvev.

Funksjonelle adenomer krever litt høyere doser enn nonfunksjonelle, og det er også en viss forskjell mellom de ulike hormonproduserende adenomene (22;24;26). De nonfunksjonelle bør ha en minimumsdose på 12–15 Gy (vi anbefaler 15 Gy; 24,26–27). Alder over 50 år, tumorvolum < 5 cm³ og ingen tidligere strålebehandling er i noen materialer vist å være gunstige prognostiske faktorer for effekt av behandling (26;27).

For de hormonproduserende hypofyseadenomene har man mest data for de ACTH-, GH- og prolaktinproduserende. For alle disse bør man komme opp i doser på minst 20 Gy for best mulig radiologisk og biokjemisk respons (24;26).

Skal man oppnå adekvat dose til målvolumet bør man reservere engangsbestråling til svulster med en viss avstand til særskilt strålesensitive strukturer (først og fremst synsapparatet og hjernestammen) (2–3 mm) og under en viss størrelse (2.5–3 cm). Større svulster og svulster med kortere avstand til særskilt strålesensitive strukturer bør vurderes for fraksjonert behandling, se nedenfor.

7.2.2 Konvensjonelt fraksjonert behandling

Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling kan brukes for alle hypofyseadenomer, og foretrekkes ved hypofysekarinom, svulster som ligger tett inntil kritiske strukturer (spesielt det fremre synsapparatet) og/eller større svulster (> 2.5–3 cm).

Tradisjonelt har man brukt fotoner, men de senere årene har man valgt å bruke protoner for om mulig å senke risikoen for langtidsbivirkninger. Protonbestråling gir mulighet for mindre strålepåvirkning av friskt vev rundt målvolumet, for eksempel viktige strukturer som hippocampus og temporallapper. Selv om det dosimetrisk fremstår bedre å gi strålebehandling med protoner enn med fotoner, mangler det sammenlignende studier. Det som synes klart er at man, dersom man behandler med fotoner, bør bruke høypresisjonsteknikker for å minimere strålebelastning av friskt vev.

7.2.2.1 Målvolum og dosering

Målvolum for strålebehandlingen har tradisjonelt vært ganske stort. Man har da behandlet selve svulsten (GTV) med inntil 1 cm margin (totalmargin til PTV), mens man med fremvekst av bedre og mer presis bildediagnostikk og immobiliseringsutstyr har fått mulighet til å minske marginene helt ned mot 1 mm (28;29). I tilgjengelig litteratur er det veldig variasjon i hvordan målvolumene defineres; om man går fra GTV via CTV/ITV eller rett til PTV. For alle praktiske formål vil vår anbefaling være at man legger en margin fra 2–5 mm fra GTV til CTV som igjen settes lik ITV. Hvor stor margin man velger må vurderes ut i fra hvor godt man kan avgrense adenomet, for eksempel vil tidligere kirurgiske prosedyrer av og til gjøre det vanskelig å skille restadenom fra postoperative forandringer. Om så er tilfelle bør usikre områder inkluderes i CTV. Vi anbefaler at det dernest legges en margin til PTV som er avhengig av institusjonens egne standarder, ved høypresisjonsbehandling oftest ca 1–3 mm (19;28). For de pasientene som får protonterapi bruker man ikke PTV, men robust planlegging av CTV.

Dosering er også noe omdiskutert, men de fleste vil være enig i at dosen bør ligge i området 45–54 Gy med fraksjoner på 1.8 Gy (19;22;24). Mange hevder at spesielt nonfunksjonelle hypofyseadenomer kan behandles med de lavere dosenivåene 45–50.4 Gy (18), mens noen hevder at man for hormonproduserende adenomer bør ha noe høyere dose i området 50.4–54 (22). I alle tilfeller har man ikke klare data som kan besvare dette spørsmålet. Vår anbefaling er at man doserer 50.4 Gy til nonfunksjonelle adenomer og 54 Gy til hormonproduserende.

7.2.3 Hypofraksjonert behandling

Hypofraksjonert strålebehandling er et behandlingsalternativ som ikke har vært så mye brukt som engangsbestråling og normofraksjonert strålebehandling, og behandlingsresultatene etter slik behandling er således ikke så godt kjent. Det er rapportert at man har brukt 2–5 fraksjoner med en totaldose på 18–25 Gy (22;24;26).

7.2.4 Behandlingsresultater

Begge de mest brukte stråleterapialternativene gir god effekt med kontroll på tumorvekst og hormonell hypersekresjon (23). Kontroll på svulstvekst oppnår man hos 80–97 % av pasientene og det ser ikke ut til å være forskjell på de to stråletilnærmingene. Kontroll på hormonell hypersekresjon kan oppnås etter alt fra 7.5 måneder til 15 år hos ca 50 % (30–90 %) av pasientene, og varierer med valgt behandling og adenomtype (19;22;24). Det kan synes som om engangsbehandling gir raskere normalisering av hormonnivå for sekretoriske adenomer, men sammenlignende studier mangler (23). Best respons ser man hos ACTH- og GH-produserende adenomer med biokjemisk respons hos ca 50 %, mens man får kontroll med hormonell hypersekresjon hos ca 1/3 av pasienter med prolaktinproduserende svulster (19;24). Større hypofyseadenomer responderer dårligere på engangsstrålebehandling enn små svulster. Dette kan være betinget i at man ofte reduserer stråledosen for å unngå skade på nærliggende strålesensitive strukturer som for eksempel synsnerver, og i slike tilfeller bør en vurdere å gi fraksjonert strålebehandling. Sene residiver av hormonell hypersekresjon forekommer, og pasientene bør derfor kontrolleres livslangt (se nedenfor).

7.2.5 Senbivirkninger/komplikasjoner

Kunnskapen vi har om dette er for en stor del basert på pasienter som ble behandlet med lite avanserte fotonteknikker for mange år siden. Stråleterapi gir kumulative effekter over tid og langvarig oppfølging er viktig for å fange opp bivirkninger. Hypofysesvikt er den klart vanligste senbivirkningen og sannsynligvis er dette relatert både til kirurgi og strålebehandling (22). Det kan synes som om risikoen for hypofysesvikt er lavere ved engangsbehandling enn ved fraksjonert strålebehandling, men sammenlignende studier savnes (23). Hypofysesvikt etter engangsstrålebehandling er rapportert å være fra 0–40 % etter behandling av nonfunksjonelle hypofyseadenomer, fra 0–70 % for Cushings sykdom, fra 0–40 % for akromegali, og for prolaktinom fra 0–45 % (19;22). Insidensen er trolig avhengig av tumorstørrelse, tid fra strålebehandling (øker med oppfølgingstiden), tidligere behandling, hypofysefunksjon før behandling og stråledose. For pasienter som får fraksjonert strålebehandling er insidensen opptil 60 % etter ti år (24).

Hjernenerve II-VI ligger nær hypofysen og kan skades av strålebehandling, men i de fleste publiserte studier er forekomsten godt under 5 %. Mer vanlig, men likevel sjelden, er skade på det optiske apparatet (24). Sekundære svulster er sett hos opptil 3 % av hypofyseadenom-pasientene som får fraksjonert strålebehandling (19). Slike svulster oppstår gjerne mange år etter strålebehandlingen. Stråleskade av blodkar er også en fryktet bivirkning. I et eldre materiale så man at så mange som 21 % av pasientene med hypofyseadenom hadde fått en cerebrovaskulær hendelse 20 år etter strålebehandling (30). Det er vanskelig å fastslå hvor stor del av dette som skyldes kirurgi og hvor mye som er relatert til strålebehandling. En noe senere oversiktsartikkel viste at risikoen for cerebrovaskulær hendelse var betydelig lavere, ca. 6 % (31). I enda senere arbeider har man dels funnet og dels ikke funnet økt risiko for ischemisk slag, men det poengteres at data er svært usikre (32;33). Strålenekrose er meget sjelden i de stråledoser man normalt gir til pasienter med hypofyseadenom.

7.2.6 Rebestråling

For pasienter som har voksende tumor og som tidligere er bestrålt kan det være aktuelt å rebestråle. Dette må vurderes individuelt for hver enkelt pasient og avgjørende vil i stort sett alle tilfeller være kumulativ dose til særskilt strålesensitive strukturer og tid siden første gangs bestråling. Andre terapeutiske opsjoner bør vurderes og pasienten bør diskuteres i MDT.

7.3 Medikamentell behandling

7.3.1 Antihormonell medikamentell behandling

I *Nasjonal veileder i endokrinologi* beskrives i detalj utredning og medikamentell behandling av hormonproduserende hypofyseadenomer (8).

- Et prolaktinom skal nesten alltid behandles med en dopaminagonist. Kabergolin ser ut til å være den mest effektive behandlingen og gir mindre plager med kvalme og blodtrykksfall enn de andre legemidlene. Vanlig startdose er 0,25–0,5 mg to dager i uken. Kvinner i fertil alder uten barneønske må få råd om adekvat prevensjon. Dersom syn eller synsfelt er påvirket kan en innlede behandling med bromokriptin 2,5 mg x 2 som virker raskere. Pasienten må da følges av øyelege.
- Ved akromegali kan behandling med somatostatinanalog i 6 mnd. før kirurgi bedre operasjonsresultatet hos pasienter med makroadenom.
- Ved Cushings sykdom og uttalt hyperkortisolisme, eller der kirurgi er kontraindisert, kan medikamentell behandling rettet mot enten ACTH-produksjonen i hypofysen, kortisol-produksjonen i binyrene eller den perifere effekten av kortisol forsøkes.
- TSH-produserende hypofyseadenomer kan forsøkes behandlet med dopaminantagonist eller somatostatinanalog. Hypertyreosen kan behandles med tyreostatika, radioiod eller thyreoideakirurgi.

7.3.2 Cellegift

Cellegift benyttes en sjelden gang mot hypofyseadenomer med aggressivt vekstmønster i situasjoner der man står uten andre gode terapeutiske alternativer (34). Mange ulike cytostatika er forsøkt uten at sammenlignende studier foreligger, og det er for det meste kasuistikker som er publisert. Temozolomid er nå ofte førstevalget dersom man skal ty til kjemoterapi. Det diskuteres hvorvidt en bør initiere terapi med temozolomid tidligere i forløpet hos pasienter hvor man ikke får radiologisk og/eller biokjemisk tumorkontroll med kirurgi og/eller strålebehandling. Rundt 50 % responderer radiologisk, mens en større andel oppnår effekt på hormonell hypersekresjon ved behandling med temozolomid (35). Doseringen synes optimalt å være som ved gliomer; 150–200 mg temozolomid pr m² kroppsoverflate en gang daglig i 5 dager hver fjerde uke, og ofte vil man forsøke 3–4 kurer etterfulgt av responsevaluering. Totalt antall kurer vil være avhengig av respons og må vurderes individuelt. Nyere typer målrettet onkologisk behandling kan i fremtiden tenkes å bidra til bedret prognose for de få pasientene med hypofyseadenom med et aggressivt vekstmønster.

7.4 Supplerende behandling

7.4.1 Hormonell erstatningsterapi

I *Nasjonal veileder i endokrinologi* beskrives dette mer detaljert (8).

- Kortisonacetat tabletter 25 mg vanligvis ½ tab. morgen og ½ tab. formiddag. Økt dose ved stress, kirurgi og febersykdom. Pasienten informeres grundig om dette og utstyres med informasjonskort. Behandling med mineralkortikoid er ikke nødvendig.
- Tyroksin doseres etter nivå av fritt-T₄. Merk at behandlingen ikke kan styres etter TSH, men supprimert TSH kan likevel være et uttrykk for overdosering

- Testosteronmangel substitueres dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Testosteron gis vanligvis som daglig dermal applikasjon med gel eller krem, eller som injeksjon av testosteronpreparat med lang virketid hver 10.–14. uke.
- Østrogen-progesteron sekvenspreparat til kvinner i fertil alder med hypogonadisme. Vurder overgang til østrogenplaster kombinert med progesterontabletter/-plaster eller progesteron hormonspiral til kvinner som behandles med veksthormon for å redusere veksthormonbehovet.
- Veksthormonbehandling vurderes og igangsettes i avdeling med spesiell kompetanse. Gis som injeksjon hver kveld. Skrives på H-resept. Startdose 0,1–0,2 mg hos menn, 0,2–0,3 mg hos kvinner. Doseres med mål om å heve IGF-1 til aldersjustert referanseområde.
- Svikt i hypofysens baklapp behandles med desmopressin smeltetabletter 60–240 µg x 2–3 pr dag. Nesedråper og nesenspray er i dag mindre brukt. Unngå overdosering som gir fare for væskeretensjon og hyponatremi.

7.4.2 Ernæring

Det vises til til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

7.4.3 Fysisk aktivitet

Det vises til til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

7.4.4 Psykososiale tiltak

Det vises til til «Handlingsprogram for hjernesvulster generelt».

7.5 Organisering av behandling

Diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med hypofyseadenom gjøres i samarbeid mellom fastlege og spesialisthelsetjenesten. Ved diskusjon om behandlingsindikasjon og type behandling, er det naturlig at de fleste pasientene diskuteres i MDT. Den avdeling hvor pasienten mottar behandling har ansvar for behandlingen og fortløpende kontroller av pasienten, eventuelt i samarbeid med andre avdelinger og fastlege. Ansvarsforhold skal til enhver tid tydelig fremgå av aktuelle journaldokumenter og spesielt er dette viktig dersom pasienten overføres mellom avdelinger og/eller til/fra fastlege.

ANBEFALINGER

Indikasjon for terapi

Sterk indikasjon ved:

- Redusert syn eller synsfelt, øyemuskelpareser eller andre nevrologiske utfall eller komplikasjoner (f.eks. hydrocephalus)
- Pituitær apopleksi med påvirket syn eller øyemuskelparese (øyeblikkelig hjelp)
- Hormonelt aktive adenomer, unntatt prolaktinomer som primært behandles medikamentelt

Ofte indikasjon ved:

- Billedmessig signifikant løfting av chiasma/synsnerve
- Klinisk signifikant vekst av adenomet, og spesielt der ytterligere vekst forventes å ville gi chiasma/synsbane-afleksjon
- Klinisk signifikant svikt i hypofysefunksjon(er)
- Kvinner som planlegger svangerskap og har makroadenom som ligger an mot chiasma

Svak eller ingen indikasjon ved:

- Hodepine som eneste symptom
- Asymptomatisk makroadenom som ligger an mot chiasma/synsbaner, uten dokumentert vekst

Svulstrettet terapi:

- Kirurgi er foretrukket behandling for behandlingstrengende hypofyseadenomer, foruten prolaktinomer som primært skal behandles medikamentelt
- Aktuell antihormonell behandling
 - Et prolaktinom skal nesten alltid behandles med en dopaminagonist. Kabergolin ser ut til å være den mest effektive behandlingen og gir mindre plager med kvalme og blodtrykksfall enn de andre legemidlene. Vanlig startdose er 0,25–0,5 mg to dager i uken. Kvinner i fertil alder uten barneønske må få råd om adekvat prevensjon. Dersom syn eller synsfelt er påvirket kan en innlede behandling med bromokriptin 2,5 mg x 2 som virker raskere. Pasienten må da følges av øyelege.
 - Ved akromegali og makroadenom kan behandling med somatostatinanalog før kirurgi bedre operasjonsresultatet.
 - Ved Cushings sykdom og uttalt hyperkortisolisme, eller der kirurgi er kontraindisert, kan medikamentell behandling rettet mot enten ACTH-produksjonen i hypofysen, kortisol-produksjonen i binyrene eller den perifere effekten av kortisol forsøkes.
 - TSH-produserende hypofyseadenomer kan forsøkes behandlet med dopaminantagonist eller somatostatinanalog. Hypertyreosen kan behandles med thyreostatika, radioiod eller thyreoideakirurgi.
- Strålebehandling ([se eget appendix for detaljer](#)):
 - Indikasjon for strålebehandling kan være stor resttumor med rask preoperativ vekst og invasivt vekstmønster eller på virkning av fremre synsbaner, flere tidligere kirurgiske inngrep uten at man har klart å få kontroll på svulstveksten, eller ikke-kontrollerbar hormonsekresjon

- Ved engangsstrålebehandling av nonfunksjonelle hypofyseadenomer bør man dosere minst 15 Gy til målvolumet
- Ved engangsstrålebehandling av hormonproduserende hypofyseadenomer bør man dosere minst 20 Gy til målvolumet
- Ved fraksjonert bestråling av hypofyseadenomer bør man dosere 1.8 Gy x 28–30
- For pasienter med hormonproduserende adenomer bør antihormonell medikasjon vurderes seponert fra en måned før til rett etter strålebehandling
- Cellegift benyttes svært sjelden, men terapiforsøk med temozolomid kan være aktuelt i terapieresistente tilfeller med invasiv vekst

Hormonell erstatningsterapi

- Pasienter med hypofysesvikt må ha livslang behandling med hormoner, og kortisoldosen må økes ved feber og større belastninger
- Kortisonacetat tabletter 25 mg vanligvis som ½ tab. morgen og ½ tab. formiddag. Økt dose ved stress, kirurgi og febersykdom. Pasienten bør informeres grundig om dette og utstyres med informasjonskort. Behandling med mineralkortikoid er ikke nødvendig.
- Tyroksin doseres etter nivå av fritt-T₄. Merk at behandlingen ikke kan styres etter TSH, men supprimert TSH kan likevel være et uttrykk for overdosering
- Testosteronmangel substitueres dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Testosteron gis vanligvis som daglig dermal applikasjon med gel eller krem, eller som injeksjon av testosteronpreparat med lang virketid hver 10.–14. uke.
- Østrogen-progesteron sekvenspreparat til kvinner i fertil alder med hypogonadisme. Vurder overgang til østrogenplaster kombinert med progesterontabletter/-plaster eller progesteron hormonspiral til kvinner som behandles med veksthormon for å redusere veksthormonbehovet.
- Veksthormonbehandling vurderes og igangsettes i avdeling med spesiell kompetanse. Gis som injeksjon hver kveld. Skrives på H-resept. Startdose 0,1–0,2 mg hos menn, 0,2–0,3 mg hos kvinner. Doseres med mål om å heve IGF-1 til aldersjustert referanseområde.
- Svikt i hypofysens baklapp behandles med desmopressin smeltetabletter 60–240 µg x 2–3 pr dag. Nesedråper og nesespray er i dag mindre brukt. Unngå overdosering som gir fare for væskeretensjon og hyponatremi.

8 Oppfølging og kontroll

Hypofyseadenomer kan gi redusert livskvalitet med varig redusert syn, tap av synsfelt, hypofysesvikt, eller ukontrollerbar hormonell hypersekresjon. Mortaliteten er for de fleste hypofyseadenompasienter i dag ikke vesentlig forskjellig fra befolkningen for øvrig. Det er likevel enkelte pasienter som opplever uvanlig aggressiv tumorprogresjon/terapisvikt eller komplikasjoner knyttet til behandlingen og/eller hormonforstyrrelsen og som av den grunn får livet forkortet (36). For kontroller postoperativt, se punkt 8.1.

8.1 Kontroller

Omsorgen for pasientene er tverrfaglig og bør styres av endokrinolog og/eller nevrokirurg sammen med fastlege og multidisiplinært team, hvor spesielt vanskelige kasus bør drøftes i regelmessige møter i MDT. Teamet bør som minimum bestå av nevrokirurg, endokrinolog og nevreradiolog, samt ha tilknyttet oftalmolog og onkolog.

Kontrollopplegget tilpasses hypofyseadenomets størrelse, vekstmønster, tidligere behandling og grad av hormonell hypersekresjon. Man følger tumorstørrelse (residiv, vekst), symptomer på synsproblemer, hypofysesvikt eller hormonell hypersekresjon. Pasienter med stumme makroadenomer som ikke er operert følges initialt etter 6–12 måneder, og deretter individualisert. Man bør som hovedregel følge disse pasientene i minst 10 år selv om de ikke viser tegn til vekst. Pasientene med stumme, ikke opererte mikroadenomer kontrolleres etter 1 år og 3 år, og dersom man ikke finner tegn til vekst kan kontrollene vurderes avsluttet (13). Hormonproduserende hypofyseadenomer vil oftest bli behandlet tidlig.

Det er ingen konsensus om hvor lenge en bør følge pasientene. Pasienter med synsdefekter som er opererte følges forslagsvis av øyelege i minst to år etter kirurgi for å fastslå endelig effekt av inngrepet (37). Alle pasienter med hypofyseadenomer som ligger nær chiasma/synsbaner bør følges av øyelege livslangt, eller så lenge det vil ha behandlingsmessige konsekvenser. Vi foreslår at pasienter uten synlig restadenom etter kirurgi følges med MR hypofyse og endokrinologisk status i minst fem år om adenomet var ikke-hormonproduserende, og i minst 10 år om de hadde sekretoriske adenomer. For pasienter med synlig restadenom etter kirurgi vil oppfølgingen måtte tilpasses individuelt og oftest være livslang. Pasienter som får behandling mot hormonell hypersekresjon følges jevnlig avhengig av behandlingseffekt og klinikk. Alle pasienter som er bestrålt bør også ha livslang oppfølging med vurdering av hypofysefunksjon. For pasienter med hypofysesvikt vil grad av svikt og komorbiditet avgjøre hvor ofte pasientene må kontrolleres.

8.2 Fastlegens rolle

Fastlegen skal til enhver tid være informert om resultat av diskusjoner i MDT. Fastlegen har en viktig rolle i oppfølging av pasienten med å detektere forandring i tilstand mellom kontrollene i spesialisthelsetjenesten og diagnostikk av senbivirkninger.

8.3 Seneffekter og senbivirkninger

Hypofyseadenomer kan gi redusert livskvalitet med varig redusert syn, tap av synsfelt, hypofysesvikt, eller ukontrollerbar hormonell hypersekresjon. Mortaliteten er for de fleste hypofyseadenompasienter i dag ikke vesentlig forskjellig fra befolkningen for øvrig. Behandlingskomplikasjoner kan inntreffe både akutt og på lenger sikt, se spesielt avsnittene om kirurgi (7.1) og strålebehandling (7.2).

8.4 Rehabilitering

Det vises til Handlingsprogram for hjernesvulster.

9 Patologi

Hypofyseadenomer klassifiseres histopatologisk etter WHO Classification of Tumours: Tumours of Endocrine Organs og den gjeldende versjonen er fra 2017 (38). Etter denne klassifikasjonen blir hypofyseadenomer inndelt i følgende typer:

- Somatotropt adenom
- Lactotropt adenom
- Tyrotropt adenom
- Kortikotropt adenom
- Gonatotropt adenom
- Null celle adenom
- Plurihormonalt adenom

Hver adenomtype har flere undergrupper. WHO klassifikasjonen går bort fra å skille mellom «typiske» og «atypiske» hypofyseadenomer. «Hypofysekarinom» er ikke en histopatologisk diagnose, men en diagnose som stilles klinisk/radiologisk ut ifra om tumor viser et invasivt vekstmønster og/eller viser evne til å danne metastaser.

Det finnes noen adenomvarianter som har et mer aggressivt forløp enn andre. Det er derfor viktig å identifisere disse adenomvariantene i den patologiske undersøkelsen. Dette gjelder særlig:

- Sparsomt granulært somatotropt adenom
- Lactotropt makroadenom hos menn
- Crooke cell adenom / stumt kortikotropt adenom
- Plurihormonalt PIT1-positivt adenom

Det brukes immunhistokjemiske analyser for å undersøke/påvise ekspresjonen av hypofyseforlapphormoner, dvs.: GH (veksthormon), prolaktin, TSH (thyreoideastimulerende hormon), ACTH (adrenokortikotropt hormon), FSH og LH (follikkelstimulerende hormon og luteiniserende hormon). Ikke-hormonproduserende adenomer med positiv immunhistokjemi på hypofyseforlapphormoner kalles stumme adenomer.

Immunhistokjemi på transkripsjonsfaktorer (PIT1, SF1 og TPIT) kan være meningsfylt å utføre, men bruken av disse antistoffene i diagnostikken er ennå ikke utbredt.

CK7/8 (CAM5.2) eller CK18 hjelper å skille mellom noen spesifikke adenomer. For eksempel sees ved såkalt «sparsomt granulært somatotropt adenom» ekspresjon av veksthormon og kuleformet cytoplasmatisk positivitet for lavmolekylære cytokeratiner. Økt proliferasjonsaktivitet (Ki67 >3 %) er assosiert med aggressiv oppførsel og skal derfor inngå i den patologiske vurderingen av tumor. Nyten av p53-immunreaktivitet er usikker.

Hypofysebaklappstumor er sjeldne og ikke nærmere omtalt i handlingsprogrammet. Imidlertid kan de være en viktig differensialdiagnose. De vanligst forekommende hypofysebaklappstumor viser ekspresjon av TTF1, som ikke finnes i hypofyseadenomer. I uvanlige biopsier fra hypofysen kan immunhistokjemisk farging på TTF1 bidra til å komme frem til riktig diagnose.

10 Metode og prosess

10.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (39) 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 (40) § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

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

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

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

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

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

10.2 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 tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet 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.

10.3 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 (41) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft – Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 (42) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (43). 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. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet 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 Helsedirektoratet.

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

10.3.1 Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet

- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Kirsten Marienhagen, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Bjørn Henning Grønberg, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Øystein Fluge, Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Tora Skeidsvoll Solheim, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF
- Roar Kloster, Nevrokirurgi-, øre-nese-hals-, og øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Kjell Arne Kvistad, Radiologisk avdeling, St. Olavs hospital HF
- Anders 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

10.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt

- Anders Jørgensen, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF
- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland

10.4 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.

10.5 Oppdatering av retningslinjene

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

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

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

Appendix

Stråleappendix: Hypofyseadenomer

1	Generelt	42
2	Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling	43
3	Totaldose og fraksjonering	43
4	Inntegning av risikoorganer (OAR)	43
5	Inntegning av målvolum	43
6	Doseplanlegging	45
7	Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering	45
8	Gjennomføring av behandlingen	46
9	Bivirkninger under og etter strålebehandling	46

1 Generelt

Ved hypofyseadenomer hos pasienter der det foreligger behandlingsindikasjon og som ikke kan eller vil opereres, er strålebehandling en aktuell tumorrettet behandling. Indikasjon for strålebehandling bør vurderes tverrfaglig og det er vesentlig å vurdere forventet behandlings-effekt opp mot risiko for senbivirkninger. Det henvises til handlingsprogramteksten. Strålebehandling kan gis på flere måter.

1.1 Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling brukes oftest hos pasienter hvor engangsstrålebehandling på grunn av tumorstørrelse eller nærhet til strålesensitive strukturer (risikoorganer = OAR) ikke er mulig. Ved hypofysekarzinom er det grunn til å tro at man bør velge konvensjonelt fraksjonert strålebehandling. Behandlingen bør gis med høypresisjonsteknikk inkludert god maskefiksering, 1 mm CT-snitt, avansert doseplanlegging inkludert optimalt inn-fusjonerte MR-bilder og daglig online matching på stråleapparatet.

1.2 Protonbestråling

Protonbestråling bør vurderes ved konvensjonelt fraksjonert strålebehandling hos yngre pasienter (< 60 år) og lang forventet levetid. Protonbestråling gir lavere stråledose til friskvev rundt svulsten. Antall fraksjoner og totaldose er lik det som gis ved fotonbestråling.

1.3 Lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

For eldre pasienter og/eller pasienter i redusert allmenntilstand kan det være aktuelt å velge et noe hypofraksjonert behandlingsopplegg (økt fraksjonsdose, lavere totaldose og kortere total behandlingstid). Det finnes lite evidens for valg av fraksjoneringsregime hos denne pasientgruppen, men 3 Gy x 10–13 brukes mye og tolereres godt.

1.4 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling (SRS) er å foretrekke fremfor konvensjonelt fraksjonert bestråling der det er mulig. SRS forutsetter tumorstørrelse <2–3 cm og at det er en viss avstand til risikoorganer (>2–3 mm).

1.5 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Dersom engangsstrålebehandling ikke er mulig, kan ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med 3 fraksjoner i doser på 24–27 Gy vurderes, selv om dette ikke er vanlig i Norge i dag.

2 Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling

Det tas CT for doseplanlegging med pasient i ryggleie, immobilisert i 3-pkt maske. CT bør være volumserie med 1 mm snittykkelse, må dekke området tumor ligger i med god margin og kan med fordel tas med intravenøs kontrast. Dedikerte MR volumserier (for eksempel T1-vektede serier uten og med kontrast, fettsupprimerte serier, T2-vektede serier) bør ko-registreres med CT for doseplanlegging.

3 Totaldose og fraksjonering

Indikasjon for strålebehandling, teknikk og fraksjonering bør vurderes individuelt og det henvises til handlingsprogrammet. For pasienter der man har funnet behandlingsindikasjon gjelder følgende:

Non-funksjonelle hypofyseadenomer <2–3 cm med avstand minst 2–3 mm til OAR	(12-)15 Gy/1#
Funksjonelle hypofyseadenomer <2–3 cm med avstand minst 2–3 mm til OAR	(Minst) 20 Gy/1#
Non-funksjonelle hypofyseadenomer	50.4(–54) Gy/28(–30)#
Funksjonelle hypofyseadenomer	(50.4-)54 Gy/(28-)30#
Eldre ^a pasienter og pasienter i redusert allmenntilstand	30–39 Gy/10–13#

Antall fraksjoner/behandlinger

^a Ingen aldersgrense. De fleste pasienter under 75 år vil tåle standard fraksjonering 1.8 Gy x 28-30

4 Inntegning av risikoorganer (OAR)

Risikoorganene skal benevnes i henhold til strålevernrapport «[Nomenklatur for volumer brukt i stråleterapi](#)» (44).

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](#)» (45).

5 Inntegning av målvolum

5.1 Lineærakseleratorbasert konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2012:09 (20), som følger prinsipper og terminologi i ICRU (46-49).

5.1.1 Gross Tumor Volume (GTV)

GTV består av makroskopisk tumorvolum og/eller eventuell reseksjonskavitet og defineres på individuelt grunnlag ut fra volumserie MR (oftest T1-serie med kontrast) ko-registrert med CT for doseplanlegging. Målvolum kan med fordel tegnes i samarbeid med radiolog og eventuelt kirurg.

5.1.2 Clinical Target Volume (CTV)

CTV omfatter GTV og området for mistenkt (subklinisk) sykdom og genereres som isotropisk margin til GTV. Marginen fra GTV til CTV må vurderes individuelt, avhengig av hvor velavgrenset tumor er og hvor lett tumor og eventuell reseksjonskavitet lar seg definere. Hypofyseadenomer vokser oftest ekspansivt og bare sjelden infiltrerende og en margin på 2–5 mm vil oftest være tilstrekkelig.

CTV bør vurderes utvidet i områder hvor større mikroskopisk infiltrasjon mistenkes. Videre bør CTV beskjæres for naturlige anatomiske barrierer som skjelett, ventrikler, hjernestamme og hjernehinner – med mindre infiltrativ vekst mistenkes. CTV bør ikke strekke seg lenger enn 2 mm inn i makroskopisk uaffisert hjernevev.

5.1.3 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.

5.1.4 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.

5.2 Engangsstrålebehandling

5.2.1 GTV

GTV består av makroskopisk tumorvolum og defineres på individuelt grunnlag ut fra MR volumserie.

5.2.2 CTV

Brukes ikke.

5.2.3 ITV

Brukes ikke.

5.2.4 PTV

PTV-marginen fra GTV varierer fra 0–2 mm.

6 Doseplanlegging

6.1 Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling

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

Prinsipielt tilstrebes mest mulig homogen og konformal dosefordeling. PTV bør tilstrebes dekt med 95 % av forskrevet stråledose (D98 >95 %). Maksimumsdose bør holdes <107 %. Underdosering av PTV kan aksepteres etter individuell vurdering, for eksempel ved nærliggende risikoorganer som ikke tåler rekvirert dose.

6.2 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

Ved stereotaktisk basert engangsstrålebehandling er det spesielt viktig å oppnå raskest mulig dosefall utenfor PTV, for dermed å få lavest mulig strålebelastning på omkringliggende vev. Det betyr at oppgitt stråledose (som skal dekke PTV) oftest svarer til 50–70 % av maksimal stråledose i målvolymet. Hvordan dette i praksis gjøres varierer noe fra senter til senter. Det vesentligste er at man oppnår en definert minimumsdose til PTV samtidig som stråledosefallet utenfor PTV er størst mulig.

6.3 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling

Vurderinger prinsipielt som i 6.2. Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling av hypofyseadenomer brukes lite i Norge.

7 Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering

For toleransegrenser henvises til rapporten «[Anbefalinger for toleransegrenser i CNS](#)» fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (under utarbeidelse) (45).

Toleransegrensene er angitt i EQD2, gjelder konvensjonelt fraksjonert strålebehandling og er veiledende. For stereotaktisk strålebehandling med kun en eller noen få fraksjoner gjelder egne toleransegrenser.

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, hvorefter beslutningen bør journalføres.

En må også være oppmerksom på at synsapparat som har vært dislosert / komprimert av tumor kan være mer følsom for strålebehandling / ha lavere toleransegrense.

Dersom man ved engangsbestråling ikke klarer å oppnå akseptabel dosedekning samtidig som doser til risikoorganer holdes innenfor toleransegrensene, bør et konvensjonelt fraksjonert behandlingsopplegg velges.

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 sykdom, kirurgi eller strålebehandling. Generelt skilles 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 og stråledose). 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 flere år etter strålebehandling. Type og grad av seneffekter avhenger av lokalisasjon for strålebehandlingen, total stråledose og fraksjonering.

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. Hjernenerver og spesielt nummer II-VII som ligger i området hvor de fleste hypofysesvulster ligger kan også skades, men det er uvanlig. Langvarig oppfølging er viktig for å fange opp senbivirkninger.

Referanser

1. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4268-75.
2. Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, Holmberg E, Ragnarsson O, Rosén T, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011. *Eur J Endocrinol* 2014;171(4):519-26.
3. Agustsson TT, Baldvinsdóttir T, Jonasson JG, Olafsdóttir E, Steinhorsdóttir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015;173(5):655-64.
4. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3717-26.
5. Kaltsas GA, Evanson J, Chrisoulidou A, Grossman AB. The diagnosis and management of parasellar tumours of the pituitary. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(4):885-903.
6. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3455-9.
7. Gravidahl GB, Tronvik EA, Fougner SL, Solheim O. Pituitary Adenoma and Non-acute Headache: Is There an Association, and Does Treatment Help? *World Neurosurg* 2016;92:284-91.
8. Jørgensen AP, Tazmini K, red. Nasjonal veileder i endokrinologi [nettdokument]. Oslo: Norsk Endokrinologisk Forening [oppdatert 8. april 2020; lest 8. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.endokrinologi.no/>
9. Frieze TW, Mong DP, Koops MK. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2002;8(4):296-303.
10. Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors. *Endocrine* 2005;28(1):27-35.
11. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lüddecke DK, Hölsken A, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun* 2015;3:50.
12. Daly AF, Beckers A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(1):19-25.
13. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):894-904.
14. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, et al. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(6):777-91.
15. Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(5):299-312.
16. Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P. The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(2):141-6.
17. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):1587-609.
18. Minniti G, Flickinger J, Tolu B, Paolini S. Management of nonfunctioning pituitary tumors: radiotherapy. *Pituitary* 2018;21(2):154-61.
19. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother* 2016;21(4):370-8.
20. Løvnes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi: definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012. StrålevernRapport 2012:9. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/publikasjon/straalevernrapport-2012-9-volum-og-doser-i-ekstern-straaleterapi.pdf>
21. Sheehan JP, Pouratian N, Steiner L, Laws ER, Vance ML. Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: factors related to radiological and endocrine outcomes. *J Neurosurg* 2011;114(2):303-9.
22. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1992-2003.
23. Kong DS, Lee JI, Lim DH, Kim KW, Shin HJ, Nam DH, et al. The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution. *Cancer* 2007;110(4):854-60.
24. Ding D, Starke RM, Sheehan JP. Treatment paradigms for pituitary adenomas: defining the roles of radiosurgery and radiation therapy. *J Neurooncol* 2014;117(3):445-57.
25. Eaton DJ, Lee J, Patel R, Millin AE, Paddick I, Walker C. Stereotactic radiosurgery for benign brain tumors: Results of multicenter benchmark planning studies. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(5):e295-e304.

26. Minniti G, Osti MF, Niyazi M. Target delineation and optimal radiosurgical dose for pituitary tumors. *Radiat Oncol* 2016;11(1):135.
27. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg* 2013;119(2):446-56.
28. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10(2):135-44.
29. Ajithkumar T, Brada M. Stereotactic linear accelerator radiotherapy for pituitary tumors. *Treat Endocrinol* 2004;3(4):211-6.
30. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):693-8.
31. Becker G, Kocher M, Kortmann RD, Paulsen F, Jeremic B, Müller RP, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol* 2002;178(4):173-86.
32. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol* 2009;93(3):597-601.
33. van Westrhenen A, Muskens IS, Verhoeff JJC, Smith TRS, Broekman MLD. Ischemic stroke after radiation therapy for pituitary adenomas: a systematic review. *J Neurooncol* 2017;135(1):1-11.
34. Raverot G, Burman P, McCormack A, Heaney A, Petersenn S, Popovic V, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours and carcinomas. *Eur J Endocrinol* 2018;178(1):G1-g24.
35. Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, Maiter D, Berinder K, Feldt Rasmussen U, et al. Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with temozolomide. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1689-98.
36. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Höybye C, Holmer H, Dahlqvist P, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1466-75.
37. Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(3):415-9.
38. Osamura RY, Lopes MBS, Grossman A, Kontogeorgos G, Trouillas J. Tumours of the pituitary gland. I: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OW, Cavenee WK, red. WHO classification of tumours of the central nervous system. Tumours of the Central nervous system. 4. rev. utg. Lyon: IARC Press; 2016. s. 11–63.
39. 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
40. 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>
41. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftomradet/id446845/>
42. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
43. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
44. Lavernes S. Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi. Østerås: Statens strålevern; 2019. Teknisk dokument 14. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/88da27347c.pdf>
45. Marienhagen K, Djupvik LH, Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikorganer i CNS. Østerås: Statens strålevern; 2020. Teknisk dokument 16. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/bff1f8f80c.pdf>
46. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 2007;7(7).
47. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10(1).
48. 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).
49. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johannsson K-A, Möller T, et al. Report 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 1993;os26(1).

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

RAPPORT

IS-2938

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

Utgitt xx/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@helsedir.no

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

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

Forord

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

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

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

Helsedirektoratet takker arbeidsgruppen for stor innsats i utarbeidelsen av handlingsprogrammet. Vi håper handlingsprogrammet vil være et nyttig arbeidsredskap ved behandling av pasienter med diffuse 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 XX.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	6
1 INNLEDNING	9
2 EPIDEMIOLOGI	11
2.1 Insidens og epidemiologi	12
2.2 Prognose	12
3 FOREBYGGING	14
4 FORLØPSTIDER	16
4.1 Om Pakkeforløp for kreft	17
4.2 Forløpstider for hjernekreft	18
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	19
5.1 Symptomer	20
5.2 Utredning	20
5.3 Kliniske undersøkelser	20
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser	20
5.5 Laboratorieprøver	21
5.6 Utredningsforløp	21
5.7 Stadielinndeling	21
6 GENETIKK	23
7 BEHANDLING VED PRIMÆRDIAGNOSE	25
7.1 Kirurgi	26
7.2 Strålebehandling	27
7.2.1 Strålebehandling kombinert med kjemoterapi (PCV)	27
7.2.2 Strålebehandling alene	29
7.3 Medikamentell behandling uten strålebehandling	30
7.3.1 PCV	30
7.3.2 Temozolomid	30
7.4 Supplerende behandling	30
7.4.1 Ernæring	31
7.4.2 Fysisk aktivitet	31
7.4.3 Psykososiale tiltak	31
7.5 Organisering av behandling	31
8 OPPFØLGING OG KONTROLL ETTER AVSLUTTET PRIMÆRBEHANDLING	33
8.1 Kontroller	34
8.2 Fastlegens rolle	34
8.3 Seneffekter og senbivirkninger	35
8.4 Rehabilitering	35
9 BEHANDLING AV RESIDIVERENDE SYKDOM	36
9.1 Kirurgi	37

9.2	Strålebehandling	37
9.3	Medikamentell behandling	37
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)	37
9.5	Organisering av behandling	38
10	PATOLOGI	39
10.1	Diffuse astrocytomer grad II.....	40
10.1.1	Diffust infiltrerende astrocytom, IDH-mutert	40
10.1.2	Diffust astrocytom, IDH wt	40
10.1.3	Diffust astrocytom, NOS	41
10.2	Oligodendrogliomer grad II	41
10.2.1	Oligodendrogliom grad II, IDH-mutert og 1p/19q kodeletert	41
10.2.2	Oligodendrogliom grad II, NOS	41
11	METODE OG PROSESS	42
11.1	Hva er nasjonale retningslinjer?.....	43
11.2	Kunnskapsbasert prosess	43
11.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (MÅNED ÅR)	44
11.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet	45
11.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for diffuse lavgradige gliomer	45
11.4	Habilitet.....	45
11.5	Oppdatering av retningslinjene.....	45
APPENDIX 1.....		47
APPENDIX 2.....		55
REFERANSER		62

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 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 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 WHOs 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. Det bemerkes at med fremveksten av molekylærbiologiske markører er skillet mellom lavgradige og høygradige gliomer i ferd med å utviskes (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 gliomer vokser gjerne langsomt (median 4.4 mm/år) inntil såkalt malign transformasjon (4), hvoretter prognosen ofte er sammenlignbar med primære WHO grad III gliomer (5). Ubehandlet vokser 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 oppfølgings-tid. 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 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 molekulære 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 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	
Pignatti score(9)	Poengsum	
<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	
UCSF score(10)	Poengsum	
	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 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 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 (18). Mismatch mellom tumorvolum på T2 og T1 ($\Delta T2T1$) er også rapportert å være en negativ prognostisk faktor (19), 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 (20;21). 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 (22). 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 (23).

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 billediagnostikk foretatt der.

Har man på bakgrunn av billediagnostikk 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, molekulære 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 Genetikk

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 (24). For astrocytomer var den mediane overlevelse 5.6 vs 9.7 år i regionen med mest «watchful waiting» sammenlignet med regionen med tidlig reseksjon (25;26). Funnene støttes av flere ikke-kontrollerte observasjonsstudier som rapporterer sammenheng mellom reseksjonsgrad, resttumorstørrelse, risiko for malignisering og overlevelse (27-31). 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;27). 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 nå tatt ut av den nye WHO klassifiseringen og tumor klassifiseres nå som et diffust lavgradig gliom med omfattende infiltrasjon og inndeles 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 høyfelts intraoperativ MR oppnådde man GTR hos 137 av 288 pasienter (48 %) (32).

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 (33). 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 (34-36).

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 infarisering 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 (37). 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 (38). 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 (37). 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 molekyllær klassifikasjon 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 utvalgs-kriterium 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 molekyllærgenetiske undersøkelser er mangelfullt innhentet, er det heller ikke mulig å bruke molekyllær klassifikasjon som absolutt utvalgs-kriterium 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 langtids toksisitet ved strålebehandling (39), 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 % (40). Ved 1p19q kodelesjon (41), og spesielt ved små asymptomatiske svulster, er prognosen etter kirurgi alene ofte relativt god (42).

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 (43). For noen av disse pasientene bør man av toksisitetssgrunner 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 lavgradige gliomer:

Studie	Intervensjon		5 års progresjonsfri overlevelse	5 års total overlevelse
EORTC 2845 (44)	Kirurgi	Kirurgi + 54 Gy	37 % vs 44 %*	66 % vs. 63 %
EORTC22844 (45)	Kirurgi + 45 Gy	Kirurgi + 59.4 Gy	47 % vs. 50 %	58 % vs. 59 %
NCCTG (46)	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 (44). 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 (45;46). Risiko for bivirkninger er imidlertid større ved større stråledoser opp til og over 60 Gy (45-47). 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) (48). Valg av stråledoser kompliseres ytterligere av at nyere behandlingsstudier gjerne er gjennomført med høyere dosering enn 45 Gy (49). Det er indikasjoner på at pasienter med større resttumor kan ha nytte av høyere dose enn 50 Gy (50). 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 (46), basert på friskvevtoleranse 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](#) (51). 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 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 (44). 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 (52-54), og det er beskrevet objektive responsrater på 20–60 %. EORTC 22033/26033-studien sammenlignet postoperativ strålebehandling alene mot temozolomid alene (55). 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 nevrologiske 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, $p = 0.22$ (55). 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/m² 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 (56). Det var lite alvorlig behandlingsrelatert toksisitet i begge armer og det var ingen forskjell i helserelatert livskvalitet (55). 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 (44), 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 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 (33). 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 (44). 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 gliomer. Kortikosteroider har vanligvis beskjedne 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 (57), 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 behandlingskjeden. 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 behandlingskjeden 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 nevroradiolog, 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 nevroradio-logisk, 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, nytilkommet kontrastopptak, nekrose, ødem) inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» og behandles som høygradige 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. Henvvisning 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 tretthet. 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 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 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 (37). 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 (58). Se ellers 7.2.

9.3 Medikamentell behandling

Kjemoterapi vil oftest være indisert ved gjenvekst av lavgradig gliom, selv om kunnskapsgrunlaget 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 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 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 har nylig revidert klassifikasjonssystemet for CNS-svulster (59). I det nye 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 gliom som histopatologisk ligner et astrocytom, men har IDH-mutasjon og 1p/19q kodelesjon klassifiseres nå som et oligodendrogliom (IDH +, 1p19q +). Tilsvarende vil et 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 den nye klassifikasjonen er å bedre reliabilitet i vevsdiagnostikken, noe som potensielt kan gi bedre muligheter for å prognostisere samt å studere behandlingsresponser 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 (60). Validering av molekylære markører er så langt hovedsakelig basert på korrelasjon med overlevelse (13;61). 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 svulstvev ved kirurgi. Tumor har lav til middels høy celletetthet, få mitoser og fravær av mikrovaskulær proliferasjon og nekrose. Denne typen astrocytomer regnes blant de lavgradige gliomene, men mange av svulstene transformerer med tiden til høygradige 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 karp proliferasjon forenlig med høygradig gliom.

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) (62) 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 (63) fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

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

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

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

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved at 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 tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet 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 (64) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft – Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 (65) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (66). 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. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet 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 Helsedirektoratet.

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

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 øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Ole Solheim, Nevrokirurgisk avdeling, St. Olavs Hospital HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF
- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Kjell Arne Kvistad, Radiologisk avdeling, St. Olavs hospital HF
- Anders 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
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF
- Anette Storstein, Nevrologisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland (leder)
- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF

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 og helsebiblioteket.no (web-versjon).

Appendix 1

Kjemoterapi

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

1	Temozolomid konkomitant til strålebehandling	48
2	Temozolomid monoterapi	49
3	PCV-kur Feil! Bokmerke er ikke definert.	
4	CCNU (lomustin) monoterapi	52
5	Alternativ PCV-kur	54

1 Temozolomid konkomitant til strålebehandling

1.1 Indikasjon

Primærbehandling av glioblastom sammen med 3 eller 6 ukers strålebehandling.

Medikament	Dose	Varighet
Temozolomid kapsler	75 mg/m ² /dag	Fra første til siste dag av strålebehandling, inkludert lørdager, søndager og helligdager (maksimalt 49 dager)
• Peroral behandling en gang daglig. • Kapslene bør tas ca. 1 time før strålebehandling. • Kapslene bør tas ved omtrent samme tidspunkt hver dag (også i helgene). • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Kapslene skal svelges hele (må ikke åpnes eller tygges) med et glass vann. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal man ikke ta ny dose.		

1.2 Mest vanlige bivirkninger

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

1.3 Antiemetisk behandling

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

1.4 Pneumocystis jiroveci profylakse

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

1.5 Blodprøvekontroll

- Ved oppstart: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter, kreatinin, natrium, kalium, klorid, kalsium, magnesium, urea, albumin, ALAT, ASAT, LD, ALP, GT, bilirubin, blodglukose og CRP.
- Ukentlig gjennom hele og i forbindelse med ferdigstilling av strålebehandlingen: Hemoglobin, trombocytter, leukocytter, nøytrofile granulocytter, lymfocytter og ALAT.
- Lave og synkende hematologiske 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 ² /dag i 5 dager. Maksimal døgndose: 500 mg * Startdose for pasienter som tidligere har fått cytostatikabehandling. Vurderes økt til 200 mg/m ² /dag ved oppstart kur nr 2.
	• Peroral behandling en gang daglig. • Kapslene bør tas ved omtrent samme tidspunkt hver dag. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Kapslene skal svelges hele (må ikke åpnes eller tygges) med et glass vann. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal man ikke ta ny dose.
Oppstart ny kur dag 29	

2.4 Mest vanlige bivirkninger

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

2.5 Antiemetisk behandling

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

2.6 Pneumocystis jiroveci profylakse

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

2.7 Blodprøvekontroll

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

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
Vinkristin (Oncovin)	1.4 mg/m ² (maksimalt 2 mg ved hver infusjon)	8 og 29
Gis intravenøst over 10 minutter i 100 ml 0.9 % NaCl		
CCNU (lomustin)	110 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose	1
- Peroral behandling. - Finnes som kapsler á 10 og 40 mg. - Svelges hele. - Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. - Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Prokarbazin (Natulan)	60 mg/m ² fordelt på 2 daglige doser (morgen og kveld). Det totale antall kapsler kan beregnes slik: (60 x overflateareal i m ² x 14) ÷ 50, og avrundes til nærmeste hele tall.	8–21
- Peroral behandling. - Finnes som tabletter á 50 mg. - Dose morgen og kveld kan være ulik avhengig av kroppsoverflate, og man kan også variere dose fra dag til dag. En tommelfingerregel er at man heller skal runde ned enn opp dersom man er midt mellom to dosenivåer. - Svelges hele. - Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Oppstart ny kur dag 43 for gliom grad III (eller 57 hvis mye toksisitet) Oppstart ny kur dag 57 for gliom grad II		

3.1.4 Mest vanlige bivirkninger

- Lomustin:**
 - Sterkt benmargstoksisk. Opptrer forsinket, vanligvis mest uttalt etter 4–6 uker, og kumulativt med større utslag, raskere inntreden og lengre varighet etter gjentatte doser. Affiserer alle tre rekker (hemoglobin, hvite blodceller, trombocytter). Vær oppmerksom særlig etter tidligere cytostatika- og/eller strålebehandling.
 - Lungefibrose ved langvarig bruk. Forsiktighet bør utvises ved kumulative doser over 1000–1200 mg/m².
 - Nyreskade ved langvarig bruk.
- 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
CCNU (lomustin)	110 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose
• Peroral behandling. • Finnes som kapsler á 10 og 40 mg. • Svelges hele. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose. • Ved kumulativ dose over 1200 mg/m² skal man være oppmerksom på fare for lungefibrose og nyresvikt.	
Oppstart ny kur dag 43	

4.1.4 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/m².
- Nyreskade ved langvarig bruk.
- Hårtap: Håravfall 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
Vinkristin (Oncovin)	1.4 mg/m ² (maksimalt 2 mg ved hver infusjon)	1
Gis intravenøst over 10 minutter i 100 ml 0.9 % NaCl		
CCNU (Iomustin)	100 mg/m ² (maksimalt 200 mg) som engangsdose	1
• Peroral behandling. • Finnes som kapsler á 10 og 40 mg. • Svelges hele. • Kapslene skal tas fastende, det vil si minst en time før og etter matinntak. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Prokarbazin (Natulan)	100 mg/m ² fordelt på 2 daglige doser (morgen og kveld)	2–7
• Peroral behandling. • Finnes som tabletter á 50 mg. • Svelges hele. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Dexametason	4 mg x 4	Dag 1–2
	4 mg x 3	Dag 3–4
	2 mg x 4	Dag 5–6
	2 mg x 2	Dag 7–8
	1 mg x 2	Dag 9–10
• Peroral behandling. • Dersom oppkast etter at dosen er tatt skal det ikke tas ny dose.		
Oppstart ny kur dag 43		

Appendix 2

1	Stråleappendix: Diffuse gliomer	56
2	Gross Tumour Volume (GTV)	58
3	Doseplanlegging	59
4	Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering	59
5	Gjennomføring av behandlingen	60
6	Bivirkninger under og etter strålebehandling	60

1 Stråleappendix: Diffuse gliomer

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

1.2 Forberedelse av strålebehandling

Det tas CT for doseplanlegging med pasient i ryngleie, 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 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 3–4 uker og/eller klinikken/biologien gir mistanke om progresjon. Alternativet er CT med intravenøs kontrast. Tilsvarende vil gjelde for lavgradige gliomer, men der er det ikke alltid pasienten nylig har vært operert. De mest aktuelle serier er T1-vektet serie uten kontrast, T1-vektet serie med kontrast, ordinær T2-vektet serie og FLAIR-serie, og disse bør helst være volumserier. Funksjonelle MR-serier (perfusjon, diffusjon og/eller MR-spektroskopi) og PET har per i dag ikke vist sikker tilleggsgevinst for målvolumdefinisjon.

1.3 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 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#	Metylert MGMT: Alternativt temozolomid monoterapi
Adjuvant temozolomid aktuelt for alle diagnoser	34 Gy/10#	Metylert MGMT: Alternativt temozolomid monoterapi
Adjuvant PCV aktuelt ved anaplastisk oligodendrogliom	25 Gy/5#	Metylert MGMT: Alternativt temozolomid monoterapi

* Se «Handlingsprogram for diffuse lavgradige gliomer»

Antall fraksjoner/behandlinger

1.4 Inntegning av risikoorganer (OAR)

Risikoorganene skal benevnes i henhold til strålevernrapport «[Nomenklatur for volumer brukt i stråleterapi](#)» (67).

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](#)» (68).

1.5 Inntegning av målvolume

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport
2012:09 (69), som følger ICRU (International Commission on Radiation Units and
Measurements) sine prinsipper og terminologi (70-73).

Det presiseres at retningslinjene er veiledende. Målvolume 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 risikoorganer.

2 Gross Tumour Volume (GTV)

GTV består av makroskopisk tumorvolum og/eller eventuell reseksjonskavitet. Både kontrast-ladende (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.

2.1 Clinical Target Volume (CTV)

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

Ved høygradige gliomer kommer de aller fleste residiver (80–90 %) innenfor en avstand på 20 mm til kontrastladende tumor/reseksjonskavitet. Selv i tilfeller med omfattende ødemsone 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 gliomer (mest utpreget ved primære glioblastomer) brukes som regel 20 mm margin fra GTV til CTV.

Ved tumores 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 ødemsone. 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 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, ødemsone og målvolumstørrelse.

CTV beskjæres 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.

2.2 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.

2.3 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 gliomer være aktuelt å redusere dosen til PTV til 54 Gy. Ved lavgradige 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.

3 Doseplanlegging

Tidligere ble planlegging av strålebehandling gjort tredimensjonalt basert på CT (3D-CRT). Nyere teknikker som IMRT inkludert VMAT 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 bør holdes $< 107\%$. Underdosering av PTV kan aksepteres etter individuell vurdering, for eksempel ved nærliggende risikoorganer som ikke tåler rekvirert dose.

4 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 målvolum. Øvrige risikoorganer har lavere prioritet og prioriteringen vil være avhengig av diagnose, målvolumets 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 målvolum enn dose til risikoorgan. I slike situasjoner må behandlende lege på individuelt grunnlag gjøre prioriteringer og disse må diskuteres med pasienten, hvorefter beslutningen bør journalføres.

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

5 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.

6 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 skilles det mellom akutte bivirkninger og senbivirkninger etter strålebehandling.

6.1 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 håravfall (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 målvolumet; 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).

6.2 Senbivirkninger

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

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

Referanser

1. 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. 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. *Journal of neurosurgery* 2013;118(6):1157-68.
19. Ius 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.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. Jakola AS, Myrnes 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.
25. Jakola AS, Myrnes 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.
26. Jakola AS, Unsgard G, Myrnes 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.
27. 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: 10.1200/JCO.2007.13.9337.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Jakola AS, Unsgard G, Myrnes 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.
35. 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.
36. Jakola AS, Unsgard G, Myrnes 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(8):1338-45.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8598. Epub 2012 Jul 30.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Johnson BE, Mazar 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.
61. 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.
62. 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
63. 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>
64. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftområdet/id446845/>
65. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
66. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
67. Levernes S. Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi. Østerås: Statens strålevern; 2019. Teknisk dokument 14. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/88da27347c.pdf>
68. Marienhagen K, Djupvik LH, Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikoorger i CNS. Østerås: Statens strålevern; 2020. Teknisk dokument 16. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/bff1f8f80c.pdf>
69. Levernes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi: definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012. StrålevernRapport 2012:9. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/publikasjon/straalevernrapport-2012-9-volum-og-doser-i-ekstern-straaleterapi.pdf>

70. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. Journal of the ICRU 2007;7(7).
71. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). Journal of the ICRU 2010;10(1).
72. 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).
73. 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).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av meningeomer

RAPPORT

IS-2937

**Nasjonalt handlingsprogram med
retningslinjer for diagnostikk,
behandling og oppfølging av
meningeomer**

Utgitt xx/2020, 1. utgave
Bestillingsnummer IS-2937
ISBN 978-82-8081-623-8

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

Besøksadresse
Vitaminveien 4, Oslo

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

Design Itera as

www.helsedirektoratet.no

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

Forord

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

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

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

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

Disse nasjonale faglige retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med meningeomer er publisert XX.



Bjørn Guldvog
helsedirektør

Innhold

FORORD	3
SAMMENDRAG AV ANBEFALINGENE	7
1 INNLEDNING	9
2 EPIDEMIOLOGI	11
2.1 Forekomst	12
2.2 Anatomisk klassifikasjon	12
2.3 Patogenese	12
3 FOREBYGGING	13
3.1 Primærforebygging	14
3.2 Forebygging i helsetjenesten	14
3.3 Miljøfaktorer og meningeomer	14
3.3.1 Ioniserende stråling	14
3.3.1.1 Strålebehandling	14
3.3.1.2 Tilfeldig stråling	14
3.3.2 Hormonelle faktorer	15
3.3.3 Brystkreft	15
3.3.4 Fedme	15
3.3.5 Andre	15
4 FORLØPSTIDER	17
5 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	19
5.1 Symptomer og funn	20
5.1.1 Epileptiske anfall	20
5.1.2 Fokalnevrologiske utfall	20
5.1.2.1 Tap av luktesans	20
5.1.2.2 Synstap	20
5.1.2.3 Dobbeltsyn	21
5.1.2.4 Ansiktssmerter	21
5.1.2.5 Hørselstap	21
5.1.2.6 Ekstremitetsparese	21
5.1.3 Endret mental status	21
5.1.4 Obstruktiv hydrocephalus	21
5.2 Utredning	21
5.2.1 Sykehistorie	22
5.3 Kliniske undersøkelser	22
5.4 Bildediagnostiske undersøkelser	22
5.4.1 CT	22
5.4.2 MR	23
5.4.3 Positronemisjonstomografi (PET)	23
5.4.4 Cerebral angiografi	24
5.4.5 Radiologiske differensialdiagnoser	24

5.5	Laboratorieprøver	24
5.6	Utredningsforløp	24
5.7	Stadieinndeling	25
6	GENETIKK/ ARVELIG MENINGEOM	26
6.1	Nevrofibromatose type 2	27
6.2	Schwannomatose	27
7	BEHANDLING	28
7.1	Kirurgi	30
7.1.1	Reseksjonsgrad	31
7.1.2	Mål	31
7.1.3	Postoperativ MR-kontroll	31
7.1.4	Kirurgisk morbiditet og mortalitet	32
7.2	Strålebehandling	32
7.2.1	Adjuvant strålebehandling etter subtotal kirurgisk reseksjon	33
7.2.1.1	WHO grad I meningeomer	33
7.2.1.2	WHO grad II (atypiske) meningeomer	34
7.2.1.3	WHO grad III (maligne) meningeomer	34
7.2.2	Adjuvant strålebehandling etter total kirurgisk fjernelse	34
7.2.3	Strålemodaliteter	35
7.2.3.1	Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling (SRS)	35
7.2.3.2	Fraksjonert stråleterapi	35
7.2.4	Partikkelterapi	36
7.3	Medikamentell behandling	37
7.3.1	Progesteron-reseptorhemmere	37
7.3.2	Østrogen-reseptorhemmere	37
7.3.3	Androgen-reseptorhemmere	37
7.3.4	Kjemoterapi	37
7.3.5	Interferon alfa-2b	37
7.3.6	Somatostatinanaloger	37
7.3.7	PDGFR-hemmere	37
7.3.8	EGFR-hemmere	38
7.3.9	Angiogenesehemmere	38
7.4	Supplerende behandling	38
7.4.1	Ernæring	38
7.4.2	Fysisk aktivitet	38
7.4.3	Psykososiale tiltak	38
7.4.4	Perioperativ medisinsk behandling	38
7.4.4.1	Antiepileptika	38
7.4.4.2	Kortikosteroider	38
7.4.4.3	Mannitol	38
7.4.4.4	Antikoagulasjon	39
7.5	Organisering av behandling	39
8	OPPFØLGING OG KONTROLL	41
8.1	Kontroller	42
8.1.1	Ubehandlete svulster	42
8.1.2	Meningeom WHO grad I	42
8.1.3	Meningeom WHO grad II	42
8.1.4	Meningeom WHO grad III	42
8.2	Fastlegens rolle	43
8.3	Seneffekter og senbivirkninger	43
8.4	Rehabilitering	43

9	BEHANDLING AV RECIDIV	44
9.1	Kirurgi	45
9.2	Strålebehandling	45
9.3	Medikamentell behandling	45
9.4	Supplerende behandling (andre palliative tiltak, ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak)	45
9.5	Organisering av behandling	45
10	SJELDNE SVULSTER	46
11	PATOLOGI	48
11.1	Gradering av meningeomer	49
11.1.1	WHO grad I	49
11.1.2	WHO grad II	49
11.1.3	WHO grad III	49
11.2	Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser ved meningeomer	50
11.2.1	EMA	50
11.2.2	Ki67	50
12	METODE OG PROSESS	51
12.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	52
12.2	Kunnskapsbasert prosess	52
12.3	Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave (MÅNED ÅR)	53
12.3.1	Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet	53
12.3.2	Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt	54
12.4	Habilitet	54
12.5	Oppdatering av retningslinjene	54
APPENDIX		55
REFERANSER		62

Sammendrag av anbefalingene

- Dette handlingsprogrammet omhandler meningeomer
- Den eneste sikre miljøfaktor som gir risiko for meningeomer er ioniserende stråling

HENVISNING

- Pasienter med (mistanke om) meningeom skal ikke registreres i «Pakkeforløp for hjernekreft», med mindre man er usikker på om det kan dreie seg om en høygradig/malign tumor
- Pasienter med radiologisk sannsynlig meningeom skal henvises elektivt til nevrokirurg for vurdering

DIAGNOSTIKK OG UTREDNING

- De fleste meningeomer diagnostiseres som tilfeldig bifunn og gir lite eller ingen symptomer
- Radiologisk diagnostikk av meningeomer skal alltid utføres med MR tumorprotokoll. Minimumskrav av serier er T1 før og etter kontrast, T2 og FLAIR
- Alle pasienter med radiologisk diagnostisert meningeom skal henvises til nevrokirurg for vurdering
- Histopatologisk diagnose er et viktig og avgjørende supplement til radiologi når endelig diagnose skal stilles for pasienter som blir operert for antatt meningeom
- Gradering av meningeomer skjer på bakgrunn av histopatologiske aggresivitetstrekk

BEHANDLING

- Behandling av pasienter med meningeom krever en balanse mellom definitiv svulstbehandling og unngåelse av nevrologisk skade som følge av behandlingen
- Pasienter med små, asymptomatiske, tilfeldig oppdagede meningeomer kan ofte observeres ubehandlet
- Vekst av og/eller symptomer fra meningeomer kan gi indikasjon for behandling
- Hovedbehandlingsmodalitet for meningeomer er kirurgi
- Komplett reseksjon er å vurdere som kurativ behandling og bør planlegges dersom mulig uten for stor risiko for komplikasjoner
- Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi bør vurderes dersom et meningeom ikke er tilgjengelig for komplett reseksjon

- Simpson grad I-reseksjon tilstrebes vanligvis ved olfactorius-meningeomer, laterale kilebensmeningeomer, konveksitetsmeningeomer, falx-meningeomer, parasagittale meningeomer i fremre tredjedel av sinus sagittalis superior, samt tentorium cerebelli-meningeomer og noen bakre skallegrupsmeningeomer.
- Simpson grad II-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for mindre tilgjengelige svulster, som for eksempel mediale kilebensmeningeomer, parasellære meningeomer, parasagittale meningeomer som involverer bakre to tredjedeler av sinus sagittalis superior, noen bakre skallegrupsmeningeomer og petroclivale meningeomer.
- Simpson grad III-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for synsnerveskjedemeningeomer og sinus cavernosus-meningeomer hvor man planlegger en postoperativ adjuvant fokusert strålebehandling, særlig hvis det er foreliggende et atypisk eller ondartet meningeom.
- Ved behandlingsindikasjon og kontraindikasjon mot kirurgi eller dersom pasienten motsetter seg kirurgi er strålebehandling indisert.
- All strålebehandling av meningeomer forutsetter volumbasert radiologisk diagnostikk (oftest T1 postkontrastserie) og doseplanlegging
- Indikasjon for strålebehandling av meningeomer bør vurderes individuelt
- I følgende situasjoner er det i utgangspunktet indikasjon for strålebehandling
 - Ikke-resektable WHO grad I svulster som er symptomatiske
 - WHO grad II svulster som ikke er fjernet fullstendig (og viser vekst)
 - Alle WHO grad III svulster
- SRS egner seg best for mindre (<2–3 cm) meningeomer WHO grad I og eventuelt WHO grad II i noe avstand (2–3 mm) fra kritiske strukturer
- Ved SRS av meningeomer bør målvolumet motta 12–15 Gy som minimumsdose
- Ved normofraksjonert strålebehandling av meningeomer bør
 - Totaldose være 54 Gy for WHO grad I svulster
 - Totaldose være 59.4–60 Gy for WHO grad II–III svulster
 - Fraksjonsdose være 1.8–2 Gy
 - Behandlingstid være 6–7 uker
- For pasienter under 60 år bør man ved fraksjonert strålebehandling vurdere å bruke protoner heller enn fotoner
- Per i dag har man ingen effektiv medikamentell tumorrettet behandling for meningeomer

KONTROLLER

- Kontrollene skal først og fremst avdekke meningeomrecidiv, men skal også inneholde evaluering av plager etter svulstsykdom og behandling for derigjennom å vurdere rehabiliteringsbehov
- Postoperativ kontroll med MR caput bør gjøres innen 72 timer for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle kirurgisk relaterte komplikasjoner
- Neste postoperative MR-kontroll for pasienter med meningeom WHO grad I bør utføres senest 12 måneder postoperativt
- Neste postoperative kontroll for pasienter med meningeom WHO grad II og III bør utføres senest henholdsvis 6 og 3 måneder postoperativt
- Første postirradiære kontroll bør utføres cirka 3 måneder etter avsluttet strålebehandling

1 Innledning

Dette handlingsprogrammet omhandler meningeomer. De aller fleste meningeomer er godartede svulster som pasientene kureres for. Insidensen har økt i takt med tilgang på bedret diagnostikk og meningeomer er nå den vanligste hjernesvulstentitet. Omkring 1 % av befolkningen har meningeom og de fleste trenger ingen behandling. Overbehandling av asymptomatiske pasienter bør unngås. Kirurgi er hovedbehandlingen ved symptomatiske svulster og bare unntaksvis er det aktuelt med supplerende terapi som i så fall gis i form av strålebehandling. Også ved radiologisk vekst bør man vurdere behandling.

Det bør nevnes at kriteriene for å stille diagnosen atypisk meningeom ble endret i 2016 (1), og dette vil medføre at man vil diagnostisere flere WHO grad II meningeomer enn tidligere.

2 Epidemiologi

Meningeom er den hyppigste primære hjernesvulsten og utgjør om lag en tredjedel av alle primære hjerne- og ryggmargsvulster (2). Meningeomer utgår fra arachnoidale celler i dura mater og veksten er oftest langsom. De infiltrerer vanligvis dura mater og falx cerebri, men kan også infiltrere ben, hjernevev, og i sjeldne tilfeller også subkutant vev og muskulatur. Selv om de fleste meningeomene er godartede, kan deres plassering i sentralnervesystemet forårsake alvorlig morbiditet eller dødelighet ved at svulsten utøver trykk mot omkringliggende hjernevev.

2.1 Forekomst

Ifølge Kreftregisteret registreres cirka 450 nye tilfeller per år i Norge (3). Forekomsten av meningeom øker gradvis med alderen og median alder ved diagnose er 65 år (4). Meningeomer er sjeldne hos barn (5), bortsett fra ved arvelige syndromer som for eksempel nevrofibromatose type 2 (NF2). Terapeutisk strålebehandling disponerer for meningeomer senere i livet (6;7).

Meningeomer er 2–3 ganger hyppigere hos kvinner enn hos menn (8;9). For spinale meningeomer, som utgjør cirka 10 % av alle meningeomer, er den kjønnsbetingede skjevfordelingen enda høyere, cirka 9 til 1. Denne skjevfordelingen er imidlertid mindre tydelig eller fraværende ved atypiske eller anaplastiske meningeomer, hos barn, og ved stråleinduserte meningeomer.

2.2 Anatomisk klassifikasjon

I tillegg til histopatologisk klassifikasjon (se kapittel 11), inndeles meningeomene også gjerne etter antatt anatomisk utgangspunkt (for eksempel kilebensvinge, falx cerebri, konveksitet). Meningeomer kan også oppstå i spinalkanalen og sjeldnere i øyehulen eller bihulene.

2.3 Patogenese

Den best karakteriserte genetiske endringen i meningeomer er tap av kromosom 22, som i mange tilfeller er assosiert med mutasjoner i nevrofibromatose type 2 (NF2) genet lokalisert på den lange arm av kromosom 22. NF2-mutasjoner er til stede i omtrent halvparten av sporadiske meningeomer, oftere hos pasienter med høyere grad svulster (10).

Genomisk sekvensanalyse har identifisert flere onkogene mutasjoner i en liten undergruppe av ikke-NF2 mutante meningeomer som har potensielle terapeutiske implikasjoner. Mutasjoner i TRAF7, en pro-apoptotisk ubiquitin-ligase, ble identifisert i omtrent en fjerdedel av svulstene i en studie (11), men deres patogenetiske rolle er uklar. En annen studie fant onkogene mutasjoner i PI3KA i cirka 7 % av meningeomene og hovedsaklig i skallebasismeningeomer (12). Aktivering av mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) synes også å være vanlig i meningeomer, noe som kan være interessant terapeutisk (13).

ANBEFALING/BAKGRUNN

- Det diagnostiseres ca 450 meningeomer i Norge hvert år

3 Forebygging

En rekke faktorer er undersøkt med tanke på en mulig sammenheng med utvikling av meningeomer og andre hjernesvulster. Faktorene som er studert mest og som kan spille en potensielt etiologisk rolle diskuteres. De aller fleste meningeomer er imidlertid sporadiske.

3.1 Primærforebygging

Det fremgår av punkt 3.3 at ioniserende stråling, inkludert strålebehandling, er den eneste kjente, sikre risikofaktor for utvikling av meningeomer (foruten arvede tilstander). Primærforebygging relatert til meningeomer er derfor å sikre at man ikke blir utsatt for unødig ioniserende stråling.

3.2 Forebygging i helsetjenesten

Se punkt 3.1 Korrekt indikasjonsstilling for undersøkelser som involverer ioniserende stråling, og tilsvarende for strålebehandling, er sentrale forebyggingstiltak i helsetjenesten.

3.3 Miljøfaktorer og meningeomer

3.3.1 Ioniserende stråling

Eksponering for ioniserende stråling er den viktigste eksogene risikofaktor for utvikling av meningeom (14). Stråle-induserte meningeomer har en høyere forekomst av patohistologisk heterogenitet og atypi sammenlignet med sporadiske meningeomer. Den absolutte risikoen for meningeom etter strålebehandling er ikke kjent, men det er en latenstid på mange år. Epidemiologiske studier har observert at forekomsten fortsetter å stige selv etter flere tiår og risikoen synes høyest blant pasienter behandlet i ung alder (6;14-16).

3.3.1.1 Strålebehandling

Terapeutisk stråling medfører eksponering av sentralnervesystemet, enten som en direkte konsekvens av behandlingen eller ved tilfeldig eksponering. Kliniske situasjoner hvor dette er spesielt viktig omfatter:

- Strålebehandling for primær sykdom i sentralnervesystemet
- Strålebehandling for svulster i hode- og nakke-regionen
- Profylaktisk kraniospinal bestråling for behandling av ulike maligniteter

3.3.1.2 Tilfeldig stråling

En forbindelse mellom stråling og etterfølgende utvikling av meningeom er observert i en rekke andre sammenhenger:

- Frem til 1950-tallet ble lave stråledoser brukt til å behandle tinea capitis. En analyse av over 11 000 barn behandlet for tinea capitis på denne måten viste syv ganger økning i forekomsten av meningeom, med en gjennomsnittlig latenstid på 36 år (17).
- Flere studier har rapportert økt risiko for meningeom forbundet med hyppige røntgenundersøkelser av tenner (18-20), særlig etter høy eksponering i barndommen og først og

fremst i en tid da stråledosen ved dental røntgendiagnostikk var høyere enn med dagens teknologi.

- Hyppig bruk av diagnostisk CT caput kan også være forbundet med en økt risiko for hjernesvulst, inkludert meningeomer (21).
- For kontroll av sveisesømmer i industri benyttes røntgenstråling til å detektere defekter i materialet. Økt røntgenstråleeksponering i denne forbindelse kan være forbundet med økt risiko for meningeomer (22).

3.3.2 Hormonelle faktorer

Hormonelle faktorer kan ha en rolle i utviklingen av meningeomer. Kvinner har en høyere forekomst av meningeomer sammenlignet med menn og ratioen mellom kvinne og mann er høyest gjennom de beste reproduktive årene og synker hos eldre voksne. Progesteron- og androgenreseptorer finnes i omtrent to tredjedeler av svulstene, mens østrogenreseptorer har blitt identifisert i cirka 10 % av tilfellene (23-25). Flere observasjonsstudier har lett etter en mulig sammenheng mellom enten hormonbehandling eller p-pillebruk og risiko for meningeom, men resultatene har ikke vært entydige (2;26-32). En meta-analyse av studier som inkluderte over 1600 meningeompasienter fant at langvarig bruk av hormonbehandling var assosiert med en liten, men signifikant økning i risikoen for meningeom (relativ risiko [RR] 1,35; 95 % KI: 1,2–1,5) (32). I studier som skilte mellom østrogen alene versus kombinerte østrogen-gestagen hormonpreparater fant man at østrogenpreparater, men ikke kombinasjonspreparater, var assosiert med økt risiko for meningeom (RR 1,31). Dette tilsvarer en absolutt risikoøkning på tilnærmet 2 per 10 000 brukere i løpet av fem år. Noen, men ikke alle, studier har antydnet en beskyttende effekt av røyking mens høy kroppsmasse-indeks (BMI) gir økt risiko. Dette kan skyldes deres effekter på det endogene østrogennivået (26;29-31). Man har derfor spekulert i om kvinnelige hormoner har patogenetisk betydning, men kliniske forsøk med antihormonell behandling ved meningeomer har vært uten sikker effekt.

3.3.3 Brystkreft

En moderat økt risiko for meningeom har blitt rapportert hos kvinner med brystkreft, og en tilsvarende økning i forekomsten av brystkreft har blitt observert hos kvinner med meningeom (33). Hvorvidt dette forholdet skyldes delte hormonelle risikofaktorer, andre risikofaktorer som forårsaker begge svulstsykdommene, eller en underliggende genetisk predisposisjon er uklart (2).

3.3.4 Fedme

En positiv sammenheng mellom BMI og meningeom har blitt rapportert i flere store observasjonsstudier, med odds ratio mellom 1,4 og 2,1 (29;34-38). Dette forholdet kan være relatert til endogene hormonelle faktorer, ettersom fedme er assosiert med høyere nivåer av østrogen og andre vekstfaktorer. Høy BMI er en velkjent risikofaktor for en rekke andre neoplasmer, inkludert øsofaguskarsinom, livmorkreft, tykktarmskreft, og brystkreft (39).

3.3.5 Andre

Flere studier har vurdert hvorvidt hodeskade er en etiologisk faktor for meningeomer, men resultatene har vært tvetydige (40;41). I de fleste studiene har tidligere hodeskade vært selvrapportert og trolig foreligger det betydelige skjevheter i slike studier. Skader øker dessuten sannsynlighet for at bildediagnostikk blir utført, noe som øker forekomst av tilfeldig påviste meningeomer.

Andre studier har sett på en mulig sammenheng mellom mobiltelefonbruk og påfølgende utvikling av hjernesvulster. I dag er det ingen bevis som understøtter en årsakssammenheng (2), men den svært lange latenstiden man kan se etter ioniserende stråling tyder på at lengre oppfølgingstid er nødvendig før man sikkert kan konkludere.

BAKGRUNN

- Den eneste sikre miljøfaktor som gir risiko for meningeomer er ioniserende stråling

4 Forløpstider

I 2015 ble «[Pakkeforløp for hjernekreft](#)» innført i helsetjenesten, sammen med øvrige Pakkeforløp for kreft. «Pakkeforløp for hjernekreft» ble sist revidert i 2020.

Pasienter med meningeomer skal ikke inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» med mindre det dreier seg om et malignt meningeom WHO grad III. Er det for en pasient begrunnet mistanke om hjernesvulst, men usikkert om pasienten faktisk har hjernesvulst og/eller eventuelt hvilken type, det være seg før eller etter billeddiagnostikk, så skal pasienten inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft» til man har en diagnostisk avklaring.

Pasienter med radiologisk sannsynlig meningeom skal henvises elektivt til nevrokirurg for vurdering.

ANBEFALINGER

- Pasienter med (mistanke om) meningeom skal ikke registreres i «Pakkeforløp for hjernekreft», med mindre man er usikker på om det kan dreie seg om en høygradig/malign tumor
- Pasienter med radiologisk sannsynlig meningeom skal henvises elektivt til nevrokirurg for vurdering

5 Diagnostikk og utredning

Fastlegen er viktig for diagnostisering og oppfølging av pasienter med meningeom. Mange pasienter er asymptomatiske og ikke sjelden vil diagnosen være på bakgrunn av et tilfeldig funn på MR. Fastlege vil henvise til spesialisthelsetjenesten og informere pasienten om at dette blir gjort, samt gi innledende informasjon om mistenkt diagnose. Dersom pasienten er symptomatisk bør dette presiseres i henvisningen til spesialisthelsetjenesten. Oppfølging av pasienter med (tidligere) meningeom vil skje i samarbeid mellom spesialisthelsetjenesten og fastlege. Fastlege bør ha et særskilt fokus på å avdekke symptomer hos pasienter med kjent meningeom eller som tidligere er behandlet for meningeom.

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 og funn

De fleste pasienter med meningeom har få eller ingen symptomer og er tilfeldige bifunn ved nevroradiologiske undersøkelser. I en studie med 2000 friske personer som gjennomgikk cerebral MR som en del av en forskningsstudie av aldring, påviste man asymptomatiske meningeomer hos 0,9 % og at forekomsten øker med alderen (42). Meningeomforekomst øker dessuten med bedre tilgang på MR (43).

For symptomgivende meningeomer bestemmes symptomene av meningeomets lokalisasjon, størrelse, og veksthastighet. Enkelte pasienter kan ha epileptiske anfall som første tegn på et meningeom. Oftest finner man fokalnevrologiske symptomer. Objektivt finnes nevrologiske utfall som synsfeltutfall, synstap, tap av luktesans, pareser, endring av personlighet, og så videre. Trykksymptomer (hodepine, kvalme, oppkast, eller redusert bevissthet) oppstår ofte sent og da gjerne som følge av ødemutvikling omkring tumor.

5.1.1 Epileptiske anfall

Krampeanfall kan sees preoperativt hos opptil 30 % av pasientene med intrakranielt meningeom (44). Risiko for anfall er økt dersom meningeomet er lokalisert ved falx cerebri, parasagittalt eller over konveksiteten, samt ved svulster som har perifokalt ødem.

5.1.2 Fokalnevrologiske utfall

Meningeomer, og særlig skallebasismeningeomer, kan gi en rekke lokalisasjonsbestemte fokalnevrologiske utfall. Eksempler på slike forandringer er:

5.1.2.1 Tap av luktesans

Anosmi er typisk ved meningeomer nær luktenerven (olfactorius-meningeomer) eller nær luktesenteret (mediale kilebensmeningeomer).

5.1.2.2 Synstap

Meningeomer kan påvirke synssansen på mange ulike måter:

- Synstap, særlig monookulære, blir ofte oversett tidlig i sykdomsforløpet, men er vanlig ved meningeomer som affiserer synsbanene, for eksempel mediale kilebensmeningeomer.
- Bitemporale synsfeltutfall kan være forårsaket av parasellære meningeomer.
- Monookulær synsnerveatrofi med konkomittant papilleødem i det kontralaterale øyet (Foster-Kennedy syndrom) finnes ofte ved parasellære eller subfrontale meningeomer.
- Progressivt, ensidig synstap, som kan forveksles med optikusnevritt, kan være forårsaket av synsnerveskjede-meningeomer.
- Større intraventrikulære meningeomer kan gi karakteristiske retrochiasmatiske synsfeltutfall på grunn av kompresjon av synsbanen eller synsstrålingen.

5.1.2.3 Dobbeltsyn

Intermitterende eller lettgradig svekkelse av øyemotilitet, med ditto diplopi, kan ofte finnes ved meningeomer i sinus cavernosus på grunn av affeksjon av 3., 4., og/eller 6. hjernenerve.

5.1.2.4 Ansiktssmerter

Meningeomer i sinus cavernosus, cavum Meckeli, eller ved porus trigeminalis kan gi unilaterale ansiktssmerter fra 5. hjernenerve. Disse ligner på de smertene man kan se ved trigeminus-nevralgi.

5.1.2.5 Hørselstap

Et meningeom i den cerebellopontine vinkel medfører ofte et ensidig sensorinevralt hørselstap.

5.1.2.6 Ekstremitetsparese

Meningeomer kan forårsake karakteristiske mønstre av ekstremitetspareser:

- Et parasagittalt meningeom kan presse på motorisk cortex og medføre hemipareser i over-, såvel som underekstremiteter.
- Et meningeom i falx cerebri kan presse uni- eller bilateralt mot motorisk cortex og medføre uni- eller bilaterale underekstremitetspareser.
- Foramen magnum-meningeomer kan føre til en progressiv parese som initialt er unilateral i arm og ben, men etterhvert etterfølges av pareser i kontralaterale arm og ben.
- Meningeomer i spinalkanalene gir oftest en progressiv underekstremitetsparese som ledsages av nummenhet.

5.1.3 Endret mental status

Endret mental status, med apati, uoppmerksomhet og hukommelsesvansker, kan for eksempel skyldes svære subfrontale eller kilebensvingemeningeomer.

5.1.4 Obstruktiv hydrocephalus

Svulster i bakre skallegrop kan gi obstruktiv hydrocephalus, og symptomer som hodepine med ledsagende papilleødem ved oftalmoskopi.

5.2 Utredning

Selv om differensialdiagnoser til meningeom omfatter et bredt spekter av neoplastiske og ikke-neoplastiske tilstander (se under), er disse sjeldne og nesten alltid erkjent først etter at histopatologisk vevsdiagnostikk er utført på grunn av deres kliniske og radiografiske likhet med

meningeomer. Nytt av en omfattende preoperativ utredning er derfor usikker og supplerende undersøkelser vil i all hovedsak være radiologiske.

5.2.1 Sykehistorie

Pasienter med mistenkt meningeom bør utspørres med tanke på en vurdering av risikofaktorer (se kapittel 3), spesielt om de har gjennomgått terapeutisk stråling. Stråleinduserte meningeomer har en høyere sannsynlighet for å være høygradige og multiple. Anamnesen bør også fokusere på forhold som kan forårsake durale, meningeomlignende lesjoner, inkludert hematologisk og ikke-hematologisk malignitet, sarkoidose, og tuberkulose. Genetiske tilstander som disponerer for meningeom, for eksempel nevrofibromatose type 2 (NF2) og schwannomatose, er ofte kjent for familiemedlemmer, men mangel på slektshistorie utelukker ikke disse syndromene idet de novo mutasjoner kan oppstå.

5.3 Kliniske undersøkelser

De fleste pasienter med meningeom har normale funn ved klinisk undersøkelse. Imidlertid kan ofte skallebasismeningeomer gi spesifikke utfall av hjernenerver (se over) og pasientene bør undersøkes klinisk med tanke på dette. Av og til kan konveksitetmeningeomer gi en fremtredende hyperostose med en benet kul under skalpen som kan forveksles med et osteom. Fysiske stigmata ved NF2 eller schwannomatose kan inkludere hørselstap (for NF2) eller multiple schwannomer.

5.4 Bildediagnostiske undersøkelser

Selv om en definitiv diagnose av meningeom og klassifisering som godartet, atypisk, eller ondartet (henholdsvis WHO grad I, II, eller III) krever histopatologisk undersøkelse, vil billediagnostikk ofte gi en tentativ diagnose og kan være tilstrekkelig diagnostisk grunnlag for behandling.

Hovedformålet med radiologisk utredning er for det første å diagnostisere en tumor, antatt tumortype, nøyaktig utbredelse, preoperativ (eventuelt preirradiert) karakterisering, samt danne utgangspunkt for kontroller med tanke på svulstens veksthastighet og/eller vekstmønster. For mer detaljert om radiologi, se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

5.4.1 CT

På grunn av god tilgjengelighet vil CT caput ofte være den første radiologiske undersøkelsen som gjøres. På CT med kontrast ser man oftest en velavgrenset, ekstraaksial lesjon med en bred tilhefting til dura mater. Enkelte ganger sees forkalkninger eller flere lobuli. Affeksjon av tilstøtende ben i form av hypertrofi, reaktiv sklerose og/eller innvekst forekommer hos opptil halvparten av skallebasissvulstene, men er mindre vanlig ved konveksitetmeningeomer (45).

En utfordring er at meningeomer ofte er isointense sammenlignet med omkringliggende hjernevev dersom man ikke benytter seg av kontrastforsterkning. Dette kan lede til falske negative undersøkelser. Etter kontrastinjeksjon vil et meningeom typisk ha et homogent og kraftig kontrastopptak. Ved signalforandringer på MR som gir mistanke om forkalket meningeom (hypointens T2-signal) kan CT være nyttig for å vurdere grad av kalsifisering. Vekstpotensialet i forkalkede meningeomer er oftest mer begrenset.

Det skal alltid, med mindre det foreligger kontraindikasjoner, gjøres en MR caput for nærmere karakterisering av alle hjernesvulster som oppdages på CT. Oppfølging gjøres alltid med MR caput, ikke minst på grunn av at MR ikke medfører den strålebelastningen man får med CT.

5.4.2 MR

Cerebral MR er den viktigste supplerende undersøkelsen ved mistanke om meningeom. Det bør benyttes en standard tumor MR-protokoll som omfatter T1-vektede bildeserier før og etter i.v. kontrast samt T2-vektede, FLAIR og diffusjonsvektede sekvenser. T1-serie med kontrast bør være en volumserie/tredimensjonal serie for best mulig å definere tumors størrelse og utbredelse. FLAIR-sekvens er fin for å vurdere påvirkning av hjernevevet som ligger nær meningeomet, spesielt utvikling av ødem. I en del tilfeller vil man også supplere med spesialserier som MR angiografi eller fettsupprimerte serier.

Meningeomer er isointense eller hypointense i forhold til grå substans på T1 og isointense eller hyperintense på T2-vektede bilder. De fleste meningeomer er velavgransede og skyver hjernevevet foran seg uten å infiltrere det. De har vanligvis et sterkt og homogent kontrastopptak etter gadolinium-injeksjon, men unntak finnes. Et annet fenomen som ofte sees er dural hale som beskriver en kontrastladende dural randsone omkring tumor.

Det gjøres ikke rutinemessig MR av spinalkanalen hos pasienter med mistenkt intrakranielt meningeom, men vi anbefaler MR av hodet hos pasienter med mistenkt spinalt meningeom for å se etter intrakranielle lesjoner som kan indikere enten en predisposisjon for svulster (for eksempel bilaterale acusticusschwannomer ved NF2) eller en alternativ diagnose.

Det er svært vanskelig å skille et atypisk eller ondartet meningeom fra et godartet meningeom utelukkende på grunnlag av MR-undersøkelser. Følgende tegn kan imidlertid trekke i retning av WHO grad II eller III meningeom (46-49):

- Intratumorale cystiske forandringer
- Hyperostose av tilstøtende skalleben og / eller skallebens-destruksjon
- Tumorvekst gjennom skallebasis
- Perifokalt hjerneødem
- Lav intratumoral diffusjonskoeffisient (ADC)
- Forhøyet intratumoralt cerebralt blodvolum

I noen tilfeller, for eksempel ved cystiske meningeomer, kan svulstens MR-morfologi til forveksling ligne på høygradige gliomer.

5.4.3 Positronemisjonstomografi (PET)

Noen typer PET-skanning (gjelder ikke FDG) har vist en høyere sensitivitet for deteksjon av meningeomer i noen, men ikke alle, studier (50). Imidlertid er ingen av disse bildediagnostiske funn spesifikke nok til å være av sikker klinisk nytte så langt. Videre er den første terapeutiske tilnærming for de fleste meningeomer kirurgisk fjerning dersom det er mulig, uavhengig av WHO-grad. Imidlertid kan PET komme til å spille en viktigere rolle i beslutningsprosessene omkring residiv av atypisk eller ondartede meningeomer og målvolumsdefinisjon ved de meningeomene som skal bestråles.

5.4.4 Cerebral angiografi

Cerebral digital subtraksjonsangiografi (DSA) kan anvendes for å visualisere meningeale arterielle tilførselskar. Bruken av DSA er nå begrenset til tumor-embolisering som en delkomponent i behandlingen av enkelte meningeomer.

5.4.5 Radiologiske differensialdiagnoser

Selv om meningeom er langt den vanligste årsaken til en solitær, dura-nær, ekstra-aksial intrakraniell lesjon, kan andre sykdomsprosesser involvere dura eller subduralrommet og etterligne et meningeom. Disse inkluderer lymfom, plasmocytom, metastaserende melanocytiske svulster, solitær fibrøs tumor/hemangiopericytom, gliosarkom, inflammatoriske lesjoner som sarkoidose og granulomatose, samt infeksjoner som tuberkulose (51-53). Generelt sett kan hverken CT, MR, eller PET sikkert skille slike tilstander fra et meningeom, men atypiske billedfunn som for eksempel et påfallende stort perifokalt ødem, omfattende bendestruksjon, eller klar invekst i hjernevev eller leptomeningene kan indikere en annen patogenese eller en høyere WHO-grad av meningeomet.

5.5 Laboratorieprøver

De fleste pasienter med meningeom har normale blodprøvefunn, men det er rimelig å undersøke hematologi og elektrolytter idet funn som hyperkalsemi eller anemi kan indikere differensialdiagnoser som myelom eller systemisk malignitet. Sella-nære meningeomer kan av og til påvirke hypofysefunksjonen.

Man foretar ikke rutinemessig analyse av angiotensin converting enzyme (ACE) nivå, serum protein elektroforese, urinalyse, eller tuberkulose-screening hos ellers friske voksne. Mer omfattende utredning bør imidlertid vurderes hos immunsupprimerte og der hvor man har atypiske billedfunn (se under).

Analyse av cerebrospinalvæsken har ingen plass i utredningen av et mistenkt meningeom, men kan tidvis være hensiktsmessig der hvor man har atypiske billedfunn som for eksempel leptomeningeal oppladning som kan tyde på affeksjon av subaraknoidalrommet.

5.6 Utredningsforløp

Enten det foreligger en klinisk mistanke om meningeom, basert på anamnese eller klinisk undersøkelse, eller det foreligger en radiologisk mistanke, basert på CT, bør det utføres en MR-undersøkelse før henvisning. Dersom det klinisk og/eller radiologisk er usikkerhet rundt diagnosen og man har høygradig gliom som en aktuell differensialdiagnose, skal pasienten henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft». Er dette avklart og man føler seg trygg på at pasienten har en benign og saktevoksende svulst, skal pasienten henvises til lokal nevrokirurgisk avdeling for vurdering. Dersom man føler seg trygg på at pasienten kan observeres uten behandling og følges med MR-kontroller, kan man la nevrologisk avdeling ta seg av oppfølgingen. Hovedregelen er imidlertid at nevrokirurg skal konsulteres. Etter vurdering av henvisning og bilder hos nevrokirurg vil asymptomatiske og små meningeomer ofte bli henvist tilbake til fastlege eller lokal nevrologisk avdeling med råd om fremtidig billedmessig oppfølging og observasjon.

5.7 Stadieinndeling

Stadieinndeling er ikke aktuelt for meningeomer. De aller fleste meningeomer er benigne og gir ikke metastaser. Veldig få meningeomer er cellulært maligne, men disse kan gi fjernmetastaser både i og utenfor sentralnervesystemet.

ANBEFALINGER

- De fleste meningeomer diagnostiseres som tilfeldig bifunn og gir lite eller ingen symptomer
- Radiologisk diagnostikk av meningeomer skal alltid utføres med MR tumorprotokoll. Minimumskrav av serier er T1 før og etter kontrast, T2 og FLAIR
- Alle pasienter med radiologisk diagnostisert meningeom skal henvises til nevrokirurg for vurdering
- Histopatologisk diagnose er et viktig og avgjørende supplement til radiologi når endelig diagnose skal stilles for pasienter som blir operert for antatt meningeom
- Gradering av meningeomer skjer på bakgrunn av histopatologiske aggresivitetstrekk

6 Genetikk/ Arvelig meningeom

De aller fleste meningeomer er sporadiske, men det finnes også genetiske syndromer hvor man ser overhyppighet av meningeomer. En slik genetisk predisposisjon er best karakterisert hos pasienter med neurofibromatose type 2 (NF2) og schwannomatose. Pasienter med multippel endokrin neoplasi type 1 (MEN1) har også en økt risiko for meningeomer, men mye lavere enn ved neurofibromatose (54).

6.1 Neurofibromatose type 2

NF2 er en autosomal dominant tilstand som disponerer for flere typer svulster i nervesystemet og er forårsaket av mutasjoner i genet NF2, et tumor suppressor gen på kromosom 22. Pasienter med NF2 utvikler typisk bilaterale vestibularis-schwannomer og omtrent halvparten av dem får meningeomer – ofte multiple (55). De fleste meningeomene er intrakranielle, men intradurale, ekstramedullære spinale meningeomer kan også sees. Forekomsten øker med alderen og NF2-pasienters levetidsrisiko for å utvikle et meningeom kan være så høy som 75 % (56). Pasienter med NF2 utvikler ofte meningeomer i yngre alder enn pasienter med sporadiske meningeomer, og meningeomene er oftere atypiske eller anaplastiske (57;58).

6.2 Schwannomatose

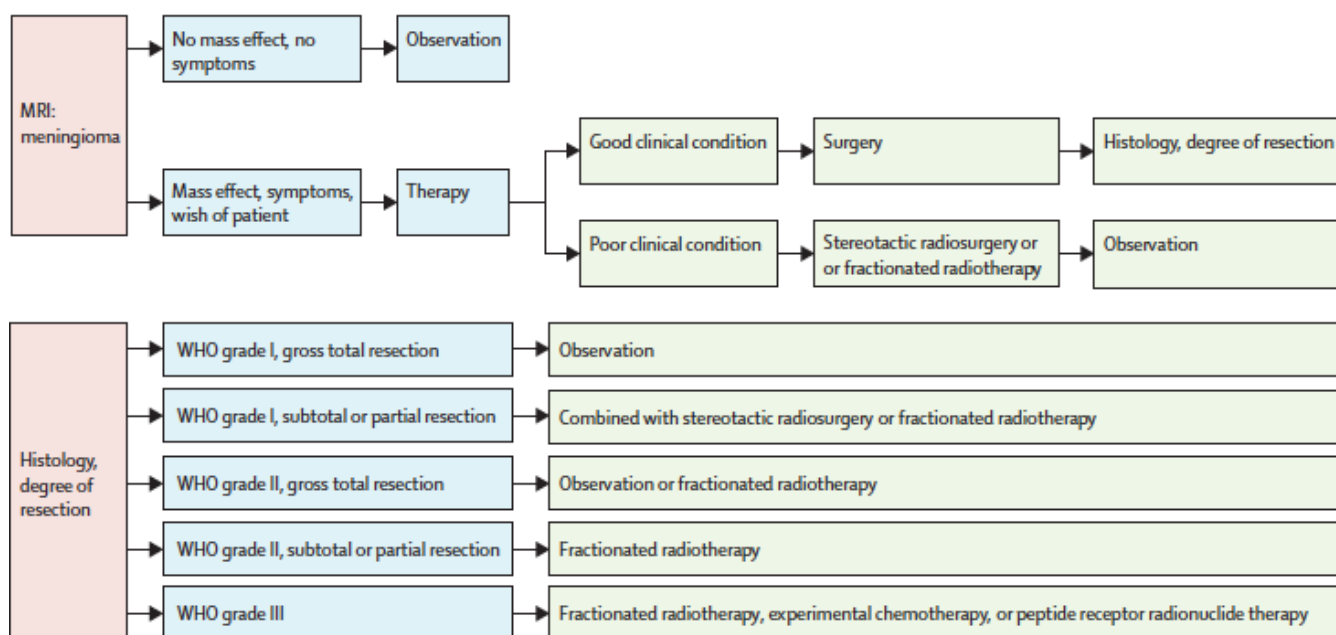
Pasienter med schwannomatose har flere schwannomer i fravær av bilaterale vestibularis-schwannomer, og meningeomer forekommer hyppig hos disse pasientene. Kimbane-mutasjoner i tumor suppressor gen SMARCB1 (59) er til stede i opptil 50 % av familiære tilfeller, samt i noen av de sporadiske tilfellene.

7 Handling

Behandling av pasienter med meningeom krever en balanse mellom definitiv svulstbehandling og unngåelse av nevrologisk skade som følge av behandlingen. Pasient-spesifikke faktorer (alder, funksjonsnivå, tilstedeværelse eller fravær av symptomer, komorbiditet), meningeomets lokalisering og utbredelse i forhold til kritiske strukturer i hjernen, samt meningeomets histopatologiske egenskaper (spesielt WHO-grad) er viktige faktorer for å bestemme optimal behandling for den enkelte pasient. WHO-grad korrelerer godt med prognose og har derfor stor betydning for behandlingen av meningeomer. Pasienter med WHO grad II eller III har betydelig høyere forekomst av invasiv sykdom, lokale residiver etter primærbehandling, og en signifikant kortere totaloverlevelse enn pasienter med WHO grad I meningeom. Avhengig av disse egenskapene, kan initial behandling for pasienter med meningeom bestå av kirurgi, kirurgi pluss stråleterapi, eller strålebehandling alene. For pasienter med små, asymptomatiske eller minimalt symptomatiske lesjoner kan overvåkning for å vurdere om tumor vokser være et godt alternativ. Det samme gjelder eldre pasienter med betydelig komorbiditet. EANO har utarbeidet et beslutningsdiagram ([figur 7.1](#)) som kan følges, selv om dette diagrammet nok representerer en noe mer aggressiv behandlingstilnærming enn man har praktisert i Norge. Individuelle vurderinger må alltid gjøres.

Tilfeldig oppdagede meningeomer kan forbli uendret i størrelse eller vokse svært sakte over lengre perioder. Derfor kan mange pasienter med små og asymptomatiske meningeomer trygt observeres og kun behandles dersom svulsten har dokumentert vekst eller blir symptomatisk (60-62). En beskeden og langsom vekst hos asymptomatiske pasienter vil ikke alltid gi grunnlag for behandling da vekst kan stoppe opp og forløpet fortsatt kan være fredelig hos mange. Begrunnelsen for aktiv overvåking (jevnlig radiologiske kontroller) er illustrert ved en retrospektiv, populasjonsbasert studie av 1434 meningeompasienter (62). I denne serien var 603 pasienter (42 %) asymptomatiske og 351 av disse ble behandlet konservativt med observasjon. Av de 171 pasientene som var fulgt i mer enn ett år, ble 31 deretter behandlet med kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling, i de fleste tilfellene på grunn av tumorvekst. Blant de 67 asymptomatiske pasientene med oppfølging i mer enn fem år, hadde 63 % ikke dokumentert tumorvekst. Blant de 213 asymptomatiske pasientene som ble behandlet kirurgisk, observerte man morbiditet hos 4 % av dem under 70 år og hos 9 % av dem ≥ 70 år. Data tyder derfor på at en stor andel av asymptomatiske pasienter forblir asymptomatiske på kort til mellomlang sikt, noe som gir støtte for aktiv overvåking fordi man da ikke løper risiko for teraporelaterte komplikasjoner. Vi anser vanligvis asymptomatiske svulster opp til ca. 2 cm i diameter for å være små, men dette er ikke en absolutt grense og aktuell lokalisasjon må tas i betraktning. Blir de større enn 2 cm, bør kirurgi vurderes. Grensen på 2 cm er arbitrær og individuelle vurderinger må alltid gjøres.

Selv om symptomer eller tumorvekst som hovedregel bør ligge til grunn for at man skal finne behandlingsindikasjon, vil man for friske unge pasienter kunne ha en lavere terskel for terapeutisk intervensjon på grunn av forventningen om at (ytterligere) tumorprogresjon på et senere tidspunkt vil kreve aktiv behandling (63).



Figur 7.1 Beslutningsdiagram.

7.1 Kirurgi

Symptomatiske meningeomer og asymptomatiske svulster som er store eller med betydelig omkringliggende ødem tilbys kirurgisk reseksjon hvis mulig. Komplette kirurgisk reseksjon foretrekkes når meningeomet ligger tilgjengelig, ettersom en komplett reseksjon av svulst og patologisk dura kan være kurativ (se under).

Indikasjon for kirurgisk behandling kan være at tumor gir (økende) neurologiske utfall, at et tumorrelatert ødem fører til symptomer og/eller økt intrakranielt trykk, samt at videre tumorvekst i en ubeleilig lokalisasjon kan gjøre en senere operasjon teknisk vanskeligere eller farligere.

Det har skjedd store fremskritt innen nevrokirurgi i løpet av de siste decenniene, inkludert bedre mikrokirurgi og mikroskoper, bedre preoperativ avbildning, bedre nevroanestesi, bruk av ultralydsaspiratorer, intraoperativ nevronavigasjons-veiledning, intraoperativ hjernenerve-monitorering, samt bedre postoperativ overvåkning. Dette har medført at svulster man tidligere anså som ikke-resektable i dag kan opereres med svært gode resultater (64).

Kirurgi av skallebasissvulster krever mikrokirurgisk erfaring, anvendelse av plastikkirurgiske teknikker og av og til samarbeid med andre spesialiteter som for eksempel ØNH-kirurg. Ved enkelte skallebasissvulster tilstreber man gjerne tidlig behandling som for eksempel ved planum sphenoidale meningeom (på grunn av fare for synsbanepåvirkning). I andre tilfeller er «timing» vesentlig. Parasagittale meningeomer i bakre 2/3 av sinus sagittalis superior vil man gjerne behandle **før** tumorinnveksten når sinus, men dersom det allerede foreligger innvekst i sinus vil man tvert imot ofte **vente** til sinus går «tett» og det i mellomtiden er oppstått tilstrekkelige kollateralforbindelser.

Komplette kirurgisk reseksjon foretrekkes når et WHO grad II eller III meningeom er tilgjengelig for kirurgi, siden dette gir best progresjonsfri og total overlevelse (65). Komplette kirurgisk reseksjon er imidlertid ofte vanskelig å oppnå for maligne og atypiske meningeomer, og delvis reseserte svulster har økt sykdomsspesifikk dødelighet (46;50).

7.1.1 Reseksjonsgrad

Meningeale svulster har en høy residivrate dersom ikke tilheftende dura og infiltrert ben også fjernes. Av den grunn fjernes helst tumor med en del av omliggende dura. Generelt vil en ekstirpasjon av konveksitetsmeningeomer være beheftet med færre komplikasjoner enn meningeomer i skallebasis, og samtidig er det større muligheter for å kurere pasienter med konveksitetsmeningeomer (66).

Komplett kirurgisk reseksjon, hvis mulig, er forbundet med betydelig forbedret lokal kontroll og progresjonsfri overlevelse sammenlignet med subtotal reseksjon (67). Simpsons graderingssystem brukes for å beskrive graden av kirurgisk reseksjon (68):

- Simpson grad 1: komplett reseksjon, inkludert durafestet og unormalt skalleben
- Simpson grad 2: komplett reseksjon, med elektrokoagulering av durafestet
- Simpson grad 3: komplett reseksjon, uten reseksjon eller koagulering av durafestet
- Simpson grad 4: subtotal reseksjon
- Simpson grad 5: dekompresjon av tumor/åpen biopsi

Studier viser en signifikant overlevelsesgevinst av komplett reseksjon av godartede meningeomer (66;68-72), men bruk av moderne strålebehandlingsteknikker (se punkt 7.2) for å behandle restsvulster kan også gi gode resultater og kan redusere forekomsten av behandlingsrelaterte nevrologiske utfall.

7.1.2 Mål

Målet med en operasjon er å oppnå så omfattende reseksjon som mulig uten å påføre pasienten (nye) nevrologiske utfall (66;72). Reseksjonsgraden man tilstreber er avhengig av svulstens lokalisering, vaskularitet, tilheftingsgrad til omkringliggende nevrovaskulære strukturer, innvekst i skallebasis, samt pasientens kliniske tilstand (for eksempel alder, eksisterende nevrologiske utfall, komorbiditet og medisinbruk) (73).

- Simpson grad I-reseksjon tilstrebes vanligvis ved olfactoriusmeningeomer, laterale kilebensmeningeomer (74), konveksitetsmeningeomer (71), falx-meningeomer, parasagittale meningeomer i fremre tredjedel av sinus sagittalis superior, samt tentorium cerebelli-meningeomer og noen bakre skallegropsmeningeomer (75).
- Simpson grad II-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for mindre tilgjengelige svulster, som for eksempel mediale kilebensmeningeomer (76), parasellære meningeomer, parasagittale meningeomer som involverer bakre to tredjedeler av sinus sagittalis superior, noen bakre skallegropsmeningeomer (75) og petroclivale meningeomer (66).
- Simpson grad III-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for synsnerveskjedemeningeomer og sinus cavernosus-meningeomer hvor man planlegger en postoperativ adjuvant fokusert strålebehandling, særlig hvis det er foreliggende et atypisk eller ondartet meningeom.
- Simpson grad IV eller V-reseksjoner er ytterst sjelden indisert.

7.1.3 Postoperativ MR-kontroll

Pasienter som opereres for meningeom bør ha MR-kontroll innen 72 timer etter kirurgi for å utelukke nevrovaskulære komplikasjoner etter inngrepet. Ny kontroll anbefales senest 12 måneder postoperativt for WHO grad I lesjoner. Ved WHO grad II meningeom bør ny MR tas etter 6 mnd og ved WHO grad III bør ny MR tas 3 mnd postoperativt. Videre kontroller må relateres til risiko for residiv og eventuelle konsekvenser dersom et residiv påvises. Risiko for residiv kan estimeres utifra grad av reseksjon av tumor, dura og affiserte benstrukturer, og er selvsagt også avhengig av histologisk gradering ([tabell 7.1](#)).

Tabell 7.1

Residivrate i forhold til reseksjonsgrad for meningeom WHO grad I.

Simpson grad	10-års risiko for recidiv
1	9 %
2	19 %
3	29 %
4	40 %
5	(100 %)

Recidivfrekvens innen 20 år etter kirurgi i henhold til WHO-gradering:

- WHO grad I: 7–25 %
- WHO grad II: 29–52 %
- WHO grad III: 50–94 %

7.1.4 Kirurgisk morbiditet og mortalitet

Ved vurdering av kirurgi må nytte av total eller subtotal fjerning av tumor holdes opp mot risiko for operative komplikasjoner. I tillegg til komplikasjoner som postoperativ infeksjon, vil risikoen for nevrologiske utfall øke dersom tumor er lokalisert på skallebasis eller nær venøse sinus.

Postoperative nevrologiske utfall forekommer hos 2 til 30 %, avhengig av svulstens lokalisering og reseksjonsgrad (66). Kortikal skade kan forekomme dersom arachnoidea og pia mater er sterkt tilheftet tumor, samt der hvor piale blodkar skades eller går i spasmer og medfører kortikale mikroinfarkter. Hjernenerveutfall kan tilkomme ved kirurgiske inngrep for skallebasis-meningeomer. Intraoperativ hjernenerve-monitorering bør derfor brukes ved svulster som ligger i nærheten av hjernenerver.

Kirurgisk mortalitet innen 30 dager varierer mye, noe som kan reflektere forskjeller i pasient-utvelgelseskriterier samt forskjeller i kirurgisk behandling. Faktorer assosiert med økt dødelighet inkluderer dårlig preoperativ klinisk tilstand, betydelig perifokalt ødem og/eller hjernekomprimering, høy alder, ufullstendig fjerning av svulster, og postoperative intrakranielle hematomer som krever evakuering (70).

7.2 Strålebehandling

Strålebehandling spiller en viktig rolle i behandlingen av meningeomer som ikke kan fjernes kirurgisk på grunn av sin nærhet til kritiske strukturer (77). I Norge har man tradisjonelt vært noe konservativ med bruk av strålebehandling. Dette skyldes at hovedandelen av meningeom-pasienter har meget god prognose og derfor relativt stor risiko for med tiden å utvikle senbivirkninger etter strålebehandling.

Strålebehandling gis oftest som normofraksjonert ekstern strålebehandling over 6–7 uker, for eldre pasienter og/eller pasienter i redusert allmenntilstand vurderes dog kortere behandlingstid (2–3 uker) med noe høyere daglig stråledose. Strålebehandling kan også gis som engangsbehandling i en høy dose, samt som noen få fraksjoner med ganske høye doser.

Man ønsker alltid i tillegg til radiologisk diagnose å ha en histologisk diagnose før man strålebehandler meningeomer. Ved kirurgisk vanskelig tilgjengelige svulster hvor man har en ganske sikker radiologisk diagnose, så velger man noen ganger likevel å behandle uten forutgående vevsprøve. Dette gjelder for eksempel skallebasismeningeomer med innvekst i sinus cavernosus. Noen pasienter kan ha et ønske om ikke å opereres og andre kan ha betydelig komorbiditet. Også i slike situasjoner kan det være aktuelt å strålebehandle uten forutgående kirurgi for vevsprøve og/eller resektiv kirurgi.

Hvilke meningeompasienter som skal tilbys stråleterapi vil avhenge av symptomatologi, pasientens alder, meningeomets WHO-grad, tumors vekstrate og grad av kirurgisk radikalitet dersom kirurgi har vært utført (78;79). Man har ingen kliniske studier hvor man postoperativt har randomisert pasientene til strålebehandling eller ei, og heller ingen studier hvor man har randomisert mellom fraksjonert strålebehandling og engangsbehandling. Engangsbehandling kan også gis på mange ulike måter med ulik måldose, doseberegning (angitt dose maksdose eller dose til en isodoselinje), og med ulik apparatur. Tumorstørrelse er også en viktig faktor når man vurderer strålebehandling som eneste behandlingsalternativ. Større svulster er forbundet med økt risiko for reaktivt ødem etter strålebehandling, noe som kan forårsake kramper og nevrologiske utfall. Likeså vil en nær relasjon mellom meningeomet og strålesensitive strukturer som hjernenerver og hjernestamme, gi en økt risiko for stråleskader ved engangsbehandling med høye doser. Subtotal tumorreseksjon i forkant av strålebehandling kan derfor vurderes i slike tilfeller for å redusere risiko for strålerelaterte komplikasjoner.

Målvolumdefinisjon kan være vanskelig, særlig ved skallebasissvulster og tumorinfiltrasjon i ben. Nøyaktig avgrensning av meningeomers utbredelse ved hjelp av moderne bildediagnostikk er avgjørende for best mulig resultat av strålebehandling. MR T1 postkontrast volumserie bør brukes til målvolumdefinisjon og det er viktig å ha tett samarbeid med radiolog. I enkelte tilfeller kan fettsupprimerte bilder gi tilleggsinformasjon. Det må også presiseres at CT for doseplanlegging bør ha 1 mm snitt for at man skal få brukt volumserie MR på en optimal måte. For detaljer, se stråleappendix.

7.2.1 Adjuvant strålebehandling etter subtotal kirurgisk reseksjon

Kirurgi er ofte kombinert med adjuvant strålebehandling ved atypiske og alltid ved ondartede meningeomer (henholdsvis WHO grad II og III) fordi risikoen for tilbakefall er høy og man ofte ikke oppnår sikre negative kirurgiske marginer.

7.2.1.1 WHO grad I meningeomer

Adjuvant strålebehandling etter inkomplett reseksjon av WHO grad I meningeomer kan forbedre lokal kontroll, men ettersom svulstene er langsomtvoksende vil man ofte avvente adjuvant strålebehandling inntil man har sikker dokumentert gjenvekst for å utsette eller unngå potensielle bivirkninger forbundet med strålebehandling. I observasjonsstudier med langtidsoppfølging etter subtotal reseksjon av WHO grad I meningeomer finner man sikker dokumentert vekst hos 40–50 % etter 5 år og ca 60 % etter 10 år i de fleste studier (80). Adjuvant strålebehandling benyttes derfor vesentlig mer selektivt etter subtotal reseksjon av WHO grad I meningeomer sammenlignet med svulster av høyere grader. Retrospektive data viser at fokusert strålebehandling til pasienter som har gjennomgått subtotal reseksjon av meningeomer i vanskelig tilgjengelige områder som skallebasis eller bakre sinus sagittalis superior kan være nyttig (81–83). Progresjonsfri overlevelse er imidlertid ikke nødvendigvis et godt utfallsmål da målet i tillegg til tumorkontroll er å hindre progresjon av symptomer og å redusere sjansen for bivirkninger knyttet til behandling. Både aggressiv og ekstensiv kirurgi,

samt liberal bruk av adjuvant behandling kan øke sjansen for funksjonstap og bivirkninger, selv om tumorkontroll potensielt blir bedre. Symptomatiske pasienter hvor man ikke har gjort resektiv kirurgi er kandidater for primær strålebehandling.

7.2.1.2 WHO grad II (atypiske) meningeomer

For pasienter som gjennomgår inkomplett reseksjon av et atypisk meningeom er adjuvant strålebehandling hos mange en viktig del av behandlingen for å bedre lokal kontroll og total overlevelse. Behandlingen må imidlertid individualiseres ut fra svulstenes lokalisasjon, vekstmønster, pasientens komorbiditet, alder og mulighet for reoperasjon. Ved (voksende) restsvulster som er operable bør indikasjon for reoperasjon vurderes før eventuell strålebehandling. Da det ikke foreligger prospektive randomiserte studier, benyttes ofte doser på 54–60 Gy i behandlingen av atypiske meningeomer (84;85). For små svulster kan stereotaktisk strålebehandling være nyttig for å maksimere strålekonformiteten, men kan være forbundet med en økt risiko for residiv i randsonen og flere studier med langtidsoppfølging er nødvendig (80).

7.2.1.3 WHO grad III (maligne) meningeomer

Adjuvant strålebehandling er en viktig del av behandlingen av pasienter med maligne meningeomer for å bedre lokal kontroll og total overlevelse. Data tyder på at ondartede meningeomer er forbundet med en residivrate på ca 60–90 % innen fem år etter operasjon og en fem-års overlevelse på kun 20–50 %. Adjuvant strålebehandling halverer lokal residivrate og kan forbedre fem-års overlevelse til mer enn 50 % (86).

7.2.2 Adjuvant strålebehandling etter total kirurgisk fjernelse

Ved WHO grad I meningeom gir man i praksis aldri adjuvant strålebehandling i denne situasjonen, mens man ved WHO grad III meningeom alltid gjør det. For pasienter med atypisk meningeom som er komplett resesert er gevinsten av adjuvant strålebehandling uklar. Det finnes ingen randomiserte studier og praksis varierer på tvers av sentra. Visse histopatologiske trekk kan være forbundet med en høyere residivfare enn andre, så som tumorinfiltrasjon i hjernen (87), et høyt antall mitoser per 10 HPF, og fremtredende nukleoli (88). De fleste observasjonsstudier tyder på at adjuvant strålebehandling øker lokal kontroll og progresjonsfri overlevelse selv etter fullstendig reseksjon av et atypisk meningeom, men virkningen på total overlevelse er uklar (85;89;90). Det samme gjelder RTOG 0539-studien der man ser at man har en veldig god progresjonsfri overlevelse etter 3 år, sammenlignet med historiske kontroller, uten vesentlig toksisitet (91). Dette for pasienter med recidiverende meningeom WHO grad I eller atypisk meningeom der man har oppnådd Simpson grad 1–3. Langtidstoksitet er det imidlertid ennå umulig å vurdere i denne studien. Den europeisk EORTC 1308-studien (92) og en amerikansk studie (93) randomiserer pasienter med atypisk meningeom og postoperativ Simpson reseksjonsgrad 1–3 til strålebehandling 2 Gy x 30 eller observasjon.

I en fase II-studie hvor man ga adjuvant fraksjonert strålebehandling til 60 Gy etter kirurgisk reseksjon med Simpson grad 1–3 hos pasienter med WHO grad II meningeom, fant man progresjonsfri overlevelse på nesten 90 % etter tre år (94). Langtidstoksitet eller hvorvidt det er like bra å vente med stråling til det foreligger et radiologisk residiv er imidlertid fremdeles ikke kjent.

7.2.3 Strålemodaliteter

7.2.3.1 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling (SRS)

SRS benytter multiple konvergerende stråler for å levere en høy enkeltdose av stråling til et radiografisk bestemt behandlingsvolum/målvolum, for derved å minimere stråledose til og sannsynligvis skadevirkningene på tilstøtende normale strukturer. SRS kan gis med gammakniv, CyberKnife eller lineærakselerator. Disse skiller seg lite fra hverandre hva gjelder presisjon, men man doserer litt ulikt. Denne type behandling egner seg dårlig for store svulster (over 2–3 cm) og svulster som ligger tett inntil strålesensitive organer (spesielt nervi optici, chiasma opticum, pons og medulla spinalis), men SRS kan være et alternativ til kirurgi for små svulster i områder hvor komplett eksisjon er vanskelig eller hos pasienter med høy risiko for komplikasjoner i forbindelse med kirurgisk reseksjon (95-99). Selv om ingen randomiserte studier har sammenlignet SRS, kirurgi eller andre strålebehandlingsteknikker, ser resultatene etter SRS ut til å være sammenlignbare med kirurgi for små og mellomstore meningeomer (100;101). I tre store serier, som samlet inkluderte 400 pasienter med sinus cavernosus-meningeomer behandlet med SRS til en dose på 12 til 15 Gy (margindose) var tumorkontrollrate etter fem år 94–98 % (95;102).

7.2.3.1.1 Målvolum og dose

Det er en del variasjon rundt målvolumsdefinisjon og dosering ved engangsstrålebehandling, også av meningeomer (103). I gammaknivmiljøet er det vanlig å bruke GTV uten marginer som behandlingsvolum (100;104), mens det ved lineærakseleratorbasert SRS brukes varierende margin fra GTV til målvolum for strålebehandling (PTV) på 0–2 mm (100;105). Stråledosen varierer basert både på hva man mener er optimal/nødvendig dosering for å få god tumor-kontroll, og er avhengig av tumorvolum, avstand til strålesensitive strukturer, og om pasienten tidligere er bestrålt (100;104).

På denne bakgrunn er det vanskelig å utforme entydige, evidensbaserte retningslinjer for målvolumsdefinisjon og stråledose. Våre anbefalinger er at meningeomer WHO grad I bør ha en dose på minst 12–15 Gy. Målvolumet bør være GTV med 0–2 mm margin til PTV og utforming av dette forutsetter volumbasert radiologisk avbildning. På denne bakgrunn, og fordi det må gjøres individuelle vurderinger, bør vurdering av SRS for meningeomer gjøres av fagmiljøer med god kjennskap til både meningeomer og behandlingsteknikken.

7.2.3.2 Fraksjonert stråleterapi

Moderne fraksjonert strålebehandling benytter fokusert stråling på samme eller tilsvarende måter som ved SRS. Fraksjonering gjør at total stråledose til friskt tilstøtende vev kan økes uten økt risiko for stråleskader. Fraksjonert strålebehandling brukes derfor i stedet for SRS når det er høy risiko for skade på normalt vev, enten på grunn av at tumor er stor og/eller ved svulster som ligger tett inntil strålesensitive strukturer. Ved vanskelig avgrensbare svulster er det også fordelaktig med fraksjonert behandling. Strålebehandling kan brukes som eneste behandling, postoperativ behandling etter subtotal reseksjon eller for å behandle lokalt residiv (106-108).

Fraksjonert strålebehandling kan eksempelvis være spesielt nyttig for pasienter med synsnerveskjede-meningeomer, hvor aggressiv kirurgi kan føre til postoperativt synstap. I flere små serier har fraksjonert strålebehandling kunnet bevare synet hos omtrent 80 % etter 5 års oppfølging (109). Tilsvarende gjelder for svulster i andre vanskelig tilgjengelige lokalisasjoner, for eksempel ved skallebasismeningeomer (110).

7.2.3.2.1 *Fraksjonert konvensjonell strålebehandling*

Fraksjonert konvensjonell strålebehandling bør gis med høypresisjonsteknikk. Ved fraksjonert konvensjonell strålebehandling er det mer konsensus rundt dosering enn det er ved SRS, mens målvolumsdefinisjoner også her er noe varierende. Ved meningeomer WHO grad I brukes ofte en dose på 50–54 Gy i daglige fraksjoner på 1.8–2 Gy (80;100). Høyere doser rundt 59.4–60 Gy er generelt anbefalt for WHO grad II og III meningeomer. For pasienter som er eldre og/eller i dårlig allmenntilstand vil man oftest hypofraksjonere noe, med fraksjonsdose rundt 3 Gy og nominell totaldose 30–39 Gy, selv om evidensen ikke er veldig god. Akutte strålebivirkninger sees sjelden etter daglige fraksjoner på 1.8–2.0 Gy til en totaldose på 54 Gy og er uvanlig ved doser opp til 60 Gy dersom man ikke har betydelig masseeffekt mot hjernen før behandling.

GTV defineres som synlig makroskopisk tumor og/eller reseksjonskavititet. Et vanskelig spørsmål er om dural hale skal inkluderes i GTV, i 22042-26033-studien ble det gjort (111) mens det i RTOG 0539-studien ikke ble gjort (91). Her bør individuelle vurderinger gjøres og radiolog konsulteres for best mulig å utdifferensiere tumor. En pragmatisk måte å forholde seg til dette på er å tegne GTV romslig langs dura, eventuelt utvide CTV langs dura.

Margin fra GTV til CTV er gjenstand for mye diskusjon. For WHO grad I meningeomer har den tradisjonelt vært i størrelsesorden 10 mm (91), mens mange i den senere tid har gått betydelig ned – faktisk helt til 0 mm (105;112;113). Det har også vært vanlig å variere margin ved å frisere mot hjerne og uaffisert skjelett, men beholde en noe større margin langs dura (91;105). For WHO grad II-III meningeomer har det vært konsensus om at man bør ha mer margin fra GTV til CTV, men variasjon fra 5 mm til 2 cm (91;111;112;114). Også for disse høyere meningeomgradene har man sett på mulighetene for å bruke enda mindre marginer (115). Felles for de fleste av disse nyere arbeidene er at man ikke har langtidsoppfølging, selv om man har fått noe (116). Vi vil inntil videre mane til en viss forsiktighet med å bruke veldig små marginer fra GTV til CTV for WHO grad II og III meningeomer. Individualisering er på sin plass og spesielt er det viktig å vurdere vekstmønsteret til det enkelte meningeom.

7.2.3.2.2 *Hypofraksjonert stråleterapi*

Hypofraksjonert strålebehandling i betydningen få relativt høye doser har også blitt brukt ved meningeomer, for eksempel 8–9 Gy x 3 (103). Evidensen for og erfaringen med denne type fraksjonering er mindre enn normofraksjonert behandling og engangsstrålebehandling, og det er et fraksjoneringsregime som hittil har vært lite brukt i Norge.

7.2.4 **Partikkelterapi**

Partikler som protoner og karbonioner er ikke allment tilgjengelig, selv om antallet behandlingssentre øker relativt raskt. Ved protonbestråling reduseres stråledosen til normalt vev sammenlignet med foton-baserte teknikker. Begrunnelsen for å bruke protonterapi som ledd i behandling av pasienter med meningeom er å unngå potensielle langsiktige negative effekter i en pasientpopulasjon med presumptivt lang overlevelse (117;118). Eksempler på langtidsbivirkninger er stråleassosierte sekundære svulster, hypofysesvikt og cerebrovaskulær sykdom. Selv om man ofte kan begrense høydoseområdet godt med avansert fotonbasert behandling, så vil man nærmest alltid få et større volum normalvev som får midlere og lave stråledoser ved fotonbehandling enn ved protonterapi. På denne bakgrunn bør protonterapi vurderes for yngre pasienter (under 60 år) med WHO grad I eller II meningeom og lang forventet levetid, hvor man mener slik behandling kan medføre mindre strålebelastning enn ved fotonbestråling.

7.3 Medikamentell behandling

All tumorrettet systemisk behandling er å anse som eksperimentelt ved meningeom. Dette gjelder både tradisjonell kjemoterapi, antihormonell behandling og såkalt målrettet terapi. Dersom slik behandling skal forsøkes bør det være innenfor kliniske studier. En fase II studie i regi av EORTC (EORTC 1320) hvor man randomiserte pasientene til trabectedin eller behandling etter behandlende leges anbefaling, ble avsluttet etter at man ved preliminaire analyser ikke fant god nok effekt og også hadde en del toksisitet. Endelige resultater foreligger ennå ikke.

7.3.1 Progesteron-reseptorhemmere

Små studier med progesteronreseptorinhibitoren mifepriston ga initialt lovende resultater hos 25–30 % (119), men en fase III-studie viste ingen effekt av behandling med mifepriston (120).

7.3.2 Østrogen-reseptorhemmere

To studier har evaluert tamoxifen ved meningeomer uten å påvise effekt. I den største av disse, en Southwest Oncology Group studie, ble 21 pasienter behandlet og bare en partiell respons ble observert (121). Den svake responsen kan skyldes lav frekvens av østrogen-reseptorekspresjon hos pasienter med meningeom (122).

7.3.3 Androgen-reseptorhemmere

Det foreligger ingen kliniske studier på antiandrogener. Klinisk erfaring med et begrenset antall pasienter har ikke vist effekt (122).

7.3.4 Kjemoterapi

En rekke kjemoterapeutiske midler har blitt undersøkt i små serier, inkludert hydroksyurea (123), temozolomid (124) og kombinasjonsterapier for eksempel med cyklofosamid, doxorubicin og vinkristin (125), uten at man har påvist signifikant effekt (122).

7.3.5 Interferon alfa-2b

Interferon alfa-2b (IFNa) hemmer veksten av meningeomceller eksponert for mitotiske stimuli (126), og preliminaire rapporter indikerte at IFNa hadde klinisk effekt (127;128). I en prospektiv fase II-studie ble 35 pasienter med residiverende intrakranielle meningeomer WHO grad I behandlet med IFNa (10 millioner enheter subkutan annenhver dag) (129). Ingen objektiv respons ble observert og median total overlevelse var kun åtte måneder.

7.3.6 Somatostatinanaloger

Somatostatinreseptorer er uttrykt i omtrent 90 % av meningeomer (122). Selv om kasuistikker i utgangspunktet antydte at behandling rettet mot somatostatinreseptorer kunne ha terapeutisk nytte for pasienter med residiverende meningeomer (130), har man ikke klart å påvise klinisk effekt i senere studier (131;132).

7.3.7 PDGFR-hemmere

PDGF stimulerer tumorcellevekst i en rekke neoplastiske entiteter og PDGF-reseptorer er vanligvis uttrykt på celleoverflaten av meningeomer. Imatinib, en PDGFR-hemmer, er evaluert i to fase II-studier enten alene (133) eller i kombinasjon med hydroksyurea (134) uten at man fant økt progresjonsfri overlevelse.

7.3.8 EGFR-hemmere

Epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) overuttrykkes av mer enn 60 % av meningeomene (122). EGFR tyrosinkinasehemmere (TKI) som gefitinib og erlotinib ble evaluert i to studier utført av NABTC (135). Ingen objektive responser ble observert og studier konkluderte med at disse midlene ikke har klinisk nyttig effekt.

7.3.9 Angiogenesehemmere

Meningeomer er vaskulære svulster, noe som tyder på at inhibering av angiogenese kan være en nyttig tilnærming (122). I en studie med 15 pasienter som hadde atypiske eller anaplastiske meningeomer behandlet med bevacizumab, et monoklonalt antistoff som binder vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), var median progresjonsfri overlevelse seks måneder (136). I en annen multisenter fase II-studie ble 36 pasienter med atypiske eller anaplastiske meningeomer behandlet med sunitinib, en TKI som inhiberer både VEGF og PDGFR. Progresjonsfri overlevelse etter seks måneder var 42 % og median total overlevelse var 25 måneder (137). En randomisert fase III studie bør vurderes.

7.4 Supplerende behandling

Supplerende behandling består av perioperativ medisinsk behandling og annen støtteterapi.

7.4.1 Ernæring

Se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.2 Fysisk aktivitet

Se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.3 Psykososiale tiltak

Se det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

7.4.4 Perioperativ medisinsk behandling

I tillegg til nevrologisk morbiditet, finnes perioperative medisinske komplikasjoner så som kramper, dyp venetrombose, lungeemboli, lungebetennelse, hjerteinfarkt og arytmier.

7.4.4.1 Antiepileptika

Kramper er et ikke uvanlig debutsymptom ved meningeomer og anfall kan forekomme også i den postoperative perioden. Forebyggende antiepileptika er likevel som oftest ikke indisert før kirurgi hos pasienter uten tidligere krampeanfall.

7.4.4.2 Kortikosteroider

Kortikosteroider benyttes ofte preoperativt for å redusere hjerneødem. Metylprednisolon og dexametason har god effekt på tumorbetenget cytotoxisk ødem. Man gir en relativ høy dose initialt og trapper deretter dosen ned over 12–14 dager. En lavere vedlikeholdsdose kan være aktuelt. Steroidbruk bør ledages av protonpumpehemming som ulcusprofylakse.

7.4.4.3 Mannitol

Intraoperativt kan mannitol gis for å redusere intrakranielt trykk dersom tumor er stor eller hvor man forventer å måtte retrahere hjernen.

7.4.4.4 Antikoagulasjon

Dyp venetrombose (DVT) er spesielt problematisk både fordi tromboembolisk risiko generelt er økt hos pasienter som gjennomgår hjernekirurgi og fordi meningeomer kan indusere en hyperkoagulasjonsreaksjonstilstand. I en liten serie hadde nesten tre fjerdedeler av pasientene tegn til postoperativ DVT etter kirurgi for et intrakranielt meningeom (138). For øvrig er varighet av inngrepet sterkt knyttet til risiko for tromboemboliske komplikasjoner.

Profylaktisk antikoagulasjon kan redusere risikoen for tromboemboliske hendelser og bør vurderes i den postoperative perioden for alle pasienter med hjernesvulster, spesielt ved lang operasjonstid og postoperativ immobilisering. Subkutan administrert lav-molekylvekt heparin er anbefalt fra 2. postoperative dag for pasienter operert for et meningeom. I tillegg bør kompresjonsstrømper brukes inntil pasienten er oppegående.

7.5 Organisering av behandling

Dersom man mistenker at en pasient kan ha meningeom, så bør det utføres en MR-undersøkelse. Det er fastlege eller den sykehusavdeling hvor mistanken om meningeom er reist som sørger for dette. Dersom det klinisk og/eller radiologisk er usikkerhet rundt diagnosen og man har høygradig hjernesvulst som en aktuell differensialdiagnose, skal pasienten henvises til «Pakkeforløp for hjernekreft». Er dette avklart og man føler seg trygg på at pasienten har en benign og saktevoksende svulst, skal pasienten henvises til lokal nevrokirurgisk avdeling for vurdering. Dette gjøres utenfor «Pakkeforløp for hjernekreft», i og med at pasienter med meningeomer ikke skal inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft».

Nevrokirurgisk avdeling vurderer pasienten og MR-bildene. Dersom man beslutter at pasienten kan observeres uten behandling og følges med MR-kontroller, kan lokal nevrologisk avdeling forestå oppfølgingen. Ved endring av svulsten skal nevrokirurg konsulteres. Også pasienter som har blitt operert kan kontrolleres av nevrokirurgisk avdeling i samarbeid med lokal nevrologisk avdeling. Dersom det er aktuelt med strålebehandling bør pasientene diskuteres i MDT.

ANBEFALINGER

- Behandling av pasienter med meningeom krever en balanse mellom definitiv svulstbehandling og unngåelse av nevrologisk skade som følge av behandlingen
- Pasienter med små, asymptomatiske, tilfeldig oppdagede meningeomer kan ofte observeres ubehandlet
- Vekst av og/eller symptomer fra meningeomer kan gi indikasjon for behandling
- Hovedbehandlingsmodalitet for meningeomer er kirurgi
- Komplett reseksjon er å vurdere som kurativ behandling og bør planlegges dersom mulig uten for stor risiko for komplikasjoner
- Kombinasjon av kirurgi og stråleterapi bør vurderes dersom et meningeom ikke er tilgjengelig for komplett reseksjon
- Simpson grad I-reseksjon tilstrebes vanligvis ved olfactorius-meningeomer, laterale kilebensmeningeomer, konveksitetsmeningeomer, falx-meningeomer, parasagittale meningeomer i fremre tredjedel av sinus sagittalis superior, samt tentorium cerebelli-meningeomer og noen bakre skallegropsmeningeomer.

- Simpson grad II-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for mindre tilgjengelige svulster, som for eksempel mediale kilebensmeningeomer, parasellære meningeomer, parasagittale meningeomer som involverer bakre to tredjedeler av sinus sagittalis superior, noen bakre skallegrupsmeningeomer og petroclivale meningeomer.
- Simpson grad III-reseksjon kan være mer hensiktsmessig for synsnerveskjedemeningeomer og sinus cavernosus-meningeomer hvor man planlegger en postoperativ adjuvant fokusert strålebehandling, særlig hvis det er foreliggende et atypisk eller ondartet meningeom.
- Ved behandlingsindikasjon og kontraindikasjon mot kirurgi eller dersom pasienten motsetter seg kirurgi er strålebehandling indisert.
- All strålebehandling av meningeomer forutsetter volumbasert radiologisk diagnostikk (oftest T1 postkontrastserie) og doseplanlegging
- Indikasjon for strålebehandling av meningeomer bør vurderes individuelt
- I følgende situasjoner er det i utgangspunktet indikasjon for strålebehandling
 - Ikke-resektabel WHO grad I svulster som er symptomatiske
 - WHO grad II svulster som ikke er fjernet fullstendig (og viser vekst)
 - Alle WHO grad III svulster
- SRS egner seg best for mindre (<2–3 cm) meningeomer WHO grad I og eventuelt WHO grad II i noe avstand (2–3 mm) fra kritiske strukturer
- Ved SRS av meningeomer bør målvolument motta 12–15 Gy som minimumsdose
- Ved normofraksjonert strålebehandling av meningeomer bør
 - Totaldose være 54 Gy for WHO grad I svulster
 - Totaldose være 59.4–60 Gy for WHO grad II-III svulster
 - Fraksjonsdose være 1.8–2 Gy
 - Behandlingstid være 6–7 uker
- For pasienter under 60 år bør man ved fraksjonert strålebehandling vurdere å bruke protoner heller enn fotoner
- Per i dag har man ingen effektiv medikamentell tumorrettet behandling for meningeomer

8 Oppfølging og kontroll

Kontrollene har som hovedformål å avdekke recidiv/endring av eksisterende meningeom og dette gjøres med MR caput. I tillegg må man på individuell basis vurdere plager etter sykdom og behandling og legge kontrollene opp etter det.

Ved kontroll av kjent meningeom kan MR-undersøkelsen forenkles - dette sparer verdifulle ressurser. Hovedpoenget med bildeundersøkelsen er å kartlegge vekst av meningeomet. Siden meningeomer nesten alltid er kontrastladende er det viktig med en T1-vektet bildeserie etter intravenøs. kontrast. Mest nøyaktige tumormål oppnås hvis det benyttes en volum (3D) T1-sekvens, ved de fleste sykehus og røntgeninstitutter er dette i dag standard. Det er også viktig å vurdere påvirkning av hjernevevet som ligger nær meningeomet, spesielt utvikling av ødem. Dette kartlegges godt med en FLAIR-sekvens. En minimumsprotokoll ved MR-kontroll av kjent meningeom vil dermed være en FLAIR-sekvens (i transversal eller koronalplan, eventuelt som 3D) og T1 etter intravenøs kontrast (helst 3D). Hos pasienter med kontraindikasjon mot MR er CT caput med intravenøs kontrast et alternativ.

8.1 Kontroller

Av ovenstående følger disse postoperative kontrollanbefalinger.

8.1.1 Ubehandlede svulster

Man revurderer pasienter med små, asymptomatiske, ikke-behandlede meningeomer med en kontroll-MR etter seks til 12 måneder. Tilnærmingen til den enkelte pasient individualiseres. Hvis pasienten er symptomfri og det ikke er tegn til tumorvekst, kan pasienten overvåkes med MR-kontroller på årlig basis i tre til fem år, for deretter å øke kontrollintervallet til hvert andre eller tredje år så lenge pasienten forblir kandidat for terapeutisk intervensjon. En slik «vente og se»-tilnærming er spesielt egnet for eldre pasienter og dem med betydelig komorbiditet.

8.1.2 Meningeom WHO grad I

Kontrollene kan differensieres etter reseksjonsgrad.

- Simpson grad 1: MR-kontroll postoperativt og etter 12 og 24 måneder. Derneist individuell plan, avsluttende MR anbefales etter 10 år dersom det i perioden ikke påvises recidiv, eventuelt tidligere dersom alder, komorbiditet eller andre faktorer taler for det.
- Simpson grad 2,3,4 og 5: MR-kontroll postoperativt og etter 12 og 24 måneder. Derneist individuell plan i henhold til vekstrate, muligheter for videre behandling og alder.

8.1.3 Meningeom WHO grad II

MR-kontroll postoperativt og / eller postirradiært etter 6 og 12 måneder og deretter årlig dersom ikke recidiv. Ved residiv vurderes reoperasjon og/eller strålebehandling.

8.1.4 Meningeom WHO grad III

Pasienten kontrolleres med MR caput postoperativt / postirradiært hver 3–4. måned i 2 år, deretter hver 6. måned i 3 år og videre årlig.

8.2 Fastlegens rolle

Fastlegen følger pasienten klinisk og henviser til kontrollerende sykehusavdeling dersom det er endringer i pasientens kliniske tilstand som man mener kan tilskrives meningeomet. Videre har fastlegen en viktig rolle hva gjelder diagnostisering og oppfølging av eventuelle seneffekter etter meningeomet og behandling av dette. Se også det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst».

8.3 Seneffekter og senbivirkninger

Det vises til det mer generelle «Handlingsprogram for hjernesvulst». Oppfølgingen individualiseres utfra plager og hvilke behandlingsmodaliteter som er brukt. Alle pasienter som er strålebehandlet med hypofysenære strålefelt bør følges med årlig kontroll av basal endokrinologisk status

8.4 Rehabilitering

Pasienter med betydelige postoperative utfall må ofte rehabiliteres som en slagpasient. Ved hjernenerveutfall og der hjernenervene er anatomiske intakte, kan det ta opp mot 1 år før det tilkommer bedring.

Mange faktorer påvirker utfallet og restitusjon etter behandling for et meningeom, så som:

- Nevrologiske skader fra selve svulsten, noe som er avhengig av den anatomiske plassering av svulsten og om den er lokalt invasiv.
- Kirurgiske komplikasjoner (se punkt 7.1).
- Komplikasjoner til strålebehandling, for eksempel symptomer knyttet til reaktivt ødem i forbindelse med behandlingen og på lengre sikt risiko for stråleinduserte svulster, cerebrovaskulær påvirkning, hormonelle utfall, og kognitiv svekkelse.
- Bivirkninger av medisiner som brukes for å kontrollere symptomer, særlig antiepileptika og steroider.

ANBEFALINGER

- Kontrollene skal først og fremst avdekke meningeomrecidiv, men skal også inneholde evaluering av plager etter svulstsykdom og behandling for derigjennom å vurdere rehabiliteringsbehov
- Postoperativ kontroll med MR caput bør gjøres innen 72 timer for å vurdere reseksjonsgrad og eventuelle kirurgisk relaterte komplikasjoner
- Neste postoperative MR-kontroll for pasienter med meningeom WHO grad I bør utføres senest 12 måneder postoperativt
- Neste postoperative kontroll for pasienter med meningeom WHO grad II og III bør utføres senest henholdsvis 6 og 3 måneder postoperativt
- Første postirradiære kontroll bør utføres cirka 3 måneder etter avsluttet strålebehandling

9 Behandling av recidiv

I og med at meningeom i langt de fleste tilfeller er en benign sykdom, er metastaser svært sjelden forekommende. En del pasienter får lokalt recidiv og behandling av dette vil skje i tråd med det som er beskrevet i kapittel 7 under behandling. Tumorrettet behandling er enten kirurgi og/eller strålebehandling. Pasienter hvor strålebehandling vurderes bør diskuteres i MDT. Støttebehandling består av tiltak beskrevet i punkt 7.4, samt lindrende behandling for de få pasienter som dør av sitt meningeom.

9.1 Kirurgi

Se punkt 7.1.

9.2 Strålebehandling

Se punkt 7.2.

9.3 Medikamentell behandling

Se punkt 7.3. I praksis lite aktuelt.

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

Se punkt 7.4.

9.5 Organisering av behandling

Se punkt 7.5.

10 Sjeldne svulster

Maligne høygradige (grad III) meningeomer er sjelden forekommende. Diagnostikk og behandling også av disse er beskrevet over. Merk at pasienter med slike meningeomer skal inkluderes i «Pakkeforløp for hjernekreft».

11 Patologi

Meningeomene utgjør den klart største gruppen av svulster i hjernebinnene. Disse antas å utgå fra meningoteliale (araknoidale) celler og er vanligvis tilheftet den indre overflaten av dura. Meningeomene deles i en rekke undertyper basert på det mikroskopiske bildet og de klassifiseres i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHOs) skjema, som i all hovedsak er basert på morfologiske kriterier (1). WHOs klassifikasjon er basert på gradering og skiller mellom meningeomer WHO grad I (benigne), WHO grad II (atypiske) og WHO grad III (maligne). Populasjonsbaserte studier anslår at 80–90 % av meningeomer er WHO grad I, cirka 10–15 % er WHO grad II, og 1–3 % er WHO grad III (4;9;139). De hyppigst forekommende subgruppene er meningotelialt meningeom, fibrøst meningeom og blandet meningeom som alle klassifiseres som meningeomer WHO grad I. Selv om meningeomdiagnosen skjer tentativt basert på karakteristiske radiologifunn (se kapittel 5.4), er det vanskelig å skille et atypisk eller ondartet meningeom fra et WHO grad I meningeom utelukkende på grunnlag av radiologi og diagnosen bekreftes ved histopatologi.

11.1 Gradering av meningeomer

11.1.1 WHO grad I

Godartede meningeomer (WHO grad I) er delt inn i en rekke undertyper hvor ingen av kriteriene for en høyere grad lesjon basert på morfologiske kriterier er til stede. Det er imidlertid en ikke ubetydelig inter-observer variabilitet i klassifikasjon, ikke minst infiltrasjonsskriterier (da normalt vev ikke nødvendigvis foreligger i prøvene som er sendt inn). Det er forhåpninger om at DNA metyleringsbasert klassifikasjon i fremtiden skal kunne gi en sikrere risikostratifisering av meningeom (140).

11.1.2 WHO grad II

Meningeomer som erfaringsmessig har økt tendens til residiv/aggressiv oppførsel klassifiseres som WHO grad II meningeomer. Atypiske meningeomer (WHO grad II) viser per definisjon innvekst i hjernevev og/eller fremviser 4 eller flere mitoser på 10 synsfelt ved høy forstørrelse. I disse meningeomene finner man ofte også områder med nekrose, høy celletetthet og cytologisk atypi. Noen undertyper av meningeomer slik som chordoid meningeom og klarcellet meningeom skal per definisjon klassifiseres som WHO grad II uavhengig av mitotisk aktivitet, grad av atypi og celletetthet.

11.1.3 WHO grad III

De mest aggressive meningeomene klassifiseres som WHO grad III. Den største gruppen WHO grad III meningeomer er de anaplastiske. Disse har per definisjon 20 eller flere mitoser på 10 synsfelt ved høy forstørrelse eller en morfologi som gjør at patologen anser dem som utvilsomt maligne. Til WHO grad III meningeomer hører også to sjeldne varianter, papillært meningeom og rhabdoid meningeom, uavhengig av mitotisk aktivitet. WHO grad III meningeomer har evne til metastasering både innad i og utenfor sentralnervesystemet.

11.2 Aktuelle immunhistokjemiske undersøkelser ved meningeomer

11.2.1 EMA

De fleste meningeomer er positive for EMA. Denne immunfargingen kan derfor være nyttig for å skille et meningeom fra andre svulster i meningene, som for eksempel solitær fibrøs tumor/hemangiopericytom. Andre markører som kan være nyttig i denne forbindelse er stat-6, CD34, S-100 og PgR (progesteronreseptor).

11.2.2 Ki67

Denne immunfargingen kan være nyttig for å skille meningeom WHO grad I fra atypisk meningeom (WHO grad II). Antall mitoser i HE-farget snitt er det avgjørende for denne grenseoppgangen, men Ki67-fargingen kan enkelt vise hvor på snittet man bør telle mitoser.

12 Metode og prosess

12.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (141) 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 (142) § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere som understøtter de mål som er satt for helse- og omsorgstjenesten.

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

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

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

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

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

12.2 Kunnskapsbasert prosess

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

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet 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 har hatt et særlig ansvar for patologi, radiolog for radiologi og genetiker for genetikk.

12.3 Bakgrunn og arbeidsprosess ved 1. utgave 2020

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling var et viktig tiltak under Nasjonal strategi for kreftområdet 2006–2009 (143) (forlenget til 2011). Og videre utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene er en kjerneoppgave i oppfølging av Sammen mot kreft–Nasjonal kreftstrategi 2013–2017 (144) og i videreføringen og oppdateringen av denne, jf. Nasjonal kreftstrategi Leve med kreft (2018–2022) (145). 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. Helsedirektoratet har tatt utgangspunkt i, og bygget på dette arbeidet.

Helsedirektoratet 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 Helsedirektoratet.

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

12.3.1 Referansegruppe – første utgave av handlingsprogrammet

- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Kirsten Marienhagen, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF
- Bjørn Henning Grønberg, Kreftklinikken, St. Olavs Hospital HF

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

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

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

12.3.2 Arbeidsgruppe – første utgave av handlingsprogrammet for hjernesvulst generelt

- Torstein R. Meling, Nevrokirurgisk avdeling, Oslo universitetssykehus HF (leder)
- Petter Brandal, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus HF
- Rupavathana Mahesparan, Nevrokirurgisk avdeling, Helse-Bergen HF, Haukeland
- Roar Kloster, Nevrokirurgi-, øre-nese-hals-, og øyeavdelingen, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

12.4 Habilitet

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

12.5 Oppdatering av retningslinjene

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

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

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

Appendix

Stråleappendix: Meningeomer

1	Stråleappendix: Meningeomer	Feil! Bokmerke er ikke definert.
2	Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling	57
3	Totaldose og fraksjonering	57
4	Inntegning av risikoorganer (OAR)	57
5	Inntegning av målvolum	57
6	Gjennomføring av lineærakseleratorbasert strålebehandling	60
7	Bivirkninger under og etter strålebehandling	60

1 Generelt

Ved meningeom hos pasienter der det foreligger behandlingsindikasjon og som ikke kan eller vil opereres, er stråleterapi en aktuell tumorrettet behandling. Indikasjon for strålebehandling bør vurderes tverrfaglig og opp mot risiko for senbivirkninger. Strålebehandling kan gis på flere forskjellige måter.

1.1 Konvensjonelt fraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Ved konvensjonelt fraksjonert ekstern strålebehandling gis en daglig stråledose på 1.8–2 Gy, for meningeomer oftest til en totaldose på 54–60 Gy. Behandlingen bør gis med høypresisjonsteknikk inkludert god maskefiksering, 1 mm CT-snitt, avansert doseplanlegging inkludert optimalt inn-fusjonerte MR-bilder og daglig online matching på stråleapparatet.

1.2 Protonbestråling

Protonbestråling bør vurderes ved konvensjonelt fraksjonert strålebehandling hos yngre pasienter (< 60 år) med meningeom WHO grad I-II og lang forventet levetid. Protonbestråling gir lavere stråledose til friskvev rundt svulsten. Antall fraksjoner og totaldose er lik det som gis ved fotonbestråling.

1.3 Lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

For eldre pasienter og/eller pasienter i redusert allmenntilstand kan det være aktuelt å velge et noe hypofraksjonert behandlingsopplegg (økt fraksjonsdose, lavere totaldose og kortere total behandlingstid). Det finnes lite evidens for valg av fraksjoneringsregime hos denne pasientgruppen, men 3 Gy x 10–13 brukes mye og tolereres godt.

1.4 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

Ved små meningeomer (<2–3 cm) minst 2–3 mm fra strålesensitive strukturer (risikoorganer = OAR) kan strålebehandlingen gis som engangsbehandling med doser på 12–15 Gy.

1.5 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Dersom engangsstrålebehandling ikke er mulig, kan ekstremt hypofraksjonert strålebehandling med 3 fraksjoner i doser på 24–27 Gy vurderes, selv om dette ikke er vanlig i Norge i dag.

2 Forberedelse av lineærakseleratorbasert strålebehandling

Det tas CT for doseplanlegging med pasient i ryggleie, immobilisert i 3-pkt maske. CT bør være volumserie med 1 mm snittykkelse, må dekke området tumor ligger i med god margin og kan med fordel tas med intravenøs kontrast. Dedikerte MR volumserier (for eksempel T1-vektede serier uten og med kontrast, fettsupprimerte serier, T2-vektede serier) bør ko-registreres med CT for doseplanlegging.

3 Totaldose og fraksjonering

Indikasjon for strålebehandling, teknikk og fraksjonering bør vurderes individuelt og det henvises til handlingsprogrammet. For pasienter der man har funnet behandlingsindikasjon gjelder følgende:

Meningeom WHO grad I (og eventuelt WHO grad II)	Små meningeomer (< 2–3 cm) med avstand minst 2–3 mm til OAR	12–15 Gy/1#
Meningeom WHO grad I	Alle	54 Gy/30 #
Meningeom WHO grad II–III	Alle	59.4–60 Gy/30–33 #
Meningeom WHO grad I–III	Eldre pasienter og pasienter i redusert allmenntilstand	30–39 Gy/10–13 #

Antall fraksjoner/behandlinger

4 Inntegning av risikoorganer (OAR)

Risikoorganene skal benevnes i henhold til strålevernrapport «[Nomenklatur for volumer brukt i stråleterapi](#)» (146).

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](#)» (147).

5 Inntegning av målvolument

5.1 Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling med lineærakselerator

Volumdefinisjoner i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2012:09 (148), som følger prinsipper og terminologi i ICRU (149-152).

5.1.1 Gross Tumor Volume (GTV)

GTV består av makroskopisk tumorvolum og/eller eventuell reseksjonskavitet og defineres på individuelt grunnlag ut fra volumserie MR (ofte T1-serie med kontrast) ko-registrert med CT for doseplanlegging. Patologisk oppladning i dura, «dural tails», og områder for beninfiltrasjon inkluderes etter individuell vurdering i GTV. Etter kirurgi bør områder hvor tumor var tilheftet dura inkluderes. Målvolument kan med fordel tegnes i samarbeid med radiolog og eventuelt kirurg.

5.1.2 Clinical Target Volume (CTV)

CTV omfatter GTV og området for mistenkt (subklinisk) sykdom og genereres som isotropisk margin til GTV. Marginen fra GTV til CTV må vurderes individuelt. For velavgrensede meningeomer WHO grad I kan det være forsvarlig å bruke 2–5 mm margin, mens man ved WHO grad II og III meningeomer bør vurdere større margin på 5–10 mm. Ved WHO grad III meningeomer kan enda større marginer være nødvendig, særlig om det er mistanke om infiltrativ vekst.

CTV bør vurderes utvidet i områder hvor større mikroskopisk infiltrasjon mistenkes, for eksempel langs meninger. Videre bør CTV beskæres for naturlige anatomiske barrierer som skjelett, ventrikler og hjernestamme – med mindre infiltrativ vekst mistenkes. CTV bør ikke strekke seg lenger enn 5 mm inn i makroskopisk uaffisert hjernevev.

5.1.3 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.

5.1.4 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 ofte 1–5 mm.

5.2 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

5.2.1 GTV

GTV består av makroskopisk tumorvolum og defineres på individuelt grunnlag ut fra MR volumserie.

5.2.2 CTV

Brukes ikke.

5.2.3 ITV

Brukes ikke.

5.2.4 PTV

PTV-marginen fra GTV varierer fra 0–2 mm.

6 Doseplanlegging

6.1 Konvensjonelt fraksjonert og lett hypofraksjonert strålebehandling

Tidligere ble planlegging av strålebehandling gjort tredimensjonalt basert på CT (3D-CRT). Nyere teknikker som IMRT inkludert VMAT 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 (D98 >95 %). Maksimumsdose bør holdes <107 %. Underdosering av PTV kan aksepteres etter individuell vurdering, for eksempel ved nærliggende risikoorganer som ikke tåler rekvirert dose.

6.2 Stereotaktisk basert engangsstrålebehandling

Ved stereotaktisk basert engangsstrålebehandling er det spesielt viktig å oppnå raskest mulig dosefall utenfor PTV, for dermed å få lavest mulig strålebelastning på omkringliggende vev. Det betyr at oppgitt stråledose (som skal dekke PTV) oftest svarer til 50–70 % av maksimal stråledose i målvolumet. Hvordan dette i praksis gjøres varierer noe fra senter til senter. Det vesentligste er at man oppnår en definert minimumsdose til PTV samtidig som stråledosefallet utenfor PTV er størst mulig.

6.3 Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling

Vurderinger prinsipielt som i 6.2. Ekstremt hypofraksjonert strålebehandling av meningeomer brukes lite i Norge.

7 Toleransegrenser for risikoorganer og prioritering

For toleransegrenser henvises til rapporten «[Anbefalinger for toleransegrenser i CNS](#)» fra Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet (under utarbeidelse) (147).

Toleransegrensene er angitt i EQD2, gjelder konvensjonelt fraksjonert strålebehandling og er veiledende. For stereotaktisk strålebehandling med kun en eller noen få fraksjoner gjelder egne toleransegrenser.

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 målvolume. Øvrige risikoorganer har lavere prioritet og prioriteringen vil være avhengig av diagnose, målvolume, 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 målvolume enn dose til risikoorgan. I slike situasjoner må behandlende lege på individuelt grunnlag gjøre prioriteringer og disse må diskuteres med pasienten, hvorefter beslutningen bør journalføres.

En må også være oppmerksom på at synsapparat som har vært dislosert / komprimert av tumor kan være mer følsom for strålebehandling / ha lavere toleransegrense.

Dersom man ved engangsbestråling ikke klarer å oppnå akseptabel dosedekning samtidig som doser til risikoorganer holdes innenfor toleransegrensene, bør et konvensjonelt fraksjonert behandlingsopplegg velges.

8 Gjennomføring av lineærakseleratorbasert strålebehandling

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 sykdom, kirurgi eller strålebehandling. Generelt skilles 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 håravfall (ikke alltid forbigående, avhengig av tumor-lokalisasjon og stråledose). Noen av symptomene kan skyldes økt intrakranielt trykk på grunn av strålerelatert ødemdannelse i og rundt målvolume; dette behandles med steroider.

Avhengig av lokalisasjon for strålebehandling kan man også få sekretorisk otitt og konjunkt-

tivitt. 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 flere år etter strålebehandling. Type og grad av seneffekter avhenger av lokalisasjon for strålebehandlingen, total stråledose og fraksjonering.

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. Hjernenenerver kan også skades, men det er svært uvanlig. Langvarig oppfølging er viktig 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. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010;99(3):307-14.
3. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2015 - cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016. Tilgjengelig fra:
https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin2015-special_issue-web.pdf
4. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62.
5. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C. Clinical features and treatment of meningiomas in children: report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg* 2008;44(2):112-7.
6. Banerjee J, Paakko E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 2009;11(5):543-9.
7. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature. *World Neurosurg* 2017;97:635-44.e8.
8. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, et al. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67(2):153-71.
9. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005;57(6):1088-95; discussion -95.
10. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus* 2011;30(5):E6.
11. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 2013;339(6123):1077-80.
12. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 2016;18(5):649-55.
13. Pachow D, Andrae N, Kliese N, Angenstein F, Stork O, Wilisch-Neumann A, et al. mTORC1 inhibitors suppress meningioma growth in mouse models. *Clin Cancer Res* 2013;19(5):1180-9.
14. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol* 2012;14(11):1316-24.
15. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(14):1083-95.
16. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28(36):5287-93.
17. Ron E, Modan B, Boice JD, Jr., Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319(16):1033-9.
18. Longstreth WT, Jr., Phillips LE, Drangsholt M, Koepsell TD, Custer BS, Gehrels JA, et al. Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: a population-based case-control study. *Cancer* 2004;100(5):1026-34.
19. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Dental x-rays and risk of meningioma. *Cancer* 2012;118(18):4530-7.
20. Lin MC, Lee CF, Lin CL, Wu YC, Wang HE, Chen CL, et al. Dental diagnostic X-ray exposure and risk of benign and malignant brain tumors. *Ann Oncol* 2013;24(6):1675-9.
21. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380(9840):499-505.
22. Sadetzki S, Chetrit A, Turner MC, van Tongeren M, Benke G, Figuerola J, et al. Occupational exposure to metals and risk of meningioma: a multinational case-control study. *J Neurooncol* 2016.
23. Carroll RS, Zhang J, Dashner K, Sar M, Wilson EM, Black PM. Androgen receptor expression in meningiomas. *J Neurosurg* 1995;82(3):453-60.
24. Blankenstein MA, Verheijen FM, Jacobs JM, Donker TH, van Duijnhoven MW, Thijssen JH. Occurrence, regulation, and significance of progesterone receptors in human meningioma. *Steroids* 2000;65(10-11):795-800.

25. Carroll RS, Zhang J, Black PM. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *J Neurooncol* 1999;42(2):109-16.
26. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003;99(5):848-53.
27. Wigertz A, Lonn S, Mathiesen T, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):629-36.
28. Blitshteyn S, Crook JE, Jaekle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Oncol* 2008;26(2):279-82.
29. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V, Million Women Study C. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008;99(1):185-90.
30. Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 2006;119(5):1152-7.
31. Claus EB, Calvocoressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg* 2013;118(3):649-56.
32. Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015;136(10):2369-77.
33. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer* 2002;94(6):1626-35.
34. Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, et al. Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro Oncol* 2011;13(9):1011-9.
35. Michaud DS, Bove G, Gallo V, Schlehofer B, Tjonneland A, Olsen A, et al. Anthropometric measures, physical activity, and risk of glioma and meningioma in a large prospective cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(9):1385-92.
36. Wiedmann M, Brunborg C, Lindemann K, Johannesen TB, Vatten L, Helseth E, et al. Body mass index and the risk of meningioma, glioma and schwannoma in a large prospective cohort study (The HUNT Study). *Br J Cancer* 2013;109(1):289-94.
37. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, Wrensch M, Bondy ML, Wiemels JL, et al. Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg* 2014;120(4):820-6.
38. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma: A meta-analysis. *Neurology* 2015;85(15):1342-50.
39. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-8.
40. Preston-Martin S, Pogoda JM, Schlehofer B, Blettner M, Howe GR, Ryan P, et al. An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):579-86.
41. Inskip PD, Møller-Jensen L, Gridley G, Olsen JH. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 1998;9(1):109-16.
42. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357(18):1821-8.
43. Solheim O, Torsteinsen M, Johannesen TB, Jakola AS. Effects of cerebral magnetic resonance imaging in outpatients on observed incidence of intracranial tumors and patient survival: a national observational study. *J Neurosurg* 2014;120(4):827-32.
44. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2016;124(6):1552-61.
45. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery* 1999;44(4):742-6; discussion 6-7.
46. Hanft S, Canoll P, Bruce JN. A review of malignant meningiomas: diagnosis, characteristics, and treatment. *J Neurooncol* 2010;99(3):433-43.
47. Hsu CC, Pai CY, Kao HW, Hsueh CJ, Hsu WL, Lo CP. Do aggressive imaging features correlate with advanced histopathological grade in meningiomas? *J Clin Neurosci* 2010;17(5):584-7.
48. Zhang H, Rodiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology* 2008;50(6):525-30.
49. Nagar VA, Ye JR, Ng WH, Chan YH, Hui F, Lee CK, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnosing atypical or malignant meningiomas and detecting tumor dedifferentiation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(6):1147-52.
50. Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J Neurooncol* 2010;99(3):393-405.
51. Johnson MD, Powell SZ, Boyer PJ, Weil RJ, Moots PL. Dural lesions mimicking meningiomas. *Hum Pathol* 2002;33(12):1211-26.
52. Tu PH, Giannini C, Judkins AR, Schwalb JM, Burack R, O'Neill BP, et al. Clinicopathologic and genetic profile of intracranial marginal zone lymphoma: a primary low-grade CNS lymphoma that mimics meningioma. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5718-27.
53. Tan LA, Kasliwal MK, Wewel J, Harbhajanka A, Arvanitis L, Moftakhar R. Neurosarcoidosis mimicking bilateral posterior fossa tentorial meningiomas. *J Neurooncol* 2015;125(2):435-6.

54. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):869-80.
55. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 2010;99(3):341-7.
56. McGaughan JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet* 1999;36(3):197-203.
57. Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, et al. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60(10):994-1003.
58. Larson JJ, van Loveren HR, Balko MG, Tew JM, Jr. Evidence of meningioma infiltration into cranial nerves: clinical implications for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1995;83(4):596-9.
59. Torres-Martin M, Kusak ME, Isla A, Burbano RR, Pinto GR, Melendez B, et al. Whole exome sequencing in a case of sporadic multiple meningioma reveals shared NF2, FAM109B, and TPRXL mutations, together with unique SMARCB1 alterations in a subset of tumor nodules. *Cancer Genet* 2015;208(6):327-32.
60. Go RS, Taylor BV, Kimmel DW. The natural history of asymptomatic meningiomas in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1998;51(6):1718-20.
61. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003;53(1):62-70; discussion -1.
62. Yano S, Kuratsu J, Kumamoto Brain Tumor Research G. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006;105(4):538-43.
63. Herscovici Z, Rappaport Z, Sulkes J, Danaila L, Rubin G. Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology* 2004;63(6):1133-4.
64. Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E, Smoll NR. Meningioma Surgery-Are We Making Progress? *World Neurosurg* 2019;125:e205-e13.
65. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L, Rinne ML, et al. Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer* 2015;121(24):4376-81.
66. Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E. Meningiomas: skull base versus non-skull base. *Neurosurg Rev* 2019;42(1):163-73.
67. Lemée JM, Corniola MV, Da Broi M, Joswig H, Scheie D, Schaller K, et al. Extent of Resection in Meningioma: Predictive Factors and Clinical Implications. *Sci Rep* 2019;9(1):5944.
68. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22-39.
69. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998;73(10):936-42.
70. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jaaskelainen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery* 1992;31(1):2-12.
71. Hasseleid BF, Meling TR, Ronning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article. *J Neurosurg* 2012;117(6):999-1006.
72. Meling TR, Da Broi M, Scheie D, Helseth E. Skull base versus non-skull base meningioma surgery in the elderly. *Neurosurg Rev* 2019;42(4):961-72.
73. Lemée JM, Corniola MV, Da Broi M, Schaller K, Meling TR. Early Postoperative Complications in Meningioma: Predictive Factors and Impact on Outcome. *World Neurosurg* 2019;128:e851-e8.
74. Corniola MV, Lemée JM, Schaller K, Meling TR. Lateral sphenoid wing meningiomas without bone invasion-still skull base surgery? *Neurosurg Rev* 2019;Oct 29 [Epub ahead of print].
75. Corniola MV, Lemée JM, Da Broi M, Joswig H, Schaller K, Helseth E, et al. Posterior fossa meningiomas: perioperative predictors of extent of resection, overall survival and progression-free survival. *Acta Neurochir (Wien)* 2019;161(5):1003-11.
76. Giammattei L, Starnoni D, Cossu G, Bruneau M, Cavallo LM, Cappabianca P, et al. Surgical management of Tuberculum sellae Meningiomas: Myths, facts, and controversies. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(3):631-40.
77. Korah MP, Nowlan AW, Johnstone PA, Crocker IR. Radiation therapy alone for imaging-defined meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):181-6.
78. Soyuer S, Chang EL, Seleik U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol* 2004;71(1):85-90.
79. Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E4.
80. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015;122(1):4-23.
81. Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH. The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(4):755-61.
82. Forbes AR, Goldberg ID. Radiation therapy in the treatment of meningioma: the Joint Center for Radiation Therapy experience 1970 to 1982. *J Clin Oncol* 1984;2(10):1139-43.
83. Taylor BW, Jr., Marcus RB, Jr., Friedman WA, Ballinger WE, Jr., Million RR. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(2):299-304.

84. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 2009;64(1):56-60; discussion
85. Park HJ, Kang HC, Kim IH, Park SH, Kim DG, Park CK, et al. The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma. *J Neurooncol* 2013;115(2):241-7.
86. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg* 2010;113(2):202-9.
87. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung HW. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):574-80.
88. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. "Malignancy" in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* 1999;85(9):2046-56.
89. Aizer AA, Arvold ND, Catalano P, Claus EB, Golby AJ, Johnson MD, et al. Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro Oncol* 2014;16(11):1547-53.
90. Kaur G, Sayegh ET, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun MZ, et al. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro Oncol* 2014;16(5):628-36.
91. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, et al. Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 2018;129(1):35-47.
92. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:519.
93. Observation or Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Grade II Meningioma That Has Been Completely Removed by Surgery [pågående studie]. 2017-2027. NCT03180268. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03180268>
94. Weber DC, Ares C, Villa S, Peerdeman SM, Renard L, Baumert BG, et al. Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol* 2018;128(2):260-5.
95. Lee JY, Niranjan A, McInerney J, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2002;97(1):65-72.
96. Hakim R, Alexander E, 3rd, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, et al. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998;42(3):446-53; discussion 53-4.
97. Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, Bricolo A, Gerosa M. Radiosurgical treatment of cavernous sinus meningiomas: experience with 122 treated patients. *Neurosurgery* 2002;51(5):1153-9; discussion 9-61.
98. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. *Gamma Knife Meningioma Study Group. Neurosurgery* 1998;43(3):405-13; discussion 13-4.
99. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL. Single-fraction radiosurgery for presumed intracranial meningiomas: efficacy and complications from a 22-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1414-8.
100. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in radiotherapy for meningioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26(1):51-64.
101. Bloch O, Kaur G, Jian BJ, Parsa AT, Barani JJ. Stereotactic radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurooncol* 2012;107(1):13-20.
102. Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, Thorsen F, Pedersen PH. Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: long-term follow-up of 100 patients. *Neurosurgery* 2010;66(4):661-8; discussion 8-9.
103. Eaton DJ, Lee J, Patel R, Millin AE, Paddick I, Walker C. Stereotactic radiosurgery for benign brain tumors: Results of multicenter benchmark planning studies. *Pract Radiat Oncol* 2018;8(5):e295-e304.
104. Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Tonetti DA, Lehecky C, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningioma: long-term follow-up in 200 patients. *J Neurosurg* 2018;Jul:[Epub ahead of print].
105. Combs SE, Farzin M, Boehmer J, Oehlke O, Molls M, Debus J, et al. Clinical outcome after high-precision radiotherapy for skull base meningiomas: Pooled data from three large German centers for radiation oncology. *Radiother Oncol* 2018;127(2):274-9.
106. Spiegelmann R, Cohen ZR, Nissim O, Alezra D, Pfeffer R. Cavernous sinus meningiomas: a large LINAC radiosurgery series. *J Neurooncol* 2010;98(2):195-202.
107. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, Hoess A, Schlegel W, Zuna I, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3547-53.
108. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannenmacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):809-16.
109. Arvold ND, Lessell S, Bussiere M, Beaudette K, Rizzo JF, Loeffler JS, et al. Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1166-72.

110. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2009;4:42.
111. Coskun M, Straube W, Hurkmans CW, Melidis C, de Haan PF, Villa S, et al. Quality assurance of radiotherapy in the ongoing EORTC 22042-26042 trial for atypical and malignant meningioma: results from the dummy runs and prospective individual case Reviews. *Radiat Oncol* 2013;8:23.
112. Combs SE, Adeberg S, Dittmar JO, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, et al. Skull base meningiomas: Long-term results and patient self-reported outcome in 507 patients treated with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Radiother Oncol* 2013;106(2):186-91.
113. Kessel KA, Fischer H, Oechner M, Zimmer C, Meyer B, Combs SE. High-precision radiotherapy for meningiomas : Long-term results and patient-reported outcome (PRO). *Strahlenther Onkol* 2017;193(11):921-30.
114. Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, et al. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas--clinical results in 85 patients treated in a single institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):859-64.
115. Press RH, Prabhu RS, Appin CL, Brat DJ, Shu HK, Hadjipanayis C, et al. Outcomes and patterns of failure for grade 2 meningioma treated with reduced-margin intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5):1004-10.
116. Kaul D, Budach V, Misch M, Wiener E, Exner S, Badakhshi H. Meningioma of the skull base: long-term outcome after image-guided stereotactic radiotherapy. *Cancer Radiother* 2014;18(8):730-5.
117. Halasz LM, Bussiere MR, Dennis ER, Niemierko A, Chapman PH, Loeffler JS, et al. Proton stereotactic radiosurgery for the treatment of benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1428-35.
118. Combs SE, Hartmann C, Nikoghosyan A, Jakel O, Karger CP, Haberer T, et al. Carbon ion radiation therapy for high-risk meningiomas. *Radiother Oncol* 2010;95(1):54-9.
119. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 1991;74(6):861-6.
120. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4093-8.
121. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1993;15(1):75-7.
122. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhi R, Norden AD. Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol* 2010;99(3):365-78.
123. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol* 2012;107(2):315-21.
124. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology* 2004;62(7):1210-2.
125. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg* 1996;84(5):733-6.
126. Koper JW, Zwarthoff EC, Hagemeyer A, Braakman R, Avezaat CJ, Bergstrom M, et al. Inhibition of the growth of cultured human meningioma cells by recombinant interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1991;27(4):416-9.
127. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, Kyritsis AP, Jaeckle KA, Levin V, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery* 1997;40(2):271-5.
128. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, Hartman M, Zhang ZJ, Langstrom B. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2269-76.
129. Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer* 2008;113(8):2146-51.
130. Runzi MW, Jaspers C, Windeck R, Benker G, Mehdorn M, Reinhardt V, et al. Treatment of meningioma with octreotide. *Lancet* 1989;2(8656):217-8.
131. Simo M, Argyriou AA, Macia M, Plans G, Majos C, Vidal N, et al. Recurrent high-grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(5):919-23.
132. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, Muzikansky A, Reardon DA, Kaley TJ, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology* 2015;84(3):280-6.
133. 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.
134. Reardon DA, Norden AD, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Herndon JE, 2nd, Coan A, et al. Phase II study of Gleevec(R) plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meningioma. *J Neurooncol* 2012;106(2):409-15.
135. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, Lamborn KR, Lassman AB, Chang SM, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol* 2010;96(2):211-7.

136. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol* 2012;109(1):187-93.
137. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, Ligon K, Haidar S, Karimi S, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 2015;17(1):116-21.
138. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol* 1992;14(2):119-25.
139. Kshetty VR, Ostrom QT, Kruchko C, Al-Mefty O, Barnett GH, Barnholtz-Sloan JS. Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States. *Neuro Oncol* 2015;17(8):1166-73.
140. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Schefzyk S, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(5):682-94.
141. 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
142. 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>
143. Nasjonal strategi for kreftområdet 2006-2009. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-for-kreftområdet/id446845/>
144. Sammen - mot kreft: nasjonal kreftstrategi 2013-2017. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/sammen---mot-kreft/id728818/>
145. Leve med kreft: nasjonal kreftstrategi (2018–2022). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/leve-med-kreft/id2598282/>
146. Levernes S. Faglige anbefalinger for nomenklatur for volumer i stråleterapi. Østerås: Statens strålevern; 2019. Teknisk dokument 14. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/88da27347c.pdf>
147. Marienhagen K, Djupvik LH, Danielsen T. Faglige anbefalinger for inntegning av risikoorganer i CNS. Østerås: Statens strålevern; 2020. Teknisk dokument 16. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/filer/bff1f8f80c.pdf>
148. Levernes S. Volum og doser i ekstern stråleterapi: definisjoner og anbefalinger. Østerås: Statens strålevern; 2012. StrålevernRapport 2012:9. Tilgjengelig fra: <https://www.dsa.no/publikasjon/straalevernrapport-2012-9-volum-og-doser-i-ekstern-straaleterapi.pdf>
149. Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. *Journal of the ICRU* 2007;7(7).
150. Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10(1).
151. 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).
152. 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).

