

**KIRURGISK BEHANLING**  
af  
**INTRAKRANIELLE GLIOMER HOS VOKSNE.**  
Referenceprogram udarbejdet af  
**Dansk Neurokirurgisk Selskab**

**Forord**

Dette referenceprogram er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Neurokirurgisk Selskab (DNKS) bestående af én repræsentant for hver af de fem neurokirurgiske afdelinger i Danmark:  
Overlæge, dr.med. Michael Kosteljanetz, Rigshospitalet (formand)  
Overlæge, dr.med. Jannick Brennum, Københavns Amts Sygehus, Glostrup  
Overlæge Suzan Dyve, Århus Sygehus  
Afdelingslæge, ph.d. René J Laursen, Aalborg Sygehus  
Overlæge, dr.med. Claus Andersen, Odense Universitetshospital

endvidere:

Overlæge Leif Sørensen, neuroradiologisk afdeling, Århus Sygehus

Udvalget har holdt møder 2005-06, seneste møde 16. september 2006.

Formålet med udvalgets arbejde har været at komme med anbefalinger til hvorledes henvisning, udredning og behandling af patienter med primære hjernetumorer bør foregå. Anbefalingerne er evidensbaserede i det omfang der findes evidens, hvilket langt fra altid er tilfældet. Hvor der ikke findes evidens baseres anbefalingerne på erfaring.

Efter at udvalget var nedsat og havde påbegyndt sit arbejde, er der som en følge af Kræftplan 2 blevet dannet en tværfaglig, multidisciplinær kræftgruppe (en såkaldt DMCG) inden for det neuroonkologisk område, kaldet DNOG (Dansk Neuroonkologisk Gruppe). Som led i dennes arbejde skal der foreligge retningslinier for behandlingen. Det aktuelle referenceprogram indgår derfor i de samlede DNOG retningslinier, hvori også vil komme til at indgå de neurologiske, onkologiske og neuropatologiske aspekter.

**Udkastet til referenceprogram blev præsenteret og debatteret på DNKS-årsmødet den 23. marts 2007, og endelig revision på baggrund af denne debat vil efterfølgende blev gennemført den 8. juni 2007, og er godkendt af DNKS's bestyrelse den 8. september 2007.**

## **Indholdsfortegnelse**

Henvisning til neurokirurgisk afdeling.....	3
Præoperativ udredning.....	7
Indikation for operation.....	10
Operative teknikker og intraoperativ monitorering.....	15
Værdi af resektion for prognosen.....	18
Komplikationer til operation.....	23
Postoperative forløb.....	27
Steroidbehandling.....	26
Kvalitetsindikatorer.....	30
Referencer.....	34

## **Indledning**

Operation for primære hjernetumorer varetages af de neurokirurgiske afdelinger i Danmark. Ifølge Cancerregistret blev der i 2000 nydiagnosticeret knap 1050 primære intrakranielle tumorer i Danmark, her af skønnes 5-600 at være neuroepitheliale tumorer (gliomer) som dette referenceprogram omhandler. Ifølge Sundhedsstyrelsen blev der i 2004 foretaget ca. 1400 hjernetumor operationer i Danmark, i dette tal er der også inkluderet tumorer hos børn, samt metastaser. Det formodes at størstedelen af patienter med primære hjernetumorer behandles på neurokirurgisk afdeling, subsidiært konfereres med neurokirurgisk afdeling, men det kan naturligvis ikke udelukkes at et mindre antal patienter unddrager sig vurdering af neurokirurg. Her tænkes især på patienter med velbehandlet epilepsi, som går til kontrol på en neurologisk afdeling. Dette referenceprogram omhandler den største gruppe af de primære hjernetumorer, nemlig de intrakranielle gliomer. Det drejer sig om diagnosekoderne:

- DD33.0 – 33.2 (Neoplasma benignum cerebri)
- DD43.0 – 43.2 og 43.9 (Neoplasma non specificatum cerebri)
- DC71.0 – 71.9 (Neoplasma malignum cerebri)

## **Henvisning**

I princippet bør alle patienter med intrakranielle tumorer (både symptomatiske og asymptomatiske) henvises til en neurokirurgisk afdeling med henblik på en vurdering af yderligere undersøgelse og eventuel behandling. Om patienten skal indkaldes til vurdering eller om henvisning kan besvares mundtligt/skriftligt afgøres af den neurokirurgiske afdeling (1, 2).

Minimums krav til hvilke informationer/skanninger der skal foreligge ved henvisningen

1. En kortfattet sygehistorie med oplysninger om patientens:

- tidligere sygehistorie (som er relevant for aktuelle, herunder tidligere cancersygdom)
- aktuelle sygehistorie med kort beskrivelse af symptomer, eventuelle neurologiske udfald og funktionsniveau ("performance").
- aktuell medicinering (især: steroid, antiepileptikum, blodfortyndende medicin?)

2. Kopier af eller elektronisk overførte foretagne skanninger af hjernen (se afsnit: billeddiagnostik)
3. Navn, adresse og telefonnummer på patientens kontaktlæge og patienten selv hvis han/hun er udskrevet

Eksempel på checkliste til henvisning til en neurokirurgisk afdeling

## CHECKLISTE

### i forbindelse med henvisning til Neurokirurgisk Afdeling

med henblik på undersøgelse for/behandling af hjernetumor.

Skal som minimum indeholde følgende:

---

---

**Patientens fulde navn, cpr.nr. og adresse**

- Patientens opholdssted, når han/hun skal *indkaldes*
- Hvis patienten er hjemme? – patientens telefonnummer
- Telefonnummer eller e-mail på henvisende afdeling/læge som kan kontaktes

**En ultrakort sygehistorie med relevante oplysninger (behøver ikke fylde mere end 3-4 linier):**

- Symptomernes varighed og karakter samt aktuelle status  
(+ / - parese) (+ / - hovedpine) m.m.
- Aktuel medicinering  
(+ / - steroider) (+ / - antiepileptika)
- Oplysninger om medicinering eller kliniske forhold som kunne tænkes at  
være hindring for operation (ex. aktuel antikoagulationsbehandling eller  
svær kardiopulmonal lidelse)
- Aktuelle billeder (enten vedlagt henvisningen eller på henvisningstidspunktet  
overført elektronisk, gerne med beskrivelse)
- Patienten orienteret om mulig diagnose og om henvendelsen til neurokirurgisk  
afdeling.

Minimums krav til henvisende afdeling til information af patient:

1. Man har som læge pligt til at informere patienten. Patient og evt. pårørende bør informeres om fundet af en proces som sidder i hjernen og hvis natur man ikke med sikkerhed kan fastslå (3,4).
2. Patienten bør tilbydes henvisning til neurokirurgisk afdeling med henblik på vurdering af behandlingsmuligheder og man bør altid udtale sig med forsigtighed om tumors formodede histopatologisk karakter, behandlingsmuligheder og prognosen.

Så snart henvisning er modtaget vil den blive behandlet efter gældende retningslinjer jf. ”Bekendtgørelse om behandling af patienter med livstruende kræftsygdomme m.v.”, hvor det understreges at der maksimalt må forløbe 2 uger fra den dato, hvor afdelingen har modtaget lægehenvi- sning til forundersøgelse og 2 uger fra den dato, hvor patienten på baggrund af information fra den behandler- de afdeling om diagnose og behandlingsmuligheder m.v. har givet samtykke til operation, til den dato sygehuset har tilbudt at foretage operationen. Det skal dog understreges at visitation først og fremmest er lægefagligt funderet, dvs. at den visiterende læge vurderer ud fra kliniske oplysninger og billeddiagnostiske undersøgelser, hvor hurtigt patienten skal vurderes/behandles (5).

I nogle tilfælde vil der være indikation for akut overflytning, eksempelvis ved:

- Dalende bevidsthedsplan
- Hastigt progredierende symptomer (inden for få dage)
- Symptomer på forhøjet intrakranielt tryk

Samt subakut overflytning ved følgende fund uden markante kliniske symptomer:

- Midtlinieforskydning > 1 cm
- Fossa posterior tumor med betydende hydrocephalus

## **Præoperativ udredning af primære hjernesvulster**

Den præoperative udredning af primære hjernesvulster tilrettelægges efter om svulsten formodes at være benign eller malign og afhængigt af hvilken behandling, der planlægges. Typisk er patienten henvist, efter der ved en CT - eller MR-skanning er påvist en patologisk proces i hjernen.

Undersøgelsesens primære formål er at vurdere processens nøjere lokalisation og formodede natur. Disse oplysninger danner grundlag for den videre udredning, planlægning af evt. operation og supplerende behandlinger. Hos patienter suspekt for maligne hjernetumorer, vil tiden oftest være for knap til at foretage et længere udredningsprogram. Eksempelvis bør der ikke planlægges langvarigt udredningsprogram for mulig systemisk cancer. Generelt vil det være hensigtsmæssigt at vælge den billeddiagnostiske metode, der giver den nødvendige information, således at dobbeltundersøgelse undgås.

### ***CT skanning***

CT-skanning har gennem mange år været den primære undersøgelsesmetode, da den er let tilgængelig, der er få kontraindikationer, og ventetiden på undersøgelse er acceptabel. Ulemperne er at CT er mindre sensitiv end MR-skanning, samt at metoden er strålebelastende. Det sidste skal tages i betragtning, da mange patienter vil indgå i et langvarigt kontrolforløb med gentagne skanninger. Dette er af særlig betydning hos børn og unge.

CT-skanning kan påvise de fleste kontrastopladende og mange ikke-opladende tumorer. Forkalkede processer og ossøse forandringer påvises bedst med CT. CT-skanning skal udføres før og efter intravenøs kontrastindgift ved den primære udredning.

### ***MR-skanning***

MR-skanning er langt mere sensitiv end CT-skanning, især ved udredning af lidelser i hjernestamme og fossa posterior, da billedkvaliteten ikke forringes af knogleartefakter. Kontrastopladende processer påvises med stor sikkerhed, hvilket kan være vejledende i vurderingen af en tumors differentieringsgrad og mulige multiplicitet. Meningeale processer påvises med stor sikkerhed med MR. Andre fordele er muligheden for at benytte valgfrie snitplaner. Specielle T1 eller T2 vægtede sekvenser kan være relevante med henblik på stereotaktiske indgreb (6). Det er vist, at MR bedst påviser asymptomatiske recidiver og progression (7).

En typisk standard MR protokol til udredning af cerebrale tumorer bør som minimum bestå af følgende sekvenser:

1. T1-vægtet sekvens, axial eller sagittal
2. T2-vægtet sekvens, axial
3. FLAIR, axial (fluid attenuated inversion recovery)
4. T1 vægtet sekvens efter kontrastindgift, axialt, sagittalt og coronalt

Efter behov kan der suppleres med MR-angiografi vægtet mod arterier eller vener afhængig af den aktuelle problemstilling (8). DWI (diffusion weighted imaging) (9) kan være til hjælp ved differentiering mellem nekrotisk tumor og absces. Funktionel MR (fMRI) kan benyttes til påvisning af især motoriske områder i den præoperative udredning (10, 11). Metoden er ikke alment tilgængelig.



MR-perfusion kan til en vis grad skelne mellem høj- og lavgradsgliomer samt mellem disse og metastaser (12, 13) Metoden er ligesom fMRI endnu ikke alment tilgængelig. Diffusion tensor imaging (DTI) er en MR undersøgelse, der registrerer vands foretrukne diffusionsretning, som påvirkes af nervebanerne. Undersøgelsen er derfor en kortlægning af nervebanerne og formodes at kunne give vigtige informationer om vigtige områders relation til tumor. Den anvendes ikke rutinemæssigt.

### ***Cerebral arteriografi***

Digital subtraktions angiografi (DSA) benyttes kun sjældent i den præoperative udredning, da CT- og MR-angiografi kan besvare de fleste spørgsmål om blodforsyning til en tumor samt relationer mellem tumor og kar (8).

DSA med embolisering af tumorkar kan i visse situationer lette et kirurgisk indgreb (14, 15).

### ***Positron-Emissionstomografi (PET)***

PET vinder indpas i udredning og vurdering af tumorer hos mennesker. PET med 18-fluorodeoxyglukose (FDG) måler glukoseforbruget i hjernen. Generelt har gliomer af lav grad, hypometaboliske områder sammenlignet med normalt hjerneparenchym. Stråleinduceret nekrose er typisk hypometabolisk, målt med FDG, men hyperintense ved T2 MRI. FDG-PET kan derfor lette differentieringen mellem gliomer af høj og lav grad og tumornekrose (16).

I lighed med fMRI, kan fPET afsløre funktionelle områder i hjernen. Patienterne foretager veldefinerede sproglige og motoriske opgaver eller stimuleres sensorisk for at kortlægge den ønskede funktion (17). Kombineret med patientens præoperative MRI, kan undersøgelsen vise vigtige områder i relation til tumor.

### **Anbefalinger**

1. MRI anbefales til alle patienter med primær hjernetumorer. Der bør foreligge T1, T1 med kontrast, T2, og FLAIR. T1 undersøgelserne skal foreligge i aksial, koronal og sagittal plan af hensyn til en vurdering af den anatomiske udbredning og operationsplanlægningen. Undersøgelsen bør foretages så at den er kompatibel med afdelingens navigationssystem.
2. Hos patienter med LGG som skønnes at være beliggende i elokvente områder, vil der være tid til mere omfattende undersøgelser, som for eksempel funktionel billedundersøgelser (fMRI, fPET).

## **Indikationer for operation**

Operationsindikation er lægens begrundelse for at foretage en operation.

Når talen er om primære hjernetumorer, skal man gøre sig klart at behandlingen næsten aldrig er helbredende (kurativ), men palliativ eller livsforlængende (18). I den forbindelse henvises til afsnittet ”Værdi af resektion for prognosen”.

Når lægen vurderer operationsindikationen skal man derfor overveje:

1. Hvad opnås ved operationen? (Hvad er det forventede resultat)
2. Hvad er risici/mulige komplikationer ved operationen?
3. Hvad ønsker patienten og/eller dennes pårørende?

Den endelige stilling tages ved at veje fordele og ulemper mod hinanden og endeligt medindrage patientens ønsker og vil derfor i sidste ende altid være en individuel vurdering, se iøvrigt nedenfor. Man kan ikke opstille klare retningslinier for, hvornår der er indikation for en operation, udover en meget generel betragtning om at en primær hjernetumor anbefales opereret, hvis det skønnes at kunne gennemføres med en acceptabel risiko.

Som det er omtalt i afsnittet ”Værdi af resektion for prognosen” tyder de fleste undersøgelserne på en sammenhæng mellem radikaliteten af tumorfjernelsen og længden af overlevelse efter operationen, både for lav- og højgrads gliomer. Der er også holdepunkter for at øget radikalitet ikke fører til flere neurologiske udfald i forhold til et mindre radikalt indgreb (19) og endeligt at livskvaliteten kan bevares (20, 21). I mangel på hårde data kommer kirurgens holdning naturligvis til at spille en betydelig rolle (Kosteljanetz & Madsen, personlig meddelelse).

Man kan opstille følgende indikationer (Modificeret efter Rosenblum), (22):

1. Helbredelse
2. Forlænge overlevelsen
3. Lindring af fokale symptomer, herunder epilepsi
4. Lindring af forhøjet intrakranielt tryk
5. Udsættelse af udvikling eller forværring af symptomer
6. Bedre mulighederne for ikke-kirurgisk behandling
7. Opnå en diagnose

Man kan også tale om forskellige typer af indikationer

1. Onkologisk (såkaldt cytoreduktiv kirurgi) hvis formål er at bedre mulighederne for den ikke-kirurgiske behandling, evt. med helbredelse for øje
2. Palliativ, som er betegnelsen for en operation, som lindrer/bedre symptomer uden at helbrede sygdommen
3. Diagnostisk

Helbredelse er som anført når det drejer sig om gliomer WHO grad 2-4, stort set udelukket, mens forlængelse af overlevelsen er en realistisk mulighed. Den symptomlindrende effekt af en operation ses eksempelvis ved en bevidsthedssvækket patient, som bedres efter fjernelse af en stor tumor, men er iøvrigt bedst belyst, når det drejer sig om effekten på epileptiske anfald, som kan være dramatisk, især hvis man i forbindelse med operationen anvender neurofysiologisk diagnostik (23, 24, 25). Med hensyn til den diagnostiske indikation er det vigtigt at huske at flere undersøgelser viser at den præoperative diagnose ikke er korrekt i min. 10 % af tilfældene (26). Man kan således risikere at overse en ikke-neoplastisk eller for den sags skyld en uventet neoplastisk og helbredelig sygdom. Der henvises iøvrigt til afsnittet om ”Præoperativ udredning”. Når operationsindikationen vurderes skal risiko for komplikationer og prognosen overvejes.

### ***Risiko/komplikationer***

Sawaya og medarbejdere (27) har i et arbejde undersøgt komplikationer hos 400 patienter opereret med kraniotomi for primære eller sekundære hjernetumorer. Risikoen for komplikationer var 32 %, heraf 13 % såkaldte ”major”. Risikoen for komplikationer var mindst hos unge patienter (<40 år) i god klinisk status og med en tumor beliggende i et ikke-elokvent område og størst hos en ældre patient i dårlig status og med en tumor i et elokvent område. Se iøvrigt afsnittet ”Komplikationer”.

Følgende forhold, som vedrører tumor, var ikke medtaget i undersøgelsen, men anbefales vurderet ved stillingtagen til operationsindikationen (22). Der er ikke dokumentation for deres betydning, men faktorerne må antages at have betydning for sværhedsgraden af en operation: Tilstedeværelse af masseeffekt, tumors beliggenhed: overfladisk/dyb, elokvent/ikke-elokvent, størrelse, vaskularisering, sammensætning (solid/cystisk), multiplicitet.

### ***Prognose***

Følgende faktorer er fundet at være af prognostisk værdi af betydning ved gliomer (28, 29):

- Histologi (WHO grad histologiske undertyper) og genetiske subtyper
- Alder
- Klinisk status (såkaldt ”performance”)
- Tumors størrelse og udbredning
- Radikalitet ved operation

Ovennævnte skal danne grundlag for en nøjere og individuel vurdering af operationsindikationen, idet det siger sig selv at man hellere vil anbefale operation hos en patient med lille risiko for komplikationer og god prognose end det modsatte.

### ***Valg af kirurgisk metode***

Falder uden for dette afsnits rammer, men har naturligvis betydning, fordi valget af metode skal vægtes i forhold til de oven for anførte forhold. F.eks. kunne det tænkes at valget af en stereotaktisk biopsi vil gøre risikoen for komplikationer ved operationen mindre, men sammenlignet med en kraniotomi med fjernelse af tumor, føre til en kortere overlevelse.

Anvendelse af forskellige teknologiske hjælpemidler under operationen (se iøvrigt ”Intraoperativ monitorering”) har fundet stigende anvendelse og anses af mange for et sine qua non, men uden at deres effekt er dokumenteret. Det drejer sig om mikroskop, neuronavigation, præ- eller intraoperativ mapping og intraoperativ tumorlokalisering med fluorescens (30).

Ovennævnte overvejelser drejer sig om ”almindelige” lokaliseringer at primære hjernetumorer, hyppigst i storhjernen. Speciel lokalisering/beskaffenhed kan spille en rolle (hjernestamme- og chiasmagliomer) er ikke taget med, men passer formentlig alligevel i overvejelserne ovenfor.

### ***Operation ved recidiv***

Der er endnu færre arbejder, som omhandler operation ved recidiv end ved den tidligere ubehandlede tumor (20, 31).

Indikationen for operation ved recidiv er i det væsentligste som ved primæroperationen. Der er dog særlige forhold ved recidiv:

- At muligheden for igen at anvende strålebehandling næsten altid er udelukket
- At patientens tilstand oftest er præget af langvarig sygdom

- At patientens tilstand oftest er præget af den behandling han/hun har gennemgået
- Herunder eventuelle bivirkninger af langvarig steroidbehandling
- At det kirurgiske felt kan være præget af den tidligere givne behandling

Disse faktorer skal naturligvis tages med i vurderingen. En væsentlig forskel kan være at den primære sygdom oftest er diagnosticeret på baggrund af symptomer, som har ført til skanning, mens der ved recidiv kan være tale om en rutine kontrol skanning, som viser recidiv på et tidspunkt hvor patienten endnu ikke har udviklet (flere) symptomer (32). Man skal dog være opmærksom på at strålefølger og tumorrecidiv / tumorprogression kan være vanskelige at skelne billeddiagnostisk. Der er således ikke enighed om, hvorvidt operation skal foretages ved påvist asymptomatisk recidiv. Med etableringen af neuroonkologiske teams, hvor patienter følges med kontrolskanninger efter behandling vil denne situation imidlertid opstå hyppigere i fremtiden.

Udover forholdene nævnt under primæroperationen har følgende forhold betydning ved vurderingen af indikationen for reoperation:

- Intervallet mellem primære operation og recidiv. Ved kort interval mellem resektion og betydende recidiv bør formålet med / og værdien af fornyet resektion overvejes nøje.
- Livskvaliteten i dette tidsrum
- Er tumor veldefineret afgrænset på CT- eller MR-skanning?

### ***Når operation fravælges***

Når operationsindikationen vurderes, skal det naturligvis tages med i betragtning at der findes mulighed for at undlade operation eller anden behandling. Det kan være kirurgen som anbefaler at man undlader operation. Dette kan være aktuelt for en ældre patient med et stort glioblastom f.eks. et sommerfuglegliom. Man skal dog være opmærksom på at der ikke er mulighed for adjuverende onkologisk behandling, når der ikke foreligger histologisk verifikation af tumortypen. En enkelt undtagelse for denne regel er diffust infiltrerende hjernestammegliomer. Muligheden ikke at operere kan især være aktuel ved formodede LGG. Man taler om ”wait-and-see” politik. Årsagen til en afventende holdning hos disse patienter kan være:

- Der er ikke tale om en umiddelbart helbreds-, endsige livstruende sygdom
- Tumor er ofte lokaliseret i et område, hvor der er stor risiko for at en operation vil føre til neurologiske udfald, som patienten skal leve med i mange år

- Risikoen for neurologiske udfald er større ved operation af lavgradstumor, da de indeholder større mængder fungerende hjernevæv

## Operative teknikker & intraoperativ monitorering

Operationer for primære hjernetumorer udgør et bredt spektrum fra hvad man kunne kalde en ”simpel” kraniotomi herunder biopsi til operationer, som kræver højteknologisk udstyr i varierende grader. Operation planlægges på basis af præoperative skanninger (se tidligere), i sjældne tilfælde suppleret med andre parakliniske undersøgelser (f.eks. neurofysiologisk), samt naturligvis de kliniske fund.

Der er en tendens til at der i stigende grad anvendes tekniske hjælpemidler først og fremmest i form af intraoperativ monitorering og der er ved at akkumuleres dokumentation for at operationsresultaterne kan forbedres ved f.eks. intraoperativ MR (33). Der kan ikke opstilles klare retningslinier for hvornår man skal anvende neuronavigation, men der bør anvendes én eller anden form for neuronavigation, medmindre der er tale om en tumor med en klar lokalisation pga dens beliggenhed i nærheden af kendte og nemt identificerbare anatomiske kendemærker. Det afhænger naturligvis også af operatørens erfaring. Alt andet lige må man dog formode at nøjagtigt kendskab til tumors beliggenhed og udbredning øger sikkerheden ved operationen og det kan ikke understreges nok at en grundig præoperativ planlægning er vigtig.

Man anvender betegnelsen *neuronavigation* om tekniske hjælpemidler, som anvendes i forbindelse med (under) en operation for at lokalisere målet, oftest omtalt i international litteratur som *image-guided* eller *computer-assisted*, hvis den er det. Begrebet omfatter altså normalt ikke den præoperative diagnostik.

*Neuronavigation omfatter:*

- Ultralyd evt. tredimensional
- Rammebaseret stereotaxi
- ”Elektronisk pegepind” , dvs ikke-rammebaseret image-guided, computer-assisted, baseret på en præoperativ MR eller CT skanning (ex. Stealth™, Vector Vision™)
- Peroperativ markering af tumor med *marker* f.eks. fluorescein, se senere
- Elektrocorticografi (neurofysiologisk)

*I princippet kan man foretage forskellige former for operationer:*

- Biopsi: Stereotaktisk (ramme), oftest via et mindre borhul
- Åben evt. vejledt af neuronavigation eller ultralyd ex via borhul eller udvidet borhul

- Åben biopsi via kraniotomi
- Kraniotomi med fjernelse af tumor (såkaldt makrototal, subtotal (skønnet > 90 % fjernet) eller partiel fjernelse)

Hvilken af ovennævnte metoder, der vælges afhænger først og fremmest af tumors beliggenhed og størrelse. Groft sagt vil man oftest foretage biopsi på en dybt beliggende tumor og operativ fjernelse via kraniotomi af en mere overfladisk beliggende tumor. En simpel biopsi kan dog være risikabel, hvis den spatielle kompensation er ved at være opbrugt og hvor selv et mindre ødem eller en mindre blødning kan være skæbnesvangert. Dette kan formodes at være tilfældet, hvis der er betydeligt ødem og/eller masseeffekt (overskydning). Se iøvrigt afsnittet ”Indikationer”.

Det er ikke formålet med dette referenceprogram at beskrive neurokirurgiske indgreb i detaljer, her henvises til relevante lærebøger.

### **Anbefalinger**

Ved en ”simpel” kirurgisk fjernelse af en malign hjernetumor (f.eks. glioblastom) beliggende i en hjernehemisfære anbefales:

- Hovedfixation med egnet hovedholder
- Neuronavigation: I sin simpleste form intraoperativ ultralydsundersøgelse
- Fjernelse af tumor med ultralydsaspirator (ex. Selector™ eller CUSA™)
- Mikroskop
- Intraoperativ mulighed for vævsdiagnostik (frysemikroskopi)

Hvis tumor ligger i et elokvent område eller hvis det i forbindelse med operationen er aktuelt at fjerne et decideret epileptogent fokus kan forskellige teknikker komme i anvendelse mhp at lokalisere disse områder i forhold til tumor enten præ- og/eller intraoperativt. Disse teknikker omtales i det følgende:

### ***Neurofysiologiske undersøgelser og monitorering***

Somatosensoriske evokerede undersøgelser med opsamling over cortex muliggør kortlægning af primær sensorisk cortex. Hos den bedøvede patient, kan sulcus centralis lokaliseres (34). Direkte stimulation med elektroder af motorisk, sprogområder eller sensorisk cortex hos den vågne patient, lokaliserer elokvente områder i forhold til hjernelæsionen (35, 36, 37). Peroperativ



elektrokortikografi i perilæsionær cortex, kan påvise områder med spikeaktivitet, der er potentielt epileptogen (38, 39).

Undersøgelsernes varighed, risici og omkostninger til apparatur varierer betragteligt, og det er ikke afklaret, hvilken kombination af undersøgelser, der er optimal. Det er tidligere ikke bevist, at anvendelsen reelt forbedrer den postoperative kliniske tilstand (parese, afasi etc.), den epileptiske anfaldsfrekvens eller radikaliteten af operation. En nypubliceret artikel giver evidens for, at intraoperative neurofysiologiske undersøgelser hos patienter med LGG, fører til nedsat morbiditet og større radikalitet af tumorresektion - med indflydelse på overlevelsen (40), og der er stigende dokumentation for, at radikalitet af operation, også for lavgradsgliomer, forbedrer overlevelsen og livskvalitet.

### ***Ultralydsnavigation***

Såvel almindelig 2D-ultralyd som 3D-ultralyd kan med fordel anvendes til intraoperativ visualisering af processen og efterfølgende resektionskontrol. Med 3D-ultralydsnavigationsudstyr er det muligt under operationen at generere kontinuerligt opdaterede billeder, hvorved problemet med forskydning af hjernen (såkaldt "brainshift"), som kan være op til 2 cm, elimineres. Der foreligger ikke randomiserede studier som viser at der opnås øget resektion ved anvendelse af denne teknik men det er erfaringen ved klinisk anvendelse.

### ***Fluorescein***

Forskellige typer af fluorescein er de senere år blevet undersøgt og er på vej mod klinisk anvendelse. Tættest på i Europa er 5-aminolevulinic acid, et præparat som indtages peroralt af patienten et par timer før operationen. Ved anvendelse af en speciel lyskilde og speciellinser, vil den normale hjerne fremtræde blå og tumor hvor blod-hjerne barrieren er nedbrudt vil fremtræde rød. Der er vist øget overlevelse hos patienter hvor det har været muligt kirurgisk at fjerne alt fluorescerende væv (30).

## Værdi af resektion for prognosen

Hos patienter der diagnosticeres med en primær hjernetumor strækker de kirurgiske behandlingsmuligheder sig fra udtagning af en biopsi, over fjernelse af en begrænset del af tumoren (partiel resektion eller dekompression), til komplet fjernelse af tumoren. Kun yderst få typer af primære hjernetumorer er så velafgrænsede i forhold til det omgivende hjernevæv, at komplet resektion af tumor er muligt. De øvrige hjernetumorer har centrale områder som fremstår mere eller mindre velafgrænsede ved såvel billeddiagnostiske undersøgelser som peroperativt, men hvor der uden for disse centrale områder eksisterer en halo af hjernevæv infiltreret med tumorceller. Med betegnelsen makroradikal resektion, tilkendegiver kirurgen, at alt synligt tumorvæv er fjernet, velvidende at dette ikke er det samme som at al tumorvæv er fjernet. Der er ikke nogen entydig definition af makroradikal resektion. Ved den visuelle inspektion er der ingen faste kriterier for at skelne mellem tumorvæv og normalt hjernevæv. Ved billeddiagnostiske undersøgelser er der mange muligheder for definition af tumorgrænsen, såvel afhængigt af hvilken type billeddiagnostisk undersøgelse der anvendes, som af hvorledes grænsen defineres for den enkelte type af billeddiagnostisk undersøgelse. Eksempelvis er der med MR-skanninger multiple muligheder for definition af tumor, hvor blot to af disse er den kontrastopladende område på T1-vægtede billeder efter kontrast, og det hyperintense område på T2-vægtede billeder.

Fokus for dette afsnit er hvorvidt graden af resektion ved primære hjernetumorer har betydning for behandlingsresultatet. Med behandlingsresultat menes, om graden af resektion har indflydelse på overlevelses varighed, livskvalitet, samt morbiditet og mortalitet. De primære hjernetumorer deles i dette afsnit i lavgrads gliomer (WHO-grad 1 og 2), samt højgrads gliomer (WHO-grad 3 og 4), disse vil blive gennemgået hver for sig. Afsnittet bygger på litteratur publiceret i perioden 1995 – 2005, fundet ved søgning på Medline og gennemgang af Cochrane databasen i januar 2005. Der er identificeret et mindre randomiseret kontrolleret studie vedrørende resektion versus biopsi af højgrads gliomer hos ældre (41). Derudover er evidensen om betydningen af graden af resektion for overlevelse, neurologisk funktion eller livskvalitet baseret på forløbsstudier, såvel prospektive som retrospektive. Et gennemgående problem i mange af studierne er at resektionsgrad ofte alene er baseret på kirurgens vurdering, som flere studier har vist tenderer til at overvurdere resektionsgraden. Peroperativ eller tidlig postoperativt billeddiagnostisk resektionskontrol er essentiel for værdien af studier som søger at vurdere betydningen af resektionsgrad. Indeværende

gennemgang er således udelukkende baseret på studier med sådan billeddiagnostisk kontrol. Det er interessant, at der kun sjældent blev fundet effekt af resektionsgrad på overlevelsesvarighed når vurderingen af resektionsgraden var baseret på kirurgens peroperative skøn, medens der hyppigere findes effekt når vurderingen af resektionsgrad er baseret på postoperative billeddiagnostiske undersøgelser. Dette skyldes utvivlsomt at kirurgens peroperative skøn af resektionsgrad er et meget usikkert mål.

Der er holdepunkter for at øget radikalitet ikke fører til flere neurologiske udfald i forhold til et mindre radikalt indgreb (19) og endeligt at livskvaliteten kan bevares (19, 20, 21, 42).

### ***Højgrads Gliomer***

Højgrads gliomer udgør knap 50 % af primære hjernetumorer. Disse tumorer er kendt for at have en dårlig prognose, hvor median overlevelsen for glioblastoma multiforme normalt angives som værende mindre end et år fra diagnose tidspunktet. I det følgende fokuseres på evidens for betydningen af resektionsgrad for overlevelses varighed.

Der er publiceret et enkelt mindre randomiseret kontrolleret studie vedrørende resektion versus biopsi af højgrads gliomer hos ældre (41). Studiet omfattede 30 patienter over 65 år med en Karnofsky score over 70, patienterne blev randomiseret til biopsi eller resektion. Median overlevelsen i biopsi gruppen var 85 dage (95% CI 55-157) og i resektions-gruppen 171 dage (CI 146-278). Der var statistisk signifikant forskel ved Kaplan-Meier analyse. Studiet har nogle svagheder, først og fremmest det begrænsede antal patienter, men derudover var median KPS 70 i biopsi gruppen og 80 i resektionsgruppen og endelig var median alderen i biopsigruppen 72 år mod 70 år i resektionsgruppen. Om end det er små forskelle, er det i begge tilfælde forskelle der vejer til fordel for resektionsgruppen. Af disse grunde kan dette studie ikke betragtes som klasse I evidens og der findes således kun klasse II-IV evidens på området.

Studiet omtalt oven for, er som anført det eneste prospektive randomiserede studie der har søgt at undersøge effekten af resektionsgrad ved højgrads gliomer, men konklusionen at der er en positiv effekt for overlevelses varigheden ved mere radikal kirurgi understøttes af en række ikke randomiserede studier af såvel prospektiv som retrospektiv karakter.

**Tabel I Effekt af resektion af højgrads gliomer**

Forfat	År	Prospekt/ Random	Periode	N	% Kemo	% DXT	Alder X (range)	KPS X (range)	Effekt Kirurgi	Evidens styrke
Stark (43)	2005	Nej / Nej	90-01	267	21	83	60 (22-86)	70 (20-100)	Ja	III
Bucci (44)	2004	Nej / Nej	89-00	39	95	100	≤ 18	-	Ja	III
Jaing (45)	2004	Nej / Nej	95-02	43	30	72	7 (1-18)	-	Ja	III
Jeremic (46)	2004	Ja / Nej	-	23	100	100	≥ 18	≥ 50	Ja	II
Keles (47)	2004	Ja / Nej	97-99	119	100	100	53 (18-78)	≥ 70	Ja	II
Jeremic (48)	2003	Ja / Nej	88-93	175	100	100	≥ 18	≥ 50	Ja	II
Vourinen (41)	2003	Ja / Ja	93-96	30	0	100	71 (66-80)	≥ 70	Ja	II
Hulshof (49)	2001	Nej / Nej	88-98	198	0	100	-	-	Ja	B
Lacroix (50)	2001	Ja / Nej	93-99	416	?	100	53	-	Ja	II
Stummer (30)	2000	Ja / Nej	95-98	52	35	100	54 (31-69)	90 (60-100)	Ja	II
Keles (42)	1999	Nej / Nej	80-91	95	84	100	51 (15-80)	≥ 70	Ja	III
Wisoff (51)	1998	Ja / Nej	85-90	131	100	100	(2-21)	-	Ja	II
Heidemann (52)	1997	Nej / Nej	84-94	41	80	90	10 (0-20)	-	Ja	III
Kowalczuk (53)	1997	Nej / Nej	88-95	75	65	89	53 (20-91)	76 (40-100)	Nej	III
Cambell (54)	1996	Nej / Nej	75-92	31	-	-	9 (9-18)	-	Ja	III
Kiwit (55)	1996	Nej / Nej	86-90	80	-	100	58 (?)	-	Ja	III
Nitta (56)	1995	Nej / Nej	88-94	101	100	100	55 (16-74)	> 60	Ja	III

Disse studier giver således evidens for at øget resektionsgrad medfører øget overlevelsestid. Laws et al (57) publicerede i 2003 data vedrørende 560 patienter med grad III eller IV tumorer fra det Nordamerikanske ”The glioma outcome project” der blev startet i 1997 med prospektiv indsamling af data om patienter opereret for højgrads gliomer, ved 52 neurokirurgiske afdelinger. Der bliver i dette studie ikke rutinemæssigt anvendt postoperativ billeddiagnostisk resektionskontrol, hvorfor studiet ikke er medtaget i ovenstående tabel. Men studiet er interessant fordi det reflekterede daglig praksis, hvor der blev anvendt en simpel inddeling i biopsi eller resektion. På baggrund af opfølgning hver 3. måned efter kirurgisk intervention lavede de en opgørelse over prognostiske faktorer. Når de tog højde for patienternes alder, KPS, uni- vs. multifokal tumor, kemoterapi og stråleterapi så var der signifikant længere overlevelse for både grad III (87 versus 52 uger) og grad IV tumorer (45 versus 21 uger) ved resektion end ved biopsi.

Som anført, foreligger der kun et mindre randomiseret kontrolleret studie som sammenligner biopsi med resektion af maligne gliomer, men der findes ikke klasse I evidens for resektionsgradens betydning for overlevelse. Der vil næppe blive gennemført et sådant studie i lyset af den evidens der allerede haves, dels vil mange klinikere opfatte den evidens der haves som tilstrækkelig, dels må det antages at det på baggrund af den evidens der haves vil være meget vanskeligt at rekruttere patienter til et sådant studie. De ovenfor refererede studier har primært

været fokuseret på overlevelsestid som målparameter, forhåbentlig vil de kommende år bringe studier som også fokuserer på funktionsniveau og livskvalitet i restlevetiden.

Der foreligger et Cochrane review som vurderede evidensen for effekten af biopsi versus resektion i 2000 (58). Disse forfattere identificerede det samme randomiserede studie som er nævnt ovenfor (41). I Cochrane reviewet blev det konkluderet at der ikke er endegyldig evidens for bedste kirurgisk behandling.

### **Anbefaling**

På baggrund af den evidens der findes vedrørende overlevelse på indeværende tidspunkt, anbefales det at patienter med maligne gliomer behandles med resektion af mest mulig tumor. Ifølge nyere studier bør dette kunne lade sig gøre hos ca. 30 % af patienter hvor man vælger resektion frem for biopsi. Med i overvejelserne for den kirurgiske plan der tilbydes patienten, skal risici for komplikationer naturligvis afvejes overfor den potentielle livsforlængende effekt af makroradikal resektion (se afsnit om ”Indikation”).

### ***Lavgrads gliomer***

Lavgrads gliomer er en heterogen gruppe som udgør ca. 10-15 % af primære hjernetumorer hos voksne. For gruppen af grad II astrocytomer og oligoastrocytomer angives der 50-75 % 5-års median overlevelse og 25-50 % 10-års median overlevelse. I det følgende fokuseres på evidens for betydningen af resektionsgrad for overlevelses varighed. Studier om pilocytiske astrocytomer er ikke medtaget i denne analyse, da det for denne tumortype er alment accepteret at makroradikal resektion har en væsentlig betydning for overlevelses varighed, oftest fører til helbredelse.

En interessant bias risiko i studier der undersøger effekten af resektion versus biopsi på overlevelse ved lavgrads gliomer, er den diagnostiske usikkerhed ved biopsi. Da lavgrads gliomer er heterogene tumorer, er sandsynligheden for at en given tumor klassificeres som en højgrads tumor større hvis der er foretaget resektion end hvis der blot er foretaget biopsi (59). Der er således en større risiko for, at der i en gruppe af patienter med en biopsi diagnosen ”lavgrads gliom” findes patienter med højgrads gliom end i en gruppe af patienter der har fået diagnosen ved resektion.

**Tabel II Effekt af resektion af lavgrads gliomer**

Forfat	År	Prospekt/ Random	Periode	N	% Kemo	% DXT	Alder X (range)	KPS X (range)	Effekt Kirurgi	Evidens styrke
Claus (60)	2005	Ja / Nej	97-03	156	25	18	42	-	Nej	II
Yeh (61)	2005	Nej / Nej	85-97	93	0	65	41 (18-80)	-	Ja	III
Peters (62)	2004	Ja / Nej	90-02	32	19	22	10 (0-16)	-	Nej	II
Mariani (63)	2004	Nej / Nej	91-00	42	0	0	38	90 (80-100)	Nej	III
Lo (64)	2003	Nej / Nej	84-00	67	0	100	(14-63)	80 (60-90)	Ja	III
Ribon (59)	2003	Nej / Nej	82-00	189	52	87	38 (16-79)	90 (70-100)	Nej	III
Yeh (65)	2002	Nej / Nej	80-98	52	0	62	36 (20-71)	-	Nej	III
Kilic (66)	2002	Nej / Nej	87-96	28	0	75	30 (1-75)	-	Ja	III
Aronica (67)	2001	Nej / Nej	85-95	58	0	19	(1-34)	-	Ja	III
Lo* (68)	2001	Nej / Nej	84-99	65	0	100	36 (17-63)	80 (60-90)	Ja	III
Nakamura (69)	2000	Nej / Nej	83-96	88	16	75	(20-61)	70	Ja	III
Piepmeier (70)	1996	Nej / Nej	82-90	55	15	38	30 (7-59)	-	Ja	III
Nicolato (71)	1995	Nej / Nej	77-89	76	0	76	>15	-	Ja	III

\* Kun Gangliogliomer og Dysembryoplastiske neuroepitheliale tumorer

Når evidensen gøres op må det konkluderes, at der samlet er tale evidens styrke III. Som konkluderet af Laws (57) og Keles (72) må det antages at makroradikal resektion medfører længere overlevelse end mindre aggressiv kirurgi. Denne antagelse bygger på, at der er bedre evidens for dette udsagn for grad I astrocytomer og for højgrads gliomer. Ydermere er en væsentlig årsag til død hos patienter med initial lavgrads gliomer, progression til højgrads gliomer. Denne progression til højgrads gliomer må antages at blive reduceret når antallet af tumorceller reduceres. Som for højgrads gliomer bør risici for neurologiske deficit naturligvis tages med i betragtning ved rådgivning af patienten.

### Anbefaling

På baggrund af den evidens der findes vedrørende overlevelse på indeværende tidspunkt, anbefales det at patienter med lavgrads gliomer behandles med resektion af mest mulig tumor. Evidensen for effekt af maksimal kirurgisk resektion er ikke så stærk som for de maligne gliomer. Det kan fortsat korrekt at vælge en afventende strategi hvor patienten følges med MR-skanninger. Med i overvejelserne for den kirurgiske plan der tilbydes patienten, skal risici for komplikationer naturligvis afvejes overfor den potentielle livsforlængende effekt af makroradikal resektion.

## Komplikationer til operation

En komplikation defineres ved optræden af en ny sygdomsproces under en tilstedeværende sygdom. Selv om der findes et stort antal artikler, som omhandler resultaterne af operationer for hjernetumorer, er der meget få, som fokuserer på de postoperative komplikationer. Sawaya og medarbejderes arbejde fra et af de store cancerbehandlingscentre i USA fra 1998, som omhandler resultatet af 400 kraniotomier hos 327 patienter, må indtil videre betragtes som en hjørnesteen i beskrivelsen af komplikationer i forbindelse med kraniotomi for hjernetumor. Ca. halvdelen af operationerne var for primære hjernetumorer, den anden halvdel for metastaser (27).

Komplikationerne blev delt i *neurologiske*, *regionale* eller *systemiske*.

Komplikationer i forbindelse med operation for gliom hos voksne		
Neurologiske	Regionale	Systemiske
<ul style="list-style-type: none"><li>• Motorisk eller sensoriske udfald</li><li>• Afasi/dysfasi</li><li>• Synsfeltsudfald</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kramper</li><li>• Hydrocephalus</li><li>• Pneumocephalus</li><li>• Sår/knogle infektion</li><li>• Meningitis</li><li>• Absces</li><li>• Liquor fistel</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Venetrombose</li><li>• Lungeemboli</li><li>• Pneumoni</li><li>• Urinvejsinfektion</li><li>• Sepsis</li><li>• Myokardieinfarkt</li><li>• Gastrointestinal blødning</li></ul>

*Neurologiske* var de, der medførte neurologiske udfald. *Regionale*, som var relateret til det kirurgiske felt/sår, men som ikke direkte førte til neurologiske udfald. Endvidere blev de delt i *minor*, dvs ikke livstruende, som ikke forlængede hospitalsopholdet og som forsvandt efter få op til 30 dage efter operationen og *major*. Med hensyn til detaljer henvises til artiklen, men følgende hyppigheder sås af de tre kategorier af komplikationer

Type komplikation	Minor	Major	Begge
Neurologisk	12%	8,5%	21%
Regional	4%	3%	7%
Systemisk	5%	3%	8%
Andel af patienter som har mindst én af disse komplikationer	19%	13%	32%

(Tallene er rundet op/ned i forhold til artiklens tal)

### ***Mortalitet***

I Sawayas arbejde var dødeligheden inden 30 dage 1,7%.

### ***Faktorer af betydning for komplikationer***

Flere amerikanske undersøgelser (73, 74) viser en sammenhæng mellem antal operationer såvel per afdeling som per kirurg og mortaliteten, hvor der fandtes en forskel på en faktor 3 mellem lavt (1-6 operationer/år) og meget højt volumen (>21); forhold, der muligvis ikke er relevante for danske forhold. De fleste arbejder viser en sammenhæng mellem (høj) alder, (dårlig) klinisk tilstand (såkaldt "performance") og øget hyppighed af komplikationer (27, 74, 75). De neurologiske komplikationer opstår hyppigst pga 1) direkte skade på hjernevæv, 2) hjerneødem, 3) skade på blodkar eller 4) hæmatomdannelse. Neden for omtales nogle af de hyppigere komplikationer og deres mulige forebyggelse:

### ***Infektioner***

Hyppigheden angives op til omkring et par procent. Risikofaktorer er: akutte operationer, rene-kontaminerede og snavsede operationer, operationsvarighed > 4 timer, liquorsiven, samtidig infektion uden for CNS og nyligt neurokirurgisk indgreb (76, 77). Effekten af brugen af profylaktisk antibiotisk behandling i kliniske undersøgelser er ikke entydig. En arbejdsgruppe under British Society for Antimicrobial Chemotherapy anbefalede profylakse efter rene operationer uden implantat (shunt) og ved rene-kontaminerede operationer (78). I ikke kontrollerede undersøgelser fandtes ingen forskel i hyppigheden af infektion hvad enten der foretoges rasering eller ej (79) og øget risiko for infektion ved brug af syntetisk durasubstitut versus autograft (80). I denne forbindelse skal vigtigheden af sufficient lukning af dura nævnes,



både for at undgå postoperativ liquorsiven og dermed øget risiko for infektion og for at undgå en liquoransamling under hudlappen.

### ***Blødning***

Postoperativt hæmatom ses i samme størrelsesorden som infektion dvs. omkring 1-2 %, dog noget hyppigere efter operation for meningeom (6,2%) (81). I en prospektiv undersøgelse hvor alle patienter fik foretaget CT skanning umiddelbart postoperativt efter stereotaktisk biopsi fandtes hæmatom hos 8% (75), men disse var kun klinisk signifikant hos 1,6% altså svarende til den hyppighed af postoperativt hæmatom, der rapporteres af andre. Taylor et al (82) fandt at de fleste hæmatomer gav sig klinisk til kende < 6 timer efter operationen. Risikofaktorer er: Lavt thrombocytaltal (< 150.000/mm<sup>3</sup>)(75), mens der inden for neurokirurgi ikke foreligger data vedrørende anvendelse af thrombocyttaggregationshæmmende medikamina. Problemet er bedst undersøgt for tonsillektomi (83) og prostatektomi (84), hvor der fandtes øget blødningsrisiko ved anvendelse af lavdosis acetylsalicylsyre. I en nylig leder i Tidsskrift for Norske Lægeforening kunne man ikke anbefale rutinemæssig seponering af ASA, (85). Flere forfattere understreger risikoen ved seponering af thrombocyttaggregationshæmmere, når patienten får dem som thromboembolisk profylakse (86).

Der er ikke overbevisende holdepunkter for anvendelse af opsyning af dura for at hindre extracerebralt postoperativt hæmatom (87, 88).

### ***Hjerneødem***

Peritumoralt ødem ses ved de fleste intrakranielle tumorer i varierende grad og det er en empirisk erfaring at binyrebarkhormoner (glukocorticoider) kan have til tider mirakuløs klinisk effekt. De fleste anbefaler steroidbehandling af patienter med nyligt diagnosticeret hjernetumor med ”signifikant” ødem, medmindre der er mistanke om lymfom (89), se afsnittet ”Steroidbehandling”.

### ***Dyb vene trombose (DVT) og lungeemboli***

Risikoen for postoperative tromboemboliske komplikationer har været kendt i mange år. En nylig oversigt (90) angav risiko for DVT 3-60 % op til 6 uger efter operation. En retrospektiv opgørelse har vist at man i den postoperative periode finder tegn på venøs trombotiske sygdom hos over 20 % af de opererede patienter (91) og man fandt en korrelation mellem tumor størrelse og

patientens alder og hyppigheden af venøs trombotisk sygdom. Traditionelt har man inden for neurokirurgien undgået medikamentel thromboseprofylakse pga formodet risiko for blødning, men der er ikke evidens for dette (92). Den generelle anbefaling foreskriver at man behandler alle kirurgiske tumor patienter med både støttestrømper og lav-molekylær hepariner ind til de er sufficient mobiliseret og at behandlingen med lav-molekylær hepariner kan påbegyndes dagen før operation (93, 94).

### ***Smerter***

Man kan diskutere om postoperative smerter skal henregnes til komplikationer, men der er næppe tvivl om at flere og flere patienter kræver smertefri behandling. Området er kun sparsomt undersøgt. Benedittis fandt postoperative smerter hos 60 % efter en hjerneoperation (95).

### ***Epilepsi***

Ifølge Sawaya et al. var et epileptisk anfald postoperativt en komplikation hos 2,5%. Der er imidlertid ikke holdepunkt for anvendelse af medikamentel profylakse i forbindelse med operation (25).

### ***Den kirurgiske forebyggelse af neurologiske komplikationer:***

Dette område er stort set ikke undersøgt systematisk i litteraturen, så anbefalinger baseres oftest på empiri. Et godt kendskab til neuroanatomien i operationsområdet, herunder grundig forberedelse, korrekt lejring og optimal adgang (kraniotomi) er essentielt. Brug af hjælpemidler, der kan visualisere grænsen mellem normalt og patologisk væv, så som mikroskop, lupbriller, ultralydsskanner, neuronavigation og intraoperativ MR, brug af fluorescerende materialer til at demarkere tumor kan formentlig øge sikkerheden. Hjerneødem/hyperæmi kan opstå/forværres peroperativt og får i sjældne tilfælde et omfang, som gør behandling næsten umulig. Spateltryk (96) eller anden manipulation med hjernen, inkomplet tumorfjernelse, iskæmi eller venøs stase (f.eks. pga. tilsigtet eller utilsigtet aflukning af en vene) spiller formentlig en rolle, men alle har oplevet et massivt ødem opstå meget hurtigt trods skånsom teknik. Direkte karskade er sjælden, men kan naturligvis ses hvor tumor infiltrerer større kar. Hæmatomer søges undgået ved omhyggelig hæmostase (se iøvrigt ovenfor). Subdurale hæmatomer kan skyldes bristede brovener,

som udsættes for træk, når hjernen falder sammen pga. fjernelsen af tumor og/eller udtømming af liquor. Postoperativt hæmatom søges forebygget ved at sørge for at udsatte brovener kuperes og koaguleres eller ved at fylde vand i operationskaviteten, hvilket (måske) også kan hindre postoperativ pneumocephalus. Vedrørende opsyning af dura langs knoglekanten, evt. med en såkaldt topsutur i midten, se ovenfor.

Det siger sig selv at kirurgen skal være kompetent og udhvilet, upåvirket af medicin/alkohol/kaffe (tremor). Betydningen af kompetent assistance fra såvel lægekollega som det assisterende sygeplejepersonale spiller formentlig en rolle, men er ikke undersøgt nærmere.

### **Anbefalinger:**

Pga mangelfuld evidens i form af kontrollerede, randomiserede undersøgelser, har udvalget valgt at anvende ordet ”bør” snarere end ”skal” i forbindelse med nedenstående anbefalinger. De anførte regimer er empiriske:

- Alle patienter, som skal opereres for højgrads tumor eller hvor præoperativ billeddiagnostik har vist mere end beskedent ødem/masseeffekt bør sættes i behandling med steroid præoperativt; hvis givet peroralt da minimum to dage før op. Anbefalet dosis 75 mg Prednisolon dgl.
- Alle patienter bør have profylaktisk antibiotika, givet ved indledningen af operationen. Der anvendes forskellige regimer i Danmark, f.eks. Cefuroxim 1½ gram eller Dicloxacillin 1 gram intravenøst, i begge tilfælde gentaget, hvis operationen varer mere end tre timer.
- Alle patienter bør have tromboseprofylakse i form af lavmolekylært heparin eller tilsvarende + støttestrømpe begyndende operationsdagen og fortsat indtil patienten er mobiliseret.
- Så vidt muligt bør NSAID behandling, især ASA ophøre syv dage før operationen. Kan genoptages dagen efter operationen i de fleste tilfælde.
- Så vidt muligt bør infektioner uden for CNS være saneret.
- Der er ikke indikation for profylaktisk antiepileptisk behandling

## **Postoperative forløb**

Det umiddelbare (< 24 timer) postoperative forløb foregår, for langt de fleste patienters vedkommende på en intensiv afdeling eller et opvågnings afsnit. Her følges patienten tæt af med observation af BT, puls, O<sub>2</sub>-saturation, bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Score) og neurologisk status.

### ***Intrakranielle hæmatomer***

De fleste komplikationer (hæmatom, ødem, etc.) som udvikler sig i det postoperative forløb medfører et fald i patientens bevidsthedsniveau og en ændring/forværring af den neurologiske status. Der findes talrige retrospektive opgørelser som har set på udvikling af både symptom og ikke-symptom givende hæmatomer, efter stereotaktiske biopsier (97, 75, 98, 99). Incidensen af symptomgivende hæmatomer angives til nogle få procent og anbefalingen generelt er at man, såfremt patienten er velbefindende 6 timer efter operationen, kan udskriver patienten fra intensiv afdeling/opvågnings afsnit. Der findes færre studier der har set på incidensen af postoperative hæmatomer ved kraniotomier. I et studie hvor man analyserede 2305 patienter som fik foretaget intrakranielle indgreb over en 4 årig periode, fandt man 50 patienter som udviklede hæmatomer. De fleste patienter udviklede symptomer indenfor 6 timer og der var en klar overvægt af akutte indgreb i gruppen. Klinisk forværring blev defineret som et fald på 2 eller mere på GCS med eller uden neurologiske udfald. De fundne resultater har vist at det er sikkerhedsmæssigt forsvarligt at udflytte patienter til stationært sengeafsnit såfremt de 6 timer efter elektive supratentorielle kraniotomier er velbefindende (100).

### ***Postoperativ smerte behandling***

Den postoperative smertebehandling kan opdeles i to områder:

- a. Umiddelbare postoperativt smerter som ofte er forbundet med kvalme og opkastninger. Der findes talrige opgørelser over dette forløb, hvor forskellige former for analgetika kombineres med antiemetika, men litteraturen er uden nævneværdig beskrivelse af disse forhold ved intrakranielle procedure. Det er derfor vanskeligt at komme med generelle rekommandationer.
- b. Sårsmarter fra cikatricen er den hyppigste smerte klage hos den opererede hjernesvulst patient og er rapporteret i op til 80 % af de kraniotomerede patienter postoperativt. To studier har vist at anlæggelse af lokal anæstesi (bupivacaine/ropivacaine) i/omkring cikatricen signifikant reducerer

de postoperative sårsmarter (101, 102). Der findes få opgørelser som har sammenlignet effekten af perifert virkende analgetika og opioider og generelt har morfin den bedste analgetiske effekt og bivirkninger i form af sløvhed og respirationsdepression er sjældne (103). Generelt gælder for alle sårsmarter at de først og fremmest forsøges smertelindret med perifert virkende smertestillende (paracetamol og NSAID-præparater). Et enkelt studie har påvist at postoperativ blødning kunne relateres til brug af NSAID i det postoperative forløb og man må derfor råde til forsigtighed ved brugen af disse præparater. Såfremt de perifert virkende analgetika ikke er sufficent må man intensivere behandlingen med systemiske opioider (tradolan, morfin), (104).

***Kontrol scanning:***

Tidlig postoperativ MR skanning (dvs < 72 timer efter operation) anbefales af følgende årsager: 1) kvalitetskontrol med hensyn a) graden af tumorfjernelse (105) dokumenter eventuelle postoperative komplikationer og 2) som udgangspunkt (baseline) for senere kontrol og hermed 3) planlægning af eventuel adjuverende behandling.

## **Steroidbehandling**

Glucocorticoider (GC) reducerer hjerneødem forårsaget af tumor, hvilket er dokumenteret i talrige undersøgelser siden slutningen 1950'erne (106). Patienter, som har fokale neurologiske symptomer, oplever effekt af GC i løbet af 24-48 timer, og nogle gange allerede efter 6 timer (107). Effekten kan være dramatisk, idet fx. svære pareser i nogle tilfælde reduceres markant; ændring fra paralyse til let "styringsbesvær" er ikke sjælden. Den kliniske effekt er mest udtalt overfor hovedpine, almen utilpashed og pareser, og i mindre grad sensibilitets- og synsforstyrrelser. Det eneste randomiserede, dobbeltblinde studie, som indtil har været foretaget, blev stoppet før sin planlagte afslutning, da det blev anset for uetisk at fortsætte, idet det var indlysende, hvilke patienter, der havde fået den aktive behandling, og hvilke, der havde fået placebo (108).

Patienter, som ikke oplever fokalneurologisk bedring efter GC-behandling, har oftest tumorer, som vokser ind i det betydende ("elokvente") cerebrale område med funktionel destruktion til følge, fremfor reversible symptomer forårsaget af hjerneødem. Der synes altså kun at være fokalneurologisk effekt af GC på symptomer forårsaget af hjerneødem. GC har derfor kun en ringe plads i den præoperative behandling af lavgrads gliomer, hvor hjerneødem kun ses i mindre grad eller slet ikke. GC-behandling bør dog anvendes, såfremt der er udtalte kliniske og/eller radiologiske tegn til stærkt forhøjet ICP, idet GC kan reducere ICP via andre mekanismer (109).

Den umiddelbare kliniske effekt skyldes formentlig GC inducerede ændringer i peritumoralt blood flow i kombination med metaboliske ændringer, men er endnu ikke præcist afklaret. Det har længe været antaget, at den umiddelbare kliniske effekt beror på en reduktion af ICP via mindsning af ødemet, men en sådan sammenhæng er aldrig påvist. Tværtimod er den ødemreducerende virkning først signifikant efter mindst tre dages behandling og synes at være medieret via en normalisering af væske-, elektrolyt- og proteintransport over de cerebrale kapillærers endothel, som i den normale hjerne udgør blod-hjerne-barrieren. GC har en "tætnende" virkning, som medfører at resorptions hastigheden af ødembestanddelene i det cerebrale parenchym overstiger graden af transudation over kapillærendotelet.

Der foreligger ingen dokumentation for at foretrække et GC-præparat fremfor et andet, hvad angår klinisk neurologisk effekt. Den mineralokortikoide effekt bør imidlertid undgås, hvorfor methylprednisolon eller dexamethason almindeligvis foretrækkes. Der anvendes initialt doser på 75(-125) mg methylprednisolon eller ækvivalente doser af andre præparater, og efter operationen

kan dosis ofte reduceres eller behandlingen kan helt aftrappes. Det fremgår af ovenstående, at GC-behandlingen, såfremt en ICP-reduktion ønskes, bør påbegyndes nogle dage inden en operation. Det antages almindeligvis, at postoperativt hjerneødem forebygges eller reduceres af GC, men der foreligger ingen videnskabelig dokumentation for dette ved forsøg udført på mennesker.

Bivirkningerne hænger sammen med dosis og varighed af behandlingen og er efter kort tids GC-behandling (1-3 uger) beskedne, men kan efter længere tids behandling være alvorlige.

Det mest almindelige er ændret fedtfordeling som bl.a. fører til det typiske cushingoide udseende. Steroid-induceret opstemthed og søvnbesvær ses ofte, og i enkelte tilfælde kan det udvikle sig til psykoser.

Der induceres ofte hyperglykæmi evt. diabetes mellitus (DM) eller en bestående DM kan destabiliseres og blive vanskelig at behandle. Sådanne tilfælde konfereres med medicinsk afdeling og nødvendigheden af glukokortikoidbehandlingen genovervejes.

I visse tilfælde forårsager GC-behandling gastritis eller ligefrem ulcus duodeni/ventriculi. Risikoen for dette retfærdiggør dog ikke rutinemæssig behandling med ulcusmidler hos asymptomatiske patienter. Muskelatrofi er en ikke sjælden bivirkning. Én af de alvorligste bivirkninger er osteoporose med deraf følgende risiko for frakturer. Ved længerevarende steroidbehandling bør forebyggende behandling overvejes. Som hos andre immundepleterede patienter kan opportunistiske infektioner ses. Endvidere hæmmer steroid effekten af nogle typer kemoterapi.

GC's virkning på hjerneødem aftager efter få måneders behandling, formentlig pga. nedregulering af GC-receptoren.

### **Retningslinjer for glukokortikoidbehandling**

1. Patienten informeres om formålet med behandlingen, forventede virkninger og mulige bivirkninger.
2. Behandlingen påbegyndes med en dosis sv.t. 75(-125) mg methylprednisolon eller ækvivalente doser af andet steroid, jvf. Lægemiddelkataloget. Behandlingen kan fordeles på en eller to daglige doser.
3. Der kræves minimum tre dages præoperativ behandling før signifikant ICP-reduktion finder sted.

4. Aftrapningshastigheden afhænger af den forudgående varighed af steroidbehandlingen og operationens effekt (reduktionen af tumors størrelse). Ved behandlingsvarighed op til 3 uger aftrappes over få dage. Ved behandlingsvarighed > 3 uger bør aftrapningen foretages over længere tid. Ved hurtig aftrapning bør risikoen for binyrebarkinsufficiens have in mente. Planen for aftrapning og eventuel vedligeholdelsesdosis anføres i journal og i epikrise. Patienter, som udskrives til hjemmet, instrueres mundtligt og skriftligt om aftrapningsplanen. Patienter i kontinuerlig behandling forsynes med personligt kort vedrørende GC-behandling.
5. Såfremt patienten overflyttes eller udskrives til postoperativ strålebehandling, bør det forinden overvejes, hvorvidt behandlingen skal seponeres eller blot reduceres inden påbegyndelse af strålebehandlingen. GC-behandlingen bør altid reduceres til lavest mulige dosis under samtidig hensyntagen til kontrol af de neurologiske symptomer.

### **Postoperativ kontrol**

Det er uden for dette programs rammer, nøjere at beskrive den kontrol, som en patient opereret for en primær hjernetumor bør tilbydes. Alle patienter, som har fået foretaget en operation bør ses postoperativt for at sikre at tilstanden er tilfredsstillende og at der ikke er postoperative komplikationer, som skal behandles. Man kan skelne mellem patienter, som efter operationen skal have adjuverende behandling på en onkologisk afdeling og de patienter, der ikke skal have yderligere behandling. Førstnævnte gruppe bør følges af et dedikeret neuroonkologisk team i et samarbejde mellem neurokirurger og onkologer evt. neurologer, mens sidstnævnte i første omgang vil blive fulgt af neurokirurg med passende billeddiagnostisk og klinisk kontrol, som ikke vil blive omtalt nærmere her.



## **Kvalitetsindikatorer**

Med udgangspunkt i dette referenceprogram anbefaler vi brug af følgende kvalitetsindikatorer:

- Andelen af patienter der har fået foretaget MR-skanning inden operation (90%)
- Andelen af patienter der har fået foretaget MR-skanning inden for 72 timer efter resektion (90%)
- Andelen af maligne gliomer patienter uden rest af kontrastopladende tumor ved MR-skanning inden for 72 timer postoperativt (30%)
- Andelen af tumor cerebri operationer udført af eller superviseret af speciallæge med neuroonkologisk ekspertise (90%)

## Reference liste:

- 1: Good practice in the management of adults with malignant cerebral glioma: clinical guidelines. British Journal of Neurosurgery 1997; 11:318-30
2. <http://brain.mgh.harvard.edu/referrals.htm>
3. Lov om patienters retsstilling §7 – lov nr. 482 af 01/07/1998
4. Lægeforeningens etiske regler §4
5. Bekendtgørelse om behandling af patienter med livstruende kræftsygdomme m.v. BEK nr 743 af 22/08/2001
6. **Benveniste R, Germano IM.** Evaluation of factors predicting accurate resection of high-grade gliomas by using frameless image-guided stereotactic guidance. Neurosurg Focus 2003; 14: e5.
7. **Galanis E, Buckner JC, Novotny P, Morton RF, McGinnis WL, Dinapoli R, Schomberg P, O'Fallon JR.** Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptom status in follow-up assessment of patients with high-grade gliomas. J Neurosurg 2000; 93: 201-7.
8. **Pant B, Sumida M, Kurisu K, Arita K, Ikawa F, Migita K, Kutsuna M, Uozumi T.** Usefulness of two-dimensional time-of-flight MR angiography combined with surface anatomy scanning for convexity lesions. Neurosurg Rev 1997; 20: 108-13.
9. **Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, Yang CF.** Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2002; 23: 1369-77.
10. **Shinoura N, Yamada R, Kodama T, Suzuki Y, Takahashi M, Yagi K.** Preoperative fMRI, tractography and continuous task during awake surgery for maintenance of motor function following surgical resection of metastatic tumor spread to the primary motor area. Minim Invasive Neurosurg 2005; 48: 85-90.
11. **Haberg A, Kvistad KA, Unsgard G, Haraldseth O.** Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome. Neurosurgery 2004; 54: 902-14.
12. **Bulakbasi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A, Tayfun C, Ucoz T, Somuncu I.** Assessment of diagnostic accuracy of perfusion MR imaging in primary and metastatic solitary malignant brain tumors. AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26: 2187-99.

- 13. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D.** Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989-98.
- 14. Choi IS, Tantivatana J.** Neuroendovascular management of intracranial and spinal tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2000; 11: 167-85, x. (elektronisk)
- 15. Morris P.** Interventional neuroradiology in the treatment of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 767-78.
- 16. Coleman RE, Hoffman JM, Hanson MW et al.** Clinical Application of PET for the evaluation of brain tumors. *J Nucl Med* 1991; 32:616-622.
- 17. Roux et al.** Language function magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2003; 52:1335-1347.
- 18. Cohadon F.** Indications for surgery in the management of gliomas *in* *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer-Verlag, Wien, New York 1990 pp 190-234
- 19. Serrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF.** Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996;61:291-96
- 20. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y.** Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987;21:607-14
- 21. Sachsenheimer W, Piotrowski W, Bimmler T.** Quality of life in patients with intracranial tumors on the basis of Karnofsky's performance status. *J Neuro-oncol* 1992;13:177-81
- 22. The Practical Management of Low-Grade Primary Brain Tumors.** 1999. **Edit: Rock JP, Rosenblum ML, Shaw GE et al. Lippincott Williams & Wilkins**  
Rosenblum ML. General surgical principles, alternatives, and limitations *in* *The Role of surgery in brain tumor management*. *Neurosurgery Clinics of North America*. Ed Rosenblum ML Vol 1 No 1, 1990 pp19-36
- 23. Whittle IR, Beaumont A.** Seizures in patients with supratentorial oligodendroglial tumours. *Acta Neurochir* 1995;135:19-24
- 24. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez J-P, van Effenterre R.** Medically intractable epilepsy from Insular low-grade gliomas: Improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir* 2002;144:563-73

- 25. Stefan H, Blümcke I, Buchfelder M.** Hirntumoren und Epilepsien. Der Nervenarzt. Internetudgave juni 2005 pp 1-18
- 26. Friedman WA, Sceats DJ, Nestok BR, Ballinger WE.** The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: A review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery* 1989;25:180-84
- 27. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi W-M, Wildrick DM.** Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of paraneoplastic tumors. *Neurosurgery* 1998;42:1044-56
- 28. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD.** Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. *Neuro-Oncology* 2004;6:227-35
- 29. Pignatti F, van der Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB.** Prognostic factors for survival in the adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076-84
- 30. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ.** Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93:1003-13
- 31. Barker II FG, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB.** Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998;42:709-23
- 32. Galanis E, Buckner JC, Novotny P, Morton RF, McGinnis WL, Dinapoli R, Schomberg P, O'Fallon JR.** *Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptom status in follow-up assessment of patients with high grade gliomas.* *J Neurosurg* 2000;93:210-07
- 33. Wirtz CR, Kanuth M, Staubert A, Bonsanto MM, Sartor K, Kunze S, Troniier VM.** Clinical evaluation and follow-up results for intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery* 2000;46:1112-22
- 34. Romstock J.** Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(2):221-229
- 35. Eisner W.** Use of neuronavigation and electrophysiology in surgery of subcortically located lesions in the sensorimotor strip. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72(3):378-381.

- 36. Duffau H et al.** Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for lowgrade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg*, 2003; 98(4):764-778.
- 37. Fukaya J, et al.** Intraoperative wake-up procedure with propofol and laryngeal mask for optimal excision of brain tumor in eloquent areas. *J Clin Neurosci* 2001; 8:253-255.
- 38. MacDonald DB.** Intraoperative electrocorticography in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000; 27 supp 1:S85-91
- 39. Wennberg R, Quesney F, Olivier A, Rasmussen T.** Electrocorticography and outcome in frontal lobe epilepsi. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106(4): 357-368.
- 40. Duffau H.** Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:845-851.
- 41. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J.** Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. *Acta Neurochir* 2003;145:5–10
- 42. Keles GE, Anderson B, Berger MS.** The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 1999;52:371–9
- 43. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blfmer U.** Glioblastoma multiforme – report of 267 cases treated at a single instution. *Surg Neurol* 2005;63:162-9.
- 44. Bucci MK, Maity A, Janss A, Belasco JB, Fischer MJ, Tochner ZA, Rorke L, Sutton LN, Phillips PC, Shu H-KG.** Near Complete Surgical Resection Predicts Favorable Outcome in Pediatric Patients Nonbrainstem, Malignant Gliomas. *Cancer* 2004;101:817–24.
- 45. Jaing T-H, Wang H-S, Tsay P-K, Tseng C-K, Jung S-M, Lin K-L, L T-N.** Multivariate analysis of clinical prognostic factors in children with intracranial ependymomas. *J Neurooncol* 2004;68:255-61
- 46. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J.** Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:477–84
- 47. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS.** Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg* 2004;100:41–6

- 48. Jeremic B**, Milicic B, Grijicic D, Samardzic M,†Antunovic V, Dagovic A, Aleksandrovic J. Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a 10-year update of a phase II study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004;59:509–514
- 49. Hulshof M**CCM, Koot RW, Schimmel EC, Dekker F, Bosch DA, González DG. Prognostic Factors in Glioblastoma Multiforme 10 Years Experience of a Single Institution. *Strahlenther Onkol* 2001;177:283-90
- 50. Lacroix M**, Avi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, Demonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R.. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190–8
- 51. Wisoff JH**, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, McGuire-Cullen P, Turski PA, Sutton LN, Allen JC, Packer RJ, Finlay JL. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children’s Cancer Group Trial No. CCG-945. *J Neurosurg* 1988;89:52–9
- 52. Heideman RL**, Kuttesch J, Gajjar AJ, Walter AW, Jenkins JJ, Li Y, Sanford RA, Kun LE. Supratentorial Malignant Gliomas in Childhood. *Cancer* 1997;80:497–504.
- 53. Kowalczyk A**, Macdonald RL, Amidei CRN, Dohrmann G, Erickson RK, Hekmatpanah J, Krauss S, Krishnasamy S, Masters G, Mullan SF, Mundt AJ, Sweeney P, Vokes EE, Weir BKA, Wollman RL. Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 1997;41:1028-38
- 54. Campbell JW**, Pollack IF, Martinez AJ, Shultz BRN. High-grade astrocytomas in children: Radiologically complete resection is associated with an excellent long-term prognosis. *Neurosurgery* 1996;38:258-64.
- 55. Kiwit JC, Floeth FW, Bock WJ**. Survival in malignant glioma: Analysis of prognostic factors with special regard to cytoreductive surgery. *Zentralbl Neurochir* 1996;57:76-88.
- 56. Nitta T, Sato K**. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995;75:2727-31
- 57. Laws, ER**. Resection of low-grade glioma. *J Neurosurg* 2001;95:731-2
- 58. Grant R**, Metcalfe SE. Biopsy versus resection for malignant glioma. *The Cochrane Database Reviews* 2000, Issue 2. Date of most recent amendment: 23. February 2000.

- 59. Ribon D**, Smits A, Hartman M, Persson L, Blomquist E. On the issue of early and aggressive treatment in grade 2 gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:154-60
- 60. Claus EB**, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, Jolesz FA, Black PM. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005;103:1227–33.
- 61. Yeh S-A**, Ho J-T, Lui C-C, Huang Y-J, Hsiung C-Y, Huang E-Y. Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. *Br J Radiology* 2005; 78:230-5
- 62. Peters O**, Gnekow AK, Rating D, Wolff JEA. Impact of Location on Outcome in Children With Low-Grade Oligodendroglioma. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:250–6
- 63. Mariani L**, Siegenthaler P, Guzman R, Friedrich D, Fathi AR, Ozdoba C, Weis J, Ballinari P, Seiler RW. The impact of tumour volume and surgery on the outcome of adults with supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:441-8.
- 64. Lo SS**, Cho KH, Hall WA, Hernandez WL, Kossow RJ, Lee CK, Clark HB. Does the extent of surgery have an impact on the survival of patients who receive postoperative radiation therapy for supratentorial low-grade gliomas? *Int. J. Cancer (Radiat. Oncol. Invest)*: 2001;96(Suppl.):71–8
- 65. Yeh S-A**, Lee T-C, Chen H-J, Lui C-C, Sun L-M, Wang C-J, Huang E-Y. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with supratentorial low-grade oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1405-9
- 66. Kilic T**, Özduman K, Elmaci I, Sav A, Pamir N. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *J Clin Neurosci* 2002;9:549-52
- 67. Aronica E**, Leenstra S, van Veelen CVM, van Rijen PC, Hulsebos TJ, Tersmette AC, Yankaya B, Troost D. Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. *Epilepsy Research* 2001;43:179–91
- 68. Lo SS**, Hall WA, Cho KH, Orner J, Lee CK, Dusenbery KE. Radiation dose response for supratentorial low-grade glioma—institutional experience and literature review. *Journal of the Neurological Sciences* 2004;214:43–8

- 69. Nakamura N,** Konishib N, Tsunodaa S, Nakasea H, Tsuzukia T, Aokia H, Sakitania H, Inuia T, Sakakia T. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *Oncology* 2000;58:108–16
- 70. Piepmeier J,** Christopher SRN, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996;38:872-9
- 71. Nicolato A,** Gerosa MA, Fina P, Iuzzolino P, Giorgiutti F, Bricolo A. Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas: a uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. *Surg Neurol* 1995;44:208-23.
- 72. Keles GE,** Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001;95:735-45.
- 73. Barker II FG, Curry WT, Carter BS.** Surgery for primary supratentorial brain tumors in the United States, 1998 to 2000: The effect of provider caseload and centralization of care. *Neuro-Oncology* 2005;6:49-63
- 74. Cowan JA, Dimick JB, Leveque J-C et al.** The impact of provider volume on mortality after intracranial tumor resection. *Neurosurgery* 52:48-54, 2003
- 75. Field M, Witham TF, Flickinger JC et al.** Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 94:545-51, 2001
- 76. Korinek A-M et al.** Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A prospective multicenter study of 2944 patients. *Neurosurgery* 41:1073-81, 1997
- Mollman HD, Haines SJ. Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection. *J Neurosurg* 64:902-906, 1986
- 77. Mollman HD, Haines SJ.** Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection. A case-control study. *J Neurosurg* 64:902-06, 1986
- 78. Lancet,** Antimicrobial prophylaxis in neurosurgery and after head injury. Review artikel (minus forff. navne) af Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, *Lancet* 344:1547-51, 1994
- 79. Bekar A, Korfali E, Dogan S, Yilmazlar S, Baskan Z, Aksoy K.** The effect of hair on infection after cranial surgery. *Acta Neurochir* 143(6):533-36, 2001



- 80. Malliti M,Page P,Gury C,Chomette E,Nataf F,Roux FX.** Comparison of deep wound infection rates using a synthetic dural substitute (neuro-patch) or pericranium graft for dural closure: a clinical review of 1 year. *Neurosurgery* 54(3):599-603,2004
- 81. Palmer JD,Sparrow OC,Ianotti F.** Postoperative hematoma: A 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 35:1061-65,1994
- 82. Taylor WAS,Thomas NWM,Wellings JA,Bell BA.** Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg* 82:48-50,1995
- 83. Marret E,Flahault A,Samama C-M,Bonnet F.** Effects of postoperative, nonsteroidal, anti-inflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy. *Anesthesiology* 98:1497-502,2003
- 84. Nielsen JD,Holm-Nielsen A,Jespersen J,Vinther CC,Settgast IW,Gram J.** The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy – a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 34(3)194-8,2000
- 85. Leder:** Bør acetylsalicylsyre seponeres før kirurgi ? *Tidsskr Nor Lægeforen* 7:125,2005
- 86. Daniel NG,Goulet J,Bergeron M,Paquin R,Landry P-E.** Antiplatelet drugs: Is there a surgical risk ? *J Can Dent Assoc* 68(11):683-87,2002
- 87. Winston KR.** Efficacy of dural tenting sutures. *J Neurosurg* 91(2):180-84,1999
- Klaringsrapport: Venøs tromboseprofylakse. Klaringsrapport Nr 3,2000
- National Guideline Clearinghouse. Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2001
- 88. Swayne OB,Horner BM,Dorard NL.** The hitch stitch: an obsolete neurosurgical technique ? *Br J Neurosurg* 16(6)541-4,2002
- 89. Wick W,Küker W.** Brain edema in neurooncology: Radiological assessment and management. *Onkologie* 27:261-66,2004
- 90. Marras LC,Geerts WH,Perry JR.** The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidencebased review. *Cancer* 89(3):640-46,2000
- 91. Streiff MB, Segal J, Grossman SA, Kickler TS, Weir EG.** ABO blood group is a potent risk factor for venous thromboembolism in patients with malignant gliomas. *Cancer*. 2004 Apr 15;100(8):1717-23.

- 92. Knovich MA, Lesser GJ.** The management of thromboembolic disease in patients with central nervous system malignancies. *Curr Treat Options Oncol.* 2004 Dec;5(6):511-7
- 93. Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, Bronst J, Flack J, Herenz K, Haupt WF, Schon R.** Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2003 Dec;145(12):1085-90
- 94. Pruitt AA,** treatment of Medical Complications in Patients with Brain Tumors, *Curr Treat Options Neurol.* 2005 Jul;7(4):323-336
- 95. Benedittis GD, Lorenzetti A, Migliore M et al.** Postoperative pain in neurosurgery: A pilot study in brain surgery. *Neurosurgery* 38:466-70, 1996
- 96. Rosenørn J.** The risk of ischaemic brain damage during the use of selfretaining brain retractors. *Acta Neurol Scand Suppl* 120:1-30, 1989
- 97. Kaakaji, W.; Barnett, G.H.; Bernhard, D.; Warbel, A.; Valaitis, K.; Stamp, S.** Clinical and economic consequences of early discharge of patients following supratentorial stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 94:892–898, 2001
- 98. Kulkarni, A.V.; Guha, A.; Lozano, A.; Bernstein, M.** Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 89:31–35, 1998
- 99. Favre, J.; Taha, J.M.; Burchiel, K.J.** An Analysis of the Respective Risks of Hematoma Formation in 361 Consecutive Morphological and Functional Stereotactic Procedures. *Neurosurgery* 50:48-57, 2002
- 100. Taylor, W.A.; Thomas, N.W.; Wellings, J.A.; Bell, B.A.** Timing of postoperative intracranial hematoma development and implications for the best use of neurosurgical intensive care. *J Neurosurg.* 82:48-50; 1995
- 101. Bloomfield, E.L.; Schubert, A.; Secic, M.; Barnett, G.; Shutway, F.; Ebrahim, Z.Y.** The influence of scalp infiltration with bupivacaine on hemodynamics and postoperative pain in adult patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg.* 1998;87:579-82.
- 102. Nguyen, A.; Girard, F.; Boudreault, D.; Fugere, F.; Ruel, M.; Moundjian, R.; Bouthilier, A.; Caron, J.L.; Bojanowski, M.W.; Girard, D.C.** Scalp nerve blocks decrease the severity of pain after craniotomy. *Anesth Analg.* 2001;93:1272-6.
- 103. Goldsack C, Scuplak SM, Smith M.** A double-blind comparison of codeine and morphine for postoperative analgesia following intracranial surgery. *Anaesthesia.* 1996 51:1029-32

- 104. Møiniche S, Dahl JB.** Postoperative smerter. In: Smerter – en lærebog. Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L. FADL's forlag 2003.
- 105. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams H-P, Kunze S.** Early postoperative magnetic resonance after resection of malignant glioma: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994;34:45-61
- 106. Kofman S, Garvin JS, Nagamani D.** Treatment of cerebral metastases from breast carcinoma with prednisone. *JAMA* 1957;163:1473-1476.
- 107. Andersen C, Haselgrove JC, Doenstrup S, et al.** Resorption of peritumoral oedema in cerebral gliomas during dexamethasone treatment evaluated by NMR relaxation time imaging. *Acta Neurochir. (Wien)* 1993;122:218-224.
- 108. Maxwell RE, Long DM, French LA.** The clinical effects of a synthetic glucocorticoid used for brain oedema in the practice of neurosurgery. In Reulen HJ, ed. *Steroids and brain edema*. Berlin, Springer Verlag, 1972;219-232.
- 109. Østergård L, Hochberg FH, Rabinov JD, et al.** Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors. *J Neurosurg.* 1999 Feb;90(2):300-305