

# Forsøgsprotokol

## **Billedvejledt rebestråling af højgradsgliom - et klinisk fase I/II forsøg.**

- Anmeldelsesnr. 30487 til de Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden
  - Version 4 (17. oktober 2011)

Forsøgscenter .....	3
Deltagende afdelinger .....	4
Baggrund .....	4
Konklusion og hypoteser .....	6
Forsøgsbeskrivelse.....	7
Resumé af metode.....	7
Primære endepunkter .....	8
Sekundære endepunkter.....	8
Patientudvælgelse .....	8
Inklusionskriterier:.....	9
Eksklusionskriterier: .....	9
Patientundersøgelser ved start (baseline) .....	10
Neurokirurgisk intervention .....	10
Rebestrålingsforløbet .....	11
Generelt.....	11
Risikoorganer – organs at risk (OAR) .....	12
Targetdefinition og dosis .....	12
Opfølgning .....	13
Evaluering af primære og sekundære endepunkter .....	14
Evaluering af fase I- og overgang til fase II-delen.....	16
Statistiske overvejelser.....	17
Bivirkninger, risici og ulemper .....	19
Ved neurokirurgiske indgreb .....	19
Ved rebestråling .....	19
Strålehygiejne ved billeddiagnostik.....	20
Ulemper ved deltagelse i forsøget .....	21

Ekstra scanninger.....	22
Neurokognitive tests .....	22
Respekten for forsøgspersonens fysiske og mentale integritet samt privatlivets fred .....	22
Videnskabsetisk redegørelse .....	23
Risikovurdering for den enkelte deltager.....	23
Information om forsøget.....	24
Offentliggørelse af resultater .....	24
Økonomiske forhold .....	25

## Forsøgscenter

Onkologisk Klinik afdeling 5073

Radioterapiklinikken 3994

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9

2100 København Ø

### Sponsor

Svend Aage Engelholm, professor, klinikchef, overlæge, dr.med.

Radioterapiklinikken 3994

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9

2100 København Ø

tlf. 3545 4088

### CNS-team chef på Onkologisk Klinik

Hans Skovgaard Poulsen, overlæge, dr.med.

Onkologisk Klinik afdeling 5073

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9

2100 København Ø

tlf. 3545 6303

### CNS-team daglig leder på Onkologisk Klinik

Aida Muhic, afdelingslæge

tlf. 3545 8190

### **Ansvarlig fysiker i Radioterapiklinikken**

Per Munck af Rosenschöld, forskningsleder (konst.), cand.scient, ph.d.  
tlf. 3545 9593

### **Projektets neuroradiolog**

Junia Costa, afdelingslæge  
3545 8578

### **Forsøgsansvarlig og kontaktperson:**

Søren Møller, læge, ph.d. studerende  
Radioterapiklinikken 3994  
Rigshospitalet  
Blegdamsvej 9  
2100 København Ø  
e-mail: soeren.moller@rh.regionh.dk  
tlf. 3545 9750  
mobil tlf. 2714 1517

### **Deltagende afdelinger**

#### **Neurokirurgisk Klinik, Rigshospitalet**

Michael Kosteljantetz, overlæge, dr.med.  
Marianne Juhler, professor, overlæge, dr.med.

#### **Patologiafdelingen, Rigshospitalet**

Henning Laursen, overlæge, dr.med.  
Helle Broholm, overlæge

#### **Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Klinik, Rigshospitalet**

Andreas Kjær, professor, overlæge, dr.med.  
Ian Law, overlæge, dr.med., ph.d.

## **Baggrund**

Kræft i hjernen, eller højgradsgliom, er sjælden men alvorlig sygdom som rammer 300-400 danskere årligt<sup>1</sup>. Den primære behandling er operation, hvor man forsøger at bortoperere så stor en del af tumor, som muligt. Herefter gives strålebehandling mod det tilbageværende tumorvæv inklusiv en margin (2 cm) af det omkringliggende hjernevæv, idet man ved om sygdommen, at den altid vokser ind i omgivelserne, og derfor ikke kan fjernes *in toto*. Strålerne udgør en hjørnesten i behandlingen og forlænger overlevelsen betydeligt, særligt ved kombination med kemoterapi<sup>2,3</sup>. Men sygdommen vender næsten altid tilbage, og – hos

80-90 % - samme sted, som den opstod<sup>4</sup>. Dette må indikere dels at opnåelse af lokal tumorkontrol er vigtig, og dels at der må findes tumorceller, som er resistente overfor behandlingen.

Anmeldelsesnr.: 30487 Billedvejledt rebe-stråling af højgradsgliom – et klinisk fase I/II forsøg.

4

Når sygdommen vender tilbage er der kun få behandlingsmuligheder : re-operation, (gen)behandling med kemoterapi (temozolomid)<sup>5</sup> eller eksperimentel behandling. Den mediane restlevetid for denne patientgruppe er ca. 6 måneder<sup>6</sup>. Man har konventionelt antaget, at strålebehandlingen ikke kunne gentages, pga. risiko for senfølger i det omkringliggende hjernevæv. Udviklingen, som radiologien og stråleterapien har gennemgået de seneste 30 år, muliggør imidlertid en mere præcis afgrænsning af tumurvæv fra hjernevæv end tidligere. Det er nu muligt at strålebehandle med millimeters nøjagtighed, under større hensyntagen til det omgivende væv.

Gentagelse af strålebehandling (herefter benævnt 'rebestråling') har været udført i en række udenlandske studier<sup>7-11</sup>. Generelt har resultaterne været gode, det vil sige uden større forekomst af alvorlige bivirkninger og tilsyneladende med lange overlevelsesperioder (7-12 mdr) efter behandlingen. Fælles for mange af de foreliggende undersøgelser er dog at resultaterne er opgjort retrospektivt og at der har været tale om en selekteret gruppe patienter med små tumorer (median tumorumfang: 22-50 ml). I protokollens appendix 1 findes en litteraturgennemgang og tabel indeholdende resultater fra disse studier. I de tilfælde, hvor man har observeret alvorlige bivirkninger, har det oftest drejet sig om hinfald (nekrose) sv.t. tumoren eller til raske områder af hjernen. Dette kan i nogle tilfælde være asymptomatisk (ikke mærkbart for patienten) men i andre tilfælde give anledning til øget tryk i kraniet, med hovedpine og kvalme til følge. Det vides også, at strålebehandling på hjernen på lang sigt (måneder til år) kan svække patientens kognitive funktioner (hukommelse, tænkning, koncentration osv.)<sup>12</sup>. Kognitiv funktion kan vurderes kvantitativt og kan følges over tid ved hjælp af standardiserede neuropsykologiske tests, som læger og plejepersonale kan oplæres til at udføre<sup>13</sup>. Disse tests har været afprøvet på patienter med hjernetumorer i kliniske studier<sup>14</sup>, men ikke i forbindelse med rebestråling. Ved brug af sådanne tests er det sandsynligt, at man kan opnå et mål for patienternes kognitive status efter rebestråling og yderligere en effektparameter til sikring af, at behandlingen tåles godt. Se venligst også Appendix 2, hvor rationalet for evaluering af kognitiv status og metoder hertil er omtalt.

Man antager at risikoen for bivirkninger ved strålebehandling på centralnervesystemet er afhængig af størrelsen af det bestrålede volumen<sup>15</sup>. Rebestråling forudsætter derfor at tumortilbagefaldet aftegnes præcist, således at strålerne kan leveres præcist. Den hidtil bedste billeddannende modalitet og eksisterende 'gold standard' er magnetisk resonans scanning (MR-scanning) med og uden intravenøs kontraststof<sup>16</sup>. Teknikken har dog væsentlige begrænsninger, idet vores nuværende opfattelse af aktivt tumurvæv på en sådan scanning, baserer sig på kontrastudslip gennem blod-hjernebarrieren, hvilket er en uspecifik reaktion<sup>17</sup>. Således kan andre tilstande forveksles med tumortilbagefald. Det kan blandt andet dreje sig om strålefølger, inflammation og operationsfølger<sup>18</sup>. Særligt i de første måneder af kontrolforløbet efter strålebehandling og kemoterapi, er der stor (op til 50 %) risiko for at forveksle tilbagefald med strålefølger<sup>18</sup>

Positron emissions tomografi (PET) er en billeddiagnostisk modalitet som beror på vævenes selektive optag af et radioaktivt mærket sporstof, som i mange tilfælde er baseret på naturligt forekommende næringsstoffer. Det mest anvendte PET sporstof, 18F-fluoro-deoxy-glucose (18F-FDG) skelner kun vanskeligt tumor fra hjernevæv, på grund af hjernens naturligt høje sukkerstofs-kifte<sup>19</sup>. Der findes dog sporstoffer som baserer sig på aminosyrer i stedet for sukker. Et eksempel er 18F-fluoro-etyl-tyrosin (18F-FET), der i flere undersøgelser har vist sig at kunne generere billeder, som har større specificitet end MR-scanninger<sup>20,21</sup>. Det er således tænkeligt, at 18F-FET-PET scanninger mere nøjagtigt end MR-scanning kan

udpege og afgrænse aktivt tumorvæv. 18F-FET sporstoffet har fundet forskningsmæssig anvendelse på flere udenlandske centre. 18F-FET er per 10. oktober 2011 tilgængeligt på Rigshospitalet. I protokollens Appendix 3 findes en redegørelse og litteraturgennemgang omhandlende billeddiagnostik ved højgradsgliom.

### Konklusion og hypoteser

Der planlægges et klinisk fase I/II forsøg med i alt 30 patienter med tilbagefald af højgradsgliom. Forsøgets overordnede formål er at bekræfte eller afkræfte to hypoteser:

- 1) Strålebehandling af højgradsgliom kan gentages ved tilbagefald uden klinisk betydnende bivirkninger, afhængigt af tumorstørrelse og stråledosis/stråledosering.
- 2) En kombination af 18F-FET-PET scanning og MR-scanning er bedre end MR-scanning alene til at påvise og afgrænse tilbagefald af højgradsgliom til brug ved strålebehandling.

Forsøget vil foregå på Rigshospitalet. Ved indgang i protokollen scannes patienterne med både 18F-FET-PET og MR. I en frivillig del af studiet tilbydes patienten udtagning af vævsprøver fra tumor på Neurokirurgisk Klinik. Prøverne tages fra områder, som på hhv. 18F-FET-PET – og MR-scanningerne ligner tumorvæv. Formålet hermed er at sammenligne scanningsvaret i flere beliggenheder med det 'faktuelle' svar, nemlig vævsprøven. Dermed kan den diagnostiske værdi af begge modaliteter bestemmes. Patienterne modtager herefter rebestråling mod tumor som aftegnet af begge modaliteter. Der afprøves 3 forskellige stråledoser/stråledoseringer på hver 6 patienter. Herefter indgår 6 patienter hvis tumorer er større end de foregående patienters. Når de første 24 patienter har gennemgået rebestråling, fortsætter studiet i en fase II del, hvor yderligere 10 patienter modtager rebestråling med brug af den dosis, der blev udvalgt blandt i fase I delen. I denne del af studiet er andelen af patienter, som opnår tumorsvind (respons raten), det primære studiepunkt.

I kontrolforløbet registreres senbivirkninger, kognitiv funktion, tumorsvind og lokalisation af senere tilbagefald. I en 'optional' (frivillig) del af studiet vil 10 af patienterne vil blive tilbudt yderligere en PET scanning af hjernen, med brug af et PET sporstoffet 18F-FAZA (se Appendix 3). Denne scanning har dog udelukkende videnskabelig interesse, og udgør ikke en del af behandlingsforløbet. Det udtagne tumorvæv vil indgå i en forskningsbiobank og vil blive analyseret med molekylærbiologiske metoder. Formålet hermed er at identificere og kvantitere molekylærbiologiske egenskaber i tumorvævet, der måske kan medvirke til at forklare, hvorfor kræftcellerne er udviser resistens over for strålebehandling (se Appendix 4 – *Biomarkører for hypoksi*).

# Forsøgsbeskrivelse

## Resumé af metode

*Bilag 1 ('Flowchart') illustrerer forsøgets opbygning og fremgangsmåde. Bilag 2 (behandlings- og opfølgningsskema)) og bilag 3 (tidsplan) viser forløbet for den enkelte forsøgspatient i gruppe 1. Bilag 4 ('time frame') viser projektets tidshorisont ved anvendelse af forsigtige vurderinger af inklusionshastighed.*

Der planlægges et fase I/II klinisk studium af i alt 34 patienter med recidiv af højgradsgliom. Fase I delen af forsøget har til formål at registrere toxicitet ved 3 forskellige rebestrålings regimer under hhv. eskalation (øgning) af dosis og afkortning af behandlingsvarighed (hypofraktionering) hos patienter med relativt små (<100 ml) tumorer. En fjerde gruppe udgøres af patienter med tumorer på 100-300 ml. 6 ptt. indgår i hver gruppe hvorefter forsøget overgår til fase II delen. Det af investigator udvalgte regime tilbydes til yderligere 10 ptt. Endepunkter i fase II delen er radiologisk respons samt progressionsfri overlevelse.

Protokollen aktiveres når de relevante godkendelser foreligger, forventeligt november 2011. Inklusion til fase I delen forventes at vare maksimalt 2,5 år fra dette tidspunkt. 3 måneder efter behandling af sidste patient i fase I delen, starter forsøgets fase II del, som illustreret i bilag 4. Inklusion af 10 patienter hertil vil maksimalt andrage 10 måneder. Forsøget er slut når sidste patient har været fulgt i 12 måneder. Inklusionstiden for gruppe 4 (ptt. med tumorer på 100-300 ml) vil muligvis være kortere end de øvrige grupper, da udvalget af patienter i denne kategori er større end dem, med små tumorer. Såfremt det øgede behandlingsvolumen ikke er årsag til flere bivirkninger, kan der indgå patienter med større tumorer (op til 300 ml.) i fase II delen, hvilket også forventes at afkorte inklusionstiden væsentligt.

Forsøget er initieret på Rigshospitalet, hvor inklusion og behandling også vil foregå. Der er tænkeligt, at man efter start på protokollen vil ansøge om udvidelse til de andre centre i landet, som behandler ptt. med primære hjernetumorer (Odense, Århus, Aalborg). Relevante personer fra Skånes Universitetssygehus i Lund har endvidere tilkendegivet, at man har interesse i at deltage i projektet, når det er påbegyndt. Ved disse centre vil vævsprøveudtagning ikke finde sted, da de logistiske udfordringer hertil vil være for store; oprettelse af det nære samarbejde mellem radiologiske, nuklearmedicinske, neurokirurgiske og onkologiske specialer, der kræves hertil, falder uden for rammerne af dette projekt. Estimatet over protokollens varighed (Bilag 4 'time frame') udgør dog et konservativt skøn over projektets tidsramme uden deltagelse af andre centre end Rigshospitalet.

Patienten inkluderes ved recidiv af højgradsgliom (WHO grad III eller IV), ved opfyldelse af in- og eksklusionkriterier og ved afgivelse af informeret samtykke.

Patienterne får alle foretaget 18F-FET-PET/CT og MR scanninger hurtigst muligt efter inklusion. Patienter, som ønsker at indgå i forsøgets frivillige biopsi-del, henvises herefter til Neurokirurgisk Afdeling, hvor der foretages bioptering af tumorevæv fra *regions of interest* (ROI), defineret med brug af scanningsbillederne. Studiets mål er at opnå 15 brugbare biopsier fra hver ROI. Der planlægges et 'two-stage design'<sup>22</sup> hvor resultaterne fra de første 6 biopsier analyseres før bioptringen fortsætter, således, at denne invasive del af studiet kan afbrydes, hvis visse prædefinerede kvalitetskriterier ikke opnås (se venligst *Statistiske Overvejelser*).

Strålebehandlingen planlægges med brug af begge scanningsmodaliteter. Dosis og fraktionering i henhold til den aktuelle gruppe. Dosisøgning til næste gruppe foretages efter en observationstid på min. 3 mdr. Efter behandling af 24 ptt. fortsætter forsøget i fase II delen, idet yderligere 10 ptt. tilbydes rebestråling med brug af det regime, der udvælges. Hvis bivirkningerne hos gruppe 4 er acceptable, kan patienter med større tumorer (100 ml-300 ml) tumorer også indgå i fase II delen.

Patienterne udgår fra studiet når der kan påvises progression efter rebestrålingen eller efter 12 måneders opfølgning eller ved patientens ønske herom.

I en såkaldt 'optional' del af studiet, vil 10 af de deltagende patienter blive adspurgt, om de accepterer yderligere en PET scanning før rebestrålingen begynder; det drejer sig om en scanning med PET-sporstoffet 18F-fluoroazomycin arabinoside (18F-FAZA). Rigshospitalet har udleveringstilladelse til at anvende sprostoffet men brugen heraf er i øvrigt helt eksperimentel. Resultatet af denne scanning har ikke indflydelse på planlægningen af strålebehandlingen eller det videre forløb.

### Primære endepunkter

Metode til evaluering af de enkelte endepunkter findes i afsnittet 'Opfølgning'.

1. Akut og sen toxicitet til rebestråling
2. Diagnostisk præcision (positiv- hhv. negativ prognostisk værdi) af hhv. MR-scanning og 18F-FET-PET/CT .
3. Tid til neurokognitiv svækkelse
4. Tid til progression vurderet ved RANO-kriterier

### Sekundære endepunkter

1. Radiologisk tumorrespons ved MR- og 18F-PET/CT scanning
2. Betydning af hhv. MR- og 18F-FET-PET/CT scanning i definition af strålefeltet. Beliggenhed af efterfølgende recidiver
3. Niveau og forekomst af hypoximarkører
4. Forekomst af strålefølger vurderet ved avanceret MR-scanningsteknik

### Patientudvælgelse

Patienter med recidiv af højgradsgliom kan henvises til protokollen i de deltagende centre i Danmark. Det er ikke et krav, at det er første recidiv, ligesom tidligere deltagelse i kliniske protokoller ikke udelukker indgang i forsøget. Det forventes, at 34 ptt. inkluderes i forsøget, med inklusion i perioden 1/11-2011 til 1/9- 2014. Såfremt tumor har en udbredning eller en beliggenhed, der giver anledning til større tryk på hjernen eller hjernens væskefyldte hulrum (med eller uden symptomer for patienten), og en operation til umiddelbar lindring af dette er mulig, skal denne udføres før evt. indgang i protokollen. En patient, hvis

tumor er teknisk operabel men ikke giver anledning til umiddelbar fare, som beskrevet ovenfor, kan godt indgå i forsøget.

#### ***Inklusionskriterier:***

- histologisk verificeret, supratentorielt højgradsgliom (glioblastoma multiforme WHO gr IV, anaplastisk astrocytom WHO gr. III, anaplastisk oligodendrogliom WHO gr. III, anaplastisk oligoastrocytom WHO gr. III).
- skal have modtaget fokal strålebehandling som del af den initiale behandling, og denne skal være afsluttet mindst 6 mdr. inden indgang i studiet. Strålefelter skal kunne gøres elektronisk tilgængelige.
- ingen godkendte standardbehandlinger at tilbyde (se dog note ovenfor vedrørende indikationerne for kirurgi).
- billeddiagnostisk formodet recidiv vurderet ved MR- eller CT- eller PET-CT scanning af cerebrum.
- debulking operation af recidivet ikke indiceret, dvs. fravær af tryksymptomer og klinisk betydende massevirkning.
- ingen yderligere godkendt medicinsk standardbehandling at tilbyde i henhold til afdelingens retningslinier.
- ECOG performance status 0-2.
- for gruppe 1-3: forventet PTV (planning target volume) for strålebehandling < 100 ml.
- for gruppe 4: forventet PTV for strålebehandling = 100-300 ml.
- tale og forstå mundtlig og skriftlig information på dansk uden tolk.
- forventet restlevetid > 3 mdr.
- alder > 18 år.
- Hgb > 6,0 mmol/l (blodtransfusion til korrektion er tilladt).

#### ***Ekslusionskriterier:***

- tumorrecidiv som kontraindicerer rebestråling dvs. diffust eller med forventet strålevolumen ((PTV > 100 ml for gruppe 1-3, PTV > 300 ml for gruppe 4). Multifokale tumores (eksempelvis recidiv flere steder i randen af en resektionskavitet) tillades, i det omfang af de kan rummes af et PTV der ikke overstiger de nævnte volumina.
- infektion, sår dannelse, fistel eller andre patologiske tilstande ved skalp, kranium, eller meninges som kontraindicerer strålebehandling

- allergi eller insufficient nyrefunktion, der kontraindicerer brug af Gd-kontrast eller PET-sporstof
- recidiv opstået  $\leq 3$  mdr efter endt primær strålebehandling
- tidligere modtaget anden strålebehandling på hjernen end den primære strålebehandling for højgradsgliom (eks. helhjernebestråling, helkropsbestråling).
- klaustrofobi, svær overvægt ( $>130$  kg), pacemaker, indopereret metallisk materiale eller anden hindring for scanning

### *Patientundersøgelser ved start (baseline)*

**Anamneseoptagelse:** herunder baseline toxicitetsregistrering ved CTCAE 3.0.

### **Objektiv, neurologisk og kognitiv undersøgelse, ECOG performance status**

**Biokemisk:** Hæmoglobin, creatinin, natrium, kalium. Blodprøve til biobank (se venligst afsnittet '*Respekten for forsøgspersonens fysiske og mentale integritet samt privatlivets fred*').

### **Billeddiagnostik:**

- 1) MR scanning af cerebrum foretages i Radioterapiklinikken med følgende sekvenser: T1, T1 med Gd-kontrast (aksialt, coronalt og sagittalt plan, min. 150 billeder mhp. anvendelighed i neuronavigationssoftware), T2 og FLAIR. Der foretages optagelser til DTI (diffusion tensor imaging) sekvenser, som analyseres med Fibre Tracking software (BrainLab, Feldkirschen), til brug for definition af ledningsbaner, der tages hensyn til i stråleplanen (organs at risk). Hvis muligt optages dynamiske MR-sekvenser (flow, CBV m.m.) men dette er *optional*, dvs. ikke påkrævet.
- 2) 18-FET-PET/CT scanning af cerebrum. Efter intravenøs injektion af 200 MBq 18F-FET tracer optages PET scanning på en Siemens MCT hjernescanner med optagelse af dynamiske sekvenser (tidsforbrug: ca 60 min.). Med henblik på dynamisk DCE-CT scanning injiceres herefter 40-60 ml isoosmolær Iod kontraststof.

Et tværfagligt hold bestående af radiolog, nuklearmediciner og onkolog vurderer billederne og indtegner tumor som defineret af hhv. kontrastoptag på T1 vægtet MR scanning og patologisk øget 18F-FET optag fra PET/CT scanning. Sidstnævnte gøres ved at definere et 'cut-off' dvs. en nedre grænse for aktivitet som dog først defineres når traceren har været afprøvet. Billederne fusioneres, dvs. der foretages en nøjagtig anatomisk matchning af de to billeder. Det forventes, at der vil være områder på scanningen med både overensstemmelse og diskrepans mellem de to scanningsmodaliteter<sup>23</sup>, de såkaldte '*regions of interest*'.

### **Neurokirurgisk intervention – et frivilligt tilbud til forsøgspersonerne**

Alle forsøgspersonerne vil blive tilbudt bioptering. Formålet hermed er at bekræfte både tumorrecidivet og den nøjagtige beliggenhed heraf. Som omtalt, er MR scanning ikke tilstrækkelig specifik i denne situation. Ved opnåelse af biopsi, kan der opnås meget stor rumlig sikkerhed for hvor der er- og ikke er tumor. Det tillader, at strålefeltet forventeligt i mange tilfælde vil kunne indskrænkes, hvilket er ønskeligt i forhold til undgåelse af bivirkninger.

Følgende gælder de patienter, som ønsker at deltage i forsøgets biopsi-del. Øvrige patienter går direkte til rebestrålingsforløbet. Omtalte *regions of interest* (ROI) vurderes i samråd med neurokirurg. Billederne indføres i softwaren hørende til neuronavigationsapparatet på neurokirurgisk afdeling. Alle biopsier forudsætter en lav risiko, dvs. at i tilfælde hvor ROI eller den anatomiske adgang dertil er beliggende i nær relation til elokvente strukturer som store kar, synsnerver, hjernestamme m.m. og hvor bioptering ikke kan foregå uden betydende risiko for skade på nævnte strukturer, foretages der intet kirurgisk indgreb. De planlagte biopteringer forklares patienten og drøftes med denne, idet eventuelle særlige risici nævnes. Samtykke til indgrebet sikres på ny.

Med lokal bedøvelse (vågen operation) og med anvendelse af neuronavigationsudstyr ('frameless' stereotaksi) udtages 2 biopsier fra hvert af følgende områder:

- et område, som er positive for MR-kontrast og positive for 18-FET optag (positiv overensstemmelse).
- et område, som er positivt for MR-kontrast men uden 18F-FET optag (diskrepans)
- et område, som er negativt for MR-kontrast men positivt for 18F-FET optag (diskrepans)
- et område, som er negativt for MR-kontrast og negativt for 18F-FET optag (negativ overensstemmelse) men med tumorsuspekt forandring på de T2 vægtede sekvenser.

Hvis der er flere anatomisk adskilte områder, med de ovenfor nævnte karakteristika, forsøges der at opnå biopsier fra hvert af områderne. Hvis dette ikke er muligt, vælges det område, der skønnes at medføre lavest risiko for komplikationer, subsidiært det område, hvorfor den sikreste prøve kan opnås. Neurokirurgen kan under planlægning af indgrebet skønne, om biopsierne fra de enkelte områder bedst opnås ved brug separate indstiksteder eller ved en 'track' gennem tumorområderne. Ved sidstnævnte teknik, kræves dog - for at sikre en tilstrækkelig diagnostisk og spatiel sikkerhed - at hvert område langs indstiksbanen har et areal på 1 cm<sup>2</sup>.

Én vævsprøve sendes til neuropatologisk afsnit med henblik på histologisk diagnose og én nedfryses med henblik på molekylærbiologiske analyser (se venligst afsnittet '*Respekten for forsøgspersonens fysiske og mentale integritet samt privatlivets fred*').

For hver biopsi, der tages, registreres target volumen samt den opnåede præcision af neuronavigationsregistreringen ('god-medium-dårlig') idet disse to faktorer har betydning for den samlede spatielle præcision ved den enkelte biopsi.

## Rebestrålingsforløbet

### Generelt

I tilfælde af et ukompliceret kirurgisk forløb, kan rebestrålingen påbegyndes snarest herefter. Der foretages planlægning af patientens lejring (med aqua-plastic mask fixation el. lign.) samt planlægnings-CT scanning af cerebrum efter vanlige retningslinier. Under strålebehandlingen udføres der daglig billedverifikation af patient/tumorposition (daily Image Guided Radiation Therapy, IGRT). EQD<sub>2</sub> er beregnet under antagelse af en lineær-kvadratisk sammenhæng og med brug af  $a/b_{\text{tumor}} = 10$  og  $a/b_{\text{normalvæv}} = 3$ .

### **Risikoorganer – organs at risk (OAR)**

Følgende organer defineres som OAR og indtegnes af radiolog (Radioterapiklinikken på Rigshospitalet afprøver dog software til autocontouring af disse strukturer).

- a) hjernestamme
- b) chiasma opticum og nn optici (og andre fibre hørende til det optiske system)
- c) hippocampus
- d) øjnene (øjnenbaggrund og lens)

For alle OAR søges under planlægningen at minimere stråledosis hertil.

ad a) Constraint for totaldosis (sum af initial dosis+ rebestrålingsdosis) til hjernestammen skal udgøre 59,4 Gy (EQD<sub>2</sub>). QUANTEC anbefalingen for constraint til hjernestammen er 54 Gy til hele strukturen men angiver mulighed for en maximumsdosis sv.t. 59 Gy på mindre volumina (<10 ml)<sup>15</sup>. På baggrund af dyrestudier<sup>24</sup> anlægges i denne protokol et konservativt skøn for hjernestammens regenerationsevne på 10% ved et minimum interval siden primær bestråling på 6 mdr., hvorved værdien 59,4 Gy (54 Gy + 5,4 Gy) fremkommer. Således accepteres også en total maxdosis sv.t. 65,3 Gy på et volumen under 10 ml.

ad b) det er sandsynliggjort, at risikoen for senfølger næppe overstiger 7% ved doser < 60 Gy<sup>25</sup> til chiasma opticum/nn optici, hvorfor en totaldosis under denne værdi tilstræbes. Der foreligger ingen litteratur om chiasmas regenerationsevne.

### **Targetdefinition og dosis**

Rebestrålingen planlægges på baggrund af både MR-scanning og 18-FET PET scanning. Under planlægning indtegnes et GTV<sup>1</sup>(MR) (af radiolog og onkolog) og et GTV(PET) (af nuklearmedicinere og onkolog), hvor sidstnævnte vil blive benævnt BTV<sup>2</sup>. Sammen udgør de CTV, som vil være target for rebestrålingen. Hvis den histologiske undersøgelse af et ROI ikke har påvist tumorvæv, inddrages dette område ikke i CTV. Strålebehandlingen leveres med præcise marginer (PTV = CTV+2 mm) på en lineær accelerator med IMRT<sup>3</sup> eller volumetrisk arc teknik. Dosisplanlægning og rapportering følger ICRU rapporter 50 & 62<sup>26</sup> dvs. 95%-107% til PTV accepteres). Boost til BTV gives som simultaneously integrated boost, dvs. boostdosis udregnes under initial planlægning og leveres under samme behandlinger som den øvrige dosis.

### **Gruppe 1 (tumorvolumen <100 ml)**

Behandlingen gives på 10 fraktioner med 5 fraktioner per uge. Der bestråles til en dosis på 35 Gy til PTV, (dvs. 3,5 Gy/fr.)<sup>4</sup>. Der tilstræbes ensartet dosisfordeling på hele PTV.

---

<sup>1</sup> GTV = gross tumor volume

<sup>2</sup> BTV = biological tumor volume

<sup>3</sup> IMRT= intensity modulated radiotherapy

<sup>4</sup> EQD<sub>2</sub> = 39,2 Gy. Kilde: Fogh et al. JCO 2010<sup>7</sup>

## Gruppe 2 (tumorvolumen < 100 ml – dosiseskalation)

Behandlingen gives på 10 fraktioner med 5 fraktioner per uge. Der bestråles til en dosis på 35 Gy til hele PTV, (dvs. 3,5 Gy/fr.) og med SIB til 42 Gy til BTV (dvs. 4,2 Gy/fr.)<sup>5</sup>

## Gruppe 3 (tumorvolumen < 100 ml - accelereret regime)

Behandlingen gives på 5 fraktioner med 5 fraktioner per uge. Der bestråles til en dosis på 29,5 Gy<sup>6</sup> til hele PTV.

## Gruppe 4 (tumorvolumen 100-300 ml)

Behandlingen gives på 10 fraktioner med 5 fraktioner per uge. Der bestråles til en dosis på 35 Gy, (dvs. 3,5 Gy/fr.)<sup>7</sup> hvor PTV udgøres af enten GTV(MR), BTV eller GTV(MR)+BTV. Værdien af hhv. MR- og 18F-FET-PET scanningerne for definition af target vil på dette tidspunkt være belyst, i kraft af de foregående 18 forsøgspersoner, fra hvem der forventeligt er udtaget vævsprøver.

## Opfølgning

*Se venligst også bilag 2: Behandling- og opfølgningsskema*

Ved slutstrålesamtale ses patienten til klinisk kontrol samt håndtering og registrering af akutte bivirkninger i hht. CTCAE kriterier. Der registreres ECOG performance status, træthed, hovedpine, kvalme, subjektiv hørenedsættelse og erytem. Steroidforbrug registreres og aftrapning planlægges hvis relevant.

14 dage efter start på rebestrålingen foretages – hos de første 5 patienter - en tidlig 18F-FET-PET/CT samt dynamisk DCE-CT scanning af cerebrum. Hvis disse findes en tendens til ændret aktivitetsoptag på disse scanninger, fortsætter scanningerne hos de næste 5 ptt. men allerede efter ca. 7 dage. Resultatet af denne undersøgelse har udelukkende forskningsmæssig interesse, hvorfor pt. ikke indkaldes til svar herpå.

Pt. ses til klinisk kontrol i neuroonkologisk ambulatorium 4 uger efter endt strålebehandling og herefter hver 6. uge. Hvis der 6 mdr. fortsat ikke er tegn på sygdomsprogression (vurderet billeddiagnostisk eller ved neurokognitiv testning) overgår pt. til lignende kontroller hver 3. md. Ved fremmøde informeres om resultat af de billeddiagnostiske undersøgelser. Der udføres objektiv undersøgelse, neurologisk undersøgelse, ECOG performance status, evaluering iflg. RANO kriterierne, QOL, neurokognitiv testning.

Der udføres 18F-FET-PET/CT -, MR-, samt dynamisk DCE-CT scanning 4 uger efter endt strålebehandling, og herfter hver 6. uge. Hvis der ikke er radiologisk eller klinisk tegn på recidiv 6 mdr. efter endt behandling overgås, som nævnt ovenfor, til kontroller hver 3. md.

---

<sup>5</sup> EQD<sub>2</sub> (BTV) = 47,3 Gy. Denne dosis og fraktionering er ikke beskrevet tidligere.

<sup>6</sup> EQD<sub>2</sub> = 39,2 Gy. Kilde: Gutin et al., *IJROBP*, 2009<sup>27</sup>

<sup>7</sup> EQD<sub>2</sub> = 39,2 Gy

Opfølgningen varer 1 år (58 uger) efter rebestrålingen, hvorefter patienten tilbagehenvises til almindelig rutinekontrol på Neurokirurgisk Afdeling. Patienten udgår af studiet ved sygdomsprogression, ved ønske om udgang eller ved død.

## Evaluering af primære og sekundære endepunkter

### Primært endepunkt 1: Akut og sen toxicitet ved rebestråling

Toxicitet til strålebehandlingen kan omfatte hudbivirkninger ink. hårtab, oto- og opthalmologiske symptomer, skelet/bløddelskomplikationer samt neurologiske symptomer. 'Akut toxicitet' defineres som symptomer, der opstår eller forværres fra første strålefraktion og indtil 30 dage efter endt strålebehandling. 'Sen toxicitet' er symptomer som opstår eller forværres fra tidligst 30 dage efter endt strålebehandling. Toxicitet, som opstår i den akutte fase, men varer ved efter 30 dage, evt. på grund af sværhedsgraden, defineres som følgeskader (fra engelsk: 'consequential late effect'). Akut og sen toxicitet graderes efter Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) ver. 3.0<sup>28</sup>.

Forekomsten af senbivirkninger af CTCAE grad 3-5 er begrænsende for stråledosis og dermed forsøgets vigtigste endepunkt.

### Primært endepunkt 2: Diagnostisk præcision (positiv- hhv. negativ prognostisk værdi) af hhv. MR-scanning og 18F-FET-PET/CT

Den histologiske undersøgelse betragtes som 'gold standard' som hvert af de definerede ROI sammenholdes med. Hvis der med rimelig sikkerhed kan identificeres tumorceller nogetsteds i præparatet, betragtes prøven som værende udtaget fra tumorområde. Positiv prædiktiv værdi (PPV) for hver undersøgelsesmetode udregnes som:

$$PPV = \frac{\textit{sandtpositive}}{\textit{sandtpositive} + \textit{falskpositive}}$$

og tilsvarende for negativ prædiktiv værdi.

Da præcisionen for neuronavigationen ifm. biopsitagningen kan være vekslende, graderes hver biopsi efter tumorstørrelse og den opnåede præcision under indstilling af apparaturet, som nævnt i afsnittet 'Neurokirurgisk intervention'. De subgrupper, der opstår herved, analyseres også separat, men det primære endepunkt udregnes uden opdeling.

Studiets hypotese er, at både PPV og NPV er større end 85%. Antallet af vævsprøver, som udtages, søges minimeret (se venligst 'Statistiske overvejelser') ved brug af en optimalt to-stadie design<sup>22</sup>. Det vil dog være muligt at afkræfte hypotesen med dette design.

### **Primært endepunkt 3: Tid til neurokognitiv svækkelse**

Den neurokognitive status (målt med det vedlagte testbatteri) kvantificeres ved indgang i forsøget og ved hvert kontrolbesøg. En klar kvantitativ definition af *neurokognitiv svækkelse*, og dermed også tid til den indtræffer, forudsætter, at dag-til-dag variationen for en patient kan estimeres. Et pilotprojekt skal bidrage med information om standardafvigelsen ved brug af tests på 3 forskellige dage. Når standardafvigelsen inden for samme patient kan estimeres, kan denne værdi anvendes til at definere et tidspunkt for utvetydig svækkelse. Der anvendes tests, som tidligere er valideret til denne brug og rutinemæssigt anvendes mange steder. Dermed har dette pilotprojekt karakter af teknologiimplementering og kvalitetssikring.

### **Primært endepunkt 4: Tid til progression ifølge RANO-kriterierne**

Progression defineres med RANO kriterierne<sup>29</sup>, dvs. evaluering baseret på MR-scanningens kontrastopladende område (samt T2/FLAIR sekvenser, klinisk tilstand og prednisolonforbrug). Der forventes en vis forekomst af kontrastopladende strålefølger (pseudoprogession), hvorfor sygdomsprogression inden for tre måneder fra interventionen kun med sikkerhed kan konstateres ved samtidig tilstedeværelse af

- øget 18F-FET-PET/CT aktivitetsoptagelse sv.t. MR-kontrastopladningen scanningen (hvis der tidligere hos den pågældende patient har været god overensstemmelse mellem de to modaliteter)

eller

- forværret klinisk fremtoning

eller

histologisk verifikation efter re-operation.

Hvis progression ikke kan bekræftes ved disse kriterier umiddelbart, foretages nye scanninger 4 uger efter (også i henhold til RANO kriterierne). Hvis den efterfølgende MR-scanning bekræfter radiologisk sygdomsprogression, regnes tidspunktet for progression at være tidspunktet for den første scanning, der rejste mistanke om progression<sup>30</sup>. Klinisk forværring eller død uden radiologisk bekræftelse af progression tilskrives normalt vækst af sygdommen, men af hensyn til behandlingsmetoden og den potentielle CNS toxicitet, må strålefølger overvejes som en differentialdiagnose.

### **Sekundært endepunkt 1 – Radiologisk tumorrespons ved MR- og 18F-FET-PET/CT scanning**

For MR scanning udregnes tumorrespons som arealet af tumor målt ved største tværmål på aksialt snit for den bedste af follow-up scanningerne (dvs. den med mindst tumorareal), divideret med baseline tumorarealet. Responset udtrykkes i procent.

For 18F-FET-PET/CT scanningen defineres respons som et signifikant fald i tumors maksimale *uptake ratio*, dvs. det kvantitative forhold mellem 18F-FET optagelsen sv.t. tumor og 18F-FET optagelsen i normalvævet (grå substans). Et cut-off sv.t. et fald i *uptake ratio* på 10 % har været anvendt<sup>31</sup>, men kan ikke defineres præcist på nuværende tidspunkt.

## **Sekundært endepunkt 2 - Betydning af hhv. MR- og 18F-FET-PET/CT scanning for definition af strålefeltet. Beliggenhed af efterfølgende recidiv.**

Efter indtegning af strålefelterne, hvor både MR- og 18F-FET-PET/CT scanningerne er anvendt til at definere tumor, foretages volumetrisk analyse af de to modaliteters definerede områder. Der kan foretages en såkaldt '*volume mismatch analysis*' mellem GTV (MR-scanning) og BTV (18F-FET-PET/CT) i Eclipse Software. Resultatet vil være en procentuel angivelse af de to volumina's konkordans og diskrepans

Ved tumorprogression i henhold til RANO kriterierne, som defineret ovenfor, fusioneres den nyeste scanning med scanningsbilleder indeholdende data om de rebestrålede volumina. Recidivvolumen kan betegnes RTV. En '*volume mismatch analysis*' mellem hhv. RTV og GTV samt RTV og BTV udføres med Eclipse Software.

På baggrund heraf beskrives recidiverne som værende beliggende

- 1) Centralt dvs. at > 95 % af RTV er beliggende inden for CTV
- 2) In-field dvs. at > 80-95 % af RTV er beliggende inden for CTV
- 3) Marginal dvs. at 20-80% af RTV er beliggende inden for CTV
- 4) Distant dvs. at < 20 % af RTV er beliggende inden for CTV

Disse definitioner er beskrevet og anvendt i tidligere, lignende studier<sup>23,32</sup>.

Det registreres, om området for ny tumorvækst ved indgangsscanningen var klarest afbildet med MR-scanning med kontrast eller 18F-FET-PET/CT scanning, og om undladelse af én af modaliteterne havde medført en ændring af strålefeltet.

## **Sekundært endepunkt 3 – Forekomst og niveau af biomarkører for hypoksi**

Det udtagne væv undersøges med immunhistokemisk metode, rettet mod HIF-1a, HIF-2a, GLUT-1, VEGF (og muligvis flere, ligesom andre molekylærbiologiske metoder kan tages i brug). Forekomsten af hver markør i hvert snit opgøres semikvantitativt, som tidligere beskrevet af Hasselbalch et al<sup>33</sup>. I de tilfælde, hvor det er muligt, foretages de samme undersøgelser på præparater fra patientens primære operation, hvilket tillader sammenligning og analyse af eventuelle ændringer i niveauet af biomarkørerne.

## **Sekundært endepunkt 4 – Forekomst af strålefølger vurderet ved avanceret MR-scanningsteknik**

Ændringer i scanningsbillederne efter strålebehandling, som ikke tilskrives tumorvækst eller – regression kan repræsentere følger efter strålebehandlingen. Specifikt vil ændringer i hjernens hvide substans, herunder ændringer i DTI sekvenserne og de genererede Fibre Tracking billeder, blive registreret og indgå i en kvalitativ analyse.

## **Evaluering af fase I- og overgang til fase II-delen**

Under forudsætning af fuld rekruttering til- og gennemførsel af alle tre strålebehandlingsregimer, udvælges det regime, som skal anvendes i protokollens fase II del. På grund af den kortere behandlingstid vil regime 3

blive foretrukket til tumorvolumina < 100 ml, hvis de akutte og sene bivirkninger findes acceptable. Til volumina målende 100-300 ml, fortsættes af sikkerhedshensyn med 3,5 Gy x 10.

Efter gennemførelse af fase I delen udføres en interim analyse af den diagnostiske precision af 18F-FET-PET/CT scanningerne samt en analyse af patterns of recurrence, for at afgøre, om brug af modaliteten skal videreføres i fase II delen, hvilket dog forventes.

## Statistiske overvejelser

Forsøget udføres som et kombineret fase I/II studium uden kontrolgruppe. Studiet er ikke udformet til at kunne afgøre, om interventionen (rebestrålingen) bedrer patienternes overlevelse i forhold til en ubehandlet gruppe.

Forsøget har derimod to hovedformål som skal opfyldes. Dels skal undersøgelsen besvare spørgsmålet om hvorvidt rebestråling af højgradsgliom ved tilbagefald kan udføres uden at påføre patienten uacceptable bivirkninger (primært endepunkt 1). Desuden har undersøgelsen til formål at estimere værdien af hhv. konventionel MR-scanning med kontrast og 18F-FET PET scanninger til aftegning af tumor i forbindelse med strålebehandling. Studiet planlægges med disse to formål for øje, men også under hensyntagen til, at antallet af forsøgspersoner minimeres idet både rebestrålingen og vævsprøveudtagningen kan have potentielt skadelige bivirkninger.

### Vedrørende primært endepunkt 1 – forekomsten af alvorlige bivirkninger ved rebestråling

I fase I delen gives strålebehandlingen i tre forskellige regimer, begyndende med den laveste biologiske dosis til de seks første patienter. I lægemiddelforsøg, der på lignende vis har til formål at etablere en maksimal tolerabel dosis, har behandlingsgrupperne traditionelt denne størrelse (n=6). Som nævnt, er forekomsten af alvorlige bivirkninger sv.t. CTCAE grad 3-5 det vigtigste endepunkt for protokollens fase I-del. På grund af tilfældighedernes spil og valget af binomial parameter (bivirkning tilstede: ja eller nej) som studieendepunkt, vil estimering af den 'sande' forekomst af bivirkningen være behæftet med usikkerhed. Hvis der accepteres et 80 % konfidensinterval (dvs. at den *sande* værdi med 80% sandsynlighed er beliggende i det givne interval) kan laves følgende estimater herover:

- konfidensinterval ved :

1 event = 2% - 51%

2 events = 9% - 66%

3 events = 20% - 80%

4 events = 33% - 91 %

Således vil en forekomst af 2 events ud af en gruppe på 6 indikere, at risikoen for udvikling af en alvorlig senbivirkning sandsynligvis er over 9%.

Men, som angivet i afsnittet 'Evaluering af primære og sekundære endepunkter', vil også andre endepunkter blive inddraget i valget af stråler regime, som videreføres i forsøgets fase II del.

Det strålebehandlingsregime, som udvælges til at fortsætte i forsøgets fase II del, vil til slut være anvendt på 16 patienter (6 fra fase I delen og 10 fra fase II delen). Hvis der hos 3 af disse 16 patienter observeres et radiologisk respons (se venligst også afsnittet 'Evaluering af primære og sekundære endepunkter') er det meget sandsynligt (konfidensinterval 80%), at den 'sande' responsrate på behandlingen er mellem 7,1 % og 37,1 %, hvilket kan betragtes som en klinisk meningsfuld effekt.

Studiepopulationen er relativt højt selekteret, idet hovedparten af de patienter med højgradsgliom, til hvem der ikke er andre behandlingstilbud, vil være for svækkede af sygdom, eller have diffus, udbredt tumor, der ikke egner sig til rebestråling. En retrospektiv opgørelse foretaget på vores afdeling tydede på, at man realistisk set kan rekruttere 10-15 ptt årligt. Der er således ikke mulighed for at udvide patientgrupperne væsentligt, selvom studiets statistiske styrke kunne forbedres herved.

#### Vedrørende primært endepunkt 2 – diagnostisk præcision af 2 scanningsmetoder

Præcisionen af hhv MR- og PET-scanning vurderes ved at sammenholde det billeddiagnostiske fund med den tilsvarende vævsprøve. Sidstnævnte betragtes som den gyldne standard, som scanningen sammenlignes med. Den kliniske værdi af 18F-FET-PET scanningen afhænger af den diagnostiske præcision, dvs. at de områder, der aftegnes som værende tumor faktisk *er* tumor (høj positiv prædiktiv værdi, PPV), og at områder hvor der ikke aftegnes tumor faktisk *ikke* indeholder tumorceller (høj negativ prædiktiv værdi, NPV). Af hensyn til at minimere antallet af patienter, som skal undergå biopsi, vil vævsprøveudtagningen følge et optimalt to-stadie design<sup>22</sup> hvor proceduren først udføres på nogle få patienter hvorefter en interim analyse foretages. Hvis det ved interim analyse viser sig at 18F-FET-PET scanningen sandsynligvis ikke vil kunne leve op til de prædefinerede krav, kan denne invasive del af studiet justeres eller afbrydes. I det optimale design er antallet af patienter der udsættes for den invasive procedure mindst muligt hvis den prædiktive værdi er under et givet minimumsniveau.

#### **PPV – undersøgelsens sikkerhed ved diagnose af tumor**

En høj PPV (> ca. 85 %) kunne få den fremtidige konsekvens, at områder som er PET-positive (men MR-negative) inddrages i strålefeltet, dvs. at strålefeltet gøres større.

Ved en lav PPV vil værdien af scanningen til dette formål være begrænset. Vi vælger at acceptere en maksimal sandsynlighed på 20 % for at anbefale at fortsætte studier af FET-PET hvis den sande PPV er mindre end 60 %. Samtidigt sætter vi som krav at vi med 90 % sikkerhed skal anbefale videre studier hvis den sande PPV af FET-PET er større end 85 %. Med disse parametre fås at 6 patienter skal inkluderes i første stadie. Hvis 3 eller flere af disse biopteringer resulterer i en falsk positiv vil biopteringen stoppe. Hvis 2 eller færre biopsier er falsk positive fortsættes forsøget til 15 patienter er inkluderet. Hvis 11/15 biopsier da er sande positive konkluderes det at FET-PET er lovende til videre studier (PPV: 73 %, 95 % konfidensinterval 45-92 %). Hvis 5 eller flere er falsk positive er det ikke sandsynligt at FET-PET vil have tilstrækkelig diagnostisk værdi til klinisk brug.

#### **NPV – undersøgelsen evne til at udelukke forekomsten af tumor**

En høj NPV (> ca. 85 %) kunne få den fremtidige konsekvens, at områder som er PET-negative (men MR-positive) ikke skal bestråles, dvs. at strålefeltet gøres mindre. De samme forudsætninger anvendes til denne udregning, som bliver identisk med den foregående.

## Bivirkninger, risici og ulemper

### Ved neurokirurgisk indgreb

Alle forsøgspersonerne tilbydes billedvejledt biopsitagning forud for rebestrålingen. For de patienter, som indvilger i indgrebet, indebærer det den fordel, at sygdomsrecidivet kan bekræftes éntydigt. De rumligt fordelte biopsier øger også sikkerheden for, at de højeste stråledoser kun rammer kræftvævet.

En nylig, retrospektiv opgørelse af 284 ptt., som i diagnostisk øjemed fik foretaget biopsi af en læsion i hjernen med brug af 'frameless' stereotaksi og neuronavigation (sv.t. den planlagte opsætning), påviste en komplikationsrate på 6,7 %, eller sv.t. 19/284. Komplikationerne var blødning/ødem som krævede efterfølgende operation ( $4/284 = 1,4\%$ ), forbigående neurologiske udfald ( $11/284 = 3,9\%$ ) samt forværret neurologisk tilstand medførende død inden 30 dage ( $6/284 = 2,1\%$ )<sup>8</sup>. Der sås asymptomatisk blødning hos 36/284 ptt (12,7 %). Denne rate fandtes i øvrigt positivt korreleret til antallet af indstik.

En ældre, men meget omfattende opgørelse over studier fra 1979 til 1998 (n=7471), opgjorde morbiditet og mortalitet ved klassisk stereotaktisk biopsi (med brug af stereotaksiramme) til hhv. 3,5% og 0,7%<sup>34</sup>, men arten og sværhedsgraden af komplikationerne specificeres ikke nærmere. Lunsford et al. fandt - en mortalitetsrate på blot 0,08% og en komplikationsrate på ca. 3,4 % i en opgørelse baseret på 2651 ptt<sup>35</sup>. Flertallet af komplikationerne synes dog at have været asymptomatiske blødninger. 2 ptt. (0,08%) udviklede infektion sv.t borehullet.

På Rigshospitalet er komplikationsraten (blødning) opgjort til 1-2%<sup>36</sup>.

### Ved rebestråling

Risici ved re-bestråling fordeler sig (som ved den primære hjernebestråling) i akutte og sene bivirkninger.

Akutte bivirkninger:

- Let, forbigående stråleerytem
- Hårtab (en del af patienterne har dog allerede pletvis, blivende hårtab fra den primære bestråling). Pga. den anvendte IMRT tekniks variable bestråling, kan lokalisation eller risiko ikke vurderes for den enkelte patient. Der foreligger ikke i litteraturen kvantitative angivelser heraf, antageligt fordi denne bivirkning skønnes at være af mindre betydning i lyset af den dårlige prognose i øvrigt.
- Forbigående intracerebralt ødem (medførende lette tryksymptomer som hovedpine, kvalme, svimmelhed og øget steroidforbrug eller forbigående forværring af fokale udfald)

---

<sup>8</sup> Forfatterne angiver dog, at forværringen i alle tilfælde var begyndt *før* indgrebet og således rettelig kan betrages som sygdomsprogression, snarere en komplikation til indgrebet. 2 af de 6 ptt. blev opereret, og figurerer derfor flere gange i tallene.

- Træthed (meget hyppigt forekommende men sjældent invaliderende)
- Inflammation af trommehinden og væskedannelse i mellemøret

Sene bivirkninger:

- Vævshenfald: Der er i de fleste studier angivet en procentuel forekomst af vævshenfald (nekrose), men den kliniske betydning heraf er ofte ikke uddybet. Som det fremgår af bilag 1. 'Tabel med resultater af rebestråling' varierer denne forekomst fra 0-60 %. Der synes at være tale om et spektrum af senfølger gående fra billeddiagnostiske forandringer til symptomer på forhøjet tryk i hjernen krævende behandling med binyrebarkhormon i kortere eller længere perioder. I enkelte studier har der været beskrevet tryksymptomer fra nekrosen, som har krævet aflastende operation, dvs. en alvorlig bivirkning.
- Neurologisk svækkelse: I de største behandlingsserier på hhv. 172 ptt.<sup>8</sup> og 142 ptt.<sup>7</sup> synes forekomsten af alvorlig neurologisk svækkelse, som kunne konstateres ved almindelig neurologisk undersøgelse, at være under 1%. Påvirkningen af den neurokognitive funktion er dog – som angivet i baggrundsafsnittet – ukendt.

### Strålehygiejne ved billeddiagnostik

De følgende scanninger foretages

- ved indgang i projektet, dvs. før neurokirurgisk intervention og rebestråling
- 1 eller 2 uger efter start på rebestråling
- 4 uger efter endt re-bestråling
- og herefter hver 6. uge som del af opfølgningen (efter 5,5 måneder overgår man til scanning kun hver 12. uge)

PET-scanning: <sup>18</sup>F-fluoro-ethyl-tyrosin (18F-FET), halveringstid 110 minutter.

Transmissionsscanning: 0,1 mSv

<sup>18</sup>F-FET: 200 MBq x 0,02 mSv/MBq = 4,0 mSv

Strålingsbelastning i alt (helkropps-dosis): 4,1 mSv

DCE-CT:

Dynamisk hjerne-CT, op til 2 billedsnit à 2,8 cm (80 kVp, 120 mAs):3,8 mSv

Strålingsbelastning i alt (helkropsdosis) 3,8 mSv

**Total strålingsbelastning for begge scanninger: 7,9 mSv**

**Strålingsbelastning efter 1 år's kontroller (8 x 7,9 mSv): 63,2 mSv**

MR-scanninger påfører ikke forsøgspersonerne ioniserende stråling idet virkningsmekanismen er anderledes.

Den årlige baggrundsbestråling i Danmark udgør ca. 3 mSV/år<sup>37</sup>. En patient som indgår og forbliver i studiet i et helt år, udsættes således for en øget strålebelastning sv.t. 22 års baggrundsbestråling.

Forskningsprojektet skal klassificeres som et Kategori III forsøg, ifølge IRCP og Europa Kommissionen<sup>38</sup>

Den generelle risiko for at dø af cancer angives normalt til 25 %. Da risikoen for at pådrage sig fatal, stråleinduceret cancer stiger med 0,005% per absorberet mSv, øges denne risiko – under forudsætning af 1 års deltagelse – til 25,55%. Strålebehandlingen påfører dog patienten en stråledosis, som – på det bestrålede område - langt overstiger den dosis, som de diagnostiske metoder bidrager med.

Imidlertid er risikoen for at dø af recidiverende hjernecancer, som patientgruppen lider af, desværre næsten lig 100%. Med dette in mente, kan risikoforøgelsen accepteres.

For de 10 patienter, som tilbydes yderligere én eller flere PET scanninger med sporstoffet 18F-FAZA (se venligst *Baggrund og resume* side 7) i forskningsmæssigt øjemed, kan påregnes yderligere en strålebelastning på 8,0 mSv, hvilket også betragtes som acceptabelt.

### **Ulemper ved deltagelse i forsøget**

I dette afsnit diskuteres udelukkende de praktiske ulemper, som deltagelse i forsøget indebærer for patienten. Risici er omtalt ovenfor.

Strålebehandlingsforløb opleves – af de fleste patienter – som værende anstrengende i en eller anden grad. Hver enkelt strålebehandling tager kun få minutter at administrere, men forud for dette skal patienten lejres rigtigt, ligesom der kan forekomme ventetid på behandlingen. Også turen hjemmefra til Radioterapiklinikken kan være belastende, særligt hvis den er lang eller afhængig af transportselskaber, som det ofte er tilfældet. De pårørende kan opleve, at det kan være en logistisk udfordring. En del af patienterne behandles på ti hverdage. For de patienter, som er boende i stor afstand fra hospitalet, kan der således 'afsættes' to uger til strålebehandlingen. Hvis behandlingen ikke hjælper patienten, vil det kunne hævdes, at denne har spildt (kostbar) tid på forsøget.

Ved deltagelse i projektet udleveres kontaktinformationer til den forsøgsansvarlige (læge, ph.d. studerende, Søren Møller), og patient og pårørende opfordres til at bruge denne kontakt. Erfaringsmæssigt

værdsætter patienter, som indgår i forsøg, den faste og til tider tætte kontakt, som kan opretholdes med denne læge.

Projektets formål at afprøve en behandling og en teknologi som – i Danmark – er relativt ukendt. Strålebehandling på hjernen kan medføre bivirkninger, og da disse bivirkninger hører blandt forsøgets primære endepunkter, følges patienterne tæt, som det fremgår. Da patienterne ofte vil døje med træthed, lammelser eller andre sygdomsmanifestationer, vil dette opfølgingsprogram kunne opleves som energikrævende og anstrengende. I det følgende udspecificeres det, hvilke ekstra undersøgelser patienterne skal gennemgå, sammenholdt med opfølgningen efter en onkologisk rutinebehandling (eksempelvis den primære strålebehandling, som patienterne tidligere har modtaget). Som nævnt, findes der dog ikke standardbehandling til rådighed (som venligst også afsnittet '*Risikovurdering for den enkelte deltager*' nedenfor).

### **Ekstra scanninger**

Forsøgspersonerne undergår flere scanninger end vanligt, både MR- og PET/CT-scanninger. De åbenlyse 'ekstrascanninger', er dem som udføres 1 hhv. 2 uger efter start på strålebehandling og scanningerne der foretages en måned efter endt strålebehandling. De avancerede MR-sekvenser, som optages ved hver scanning indebærer også et større tidsforbrug, end ved vanlige, rutinescanninger. Disse udføres i forskningsøjemed og kommer således ikke den enkelte deltager til gode. Ligeledes vil de 10 patienter, som tilbydes PET scanning med en hypoksitracet, blive udsat for ulempen ved en ekstra scanning, men denne er helt frivillig og hverken deltagelse eller fravalg påvirker behandlingsforløbet.

Desuden er opfølgningen mere intensiv end vanlig, idet kontrolscanninger almindeligvis udføres hver 12. uge (i forsøget hver 6. uge). For at mindske ulempen for patienterne, vil vi tilstræbe, at de to scanninger (MR og PET) foregår samme dag. Mange patienter synes dog at værdsætte, at sygdommen kontrolleres tæt med scanninger hvorfor der ikke entydig er tale om en ulempe.

### **Neurokognitive tests**

En neurokognitiv test-pakke forventes at kunne udføres med patienten på 30 minutter i umiddelbar tilknytning til en ambulant lægesamtale, men en vis ventetid imellem de to konsultationer kan forventes. Det ses af Bilag 2 – Behandlings- og opfølgningsskema hvornår den udføres. Det må forventes, at nogle ptt. vil opfatte testen som værende mentalt og fysisk anstrengende, og nogle vil opleve lidt stress og præstationsangst i forbindelse med at deres kognitive deficit blotlægges.

## **Respekten for forsøgspersonens fysiske og mentale integritet samt privatlivets fred**

Alle oplysninger om forsøgspersonerne beskyttes efter lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven. Projektet anmeldes til Datatilsynet via Region Hovedstadens paraplyanmeldelse. Håndtering, bearbejdning og arkivering af data vil foregå i efter retningslinier udstukket heri. Data fra forsøget opbevares i 20 år efter forsøgets afslutning.

Deltagelse indebærer udtagning af blodprøver én gang, nemlig ved indgang i forsøget. Der tages rutinemæssige blodprøver, som sikrer at patienten har normal nyrefunktion og blodprocent til brug for strålebehandlingen. Ved denne lejlighed udtages også et glas blod (ca. 5 ml) forskningsmæssig brug, med samme formål som vævsprøvetagningen (beskrevet i det følgende).

Anmeldelsesnr.: 30487 Billedvejledt rebestråling af højgradsgliom – et klinisk fase I/II forsøg.

22

Som det fremgår, er hovedformålet med udtagning af væv fra patientens tumor at bekræfte diagnosen, hvilket sikrer, at strålerne kun rettes mod sygt væv. Samtidig opnår man at kunne validere præcisionen af 18F-FET-PET scanningen. Den anden vævsprøve der udtages (fra samme sted; fremgangsmåden er beskrevet i afsnittet '*Neurokirurgisk intervention*' s.10) har kun forskningsmæssig interesse og gavner ikke den enkelte patient umiddelbart. Ved brug af molekylærbiologiske metoder vil vævet og blodet blive undersøgt for biomarkører for hypoksi. Formålet hermed er at bidrage til forståelsen af, hvorfor nogle kræftsvulster er mere resistente over for virkningerne af strålebehandling end andre. Se venligst også *Appendix 4 – Hypoksimarkører*. Sammen med den udtagne blodprøve udgør vævprøverne en forskningsbiobank, dvs. materiale som skal anvendes i dette forskningsprojekt. Forskergruppen, hvorfra projektet udgår, har beskæftiget sig med emnerne hypoksi, strålebehandling, og resistens over for strålebehandling gennem længere tid. Derfor betragtes forskningsbiobanken som værende del af gruppens længerevarende forskningsprojekt. Det biologiske materialet vil således blive opbevaret i 20 år hvorefter det destrueres. Hvis vævet i denne periode påtænkes anvendt til andre forskningsmæssige formål end de ovennævnte tre emner (hypoksi, strålebehandling og resistens over for strålebehandling) søges der på ny godkendelse hos de Videnskabetiske Komiteer. Materialet vil ikke blive udført af Danmark.

## Videnskabetisk redegørelse

### Risikovurdering for den enkelte deltager

Se venligst også afsnittet '*Bivirkninger, risici og ulemper*'. Som det fremgår, findes de væsentligste risici for patienten i det (frivillige) neurokirurgiske indgreb (biopteringen) og strålebehandlingen. Men for at ptt. kan indgå i forsøget, skal man forinden have truffet beslutning om at afstå fra en regelret operation, hvis formål ville være at nedbringe tumorbyrden. Ofte tilbydes patienterne en sådan operation såfremt svulsten er gunstigt beliggende. Forsøget indebærer dermed, at pt. i samråd med sin neurokirurg afstår fra kirurgisk behandling. Der findes ingen klar evidens for, at re-operation af højgradsgliom har nogen livsforlængende eller lindrende effekt, men det anbefales dog af den amerikanske ekspertsammenslutning, National Comprehensive Cancer Network, såfremt indgang i en klinisk protokol ikke er mulig<sup>39</sup>.

*ad bioptering)* Riskikoen for alvorlige, blivende bivirkninger er for den enkelte patient – som beskrevet ovenfor – ganske lille. Hvis der antages en komplikationsrate på 1,5 % for hvert indgreb, kan risikoen for, at der indtræffer én komplikation i studiet udregnes til 26,1 %, hvilket samlet set er en betydelig risiko. For den enkelte patient skønnes risikoen på 1,5 % dog at kunne opvejes af den øgede diagnostiske sikkerhed, som indgrebet medfører (bekræftelse af recidiv samt bekræftelse af scanningsbilledernes afgrænsning og definition af tumor forud for strålebehandlingen). Ved denne fremgangsmåde valideres 18F-FET-PET teknologien samtidig med, at man hos hver enkelt patient sikrer, at strålebehandlingen 'rammer rigtigt' og skåner det raske væv mest muligt.

*ad strålebehandling)* På baggrund af litteraturgennemgangen i afsnittet '*Baggrund og resumé*' skønnes risikoen for svære bivirkninger at være lille. Som det fremgår, har specielt forekomsten af nekrose været studeret i tidligere rebestrålingsforsøg, uden at den kliniske betydning heraf har været defineret. Alt i alt synes forekomsten af de registrerede alvorlige bivirkninger dog at være lav. Det kan ikke udelukkes, at visse, mere diskrete senfølger (som kognitiv svækkelse) først opstår mange måneder efter strålebehandlingen, og dermed ikke bliver dokumenteret – enten fordi patienten ikke følges inden for protokollen længere eller fordi vedkommende er død af sin sygdom forinden. Dette forsøg er dog designet

med en lang og relativt grundig opfølgning, som med stor sandsynlighed skønnes at kunne opfange senbivirkninger. Men det kan ikke udelukkes, at disse senbivirkninger viser sig så sent, at flere patienter når at blive behandlet, inden man kan forholde sig til, om behandlingens fordele opvejer ulemperne. Under denne overvejelse skal man naturligvis erindre, at tilkomst af meget sene bivirkninger sandsynligvis vil være forudgået af en gavnlig klinisk effekt, idet patienten ellers var død af sin cancersygdom inden.

### Information om forsøget

Ved første informations samtale/journaloptagelse informeres patienten mundtligt om projektet og der udleveres skriftlig patientinformation, som gennemgås. Den skriftlige patientinformation, samtykkeerklæring og fuldmagt er udarbejdet i overensstemmelse med alle gældende myndighedskrav. Patienten oplyses om muligheden for at have en bisidder med ved samtalerne.

Informations samtalen afholdes almindeligvis af den forsøgsansvarlige læge. Er denne forhindret pga. sygdom eller lignende, varetages samtalen af en anden læge fra det neuroonkologiske team, som har modtaget undervisning om protokollen. Den forsøgsansvarlige læge vil dog – i alle tilfælde - være patientens kontaktperson gennem hele forløbet. Der informeres om, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et biomedicinsk forskningsprojekt. Det vil blive understreget mundtligt og i den skriftlige patientinformation, at deltagelse er fuldstændig frivilligt og at et eventuelt tilsagn om deltagelse kan trækkes tilbage til enhver tid og uden begrundelse, uden at dette vil påvirke patientens efterfølgende behandling. Der redegøres under samtalen for projektets baggrund, formål, økonomisk støtte og hvilke fordele projektets gennemførelse kan have for forsøgspersonen, for andre patienter og for forskningen. Der informeres detaljeret om forudsigelige ulemper, bivirkninger og risici.

Der informeres om muligheden for vævsprøveudtagning forud for strålebehandling. Risikoen for komplikationer ved det neurokirurgiske indgreb gennemgås med patienten, såvel som fordelene herved drøftes. Potentielle risici ved rebestrålingen gennemgås. Patienten gøres opmærksom på muligheden for betænkningstid og indhentning og supplerende information eventuelt ved en fornyet samtale. Informationen tilstræbes givet i et for forsøgspersonen let forståeligt sprog. Dokumentet "*Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt*" udleveres til forsøgspersonen ved informations samtalen. Hvis patienten ønsker at deltage i forsøget skal denne efter nødvendig og passende betænkningstid (op til 7 dage) afgive skriftligt informeret samtykke, inden inklusion i forsøget og inden eventuelle forsøgsspecifikke procedurer. Både patienten og inkluderende læge skal underskrive og personligt datere samtykkeerklæringen. Desuden underskriver patienten en fuldmagt der tillader direkte adgang til kildedata/dokumenter ved monitorering, auditering og inspektion. Original underskrevet samtykkeerklæring opbevares af investigator og en kopi lægges i journal. Hvis der under gennemførelsen af forsøget fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper, vil investigator eller anden læge med indsigt i forsøgene informere patienterne herom.

### Offentliggørelse af resultater

Resultaterne fra forsøget vil blive offentliggjort uanset om de er positive eller negative. Endelige forsøgsresultater forventes at blive publiceret i internationalt videnskabeligt tidsskrift i henhold til de såkaldte Vancouver guidelines. Forsøget vil desuden indgå i en offentlig tilgængelig ph.d. afhandling af læge, ph.d. studerende, Søren Møller. Denne vil være førsteforfatter på arbejderne, der udgår fra forsøget,

medens vejledere og samarbejdspartnere indgår som forfattere i et omfang som afspejler deres deltagelse i projektet.

### **Økonomiske forhold**

Projektet initieres af læge, ph.d. studerende, Søren Møller (forsøgsansvarlig). Forsøgsansvarlig har ingen personlig økonomisk interesse forbundet med forsøget udførelse eller udfald. Investigator aflønnes overenskomstmæssigt af en forskningsfond (CIRRO – Lundbeck Foundation Center for Interventional Research in Radiation Oncology) og af sygehusejerne.

## Reference List

- 1 Dansk Neuro Onkologisk Gruppe (2008) Retningslinier for behandling af intrakranielle gliomer hos voksne
- 2 Walker, M.D. *et al.* (1978) Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J. Neurosurg.* 49, 333-343
- 3 Stupp, R. *et al.* (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 352, 987-996
- 4 Chamberlain, M.C. (2011) Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. *J. Neurooncol.* 101, 319-323
- 5 Yung, W.K. *et al.* (1999) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J. Clin. Oncol.* 17, 2762-2771
- 6 Wong, E.T. *et al.* (1999) Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 17, 2572-2578
- 7 Fogh, S.E. *et al.* (2010) Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J. Clin. Oncol.* 28, 3048-3053
- 8 Combs, S.E. *et al.* (2005) Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J. Clin. Oncol.* 23, 8863-8869
- 9 Shepherd, S.F. *et al.* (1997) Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37, 393-398
- 10 Voynov, G. *et al.* (2002) Treatment of recurrent malignant gliomas with stereotactic intensity modulated radiation therapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 25, 606-611
- 11 Fokas, E. *et al.* (2009) Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas : a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther. Onkol.* 185, 235-240
- 12 Douw, L. *et al.* (2009) Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 8, 810-818
- 13 Meyers, C.A. and Hess, K.R. (2003) Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression. *Neuro. Oncol.* 5, 89-95
- 14 Herman, M.A. *et al.* (2003) Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases: a pilot study. *Am. J. Clin. Oncol.* 26, 273-279
- 15 Lawrence, Y.R. *et al.* (2010) Radiation dose-volume effects in the brain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S20-S27
- 16 Wen, P.Y. *et al.* (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 28, 1963-1972

- 17 Dhermain, F.G. *et al.* (2010) Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol.* 9, 906-920
- 18 Brandsma, D. *et al.* (2008) Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 9, 453-461
- 19 Lau, E.W. *et al.* (2010) Comparative PET study using F-18 FET and F-18 FDG for the evaluation of patients with suspected brain tumour. *J. Clin. Neurosci.* 17, 43-49
- 20 Popperl, G. *et al.* (2004) Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 31, 1464-1470
- 21 Rachinger, W. *et al.* (2005) Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery* 57, 505-511
- 22 Simon, R. (1989) Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin. Trials* 10, 1-10
- 23 Weber, D.C. *et al.* (2009) Recurrence pattern after [(18)F]fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma: a prospective study. *Radiother. Oncol.* 93, 586-592
- 24 Ang, K.K. *et al.* (2001) Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50, 1013-1020
- 25 Mayo, C. *et al.* (2010) Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76, S28-S35
- 26 International Commission on Radiation Units & Measurements (1999) Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62)
- 27 Gutin, P.H. *et al.* (2009) Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 75, 156-163
- 28 National Cancer Institute (2006) Common Terminology Criteria of Adverse Events
- 29 Macdonald, D.R. *et al.* (1990) Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J. Clin. Oncol.* 8, 1277-1280
- 30 Wen, P.Y. *et al.* (2010) Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 28, 1963-1972
- 31 Piroth, M.D. *et al.* (2010) Prognostic Value of Early [(18)F]Fluoroethyltyrosine Positron Emission Tomography After Radiochemotherapy in Glioblastoma Multiforme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*
- 32 Chan, J.L. *et al.* (2002) Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 20, 1635-1642
- 33 Hasselbalch, B. *et al.* (2010) Prospective evaluation of angiogenic, hypoxic and EGFR-related biomarkers in recurrent glioblastoma multiforme treated with cetuximab, bevacizumab and irinotecan. *APMIS* 118, 585-594

34 Hall,W.A. (1998) The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer* 82, 1749-1755

35 Lunsford,L.D. *et al.* (2008) Establishing a benchmark for complications using frame-based stereotactic surgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 86, 278-287

36 (2011) Marianne Juhler (personlig korrespondance)

37 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2010) Sources and Effects of Ionizing Radiation

38 Den Centrale Videnskabetiske Komité (2006) Retningslinier om anvendelse af ioniserende stråling i biomedicinske forsøg

39 (2011) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - CNS cancers version 2.2011