



# Gliomer hos voksne

## Version 2.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

14. december 2020 (DNOG)

#### **Administrativ godkendelse**

18. december 2020 (Sekretariatet for  
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. december 2022

### **INDEKSERING**

Hjernetumor, hjernekræft, gliom, DNOG

## Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	3
1. Anbefalinger (Quick guide).....	4
Primære visitation.....	4
Radiologi.....	4
Kirurgi.....	5
Patologi.....	7
Onkologi.....	7
Steroid behandling.....	10
Epilepsi.....	10
Neurorehabilitering.....	11
Neuropalliation.....	11
Kørekort.....	11
Opfølgingsforløb.....	12
2. Introduktion.....	14
3. Grundlag.....	15
Primære visitation.....	15
Radiologi.....	18
Kirurgi.....	21
Patologi.....	21
Onkologi.....	35
Steroid behandling.....	35
Epilepsi.....	51
Neurorehabilitering.....	54
Neuropalliation.....	57
Kørekort.....	60
Opfølgingsforløb.....	64
4. Referencer.....	68
5. Metode.....	83
6. Monitorering.....	85
7. Bilag.....	87
8. Om denne kliniske retningslinje.....	135

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0 (ændringslog)

<b>Ændring</b>	<b>Beskrivelse</b>
<i>Anbefalinger</i>	<p>Anbefaling 7 rettet til: MR-skanning bør udføres efter standardiseret MR protokol og bør indeholde en 3D navigationssekvens (C).</p> <p>Anbefaling 50 rettet til: MR-skanning af kraniospinalaksen skal foreligge og hvis denne skanning er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebros spinalvæskeundersøgelse for tumorceller (Gælder alle typer ependymom) (C).</p>
<i>Litteratur- og evidensgennemgang</i>	Opdateret
<i>Referencer</i>	Opdateret
<i>Litteratursøgning</i>	Suppleret med en systematisk litteratursøgning
<i>Forfattere</i>	Opdateret
<i>Bilag</i>	<p>Bilag 1 er tilføjet med yderligere søgestreng.</p> <p>Bilag 7 tilføjet.</p>

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Primære visitation

1. Patienter med begrundet mistanke om primær hjernekræft bør henvises akut via hjernekræftpakke til neurologisk afdeling (D).
2. Efter initial diagnostisk udredning inkl. klinisk neurologisk undersøgelse og MR-skanning med kontrast af hjernen, bør patienten viderehenvises til regional neurokirurgisk afdeling til videre vurdering, primær kirurgisk behandling, og endelig diagnostik (D).
3. Efter endelig patologisk diagnostik bør henvises til onkologisk vurdering og efterbehandling (D).
4. Behov for neurorehabilitering bør vurderes løbende (D).
5. MDT-konferencer kan afholdes efter behov (D).

## Radiologi

### Billeddiagnostisk udredning

6. MR-skanning med kontrast, anbefales ved billeddiagnostiske udredning af alle patienter med mistanke om hjernetumor (C).
7. MR-skanning bør udføres efter standardiseret MR protokol og bør indeholde en 3D navigationssekvens (C).
8. MR-skanning bør omfatte hele kraniospinalaksen såfremt der kan være mistanke om dropmetastaser (f.eks. ependymom) (D).

### Avancerede MR-skannings teknikker som supplement til udredning

9. Avancerede MR-skanningsteknikker bør anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger omkring tumorkarakteristika (molekylære, fysiologiske og metaboliske) (D).

### [18F]FET-PET som supplement til udredning

10. Præoperativ [18F]FET-PET kan anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger vedrørende tumorgradering, afgrænsning af tumor og valg af biopsisted (B).

### Billeddiagnostisk opfølgning

11. Tidlig postoperativ MR-skanning (<72 timer efter operationen) bør foretages hos alle patienter, der har fået foretaget resektion af kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) (D).
12. Beskrivelse af tidlig postoperativ MR-skanning (indenfor 72 timer) bør følge definitionen af resttumor, jævnfør kriterier udarbejdet af DNOG (D).
13. De internationale RANO-kriterier bør anvendes i beskrivelsen af MR-skanninger, postoperativt og ved responseevaluering / langtidsopfølgning (D).
14. Supplerende MR-perfusion kan i tvivlstilfælde anvendes til differentiering, hvor tumor progression ønskes adskilt fra behandlingsfølger (B).
15. Supplerende [18F]FET-PET kan overvejes i udvalgte tilfælde som et supplement til klinisk MR-skanning ved pseudoresponse eller hvor tumor progression ønskes adskilt fra behandlingsfølger (B).

## Kirurgi

### Indikation for operation

16. Primære hjernetumorer bør kirurgisk behandles for:
  - at opnå histopatologisk diagnose (A).
  - at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (C).
  - at forlænge overlevelsen (A).
17. Ved tumorprogression bør en udvalgt gruppe af patienter opereres for:
  - at differentiere mellem reel tumorprogression og pseudoprogession (A).
  - at opnå histopatologisk diagnose ved mistanke om malignisering (A).

- at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (C).
- at forlænge overlevelsen (C).

#### Det kirurgiske indgreb

18. Operation bør planlægges på basis af præoperative skanninger evt. suppleret med præ- eller peroperative undersøgelser hvor specifikke funktioner kan kortlægges i forhold til tumors placering (C).
19. Primære hjernetumorer bør opereres med makroradikal tumorresektion under hensyntagen til risici (B).
20. Primære hjernetumorer med kontrastopladning (formodet højgradsgliom) bør overvejes opereret med anvendelse af fluorescensteknik hvis makrototal resektion skønnes mulig (A).

#### Perioperativ behandling – medicinsk

21. Højdosis steroid bør gives til alle patienter præoperativt hvis de har kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseeffekt (C).
22. Blodfortyndende medicin bør seponeres før operation (C).
23. Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømper på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som påbegyndes 24 timer efter operation. Begge dele anvendes indtil patienten er mobiliseret (A).
24. Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen. Der anbefales anvendelse af enten cefuroxim 1,5 gram eller dicloxacillin 1,0 gram indgivet intravenøst. Antibiotika dosis gentages hvis operationen varer mere end tre timer (A).

#### Postoperativt forløb

25. Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion bør finde sted i passende tidsrum umiddelbart postoperativt på et dertil indrettet afsnit (C).
26. Tidlig postoperativ MR-skanning bør foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer og har fået udført resektion (D).

## Patologi

27. Der bør sikres både frosset og paraffinindstøbt væv til immunhistokemi, in situ hybridisering og molekylærgenetiske undersøgelser (C).
28. Gliom klassifikationen skal følge nyeste WHO 2016 klassifikation for tumorer i centralnervesystemet (C).
29. Alle gliomer bør undersøges for IDH1-mutation og ATRX mutation enten ved immunhistokemi eller NGS undersøgelse (C).
30. IDH mutation status bør undersøges med IHC for IDH1-R132H. Hvis denne er negativ bør IHC efterfølges af sekventering af IDH1 og IDH2 i alle WHO grad II og III astrocytære og oligodendrogiale tumorer og i alle glioblastomer, for at efterkomme en integreret 3-lagdelt diagnose ifølge WHO 2016 klassifikationen (C).
31. 1p/19q co-deletions status bør undersøges i alle IDH muterede gliomer med bevaret ATRX expression (B).
32. Histon3-K27M bør undersøges ved IDH negative gliomer hos yngre voksne samt i diffuse midtlinje gliomer (B).
33. BRAFv600 mutation og KIAA1549-BRAF fusion protein bør udelukkes ved IDH negative gliomer – inklusiv epitheloide glioblastomer (B).
34. MGMT promoter metyleringsstatus bør bestemmes hos patienter med glioblastom og i IDH vildtype gliomer WHO grad II og III (A).
35. Undersøgelse af RELA fusionsgen bør foretages ved mistanke om ependymom (C).

## Onkologi

**Glioblastom , samt diffust astrocytært gliom, IDH-vild type med molekylære træk som glioblastom og diffust midtlinje gliom H3 K27M-muteret (WHO grad IV)**

**Performance status 0-2:**

36. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (A).

Performance status 0-2 og betydelig komorbiditet eller alder >70 år:

37. Hos ældre patienter kan det overvejes at tilbyde postoperativ hypofraktioneret strålebehandling (34Gy/10F eller 40Gy/15F), konkomitant temozolomid og efterfølgende vurderes med henblik på seks serier temozolomid (A).
38. Metyleret MGMT kan behandles med temozolomid alene (B).
39. Umetyleret MGMT kan behandles med hypofraktioneret strålebehandling (B).

Performance status 3-4:

40. Tilbydes palliativ behandling (D).

Anaplastisk astrocytom, IDH muteret (WHO grad III):

41. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 12 serie adjuverende Temozolomid (B).

Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype (WHO grad III):

42. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (B).

Anaplastisk oligodendrogliom, 1p19q co-deleteret og IDH muteret (WHO grad III):

43. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vincristin) (B).

Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), makroradikalt opereret eller ikke makroradikalt opereret uden symptomer:

44. anbefales observation (B).

Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), resttumor med symptomer eller progredierende inoperabel tumor eller vurderet højrisiko for progression:

45. Tilbydes postoperativ strålebehandling 50,4 Gy over 28 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vinkristin) (B).

Progression af højgrads gliomer:

46. Patienten bør vurderes mht. re-operation (B).



47. Patienten bør vurderes til behandling med temozolomid, lomustin eller bevacizumab evt. i kombination med irinotecan (B).

**Progression af lavgrads gliomer:**

48. Patienten bør vurderes mhp operation (B).
49. Patienten bør vurderes mhp onkologisk behandling (B).

**Ependymom (WHO grad I-II), makroradikalt opereret:**

50. MR-skanning af kraniospinalaksen skal foreligge og hvis denne skanning er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebrospinalvæskeundersøgelse for tumorceller (Gælder alle typer ependymom) (C).
51. Anbefales observation (D).

**Ependymom (WHO grad I-II), ikke makroradikalt opereret:**

52. Re-operation af resttumor bør overvejes hvis første operation ikke har været tilfredsstillende (C).
53. Anbefales postoperativ strålebehandling 54-59,4 Gy over 30-33 behandlinger (C).

**Anaplastisk ependymom (WHO grad III) uden spinal metastasering:**

54. Anbefales postoperativ strålebehandling 54-59,4 Gy over 33 behandlinger (B).

**Anaplastisk ependymom (WHO grad III) med spinal metastasering:**

55. Anbefales postoperativ strålebehandling med 36 Gy over 20 behandlinger mod hele kraniospinalaksen, der suppleres op til 50,4 Gy over 28 behandlinger mod spinale metastaser og 59,4 Gy over 33 behandlinger mod det cerebrale tumorområde (B).

**Anaplastisk ependymom recidiv:**

56. Kan tilbydes kemoterapi behandling (D).
57. Kan i sjældne tilfælde tilbydes rebestråling ved langt sygdomsfrit interval (D).

## Steroid behandling

58. Patienter bør behandles med højdosis steroid ved kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseeffekt (A).
59. Steroidbehandling bør ikke gives profylaktisk under strålebehandling, men kan gives ved symptomer på forhøjet intrakranielt tryk og ved steroidresponsiv neurologisk deficit (C).
60. Ved hypofraktioneret strålebehandling kan der gives kortvarig profylaktisk steroidbehandling (C).
61. Steroid kan have en funktion som symptomatisk behandling i det palliative forløb. Epilepsi eller let hovedpine, som kan behandles sufficient med hhv. antiepileptika eller håndkøbsanalgetika, bør ikke i sig selv behandles med steroid (D).
62. Der bør screenes for risikofaktorer (osteoporose, diabetes mellitus, gastrit/ulcus) og der bør handles i forhold til disse efter de gældende nationale retningslinjer (C).
63. Steroidbehandling aftrappes så hurtigt som muligt til lavest mulig vedligeholdelsesdosis evt. seponering for at undgå bivirkninger (A).

## Epilepsi

64. Hel eller delvis antiepileptisk effekt kan opnås ved neurokirurgisk behandling med reduktion af tumorbyrde (A).
65. Der bør ikke gives profylaktisk antiepileptisk behandling (A).
66. Der bør startes behandling med antiepileptika efter første anfald (A).
67. Ved stigende anfaldsfrekvens eller ændring af anfaldssemiologi skal tumorprogression mistænkes og der bør yderligere udredes (A).
68. Valg af præparat bør baseres på præparatets forventede effekt og bivirkningsprofil hos den enkelte patient. Mulig interaktion med samtidig kemoterapi og anden behandling bør indgå i overvejelserne om præparatvalg (A).
69. Den antiepileptiske behandling bør varetages af neurologisk speciallæge i samarbejde med neurokirurg og onkolog (D).

## Neurorehabilitering

70. **Vurdering af rehabiliteringsbehov bør påbegyndes præoperativt hos patienter med gliom (C).**
71. **Alle patienter, som udskrives til hjemmet fra specialafdeling med fysiske eller kognitive deficits bør vurderes tværfagligt inden udskrivelse med henblik på behov for videre genoptræning (C).**
72. **Der bør løbende sikres behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner ved ændringer i tilstanden (C).**
73. **Alle patienter med gliom bør tilknyttes specialambulatorium på lokal neurologisk afdeling med henblik på forankring af forløb og rehabiliteringsindsats (C).**
74. **Både patienter og pårørende bør inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen (C).**
75. **Der bør tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med specialambulatorium, egen læge, hjerneskadekoordinator, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb (B).**

## Neuropalliation

76. **Den pallierende indsats bør forløbe integreret med rehabiliteringsindsatsen (D).**
77. **Patient og pårørende bør informeres om forventelige progredierende symptomer i terminalfasen, også ud fra tumors beliggenhed i hjernen (D).**
78. **Somatiske følgesymptomer og psykosociale problemstillinger bør adresseres og håndteres (B).**
79. **Der bør være et kontinuerligt højt informationsniveau til patient og pårørende og denne information bør rettidigt involvere samtale om end-of-life-overvejelser og ønsker (D).**

## Kørekort

**For gruppe 2-kategorierne gælder:**

80. Ved højgradsgliomer gives varigt kørselsforbud (D).
81. Ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling med antiepileptika er opnået (D).

For gruppe 1-kategorierne gælder:

82. Ved gliomsygdом gives 12 måneders kørselsforbud ved tumorrelateret nydiagnosticeret epilepsi, hvoraf minimum de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetted for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D).
83. Der gives seks måneders kørselsforbud ved recidiv af anfald. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetted for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D).
84. Påbud om kørselsforbud skal journalføres (D).
85. Initial og kontinuerlig vurdering af føreregnetted i forhold til motoriske og kognitive symptomer og eventuel epileptisk anfaldssygdом (D).
86. Ved behov og mindste tvivl anbefales supplerende neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest (D).
87. Hvis det vurderes, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, informeres patienten om, og der søges indhentet samtykke forud for, at der foretages anmeldelse til Styrelsen for patientsikkerhed (D).

## Opfølgingsforløb

88. Alle patienter med gliom bør tilbydes livslang neuro-onkologisk kontrol (A).
89. Hyppigheden af den efterfølgende opfølgning bør afhænge af gliomgrad, symptomatologi, behandling, comorbiditet, funktionsniveau og behov (D).
90. Opfølgingsforløbet bør varetages af et multidisciplinært neuroonkologisk team (neurolog, neurokirurg, neuroradiolog og onkolog) (C).

91. Der bør ikke udføres rutinemæssig MR-skanning ved påvirket funktionsniveau (PS>2), og hvor neurokirurgiske og onkologiske behandlingstilbud er opbrugte (D).
92. Der bør tilbydes åbent forløb på lokal neurologisk afdeling for alle patienter med højgradsgliomer (D).
93. Forløbskoordinationen bør fastlægges i regionale samarbejdsaftaler (D).

## 2. Introduktion

Der nydiagnosticeres pr år godt 1600 patienter med tumorer i hjerne, hjerne-hinder og nerver.

Aldersstandardiseret incidens per 100.000 er 26 for mænd og 28 for kvinder, når man inkluderer alle tumortyper. De øvrige tumorer omfatter meningeomer (30 %), schwannomer (6-8 %), hypofyseadenomer (6-8 %) og andre (20 %). Prævalensen er godt 18.000 patienter for alle tumortyper. Af de nydiagnosticerede skønnes omkring 600 at være gliomer.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

### Patientgruppe

Retningslinjen omhandler diagnostik og behandling af voksne patienter med intrakranielle gliomer, som er omfattet af diagnosekoderne: 1) DD33.0 – 33.2 (neoplasma benignum cerebri). 2) DD43.0 – 43.2 og 43.9 (neoplasma non specificatum cerebri). 3) DC71.0 – 71.9 (neoplasma malignum cerebri).

I aktuelle retningslinje vil tumorerne blive benævnt lavgrads (WHO grad I og II) - og højgrads (WHO grad III og IV) - gliom. Udtrykket 'benign' er misvisende, da forskellen væsentligst drejer sig om væksthastighed, og lavgrads tumorerne vokser oftest med en vis hastighed. Lavgradsgliomer kan sjældent helbredes og degenererer ofte til højgradstumorer.

Tumorer i hjernen adskiller sig fra andre tumorer ved især følgende forhold: 1) De er beliggende inde i en ueftergivelig kraniekasse, hvorfor selv mindre, langsomtvoksende tumorer kan medføre alvorlige, endda fatale symptomer, når det intrakranielle tryk stiger. 2) De vokser infiltrativt i hjernen og kan derfor aldrig fjernes helt. 3) De er ofte lokaliseret svarende til hjernens vigtige og til tider vitale funktioner, hvilket har betydning for muligheden for kirurgisk fjernelse. Fjernelse af en tumor medfører risiko for kompromittering af hjernefunktionen i det pågældende område. 4) De langsomtvoksende tumorer kan med tiden transformeres til aggressive tumorer.

Jævnfør ovenstående bliver alle grader af tumorer anmeldt til Cancerregistret.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Primære visitation

1. **Patienter med begrundet mistanke om primær hjernekræft bør henvises akut via hjernekræftpakke til neurologisk afdeling (D).**
2. **Efter initial diagnostisk udredning inkl. klinisk neurologisk undersøgelse og MR-skanning med kontrast af hjernen, bør patienten viderehenvises til regional neurokirurgisk afdeling til videre vurdering, primær kirurgisk behandling, og endelig diagnostik (D).**
3. **Efter endelig patologisk diagnostik bør henvises til onkologisk vurdering og efterbehandling (D).**
4. **Behov for neurorehabilitering bør vurderes løbende (D).**
5. **MDT-konferencer kan afholdes efter behov (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Figuren nedenfor viser det typiske forløb. Evidensgrundlaget for den primære visitation er baseret på ekspert erfaring og EANO 2017 retningslinjen for gliom (1) [1a].

Patientens første kontakt til sundhedsvæsenet er typisk enten til egen læge eller skadestue/akutmodtagelse på grund af en eller flere typer af symptomer:

- Specifikke symptomer, der topografisk er knyttet til den hjernefunktion, hvor tumoren er placeret.
- Generelle symptomer, som skyldes øget tryk i kraniekassen (hovedpine, kvalme og opkastninger).
- Epileptisk anfald.

Der er således stor bredde i debutsymptomerne, som omfatter adfærds- og personlighedsændringer, kognitive forstyrrelser, epileptiske anfald, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme, opkastninger, afasi, bevidsthedssvækkelse og lammelser (2) [4]. Visse clusters af disse symptomer er vist at have større prædiktiv værdi for hjernetumordiagnosen (3) [4]. Udredning ved mistanke om kræft i hjernen er forankret i de neurologiske afdelinger.

Ved begrundet mistanke om primær hjernekræft, jvf. ovenstående, bør der akut (inden for få dage) udføres MR-skanning af cerebrum med gadolinium kontrast. Såfremt dette ikke er umiddelbart gennemførligt (ved implanteret neurostimulator, pacemaker el.lign.), må der i stedet foretages initial CT-skanning af cerebrum med kontrast.

Primær vurdering (oftest ved egen læge, praktiserende speciallæge og andre hospitalsafdelinger):

- Klinisk vurdering
- Resultat af evt. computertomografi (CT)/magnetisk resonans (MR)-skanning udført på anden indikation
- Information af patient og pårørende samt akut henvisning til områdets neurologiske afdeling

Områdets neurologiske afdeling (visitation og initial udredning):

- Klinisk vurdering og performance status
- Sikre, at der foreligger relevant billeddiagnostik (MR-skanning med kontrast)
- Information af patient og pårørende
- Viderehenvisning i kræftpakkeforløb til neurokirurgisk afdeling
- Præoperativ behovsvurdering og symptomatisk behandling

Når der billeddiagnostisk er påvist en rumopfyldende proces, informeres patienten herom og om, at man ikke med sikkerhed kan udtale sig om processens natur uden en histopatologisk undersøgelse. Patienten tilbydes derfor henvisning til neurokirurgisk afdeling (evt. MDT-konference) med henblik på præcis diagnostik samt efterfølgende besked om behandlingsmuligheder og prognose. Henvisning i kræftpakkeforløb sendes til områdets neurokirurgiske visitation.

I nogle tilfælde vil der være indikation for akut overflytning til indlæggelse på neurokirurgisk afdeling med henblik på umiddelbar behandling og videre udredning. Dette gør sig gældende ved:

- Dalende bevidsthedsniveau
- Hastigt progredierende almene eller fokalneurologiske symptomer
- Symptomer på forhøjet intrakranielt tryk.

### Patientværdier og –præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet falde ind under det angivne.

### Rationale

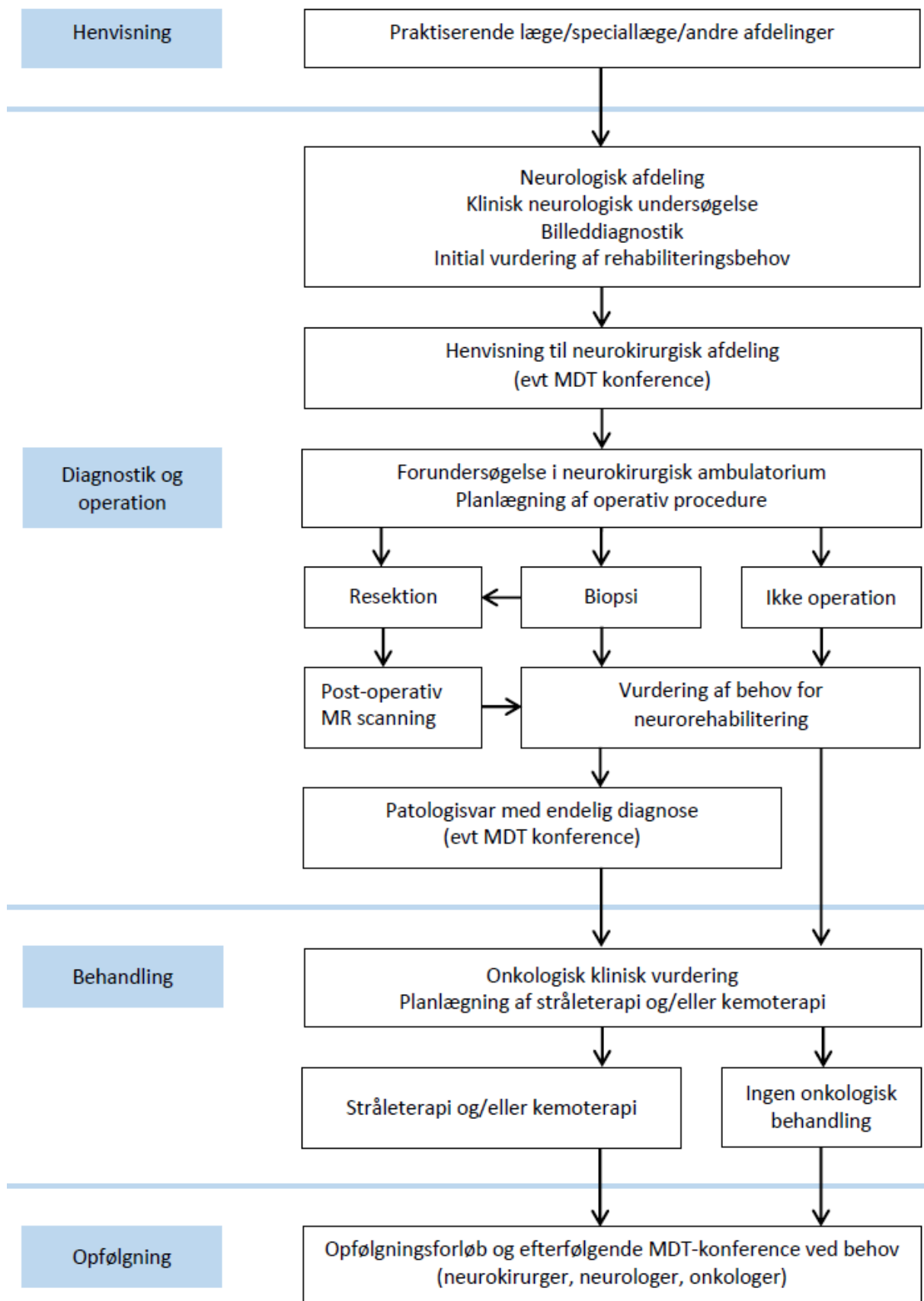
Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

Begrundet mistanke om kræft i hjernen fordrer hurtig udredning med henblik på hurtig og korrekt viderehenvisning til kirurgisk vurdering og indhentning af histologisk diagnose således at korrekt onkologisk behandling kan blive iværksat.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.





Figur 1

## Radiologi

### Billeddiagnostisk udredning

6. **MR-skanning med kontrast, anbefales ved billeddiagnostiske udredning af alle patienter med mistanke om hjernetumor (C).**
7. **MR-skanning bør udføres efter standardiseret MR protokol og bør indeholde en 3D navigationssekvens (C).**
8. **MR-skanning bør omfatte hele kraniospinalaksen såfremt der kan være mistanke om dropmetastaser (f.eks. ependymom) (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

MR er mere sensitiv end CT-skanning med hensyn til diagnosticering af små og kontrastopladende processer i hjernen. MR-skanning anbefales som 1. valg ved billeddiagnostisk udredning af gliomer, og bør som minimum indeholde følgende sekvenser i mindst 1 plan: T2, T2 FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), DWI (diffusion weighted imaging) T1 og T1 med kontrast. Det anbefales, at MR-skanningsprotokollerne standardiseres, både ved udredning og ved efterfølgende kontroller (1)[4]. Dette for at fremme en ensartet og optimal MR-skanningskvalitet i udredning og evaluering af behandlingsrespons. Yderligere anbefales at inkludere stereotaksi/navigations sekvens (oftest en 3D T1+kontrast) ved den primære MR-skanning (4) [4]. Se yderligere information under "forslag til standardiseret MR skanningsprotokoller" (bilag 2).

I sjældne tilfælde kan primære CNS tumorer metastasere til spinalkanalen, det vil ofte være tumorer lokaliseret i fossa posterior (f.eks. ependymom). MR-skanning bør altid inkludere fremstilling af spinalkanalen efter kontrast, ved mistanke om dropmetastaser (5) [5].

### Avancerede MR-skannings teknikker som supplement til udredning

9. **Avancerede MR-skanningsteknikker bør anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger omkring tumorkarakteristika (molekylære, fysiologiske og metaboliske) (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

De hyppigst klinisk anvendte avancerede MR-teknikker er beskrevet kort nedenfor. Det skal understreges, at disse avancerede teknikker bør tolkes i sammenhæng med de konventionelle teknikker samt tilgængelige histopatologiske fund (6) [4].

1. MR-perfusion, oftest DSC-perfusion (Dynamic Susceptibility Contrast-perfusion) bruges til måling af det relative blodvolumen, rCBV, Såvel mikrovaskularisering som hypervaskularisering fører til øget rCBV. I

glioblastomer ses mikrovaskulær proliferation grundet neoangiogenese, måling af rCBV kan være en hjælp i differentiering mellem glioblastomer og andre typer CNS tumorer. I den primære udredning kan MR-perfusion give supplerende oplysninger, som kan være vejledende ved valg af biopsisted (hot-spot).

2. MR-protonspektroskopi kan give supplerende oplysninger om tumors molekulære karakteristika. Spektra i gliomer adskiller sig markant fra spektra i normalt hjernevæv. De vigtigste markører er N-acetyl-aspartat (NAA), kolin, kreatin og laktat. NAA er en neuronmarkør, NAA-peaken er reducerede i gliomer, da der ikke er normale neuroner i gliomer. Kolin-peaken vil være større pga. øget membran-turnover og også laktat niveauet er øget i gliomer, da der kan være betydelig hypoksi pga. ændringer i den normale glukosemetabolisme.

3. MR- diffusion tensor imaging (DTI) registrerer vands foretrukne diffusionsretning. Undersøgelsen kan anvendes til kortlægning af nervebanerne, hvilket kan være en hjælp til operationsplanlægning.

### **[18F]FET-PET som supplement til udredning**

**10. Præoperativ [18F]FET-PET kan anvendes, når der ønskes supplerende oplysninger vedrørende tumorgradering, afgrænsning af tumor og valg af biopsisted (B).**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Den foretrukne tracer gruppe til hjerne PET af gliomer er aminosyrer og aminosyreanalogerne, hhv. [11C]Methionin ([11C]MET) og O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine ([18F]FET), der giver sammenlignelige resultater. Optagelsen i rask hjernevæv er beskeden, og denne tracer gruppe er derfor velegnet til at afgrænse og identificere tumor samt vejledning i valg af optimalt biopsisted (7)[3b]. Se yderligere information om præoperative indikationer for hjerne PET under bilag 3.

I lighed med fMRI, kan man også anvende PET som til funktionel undersøgelse ([15O]H<sub>2</sub>O-PET). Patienterne foretager veldefinerede sproglige og motoriske opgaver eller stimuleres sensorisk for at kortlægge den ønskede funktion. Kombineret med patientens præoperative MR-skanning kan undersøgelsen vise vigtige områder i relation til tumoren (8) [2b].

#### **Billeddiagnostisk opfølgning**

**11. Tidlig postoperativ MR-skanning (<72 timer efter operationen) bør foretages hos alle patienter, der har fået foretaget resektion af kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) (D).**

**12. Beskrivelse af tidlig postoperativ MR-skanning (indenfor 72 timer) bør følge definitionen af resttumor, jævnfør kriterier udarbejdet af DNOG (D).**

**13. De internationale RANO-kriterier bør anvendes i beskrivelsen af MR-skanninger, postoperativt og ved responsevaluering / langtidsopfølgning (D).**

14. **Supplerende MR-perfusion kan i tvivlstilfælde anvendes til differentiering, hvor tumor progression ønskes adskilt fra behandlingsfølger (B).**
15. **Supplerende [<sup>18</sup>F]FET-PET kan overvejes i udvalgte tilfælde som et supplement til klinisk MR-skanning ved pseudorespons eller hvor tumor progression ønskes adskilt fra behandlingsfølger (B).**

### Litteratur og evidensgennemgang

For at undgå fejltolkning af eventuel kontrastopladende resttumor kontra operativt betinget uspecifik kontrastopladning, som ofte optræder 48-72 timer efter operation, anbefales tidlig postoperativ MR-skanning (<72 timer efter operationen) foretaget hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer (dvs. formodede højgradsgliomer) og som har fået udført resektion (9) [5].

Kirurgen skal indberette operationsresultatet til Dansk Neuro Onkologisk Register til brug for statistik. Forslaget om ensrettet definition af resttumor på tidlige postoperative MR skanning (>72 timer), er et pragmatisk kompromis udarbejdet af DNOG, for at få en ensartet og reproducerbar registrering af resttumor mellem de forskellige afdelinger i Danmark til DNOR registeret. Der er kun fire radiologiske afdelinger i Danmark hvor disse tidlige (>72 timer) postoperative skanninger udføres, så vurdering af resultaterne skulle blive meget ensartet. Det er derfor vigtigt, at der laves ensartede beskrivelser og konklusionen altid indeholder én af følgende tre mulige konklusioner: "Ingen kontrastopladende resttumor", "ikke målbar resttumor", "målbar resttumor", dette for at få valide data. (se mere information og forklaring i bilag 7) [5].

Pseudoprogression kan ses hos 20-30 % af patienter, som behandles med temozolomid i kombination med strålebehandling. Pseudoprogression defineres som en øget kontrastopladning og/eller ødem uden reel tumorprogression. Ændringen skyldes en lokal vævsreaktion med inflammation, ødem og øget karpermeabilitet. Pseudorespons kan ses ved behandling med VEGF-hæmmere (bevacizumab), der ses som reduktion i kontrastopladning, men uden reduktion i tumoraktivitet. Desuden kan man hos patienter, der har fået bevacizumab behandling, se progression af ikke-kontrastopladende tumorvæv på T2 og T2-FLAIR, både med og uden forværring af de kliniske symptomer (10)[5]. RANO-kriterierne 2012 tager højde for disse behandlingsrelaterede forandringer, DNOG anbefaler at man i radiologiske beskrivelser anvender disse responskriterier (9, 10) [5]. Se under bilag 4 for dansk gennemgang af RANO kriterierne.

I udvalgte tvivlstilfælde ved mistanke om pseudoprogression kan MR-perfusion være et supplement til standard MR-skanningssekvenser for at identificere reel tumorprogression (gennemsnitlig sensitivitet på 90% og specificitet på 88%) (11) [3a].

Supplerende [<sup>18</sup>F]FET-PET kan overvejes i udvalgte tilfælde som et supplement til klinisk MR-skanning, hvor der er tvivl om diagnosen f.eks. ved pseudorespons eller hvor tumor progression ønskes adskilt fra behandlingsfølger (12) [3a]. Oversigt over postoperative indikationer for [<sup>18</sup>F]FET-PET, forslag til skanningsprotokol og standardiseret beskrivelse kan ses under bilag 3

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til EANO retningslinjerne for ependymon og for gliomer hos voksne 2017, SNO/EANO konsensus review for gliomer hos voksne 2020, PET-EANO retningslinje for gliomer 2019, som er suppleret med praktiske betragtninger fra DNOG, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Kirurgi

### Indikation for operation

#### 16. Primære hjernetumorer bør kirurgisk behandles for:

- at opnå histopatologisk diagnose (A).
- at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (C).
- at forlænge overlevelsen (A).

#### 17. Ved tumorprogression bør en udvalgt gruppe af patienter opereres for:

- at differentiere mellem reel tumorprogression og pseudoprogession (A).
- at opnå histopatologisk diagnose ved mistanke om malignisering (A).
- at begrænse symptomer opstået på baggrund af global, fokal eller irritativ hjernepåvirkning (B).
- at forlænge overlevelsen (B).

### Litteratur og evidensgennemgang

#### *Primær operation*

Klinisk vurdering og billeddiagnostik er ikke tilstrækkelig specifik til at stille en korrekt diagnose ved hjernetumorer (13, 14)[2b], hvorfor operation i form af tumorresektion eller biopsi er nødvendig for at opnå histopatologisk diagnose og karakteristik af biomarkør status. Begge er nødvendige for at iværksætte den rigtige onkologiske efterbehandling. En undtagelse vedrører patienter med formodet diffust infiltrerende

hjernestammegliom, hvor man pga. meget stor risiko forbundet med operation oftest vælger at behandle ud fra tilgængelig billeddiagnostik.

Den symptomlindrende effekt af en operation ses eksempelvis hos den bevidsthedssvækkede eller kognitivt påvirkede patient som bedres efter fjernelse af en stor tumormasse (15)[2b]. Effekten af tumorreduktion er ligeledes vist at have effekt på epileptiforme symptomer (16)[2b].

Der er en positiv effekt af kirurgisk resektion på patientens samlede overlevelse og videnskabelig evidens støtter denne formodning (se anbefaling 4).

#### *Tumorprogression*

Da gliomer (WHO II-IV) mikroskopisk aldrig er helt væk anvendes udtrykket progression frem for recidiv. Valg af behandling ved tumorprogression kan hos patienter i god performance status (se bilag 5) være fornyet kirurgisk operation suppleret med onkologisk behandling.

Reoperation kan forlænge overlevelsen hos patienter med god performance status og hos patienter hvor makrototal tumorfjernelse kan opnås ved reoperationen (17-19)[2b]. Performance status, alder og intervallet mellem operation og tumorprogression har betydning for overlevelsen. Ved kort interval mellem resektion og tumorprogression bør formålet med og værdien af fornyet resektion derfor overvejes nøje.

For patienter med lavgradsgliomer kan progression være forbundet med malign transformation af tumor. Forud for reoperation kan det derfor være nødvendigt med supplerende billeddiagnostik for at øge muligheden for at det opererede område inkluderer netop de områder hvor transformationen skønnes at være lokaliseret.

### **Det kirurgiske indgreb**

- 18. Operation bør planlægges på basis af præoperative skanninger evt. suppleret med præ- eller peroperative undersøgelser hvor specifikke funktioner kan kortlægges i forhold til tumors placering (C).**
- 19. Primære hjernetumorer bør opereres med makroradikal tumorresektion under hensyntagen til risici (B).**
- 20. Primære hjernetumorer med kontrastopladning (formodt højgradsgliom) bør overvejes opereret med anvendelse af fluorescenceteknik hvis makrototal resektion skønnes mulig (A).**

### **Litteratur og evidensgennemgang**

#### *Elokvente områder*

Tumorer i eller tæt ved elokvente hjerneområder vil, for at reducere risiko for funktionstab, ofte kræve brug af yderligere preoperative/intraoperative undersøgelser for at kortlægge hjernefunktioners præcise beliggenhed i forhold til tumoren (brain mapping) og evt. monitorere hjernefunktioner under operationen. Præoperative

undersøgelser kan omfatte navigeret TMS, MEG, fMRI eller funktionel PET skanning. Intraoperative teknikker kan omfatte elektriske stimulationsteknikker og neurofysiologiske monitoringsteknikker samt operationen kan foretages mens patienten er vågen. Der er evidens for at intraoperativ brain mapping og vågen kraniotomi kan øge sikkerhed og resektionsgrad ved operation (20-22).

#### *Makrototal resektion*

For patienter med gliomer er det vist at overlevelsen forlænges i de tilfælde, hvor man kan foretage makrototal tumor resektion (23-30)[2a-2b] Hvor tumorresektion er mulig er dette derfor at foretrække frem for biopsi. Det er forhold hos patienten (alder, performance status, komorbiditet) såvel som for selve tumoren (beliggenhed, størrelse, udbredning, vaskularisering), der er betydende for det endelige behandlingsvalg. Er der komorbiditet, der taler imod resektion (længerevarende operation) men formodning om at patienten vil kunne profitere af onkologisk efterbehandling eller er tumor beliggende i f.eks. thalamus eller basalganglier vælges ofte biopsi fremfor resektion. Teknikker (neuronavigation, fluorescens guidet kirurgi, vågen kirurgi, intraoperativ MR skanning) og undersøgelsesmodaliteter (præ- og peroperativ mapping og monitorering vha. neurofysiologi eller vågen kirurgi) der kan hjælpe med at øge resektionsgraden og samtidig sikre at bevare neurologiske funktioner er essentielle for at opnå maksimalt udbytte af den kirurgiske behandling (28, 31)[2b].

For patienter med højgradsgliomer er det vist at resektionsgraden øges og overlevelsen forlænges ved anvendelse af fluorescens vejledt kirurgi (32)[2b] Supramaksimal resektion sv.t. fjernelse af alt kontrastopladende væv samt fjernelse af en del af område med øget T2-FLAIR signal kan formentlig øge overlevelsen yderligere (33)[2a], (34)[2a], (35)[1b].

For patienter med lavgradsgliomer synes supramaksimal resektion også at kunne forlænge overlevelsen (36)[2b].

#### *Fluorescenceteknik*

Anvendelse af fluorescens vejledt kirurgisk teknik (5-ala og Fluorescein) kan være en hjælp i kirurgens skelnen mellem tumorvæv og tilstødende hjernevæv. Dette bedrer muligheden for at foretage maksimal kirurgisk resektion under hensyntagen til neurologisk funktion. Der er beskrevet at bedring i resektionsgraden efter anvendelse af 5-ala eller fluorescein kan medføre forlænget progressionsfri overlevelse (37)[1b], (38)[2a], (39)[2b],(32)

### **Perioperativ behandling – medicinsk**

- 21. Højdosering steroid bør gives til alle patienter præoperativt hvis de har kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseeffekt (C).**
- 22. Blodfortyndende medicin bør seponeres før operation (C).**
- 23. Alle patienter bør påbegynde tromboseprofylakse med støttestrømper på operationsdagen. Desuden gives lavmolekylært heparin eller tilsvarende, som**

**påbegyndes 24 timer efter operation. Begge dele anvendes indtil patienten er mobiliseret (B).**

- 24. Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika givet 30-60 min før indledningen af operationen. Der anbefales anvendelse af enten cefuroxim 1,5 gram eller dicloxacillin 1,0 gram indgivet intravenøst. Antibiotika dosis gentages hvis operationen varer mere end tre timer (A).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlag for steroid er beskrevet i steroidafsnittet

#### *AK behandling*

En vanskelig patientgruppe består af dem, der i forvejen er i antikoagulationsbehandling pga. anden sygdom (paroxystisk atrieflimren, hjerteklapsygdom, tidligere DVT osv.). Her er den generelle anbefaling, at man neutraliserer international-normalized-ratio (INR) op til operationen under samtidig dække med lavmolekylære hepariner, og at dette fortsætter, indtil operationen er overstået, den kirurgiske blødningsrisiko er lav, og INR igen er i terapeutisk niveau (33). Det samme gør sig gældende med de nyere perorale antikoagulerende midler (NOAK), hvor der ikke monitoreres måling for koagulationsevnen. Her pauseres præparatet i henhold til producentens anbefalinger og anbefalingerne fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (34)[3a].

#### *Tromboseprofylakse*

Risikoen for tromboemboliske komplikationer inkl. dyb venetrombose er generelt for patienter med hjernetumorer og specielt i den postoperative periode høj (35)[2a] og der er positiv korrelation mellem tumorstørrelse, patientens alder og hyppigheden af trombotisk sygdom. Tidligere har man inden for neurokirurgien undgået medikamentel tromboseprofylakse pga. formodet risiko for blødning, men der er ikke evidens herfor og generelle anbefalinger foreskriver nu at man behandler alle kirurgiske tumorpatienter med både støttestrømper og lavmolekylære hepariner indtil de er mobiliseret. Behandlingen med lavmolekylære hepariner kan påbegyndes dagen efter operationen 34[2a].

#### *Antibiotika*

Flere internationale studier, baseret på både neurokirurgiske og ortopædkirurgiske indgreb, viser en signifikant lavere infektionsrate af både overfladiske og dybere infektioner, når der bliver givet antibiotika intravenøst 30-60 min før operationens indledning (35)[1b], (36)[2b], (37)[1b], (38)[2a].

### Postoperativt forløb

- 25. Overvågning af vitale funktioner herunder bevidsthedsniveau og neurologisk funktion bør finde sted i passende tidsrum umiddelbart postoperativt på et dertil indrettet afsnit (B).**
- 26. Tidlig postoperativ MR-skanning bør foretages hos alle patienter, der har kontrastopladende tumorer og har fået udført resektion (D).**



## Litteratur og evidensgennemgang

### *Opvågning*

Det umiddelbare postoperative forløb foregår for langt de fleste patienters vedkommende på en intensivafdeling eller et opvågningsafsnit. Her følges patienten tæt med observation af blodtryk, puls, ilt saturation, bevidsthedsniveau og neurologisk status. Formålet med opholdet på intensiv/opvågnings afsnit er at have mulighed for hurtigt at observere og reagere på evt. forværring i patientens tilstand. En sådan forværring vil ofte skyldes hæmatom eller ødemdannelse og vil i nogle tilfælde være behandlingskrævende. Studier har vist at disse komplikationer ofte indtræder i løbet af de første 4-6 timer postoperativt og det synes derfor sikkerhedsmæssigt forsvarligt at flytte patienter med supratentorielt beliggende tumorer til stationært sengeafsnit efter 4-6 timer (36-38)[2b]. Patienter med tumorer beliggende infratentorielt eller som er i øget risiko for udvikling af komplikationer anbefales observation på intensiv/opvågningsafsnit i et døgn.

### *Tidlig postoperativ MR-skanning*

Tidlig postoperativ MR-skanning anbefales, da det er velkendt, at der ikke er overensstemmelse mellem kirurgens vurdering af tumorresektion og den faktiske resektionsgrad (12)[2b]. Den tjener som kvalitetskontrol med hensyn til graden af fjernelse af kontrastopladende tumorvæv og herunder mulighed for reoperation, den kan påvise eventuelle postoperative komplikationer og den kan fungere som udgangspunkt for senere kontrol af tumorvækst.

Ikke-kontrastopladende tumorer er vanskeligere at vurdere og tidlig postoperativ kontrolskanning anbefales ikke til vurdering af resterende ikke-kontrastopladende tumorvæv (39)[2b]. Endelig vurdering af resektionens kompletthed kan ofte først vurderes efter 12 uger.

Evidensgrundlaget for tidlig postoperativ MR-skanning er yderligere beskrevet i radiologiafsnittet.

## Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

## Rationale

Kirurgi har en væsentlig plads i udredningen og behandlingen af patienter med intracerebrale gliomer. Det gælder både patienter med nydiagnosticeret gliom og patienter med progression af kendt gliom. Kan man opnå nær total resektion af tumor har det en positiv effekt på overlevelsen. Kirurgi kan også virke symptom lindrende både på symptomer opstået på baggrund global, fokal og irritativ påvirkning. Retningslinjen beskriver forhold af betydning for kirurgisk behandling.

## Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Patologi

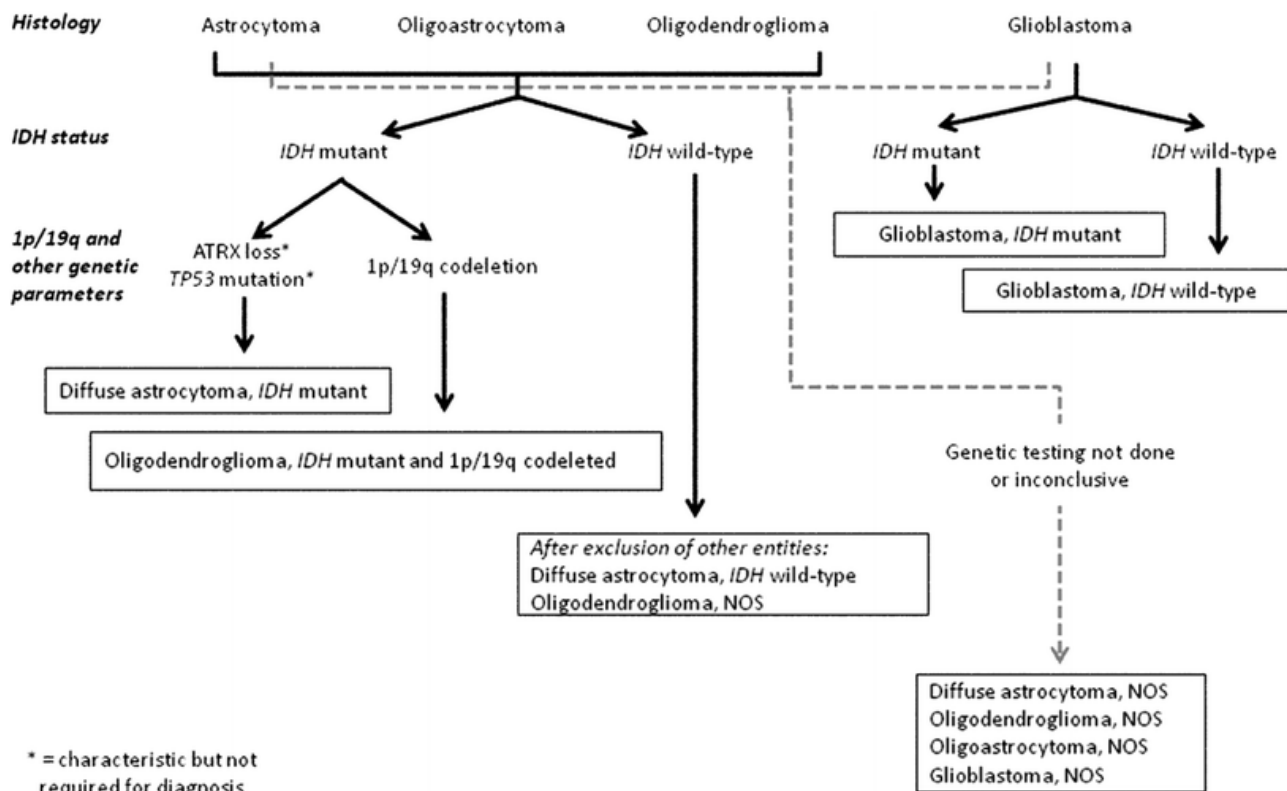
27. Der bør sikres både frosset og paraffinindstøbt væv til immunhistokemi, in situ hybridisering og molekylærgenetiske undersøgelser (C).
28. Gliom klassifikationen skal følge nyeste WHO 2016 klassifikation for tumorer i centralnervesystemet (C).
29. Alle gliomer bør undersøges for IDH1-mutation og ATRX mutation enten ved immunhistokemi eller NGS undersøgelse (C).
30. IDH mutation status bør undersøges med IHC for IDH1-R132H. Hvis denne er negativ bør IHC efterfølges af sekventering af IDH1 og IDH2 i alle WHO grad II og III astrocytære og oligodendrogliale tumorer og i alle glioblastomer, for at efterkomme en integreret 3-lagdelt diagnose ifølge WHO 2016 klassifikationen (C).
31. 1p/19q co-deletions status bør undersøges i alle IDH muterede gliomer med bevaret ATRX expression (B).
32. Histon3-K27M bør undersøges ved IDH negative gliomer hos yngre voksne samt i diffuse midtlinje gliomer (B).
33. BRAFv600 mutation og KIAA1549-BRAF fusion protein bør udelukkes ved IDH negative gliomer – inklusiv epitheloide glioblastomer (B).
34. MGMT promoter metyleringsstatus bør bestemmes hos patienter med glioblastom og i IDH vildtype gliomer WHO grad II og III (A).
35. Undersøgelse af RELA fusionsgen bør foretages ved mistanke om ependymom (C).

### Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for anbefalingerne bygges på WHO 2016, EANO 2017 guidelines, reviews og metaanalyse af MGMT.

Primære hjernetumorer klassificeres efter 2016 WHO-kriterierne, hvor diagnosen ifølge den nye klassifikation er tre lagdelt baseret på en kombineret histologisk-molekylær klassifikation, der resulterer i én samlet såkaldt 'integreret diagnose' (se figur; Louis 2016b)(40). Se oversigt i bilag 6.

Gliomer inddeles fortsat i lavgradsgliomer, WHO-grad I og II, og højgrads gliomer, WHO-grad III og IV, hvor graderingen og de molekylære karakteristika er en indikator for tumorens biologiske udvikling – prognose.



Figur 2

**Astrocytom**

WHO grad II

1. Diffust astrocytom, IDH muteret  
Gemistocytisk astrocytom, IDH muteret
2. Diffust astrocytom, IDH vildtype
3. Diffust astrocytom, NOS

WHO grad III

4. Anaplastisk astrocytom, IDH muteret
5. Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype
6. Anaplastisk astrocytom, NOS

WHO grad IV

7. Glioblastom, IDH vildtype  
Giant cell glioblastom  
Gliosarcom  
Epiteloidt glioblastom
8. Glioblastom, IDH muteret
9. Glioblastom, NOS
10. Diffust midtlinje gliom, H3 K27M-muteret

Astrocytomer defineres som diffust infiltrerende gliomer der oftest har mutation i enten IDH1 eller IDH2 genet. Diagnosen understøttes af tilstedeværelse af ATRX – og p53 mutation.

Gemistocytisk astrocytom er ikke længere en selvstændig diagnose, men udtryk for en vækstform – en histologisk variant af astrocytomet.

Brugen af NOS (Not Otherwise Specified) diagnosen er beregnet på de tilfælde, hvor der ikke er mulighed for molekylær klassifikation, enten pga. for sparsomt eller for dårligt materiale, inkonklusive og/ eller manglende tilgang til molekylære analyser.

Graderingen WHO grad II og III er i den nye klassifikation bibeholdt og samme kriterier som tidligere er gældende.

Betegnelserne IDH muteret, ikke muteret/ vild type og NOS benyttes på samme måde ved glioblastomer som ved astrocytomer grad II og III.

Undertyperne kæmpecelle glioblastom, gliosarcom og epitheloidt glioblastom er således betegnelse for histologiske varianter og ikke selvstændige diagnoser

#### *Oligodendrogliom*

##### WHO grad II

1. Oligodendrogliom, IDH-muteret og 1p/19q-codeleteret
2. Oligodendrogliom, NOS

##### WHO grad III

3. Anaplastisk oligodendrogliom, IDH-muteret og 1p/19q-codeleteret
4. Anaplastisk oligodendrogliom NOS
5. Oligoastrocytom, NOS
6. Anaplastisk oligoastrocytom, NOS

Oligodendrogliomer er defineret som diffuse infiltrerende gliomer med IDH1 eller IDH2 mutation og co-deletion - af kromosomarm 1p og 19q - forandringer der involverer hele kromosomarmen og sker på basis af en ubalanceret translokation t(1;19) (q10;p10). Hyppigheden af 1p/19q forandringerne er afhængig af tumorlokaliseringen, hyppigst i frontallapperne. I modsætning til astrocytære tumorer er kromosom 17p- og TP53-mutationer sjældne og forekommer ikke sammen med 1p/19q co-deletionen. Epigenetiske forandringer med MGMT-promotormetylering er hyppig i disse tumorer. Herudover findes hyppigt TERT promoter mutation.

Diagnosen oligoastrocytom WHO grad II /III benyttes kun til tumorer der morfologisk er opbygget af en blanding af såvel astrocytære som oligodendrogliale tumorceller og hvor molekylære analyser ikke har kunnet foretages eller har været inkonklusive.

*Andre astrocytære tumorer*

## WHO grad I

1. Pilocytisk astrocytom  
Pilomyxoidt astrocytom
2. Subependymalt kæmpecelle astrocytom

## WHO grad II

3. Pleomorft xanthoastrocytom

## WHO grad III

4. Anaplastisk pleomorft xanthoastrocytom

Pilocytisk astrocytom og varianten pilomyxoidt astrocytom er sammen med det subependymale kæmpecelle astrocytom og det pleomorfe xanthoastrocytom mere sjældne astrocytære tumorer med hyppigst forekomst hos børn – alle IDH negative.

Pilocytiske astrocytomer er oftest velafgrænsede, langsomt voksende tumorer genetisk karakteriseret ved mutation i gener kodende for proteiner involveret i MAPK pathway, hvor den hyppigste er en tandem duplikation af kromosom 7q34, involveret i BRAF genet, førende til det onkogene fusions gen mellem KIA1549- og BRAF. Forandringen findes i >70 % af tumorerne.

Subependymal kæmpecelle astrocytom (SEGA) er tæt relateret til Tuberøs sclerose syndromet, genetisk karakteriseret ved mutation i TSC1 genet på kromosom 9q eller TSC2 genet på kromosom 16p.

Pleomorft xanthoastrocytom er et lavgrads astrocytom, der i sjældne tilfælde ved øget mitotisk aktivitet (> 5 mitoser /10HPF) betegnes som anaplastisk. Genetisk er tumor karakteriseret ved BRAFv600E mutation. Endvidere findes ofte homozygot deletion af CDKN2A.

*Ependymom*

## WHO grad I

1. Subependymom
2. Myxopapillært ependymom

## WHO grad II

3. Ependymom  
Papillært ependymom  
Clear cell ependymom  
Tancytisk ependymoma

## WHO grad II eller III

4. Ependymom, RELA fusion-positiv

WHO grad III

## 5. Anaplastisk ependymom

Defineres som et velafgrænset gliom der kun sjældent invaderer det tilgrænsende CNS parenkym. Klassiske ependymomer er overvejende intrakranielt lokaliseret og har tre histopatologiske fænotyper, der klassificeres som ependymom varianter. Omvendt forekommer de myxopapillære ependymomer overvejende spinalt. Der eksisterer endnu ikke en entydig sammenhæng mellem grad og biologisk opførelse eller overlevelse, muligt på grund af disse tumors heterogenitet og vagt formulerede kriterier i graderingen.

Diagnostisk anvendes panel af IHC farvninger f.eks. GFAP, S100, EMA, Vimentin, Olig2 og CK. Endvidere bør L1CAM expression eller ekspresion af andre markører for aktiveret NFkappaB indgå i panelet ved supratentorielle ependymomer – for identifikation af ependymomer med C11orf95-RELA rearrangement.

Molekylærgenetiske forandringer i ependymomer er almindelige og der er ved nyere molekulære analyser - transkriptom og methylom analyser - fundet forandringer der varierer med den anatomiske lokalisation af tumor (41). Molekylært indgår endnu kun en enkelt analyse som del af den integrerede diagnose i det RELA fusion positive ependymom (se nedenfor).

Ependymom, RELA fusion-positiv: Et supratentorielt lokaliseret ependymom karakteriseret ved et RELA fusions-gen. Forandringen er hyppigst hos børn, kun ca. 30 % af disse ependymomer findes hos voksne.

Der gælder samme histopatologiske – og graderings kriterier for disse tumorer som for de øvrige ependymomer. Udtryk af L1CAM korrelerer med tilstedeværelsen af RELA fusion, men er ikke diagnostisk herfor da L1CAM også kan findes udtrykt i andre CNS tumorer.

C11orf95-RELA fusion er den hyppigste molekulære forandring i ependymomer og fusionen medfører onkogen aktivering af NFkappaB pathway. Påvisning af fusionsgenet peger mod dårligere prognose end for ependymomer uden fusionen.

### *Diagnosegrundlag*

Tumurvævet kan være i form af:

- A: Stereotaktiske biopsier
- B: Åbne biopsier
- C: Tumorsektater
- D: Ultralydsaspirat

Under operationen foretages der frysensnit - og evt. cytologisk undersøgelse af vævet farvet med hæmatoxylin-eosin og evt. van Gieson-Hansen-farvning.

Frysensnitundersøgelsen har tre formål:

- 1) at sikre at vævsprøven er repræsentativ

- 2) at give mulighed for en foreløbig diagnose, som vil være vejledende for det videre kirurgiske indgreb
- 3) at sikre at materialet er tilstrækkeligt, til at der kan stilles en endelig diagnose, så patienten kan få en relevant/optimal efterbehandling.

Vævet fra frysensnitsundersøgelsen bevares så vidt muligt nedfrosset. Alt fjernet væv fremsendes umiddelbart uden formalinfiksering til det neuropatologiske laboratorie, hvor dets mængde og udseende bedømmes. Hvis mængden tillader det, tages et vævsstykke fra til molekylærbiologisk undersøgelse. Vævet nedfryses og opbevares ved  $-80^{\circ}\text{C}$  (Biobank).

Ultralydsaspirat kan anvendes både til mikroskopisk diagnostik og molekylærbiologisk undersøgelse, men egentligt biopsimateriale må foretrækkes, hvis der findes tilstrækkeligt af dette materiale.

Det resterende væv fikseres i formalin i  $\frac{1}{2}$ -1 døgn og indstøbes herefter i paraffin. Før diagnostik udføres histologiske farvninger, immunhistokemiske undersøgelser (IHC), in situ hybridisering (ISH) og DNA eller RNA baserede molekylærgenetiske analyser.

Den diagnostiske proces følger WHO 2016 klassifikationen og integrerer histologisk type, grad og molekylære analyser.

På gliomer udføres rutinemæssigt immunhistokemisk undersøgelse for gliafibrillært surt protein (GFAP), ekspression af p53, Mib-1 / Ki-67, MAP-2, IDH1, Olig2 og ATRX. Hertil kommer i særlige tilfælde ved diffust midtlinje gliom undersøgelser for histon3 K27M mutation, samt BRAF ved IDH negative gliomer inklusiv epitheloide glioblastomer. Endvidere undersøges pilocytiske astrocytomer for KIA154-BRAF. Derudover er der andre antistoffer, som benyttes til supplerende karakteristik og klassificering af tumorerne, ligesom nye markører løbende bliver undersøgt. Rationalet bag dette er, at en række molekylære ændringer er karakteristiske for forskellige typer gliomer.

Fire molekylære markører er centrale for diagnostik og behandling af gliomer: IDH1/2 mutation, 1p/19q co-deletion, histon3 K27M mutation og O<sup>6</sup>-metylguanin DNA metyltransferase (MGMT) promotor metylering; jvf. Konsensus guidelines – Harlem møde (42-44). IDH-mutation, 1p/19q co-deletion og histon H3K27M mutation er integrerede i WHO 2016 klassifikationen, mens MGMT promotor metylerings status har prognostisk værdi og guider behandling med kemoterapi.

Det paraffinindstøbte væv opbevares og kan bruges ved senere undersøgelse, inkl. molekylærbiologiske undersøgelser. Herved sikres patienten:

- 1) At der er væv tilgængeligt ved recidiv af sygdom, eller hvis en ny og bedre behandling kræver fornyet analyse.
- 2) Vævet er en vigtig forskningsressource. Vævets art og egnethed vurderes igen af en patolog, når det anvendes i videnskabelige undersøgelser. I behandlingsprotokoller kombineres

patoanatomisk og klinisk forskning gennem det væv, som findes på patologifdelingene (Biobank), med de data, som findes i de kliniske databaser.

- 3) Der er stor interesse fra den bioteknologiske industri for væv. Uden humant væv kan der vanskeligt udvikles nye diagnostika eller terapeutika.

#### *Molekylære markører*

**IDH**-mutation er en tidlig genetisk forandring, som er associeret med forbedret overlevelse uafhængig af andre prognostiske faktorer og forekommer i såvel astrocytomer som oligodendrogliomer. Mutationer i det cytosol NADH-afhængige isocitrat dehydrogenase - IDH1 eller det mitokondrie NADPH – afhængige IDH2 forekommer i de fleste gliomer WHO grad-II og -III (60-80 %) (45) og sekundære glioblastomer (10 %). Diffuse gliomer/astrocytomer hos voksne som ikke har IDH mutation, optræder klinisk mere aggressivt, uafhængigt af deres WHO grad (46, 47).

IDH1 mutationer undersøges primært med IHC og hvis negativ, da med MLPA og ved PCR-mutations/sekventeringsanalyse, dog ikke hos ældre > 55 år med glioblastomer.

Uafhængig af andre prognostiske faktorer, så kan IDH1 mutation forudsige en signifikant øget overlevelse sammenlignet med IDH vildtype (48-50).

Et studie har med 400 gliom patienter vist, at hvis de var IDH1 muteret, så blev median overlevelse øget for henholdsvis gliomer grad II (151 mdr. versus 60 mdr.), grad III gliomer (81 mdr. versus 19 mdr.) og glioblastomer (27 mdr. versus 14 mdr.) (51).

Mutation af tumor suppressor genet **TP53** (lokaliseret på kromosom 17p13.1) er en tidlig og karakteristisk genetisk forandring i lavgrads astrocytomer (> 80 %).

**ATRX** (alfa-thalassemi/mental retardering syndrom X-bundet) er en ny markør for astrocytære tumorer og findes muteret i grad II og III astrocytomer (ca. 45 %) og sekundære glioblastomer.

ATRX koder for et essentielt kromatin-bindende protein, og mutation i genet formodes at inducere en abnorm telomer vedligeholdelses mekanisme – en alternativ forlængelse af telomererne.

ATRX mutation sammen med IDH1 mutation er forbundet med forbedret prognose.

De fleste IDH muterede astrocytomer har karakteristisk også ATRX og p53 mutationer

**Kromosom 1p/19q co-deletion** involverer hele kromosomarmen og sker på basis af en ubalanceret translokation t(1;19) (q10;p10) og kan undersøges ved fluorescens in situ hybridisering (FISH), MLPA, LOH-PCR eller sekventeringsanalyse. Hyppigheden af 1p/19q forandringerne er afhængig af tumorlokaliseringen, som er hyppigst i frontallapperne. 1p/19q co-deletion er sammen med IDH1 eller IDH2 mutation diagnostisk for



oligodendrogliomer. Epigenetiske forandringer med MGMT promoter metylering og TERT promoter mutation er hyppig.

Samtidig undersøgelse af 1p/19q co-deletion, IDH1, p53 og ATRX skulle bidrage til at blandingsgliomer - oligoastrocytomer - kan klassificeres som enten astrocytomer eller oligodendrogliomer (se ovenstående figur) (52-56).

Mutation i **histon3 gen** **K27M** i enten H3F3a eller HIST1H3B/C forekommer i midtlinje gliomer hos børn og yngre voksne. Prognosen er dårlig – de fleste dør inden for de første 2 år. Histon 3 K27M mutation kan detekteres immunhistokemisk eller ved DNA sekventering.

Epigenetiske forandringer med promoter metylering af DNA-repair genet **O<sup>6</sup>-MGMT** (metylguanin-metyltransferase) er forbundet med forbedret prognose ved at øge følsomheden for kemoterapi. MGMT-promotermetylering er hyppig i GBM (45-75 %) i henholdsvis IDH vild type og IDH muterede glioblastomer og i denne gruppe er der fundet øget overlevelse ved temozolomidbehandling. I en undergruppe på 200 patienter (57)relaterede man aktiviteten af enzymet, O-6- metylguanine-DNA-metyltransferase (MGMT) med det kliniske forløb og fandt at 2-års overlevelsen hos patienter med metyleret MGMT promoter var 46 % sammenlignet med en 2-års overlevelse på blot 13,8 % hos patienter med umetyleret MGMT promoter.

Den optimale undersøgelsesmetode for MGMT, samt cut-off værdier kan fortsat diskuteres. Kommercielt PCR kit er tilgængeligt (Qiagen), hvor MGMT promoterundersøgelse foretages med pyrosekventering(58-61). I en metaanalyse (74) (62), med inkludering af 11 studier omhandlende MGMT promoter metylering undersøgt med pyrosekventering i glioblastomer, fandt man, uafhængig af om cut-off værdier var 8-9 % eller 10 %, en længere PFS og OS hos promoter metylerede patienter end hos ikke promoter methylerede.

#### *Malign transformation*

Ved malign transformation finder multiple genetiske forandringer sted. De mest betydende er:

- 1) **TERT** promoter mutation (80 %)
- 2) Homozygot deletion af **CDKN2A/CDKN2B** (60 %)
- 3) Loss of heterozygosity (**LOH**) på **kromosom 10**, hvor phosphatase and tensin homologygenet (**PTEN**) er lokaliseret på 10q ( 10p- 50 %, 10q- 70 %)
- 4) **PTEN** mutation/deletion (40 %).
- 5) **EGFR**-forandringer – enten i form af mutation, rearrangement, splicing, eller amplification (40 %) og med varianten **EGFRvIII** muteret i 20-50 % af de EGFR-amplificerede glioblastomer (GBM)
- 6) **LOH 17p** med TP53 gen (25-30 %).

Det primære glioblastom er langt det hyppigste – ca. 90 %, og opstår uden forudgående kendt gliom og er karakteriseret ved fravær af IDH mutation, ligesom fravær af ATRX mutation. Diagnosen glioblastom, IDH

vildtype dvs. ikke muteret, benyttes for de glioblastomer hvor IDH mutation ikke er påvist. Hos patienter under 55 år anbefales hvis IHC for IDH er negativ at foretage IDH sekventeringsanalyse for IDH1 og IDH2.

Det sekundære glioblastom opstår ved dedifferentiering af et lavgrads astrocytom WHO grad II eller et anaplastisk astrocytom WHO grad III og er derfor karakteristisk med såvel TP53 mutation (65 %), som ATRX og IDH1 mutationer. Hverken PTEN-mutation, p53-mutation eller EGFR-forandringer er af prognostisk værdi.

Astrocytomer af både grad II og III uden IDH mutation er dårligt karakteriseret og er fundet at have forskellige genetiske forandringer og stor variation i prognose. De fleste er klinisk aggressive og opfører sig som glioblastomer (47). I et studie med DNA metyleringsprofil (850K) af disse tumorer blev der fundet en metyleringsprofil som glioblastomer – IDH vildtype, mens enkelte havde profil som pilocytisk astrocytom (54). The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy finder flere molekulære forandringer i grad II og III astrocytære gliomer; bl.a. er fundet H3 G34 mutation; men også EGFR amplifikation, tab af kromosom 10 (hele kromosom 10, 10p eller 10q), gain af kromosom 7 (hele kromosom 7, 7p eller 7q), TERT promoter mutation og homozygot deletion af CDKN2A/B. Dette er alle genetiske forandringer der var specifikke for aggressivt klinisk forløb af diffuse IDH vildtype astrocytære gliomer. Der blev fundet konsensus for nye kriterier for at identificere et IDH vildtype diffust astrocytært gliom, som på trods af histologisk udseende som WHO grad II eller III, ville have et aggressivt klinisk forløb i lighed med et glioblastom, IDH vild type. Det blev således konkluderet at astrocytomer grad II og III uden IDH mutation skal diagnosticeres som "diffuse astrocytomer, IDH vildtype, med molekulære træk som glioblastom, WHO grad IV" ved mindst én forekomst af nedenstående kriterier:

Kriterierne er:

1: **EGFR amplifikation (FISH)**

Eller

2: kombineret whole **kromosom 7 gain** og hel/ **whole kromosom 10 tab** (FISH)

Eller

3: **TERT promoter metylering** (sekventering)

High-throughput assays baseret på next generation sequencing (NGS) og Genome-wide DNA metylerings analyse (850K-metylering) kan muligvis i fremtiden erstatte mange af de undersøgelser af enkelte markører, der aktuelt udføres. Allerede nu omfatter f.eks. MLPA analysen 1p/19q co-deletionsanalyse, undersøgelse for IDH1 R132H og IDH2 R172K, EGFRvIII og KIAA-1579 BRAF fusionsundersøgelse. 850K metyleringsanalyse - hvor over 850.000 gener undersøges, foruden copy-number variation og mutationsprofiler - er allerede nu et vigtigt supplement til den diagnostiske analyse og forfiner diagnostikken sammen med de gliom-associerede molekulære biomarkører.

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger

## Onkologi

**Glioblastom, samt diffust astrocytært gliom, IDH-vild type med molekulære træk som glioblastom og diffust midtlinje gliom H3 K27M-muteret (WHO grad IV)**

#### Performance status 0-2:

**36. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (A).**

#### Performance status 0-2 og betydelig komorbiditet eller alder >70 år:

**37. Hos ældre patienter kan det overvejes at tilbyde postoperativ hypofraktioneret strålebehandling (34Gy/10F eller 40Gy/15F), konkomitant temozolomid og efterfølgende vurderes med henblik på seks serier temozolomid (A).**

**38. Metyleret MGMT kan behandles med temozolomid alene (A).**

**39. Umetyleret MGMT kan behandles med hypofraktioneret strålebehandling (A).**

#### Performance status 3-4:

**40. Tilbydes palliativ behandling (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

#### *Adjuverende strålebehandling*

Data for adjuverende strålebehandling er undersøgt i flere prospektive randomiserede studier fra 1970'erne, hvor der ses at strålebehandling forbedrer lokalkontrollen og overlevelsen. Retrospektive studier fra 1980'erne har vist, at 80-90 % af glioblastom recidiverne kommer i i 2 cm afstand fra kaviteten, derfor gives der fokal strålebehandling, så bivirkningerne nedsættes. Patientens performance status er et væsentligt kriterie for udvælgelse til onkologisk behandling (se bilag 5).

Adjuverende strålebehandling mod tumorkaviteten samt mikroskopiske tumorceller er ikke kurativ, men forbedrer lokalkontrollen og overlevelsen efter kirurgi sammenlignet med kirurgi eller kemoterapi givet alene. Cochrane review konkluderer, at adjuverende strålebehandling bedre overlevelsen med en hazard ratio på 2 (95% confidence interval (CI) 1.58 to 2.55;  $P < 0.00001$ ) (63)(1a)

Strålebehandling mod hele hjernen er forbundet med betydelig toksicitet. I to studier (64, 65) [1b] har man undersøgt effekten ved strålebehandling af hele hjernen sammenlignet med fokal strålebehandling mod tumorområdet, og der var ingen forskel i overlevelsen ved brug af de forskellige strålevolumina. For at begrænse bivirkningerne tilstræber man derfor at begrænse strålebehandlingen til tumorområdet.

Der er ved ekstern konform fraktioneret strålebehandling påvist en dosisrespons med øget overlevelse, når man øger dosis op til 60 Gy. Derimod er der ikke påvist forbedret overlevelse ved at øge dosis ud over de 60 Gy. Hyperfraktionering, brakyterapi eller radiosensitizerer har ikke kunnet forbedre overlevelsen og har ingen plads ved standard strålebehandling af højgradsgliomer (63)[1a].

#### *Konkomitant og adjuverende kemostråleterapi*

Behandling af patienter med glioblastom i performance status 0-2 er undersøgt i to fase III randomiserede studier og har vist forbedret overlevelse ved at give postoperativ konkomitant kemo-strålebehandling efterfulgt af 6 serie temozolomid (66, 67)[1b].

EORTC 26062 har gennemført et prospektivt randomiseret studie (66, 67) [1b] med 573 glioblastom patienter, der var i performancestatus 0-2 (alder < 65 år). Der blev behandlet med strålebehandling 60 Gy over 30 behandlinger konkomitant med temozolomid 75 mg/m<sup>2</sup>, der efter fire uger blev fulgt op af seks måneders behandling med adjuverende temozolomid 150-200 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 og gentagelse hver fjerde uge til i alt seks serier. Der var en 2-års overlevelse i den kombinationsbehandlede gruppe på 26 % sammenlignet med 10 % i kontrolgruppen, der kun fik strålebehandling. I den opdaterede analyse kunne man vise, at konkomitant behandling gav langtidsoverlevelse for væsentligt flere patienter påvist med en 5-års overlevelse på 10 % vs. 2 %. Studiet viste endvidere, at der var en stor, klinisk relevant forskel i tid til progression hos gruppen, der havde fået kombinationsbehandling sammenlignet med kontrolgruppen. Dette er væsentligt, idet progression af tumor i hjernen ofte medfører intraktable symptomer inklusive personlighedsændringer, der nedsætter patientens livskvalitet. Noget tilsvarende er rapporteret i et lille, randomiseret fase II studie med 110 patienter (68) [1b], hvor der blev påvist en 2-årsoverlevelse på 14,2 % hos patienter, der var behandlet med konkomitant og adjuverende temozolomid, hvorimod ingen levede efter to år i den gruppe, der fik postoperativ strålebehandling alene.

Resultaterne af et fase III randomiseret studie viser at tillæg af tumor treating fields (TTP) til adjuverende temozolomid kan forlænge overlevelsen med 4.9 måneder (69)[1b] Patienterne er blevet selekteret pga. randomisering først efter afsluttet strålebehandling med konkomittant temozolomid. Selektionsbias gør fortolkningen og implementeringen af resultater vanskelig.(70, 71) [1a].

Et randomiseret fase II studie med 140 patienter med glioblastoma MGMT methyleret, hvor halvdelen fik tillagt lomustine sammen med temozolomid viste en øgning af median OS fra 31 måneder i standardarmen med

temozolomid til 48 måneder i lomustine-temozolomid armen. Men studiet var lille og hæmatologisk toksicitet var meget hyppigere i lomustine-temozolomid armen, hvilket resulterede i, at flere patienter ikke kunne gennemføre de 6 adjuverende serier (72) [1b].

Et konsensus fra cIMPACT-NOW(*the Consortium to inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy*) konkluderer, at grad II og grad III astrocytomer IDH vildtype og som enten har TERT mutation, -7/+10 kromosom eller EGFR amplifikation har samme molekulære træk som glioblastom og dårlig prognose svarende til WHO grad IV, disse bør tilbydes strålebehandling(60Gy) konkomitant temozolomid og 6 serie adjuverende temozolomid. (47) [1a]

#### Rationale:

Med baggrund i ovenstående litteraturgennemgang bør der tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy konkomitant temozolomid efterfulgt af 6 serie adjuverende temozolomid, da man har set en forbedret PFS og OS sammenlignet med strålebehandling alene. Vurderingen af den enkelte patient, komorbiditet, performance status og prognose er vigtig før opstart af ovennævnte behandling.

#### *Patienter over 70 år og strålebehandling*

Formålet med metaanalysen (73) [1a] af 12 RCT med 1818 patienter var at finde den optimale (mest effektive og mindst toksiske) behandling for ældre patienter (over 65-70 år) med nydiagnosticeret GBM. De undersøgte effekten af hypofraktioneret strålebehandling, hvor 60 Gy over 30 behandlinger er sammenlignet med henholdsvis 34 Gy over 10 behandlinger, 40 Gy over 15 behandlinger og 35 Gy over 10 behandlinger. I andre studier har man undersøgt gennemførligheden af hypofraktionerede regimer fra 30 Gy over 6 fraktioner til 42 Gy over 14 fraktioner. Hypofraktionering kan således være en alternativ mulighed hos patienter med kort forventet restlevetid. Prognostiske faktorer for denne udvælgelse er især høj alder og ringe performancestatus (74) [1b]. Ved hypofraktioneret strålebehandling til ældre er der også effekt af konkomitant kemoterapi. Dette er vist i et studie, som randomiserede ældre (>65 år) patienter til strålebehandling med 40 Gy/15 fraktioner versus samme strålebehandling samt konkomitant og adjuverende temozolomid i 12 måneder (75) [1b].

#### *MGMT markør*

I en undergruppe på 200 patienter (57) [2a] relaterede man aktiviteten af enzymet, O-6- methylguanin-DNA-metyltransferase (MGMT) med det kliniske forløb. MGMT fjerner alkylgrupper fra O-6-alkylguanin, og dermed nedsættes aktiviteten af alkylende stoffer. Man fandt, at 2-års overlevelsen hos patienter med metyleret MGMT var 46 % sammenlignet med en 2-års overlevelse på blot 13,8 % hos patienter med umetyleret MGMT.

MGMT-måling skal ikke bruges til at stille diagnosen, men MGMT kan være en hjælp til at forudsige prognosen samt prædikere effekten af behandling med temozolomid. Især hos ældre over 70 år kan MGMT være en hjælp til vurdering af behandlingsvalg. Dette er f.eks. vist i NOA-08 studiet, hvor patienter med MGMT metylering behandlet med temozolomid havde længere overlevelse 8.5 mdr. versus 4.8 mdr. ved strålebehandling (61, 76) [1b]. Hvorimod ældre med umetyleret MGMT har bedre effekt af strålebehandling end temozolomid alene (76, 77) [1b].

Tre studier har ligeledes vist, at en dosis øgning- og/eller flere behandlinger med temozolomid ikke giver bedre overlevelse eller tid til progression (78-80) [1b].

#### *Patienter med performance 3-4*

Patienter med performance status 3-4 og hvor der kun er taget biopsi er palliativ behandling ofte den optimale løsning. Steroid behandling til at nedsætte det tumorale ødem samt anti-epileptisk behandling kan være gode palliative tiltag, så patientens livskvalitet kan bedres (81) [5].

#### Rationale

På baggrund af ovenstående litteratur gennemgang bør patienter over 70 år med glioblastom, som er i god performance status (0-2) og uden betydelig komorbiditet, tilbydes hypofraktioneret strålebehandling og konkomitant temozolomid, da er en bedre behandling end enten temozolomid eller strålebehandling alene. *Dog bør MGMT status overvejes, da patienter over 70 år med methyleret MGMT kan tilbydes temozolomid med forbedret overlevelse*

#### **Anaplastisk astrocytom, IDH muteret (WHO grad III):**

- 41. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 12 serie adjuverende Temozolomid (A).**

#### **Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype (WHO grad III):**

- 42. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 60 Gy over 30-33 fraktioner konkomitant temozolomid og efterfølgende seks serier temozolomid (A).**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Den postoperative strålebehandling af patienter med anaplastisk astrocytomer er baseret på studier, hvor der også er indgået patienter med glioblastom.

EORTC fase III (CATNON) undersøgelsen inkluderede 745 patienter med anaplastisk gliom uden 1p19q co-deletion, men både med IDHmut eller IDHvildtype. De blev randomiseret til fire grupper: strålebehandling alene, eller strålebehandling med konkomitant temozolomid, eller strålebehandling sammen med 12 serier adjuverende temozolomid, eller strålebehandling med både konkomitant og 12 serier adjuverende temozolomid (82) [1b]. En interimsanalyse har foreløbig vist, at de to grupper med adjuverende temozolomid har opnået forbedret progressionsfri overlevelse og samlet total overlevelse, hvor 5-års overlevelsen blev forbedret fra 44 % til 56 %. Senere opfølgning på studiet i 2019 viste, at konkomitant temozolomid ikke forbedrer OS signifikant, 5-års OS var 53% versus 50% for de patienter, som ikke havde fået konkomitant temozolomid (83) [1b].

NOA-04 studiet (84) [1b], hvor der indgik 318 patienter (både med oligo- og astrocytomer), blev de randomiseret til adjuverende strålebehandling versus adjuverende kemoterapi med enten PCV (procarbazin,

lomustin (CCNU), vincristin) eller temozolomid. Studiet viste, at behandlingerne var lige effektive både med hensyn til progression fri overlevelse samt total overlevelse. Patienterne fik mere hæmatologisk toxicitet grad III og IV, flere neuropatier samt transaminasestigninger ved PCV behandling i forhold til temozolomid.

#### *IDH vildtype versus mutant*

Et retrospektivt studie med 400 gliom patienter viste, at IDH1 mutation versus IDH1 vildtype øgede den median overlevelse for henholdsvis grad II gliomer (151 mdr. versus 60 mdr.), grad III gliomer (81 mdr. versus 19 mdr.) og glioblastomer (27 mdr. versus 14 mdr.) (51) [2c].

Et retrospektivt studie viser, at patienter med tumorer der er IDH-vildtype, samt MGMT metyleret har effekt at kemoterapi med temozolomid (85) [2b].

### Rationale

Konklusionen ud fra ovenstående data på patienter med WHO grad III astrocytomer IDHmut er, at de bør behandles med strålebehandling og 12 serie adjuverende temozolomid, da det forbedrer PFS og OS signifikant i forhold til strålebehandling alene. Derimod patienter med IDH vildtype, hvilket tolkes som havende samme molekylære træk som glioblastom behandles med strålebehandling konkomittant temozolomid og 6 serie adjuverende temozolomid.

### **Anaplastisk oligodendrogliom, 1p19q co-deleteret og IDH muteret (WHO grad III):**

**43. Bør tilbydes postoperativ strålebehandling 59,4 Gy over 33 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vincristin) (A).**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Et cochrane review fra 2014 (86) [1a] konkluderer ud fra to randomiserede fase III undersøgelser, udført af EORTC og RTOG, at der er forlænget overlevelse for patienter, der fik kemoterapi med procarbazin, lomustin og vincristin (PCV-regime) ved deres primære strålebehandling (87, 88) [1b]. Effekten af kemoterapi var ens uafhængig af, om det blev givet før eller efter strålebehandling.

EORTC26951 studiet, hvori der indgik 368 patienter, undersøgte effekten af seks serier adjuverende PCV givet umiddelbart efter den primære strålebehandling (99) [1b].

RTOG9402 studiet, hvori der indgik 289 patienter, undersøgte effekten af fire serier neoadjuverende PCV givet umiddelbart før den primære strålebehandling (101) [1b]. Begge studier viste signifikant øget progressionsfri overlevelse; men ikke forlænget total overlevelse sammenlignet med strålebehandling alene i den første opgørelse (89, 90) [1b]. Ved anden opgørelse med en betydelig længere opfølgning periode har begge disse studier (87, 88) [1b] påvist en betydelig forlænget total overlevelse ved at supplere strålebehandlingen med kemoterapi med PCV-regimet. Disse studier viste at effekten var størst i den undergruppe, der havde co-deletion af 1p19q. Yderligere analyser (91) [2b] viste, at effekten er størst i den undergruppe, der ligeledes har muteret IDH (fortrinsvis positive for IDH1).

NOA-04 (84) [1b] er et randomiseret og sekventielt studie, som også blev vurderet i cochrane reviewet. NOA-04 undersøgte strålebehandling versus temozolomid versus PCV. Resultaterne viste, at kemoterapi alene ikke er overlegen i forhold til stråleterapi alene hverken i forhold til PFS eller OS. Ved anden opgørelse med længere opfølgning blev der påvist, at en subgruppe af patienter med IDH-muteret og 1p/19q co-deleteret anaplastiske oligodendrogliomer havde længere PFS og OS.

En svaghed ved alle tre studier er, at patienterne blev randomiseret uden kendskab til biomarkører såsom IDH, MGMT og 1p/19q-codeletion. Først efter resultaterne på PFS og OS var opgjort, blev der lavet supplerende undersøgelser på biomarkører. Dette har resulteret i yderligere to studier CODEL (anaplastiske oligodendrogliomer 1p/19q-deleteret) og CATNON (anaplastisk astrocytomer), hvor patienterne blev opdelt efter histologi og biomarkører.

CODEL (92) [1b] er et prospektivt randomiseret fase III studie for patienter diagnosticeret med 1p/19q-codeleteret anaplastiske oligodendrogliomer, som undersøgte effekten af strålebehandling versus strålebehandling konkomittant og adjuverende temozolomid versus temozolomid alene. Der blev i alt randomiseret 36 patienter med 12 i hver arm, idet langtidsresultaterne fra EORTC og RTOG kom frem undervejs og viste en betydeligere længere PFS og OS med strålebehandling og PCV. Studie-designet blev derfor ændret til strålebehandling og PCV versus strålebehandling og temozolomid.

Det er også vigtigt at se på, hvilke konsekvenser strålebehandling og kemoterapi har på de patienter, som bliver langtidsoverlevende; hvordan klarer de sig kognitivt og hvordan er deres livskvalitet. Et systemisk review (93) [1a] har set på kognitive funktion samt livskvalitet efter strålebehandling versus ingen strålebehandling, eller forskellige typer af strålebehandling for gliom patienter (undtaget GBM) minimum 2 år efter diagnosen. Strålebehandling kan muligvis forværre den kognitive funktion hos langtidsoverlevende, men graden er forværring er uklar. Der er også uklarhed, hvorvidt kemoterapien giver kognitive langtidsbivirkninger.

## Rationale

Med baggrund i ovenstående litteraturgennemgang anbefales, at patienter med anaplastisk oligodendrogliom 1p/19q-codeleteret tilbydes strålebehandling og PCV, da det resulterer i betydeligere længere PFS og OS. Om PCV gives før eller efter strålebehandling er underordnet. Patienternes kognitive funktion samt livskvalitet kan forværres efter strålebehandling, men graden af forværringen er uklar.

## **Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), makroradikalt opereret eller ikke makroradikalt opereret uden symptomer:**

### **44. Anbefales observation (B).**



## **Astrocytomer og oligodendrogliomer (WHO grad II), resttumor med symptomer eller progredierende inoperabel tumor eller vurderet højrisiko for progression:**

### **45. Tilbydes postoperativ strålebehandling 50,4 Gy over 28 fraktioner efterfulgt af 6 serier PCV (lomustin, procarbazin, vinkristin) (A).**

#### Litteratur og evidensgennemgang

##### *Strålebehandling*

Strålebehandling til lav-grads gliomer er gennemgået i et cochrane review (94) [1a]. Konklusionen er, at postoperativ strålebehandling øger den progression frie overlevelse for de patienter, som ikke er makroradikal opereret. Hvorimod de patienter, som er makroradikal opereret, kan observeres uden efterbehandling.

Rationalet for strålebehandling er blevet undersøgt i flere studier, hvor man har påvist, at der er indikation for denne behandling (95-97) [1b]. Den progressionsfrie periode var længere hos patienter, der gennemgik såvel operation som strålebehandling, end hos patienter, der udelukkende fik kirurgisk behandling, men overlevelsen var den samme i begge grupper. Mange patienter i den ikke-strålebehandlede gruppe fik strålebehandling ved senere progression efter den primære kirurgiske behandling. Frekvensen af malign transformation er ens ved de to behandlingsstrategier, og det er fortsat uafklaret, om livskvaliteten påvirkes af behandlingerne. Forudsat at patienten har stabil sygdom, og der kan gennemføres en sikker opfølgning, anbefales det derfor at vente med strålebehandling indtil progression.

På basis af ovennævnte data har EORTC forsøgt at konstruere en prognostisk profil med mulighed for at identificere lavrisiko- og højrisikopatienter. Alder over 40 år, neurologiske deficit primært, astrocytær histologi, største tumordiameter over 6 cm og tumor, der krydser midtlinjen, var uafhængige prognostiske faktorer, der var associeret med dårlig overlevelse (98, 99) [2b]. Højrisikopatienter bør i særlig grad kontrolleres med henblik på evt. strålebehandling ved recidiv.

Stråledosis er undersøgt i to randomiserede studier ved sammenligning af standarddosis(45 Gy) og høj stråledosis(60 Gy) (100, 101) [1b]. Disse studier viste, at forskellig stråledosis ikke havde nogen effekt på den samlede overlevelse eller progressionsfrie overlevelse. Højere stråledosis var associeret med mere udtalt strålnekrose og neurotoksisitet end standarddosis (102) [1a].

I de randomiserede studier er der opnået sygdomskontrol med brug af stråledoser imellem 45 og 54 Gy. Det anbefales, at strålebehandling gennemføres som konform behandling med 50,4 Gy over 28 gange med fem ugentlige behandlinger. For patienter, der har høj alder og ringe performancestatus, kan hypofraktioneret konform strålebehandling overvejes; f.eks med 34 Gy over 10 fraktioner.

Et review fra cochrane library (93) [1a] har vurderet langtids bivirkning i form af neurokognitive (hukommelse, koncentration, kommunikation og tænkehastigheden) skade ved strålebehandling med eller uden kemoterapi. Konklusion er, at evidensen for neurokognitive skade på langsigt er usikker, også når der gives kemoterapi adjuverende. Dog pointeres det, at der muligvis er en øget risiko for neurokognitiv skade ved strålebehandling, men det kan også skyldes progression af tumor.

### *Adjuverende kemoterapi*

Metaanalyse fra EANO/SNO (102) [1a] konkluderer, at strålebehandling og efterfølgende kemoterapi med PCV øger både den progressionsfrie overlevelse og samlet overlevelse.

RTOG har i et randomiseret fase III studie (103) [1b] vist at strålebehandling med tillæg af adjuverende kemoterapi med PCV-regime kan forlænge sygdomskontrol og samlet overlevelse væsentligt. Således blev 5-års overlevelse forlænget fra 64 % til 73 %; og 10-års overlevelse forlænget fra 41 % til 62 %.

Foreløbig opgørelse af et randomiseret fase III studie i EORTC regi (104) [1b], tyder ikke på at kemoterapi alene med temozolomid kan give bedre sygdomskontrol end strålebehandling hos patienter med højrisiko lavgradsgliom.

Et review fra 2020 ((105) [1a] har vurderet effekten af strålebehandling med enten adjuverende TZM eller PCV. Konklusionen er, at patienter med IDH muteret gliom og god PS, er OS bedre med strålebehandling og PCV versus strålebehandling og TZM. Dog kan TZM anvendes, hvis der vurderes, at PCV er for toksisk.

### Rationale

Det anbefales derfor, at patienter, som er diagnosticeret med lavgradsgliom, henvises til postoperativ strålebehandling, såfremt de har resttumor, som medfører symptomer, der ikke kan håndteres medicinsk, eller hvis de har progredierende ikke-operabel tumor. Typen af strålebehandling, proton vs foton vurderes i den onkologiske afdeling.

Dog kan der gives kemoterapi PCV eller TZM alene for at undgå stråle-induceret kognitive skader, men foreløbige data tyder på, at man går på kompromis med OS. Derfor bør der gives strålebehandling og adjuverende PCV for patienter med IDH muteret gliom.

### **Progression af højgrads gliomer:**

#### **46. Patienten bør vurderes mht. re-operation (B).**

#### **47. Patienten bør vurderes til behandling med temozolomid, lomustin eller bevacizumab evt. i kombination med irinotecan (B).**

##### Litteratur og evidensgennemgang

Alkylerende kemoterapi med lomustin eller reinduktion af temozolomid er undersøgt i 2 studier, som viser at begge behandlinger er lige effektive. 6 måneder progressions fri overlevelser er ca. 15-25 % for lomustine og lignede er fundet med temozolomid (71, 106) [1b].

EORTC 26101 fase III studiet med kombinationen af lomustin og bevacizumab giver forlænget progressionsfri overlevelse, men øger ikke den samlede overlevelse sammenlignet med enkeltstof lomustin. Mange patienter i gruppen, der primært fik enkeltstof lomustin, fik dog bevacizumab ved progression. Hertil har behandlingen med bevacizumab responsrater på omkring 30 % (107) [1b]. Tilsvarende er set i to randomiseret fase 2 studier med bevacizumab og irinotecan versus bevacizumab (108, 109) [1b]. Cochran review af bevacizumab viser også, at der er begrænset effekt på overlevelse; men signifikant forlænget progressionsfri overlevelse. Samtidig medfører bevacizumab symptom kontrol samt giver en steroid besparende effekt(110, 111) [1b].

Tumorprogression kan være korreleret til svær neurologisk skade, hvorfor tumorkontrol er væsentlig for patientens livskvalitet. Det initiale respons på behandling med bevacizumab er desuden korreleret til samlet overlevelse (112) [2a]. Derfor kan behandling med bevacizumab planlægges til 8 ugers behandling (to serier), og herefter kun fortsættes til de patienter, der har respons (evalueret med RANO respons) og dermed klinisk merværdi umiddelbart og forventeligt på langt sigt.

##### Rationale

Patienter med progression af højgrads gliomer bør vurderes med henblik på behandling med temozolomid, lomustine eller bevacizumab evt. i kombination med irinotecan, da tumorkontrol er væsentlig for patientens livskvalitet. Behandling med bevacizumab bør planlægges til 8 uger behandling og kun fortsættes til patienter som har klinisk respons.

#### **Progression af lavgrads gliomer:**

**48. Patienten bør vurderes mhp operation (B).**

**49. Patienten bør vurderes mhp onkologisk behandling (B).**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Der er påvist effekt af behandling med temozolomid ved oligodendrogliomer, der progredierer efter PCV-regime (113) [1c]. Ved behandling med temozolomid hos patienter med lav-grads gliomer kan der opnås god sygdomskontrol og kontrol af epilepsi hos 50 % af patienterne (114-117) [1c].

Et randomiseret fase II studie (118) [1c] med bevacizumab versus bevacizumab og temodal til progression eller tilbagefald af gliom grad II og III uden 1p/19q co-deletion viste ikke signifikant forskel på OS eller PFS.

#### Rationale

Konklusionen er at der bør overvejes behandling med PCV eller temozolomid ved progression hos patienter med gliom grad II og III.

#### **Ependymom (WHO grad I-II), makroradikalt opereret:**

**50. Anbefales observation (D).**

#### **Ependymom (WHO grad I-II), ikke makroradikalt opereret:**

**51. MR-skanning af kraniospinalaksen skal foreligge og hvis denne skanning er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebrospinalvæskeundersøgelse for tumorceller (C).**

**52. Re-operation af resttumor bør overvejes hvis første operation ikke har været tilfredsstillende (C).**

**53. Anbefales postoperativ strålebehandling 54-59,4 Gy over 30-33 behandlinger (C).**

#### **Anaplastisk ependymom (WHO grad III) uden spinal metastasering:**

**54. Anbefales postoperativ strålebehandling 54-59,4 Gy over 33 behandlinger (B).**

#### **Anaplastisk ependymom (WHO grad III) med spinal metastasering:**

**55. Anbefales postoperativ strålebehandling med 36 Gy over 20 behandlinger mod hele kraniospinalaksen, der suppleres op til 50,4 Gy over 28 behandlinger mod spinale metastaser og 59,4 Gy over 33 behandlinger mod det cerebrale tumorområde (B).**

**Anaplastisk ependymom recidiv:**

**56. Kan tilbydes kemoterapi behandling (D).**

**57. Kan i sjældne tilfælde tilbydes rebestråling ved langt sygdomsfrit interval (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Ependymomer er sjældne, og der findes ingen klinisk kontrollerede, randomiserede undersøgelser, hvorfor det er vanskeligt at give retningslinjer for optimal ikke-kirurgisk behandling. Et retrospektivt studie af WHO grad II ependymom i voksne har vist at 5 og 10 års overlevelsen er 86 % og 81 % uden strålebehandling. De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelsen var performance status, makroradikal fjernelse af tumor og tumorlokaliseringen (119) [2b].

Ependymomer inddeles i to grupper, lavgrads-ependymomer (WHO grad I+II) og anaplastiske ependymomer (WHO grad III). Ependymomer kan spredes via cerebrospinalvæsken, og især de anaplastiske tumorer har spredningspotentiale til neuroaksen. Derfor er det afgørende med supplerende diagnostik, inden der tages endelig beslutning om efterbehandling (120, 121) [2a]. Den supplerende diagnostik bør som minimum være i form af MR-skanning af neuroaksen, og hvis denne skanning er negativ for tumor-seeding, bør der udføres cerebrospinalvæskeundersøgelse for tumorceller (120) [2a].

### Strålebehandling

Postoperativ strålebehandling for ependymom grad III er undersøgt i et prospektivt og to retrospektive studier som konkluderer at postoperativ strålebehandling øger overlevelsen (138-140) [2b].

Et prospektivt studie med 48 patienter, hvor alle blev opereret med efterfølgende strålebehandling var 10 års overlevelsen 47 % og relaps-free overlevelse 42 %. Studiet viste en god lokal kontrol og lille risiko for spinal seeding (122) [2b]. Yderligere to små retrospektive studier (123, 124) [2b] viser, at postoperativ strålebehandling skal gives til ependymom grad III samt ependymom grad II som ikke er makroradikal opereret, hvorved 5- og 10-års overlevelsen øges henholdsvis til 71 % og 55 %.

Den postoperative strålebehandling ved ependymom grad II, som er makroradikal opereret er omdiskuteret. To retrospektive studier (119, 125) [2b], hvor ependymomer grad II blev inkluderet viste ingen effekt af postoperativ strålebehandling på progression fri overlevelse eller total overlevelse.

Dog viste en subgruppe analyse i et det ene studie, at ependymomer grad II, hvor der ikke var makroradikal operation og som modtog postoperativ strålebehandling havde bedre progression fri overlevelse og total overlevelse (135) [3c].

### *Rebestråling ved recidiv*

De fleste er lokale, men ca. 10 % er spinale. Ved lokalrecidiver er førstevalg reoperation. Rebestråling enten i form af normofraktioneret, hypofraktioneret, stereotaktisk eller proton behandling har vist respons. To retrospektive studier (126, 127) [2b] med henholdsvis 38 og 18 pædiatriske patienter med recidiv af ependymom, blev genbestrålet med 54 Gy. Tre-års overlevelsen var 81 %, dog med øget neurokognitiv toksicitet. Rebestråling med protoner er forsøgt i et lille studie på 20 patienter. Der blev givet en median dosis på 50,4 GyRBE. 3 års overlevelsen var 78 % og progression fri overlevelse var 28 % (128)[2b].

### *Kemoterapi*

I de tilfælde, hvor patienten tidligere har fået strålebehandling, kan der gives kemoterapi. Flere kemoterapeutika er aktive enten givet som enkeltstof eller i kombination. Responsraten er dog meget moderat (10-20 %), og der eksisterer ikke prospektive, randomiserede studier. Det kan overvejes at give en kombination af carboplatin, etoposid og vincristin, som giver rimelige, klinisk relevante responsrater.

Temozolomid kan også være en mulighed, dog er de flest studier rapporteret som case-reports. Et enkelt retrospektivt studie med 18 patienter med recidiv af ependymom grad II og III, hvor patienterne tidligere var behandlet med operation og strålebehandling, blev behandlet med temozolomid. Studiet viste progressionsfri overlevelse på 9 mdr. og samlet overlevelse på 30 mdr (129) [3b].

### RATIONALE:

Med baggrund i ovennævnet litteraturgennemgang bør patienter med ependymom grad II, ikke makroradikal opereret og anaplastisk ependymom grad III tilbydes postoperativ strålebehandling, da der ses en betydelig signifikans på 5-og 10-års overlevelse.

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til SNO/EANO retningslinjen 2020, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger

## Steroid behandling

58. **Patienter bør behandles med højdosis steroid ved kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist masseffekt (A).**
59. **Steroidbehandling bør ikke gives profylaktisk under strålebehandling, men kan gives ved symptomer på forhøjet intrakranielt tryk og ved steroidresponsiv neurologisk deficit (C).**
60. **Ved hypofraktioneret strålebehandling kan der gives kortvarig profylaktisk steroidbehandling (C).**
61. **Steroid kan have en funktion som symptomatisk behandling i det palliative forløb. Epilepsi eller let hovedpine, som kan behandles sufficient med hhv. antiepileptika eller håndkøbsanalgetika, bør ikke i sig selv behandles med steroid (D).**
62. **Der bør screenes for risikofaktorer (osteoporose, diabetes mellitus, gastrit/ulcus) og der bør handles i forhold til disse efter de gældende nationale retningslinjer (C).**
63. **Steroidbehandling aftrappes så hurtigt som muligt til lavest mulig vedligeholdelsesdosis evt. seponering for at undgå bivirkninger (A).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Steroidbehandling med glukokortikoider (GK) reducerer hjerneødem, der er forårsaget af tumorer, hvilket har været veldokumenteret siden slutningen 1950'erne (130-132)[4, 2b].

Princippet for al behandling med GK er at opnå og vedligeholde en tilfredsstillende klinisk effekt ved brug af den lavest mulige dosis i den kortest mulige tid. Der skal stiles mod at anvende et steroid med minimal mineralokortikoid effekt af hensyn til bivirkningsprofilen.

Steroidbehandling bør anvendes fra diagnostetidspunktet og nedtrapning vil ofte kunne påbegyndes umiddelbart postoperativt. En del patienter vil have behov for fortsat steroidbehandling, evt. med forbigående øgning af dosis, under et strålebehandlingsforløb.

Ved progression af tumor, hvorved ødemdannelse på ny kan forårsage fokale neurologiske udfald og/eller symptomer på forhøjet intrakranielt tryk, er genoptag af steroidbehandling eller øgning af eksisterende dosis ofte nødvendig.

Den kliniske effekt af steroidbehandling er mest udtalt over for symptomer på forhøjet intrakranielt tryk i form af hovedpine, kvalme, opkastninger eller bevidsthedssvækkelse, men der observeres også effekt på fokale

udfald såfremt disse er forårsaget af peritumoralt ødem. Effekten er størst overfor nylig opståede symptomer i forhold til symptomer, som har været til stede i længere tid (133, 134)[2b].

Patienter, som ikke oplever fokal neurologisk bedring efter GK-behandling, har oftest tumorer, som vokser ind i elokvente områder med funktionel destruktion til følge, og ikke reversible symptomer forårsaget af hjerneødem.

Epilepsi og hovedpine skal først og fremmest behandles med relevant medicin mod de respektive symptomer og ikke per automatik med steroid eller øgning af steroiddosis hos en patient, som allerede er i steroidbehandling. Forværring af hovedpine eller øget frekvens af epileptiske anfald skal føre til overvejelser om baggrunden herfor, inklusiv overvejelser om re-scanning mhp afklaring af eventuel forværring af peritumoralt ødem der ville kunne foranledige berettiget og midlertidig øgning af steroidbehandling eller genoptag af en allerede seponeret behandling.

#### *Valg af præparat og dosis*

Der foreligger ingen dokumentation for, at man bør foretrække et GK-præparat frem for et andet, hvad angår klinisk neurologisk effekt. Den mineralokortikoide effekt bør undgås, hvorfor netop dexamethason eller prednisolon almindeligvis foretrækkes (134-138)[2a].

I en ældre, randomiseret undersøgelse med patienter med hjernemetastaser påviste man, at behandling med 4 mg dexamethason (svarende til ca. 25 mg prednisolon) var ligeså effektivt som 16 mg dexamethason (svarende til ca. 100 mg prednisolon) (139)[2a]. Ikke desto mindre har der i Danmark været tradition for at give den høje dosis. Der anvendes initialt doser på 75(-125) mg methylprednisolon (100-150 mg prednisolon) eller ækvivalente doser af andre præparater. I et omfattende review fra 2019 fandt Jessurun et al ikke evidens for anbefaling af dosis, behandlingsvarighed og aftrappingsregime ud over hvad der må anses for expert opinion (140)[5].

I anbefalinger fra Congress of Neurological Surgeons finder ikke evidens for mere detaljerede anbefalinger end lavest mulig dosis i kortest mulig tid, dog under hensyn til individuelle patientforhold (141)[3].

Efter operationen kan dosis ofte reduceres, eller behandlingen helt aftrappes.

Der er pågående studier om steroidbesparende farmaka til anvendelse ved peritumoralt hjerneødem. Disse præparater inkluderer bl.a. bevacizumab (Avastin) (142, 143)[4] Der foreligger endnu ingen konklusioner eller evidensbaserede anbefalinger vedrørende non-steroide farmaka med dette behandlingsmål.

#### *Aftrapping af steroidbehandling*

Steroidbehandling bør aftrappes så snart og så hurtigt som muligt, og man bør stile mod enten seponering eller den lavest mulige vedligeholdelsesdosis. GK's virkning på hjerneødem aftager efter få måneders behandling, formentlig pga. nedregulering af GK-receptoren. Langtidsbivirkningerne er betydende og der er høj evidens for, at vedvarende behandling kan have negativ indflydelse på overlevelsen hos gliompatienter (144, 145)[2b].



Ved større tumorrest og/eller ødem tilstræber man, for at undgå en hurtig klinisk forværring, langsommere aftrapning, eventuelt med dosisreduktion på 25 % pr. uge eller 5-10 mg prednisolon hver fjerde dag eller ugentligt.

Hvis en patient i aftrapningsforløbet får tiltagende hovedpine, synsforstyrrelser, meget forlængede søvnperioder etc., bør prednisolon-dosis øges til det niveau, hvor patienten sidst var uden de pågældende symptomer.

Aftrapning kan medføre tre hovedtyper af symptomer:

1. Forværring af i forvejen bestående neurologiske udfald.
2. Pseudoreumatisme med artralgi og myalgi. Kræver meget langsom nedtrapning.
3. Binyrebarkinsufficiens. Viser sig ved træthed, hudpigmentering, væggtab, hovedpine og evt. feber. Akut binyrebarkinsufficiens er en potentiel livstruende tilstand, som kan udvikles i løbet af timer til dage og er præget af kvalme, opkastninger, hypotension, hypoglykæmi og evt. kollaps. Akut binyrebarkinsufficiens behandles intravenøst med kortisoldrop og dette er en endokrinologisk specialitopgave.

Aftrapningen bør altid foretages individuelt tilpasset under tæt klinisk observation for forværring i tilstanden. Efter ekstensiv tumorresektion og hos patienter med begrænset hjerneødem bør steroidbehandlingen aftrappes mest muligt inden for 2-3 uger med dosisreduktion på 50 % hver fjerde dag til ophør eller lavest mulige vedligeholdelsesdosis. Der er sparsom evidens for entydige retningslinjer for, hvorledes aftrapningen bør finde sted og hvor hurtigt (135, 137, 142, 146)[3].

Planen for aftrapning og eventuel vedligeholdelsesdosis skal anføres i journalen og i epikrisen.

Patienter, som udskrives til hjemmet, skal instrueres mundtligt og skriftligt i aftrapningsplanen.

Såfremt patienten overflyttes til anden afdeling eller udskrives til postoperativ strålebehandling, bør det forinden overvejes, om behandlingen skal seponeres eller blot justeres inden påbegyndelse af strålebehandlingen.

#### *Bivirkninger ved steroidbehandling og håndtering af disse*

Bivirkninger er afhængige af dosis og varighed af behandlingen og er efter kort tids GK-behandling (1-3 uger) beskedne, men kan dog efter længere tids behandling være alvorlige.

Der foreligger ikke evidens for, at dosisstørrelse og varighed af behandlingen er korreleret til risiko for udvikling af binyrebarkinsufficiens (147)[3a].

#### Endokrine bivirkninger

Der induceres ofte hyperglykæmi evt. diabetes mellitus (DM), eller en bestående DM kan destabiliseres og blive vanskelig at behandle. Sådanne tilfælde bør overvejes konfereret med endokrinolog, og nødvendigheden

af glukokortikoidbehandlingen genovervejes. Der anbefales rutinemåling af blod-glukose i den første tid efter behandlingsstart. Cushing syndrom kan ses ved længere tids behandling.

#### Gastrointestinale bivirkninger

GK-behandling kan forårsage gastritis eller ulcus duodeni/ventriculi.

I Danmark er der tradition for rutinemæssigt at påbegynde konkomitant behandling med et PPI -præparat hos patienter i højdosis GK behandling, uagtet den forventede behandlings varighed.

Der er få studier på området men en vis konsensus om det rimelige i at overveje at supplere med PPI/H2 blokkere (148-150)[4].

Dette gælder specielt ved samtidig behandling med NSAID eller hos særlige risikopatienter. Et større review fra 2017 er der ikke fundet absolut indikation for syrepumpehæmmende behandling (151)[3a].

#### Muskuloskeletale bivirkninger

Muskelatrofi er en ikke sjælden bivirkning, der er afhængig af dosis og behandlingsvarighed (142, 152)[2b].

Signifikant reduceret QoL og reduceret fysioterapeutisk trænbarehed er beskrevet hos cancerpatienter med myopatiske bivirkninger til længere tids steroidbehandling. Også advers effekt på respirationsmuskulaturen er beskrevet (152-155)[4].

#### Osteoporose

En alvorlig langtidsbivirkning ved steroidbehandling er osteoporose med deraf følgende risiko for frakturer (156)[2a]. Ved længerevarende steroidbehandling bør man overveje forebyggende behandling. Af samme grund er der også for at imødegå denne bivirkning tradition i Danmark for at påbegynde tilskud af kalk og D-vitamin hos patienter der sættes i højdosis GK behandling.

De anbefalede stoffer er D3-vitamin + calcium, jf. Lægemiddelkataloget. Hvis patienten udsættes for fysiologisk stress (infektion, operation), kan det være nødvendigt forbigående at øge dosis, specielt hos patienter, der er i lavdosisbehandling. Bisfosfonater anvendes ikke rutinemæssigt ved kortvarig højdosisbehandling (157)[2a].

#### Psykiske bivirkninger

Steroid-induceret opstemthed og søvnbesvær ses ofte, og i enkelte tilfælde kan det udvikle sig til egentlige psykoser. Evidensen på området er sparsom. Behandling med stemningsstabiliserende lægemidler eller antipsykotika har vist at kunne have effekt når seponering eller aftrapning enten ikke er mulig eller ikke ændrer den psykiske tilstand (158, 159)[3b].

#### Infektionstendens

Som hos andre immundepleterede patienter kan opportunistiske infektioner ses. Der er ikke evidens for at anbefale rutinemæssig screening eller at give profylaktisk behandling for at imødegå denne bivirkning; men dette kan overvejes hos udvalgte risikopatienter hvor langtidsbehandling med GK anses for nødvendig (160)[1b].

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Patienter bør behandles med højdosis steroid ved kliniske symptomer eller hvor billeddiagnostik har vist udbredt masseeffekt. Steroidbehandlingen bør gives i lavest mulig dosis i kortest mulig tid. Adjuverende behandling under henvisning til det anvendte præparats bivirkningsprofil, dosis og behandlingsvarighed samt individuelle patientforhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Epilepsi

64. **Hel eller delvis antiepileptisk effekt kan opnås ved neurokirurgisk behandling med reduktion af tumorbyrde (A).**
65. **Der bør ikke gives profylaktisk antiepileptisk behandling (A).**
66. **Der bør startes behandling med antiepileptika efter første anfald (A).**
67. **Ved stigende anfaldsfrekvens eller ændring af anfaldssemiologi skal tumorprogression mistænkes og der bør yderligere udredes (A).**
68. **Valg af præparat bør baseres på præparatets forventede effekt og bivirkningsprofil hos den enkelte patient. Mulig interaktion med samtidig kemoterapi og anden behandling bør indgå i overvejelserne om præparatvalg (A).**
69. **Den antiepileptiske behandling bør varetages af neurologisk speciallæge i samarbejde med neurokirurg og onkolog (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Omkring 4 % af alle tilfælde af epilepsi skyldes hjernetumorer mens epilepsi optræder hos 30 - 85 % af patienterne med gliomer. Incidensen og sværhedsgraden af epilepsien samt anfaldssemiologien afhænger både af gliomets lokalisation og af tumors histologiske karakteristika. Generelt er lavgradsgliomer mere epileptogene end højgradsgliomer. Incidensen ved lavgradsgliomer er 60-75 % og ved højgradsgliomer noget lavere (161, 162). Tumorer med IDH-mutation er fundet associeret med højere anfaldsincidens (162)[2a].

Epileptogene gliomer har direkte eller indirekte kortikal involvering og er lokaliseret supratentorielt (163-169)[2b]. Omkring 30-50 % af gliompatienterne debuterer med et epileptisk anfald og hyppigst ved lavgradsgliomerne (163, 168, 170-173)[2a]. Forklaringen på hvorfor lavgradsgliomer er mere epileptogene end

højgradsgliomer antages at være, at lavgradsgliomerne vokser langsommere og derfor over længere tid udvikler epileptogene forandringer i synapser og receptorer i og omkring tumor, mens højgradsgliomer udvikler sig for hurtigt til at kunne nå at udvikle disse forandringer. Epilepsi ved højgradsgliomerne antages i stedet at være forårsaget af tryk, ødem, inflammation eller nekrose i det kortikale peritumorale væv, hvilket understøttes af at epilepsi ved lavgradsgliomerne ofte og i hvert fald i længere tid er det eneste symptom, mens højgradsgliomerne i reglen er ledsaget af andre og mere dominerende neurologiske symptomer (165, 167, 168, 174-178)[2b].

Den gliomrelaterede epilepsi klassificeres som strukturel (lokalisationsrelateret) epilepsi, der klinisk manifesterer sig som fokale anfald med eller uden bevidsthedspåvirkning og med eller uden sekundær generalisering. Status epilepticus optræder relativt sjældent, men kan dog, som ved andre epilepsier betinget af stærkt irritative fokale cerbrale processer, ses både som debutsymptom og senere i forløbet.

Prognosen for anfaldsfrihed postoperativt beror på massen af efterladt tumorvæv, tumors histologiske karakteristika, tumors lokalisation, patientalder på operationstidspunktet, varigheden af den gliomrelaterede epilepsi og anfaldstype (178, 179)[2b].

Der er manglende fyldestgørende viden om, hvorfor nogle patienter responderer på antiepileptisk behandling, mens andre har anfaldsgennembrud til trods for relevant behandling (163, 175, 180-182)[2b].

Hos mellem en tredjedel og en fjerdedel af alle patienter med gliomrelateret epilepsi er epilepsien medicinsk behandlingsrefraktær. Epilepsien hos patienter med lavgradsgliomer præoperativt er fundet at være medicinsk behandlingsrefraktær hos 50 % og postoperativt hos 30-35 %, mens epilepsien ved højgradsgliomer fandtes at være medicinsk behandlingsrefraktær præoperativt hos 4 % og postoperativt hos 2-15 % (163)[4].

Ændringer i anfaldssemiologi eller forringet anfaldskontrol kan være udtryk for tumorprogression, hvorfor fremskyndet kontrolskanning vil være påkrævet(163, 183)[2b].

### *Behandling*

Tidlig makroradikal fjernelse af tumor efterfulgt af onkologisk behandling bedrer prognosen for anfaldsfrihed.

Strukturel (lokalisationsrelateret) epilepsi på baggrund af cerebralt gliom er ofte medicinsk intraktabel.

Behandling med antiepileptika er indiceret hos alle patienter med hjernetumorer, som har haft et epileptisk anfald og startes efter det 1. anfald, da risikoen for fornyede anfald er stor. Behandling med antiepileptika hos patienter, som ikke har haft anfald er derimod ikke anbefalet (172).

Efter makroradikal fjernelse af tumor og ved fortsat behandlingsresistent epilepsi overvejes mulighed for epilepsikirurgi (37, 184, 185)[2a].

Valg af antiepileptika afhænger af effekt og præparatets bivirkningsprofil, patientens komorbiditet og medicininteraktioner (186-188)[2a].

Enzyminducerende antiepileptika, der påvirker cytokrom p450 komplekset (Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Fenobarbital og Primidon) bør undgås da virkningen af en række kemoterapeutika og glukokortikosteroider kan nedsættes og en eventuel knoglemarvspåvirkning kan potenseres (170, 189, 190)[2a].

Forsigtighed i præparatvalg skal udvises ved langvarig og højdosis behandling af patienter med nyreinsufficiens og leverinsufficiens.

Levetiracetam er et hyppigt anvendt 1.valgs antiepileptikum, også ved hjernetumorrelateret epilepsi men kan være mindre velegnet til patienter med psykiatriske symptomer eller disposition herfor, enten i form af kendt comorbiditet eller ud fra gliomets topografiske beliggenhed.

I en metaanalyse er der fundet indikation på, at behandling med valproat ved højgradsgliomer er forbundet med forlænget overlevelse (191)[2a]. Ved brug af valproat skal der udvises opmærksomhed, da præparatet potentielt kan have knoglemarvstoksisk effekt og medføre encephalopatiske bivirkninger.

Enkelte studier har vist effekt på anfaldsfrekvensen og overall survival ved antiepileptisk behandling med Lacosamid, men evidensen på området er sparsom (192)[4].

Et norsk registerstudie med 1263 GBM patienter kunne ikke påvise forskel i overall survival ved sammenligning af patienter i behandling med Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin, Levetiracetam, Phenytoin, Oxcarbazepin (193)[2b].

Status epilepticus (SE) behandles som SE ved andre epilepsiformer under hensyn til ovenstående anbefalinger om i muligt omfang at undgå enzyminducerende præparater.

Ved epilepsi forårsaget af lavgradsgliom og hvor konventionel antiepileptisk behandling ikke er tilstrækkelig er der evidens for, at anvendelse af Temozolomid kan medføre nær eller komplet anfaldsfrihed (194, 195). Behandling med Temozolomid hos denne patientgruppe er dog ikke vist at forhindre tumorprogression hos patienter med dårlig histopatologisk prognose (196)[3b].

Perampanel, Briviracetam og Lacosamid er i mindre in-vitro studier vist at have anti-neoplastisk effekt men en eventuel lignende effekt in vivo er ikke belyst (197, 198)[4].

#### *Seponering af antiepileptika*

Seponering af antiepileptika kan overvejes ved lavgradsgliomer efter 3-5 års anfaldsfrihed, men risikoen for anfaldsrecidiv er betydelig (177)[2b]. Der er ikke evidens for entydig anbefaling af anfaldsfri behandlingsvarighed ved lavgradsgliom.

Seponering af antiepileptika hos patienter med epilepsi f højgradsgliomer er sjældent relevant. Vedvarende behandling ved højgradsgliomer i terminalfasen er i reglen indiceret og antiepileptika som kan administreres i sonde, intravenøst eller rektalt kan derfor være at foretrække. Både Levetiracetam, Valproat og Lacosamid har disse egenskaber. Lacosamid og Levetiracetam er endvidere kasuistisk beskrevet at kunne administreres subkutan og kan derfor have plads i det palliative forløb tillige (199, 200)[4].

#### *Kørekort*

Ved epilepsi bør der løbende tages faglig stilling til evnen til at føre motorkøretøj; jvf. Styrelsen for Patientsikkerheds gældende retningslinje for kørekort.

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Neurorehabilitering

70. **Vurdering af rehabiliteringsbehov bør påbegyndes præoperativt hos patienter med gliom (C).**
71. **Alle patienter, som udskrives til hjemmet fra specialafdeling med fysiske eller kognitive deficits bør vurderes tværfagligt inden udskrivelse med henblik på behov for videre genoptræning (C).**
72. **Der bør løbende sikres behovsvurdering og justering af genoptræningsplaner ved ændringer i tilstanden (C).**
73. **Alle patienter med gliom bør tilknyttes specialambulatorium på lokal neurologisk afdeling med henblik på forankring af forløb og rehabiliteringsindsats (C).**
74. **Både patienter og pårørende bør inddrages i den videre plan for rehabiliteringsindsatsen (C).**
75. **Der bør tidligt i forløbet etableres et tværfagligt samarbejde med specialambulatorium, egen læge, hjerneskadekoordinator, den kommunale hjemmepleje, fysioterapi og ergoterapi for at sikre et sammenhængende hjerneskaderehabiliteringsforløb (B).**

### Litteratur og evidensgennemgang

#### *Rehabilitering af patienter med gliom*

Patienter med kræft i hjernen og følger efter operation for dette har ofte funktionsevnededsættelser, som omfatter såvel motorisk, sensorisk, sproglig og kognitiv funktionsevne som problemområder af psykisk, social og eksistentiel karakter.

Rehabiliteringsindsatsen bør derfor inkludere alle rehabiliteringsaspekter og specifikt rettes mod motorisk funktion (gang, arm- og håndfunktion), mentale funktioner (sprog, hukommelse, opmærksomhed, overordnede kognitive funktioner, følelsesfunktioner, adfærd og perception), kropsfunktioner (dysfagi, blære-tarmfunktioner, udholdenhed og cirkulation), sansefunktioner (syn, hørelse, lugt, smag, berørings- og stillingssans,

smerter samt vestibulære funktioner) og daglige aktiviteter og deltagelse (egenomsorg, daglig livsførelse, mobilitet, evne til at føre motorkøretøj, kommunikation, læring og anvendelse af viden, uddannelse, erhvervsmæssig beskæftigelse, sociale relationer samt fritidsliv).

Formålet med rehabilitering af patienter med intrakranielt gliom er, at opnå og vedligeholde bedst mulig funktionsevne med henblik på at øge patientens livskvalitet, uafhængighed og selvbestemmelse. Det er vigtigt at påbegynde indsatsen så tidligt i forløbet som muligt. Der skal derfor foreligge en initial individuel og tværfaglig vurdering, som gentages i behandlingsforløbet efter behov ved ændring i funktionsniveau eller oplevelse af symptomer. Vurderingerne danner grundlag for, hvilke indsatser der bør iværksættes og efterfølgende fastlægges i en tværfaglig plan for den enkelte patient.

#### *Tværfaglig teamindsats*

Patienter med gliom profiterer af en specialiseret, tværfaglig neurorehabiliteringsindsats i samme grad som patienter med traumatisk hjerneskade eller apopleksi (201-205)[3b]. Den aktuelle evidens for rehabiliteringsindsatsen er lav til moderat. Rehabiliteringsindsatsen baseres derfor foreløbig på et samlet skøn over patientens præmorbid funktionsniveau, funktionsniveauet postoperativt, langtidsprognosen og familiens ressourcer, behov, præferencer og forståelse for sygdommen (204-207)[5]. Den specialiserede neurorehabilitering varetages af et tværfagligt team, der som regel involverer læger, sygeplejersker, fysioterapeuter, ergoterapeuter, talepædagog, neuropsykolog, socialrådgiver og psykolog (204, 205, 208, 209)[NA]. Indsatsen bør organiseres i et tæt koordineret interdisciplinært samarbejde med inkludering af relevante faggrupper på relevante tidspunkter (209). Rehabiliteringsbehovet hos patienter med gliom vil, i kraft af sygdommens maligne og kroniske natur, erfaringsmæssigt ændre sig over tid.

Rehabiliteringsindsatsen bør starte tidligt i forløbet (210, 211)[3b]. Den initiale vurdering og planlægning af den specialiserede genoptræning bør foregå i umiddelbar forlængelse af den primære diagnostik og operation. Allerede præoperativt kan det forventede behov for rehabilitering vurderes hos en del patienter og en foreløbig plan for den postoperative indsats drøftes med patienten og de pårørende.

Patienter bør umiddelbart efter operationen have vurderet eller revurderet deres rehabiliteringsbehov, både under indlæggelse og efter udskrivelse.

Ved udskrivelsen udarbejdes der en genoptræningsplan, der indeholder beskrivelse af patientens habituelle og aktuelle funktionsevne, inklusive mentale og sproglige funktionsområder, til at danne grundlag for kommunens videre planlægning af rehabiliteringsindsatsen.

Under den videre ambulante behandling og opfølgning skal kontinuerlig revurdering foregå i takt med at sygdommen progredierer.

Det er en tværfaglig neurologisk specialopgave at varetage vurdering og justering af genoptræningsplaner.

Overordnet set bør alt lægefagligt personale, der er i kontakt med gliompatienter udvise opmærksomhed på ændringer i patientens helbredsmæssige tilstand og samlede situation, der måtte nødvendiggøre justering af rehabiliteringsindsatsen.

For at sikre det tværsektorielle samarbejde inddrages patientens egen læge, hjerneskadekoordinator i patientens hjemkommune, den kommunale fysioterapi og ergoterapi samt den kommunale hjemmepleje i udskrivningsforløbet. Rehabiliteringsindsatsen bør planlægges og prioriteres i samarbejde og forståelse med patienten og de pårørende (212).

### *Fysisk træning*

Kun få studier har undersøgt den funktionelle genoptræning indenfor neuro-onkologien. Alle patienter med behov for fysisk genoptræning bør have udarbejdet genoptræningsplan (til kommunalt eller specialiseret tilbud, afhængig af sværhedsgraden af funktionsevnedesættelsen). Desuden informeres patienter om vigtigheden af at opretholde bedst mulige funktionsniveau ved selvtræning og egenomsorg (213, 214)[5].

### *Kognitiv træning*

Kognitiv dysfunktion har stor negativ betydning for patientens livskvalitet, og der er påvist positiv effekt af målrettet kognitiv rehabilitering over for kognitive gener og mental træthed (215-220)[1b].

Vurdering af kognitiv dysfunktion er derfor vigtig. Kognitiv dysfunktion kan skyldes selve tumoren, men også være relateret til symptomatisk epilepsi, smerter og behandlingen herfor, psykologiske krisereaktioner såvel som følger af den onkologiske behandling. Vurdering af det fortløbende kognitive rehabiliteringsbehov er hos alle gliompatienter aktuelt post-operativt men hos patienter hvor tumor involverer elokvente områder eller frontotemporalregioner og hvor der planlægges vågen kirurgi med mapping er præoperativt vurdering af stor vigtighed (221)[5]. I to mindre studier med hhv 38 og 58 patienter fandtes der effekt af målrettet kognitiv rehabilitering af gliompatienter (222, 223)[3b]. Et større review studie (224)[2a] fandt det vanskelig at vurdere entydig og komparativ effekt af kognitiv rehabilitering mellem studier men konkluderede at patienter både med gliom men også andre typer af hjernetumorer havde gavn af kognitiv rehabilitering og at både patienter og pårørende oplevede stor gavn af et formelt kognitivt rehabiliteringstilbud.

### *Psykosocial støtte*

Betydende depression forekommer hos ca. hver tredje gliompatient (10%-50%), især hos patienter med invaliderende fysiske handikap (224-228)[4]. Der er hyppigt tale om et symptomkompleks bestående af egentlige depressive symptomer, kognitive og affektive forstyrrelser som direkte følge af tumoren, hjernekirurgi og strålebehandling, bivirkninger af steroidbehandlingen og eventuelle antiepileptika samt krisereaktion udløst af erkendelsen af den meget alvorlige somatiske sygdom. Depression er hos patienter med gliom vist at forringe både livskvalitet og overlevelse (228, 229)[2a].

Der vil i rehabiliteringsfasen derfor ofte være behov for psykologisk bistand til patienten og de pårørende til støtte og rådgivning i relation til den dystre prognose, de varige fysiske og mentale funktionstab og ikke mindst personlighedsændringerne. Behandling med antidepressiva kan blive nødvendig men kan sjældent stå alene i den samlede behandling og behovet for medicinsk behandling af depression hos denne patientgruppe bør bero på tæt monitorering (230)[5].

Antidepressivas indflydelse på tumorbiologi og på effekten af Temozolamid og dermed potentielt på prognosen er aktuelt mangelfuldt belyst (229, 231, 232)[4].



Det er velkendt, at antidepressiva kan nedsætte krampetærsklen, hvilket kræver opmærksomhed ved opstart af behandling hos gliompatienter med epileptogene tumores.

Oftentimes er de sociale konsekvenser af sygdommen dramatiske og patienterne kan opleve stigmatisering (206, 233)[4]. Der bør derfor tidligt i forløbet etableres kontakt til en socialrådgiver med henblik på støtte og rådgivning i forbindelse med ændret tilknytning til arbejdsmarkedet, sygemelding, pensionsansøgning, ansøgning om udbetaling af privat sygeforsikring, spørgsmål vedrørende forsikring i forbindelse med kritisk sygdom, boligændringer og eventuelt boligskifte.

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Neuropalliation

- 76. Den pallierende indsats bør forløbe integreret med rehabiliteringsindsatsen (D).**
- 77. Patient og pårørende bør informeres om forventelige progredierende symptomer i terminalfasen, også ud fra tumors beliggenhed i hjernen (D).**
- 78. Somatiske følgesymptomer og psykosociale problemstillinger bør adresseres og håndteres (B).**
- 79. Der bør være et kontinuerligt højt informationsniveau til patient og pårørende og denne information bør rettidigt involvere samtale om end-of-life-overvejelser og ønsker (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Det anbefales, at der samtidig med tidligt indsættende neuro-rehabilitering informeres, støttes og rådgives i forhold til de begrænsninger, som de kognitive og fysiske forstyrrelser måtte medføre. Information om de lokale muligheder for palliative tiltag bør forelægges patienter med højgradsgliom og deres pårørende tidligt i forløbet (234)[5].

Palliation har til formål at lindre patientens symptomer og de problemer af både fysisk, psykisk, social og eksistentiel art, der for både patienten og de pårørende er forbundet med livstruende sygdom, med henblik på

at fremme livskvaliteten igennem hele patientforløbet. Den palliative indsats ved malignt gliom bør således ved behov indsættes tidligt i sygdomsforløbet og integreres med rehabiliteringsindsatsen (235-237)[5]. Indsatsen koncentrerer sig i den tidlige fase om de fysiske tab og et oftest uopretteligt tab af erhvervsevne og social status i forhold til familie, venner og tidligere arbejdskolleger.

Patienter med cerebrale gliomer adskiller sig fra andre patientgrupper, også i den palliative fase, ved at disse patienter udover at have en terminal cancersygdom også udviser progredierende neurologiske udfaldssymptomer.

Tumorens anatomiske lokalisation spiller en afgørende rolle for typen og omfanget af neurologisk skade. Den af patient og pårørende oplevede livskvalitet synes at være afhængig af tumorlokalisationen. Tumorlokalisation i højre hemisfære synes at medføre ringere livskvalitet end tumorlokalisation i venstre hemisfære (238)[4].

Forhøjet intrakranielt tryk samt følger efter strålebehandling mod hjernen kan medføre encephalopatiske symptomer og omfanget af kognitive sequelae fra behandlingen alene kan være betydelige.

Patienter med afasi vil udover de typiske palliative indsatsområder, der også findes hos patienter med andre cancertyper, have særlige behov og medføre særlige udfordringer for plejepersonale/pårørende, også i den terminale fase. De kommunikative problemer udfordrer optimal varetagelse af psykosociale/åndelige problemstillinger.

Den specifikke palliative indsats i forbindelse med kræft i hjernen målrettes de varierende grader af kognitive forstyrrelser, personlighedsforstyrrelser, den patologiske træthed og det kontinuum, der forekommer, fra normale reaktioner som tristhed over tilpasnings- og belastningsreaktioner til depression, terminalt delir og varierende grader af panikangst. Optimeret symptombehandling og højt informationsniveau samt imødekommenhed af patient og pårørende ønske om, hvor og hvordan den afsluttende palliative fase skal foregå, er af stor betydning for den oplevede kvalitet af patientforløbet (194)[4].

### *Hospice*

Over de seneste år er der kommet øget bevågenhed på gliom patienters behov for hospiceophold. Dette har ikke altid været tilfældet, da mange gliompatienter ikke opfylder de klassiske krav for hospicebehandling: Smerter behøver ikke være udtalte og angst samt åndelige kriser kan være vanskelige at håndtere hos patienter med fremskredne neurologiske deficit som afasi og/eller kognitive forstyrrelser. Både hospiceophold og udkørende palliative teams fra hospice og palliative hospitalsafdelinger kan inddrages hos terminale gliompatienter. Optimeret symptombehandling og højt informationsniveau samt imødekommenhed af patient og pårørendes ønske om, hvor og hvordan den afsluttende palliative fase skal foregå er af stor betydning for den oplevede kvalitet af patientforløbet. Her bør mulighederne for hospice indgå i informationen.

### *Smerter*

Hovedpine er et hyppigt symptom i den palliative fase af et gliomforløb. Hovedpinen er ofte betinget af ødem og deraf forhøjet intrakranielt tryk. Der er evidens for at cerebralt ødem kan forsøges behandlet i den palliative fase med steroid (139, 142)[3] og såfremt hovedpine ikke er forårsaget af øget ICP anbefales opioder. Ved manglende effekt kan bevazimumab forsøges (142)[4].

### *Epilepsi*

Anbefalinger for antiepileptisk behandling ved maligne gliomer er særskilt omtalt i Epilepsi-kapitel.

Op mod 90 % af patienter med cerebrale gliomer får epileptiske anfald på et tidspunkt i deres sygdomsforløb. Trods fravær af epilepsi i de tidlige faser oplever flere patienter anfald som sygdommen skrider frem. Epilepsi kan i sig selv være meget angstprovokerende, især når anfaldskontrollen ofte bliver mere vanskelig i terminalfasen. Den palliative indsats over for den behandlingsrefraktære epilepsi udgøres først og fremmest af information, rådgivning og undervisning af patienter og de pårørende ledsaget af hyppig kontrol og optimering af den medikamentelle behandling på en neurologisk afdeling.

Er der opnået rimelig anfaldskontrol på et eller flere AED tidligere i forløbet bør det tilstræbes at fortsætte med dette præparat livslangt. Vanskeligheder med oral administration af lægemidler i terminalfasen gør at præparater der udover peroral dosering også kan administreres iv, sc eller rektalt ofte må foretrækkes (valproat, levetiracetam, lacosamid).

Supplerende behandling i terminalfasen, både fast anfaldsforbyggende og akut anfaldsbrydende kan ske i form af benzodiazepiner, hvoraf der er bedst evidens for anvendelsen af diazepam (sc/iv/im, rect) og Midazolam (sc/iv/nasalt/gingivalt) (194, 239, 240)[5].

### *Venøs tromboemboli (VTE)*

Også hos patienter med malignt gliom er risikoen for VTE forøget som det fysiske funktionsniveau aftager og patienten bliver bundet til kørestol/seng i længere perioder. Ligeledes har selve cancersygdommen indflydelse på funktionen af koagulationssystemet med mulig øget tendens til tromboemboliske følger. Studier har indikeret op til 40% risiko for venøs tromboemboli hos gliom patienter (241, 242)[2b] og risikoen for VTE er hos gliompatienter generelt højere end ved mange andre cancertyper (243)[4].

I overvejelserne om opstart af profylaktisk behandling med Heparin-præparater skal risikoen for intrakraniell blødning i tumor tages i betragtning. Der er høj evidens for ICH hos gliompatienter i profylaktisk behandling mod VTE og profylaktisk behandling er ikke anbefalet (256)[4].

Profylaktisk behandling med Heparin hos oppegående patienter kan på det foreliggende evidensniveau ikke anbefales. Manifest VTE behandles i henhold til gældende nationale retningslinjer herfor, under hensyntagen til nævnte øgede blødningsrisiko i tumor (243, 244)[5].

### *Træthed/Fatigue*

Hurtig træthet og en træthed, som ikke kan afhjælpes med søvn/hvile, også kaldet fatigue er et dominerende symptom hos en stor del af patienterne med hjernekræft og et af de mest betydende symptomer i forhold til patienternes oplevelse af forringet livskvalitet (206, 245-248)[4]. Der er ikke evidens for, at denne fatigue kan afhjælpes medikamentelt (249, 250)[NA].

### *Depression*

Forekomsten af depression er velkendt i terminalfasen hos cancerpatienter uanset tumortype og -lokalisering. Hos gliompatienter er der øget forekomst af affektive symptomer, der er delvist afhængig af tumors lokalisering i hjernen. Dette gælder især for tumorer beliggende i frontallapperne og tumorer involverende det limbiske system.

Ved klinisk depressive patienter med malignt gliom i terminalfasen er der evidens grad B for effekt af non-farmakologiske interventioner (251)[2a]. Der er dog grund til at antage, at antidepressiva i SSRI eller TCA gruppen kan have effekt som farmakologisk behandling (252)[4].

### *Delir*

Risikoen for delir i terminalfasen er øget hos patienter med intrakranielle gliomer sammenholdt med andre cancertyper. Dette skyldes tumors direkte virkning på højere cerebrale funktioner men også følger efter strålebehandling og bivirkninger til steroidbehandling.

Såfremt en delirøs tilstand ikke kan brydes ved non-farmakologisk intervention (ved bl.a. døgnrytmeregulering og medicinsanering i det omfang dette er muligt) hvilket er anbefalet (253)[3b] kan farmakologisk behandling med Haloperidol eller Olanzapin forsøges (254)[1b]. Disse antipsykotika må anses for ligeværdige hvad angår effekt(255)[2b].

Anvendelse af Benzodiazepiner har tillige en plads i delirbehandlingen, idet der samtidig opnås såvel en anxiolytisk som antiepileptisk effekt herved.

### *Kognitive forstyrrelser*

Forstyrrelser i kognition spiller sammen med hurtig udtrætning og depression en afgørende rolle for oplevelsen af dårlig livskvalitet i terminalfasen. Der er ikke nogen guldstandard for, hvordan symptomerne afhjælpes. Dog er der ikke fundet evidens for at medikamentel behandling har effekt og dette kan derfor ikke anbefales (269). Der er imidlertid næppe tvivl om, at tidlig tværfaglig indsats og samtidig støtte og rådgivning til patient og pårørende er afgørende.

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Kørekort

### For gruppe 2-kategorierne gælder:

80. Ved højgradsgliomer gives varigt kørselsforbud (D).
81. Ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling med antiepileptika er opnået (D).

### For gruppe 1-kategorierne gælder:

82. Ved gliomsygdøm gives 12 måneders kørselsforbud ved tumorrelateret nydiagnosticeret epilepsi, hvoraf minimum de seneste seks måneder skal være med anfaldsforebyggende behandling. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetthed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D).
83. Der gives seks måneders kørselsforbud ved recidiv af anfald. Før kørselsforbuddet kan ophæves, skal der foreligge fornyet vurdering af patientens føreregnetthed for at vurdere, om der er tilkommet betydende fysiske og kognitive symptomer (D).
84. Påbud om kørselsforbud skal journalføres (D).
85. Initial og kontinuerlig vurdering af føreregnetthed i forhold til motoriske og kognitive symptomer og eventuel epileptisk anfaldssygdøm (D).
86. Ved behov og mindste tvivl anbefales supplerende neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest (D).
87. Hvis det vurderes, at patienten ikke er indstillet på at overholde det lægelige kørselsforbud, informeres patienten om, og der søges indhentet samtykke forud for, at der foretages anmeldelse til Styrelsen for patientsikkerhed (D).

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne baseres på gældende dansk lovgivning (1-5)[NA]. Anbefalingerne er således fortolkning af lovtækst i et klinisk perspektiv, og evidensgraderes derfor ud fra ekspertvurdering som grad D.

Flere studier baseret på spørgeskemaundersøgelser blandt læger med behandlingsansvar eller berøring med hjernetumorpatienter viser udbredt mangel på ensrettethed i anbefalingerne af føreregnetthed hos denne patientgruppe (256-259)[NA].

Patienter med intrakranielle gliomer har ofte både kognitive og fysiske symptomer. En stor andel af patienterne lider også af epilepsi på baggrund af tumor, og dette kan i sig selv yderligere forværre de kognitive symptomer udover at epilepsien er en åbenlys selvstændig risikofaktor ved færdsel i trafikken.

Disse, ofte både blivende og i de fleste tilfælde progredierende symptomer gør, at voksne gliompatienters egnethed til at føre motorkøretøj skal vurderes løbende. Dansk sundhedslov vurderes dækkende på området. Retningslinjerne for føreregnetthed ved epilepsi er klare. Ved motoriske og/eller kognitive symptomer kan vurderingen i det enkelte tilfælde være mere vanskelig: Regelret neuropsykologisk test kan blive nødvendig i vurderingen ligesom en objektiv neurologisk undersøgelse bør indgå ved løbende ambulante kontroller når spørgsmålet om føreregnetthed skal besvares.

### Vurdering af føreregnetthed

I "Vejledning om helbredskrav til kørekort" Styrelsen for Patientsikkerhed, august 2017 anføres:

*"Der bør som udgangspunkt udstedes et lægeligt kørselsforbud ved kognitiv eller fysisk påvirkning af funktionsevnen (eksempelvis svimmelhed, balance- eller bevægeapparatsproblemer), hvis det bliver vurderet, at tilstanden medfører en risiko for trafiksikkerheden.*

*Ved multipel sklerose, Parkinsons sygdom, dystrofia myotonika og andre progressive neurologiske sygdomme, skal spørgsmålet om føreregnetheden vurderes ud fra det samlede symptombilledes fysiske, sansemæssige og kognitive dysfunktioner. Hvis patienten har nedsat funktionsevne, kan der være behov for at starte en kørekortsag som nærmere beskrevet i kapitel 2.4. Sagen vil herefter blive forelagt en bilinspektør med henblik på, at der eventuelt vil blive stillet krav om specialindretning af køretøjet. Der kan også være behov for en vejledende helbredsmæssig køretest (VHK), hvis der er symptomer på kognitiv påvirkning, som i så fald bør beskrives bedst muligt i den kørekortattest, der skal udfyldes ved start af kørekortsagen" (260)[NA].*

I Bekendtgørelse om kørekort BEK nr 815 af 21/06/2017 anføres:

*"For ansøgere eller førere, der lider af neurologiske sygdomme, som medfører kognitive eller fysiske symptomer, kan kørekort kun udstedes, fornyes eller bevares efter en lægelig udtalelse. Hvor andet ikke er angivet, skal udtalelsen afgives af en speciallæge i neurologi. Er der risiko for, at sygdommen forværres, udstedes, fornyes eller bevares kørekortet med vilkår om individuelt fastsat tidsbegrænsning. I denne forbindelse skal lægen i sin vurdering tage højde for risikoen for udvikling af de funktionsmæssige neurologiske udfald, der skyldes sygdomme, traumer eller operationer i centralnervesystemet eller i det perifere nervesystem, hvilket kan medføre kognitive udfald eller funktionsudfald, herunder påvirkning af motoriske og sensoriske funktioner, balance og koordination" (261)[NA].*

I tidligere udgave af Sundhedsstyrelsens vejledning, VEJ 9584 af 10/10/2013 anføres: *"Ved den objektive neurologiske undersøgelse bør der samtidig udføres kognitive tests, for at sikre, at betydende udtrætnings- og opmærksomhedsproblemer, manglende overblik og dømmekraft samt svigtende evne til besvarelse af komplekse opgaver identificeres. Ved behov kan neuropsykologisk vurdering og evt. vejledende helbredsmæssig køretest anbefales" (262)[NA].*

Generelt gælder det, at patienter med en fremadskridende sygdomstilstand kun kan få udstedt kørekort eller få køretilladelse med vilkår om individuelt fastsat tidsbegrænsning med henblik på løbende at vurdere, om ansøgeren/føreren fortsat uden risiko kan føre motordrevet køretøj.

For gruppe 1-kategorierne skal der nedlæggelse af 12 måneders kørselsforbud ved samtidig nydiagnosticeret epilepsi. Mindst de seneste seks måneder skal være med anfaldforebyggende behandling før end kørsel kan genoptages. Motorkørsel kan genoptages herefter under forudsætning af, at der ikke har været epileptiske anfald i perioden, og at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer. Hvis der ikke er givet antiepileptisk behandling kan kørsel først genoptages efter 2 år uden yderligere anfald.

Ved recidiv af anfald nedlægges seks måneders kørselsforbud. Motorkørsel kan genoptages herefter under forudsætning af, at der ikke har været epileptiske anfald i perioden, og at der ikke er tilkommet betydende motoriske og kognitive symptomer.

Føreregnetheden hos patienter uden epilepsi vurderes individuelt ud fra graden af kognitive og fysiske symptomer der måtte forhindre sikker føring af motorkøretøj.

For gruppe 2-kategorierne anbefales nedlæggelse af varigt kørselsforbud ved højgradsgliomer. Ved lavgradsgliomer med samtidig nydiagnosticeret epilepsi skal der gives kørselsforbud indtil mindst 10 års anfaldsfrihed uden medicinsk behandling med antiepileptika er opnået.

#### *Andre transportmidler*

Patienter der i fritids- eller erhvervsøjemed har førerbevis til sejlads eller luftfart er ikke lovgivningsmæssigt inkluderet i VEJ nr 9693 af 31/07/2017.

For certifikat til sejlads gøres individuel vurdering. For certifikat til erhvervsmæssig sejlads anbefales forbud som for kørekort til bil, gruppe 2.

For flycertifikat gives totalt forbud ved enhver neurologisk sygdom medførende udfald på bevidsthed, kognition eller motorisk formåen.

Der henvises desuden til individuelle anbefalinger og vejledninger fra hhv Søfartsstyrelsen og Luftfartsstyrelsen samt at disse instanser og embedslægen altid inddrages i vurderingen ved tvivlsspørgsmål.

#### *Lægens handlepligt*

Det er den læge, der i sin faglige virksomhed vurderer, at patienten ikke kan føre motorkøretøj på betryggende vis, der har handlepligten. Hvis lægen er overbevist om, at patienten er indstillet på at efterkomme det lægelige kørselsforbud, skal lægen ikke foretage sig yderligere. Kørselsforbuddet skal journalføres. Det lægelige kørselsforbud kan være for en begrænset periode eller permanent. Såfremt en læge vurderer, at en patient ikke agter af overholde et givent kørselsforbud har lægen pligt, jvfr Autorisationslovens §44 (4) , at indberette dette til Styrelsen for Patientsikkerhed. Der skal altid søges indhentet informeret samtykke hertil, jvfr Sundhedslovens § 43, stk. 2 (263)[NA].

Autorisationslovens § 44 giver ikke lægen mulighed for, uden patientens samtykke, at videregive helbredsoplysninger til andre end Styrelsen for Patientsikkerhed (embedslægeinstitutionen) (264)[NA]. Der henvises desuden til [www.sundhed.dk](http://www.sundhed.dk) (265)[NA].

#### *Kørekortkategorier og grupper*

Gruppe 1: A Motorcykel (knallert, lille/mellem/stor motorcykel)

B Personbil

B/E Stort påhængskøretøj

TM Traktor og motorredskab

Gruppe 2: C Lastbil (lille/stor)

D Bus (lille/stor)

CE/DE Stort påhængskøretøj til lastbil og bus

Udvidelser: Kørekort til erhvervsmæssig personbefordring: erhverv B (Taxa) og erhverv D(Bus) og godkendelse som kørelærer.

### Patientværdier og – præferencer

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Opfølgingsforløb

88. **Alle patienter med gliom bør tilbydes livslang neuro-onkologisk kontrol (A).**
89. **Hyppigheden af den efterfølgende opfølgning bør afhænge af gliomgrad, symptomatologi, behandling, comorbiditet, funktionsniveau og behov (D).**
90. **Opfølgingsforløbet bør varetages af et multidisciplinært neuroonkologisk team (neurolog, neurokirurg, neuroradiolog og onkolog) (C).**
91. **Der bør ikke udføres rutinemæssig MR-skanning ved påvirket funktionsniveau (PS>2), og hvor neurokirurgiske og onkologiske behandlingstilbud er opbrugte (D).**
92. **Der bør tilbydes åbent forløb på lokal neurologisk afdeling for alle patienter med højgradsgliomer (D).**
93. **Forløbskoordinationen bør fastlægges i regionale samarbejdsaftaler (D).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger meget sparsom videnskabelig litteratur om opfølgning/kontrol af patienter, der er behandlet for gliom (67, 266-268)[2a].

Opfølgning bør ved gliomer især fokusere på:

- at kontrollere, om der er opstået komplikationer i forbindelse med behandlingen
- at opspore tidlige tegn på progression
- at kontrollere, om den givne behandling har haft den tilsigtede virkning
- at kontrollere, og evt. justere den understøttende behandling (steroid, antiepileptika, analgetika, antiemetika)
- at vurdere mulighederne for yderligere behandling



- at afdække og justere behov for indsatser i forhold til rehabilitering og palliation indenfor såvel kræft- som hjerneskade-rehabilitering
- at sikre/følge op på information af patient og pårørende
- at understøtte patient og familie psykosocialt
- at hjælpe med at planlægge den terminale fase

### *Patientforløb*

Opfølgingsforløbet varetages af et multidisciplinært team (MDT), der er karakteriseret ved et tæt formaliseret samarbejde mellem de neurologiske, neurokirurgiske og neuroradiologiske afdelinger samt de onkologiske funktioner. Ved behov suppleres MDT teamet af neuropatologisk og/eller klinisk nuklearmedicinsk funktion. De overordnede indsatser i opfølgingsprogrammet for hjernekræft omfatter løbende multidisciplinær vurdering for afklaring af behandlingstiltag individuelt tilpasset patientens samlede kliniske, fysiske og psykosociale situation inkl. evt. komorbiditet.

Da patienter med kræft i hjernen er ramt af en betydelig og i forløbet tiltagende kompleks symptombyrde relateret til både sygdommen og behandlingen er der behov for vedvarende opfølgingsindsats fra diagnosen er stillet og herefter livslangt.

Patienterne vil således kunne have opfølgingsforløb på mere end én specialafdeling samtidig og bør sikres éntydig forløbskoordination via samarbejdsaftaler mellem de involverede afdelinger:

1. Neurokirurgiske og onkologiske afdelinger, der kan tage den nødvendige behandlingsmæssige konsekvens af en given observation.
2. Neurologiske afdelinger, hvor patienterne kan rehabiliteres, pallieres og modtage understøttende behandling i bred forstand, enten ambulante eller under indlæggelse.

### *Tidsforløb*

I det følgende beskrives tidspunkter, hvor en standardpatient skal kontrolleres klinisk og billeddiagnostisk når det aktive kirurgiske og onkologiske behandlingsforløb er afsluttet. Opfølgingsforløbet bør imidlertid altid individuelt tilpasses den enkelte patient.

### *Patienter med WHO grad I og grad II gliomer*

- Kontrol-MR-skanning samt klinisk kontrol tre måneder efter biopsi/operation eller tre måneder efter erkendt tumor uden primært operativt tilbud.
- Kontrol-MR-skanning og klinisk kontrol 6-12 måneder herefter. Hyppigere ved prognostisk ugunstige molekylærbiologiske karakteristika eller ændring af symptomer.
- Efterfølgende kontrol afhænger af resultatet af ovennævnte MR-skanning; hvis der ikke er nogen vækst eller klinisk progression, foretages der nye skanninger med 6-12 mdr. mellemrum.
- Ved progression tages der stilling til fornyet udredning inkluderende neurokirurgisk og onkologisk vurdering.

### *Patienter med WHO grad III og grad IV gliomer*

- Kontrol MR-scanning og klinisk kontrol tre måneder efter afsluttet strålebehandling eller kemoterapi. Når den onkologiske behandling er slut, har onkologen en samtale med patienten og de pårørende om forløbet af behandlingen, den aktuelle status og planen for kontrol i efterforløbet.
- MR-scanning og klinisk kontrol i onkologisk/neurologisk regi med 3-måneders mellemrum. Herefter foretages der MR-skanning og klinisk lægekontrol hver 3.-6. måned hos en onkolog, neurokirurg og/eller neurolog i henhold til interne samarbejdsaftaler for forløbskoordination inkl. MDT-konferencer i de enkelte regioner.
- Alle patienter med højgradsgliomer bør have et åbent forløb på neurologisk afdeling og kan frit henvises på mistanke om sygdomsprogression.
- Kontrol MR-scanning udføres kun, hvis der er behandlingsmæssige konsekvenser.

### *Patienter opereret for progression*

- Tidlig postoperativ MR-skanning (< 72 timer), excl. ved biopsi, eller hvor der er tale om lavgradsgliom.
- Tidlig klinisk kontrol: Samtale om patologisvar. Det videre behandlingstilbud og prognosen diskuteres i relation til patientens almene tilstand, og hvis relevant medgives tid til samtale om videre behandling på onkologisk afdeling.
- Yderligere kontrol afhænger af valg af behandling.
- For alle patienter, både lavgrads- og højgradsgliomer bør tilbydes *livsvarig* klinisk neurologisk opfølgning og støtte. Patienterne bør tilbydes tværfaglig behovsvurdering i hele forløbet afhængig af individuelle behov betinget af symptom- og epilepsisbyrde samt psykosocial belastning i øvrigt.

For både 1.gangs-opererede patienter og patienter opereret/behandlet for progression planlægges opfølgende ambulante forløb i henhold til interne samarbejdsaftaler for forløbskoordination inkl. MDT-konferencer i de enkelte regioner.

### *Patienter, der ikke modtager kirurgisk og/eller onkologisk behandling*

Afhængig af patientens præmorbid funktionsniveau, patientens egne ønsker om behandlingsniveau samt en vurdering af tumors operabilitet forekommer der patientforløb der ikke involverer kirurgisk og/eller onkologisk behandling.

Det er i disse forløb af stor vigtighed, at lokal neurologisk afdeling inddrages fra diagnosetidspunktet for at individuelt tilpasset opfølgning kan planlægges. Typisk vil dette primært dreje sig om kontrol af behandling med antiepileptika og steroid, koordinering af palliative tiltage og rehabiliteringindsats og sikring af optimalt informationsniveau for både patient og pårørende.

### **Patientværdier og – præferencer**

Bedømt ud fra klinisk erfaring vurderes hver patient individuelt, og de fleste vil i udgangspunktet følge det angivne.

### Rationale

Der henvises til EANO retningslinjen, som er suppleret med praktiske betragtninger, der har tilpasset anbefalingerne til danske forhold.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## 4. Referencer

1. Eano. EANO Guidelines: Gliom, ependymom, palliation. 2017.
2. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Norgard BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of neuro-oncology*. 2017;135(3):571-9.
3. Laursen EL, Rasmussen BK. A brain cancer pathway in clinical practice. *Danish medical journal*. 2012;59(5):A4437.
4. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e315-e29.
5. Ruda R. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol*. 2017;20(4):445-56.
6. Pope WB, Brandal G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with high-grade glioma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of*. 2018;62(3):239-53.
7. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG: version 1.0. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018.
8. Reinges MH, Krings T, Meyer PT, Schreckenberger M, Rohde V, Weidemann J, et al. Preoperative mapping of cortical motor function: prospective comparison of functional magnetic resonance imaging and [15O]-H2O-positron emission tomography in the same co-ordinate system. *Nuclear medicine communications*. 2004;25(10):987-97.
9. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery*. 2012;70(1):234-43; discussion 43-4.
10. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1963-72.
11. Patel P, Baradaran H, Delgado D, Askin G, Christos P, John Tsiouris A, et al. MR perfusion-weighted imaging in the evaluation of high-grade gliomas after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology*. 2017;19(1):118-27.
12. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-oncology*. 2016;18(9):1199-208.
13. Friedman WA, Sceats DJ, Jr., Nestok BR, Ballinger WE, Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery*. 1989;25(2):180-4.
14. Julia-Sape M, Acosta D, Majos C, Moreno-Torres A, Wesseling P, Acebes JJ, et al. Comparison between neuroimaging classifications and histopathological diagnoses using an international multicenter brain tumor magnetic resonance imaging database. *Journal of neurosurgery*. 2006;105(1):6-14.
15. Dallabona M, Sarubbo S, Merler S, Corsini F, Pulcrano G, Rozzanigo U, et al. Impact of mass effect, tumor location, age, and surgery on the cognitive outcome of patients with high-grade gliomas: a longitudinal study. *Neuro-Oncology Practice*. 2017;4(4):229-40.

16. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochirurgica*. 2002;144(6):563-72; discussion 72-3.
17. Ening G, Huynh MT, Schmieder K, Brenke C. Repeat-surgery at Glioblastoma recurrence, when and why to operate? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;136:89-94.
18. Perrini P, Gambacciani C, Weiss A, Pasqualetti F, Delishaj D, Paiar F, et al. Survival outcomes following repeat surgery for recurrent glioblastoma: a single-center retrospective analysis. *Journal of neuro-oncology*. 2017;131(3):585-91.
19. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *Journal of neurosurgery*. 2009;110(1):156-62.
20. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2559-65.
21. Motomura K, Natsume A, Iijima K, Kuramitsu S, Fujii M, Yamamoto T, et al. Surgical benefits of combined awake craniotomy and intraoperative magnetic resonance imaging for gliomas associated with eloquent areas. *Journal of neurosurgery*. 2017;127(4):790-7.
22. Eseonu CI, Rincon-Torroella J, ReFaey K, Lee YM, Nangiana J, Vivas-Buitrago T, et al. Awake Craniotomy vs Craniotomy Under General Anesthesia for Perirolandic Gliomas: Evaluating Perioperative Complications and Extent of Resection. *Neurosurgery*. 2017;81(3):481-9.
23. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(5):735-45.
24. Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
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;308(18):1881-8.
26. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnes KS, Sjavik K, Unsgard G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(8):1942-8.
27. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of neuro-oncology*. 2015;125(3):503-30.
28. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *Journal of neurosurgery*. 2011;115(1):3-8.
29. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *Journal of neurosurgery*. 2014;121(5):1115-23.
30. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2016;2(11):1460-9.
31. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *Journal of neurosurgery*. 2014;120(4):846-53.
32. Hansen RW, Pedersen CB, Halle B, Korshøj AR, Schulz MK, Kristensen BW, et al. Comparison of 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein for intraoperative tumor visualization in patients with high-grade gliomas: a single-center retrospective study. *J Neurosurg*. 2019:1-8.

33. Niemi T, Armstrong E. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(5):558-63.
34. Dansk selskab for trombose og h. Perioperative regulering af antitrombotisk behandling. Retningslinje 2016.
35. Lee E, Wen P. Treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with brain tumors. *UpToDate*. 2018.
36. Taylor WA, Thomas NW, Wellings JA, Bell BA. Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg*. 1995;82(1):48-50.
37. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, et al. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:86-91.
38. Altieri R, Cofano F, Agnoletti A, Fornaro R, Ajello M, Zenga F, et al. Postoperative Care of Patients with High-grade Glioma: Is There a Real Need for the Neurocritical ICU and Early CT Scan? *Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery*. 2018;79(1):25-30.
39. Belhawi SMK, Hoefnagels FWA, Baaijen JC, et al. Early postoperative MRI overestimates residual tumour after resection of gliomas with no or minimal enhancement. *European Radiology*. 2011;21(7).
40. 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.
41. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer cell*. 2015;27(5):728-43.
42. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2014;24(5):429-35.
43. Louis DN, Ohgaki H, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4 ed: IARC; 2016.
44. Malzkorn B, Reifenberger G. Practical implications of integrated glioma classification according to the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 2016. *Current opinion in oncology*. 2016;28(6):494-501.
45. Preusser M, Capper D, Hartmann C, Euro CNSRC. IDH testing in diagnostic neuropathology: review and practical guideline article invited by the Euro-CNS research committee. *Clinical neuropathology*. 2011;30(5):217-30.
46. Cancer Genome Atlas Research N, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *The New England journal of medicine*. 2015;372(26):2481-98.
47. 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 Neuropathologica*. 2018;136(5):805-10.
48. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5743-50.
49. 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. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(5):1597-604.

50. 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.
51. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(25):4150-4.
52. Haberler C, Wohrer A. Clinical Neuropathology practice news 2-2014: ATRX, a new candidate biomarker in gliomas. *Clinical neuropathology*. 2014;33(2):108-11.
53. Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathologica*. 2010;120(5):567-84.
54. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathologica*. 2014;128(4):551-9.
55. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathologica*. 2015;129(1):133-46.
56. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathologica*. 2013;126(3):443-51.
57. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):997-1003.
58. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nature reviewsNeurology*. 2014;10(7):372-85.
59. Quillien V, Lavenu A, Sanson M, Legrain M, Dubus P, Karayan-Tapon L, et al. Outcome-based determination of optimal pyrosequencing assay for MGMT methylation detection in glioblastoma patients. *Journal of neuro-oncology*. 2014;116(3):487-96.
60. Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, Schackert G, Simon M, Schnell O, et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *International journal of cancer*. 2012;131(6):1342-50.
61. 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. *The LancetOncology*. 2012;13(9):916-26.
62. Zhao H, Wang S, Song C, Zha Y, Li L. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2016;14(1):261; -.
63. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD011475.
64. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Jr., Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *Journal of neurosurgery*. 1989;71(1):1-9.
65. Kita M, Okawa T, Tanaka M, Ikeda M. Radiotherapy of malignant glioma--prospective randomized clinical study of whole brain vs local irradiation. *Gan no rinshoJapan journal of cancer clinics*. 1989;35(11):1289-94.
66. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.

67. 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. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):459-66.
68. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaïdis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2372-7.
69. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306-16.
70. Shah PP, White T, Khalafallah AM, Romo CG, Price C, Mukherjee D. A systematic review of tumor treating fields therapy for high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2020;148(3):433-43.
71. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol*. 2020;22(8):1073-113.
72. 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.
73. Hanna C, Lawrie TA, Rogozinska E, Kernohan A, Jefferies S, Bulbeck H, et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Db Syst Rev*. 2020(3).
74. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2002;64(3):259-73.
75. 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.
76. Wick A, Kessler T, Platten M, Meisner C, Bamberg M, Herrlinger U, et al. P01.013 Long-term analyses of the NOA-08 randomized phase III trial of temozolomide versus radiotherapy for elderly patients with malignant astrocytomas. *Neuro-oncology*. 2018;20:iii230-iii1.
77. 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):707-15.
78. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(32):4085-91.
79. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-oncology*. 2017;19(8):1119-26.
80. Gramatzki D, Kickingeder P, Hentschel B, Felsberg J, Herrlinger U, Schackert G, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology*. 2017;88(15):1422-30.
81. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Ruda R, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e330-e40.



82. 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 (London, England)*. 2017;390(10103):1645-53.
83. Berghoff A, van den Bent M. How I treat anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *Esmo Open*. 2019;4.
84. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro-oncology*. 2016;18(11):1529-37.
85. 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.
86. Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Db Syst Rev*. 2014(5).
87. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(3):344-50.
88. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(3):337-43.
89. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2715-22.
90. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2707-14.
91. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(8):783-90.
92. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, Giannini C, Galanis E, Brown PD, et al. CODEL: Phase III study of RT, RT + Temozolomide (TMZ), or TMZ for newly-diagnosed 1p/19q Codeleted Oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro Oncol*. 2020.
93. Lawrie TA, Gillespie D, Dowswell T, Evans J, Erridge S, Vale L, et al. Long-term neurocognitive and other side effects of radiotherapy, with or without chemotherapy, for glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:CD013047.
94. Dhawan S, Patil CG, Chen C, Venteicher AS. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD009229.
95. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;52(2):316-24.
96. 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 (London, England)*. 2005;366(9490):985-90.

97. Hanzely Z, Polgar C, Fodor J, Brucher JM, Vitanovics D, Mangel LC, et al. Role of early radiotherapy in the treatment of supratentorial WHO Grade II astrocytomas: long-term results of 97 patients. *Journal of neuro-oncology*. 2003;63(3):305-12.
98. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(8):2076-84.
99. Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro-oncology*. 2013;15(11):1568-79.
100. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;36(3):549-56.
101. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2267-76.
102. Schiff D, Van den Bent M, Vogelbaum MA, Wick W, Miller CR, Taphoorn M, et al. Recent developments and future directions in adult lower-grade gliomas: Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Association of Neuro-Oncology (EANO) consensus. *Neuro-Oncology*. 2019;21(7):837-53.
103. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(14):1344-55.
104. 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1521-32.
105. McDuff SGR, Dietrich J, Atkins KM, Oh KS, Loeffler JS, Shih HA. Radiation and chemotherapy for high-risk lower grade gliomas: Choosing between temozolomide and PCV. *Cancer Med*. 2020;9(1):3-11.
106. Perry JR, Belanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(12):2051-7.
107. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(20):1954-63.
108. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.
109. Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sorensen M, Kosteljanetz M, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial. *Neuro-oncology*. 2010;12(5):508-16.
110. Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, Grant R, Simes J, Khasraw M. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;11:CD008218.
111. Hofmann S, Schmidt MA, Weissmann T, Eyupoglu I, Strnad A, Semrau S, et al. Evidence for improved survival with bevacizumab treatment in recurrent high-grade gliomas: a retrospective study with ("pseudo-randomized") treatment allocation by the health insurance provider. *J Neurooncol*. 2020;148(2):373-9.

112. Urup T, Dahlrot RH, Grunnet K, Christensen IJ, Michaelsen SR, Toft A, et al. Development and validation of a prognostic model for recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden). 2016;55(4):418-22.
113. van den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, Bravo Marques J, Taphoorn MJ, Kros JM, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003;14(4):599-602.
114. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003;14(12):1715-21.
115. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(4):646-51.
116. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2003;14(12):1722-6.
117. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(15):3133-8.
118. van den Bent MJ, Klein M, Smits M, Reijneveld JC, French PJ, Clement P, et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1170-9.
119. Metellus P, Guyotat J, Chinot O, Durand A, Barrie M, Giorgi R, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro-oncology*. 2010;12(9):976-84.
120. Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Ependymoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2007;63(1):81-9.
121. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro-oncology*. 2016;18(7):902-13.
122. Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negoro Y, Hiraoka M. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Journal of neuro-oncology*. 2002;56(1):87-94.
123. Rogers L, Pueschel J, Spetzler R, Shapiro W, Coons S, Thomas T, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? *Journal of neurosurgery*. 2005;102(4):629-36.
124. Mansur DB, Perry A, Rajaram V, Michalski JM, Park TS, Leonard JR, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(2):387-91.
125. Nuno M, Yu JJ, Varshneya K, Alexander J, Mukherjee D, Black KL, et al. Treatment and survival of supratentorial and posterior fossa ependymomas in adults. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016;28:24-30.
126. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK, Schoenhoff N, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;83(5):1541-8.
127. Merchant TE, Boop FA, Kun LE, Sanford RA. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;71(1):87-97.

128. Eaton BR, Chowdhry V, Weaver K, Liu L, Ebb D, MacDonald SM, et al. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2015;116(2):301-8.
129. Ruda R, Bosa C, Magistrello M, Franchino F, Pellerino A, Fiano V, et al. Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study. *Neuro-oncology*. 2016;18(2):261-8.
130. Ingraham FD, Matson DD, McLaurin RL. Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas. *The New England journal of medicine*. 1952;246(15):568-71.
131. Kofman S, Garvin JS, Nagamani D, Taylor SG, 3rd. Treatment of cerebral metastases from breast carcinoma with prednisolone. *Journal of the American Medical Association*. 1957;163(16):1473-6.
132. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *The Journal-lancet*. 1961;81:46-53.
133. Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *The LancetNeurology*. 2003;2(6):357-65.
134. Kotsarini C, Griffiths PD, Wilkinson ID, Hoggard N. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1799-815; discussion 815.
135. Nahaczewski AE, Fowler SB, Hariharan S. Dexamethasone therapy in patients with brain tumors--a focus on tapering. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2004;36(6):340-3.
136. Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurgical focus*. 2007;22(5):E12.
137. Ryan R, Booth S, Price S. Corticosteroid-use in primary and secondary brain tumour patients: a review. *Journal of neuro-oncology*. 2012;106(3):449-59.
138. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2014;21(3):e493-503.
139. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-80.
140. Jessurun CAC, Hulsbergen AFC, Cho LD, Aglio LS, Nandoe Tewarie RDS, Broekman MLD. Evidence-based dexamethasone dosing in malignant brain tumors: what do we really know? *J Neurooncol*. 2019;144(2):249-64.
141. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2019;84(3):E189-E91.
142. Roth P, Regli L, Tonder M, Weller M. Tumor-associated edema in brain cancer patients: pathogenesis and management. *Expert review of anticancer therapy*. 2013;13(11):1319-25.
143. Dubinski D, Hattingen E, Senft C, Seifert V, Peters KG, Reiss Y, et al. Controversial roles for dexamethasone in glioblastoma - Opportunities for novel vascular targeting therapies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(8):1460-8.
144. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, Hosni-Ahmed A, Pattwell SS, Donnola S, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 5):1458-71.
145. Shields LB, Shelton BJ, Shearer AJ, Chen L, Sun DA, Parsons S, et al. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiation oncology (London, England)*. 2015;10:222-015-0527-0.
146. Diez Valle R, Becerra Castro V, Marigil Sanchez M, Gallego Perez-Larraya J, Nunez-Cordoba JM, Tejada Solis S. Results of a Policy of Fast Tapering of Steroids After Resection Surgery in Glioblastoma. *World neurosurgery*. 2018;109:e845-e52.

147. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *European journal of internal medicine*. 2013;24(8):714-20.
148. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *The New England journal of medicine*. 1976;294(9):473-9.
149. Conn HO, Poynard T. Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer: a critical analysis. *Journal of chronic diseases*. 1985;38(6):457-68.
150. Carson JL, Strom BL, Schinnar R, Duff A, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *The American Journal of Medicine*. 1991;91(3):223-8.
151. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(1):11-6.
152. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Current opinion in neurology*. 2010;23(6):597-602.
153. Dropcho EJ, Soong SJ. Steroid-induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurology*. 1991;41(8):1235-9.
154. Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, Posner JB, DeAngelis LM. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology*. 1997;48(5):1234-8.
155. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert review of clinical pharmacology*. 2011;4(2):233-42.
156. Liu RH, Werth VP. What is new in the treatment of steroid-induced osteoporosis? *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2007;26(4):203-9.
157. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis care & research*. 2010;62(11):1515-26.
158. Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: a review for neurosurgeons. *Journal of neuro-oncology*. 2012;109(3):439-47.
159. Ismail MF, Lavelle C, Cassidy EM. Steroid-induced mental disorders in cancer patients: a systematic review. *Future oncology (London, England)*. 2017;13(29):2719-31.
160. Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, et al. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(16):5473-80.
161. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handbook of clinical neurology*. 2016;134:267-85.
162. Li Y, Shan X, Wu Z, Wang Y, Ling M, Fan X. IDH1 mutation is associated with a higher preoperative seizure incidence in low-grade glioma: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2018;55:76-82.
163. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:12-7.
164. Yuen T, O'Brien TJ, Morokoff AP. Epilepsy Associated with Brain Tumors. *Brain Tumors: Butterworth-Heinemann*; 2012. p. 237-48.
165. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, Black P, Kesari S, Drappatz J, et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Archives of Neurology*. 2010;67(3):336-42.
166. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quinones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *Clinical article. Journal of neurosurgery*. 2009;111(2):282-92.
167. 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. *Journal of neurosurgery*. 2008;108(2):227-35.

168. Hildebrand J, Lécaille C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology*. 2005;65(2):212-5.
169. Sirven JI, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79(12):1489-94.
170. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:97-104.
171. Avila EK, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010;10(1):60-7.
172. Glantz MJ, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54(10):1886-93.
173. Berntsson SG, Merrell RT, Amirian ES, Armstrong GN, Lachance D, Smits A, et al. Glioma-related seizures in relation to histopathological subtypes: a report from the glioma international case-control study. *Journal of neurology*. 2018;265(6):1432-42.
174. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:30-4.
175. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurgical review*. 2009;32(3):275-84; discussion 84-6.
176. Lynam LM, Lyons MK, Dratzkowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(7):634-8.
177. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology*. 2007;6(5):421-30.
178. Liigant A, Haldre S, Oun A, Linnamagi U, Saar A, Asser T, et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. *European neurology*. 2001;45(1):46-51.
179. Guerrini R, Rosati A, Giordano F, Genitori L, Barba C. The medical and surgical treatment of tumoral seizures: current and future perspectives. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:84-90.
180. Japp A, Gielen GH, Becker AJ. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:5-11.
181. Brodie MJ, Covanis A, Gil-Nagel A, Lerche H, Perucca E, Sills GJ, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy & behavior : E&B*. 2011;21(4):331-41.
182. Nakken K, Taubøll E. Farmakoresistent epilepsy. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2008(129):1986-9.
183. Duncan JS, de Tisi J. MRI in the diagnosis and management of epileptomas. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:40-3.
184. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *Journal of neurosurgery*. 2011;115(2):240-4.
185. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(4):921-8; discussion 8.
186. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *The oncologist*. 2014;19(7):751-9.
187. Vecht C, Royer-Perron L, Houillier C, Huberfeld G. Seizures and Anticonvulsants in Brain Tumours: Frequency, Mechanisms and Anti-Epileptic Management. *Current pharmaceutical design*. 2017;23(42):6464-87.
188. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008;(2):CD004424. doi(2):CD004424.
189. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011;(8):CD008586. doi(8):CD008586.

190. Maschio M, Aguglia U, Avanzini G, Banfi P, Buttinelli C, Capovilla G, et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci.* 2019;40(10):2217-34.
191. Yuan Y, Xiang W, Qing M, Yanhui L, Jiewen L, Yunhe M. Survival analysis for valproic acid use in adult glioblastoma multiforme: a meta-analysis of individual patient data and a systematic review. *Seizure.* 2014;23(10):830-5.
192. Ruda R, Soffietti R. What is New in the Management of Epilepsy in Gliomas? Current treatment options in neurology. 2015;17(6):351-015-0351-8.
193. Knudsen-Baas KM, Engeland A, Gilhus NE, Storstein AM, Owe JF. Does the choice of antiepileptic drug affect survival in glioblastoma patients? *Journal of neuro-oncology.* 2016;129(3):461-9.
194. Koekkoek JA, Dirven L, Reijneveld JC, Sizoo EM, Pasman HR, Postma TJ, et al. End of life care in high-grade glioma patients in three European countries: a comparative study. *Journal of neuro-oncology.* 2014;120(2):303-10.
195. Ruda R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro-oncology.* 2012;14 Suppl 4:iv55-64.
196. Villani V, Merola R, Vidiri A, Fabi A, Carosi M, Giannarelli D, et al. Temozolomide low-dose chemotherapy in newly diagnosed low-grade gliomas: activity, safety, and long-term follow-up. *Tumori.* 2017;103(3):255-60.
197. Lange F, Wesslau K, Porath K, Hornschemeyer J, Bergner C, Krause BJ, et al. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211644.
198. Rizzo A, Donzelli S, Girgenti V, Sacconi A, Vasco C, Salmaggi A, et al. In vitro antineoplastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017;36(1):76.
199. Remi C, Zwanzig V, Feddersen B. Subcutaneous Use of Lacosamide. *Journal of pain and symptom management.* 2016;51(2):e2-4.
200. Furtado I, Goncalves F, Goncalves J, Neves J. Continuous subcutaneous levetiracetam in end-of-life care. *BMJ case reports.* 2018;2018:10.1136/bcr-2017-222340.
201. O'Dell MW, Barr K, Spanier D, Warnick RE. Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1998;79(12):1530-4.
202. Greenberg E, Treger I, Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumors and acute stroke: comparative study of inpatient rehabilitation. *American journal of physical medicine & rehabilitation.* 2006;85(7):568-73.
203. Geler-Kulcu D, Gulsen G, Buyukbaba E, Ozkan D. Functional recovery of patients with brain tumor or acute stroke after rehabilitation: a comparative study. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2009;16(1):74-8.
204. Khan F, Amatya B, Drummond K, Galea M. Effectiveness of integrated multidisciplinary rehabilitation in primary brain cancer survivors in an Australian community cohort: a controlled clinical trial. *Journal of Rehabilitation Medicine.* 2014;46(8):754-60.
205. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol.* 2016;69(4):613-21.
206. Catt S, Chalmers A, Fallowfield L. Psychosocial and supportive-care needs in high-grade glioma. *The LancetOncology.* 2008;9(9):884-91.
207. Davies E, Hall S, Clarke C. Two year survival after malignant cerebral glioma: patient and relative reports of handicap, psychiatric symptoms and rehabilitation. *Disability and rehabilitation.* 2003;25(6):259-66.
208. Archibald YM, Lunn D, Ruttan LA, Macdonald DR, Del Maestro RF, Barr HW, et al. Cognitive functioning in long-term survivors of high-grade glioma. *Journal of neurosurgery.* 1994;80(2):247-53.

209. Hansen A, Sogaard K, Minet LR, Jarden JO. A 12-week interdisciplinary rehabilitation trial in patients with gliomas - a feasibility study. *Disability and rehabilitation*. 2018;40(12):1379-85.
210. Bartolo M, Zucchella C, Pace A, Lanzetta G, Vecchione C, Bartolo M, et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumours. *Journal of neuro-oncology*. 2012;107(3):537-44.
211. Greer JA, Jackson VA, Meier DE, Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013;63(5):349-63.
212. Piil K, Jakobsen J, Christensen KB, Juhler M, Guetterman TC, Fetters MD, et al. Needs and preferences among patients with high-grade glioma and their caregivers - A longitudinal mixed methods study. *European journal of cancer care*. 2018;27(2):e12806.
213. Formica V, Del Monte G, Giacchetti I, Grenga I, Giaquinto S, Fini M, et al. Rehabilitation in neuro-oncology: a meta-analysis of published data and a mono-institutional experience. *Integrative cancer therapies*. 2011;10(2):119-26.
214. Nicole Culos-Reed S, Leach HJ, Capozzi LC, Easaw J, Eves N, Millet GY. Exercise preferences and associations between fitness parameters, physical activity, and quality of life in high-grade glioma patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2017;25(4):1237-46.
215. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkes SA, Klein M, Postma TJ, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3712-22.
216. Gehring K, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Sitskoorn MM. Interventions for cognitive deficits in patients with a brain tumor: an update. *Expert review of anticancer therapy*. 2010;10(11):1779-95.
217. Gehring K, Aaronson N, Taphoorn M, Sitskoorn M. A description of a cognitive rehabilitation programme evaluated in brain tumour patients with mild to moderate cognitive deficits. *Clinical rehabilitation*. 2011;25(8):675-92.
218. 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. *European journal of neurology*. 2010;17(9):1124-33.
219. Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: an overview. *Journal of neuro-oncology*. 2012;108(2):309-18.
220. Weitzner MA, Meyers CA. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: a review of the literature. *Psycho-oncology*. 1997;6(3):169-77.
221. Rofes A, Mandonnet E, Godden J, Baron MH, Colle H, Darlix A, et al. Survey on current cognitive practices within the European Low-Grade Glioma Network: towards a European assessment protocol. *Acta Neurochirurgica*. 2017;159(7):1167-78.
222. Yang S, Chun MH, Son YR. Effect of virtual reality on cognitive dysfunction in patients with brain tumor. *Annals of rehabilitation medicine*. 2014;38(6):726-33.
223. 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. *Journal of neuro-oncology*. 2013;114(1):93-100.
224. Bergo E, Lombardi G, Pambuku A, Della Puppa A, Bellu L, D'Avella D, et al. Cognitive Rehabilitation in Patients with Gliomas and Other Brain Tumors: State of the Art. *BioMed research international*. 2016;2016:3041824.
225. Litofsky NS, Resnick AG. The relationships between depression and brain tumors. *Journal of neuro-oncology*. 2009;94(2):153-61.
226. Mainio A, Hakko H, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(5):841-7.



227. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *Journal of neuro-oncology*. 2002;57(1):41-9.
228. Rooney AG, Carson A, Grant R. Depression in cerebral glioma patients: a systematic review of observational studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(1):61-76.
229. Shi C, Lamba N, Zheng LJ, Cote D, Regestein QR, Liu CM, et al. Depression and survival of glioma patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;172:8-19.
230. Rooney AG, Brown PD, Reijneveld JC, Grant R. Depression in glioma: a primer for clinicians and researchers. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(2):230-5.
231. Bielecka AM, Obuchowicz E. Antidepressant drugs can modify cytotoxic action of temozolomide. *European journal of cancer care*. 2017;26(5):10.1111/ecc.12551. Epub 2016 Aug 2.
232. Bielecka-Wajdman AM, Lesiak M, Ludyga T, Sieron A, Obuchowicz E. Reversing glioma malignancy: a new look at the role of antidepressant drugs as adjuvant therapy for glioblastoma multiforme. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2017;79(6):1249-56.
233. Salander P, Bergenheim AT, Henriksson R. How was life after treatment of a malignant brain tumour? *Social science & medicine (1982)*. 2000;51(4):589-98.
234. Oberndorfer S, Hutterer M. Palliative care in glioma management. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(6):548-53.
235. Hjortbak BR, et al. Udfordringer til rehabilitering i Danmark. Aarhus: Rehabiliteringsforum Danmark; eksp. Marselisborgcentret; 2011. 266 sider, illustreret p.
236. Sundhedsstyrelsen. Forløbsprogram for rehabilitering og palliation i forbindelse med kræft. 2012.
237. Sundhedsstyrelsen. Opfølgingsprogram for hjernekræft. 2015.
238. Salo J, Niemela A, Joukamaa M, Koivukangas J. Effect of brain tumour laterality on patients' perceived quality of life. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(3):373-7.
239. Koekkoek JA, Postma TJ, Heimans JJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJ. Antiepileptic drug treatment in the end-of-life phase of glioma patients: a feasibility study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2016;24(4):1633-8.
240. Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012;64(10):911-8.
241. Yust-Katz S, Mandel JJ, Wu J, Yuan Y, Webre C, Pawar TA, et al. Venous thromboembolism (VTE) and glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2015;124(1):87-94.
242. Edwin NC, Elson P, Ahluwalia MS, Khorana AA. Venous thromboembolism in patients with glioblastoma: Risk factors and prognostic importance. *JCO*. 2015;33(15):e13027-e.
243. Dansk Center for Trombose og Hæmostase. *Cancer og Venøs Tromboembolisme*. 2017.
244. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncology*. 2012;14 Suppl 4:iv73-80.
245. Kim BR, Chun MH, Han EY, Kim DK. Fatigue assessment and rehabilitation outcomes in patients with brain tumors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012;20(4):805-12.
246. Struik K, Klein M, Heimans JJ, Gielissen MF, Bleijenberg G, Taphoorn MJ, et al. Fatigue in low-grade glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2009;92(1):73-8.
247. Wen PY, Schiff D, Kesari S, Drappatz J, Gigas DC, Doherty L. Medical management of patients with brain tumors. *Journal of neuro-oncology*. 2006;80(3):313-32.
248. Brown PD, Ballman KV, Rummans TA, Maurer MJ, Sloan JA, Boeve BF, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2006;76(3):283-91.
249. Armstrong TS, Gilbert MR. Practical strategies for management of fatigue and sleep disorders in people with brain tumors. *Neuro-oncology*. 2012;14 Suppl 4:iv65-72.

250. Day J, Yust-Katz S, Cachia D, Wefel J, Katz LH, Tremont I, et al. Interventions for the management of fatigue in adults with a primary brain tumour. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;4:CD011376.
251. Ownsworth T, Chambers S, Damborg E, Casey L, Walker DG, Shum DH. Evaluation of the making sense of brain tumor program: a randomized controlled trial of a home-based psychosocial intervention. *Psycho-oncology*. 2015;24(5):540-7.
252. Vargo M. Rehabilitation of patients with glioma. *Handbook of clinical neurology*. 2016;134:287-304.
253. Breitbart W, Alici Y. Evidence-based treatment of delirium in patients with cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(11):1206-14.
254. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2017;177(1):34-42.
255. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliative & supportive care*. 2015;13(4):1079-85.
256. Chan E, Louie AV, Hanna M, Bauman GS, Fisher BJ, Palma DA, et al. Multidisciplinary assessment of fitness to drive in brain tumour patients in southwestern Ontario: a grey matter. *Curr Oncol*. 2013;20(1):e4-e12.
257. Chin YS, Jayamohan J, Clouston P, Gebiski V, Cakir B. Driving and patients with brain tumours: a postal survey of neurosurgeons, neurologists and radiation oncologists. *J Clin Neurosci*. 2004;11(5):471-4.
258. Mansur A, Desimone A, Vaughan S, Schweizer TA, Das S. To drive or not to drive, that is still the question: current challenges in driving recommendations for patients with brain tumours. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;137(2):379-85.
259. Thomas S, Mehta MP, Kuo JS, Ian Robins H, Khuntia D. Current practices of driving restriction implementation for patients with brain tumors. *J Neurooncol*. 2011;103(3):641-7.
260. Styrelsen for p. Vejledning om helbredskrav til kørekort.
261. Bekendtgørelse om kørekort 2017.
262. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens vejledning, VEJ 9584. 2013.
263. Sundhedslovens § 43, stk. 2.
264. Autorisationslovens §44.
265. Sundhed.dk. Kørselsforbud. 2018.
266. Davies E, Hopkins A. Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. Working Group, Royal College of Physicians. *British journal of neurosurgery*. 1997;11(4):318-30.
267. Stupp R, Pavlidis N, Jelic S. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma 2005. i64-5 p.
268. Nice. Guidance of Cancer Services: Improving outcomes for people with brain and other CNS tumours. The manual. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2006.
269. Poulsen SH, Urup T, Grunnet K, Christensen IJ, Larsen VA, Jensen ML, et al. The prognostic value of FET PET at radiotherapy planning in newly diagnosed glioblastoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(3):373-81.
270. Galldiks N, Rapp M, Stoffels G, Fink GR, Shah NJ, Coenen HH, et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [18F]Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(1):22-33.
271. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42(5):685-95.

272. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 3):678-87.
273. Pöppel G, Götz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, et al. Serial O-(2-(18F)fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(7):792-800.
274. Bashir A, Mathilde Jacobsen S, Mølby Henriksen O, Broholm H, Urup T, Grunnet K, et al. Recurrent glioblastoma versus late posttreatment changes: diagnostic accuracy of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine positron emission tomography (18F-FET PET). *Neuro-Oncology*. 2019;21(12):1595-606.
275. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Jansen NL, Seiz M, Schocke M, et al. 18F]-fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro-oncology*. 2013;15(3):341-51.
276. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
277. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1984;2(3):187-93.

## 5. Metode

DNOG's retningslinje for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne er godkendt af bestyrelsen for DNOG den 8. december 2020.

Retningslinjen er fortrinsvis en adaptation af EANO retningslinjen for gliom, suppleret med en systematisk litteratursøgning, med tilpasning til danske forhold og konsensus imellem de fire centre der behandler hjernetumorer i Danmark.

### Litteratursøgning

Primært baseret på litteratur angivet i den europæiske retningslinje – EANO 2017 gliom, ependymom og palliation. Hertil er der lavet systematisk litteratursøgning, samt gjort anvendelse af kendt litteratur (bilag1).

### Litteraturgennemgang

Retningslinjen er forfattet af bestyrelsen for DNOG som har gennemgået litteraturen. Repræsentanter fra hvert speciale (Mette Schulz, Charlotte Haslund, Helle Broholm, Emilie Lund Larsen, Mette Hjørringgaard Madsen) har sammen med hver deres faggruppe fra bestyrelsen lavet den primære litteraturgennemgang inden for deres eget område. Formandsskabet (René Laursen og Steinbjørn Hansen) har koordineret og revideret færdigt. Retningslinjen er gennemgået og godkendt af bestyrelsen for DNOG.

### Formulering af anbefalinger

Primært adapteret fra EANO 2017 retningslinjer. Formuleringer er afvejet i forhold til evidens efter drøftelse i DNOG.

### Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part

### Høring og godkendelse

Retningslinjen er i forhold til klinisk praksis og kvalitetsindikatorer løbende diskuteret i DNOG. Baseret på dette har retningslinjegruppen i DNOG lavet litteraturgennemgang og drøftet ændringer med den øvrige bestyrelse. Anbefalingerne er gennemgået og godkendt af DNOG. Retningslinjen har ikke været i høring hos 3. part. Retningslinjen er tilsidst godkendt af DNOG og Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen noteret.

### Behov for yderligere forskning

Generelt er prognosen alvorlig for patienter med hjernetumor, hvorfor der især er behov for forskning i nye behandlingsmuligheder, der forbedrer overlevelsen. Patienterne lider ofte under forringelse af arbejdsevne, samt kognitive og sociale færdigheder. Tilsvarende er det et meget ressourcetungt område med betydelige behandlingsudgifter omfattende komplicerede hjerneoperationer, avanceret strålebehandling og dyr medicin; men også betydelige omkostninger til rehabilitering og i andre tilfælde tunge plejkrævende forløb. Samfundsmæssigt er der derfor også gode perspektiver i at holde et stort forskningsmæssigt fokus på disse områder.

## Forfattere

Denne retningslinje er forfattet af bestyrelsen for DNOG:

### Neurokirurgi

- René Laursen\*, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Mette Schulz\*, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Jane Skjøth-Rasmussen, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
- Søren Cortnum, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

### Onkologi

- Charlotte Haslund\*, overlæge, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Benedikte Hasselbalch, overlæge, Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet
- Slavka Lukacova, overlæge, Onkologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Steinbjørn Hansen\*, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

### Patologi

- David Scheie\*, overlæge, Patologiafdelingen Neuro Team, Rigshospitalet
- Benedicte Parm Ulhøi, overlæge, Neuropatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Marianne Schmidt Ettrup, overlæge, Patologisk Institut, Ålborg Universitetshospital

### Neurologi

- Emilie Lund Laursen\*, overlæge, Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet
- Birthe Krogh Rasmussen, overlæge, Neurologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital i Hillerød
- Dagmar Beier, overlæge, Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Kåre Eg Severinsen, overlæge, Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

### Radiologi og nuklearmedicin

- Mette Hjørringgaard Madsen\*, overlæge, Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Ian Law, overlæge, Klinik for Klinisk Fysiologisk, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet
- Vibeke André Larsen, overlæge, Neuroradiologisk Afdeling, Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet

\*Repræsenteret deres faggruppe fra bestyrelsen i udarbejdelse af litteratursøgning og koordinering.

Ingen forfattere har anmeldt interesseinvolvering i forhold til anbefalinger i denne retningslinje. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

[laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger)

## 6. Monitorering

### Standarder og indikatorer

Med afsæt i retningslinjen er der udarbejdet kliniske kvalitetsindikatorer, der monitoreres i regi af Dansk Neuro-Onkologisk Register (DNOR).

### Plan for audit og feedback

Styregruppen for DNOR holder årligt audit, og resultaterne fra DNOR drøftes løbende i bestyrelsen for DNOG.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

Primært baseret på litteratur angivet i den europæiske retningslinje EANO 2017 gliom, ependymom og palliation: <https://www.eano.eu/publications/eano-guidelines/>

Hertil er der lavet systematisk litteratursøgning, samt gjort anvendelse af kendt litteratur.

#### Søgstreng - Radiologi:

((glioblastoma) OR (gliomas)) AND ((recommendation OR recommendations OR consensus OR systematic reviews OR systematic review OR guidelines OR guideline OR meta analysis) AND (MRI OR Magnetic Resonance Imaging OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR Neuroimaging OR "Neuroimaging"[Mesh]))  
Filters: from 2010/1/1

#### Søgstreng - PET:

(Positron-Emission Tomography) AND (((glioblastoma) OR (gliomas)) AND ((recommendation OR recommendations OR consensus OR systematic reviews OR systematic review OR guidelines OR guideline OR meta analysis) AND (MRI OR Magnetic Resonance Imaging OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR Neuroimaging OR "Neuroimaging"[Mesh])))

#### Søgstreng – Steroid

((glioma OR glioblastoma OR brain tumor OR brain tumour OR cerebral metastases) AND (oedema OR edema) AND (steroid OR steroids OR dexamethasone OR glucocorticoid OR corticosteroids OR prednisolone)) AND (recommendation OR recommendations OR consensus OR review OR reviews OR systematic reviews OR systematic review OR guidelines OR guideline OR meta analysis)

#### Søgstreng – Epilepsi

((glioma OR astrocytoma OR brain tumor OR brain tumour) AND (epilepsy)) AND (recommendation OR recommendations OR consensus OR review OR reviews OR systematic reviews OR systematic review OR guidelines OR guideline OR meta analysis)  
Date 2010-01-01 to 2020-01-06

#### Søgstreng – Kørekort

((glioma OR brain tumor OR brain tumour) AND (automobile OR fitness to drive)) AND (consensus OR guideline OR guidelines OR recommendations OR recommendation)  
Date 2010-01-01 to 2020-06-01

Læs "Søgeprotokol – Gliomer"

Læs "Søgeprotokol – Ependenymoas"

## Søgehistorie – Gliomer

### A – Lav-grads gliom

Database	Interface	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	258	19.08.2020
Embase	Embase.com	1731	19.08.2020
Cochrane Library	Wiley	14	19.08.2020
I alt		2003	

### PubMed

Search	Query	Results
#46	Search: (((((((("Glioma"[Mesh] OR glioma*[Text Word]) OR (astrocytoma*[Text Word]) OR (oligodendroglioma*[Text Word]) OR (ganglioglioma*[Text Word]) OR (oligoastrocytoma*[Text Word]) OR (xanthoastrocytoma*[Text Word]) OR (astroblastoma*[Text Word]) AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR (radiotherap*[Text Word] OR radiosurg*[Text Word]) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word]) OR ("radiotherapy" [Subheading]) OR (((((((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temodar[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR Lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word])) OR (chemotherap*[Text Word]) OR (nitrosoureas[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word])) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR	258



	metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) AND (("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Filters: Danish, English, Norwegian, Swedish	
#45	Search: (((((((("Glioma"[Mesh] OR glioma*[Text Word])) OR (astrocytoma*[Text Word]) OR (oligodendroglioma*[Text Word]) OR (ganglioglioma*[Text Word]) OR (oligoastrocytoma*[Text Word]) OR (xanthoastrocytoma*[Text Word]) OR (astroblastoma*[Text Word]) AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR (radiotherap*[Text Word] OR radiosurg*[Text Word]) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word]) OR ("radiotherapy" [Subheading]) OR (((((((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temodar[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR Lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word])) OR (chemotherap*[Text Word]) OR (nitrosoureas[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR (VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word])))) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) AND (("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	263
#44	Search: (((((((("Glioma"[Mesh] OR glioma*[Text Word])) OR (astrocytoma*[Text Word]) OR (oligodendroglioma*[Text Word]) OR (ganglioglioma*[Text Word]) OR (oligoastrocytoma*[Text Word]) OR (xanthoastrocytoma*[Text Word]) OR (astroblastoma*[Text Word]) AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR (radiotherap*[Text Word] OR radiosurg*[Text Word]) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word]) OR ("radiotherapy" [Subheading]) OR (((((((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh] OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temodar[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR Lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word])) OR (chemotherap*[Text Word]) OR (nitrosoureas[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR (VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word])))) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title]))	320
#43	Search: ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])	260,402
#42	Search: (((((((("Glioma"[Mesh] OR glioma*[Text Word])) OR (astrocytoma*[Text Word]) OR (oligodendroglioma*[Text Word]) OR (ganglioglioma*[Text Word]) OR	37,396

	<p>(oligoastrocytoma*[Text Word]) OR (xanthoastrocytoma*[Text Word]) OR (astroblastoma*[Text Word]) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiosurg*[Text Word])) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (((((((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temodar[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR Lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word])))) OR (chemotherap*[Text Word])) OR (nitrosoureas[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word])) OR ((VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word])) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]))</p>	
#41	<p>Search: (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiosurg*[Text Word])) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (((((((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temodar[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR Lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word])))) OR (chemotherap*[Text Word])) OR (nitrosoureas[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word])) OR ((VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word])) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]))</p>	<p><a href="#">2,790,016</a></p>
#40	<p>Search: (((((((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temodar[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR Lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word])))) OR (chemotherap*[Text Word])) OR (nitrosoureas[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word])) OR ((VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word])) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]))</p>	<p><a href="#">2,031,841</a></p>
#39	<p>Search: angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]</p>	<p><a href="#">59,987</a></p>
#38	<p>Search: avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]</p>	<p><a href="#">23,652</a></p>

#37	Search: (VEGF[Text Word]) OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])	<a href="#">95.250</a>
#36	Search: Bevacizumab[Text Word]	<a href="#">18.070</a>
#35	Search: nitrosoureas[Text Word]	<a href="#">880</a>
#34	Search: chemotherap*[Text Word]	<a href="#">484.719</a>
#33	Search: (IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])	<a href="#">492</a>
#32	Search: (IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])	<a href="#">477</a>
#31	Search: dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]	<a href="#">136.932</a>
#30	Search: "Steroids"[Mesh]	<a href="#">853.931</a>
#29	Search: immunotherap*[Text Word]	<a href="#">114.687</a>
#28	Search: "Immunotherapy"[Mesh]	<a href="#">274.880</a>
#27	Search: radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]	<a href="#">32.777</a>
#26	Search: "Chemoradiotherapy"[Mesh]	<a href="#">14.567</a>
#25	Search: temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temodar[Text Word] OR Temodal[Text Word] OR Temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR Lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]	<a href="#">505.927</a>
#24	Search: "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]	<a href="#">139.689</a>
#23	Search: "Antineoplastic Agents"[Mesh]	<a href="#">416.935</a>
#21	Search: (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiosurg*[Text Word])) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("radiotherapy" [Subheading]))	<a href="#">916.642</a>
#13	Search: "radiotherapy" [Subheading]	<a href="#">190.932</a>
#12	Search: radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word]	<a href="#">744.275</a>
#11	Search: radiotherap*[Text Word] OR radiosurg*[Text Word]	<a href="#">336.054</a>
#10	Search: "Radiotherapy"[Mesh]	<a href="#">185.072</a>
#9	Search: (((((((("Glioma"[Mesh]) OR (glioma*[Text Word])) OR (astrocytoma*[Text Word])) OR (oligodendroglioma*[Text Word])) OR (ganglioglioma*[Text Word])) OR (oligoastrocytoma*[Text Word])) OR (xanthoastrocytoma*[Text Word])) OR (astroblastoma*[Text Word]))	<a href="#">103.949</a>
#8	Search: astroblastoma*[Text Word]	<a href="#">172</a>
#7	Search: xanthoastrocytoma*[Text Word]	<a href="#">561</a>
#6	Search: oligoastrocytoma*[Text Word]	<a href="#">981</a>

#5	Search: ganglioglioma*[Text Word]	<a href="#">1.633</a>
#4	Search: oligodendroglioma*[Text Word]	<a href="#">5.603</a>
#3	Search: astrocytoma*[Text Word]	<a href="#">22,117</a>
#2	Search: glioma*[Text Word]	<a href="#">65,366</a>
#1	Search: "Glioma"[Mesh]	<a href="#">83,034</a>

## Embase

No.	Query	Results
#36	#35 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	1731
#35	#28 AND #32 AND [2010-2020]/py AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	3003
#34	#28 AND #32 AND [2010-2020]/py	3044
#33	#28 AND #32	3665
#32	#29 OR #30 OR #31	1403815
#31	((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de	1273432
#30	'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*':ti,ab,de	303555
#29	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp	352531
#28	#3 AND #27	81276
#27	#8 OR #26	5082462
#26	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	3965553
#25	angiogenesis AND inhibit*	82638
#24	avastin OR antiangiogenic OR 'anti angiogenic'	51261
#23	vegf OR 'vascular endothelial growth factor**'	123175
#22	bevacizumab	59328
#21	nitrosoureas	1141
#20	chemotherap*	960752
#19	'idh wild type*' OR 'isocitrate dehydrogenase wild type**'	618
#18	'idh wildtype*' OR 'isocitrate dehydrogenase wildtype**'	417

#17	'idh mutant*' OR 'isocitrate dehydrogenase mutant*'	967
#16	dexamethasone OR prednisolone OR methylprednisolone	373200
#15	'steroid'/exp	1619205
#14	immunotherap*	226133
#13	'immunotherapy'/exp	217402
#12	radiochemo* OR chemoradio*	66446
#11	'chemoradiotherapy'/exp	52082
#10	temozolomide OR tmz OR temodar OR temodal OR temcad* OR chemotherap* OR procarbazine OR lomustine OR ccnu OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum	1023763
#9	'antineoplastic agent'/exp	2337978
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1538676
#7	radiotherapy:lnk	340145
#6	radiat* OR irradiat*	1221784
#5	radiotherap* OR radiosurg*	637442
#4	'radiotherapy'/exp	564335
#3	#1 OR #2	161453
#2	glioma* OR astrocytoma* OR oligodendroglioma* OR ganglioglioma* OR oligoastrocytoma* OR xanthoastrocytoma* OR astroblastoma*	118695
#1	'glioma'/exp	138112

## Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Glioma] explode all trees	1165
#2	(glioma* OR astrocytoma* OR oligodendroglioma* OR ganglioglioma* OR oligoastrocytoma* OR xanthoastrocytoma* OR astroblastoma*):ti,ab,kw	1970
#3	#1 OR #2	2472
#4	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6051
#5	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [radiotherapy - RT]	8146
#6	(radiotherap* OR radiosurg*):ti,ab,kw	32286
#7	(radiat* OR irradiat*):ti,ab,kw	32689
#8	{OR #4-#7}	49727

#9	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees	12027
#10	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees	13644
#11	(temozolomide OR tmz OR temodar OR temodal OR temcad* OR chemotherap* OR procarbazine OR lomustine OR ccnu OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum):ti,ab,kw	77241
#12	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	897
#13	(radiochemo* OR chemoradio*):ti,ab,kw	6669
#14	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7883
#15	(immunotherap*):ti,ab,kw	9826
#16	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	58156
#17	(dexamethasone OR prednisolone OR methylprednisolone):ti,ab,kw	21604
#18	(isocitrate dehydrogenase wild type OR isocitrate dehydrogenase wild types):ti,ab,kw	12
#19	(isocitrate dehydrogenase wildtype OR isocitrate dehydrogenase wildtypes):ti,ab,kw	16
#20	(idh NEXT (mutant* OR wildtype* OR wild type OR wild types)):ti,ab,kw	32
#21	(chemotherap* OR nitrosoureas):ti,ab,kw	74512
#22	(bevacizumab OR vegf OR vascular endothelial growth NEXT factor* OR avastin OR antiangiogenic OR anti NEXT angiogenic OR (angiogenesis AND inhibit*) OR irinotecan):ti,ab,kw	14051
#23	{OR #9-#22}	167384
#24	#8 OR #23	195573
#25	#3 AND #24 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2020, in Cochrane Reviews	14

## B – Anaplastisk oligodendrogliom

Database	Interface	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	15	20.08.2020
Embase	Embase.com	75	20.08.2020
Cochrane Library	Wiley	3	20.08.2020
I alt		93	

PubMed

Search	Query	Results
#51	Search: (((("Oligodendroglioma"[Mesh]) OR (oligodendroglioma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word]) AND (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word])) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Text Word]) OR (chromosome 19[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) AND ((("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) AND (("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date	15
#50	Search: (((("Oligodendroglioma"[Mesh]) OR (oligodendroglioma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word]) AND (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word])) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Text Word]) OR (chromosome 19[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) AND ((("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) Sort by: Publication Date	21
#49	Search: ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[SB] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title]) Sort by: Publication Date	<a href="#">1,793,281</a>
#48	Search: ((("Oligodendroglioma"[Mesh]) OR (oligodendroglioma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word]) AND (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR	<a href="#">1,542</a>



	radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word])) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) Sort by: Publication Date	
#47	Search: (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word])) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">921,782</a>
#46	Search: (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">538,060</a>
#45	Search: genetic marker*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">68,812</a>
#44	Search: "Genetic Markers"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">55,639</a>
#43	Search: loss of heterozygosity[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">13,636</a>
#42	Search: "Loss of Heterozygosity"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">32,228</a>
#41	Search: "Genotype"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">409,672</a>
#40	Search: "DNA Mutational Analysis"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">60,020</a>
#39	Search: chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">9,238</a>
#38	Search: "Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">3,687</a>
#37	Search: "Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">7,506</a>
#36	Search: (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word] OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR	<a href="#">386,870</a>



	("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word])) OR (multimodal treatment*[Text Word])) Sort by: Publication Date	
#35	Search: ((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word])) OR (multimodal treatment*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">265,351</a>
#33	Search: multimodal treatment*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">3,660</a>
#32	Search: combined modality therap*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">175,247</a>
#31	Search: "Combined Modality Therapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">262,573</a>
#30	Search: (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">196,672</a>
#29	Search: ((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">914,708</a>
#28	Search: radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">902,543</a>
#27	Search: "Radiotherapy"[Mesh] Sort by: Publication Date	<a href="#">185,075</a>
#26	Search: "radiotherapy" [Subheading] Sort by: Publication Date	<a href="#">190,932</a>
#25	Search: (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">3,692,846</a>
#24	Search: steroid*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">331,993</a>
#23	Search: "Steroids"[Mesh] Sort by: Publication Date	<a href="#">853,926</a>
#19	Search: Bevacizumab[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">18,070</a>

#17	Search: temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">51,205</a>
#15	Search: immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">146,693</a>
#14	Search: "Chemoradiotherapy"[Mesh] Sort by: Publication Date	<a href="#">14,567</a>
#11	Search: "Immunotherapy"[Mesh] Sort by: Publication Date	<a href="#">274,878</a>
#10	Search: antineoplastic agent*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">342,208</a>
#9	Search: (IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">492</a>
#8	Search: (IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">477</a>
#7	Search: chemotherap*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">484,736</a>
#6	Search: "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] Sort by: Publication Date	<a href="#">139,689</a>
#5	Search: "Antineoplastic Agents"[Mesh] Sort by: Publication Date	<a href="#">416,933</a>
#4	Search: "drug therapy" [Subheading] Sort by: Publication Date	<a href="#">2,217,136</a>
#3	Search: ("Oligodendroglioma"[Mesh]) OR (oligodendroglioma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">5,862</a>
#2	Search: oligodendroglioma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">5,862</a>
#1	Search: "Oligodendroglioma"[Mesh] Sort by: Publication Date	<a href="#">3,596</a>

## Embase

No.	Query	Results
#45	#44 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	75
#44	#38 AND #42 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2010-2020]/py	133
#43	#38 AND #42	184
#42	#39 OR #40 OR #41	1404170
#41	((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de	1273764
#40	'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*':ti,ab,de	303655
#39	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp	352663
#38	#3 AND #37	3188
#37	#26 OR #36	1100924

#36	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	557837
#35	'genetic marker*'	71491
#34	'genetic marker'/exp	100255
#33	'heterozygosity loss'	14475
#32	'heterozygosity loss'/de	14463
#31	'genotype'/exp	444393
#30	'dna mutational analysis'/de	1608
#29	'chromosome 1' OR 'chromosome 19'	17321
#28	'chromosome 19'/de	4052
#27	'chromosome 1'/de	8773
#26	#21 OR #25	548161
#25	#22 OR #23 OR #24	75491
#24	'multimodal treatment*'	5523
#23	'combined modality therap*'	3598
#22	'multimodality cancer therapy'/de	69022
#21	#16 AND #20	502964
#20	#17 OR #18 OR #19	1521321
#19	radiotherap* OR radiat* OR irradiat*	1503153
#18	'radiotherapy'/exp	564526
#17	'radiotherapy':lnk	340260
#16	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6389426
#15	'steroid*'	459793
#14	'steroid'/exp	1619587
#13	temozolomide OR nitrosoureas OR procarbazine OR lomustine OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum OR bevacizumab	206188
#12	immunotherap* OR radiochemotherap* OR chemoradiotherap*	290092
#11	'chemoradiotherapy'/exp	52107
#10	'immunotherapy'/exp	217537
#9	'antineoplastic agent*'	310469

#8	'idh wildtype*' OR 'isocitrate dehydrogenase wildtype*' OR 'idh wild-type*' OR 'isocitrate dehydrogenase wild-type*'	1010
#7	'idh mutant*' OR 'isocitrate dehydrogenase mutant*'	968
#6	chemotherap*	961113
#5	'antineoplastic agent'/exp	2338772
#4	'drug therapy':lnk	3938308
#3	#1 OR #2	10356
#2	oligodendroglioma* OR oligoastrocytoma*	10356
#1	'oligodendroglioma'/de	8508

## Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Oligodendroglioma] explode all trees	60
#2	(oligodendroglioma* OR oligoastrocytoma*):ti,ab,kw	200
#3	#1 or #2	200
#4	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT]	199266
#5	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees	11976
#6	(chemotherap*):ti,ab,kw	74207
#7	(idh NEXT (mutant* OR wildtype* OR wild type OR wild types)):ti,ab,kw	32
#8	(isocitrate dehydrogenase wildtype OR isocitrate dehydrogenase wildtypes):ti,ab,kw	16
#9	(isocitrate dehydrogenase wild type OR isocitrate dehydrogenase wild types):ti,ab,kw	12
#10	(antineoplastic NEXT agent*):ti,ab,kw	10642
#11	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7856
#12	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	878
#13	(immunotherap* OR radiochemotherap* OR chemoradiotherap*):ti,ab,kw	16189
#14	(temozolomide OR nitrosoureas OR procarbazine OR lomustine OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum OR bevacizumab):ti,ab,kw	12963
#15	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	58001
#16	(steroid*):ti,ab,kw	30559
#17	{OR #4-#16}	322243

#18	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [radiotherapy - RT]	8125
#19	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6019
#20	(radiotherap* OR radiat* OR irradiat*):ti,ab,kw	49230
#21	{OR #18-#20}	49443
#22	#17 AND #21	22956
#23	MeSH descriptor: [Combined Modality Therapy] explode all trees	21340
#24	(combined modality NEXT therap*):ti,ab,kw	15515
#25	(multimodal NEXT treatment*):ti,ab,kw	416
#26	{OR #23-#25}	22117
#27	#22 OR #26	40282
#28	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 1] explode all trees	18
#29	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 19] explode all trees	15
#30	(chromosome 1 OR chromosome 19):ti,ab,kw	1365
#31	MeSH descriptor: [DNA Mutational Analysis] explode all trees	223
#32	MeSH descriptor: [Genotype] explode all trees	4426
#33	MeSH descriptor: [Loss of Heterozygosity] explode all trees	82
#34	loss of heterozygosity	151
#35	MeSH descriptor: [Genetic Markers] explode all trees	271
#36	(genetic NEXT marker*):ti,ab,kw	1626
#37	{OR #28-#36}	7409
#38	#27 OR #37	47654
#39	#3 AND #38 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2020, in Cochrane Reviews	3

## C – Anaplastisk astrocytom

Database	Interface	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	76	20.08.2020
Embase	Embase.com	627	20.08.2020
Cochrane Library	Wiley	5	21.08.2020
I alt		708	

PubMed

Search	Query	Results
#18	Search: (((("Astrocytoma"[Mesh]) OR (astrocytoma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word])) AND (((((((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word]) OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word])) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word]) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) AND (("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date	76
#17	Search: (((("Astrocytoma"[Mesh]) OR (astrocytoma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word])) AND (((((((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word]) OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word])) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word]) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) Sort by: Publication Date	90

#16	Search: ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title]) Sort by: Publication Date	<a href="#">260.505</a>
#15	Search: (("Astrocytoma"[Mesh]) OR (astrocytoma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word])) AND (((((((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word])) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word])) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word]) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">8.580</a>
#14	Search: (((((((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word] OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word])) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word])) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word]) OR (multimodal treatment*[Text Word])) OR (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">923.914</a>
#13	Search: (((((((("Chromosomes, Human, Pair 1"[Mesh]) OR ("Chromosomes, Human, Pair 19"[Mesh]) OR (chromosome 1[Text Word] OR chromosome 19[Text Word])) OR ("DNA Mutational Analysis"[Mesh]) OR ("Genotype"[Mesh]) OR ("Loss of Heterozygosity"[Mesh]) OR (loss of heterozygosity[Text Word]) OR ("Genetic Markers"[Mesh]) OR (genetic marker*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">538.261</a>
#12	Search: (((((((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (chemotherap*[Text Word])) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR (temozolomide[Text Word] OR	<a href="#">388.826</a>



	nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word]) OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR (((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word]) OR (multimodal treatment*[Text Word])) Sort by: Publication Date	
#11	Search: ((("Combined Modality Therapy"[Mesh]) OR (combined modality therap*[Text Word])) OR (multimodal treatment*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">265,476</a>
#10	Search: (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word]) OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) AND (((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">198,658</a>
#9	Search: ((("radiotherapy" [Subheading]) OR ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">914,931</a>
#8	Search: (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word]) OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosoureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) OR ((VEGF[Text Word]) OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word])) OR (avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word]) OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">3,773,462</a>
#7	Search: angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">60,018</a>
#6	Search: avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">23,662</a>
#5	Search: (VEGF[Text Word]) OR (vascular endothelial growth factor*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">95,275</a>
#4	Search: (((((((((((("drug therapy" [Subheading]) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR (chemotherap*[Text Word]) OR ((IDH mutant*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase mutant*[Text Word])) OR ((IDH wildtype*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wildtype*[Text Word]) OR (IDH wild-type*[Text Word]) OR (isocitrate dehydrogenase wild-type*[Text Word])) OR (antineoplastic agent*[Text Word])	<a href="#">3,694,217</a>



	OR ("Immunotherapy"[Mesh]) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh]) OR (immunotherap*[Text Word] OR radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word]) OR (temozolomide[Text Word] OR nitrosooureas[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word]) OR (Bevacizumab[Text Word]) OR ("Steroids"[Mesh]) OR (steroid*[Text Word]) Sort by: Publication Date	
#3	Search: ("Astrocytoma"[Mesh]) OR (astrocytoma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">43,399</a>
#2	Search: astrocytoma*[Text Word] OR oligoastrocytoma*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">22,328</a>
#1	Search: "Astrocytoma"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">36,618</a>

## Embase

No.	Query	Results
#45	#44 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	627
#44	#38 AND #42 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) AND [2010-2020]/py	1084
#43	#38 AND #42	1326
#42	#39 OR #40 OR #41	1404170
#41	((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de	1273764
#40	'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*':ti,ab,de	303655
#39	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp	352663
#38	#3 AND #37	23846
#37	#26 OR #36	1104526
#36	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	558052
#35	'genetic marker*'	71534
#34	'genetic marker'/exp	100312
#33	'heterozygosity loss'	14479
#32	'heterozygosity loss'/de	14467
#31	'genotype'/exp	444551
#30	'dna mutational analysis'/de	1612
#29	'chromosome 1' OR 'chromosome 19'	17323
#28	'chromosome 19'/de	4053
#27	'chromosome 1'/de	8774

#26	#21 OR #25	551624
#25	#22 OR #23 OR #24	75499
#24	'multimodal treatment**	5523
#23	'combined modality therap**	3599
#22	'multimodality cancer therapy'/de	69030
#21	#16 AND #20	506432
#20	#17 OR #18 OR #19	1521828
#19	radiotherap* OR radiat* OR irradiat*	1503650
#18	'radiotherapy'/exp	564694
#17	'radiotherapy':lnk	340373
#16	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	6485662
#15	'steroid**	459907
#14	'steroid'/exp	1619958
#13	temozolomide OR nitrosoureas OR procarbazine OR lomustine OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum OR bevacizumab OR vegf OR 'vascular endothelial growth factor*' OR avastin OR antiangiogenic OR 'anti-angiogenic' OR (angiogenesis AND inhibit*)	378215
#12	immunotherap* OR radiochemotherap* OR chemoradiotherap*	290285
#11	'chemoradiotherapy'/exp	52133
#10	'immunotherapy'/exp	217670
#9	'antineoplastic agent**	310574
#8	'idh wildtype** OR 'isocitrate dehydrogenase wildtype** OR 'idh wild-type** OR 'isocitrate dehydrogenase wild-type**	1012
#7	'idh mutant** OR 'isocitrate dehydrogenase mutant**	968
#6	chemotherap*	961404
#5	'antineoplastic agent'/exp	2339528
#4	'drug therapy':lnk	3939397
#3	#1 OR #2	90596
#2	astrocytoma* OR oligoastrocytoma*	33297
#1	'astrocytoma'/exp	85151

Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Astrocytoma] explode all trees	708
#2	(astrocytoma* OR oligoastrocytoma*):ti,ab,kw	558
#3	#1 or #2	1070
#4	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT]	199266
#5	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees	11976
#6	(chemotherap*):ti,ab,kw	74207
#7	(idh NEXT (mutant* OR wildtype* OR wild type OR wild types)):ti,ab,kw	32
#8	(isocitrate dehydrogenase wildtype OR isocitrate dehydrogenase wildtypes):ti,ab,kw	16
#9	(isocitrate dehydrogenase wild type OR isocitrate dehydrogenase wild types):ti,ab,kw	12
#10	(antineoplastic NEXT agent*):ti,ab,kw	10642
#11	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7856
#12	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	878
#13	(immunotherap* OR radiochemotherap* OR chemoradiotherap*):ti,ab,kw	16189
#14	(temozolomide OR nitrosoureas OR procarbazine OR lomustine OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum OR bevacizumab):ti,ab,kw	12963
#15	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	58001
#16	(steroid*):ti,ab,kw	30560
#17	{OR #4-#16}	322243
#18	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [radiotherapy - RT]	8125
#19	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6019
#20	(radiotherap* OR radiat* OR irradiat*):ti,ab,kw	49230
#21	{OR #18-#20}	49443
#22	#17 AND #21	22956
#23	MeSH descriptor: [Combined Modality Therapy] explode all trees	21340
#24	(combined modality NEXT therap*):ti,ab,kw	15515
#25	(multimodal NEXT treatment*):ti,ab,kw	416
#26	{OR #23-#25}	22117
#27	#22 OR #26	40282
#28	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 1] explode all trees	18

#29	MeSH descriptor: [Chromosomes, Human, Pair 19] explode all trees	15
#30	(chromosome 1 OR chromosome 19):ti,ab,kw	1365
#31	MeSH descriptor: [DNA Mutational Analysis] explode all trees	223
#32	MeSH descriptor: [Genotype] explode all trees	4426
#33	MeSH descriptor: [Loss of Heterozygosity] explode all trees	82
#34	loss of heterozygosity	151
#35	MeSH descriptor: [Genetic Markers] explode all trees	271
#36	(genetic NEXT marker*):ti,ab,kw	1626
#37	{OR #28-#36}	7409
#38	#27 OR #37	47451
#39	#3 AND #38 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2020, in Cochrane Reviews	5

D – Glioblastom

Database	Interface	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	160	23.08.2020
Embase	Embase.com	1115	23.08.2020
Cochrane Library	Wiley	11	23.08.2020
I alt		1286	

PubMed

Search	Query	Results
#25	Search: (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word])) AND (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh]) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word])) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) AND (("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date	160
#24	Search: (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word])) AND (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh]) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word])) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) Sort by: Publication Date	186
#23	Search: ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title]) Sort by: Publication Date	<a href="#">260,778</a>

#22	Search: (("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word])) AND (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">27,018</a>
#21	Search: (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">2,789,588</a>
#20	Search: dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">136,975</a>
#19	Search: "Steroids"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">854,071</a>
#18	Search: immunotherap*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">114,792</a>
#17	Search: "Immunotherapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">275,025</a>
#16	Search: radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">32,818</a>
#15	Search: "Chemoradiotherapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">14,607</a>
#14	Search: bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">152,866</a>
#13	Search: temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">506,179</a>
#12	Search: "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">139,797</a>
#11	Search: "Antineoplastic Agents"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">417,159</a>
#10	Search: radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">902,836</a>

#9	Search: "radiotherapy" [Subheading] Sort by: Most Recent	<a href="#">190,967</a>
#8	Search: "Radiotherapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">185,141</a>
#3	Search: ("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">117,196</a>
#2	Search: glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">117,196</a>
#1	Search: "Glioblastoma"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">25,190</a>

## Embase

No.	Query	Results
#24	#23 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	1115
#23	#17 AND #21 AND [2010-2020]/py	2003
#22	#17 AND #21	2364
#21	#18 OR #19 OR #20	1405173
#20	((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de	1273764
#19	'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*':ti,ab,de	303655
#18	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp	352663
#17	#3 AND #16	57908
#16	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	4726017
#15	dexamethasone OR prednisolone OR methylprednisolone	373390
#14	'steroid'/exp	1619958
#13	'immunotherapy'/exp	217670
#12	radiochemo* OR chemoradio*	66506
#11	'chemoradiotherapy'/exp	52133
#10	bevacizumab OR vegf OR 'vascular endothelial growth factor*' OR avastin OR antiangiogenic OR 'anti angiogenic' OR (angiogenesis AND inhibit*) OR irinotecan	260633
#9	temozolomide OR tmz OR temodal OR temodar OR temcad* OR chemotherap* OR procarbazine OR lomustine OR ccnu OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum	1024460
#8	'antineoplastic agent'/exp	2339528
#7	'chemotherapy'/exp	657958
#6	radiotherap*:ti,ab OR radiat*:ti,ab OR irradiat*:ti,ab	886189

#5	'radiotherapy':lnk	340373
#4	'radiotherapy'/exp	564694
#3	#1 OR #2	160892
#2	glioblastoma*:ti,ab OR astrocyt*:ti,ab	142085
#1	'glioblastoma'/de	68060



## Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Glioblastoma] explode all trees	624
#2	(glioblastoma* OR astrocyt*):ti,ab,kw	2403
#3	#1 OR #2	2403
#4	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6051
#5	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [radiotherapy - RT]	8146
#6	(radiotherap* OR radiat* OR irradiat*):ti,ab,kw	49392
#7	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees	12027
#8	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees	13644
#9	(temozolomide OR tmz OR temodal OR temodar OR temcad* OR chemotherap* OR procarbazine OR lomustine OR ccnu OR vincristine OR pcv OR cisplatin OR carboplatinum):ti,ab,kw	77241
#10	(bevacizumab OR vegf OR vascular endothelial growth NEXT factor* OR avastin OR antiangiogenic OR anti NEXT angiogenic OR (angiogenesis AND inhibit*) OR irinotecan):ti,ab,kw	14051
#11	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	897
#12	(radiochemo* OR chemoradio*):ti,ab,kw	6669
#13	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7883
#14	(immunotherap*):ti,ab,kw	9826
#15	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	58156
#16	(dexamethasone OR prednisolone OR methylprednisolone):ti,ab,kw	21604
#17	{OR #4-#16}	195450
#18	#3 and #17 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2020, in Cochrane Reviews	11

E – Ældre glioblastoma

Database	Interface	Resultat	Dato
PubMed	PubMed.gov	39	23.08.2020
Embase	Embase.com	286	23.08.2020
Cochrane Library	Wiley	4	23.08.2020
I alt		329	

PubMed

Search	Query	Results
#33	Search: (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word])) AND (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]))) AND (((("Aged"[Mesh]) OR (aged*[Title/Abstract] OR old[Title/Abstract] OR olde*[Title/Abstract] OR ageing*[Title/Abstract] OR geriatric*[Title/Abstract])) OR (elder*[Title/Abstract] OR over 60[Title/Abstract] OR over 65[Title/Abstract] OR over 70[Title/Abstract] OR over 80[Title/Abstract] OR over 85[Title/Abstract] OR 60 year*[Title/Abstract] OR 65 year*[Title/Abstract] OR 70 year*[Title/Abstract] OR 80 year*[Title/Abstract] OR 85 year*[Title/Abstract]))) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title]))) AND (("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) Sort by: Publication Date	<a href="#">39</a>
#32	Search: (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word])) AND (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]))) AND (((("Aged"[Mesh]) OR (aged*[Title/Abstract] OR old[Title/Abstract] OR olde*[Title/Abstract] OR ageing*[Title/Abstract] OR geriatric*[Title/Abstract])) OR (elder[Title/Abstract] OR over 60[Title/Abstract] OR over 65[Title/Abstract] OR over 70[Title/Abstract] OR over 80[Title/Abstract] OR over 85[Title/Abstract] OR 60 year*[Title/Abstract] OR 65 year*[Title/Abstract] OR 70 year*[Title/Abstract]	<a href="#">41</a>

	OR 80 year*[Title/Abstract] OR 85 year*[Title/Abstract])) AND (("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])) Sort by: Publication Date	
#31	Search: ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title]) Sort by: Publication Date	<a href="#">260,778</a>
#30	Search: (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word])) AND (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]))) AND (((("Aged"[Mesh]) OR (aged*[Title/Abstract] OR old[Title/Abstract] OR olde*[Title/Abstract] OR ageing*[Title/Abstract] OR geriatric*[Title/Abstract])) OR (elder*[Title/Abstract] OR over 60[Title/Abstract] OR over 65[Title/Abstract] OR over 70[Title/Abstract] OR over 80[Title/Abstract] OR over 85[Title/Abstract] OR 60 year*[Title/Abstract] OR 65 year*[Title/Abstract] OR 70 year*[Title/Abstract] OR 80 year*[Title/Abstract] OR 85 year*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	<a href="#">6,534</a>
#29	Search: (("Aged"[Mesh]) OR (aged*[Title/Abstract] OR old[Title/Abstract] OR olde*[Title/Abstract] OR ageing*[Title/Abstract] OR geriatric*[Title/Abstract])) OR (elder*[Title/Abstract] OR over 60[Title/Abstract] OR over 65[Title/Abstract] OR over 70[Title/Abstract] OR over 80[Title/Abstract] OR over 85[Title/Abstract] OR 60 year*[Title/Abstract] OR 65 year*[Title/Abstract] OR 70 year*[Title/Abstract] OR 80 year*[Title/Abstract] OR 85 year*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	<a href="#">4,576,911</a>
#28	Search: elder*[Title/Abstract] OR over 60[Title/Abstract] OR over 65[Title/Abstract] OR over 70[Title/Abstract] OR over 80[Title/Abstract] OR over 85[Title/Abstract] OR 60 year*[Title/Abstract] OR 65 year*[Title/Abstract] OR 70 year*[Title/Abstract] OR 80 year*[Title/Abstract] OR 85 year*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	<a href="#">265,512</a>
#27	Search: aged*[Title/Abstract] OR old[Title/Abstract] OR olde*[Title/Abstract] OR ageing*[Title/Abstract] OR geriatric*[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	<a href="#">1,937,628</a>
#25	Search: "Aged"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">3,112,211</a>
#22	Search: (((("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word])) AND (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR	<a href="#">27,018</a>

	(dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]) Sort by: Publication Date	
#21	Search: (((((((((((("Radiotherapy"[Mesh])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("Antineoplastic Agents"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word])) OR (bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word])) OR ("Chemoradiotherapy"[Mesh])) OR (radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word])) OR ("Immunotherapy"[Mesh])) OR (immunotherap*[Text Word])) OR ("Steroids"[Mesh])) OR (dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">2,789,588</a>
#20	Search: dexamethasone[Text Word] OR prednisolone[Text Word] OR methylprednisolone[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">136,975</a>
#19	Search: "Steroids"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">854,071</a>
#18	Search: immunotherap*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">114,792</a>
#17	Search: "Immunotherapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">275,025</a>
#16	Search: radiochemo*[Text Word] OR chemoradio*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">32,818</a>
#15	Search: "Chemoradiotherapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">14,607</a>
#14	Search: bevacizumab[Text Word] OR vegf[Text Word] OR vascular endothelial growth factor*[Text Word] OR avastin[Text Word] OR antiangiogenic[Text Word] OR anti-angiogenic[Text Word] OR (angiogenesis[Text Word] AND inhibit*[Text Word]) OR irinotecan[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">152,866</a>
#13	Search: temozolomide[Text Word] OR TMZ[Text Word] OR temodal[Text Word] OR temodar[Text Word] OR temcad*[Text Word] OR chemotherap*[Text Word] OR procarbazine[Text Word] OR lomustine[Text Word] OR CCNU[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR PCV[Text Word] OR cisplatinum[Text Word] OR carboplatinum[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">506,179</a>
#12	Search: "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">139,797</a>
#11	Search: "Antineoplastic Agents"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">417,159</a>
#10	Search: radiotherap*[Text Word] OR radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">902,836</a>
#9	Search: "radiotherapy" [Subheading] Sort by: Most Recent	<a href="#">190,967</a>
#8	Search: "Radiotherapy"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">185,141</a>
#3	Search: ("Glioblastoma"[Mesh]) OR (glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">117,196</a>
#2	Search: glioblastoma*[Text Word] OR astrocyt*[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">117,196</a>
#1	Search: "Glioblastoma"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">25,190</a>

## Embase

No.	Query	Results
#29	#28 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	286
#28	#22 AND #26 AND [2010-2020]/py	454
#27	#22 AND #26	542
#26	#23 OR #24 OR #25	1405173
#25	((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de	1273764
#24	'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*':ti,ab,de	303655
#23	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp	352663
#22	#17 AND #21	10440
#21	#18 OR #19 OR #20	5332303
#20	elder*.ti,ab OR 'over 60':ti,ab OR 'over 65':ti,ab OR 'over 70':ti,ab OR 'over 80':ti,ab OR 'over 85':ti,ab OR '60 year*':ti,ab OR '65 year*':ti,ab OR '70 year*':ti,ab OR '80 year*':ti,ab OR '85 year*':ti,ab	668552
#19	aged:ti,ab OR old*.ti,ab OR ageing*.ti,ab OR geriatric*.ti,ab	2694052
#18	'aged'/exp	3101102
#17	#3 AND #16	82982
#16	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	4726017
#15	dexamethasone OR prednisolone OR methylprednisolone	373390
#14	'steroid'/exp	1619958
#13	'immunotherapy'/exp	217670
#12	radiochemo* OR chemoradio*	66506
#11	'chemoradiotherapy'/exp	52133
#10	bevacizumab OR vegf OR 'vascular endothelial growth factor*' OR avastin OR antiangiogenic OR 'anti angiogenic' OR (angiogenesis AND inhibit*) OR irinotecan	260633
#9	temozolomide OR tmz OR temodal OR temodar OR temcad* OR chemotherap* OR procarbazine OR lomustine OR ccnu OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum	1024460
#8	'antineoplastic agent'/exp	2339528
#7	'chemotherapy'/exp	657958
#6	radiotherap*.ti,ab OR radiat*.ti,ab OR irradiat*.ti,ab	886189
#5	'radiotherapy':lnk	340373

#4	'radiotherapy'/exp	564694
#3	#1 OR #2	160892
#2	glioblastoma*.ti,ab OR astrocyt*.ti,ab	142085
#1	'glioblastoma'/de	68060

## Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Glioblastoma] explode all trees	624
#2	(glioblastoma* OR astrocyt*):ti,ab,kw	2403
#3	#1 OR #2	2403
#4	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6051
#5	MeSH descriptor: [] explode all trees and with qualifier(s): [radiotherapy - RT]	8146
#6	(radiotherap* OR radiat* OR irradiat*):ti,ab,kw	49392
#7	MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees	12027
#8	MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees	13644
#9	(temozolomide OR tmz OR temodal OR temodar OR temcad* OR chemotherap* OR procarbazine OR lomustine OR ccnu OR vincristine OR pcv OR cisplatinum OR carboplatinum):ti,ab,kw	77241
#10	(bevacizumab OR vegf OR vascular endothelial growth factor* OR avastin OR antiangiogenic OR anti NEXT angiogenic OR (angiogenesis AND inhibit*) OR irinotecan):ti,ab,kw	14051
#11	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	897
#12	(radiochemo* OR chemoradio*):ti,ab,kw	6669
#13	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7883
#14	(immunotherap*):ti,ab,kw	9826
#15	MeSH descriptor: [Steroids] explode all trees	58156
#16	(dexamethasone OR prednisolone OR methylprednisolone):ti,ab,kw	21604
#17	{OR #4-#16}	195450
#18	#3 and #17	1916

#19		MeSH descriptor: [Aged] explode all trees	204070
#20		(aged OR old* OR ageing* OR geriatric* OR elder*):ti,ab,kw	565169
#21		((60 OR 65 OR 70 OR 80 OR 85) NEXT year*):ti,ab,kw	67019
#22		(over NEXT (60 OR 65 OR 70 OR 80 OR 85)):ti,ab,kw	4623
#23		{OR #19-#22}	578883
#24		#18 and #23 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2020, in Cochrane Reviews	4

## Søgehistorie – Ependymomas

### PubMed

Search	Query	Results
#24	Search: (((("Ependymoma"[Mesh]) OR (ependymom*[Text Word])) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word])) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (proton*[Text Word])) OR ("Craniospinal Irradiation"[Mesh])) OR ("Etoposide"[Mesh])) OR ("Vincristine"[Mesh])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh])) OR ("Temozolomide"[Mesh])) OR ("Carboplatin"[Mesh])) OR (etoposid*[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR cyclophosphamid*[Text Word] OR platin derivative*[Text Word] OR temozolomid*[Text Word] OR carboplatin*[Text Word]))) AND ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title])	<a href="#">20</a>
#23	Search: "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR metaanalys*[Title] OR meta-analys*[Title]	<a href="#">263,911</a>
#22	Search: (("Ependymoma"[Mesh]) OR (ependymom*[Text Word])) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word])) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (proton*[Text Word])) OR ("Craniospinal Irradiation"[Mesh])) OR ("Etoposide"[Mesh])) OR ("Vincristine"[Mesh])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh])) OR ("Temozolomide"[Mesh])) OR ("Carboplatin"[Mesh])) OR (etoposid*[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR cyclophosphamid*[Text Word] OR platin derivative*[Text Word] OR temozolomid*[Text Word] OR carboplatin*[Text Word])))	<a href="#">1,955</a>
#21	Search: (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word])) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("radiotherapy" [Subheading])) OR (((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (proton*[Text Word])) OR ("Craniospinal Irradiation"[Mesh])) OR ("Etoposide"[Mesh])) OR ("Vincristine"[Mesh])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh])) OR ("Temozolomide"[Mesh])) OR ("Carboplatin"[Mesh])) OR (etoposid*[Text Word] OR	<a href="#">1,594,868</a>



Search	Query	Results
	vincristine[Text Word] OR cyclophosphamid*[Text Word] OR platin derivative*[Text Word] OR temozolomid*[Text Word] OR carboplatin*[Text Word])	
#20	Search: (((((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR (proton*[Text Word])) OR ("Craniospinal Irradiation"[Mesh])) OR ("Etoposide"[Mesh])) OR ("Vincristine"[Mesh])) OR ("Cyclophosphamide"[Mesh])) OR ("Temozolomide"[Mesh])) OR ("Carboplatin"[Mesh])) OR (etoposid*[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR cyclophosphamid*[Text Word] OR platin derivative*[Text Word] OR temozolomid*[Text Word] OR carboplatin*[Text Word])	<a href="#">763,797</a>
#19	Search: etoposid*[Text Word] OR vincristine[Text Word] OR cyclophosphamid*[Text Word] OR platin derivative*[Text Word] OR temozolomid*[Text Word] OR carboplatin*[Text Word]	<a href="#">125,023</a>
#18	Search: "Carboplatin"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">11,689</a>
#17	Search: "Temozolomide"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">4,610</a>
#16	Search: "Cyclophosphamide"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">53,722</a>
#15	Search: "Vincristine"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">23,248</a>
#14	Search: "Etoposide"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">16,695</a>
#13	Search: "Craniospinal Irradiation"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">151</a>
#11	Search: proton*[Text Word]	<a href="#">167,868</a>
#10	Search: "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]	<a href="#">141,097</a>
#9	Search: "Antineoplastic Agents"[Mesh]	<a href="#">421,011</a>
#8	Search: (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap*[Text Word])) OR (radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word])) OR ("radiotherapy" [Subheading])	<a href="#">923,479</a>
#7	Search: "radiotherapy" [Subheading]	<a href="#">191,748</a>
#6	Search: radiat*[Text Word] OR irradiat*[Text Word]	<a href="#">751,351</a>
#5	Search: radiotherap*[Text Word]	<a href="#">329,370</a>
#4	Search: "Radiotherapy"[Mesh]	<a href="#">186,204</a>
#3	Search: ("Ependymoma"[Mesh]) OR (ependymom*[Text Word])	<a href="#">7,383</a>
#2	Search: ependymom*[Text Word]	<a href="#">7,233</a>
#1	Search: "Ependymoma"[Mesh] Sort by: Most Recent	<a href="#">5,178</a>





## Embase

No.	Query	Results
#27	#26 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)	182
#26	#21 AND #25	292
#25	#22 OR #23 OR #24	1415341
#24	((systematic OR method*) NEAR/3 (review* OR overview* OR study OR studies OR search* OR approach*)):ti,ab,de	1284217
#23	'meta analy*':ti,ab,de OR 'meta-analy*':ti,ab,de OR metaanaly*':ti,ab,de	306536
#22	'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp	356789
#21	#3 AND #20	4934
#20	#8 OR #19	4175320
#19	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3075108
#18	etoposid* OR vincristine OR cyclophosphamid* OR 'platin derivative*' OR temozolomid* OR carboplatin*	379024
#17	'carboplatin'/de	69809
#16	'temozolomide'/de	25233
#15	'cyclophosphamide'/de	220099
#14	'vincristine'/de	102478
#13	'etoposide'/de	87759
#12	'craniospinal irradiation'/de	1337
#11	proton*	347886
#10	chemotherap*	974803
#9	'antineoplastic agent'/exp	2371559
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1541064
#7	radiotherapy:lnk	344051
#6	radiat* OR irradiat*	1237663
#5	radiotherap*	634037

#4	'radiotherapy'/exp	572181
#3	#1 OR #2	12263
#2	ependymom*	11579
#1	'ependymoma'/exp	10892

## Cochrane

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Ependymoma] explode all trees	24
#2	(ependymom*):ti,ab,kw	92
#3	#1 OR #2 in Cochrane Reviews	0

## Bilag 2 – Anbefalet MR-skanningsprotokol til primær udredning og opfølgning

<b>MR-skanning af cerebrum standard protokol (268)</b>			
<b>Sekvens</b>	<b>Snitplan</b>	<b>Snittykkelse, max mm</b>	<b>Undersøgelsesområde</b>
T2-vægtet	Sagittalt eller axiale	4	Hele hjernen
T2 FLAIR	Coronalt, axiale eller 3D	4	Hele hjernen
T1-vægtet	Aksiale eller sagittalt	4	Hele hjernen
T1-vægtet med kontrast	Aksiale/koronalt/sagittalt eller 3D	4	Hele hjernen
DWI <sup>a</sup>	Aksiale	4	Hele hjernen
Evt. SWI <sup>b</sup>	Aksiale	4-5	Hele hjernen
Evt. T1-vægtet 3D efter kontrast	Aksiale eller sagittalt, skannet isotropisk	0,5-1,5	Individuelt
Evt. MR-angio-arteriel (TOF) <sup>c</sup>	Aksiale	-	
Evt MR-angio-venøs (fasekontrast) <sup>c</sup>	Aksiale/sagittalt	-	

DWI: diffusionsvægtet sekvens; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery; SWI: susceptibility weighted imaging.

- a) DWI: Der skelnes mellem nekrotisk tumor og absces samt mellem tumor og iskæmi, celletætte tumorer kan også udvise diffusionsrestriktion.
- b) SWI: susceptibility weighted imaging. (supplement til vurdering af tumorvaskularitet/blødning og vurdering af terapierespons ved behandling med antiangiogene præparater)
- c) Skal dække det relevante område.

<b>MR-skanning af spinalkanal standardprotokol</b>			
<b>Sekvens</b>	<b>Snitplan</b>	<b>Snittykkelse, max mm</b>	<b>Undersøgelsesområde (FOV), cm</b>
T1 efter kontrast	Sagittalt	2-4	30-50
T1 efter kontrast	Aksiale i områder med	4	12-14
Evt. T2	Sagittalt/aksiale	3-4	30-50

## Bilag 3 – Indikation for hjerne PET ved gliomer

## Følger retningslinjerne fra PET RANO gruppen og EANO gruppen (7):

## Præoperativt:

- Differentiering af neoplastisk fra ikke neoplastisk væv.
- Tumorgradering: [<sup>18</sup>F]FET er bedst egnet, når der udføres dynamisk optagelse.
- Tumorafrænsning f.eks. som led i operationsplanlægning: Tumors afgrænsning er vanligvis større end T1 MR efter kontrast, da det infiltrative komponent identificeres mere præcist.
- Påvise optimale biopsisteder- højeste tumorgrad (Hot-spot): Denne indikation er mest egnet til større diffuse tumore med usikker kontrastopladning. Det mest aktive område udvælges evt ved overførelse til neuronavigatoren.
- Neuronavigation: PET kan kombineres med MR som led i operationsplanlægningen.

## Postoperativt:

- Prognostisering (269).
- Stråleterapi planlægning: Afgrænsning af resttumor postoperativt
- Evaluering af behandlingsrespons: Påvisning af ændringer i aktivt tumorvæv
  - Skelne respons/pseudorespons (270)
  - Tumorafrænsning f.eks. som led i operationsplanlægning for recidiv:
- Skelne tumor recidiv fra behandlingsfølger

(271)

## Forslag til PET protokol og beskrivelse (7):

PET skanning med O-(2-[<sup>18</sup>F]-fluoroethyl)-L-tyrosine ([<sup>18</sup>F]FET)

- Forberedelse:
  - Faste i 4 timer
  - Injektion af 200 MBq [<sup>18</sup>F]FET, snittykkelse max 3 mm, rekonstruktion med 5 mm Gauss filter.
  - Dynamisk optagelse i 40 min anbefales ved:
    - Primær udredning: Tumor/non-tumor, gradering, biopsi optimering
    - Malign transformation
  - Statisk optagelse i fra 20-40 min efter injektion anbefales ved øvrige indikationer, og sammen med dynamisk optagelse
- Billedbehandling:
  - Fusionering af PET til T1 og T2 vægtet MR
  - Udmåling af maximal aktivitet relative til et kortikal baggrundsareal (B) i kontralaterale raske hemisfære (Tmax/B) og biologisk tumor volumen (BTV) målt som  $\text{volume} > 1.6 * B$  for [<sup>18</sup>F]FET og  $1.3 * B$  for [<sup>11</sup>C]MET

- Beskrivelse
  - Kort indikation med angivelse af det kliniske spørgsmål, tidligere behandling, og fund fra patologi, MR og PET
  - Beskrivelse af de udførte procedure
  - Tolkning:
    - Identifikation af aktivt tumorvæv
    - Præcis beskrivelse af de patologiske forandringer, deres normaliserede intensitet (Tmax/B) og BTV, samt anatomiske lokalisation i relation på MR
    - Primær udredning: Tmax/B > 1.6 indikerer aktivt tumorvæv (272)
    - Efter behandling:
      - Tmax/B < 2.0 indikerer reaktive forandringer
      - Tmax/B > 2.4 indikerer aktivt tumorvæv (273, 274)
    - Tolkning udføres i relation til sygehistorien og strukturelle forhold
    - Falsk øget optagelse kan ses ved bl.a.: vaskulære anomalier og inflammation: MS, strålefølger, infektion, infarkt (275)
  - Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og -dato, samt evt. ændringer, herunder i Tmax/B og BTV beskrives

Beskrivelsen afsluttes med en konklusion afhængigt af det kliniske spørgsmål, der kort sammenfatter undersøgelsesresultatet. Evt. usikkerhed i tolkningen skal fremgå gerne suppleret med anbefalinger om supplerende undersøgelser i relevante tilfælde.

## Bilag 4 – Radiologisk beskrivelse baseret på RANO-kriterier

### Standardisering af radiologisk beskrivelse, baseret på de internationale RANO-kriterier (9,10):

- Præcis beskrivelse af patologiske forandringer, herunder forandringernes anatomiske lokalisation og udbredelse.
- Målbare kontrastopladende tumorer udmåles i 2 vinkelrette planer ( $< 10 \times 10 \text{ mm}$ ).
- Ikke-målbare læsioner beskrives (kontrastopladende tumor  $< 10 \times 10 \text{ mm}$ , T2 FLAIR læsioner)
- Ved opfølgende MR- skanninger skal man være særlig opmærksom på behandlingsfølger f.eks. pseudoprogression og pseudorespons.
- Ved sammenligning med tidligere undersøgelser skal undersøgelsessted og -tidspunkt samt evt. ændringer beskrives. Man bør ikke kun se på den seneste MR-skanning; men altid evaluere MR-skanningen i forhold til baseline-skanningen.

### Billeddiagnostiske definitioner baseret på RANO-kriterierne:

#### 1. Definition af målbare læsioner

- a. Målbare læsioner: Læsioner skal være mindst 10 mm store i begge på hinanden vinkelrette diametre og være synlige på to eller flere aksiale snit. Mindre læsioner regnes for ikke målbare.
- b. Tumor omkring cyster og operationskaviteter
  - i. Cystiske læsioner regnes generelt for ikkemålbare, medmindre der er en nodulær, fokal komponent, der måler  $\geq 10 \text{ mm}$ .
  - ii. Cyster og operationskaviteter skal ikke måles og ikke indgå i vurderingen af behandlingsrespons.
- c. Multiple læsioner
  - i. Ved multiple læsioner måles som minimum de to største læsioner, og produkterne af de vinkelrette diametre adderes.
  - ii. Da det ofte kan være vanskeligt at måle maligne gliomer præcist, kan man vælge at måle de fem største læsioner, også her adderes produkterne af de vinkelrette diametre.
  - iii. T2-læsioner
    1. Da der findes gliomer, der ikke lader op efter kontrast, enten fordi det er lavgradsgliomer, eller pga. behandling med f.eks. VEGF-hæmmere, bør solide tumorkomponenter, der er uden kontrastopladning, men som kan afgrænses på T2/T2-FLAIR, også beskrives.

#### 2. Definition af ikke-målbare læsioner

- d. Ikke-målbare læsioner er enten læsioner, der kun kan måles i én dimension, læsioner uden veldefinerede grænser eller læsioner med en diameter under 10 mm. T2/FLAIR læsionen defineres altid som en ikke målbar læsion.

<b>RANO-kriterier</b>				
<b>Kriterium</b>	<b>Komplet respons</b>	<b>Partiel respons</b>	<b>Stabil sygdom</b>	<b>Progressiv sygdom</b>
T1-opladning	Intet	≥ 50 % ↓	< 50% ↓, men < 25%↑	≥ 25% ↑ <sup>a</sup>
T2-FLAIR	Stabil eller ↓	Stabil eller ↓	Stabil eller ↓	↑ <sup>a</sup>
Nye læsioner	Ingen	Ingen	Ingen	Tilstede
Kortikosteroider	Ingen	Stabil eller ↓	Stabil eller ↓	Ikke relevant <sup>b</sup>
Klinisk status	Stabil eller ↑	Stabil eller ↑	Stabil eller ↑	↓ <sup>a</sup>
Responskrav	Alle opfyldt	Alle opfyldt	Alle opfyldt	Et eller flere kriterier

T2-FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery (MR-sekvens); RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology

a) Progression hvis et af disse kriterier er tilstede

b) Øget steroiddosis indebærer ikke progression ved fravær af bestående klinisk forværring

↓ = regression; ↑ = progression.

*For patienter, der deltager i protokollerede behandlingsforsøg, kan andre forhold være gældende.*



<b>Kriterier for responsvurdering ud fra MR-skanning og kliniske parametre</b>	
<b>Respons</b>	<b>Kriterier</b>
Komplet respons	Kræver alle disse: Komplet fravær af al KO målbar og ikke målbar sygdom gennem mindst 4 uger. Ingen nye læsioner. Uændret eller regression af ikke-KO-læsioner synlige på T2-FLAIR. Ingen steroidbehandling <sup>a</sup> . Klinisk stabil eller forbedret. OBS: Patienter med ikkemålbar sygdom kan ikke have et komplet respons. Bedst mulige respons er stabil tilstand.
Partiel respons	Kræver alle disse: $\geq 50\%$ reduktion i summen af produkterne af de vinkelrette diametre fra alle målbare KO-læsioner gennem mindst 4 uger. Ingen progression af ikke målbare læsioner. Ingen nye læsioner. Uændret eller regression af ikke-KO-læsioner (synlige på T2-FLAIR) ved samme eller lavere steroiddosis sammenlignet med ved baselineskanning. Steroiddosis må ikke være større end ved baselineskanningen. Stabil eller forbedret klinisk tilstand.  OBS: Patienter med ikke målbar sygdom kan ikke have et partielt respons. Bedst mulige respons er stabil tilstand.
Stabil sygdom	Kræver alle disse: Opfylder ikke betingelserne for komplet respons, partiel respons eller progression. Uændret ikke-KO-læsioner (synlige på T2-FLAIR) ved samme eller lavere steroiddosis som ved baselineskanning.

Progression	<p>Der er progression, når blot et af følgende kriterier er til stede: <math>\geq 25\%</math> stigning i summen af produkterne af de vinkelrette diametre fra alle målbare KO-læsioner sammenlignet med det mindste tumormål enten ved baseline (ved ikkeregression) eller ved bedste respons ved uændret/ingen eller øget steroiddosis.</p> <p>Signifikant progression i T2-FLAIR, ikke-KO-læsioner ved samme eller lavere steroiddosis som ved baselineskanning eller ved bedste respons efter påbegyndelse af steroidbehandling, der ikke skyldes komorbide forhold (f.eks. srålebehandling, demyelinisering, iskæmiske skader, infektion, kramper, postoperative ændringer eller anden behandlingseffekt).</p> <p>Enhver ny læsion. Utvetydig klinisk forværring uden anden årsag end den aktuelle tumor (f.eks. kramper, medikamentelle bivirkninger, behandlingskomplikationer, cerebrovaskulære problemer, infektion m.m.) eller ændringer i steroiddosering.</p>
-------------	--

KO: Kontrastopladende. a) Ud over fysiologisk erstatning.

## Bilag 5 – Performance status (ECOG)

<b>Score</b>	<b>Gradering</b>
0	Fuldt aktiv, i stand til at udføre samme aktiviteter som før sygdommen uden begrænsninger. (~ Karnofsky score 90-100 %)
1	Begrænset ved fysisk anstrengende aktivitet, men oppegående og i stand til at udføre arbejde af let eller stillesiddende art, f.eks. lettere husarbejde, kontorarbejde. (~ Karnofsky score 70-80 %)
2	Oppegående og i stand til at klare sin personlige pleje, men ikke i stand til at udføre arbejdsaktiviteter. Oppe mere end 50 % af sine vågne timer. (~ Karnofsky score 50-60 %)
3	Kun i stand til at klare begrænset personlig pleje, må holde sengen eller sidde i en stol mere end 50 % af sine vågne timer. (~ Karnofsky score 30-40 %)
4	Fuldstændig invalideret. Kan ikke klare nogen personlig pleje. Må konstant holde sengen eller sidde i en stol. (~ Karnofsky score 10-20 %)
5	Død. (Karnofsky score 0 %) (276, 277)

## Bilag 6 – Patologi diagnoser og WHO gradering

Histologisk diagnose	ICD-O#	WHO grad			
		I	II	III	IV
<b>Diffust astrocytære og oligodendrogliale tumorer</b>					
Diffust astrocytom, IDH muteret	94003		•		
Gemistocytisk astrocytom	94113		•		
Diffust astrocytom, IDH vildtype	94003		•		
Diffust astrocytom, NOS	94003		•		
Anaplastisk astrocytom, IDH muteret	94013			•	
Anaplastisk astrocytom, IDH vildtype	94013			•	
Anaplastisk astrocytom, NOS	94013			•	
Glioblastom, IDH vildtype	94403				•
Giant cell glioblastom	94413				•
Gliosarcom	94423				•
Epitelioidt glioblastom	94403				•
Glioblastom, IDH muteret	94453*				•
Glioblastom, NOS	94403				•
Diffust midlinje gliom, H3K27M muteret	93853*				•
Oligodendrogliom, IDH mut og 1p19q codel	94503		•		
Oligodendrogliom, NOS	94503		•		
Anaplastisk oligodendrogliom, IDH mut og 1p19q codel	94513			•	
Anaplastisk oligodendrogliom, NOS	94513			•	
Oligoastrocytom, NOS	93823		•		
Anaplastisk oligoastrocytom, NOS	93823			•	

<b>Andre astrocytære tumorer</b>					
Pilocytisk astrocytom	94211	•			
Pilomyxoid astrocytom	94253		(•)		
Subependymalt kæmpecelleastrocytom	93841	•			
Pleomorft xanthoastrocytom	94243		•		
Anaplastisk pleomorft xanthoastrocytom	94243			•	
<b>Ependymale tumorer</b>					
Subependymom	93831	•			
Myxopapillært ependymom	93941	•			
Ependymom	93913		•		
Papillært Ependymom	93933		•		
Clear cell Ependymom	93913		•		
Tanycytic Ependymom	93913		•		
Ependymom, RELA fusion positiv	93963*		•	•	
Anaplastisk ependymom	93923			•	
<b>Andre gliomer</b>					
Angiocentric glioma	94311	•			
Kordoidt gliom i 3. ventrikel	94441		•		
Astroblastoma	94303	NA			

\*Nye ICD-O koder.

# Vær opmærksom på at de danske SNOMED M-koder kan afvige fra ICD-0

## Bilag 7 Mulige radiologiske konklusioner ved postoperativ registrering i DNOR

Ved afgivelse af radiologisk konklusion på den tidligt postoperative MR-skanning (<72 timer efter operationen) hos patienter opereret for malignt gliom, skal én af følgende tre termer anvendes:

1) **Ingen kontrast-opladende resttumor**

Der må gerne være en ensartet gracil opladning i kavitetens rand, som antages at være operationsfølger.

2) **Ikke-målbar resttumor**

Denne term skal anvendes, hvis der er fokal kontrastopladende restvæv, hvor én af de to diametre er <10 mm; dvs. 8x6mm, 10x6mm osv. Man skal måle fokale processer og undgå at medinddrage resektionskavitet og restcyster. Hvis der er flere helt adskilte processer, skal de måles hver for sig. Hvis alle er under 10 mm eller hvis der er en smal opladningsrand i hele resektionskavitetens rand, hører de også til i denne kategori. Dette er for at prøve at følge RANO gruppens anbefaling, hvor læsioner under denne størrelse angives som "ikke-målbare", idet usikkerheden ved måling af læsioner i denne størrelse må anses at være behæftet med en stor både tolknings og måleusikkerhed. En læsion på 8x12 mm skal således beskrives, men registreres som ikke-målbar. Hvis der er flere ikke-konfluerende læsioner der alle måler <10x10 mm, er der således fortsat ingen målbar resttumor, selvom det samlede tumorvolumen kan være stort.

3) **Målbar resttumor**

I denne kategori angives alle patienter, hvor der er en kontrastopladende resttumor på  $\geq 10$ mm x  $\geq 10$ mm, som er synlig på 2 eller flere snit som er højst 5 mm uden interslice gap.

Kirurgen indfører den anvendte term i skema til registeret. Dette fritager operatøren fra selv at skulle angive en kategori og registreringen vil dermed blive mere objektiv.

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.