

# Högmaligna astrocytära och oligodendrogliala tumörer i hjärnan

Nationellt vårdprogram

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2012-08-29	Version 1.0 fastställd. Förändringarna jämfört med det tidigare vårdprogrammet är betydande, då det under senare år enbart funnits regionala vårdprogram för patienter med högmaligna gliom. Enskilda förändringar är därför inte specifikt kommenterade.

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2012-08-29.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum norr

Beställningsadress: Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att laddas ner på [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

Nationellt vårdprogram Högmaligna astrocytära och oligodendogliala tumörer i hjärnan.

**ISBN: 978-91-637-1676-8**

Augusti 2012

# Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING .....	5
1. INLEDNING.....	6
1.1 Vårdprogramgruppens sammansättning .....	6
1.2 Vårdprogramgruppen .....	6
2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET.....	9
2.1 Förändringar jämfört med tidigare version.....	9
2.2 Vårdprogrammets förankring.....	9
2.3 Evidensgradering .....	10
3. EPIDEMIOLOGI .....	11
4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI .....	13
5. PRIMÄR PREVENTION, EV SCREENING/TIDIG DIAGNOSTIK .....	15
6. SYMTOM, KLINISKA FYND, DIAGNOSTIK.....	16
6.1 Neurologiska aspekter .....	16
6.2 Neuroradiologisk utredning.....	20
7. KATEGORISERING AV TUMÖREN .....	24
8. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS.....	27
8.1 Förnyad medicinsk bedömning – second opinion.....	27
9. PRIMÄR BEHANDLING .....	29
9.1 Neurokirurgiska aspekter .....	29
9.2 Strålbehandling .....	31
9.3 Onkologisk medicinsk behandling.....	37
10. EGENVÅRD .....	42
11. UPPFÖLJNING.....	43
12. BEHANDLING AV ÅTERFALL.....	44
13. UNDERSTÖDJANDE VÅRD .....	45
13.1 Allmän medicinsk behandling.....	45
13.2 Antiepileptisk behandling .....	45
13.3 Hjärnödembehandling.....	47
13.4 Trötthet.....	50
13.5 Tromboembolisk sjukdom .....	50
13.6 Körkortsförfrågor för patienter med hjärntumörer.....	51
14. REHABILITERING.....	55
15. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE.....	61
16. OMVÅRDNADSASPEKTER .....	64

17. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER.....	69
18. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING .....	72
19. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER.....	73
20. KVALITETSREGISTER .....	74
21. REFERENSER.....	75
22. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR .....	76
23. RELEVANTA LÄNKAR .....	77
BILAGA 1 - Ordlista .....	78
BILAGA 2 - OMHÄNDERTAGANDE PREPARAT .....	81
BILAGA 3 - STRÅLBEHANDLING.....	83
BILAGA 4 - CYTOSTATIKASHEMA.....	86
BILAGA 5 - REHABILITERINGSPLAN .....	91
BILAGA 6 - KVALITETSREGISTERBLANKETTER.....	93
BILAGA 7 - PERFORMANCE SCORE.....	97
BILAGA 8 - REMISSVÄG SECOND OPINION .....	98
BILAGA 9 - RESPONSKRITERIER HÖGMALIGNA GLIOM .....	99

## SAMMANFATTNING

Högmaligna astrocytära och oligodendrogliala hjärntumörer, WHO grad III-IV, är den vanligaste typen av maligna hjärntumörer. I klinisk vardag benämns dessa tumörer ofta högmaligna gliom och den termen används i stor utsträckning i detta vårdprogram. Det är en tumörgrupp med allvarlig prognos, där dock vissa behandlingsframsteg skett de senaste åren.

Vårdprogrammet omfattar bakgrundsfakta och behandlingsrekommendationer för vuxna patienter (>18 år) med astrocytära och oligodendrogliala tumörer WHO grad III-IV (inklusive gliomatosis cerebri) belägna i hjärnan.

Rekommendationerna baserar sig på evidens i litteraturen och vårdprogramgruppens samlade klinisk erfarenhet. Där hög evidens finns i form av randomiserade fas III-studier eller välgjorda metaanalyser har i texten ”hög evidensgrad” angivits. För många rekommendationer finns svag eller ingen evidens men god bas i klinisk praxis och detta har då inte särskilt specificerats i texten.

Behandlingar som prövats i kliniska studier och inte visat sig effektiva kan inte rekommenderas och berörs inte i vårdprogrammet. Andra behandlingar prövas inom pågående studier och finns inte heller med då de ännu inte visats effektiva. Nya rön kommer att bevakas och införas kontinuerligt.

# 1. INLEDNING

## **Vårdprogrammets giltighetstid**

20120101 - 20141231

## **Vårdprogrammets giltighetsområde**

Högmaligna astrocytära och oligodendrogliala tumörer (WHO grad III och IV) i hjärnan hos vuxna patienter. I texten kommer vårdprogrammet att benämnas ”vårdprogram för högmaligna gliom” för enkelhets skull, men övriga gliala tumörer ingår alltså inte i det aktuella vårdprogrammet.

## 1.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Diagnosansvarig eller på annat sätt ansvariga kliniker från samtliga engagerade kliniker har inbjudits och respektive verksamhetschef informerats. För enskilda områden har särskilt kunniga personer deltagit genom personlig inbjudan.

## 1.2 Vårdprogramgruppen

### **Sammanställande**

Sara Kinhult, onkolog  
Skånes onkologiska klinik  
Skånes universitetssjukhus  
221 85 Lund  
Medlem i Nationella planeringsgruppen för CNS-tumörer

### **Stödjande OC/RCC**

Norra regionen

### **Vårdprogramgrupp**

Arbetsgrupper:

#### Kirurgi:

Göran Hesselager, neurokirurg (huvudansvarig) (Uppsala)  
Gunnar Skagerberg, neurokirurg (Lund)  
Inti Peredo, neurokirurg (Stockholm)  
Hans Silander, neurokirurg (Göteborg)  
Peter Milos, neurokirurg (Linköping)  
Magnus Olivecrona, neurokirurg (Umeå)

#### Medicinsk behandling:

Sara Kinhult (huvudansvarig) (Lund)  
Charlotte Bratthäll, onkolog (Kalmar)  
Annika Malmström, onkolog (Linköping)  
Elisabet Löfdahl, onkolog (Alingsås)  
Katja Werlenius, onkolog (Göteborg)  
Michael Bergqvist, onkolog (Uppsala)

Roger Henriksson, onkolog (Stockholm)  
Signe Friesland, onkolog (Stockholm)  
Thomas Asklund, onkolog (Umeå)

#### Neurologi:

Giuseppe Stragliotto (huvudansvarig), neurolog (Stockholm)  
Anja Smits, neurolog (Uppsala)  
Anna Rydelius, neurolog (Lund)  
Marie Sjögren, neurolog (Göteborg)  
Göran Leijon, neurolog (Linköping)

#### Omvårdnad:

Agneta Spetz, onkologisjuksköterska (huvudansvarig) (Umeå)  
Anneli Granat, onkologisjuksköterska (Uppsala)  
Sara Malmström, onkologisjuksköterska (Lund)  
Margareta Westermarck, onkologisjuksköterska (Stockholm)  
Lena Rosenlund, onkologisjuksköterska (Stockholm)  
samt övriga sjuksköterskor i NONIS (Neuro Oncology Nurses in Sweden)

#### Palliativa aspekter:

Elisabet Löfdahl (Alingsås)  
Annika Malmström (Linköping)

#### Neuroradiologi:

Isabella Björkman-Burtscher, neuroradiolog (huvudansvarig) (Lund)  
Elna-Marie Larsson, neuroradiolog (Uppsala)  
Ingegerd Johansson, neuroradiolog (Linköping)  
Lars Jönsson, neuroradiolog (Göteborg)  
Anders Lilja, neuroradiolog (Stockholm)

#### Strålbehandling:

Thomas Asklund (huvudansvarig) (Umeå)  
Anna Flejmer, onkolog (Linköping)  
Erik Blomquist, onkolog (Uppsala)  
Per Bergström, onkolog (Umeå)  
Zarah Taheri-Kadkhoda, onkolog (Göteborg)  
Elisabeth Kjellén, onkolog (Lund)  
Franziska Edvinsson, onkolog (Stockholm)  
Ernest Dadoo, neurokirurg (Stockholm)

#### Epidemiologi, etiologi:

Beatrice Melin, onkolog (Umeå)

#### Psykosocialt omhändertagande:

Pär Salander, psykolog (Umeå)

#### Rehabilitering:

Ellinore Richardson, neurologisk rehabilitering (Stockholm)

Neuropatologi:

Elisabet Englund, neuropatolog (huvudansvarig) (Lund)

Eva Lindberg, neuropatolog (Lund)

Thomas Brännström, neuropatolog (Umeå)

Abiel Orrego, neuropatolog (Stockholm)

Julia Bak, neuropatolog (Linköping)

Expert:

Stig Valdemarsson, endokrinolog (endokrinologi)

Adjungerade författare



## 2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

Vårdprogrammet för högmaligna gliom har utarbetats av ovanstående arbetsgrupp i samarbete med Regionalt Cancercentrum norr, Umeå, på uppdrag från Nationella planeringsgruppen för CNS-tumörer och med stöd från Projekt för nationella vårdprogram, en överenskommelse mellan regeringen och Sveriges kommuner och landsting. Vårdprogrammet har utformats enligt Riktlinjer för nationella vårdprogram inom cancersjukvården. Vårdprogrammet ska regelbundet revideras och uppdateras.

Vårdprogrammet ska vara ett arbetsredskap för alla som möter patienter med högmaligna gliom i landets olika regioner och ge underlag för likvärdig vård för patienterna i hela landet. Det nationella vårdprogrammet måste kompletteras med regionala riktlinjer som specificerar exakta behandlingsriktlinjer, definierar vårdkedjor mm. Till det nationella vårdprogrammet kommer också kvalitetsregistret för hjärntumörer, Hjärntumörregistret, som en viktig databank för uppföljning av vårt omhändertagande av patienterna. Hjärntumörregistret inledde registrering 1999 och registrerar samtliga nydiagnostiserade primära intrakraniella tumörer hos patienter över 18 år som är cytologiskt eller patologiskt verifierade. Tillsammans ger vårdprogrammet och Hjärntumörregistret möjlighet att förbättra behandling och omhändertagande av patienter med primära hjärntumörer, att skillnader i omhändertagande utjämnas, att nya behandlingar förs in i klinisk praxis och att resursutnyttjandet optimeras.

I vårdprogramarbetet har vi definierat specifika kvalitetsindikatorer och målnivåer, som ska uppfyllas inom de närmaste tre åren. Uppföljningen av detta ska ske med hjälp av kvalitetsregistret i samband med revision av vårdprogrammet. Förhoppningsvis kan dessa indikatorer och mål appliceras i de regionala riktlinjerna och uppföljningen i regionerna/landstingen. Se kapitel 19 för detaljer.

Vårdprogrammet bidrar också till att skapa nätverk över landet mellan de olika specialiteter och yrkesgrupper som möter patienter med högmaligna gliom, och stimulerar till utveckling och forskning inom området. Förhoppningsvis kan det bli en källa till kunskap även för alla utanför sjukvården.

### 2.1 Förändringar jämfört med tidigare version

Under senare år har det enbart funnits regionala vårdprogram för patienter med högmaligna gliom varför förändringarna jämfört med det gamla nationella vårdprogrammet från 1990-talet är betydande. Då vården förändrats så mycket har det inte bedömts meningsfullt att specifikt kommentera enskilda förändringar.

### 2.2 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har tillkommit på uppdrag av Nationella planeringsgruppen för CNS-tumörer och med stöd från projektet för Nationella vårdprogram inom

cancersjukvården, som regeringen initierat och Sveriges kommuner och landsting driver tillsammans med VINK cancers samordningsgrupp.

Vårdprogramgruppen omfattar deltagare från samtliga regioner och aktuella kliniker där möjligt men också enstaka experter inom specifika områden. Samtliga verksamhetschefer har informerats om arbetet inför arbetets start.

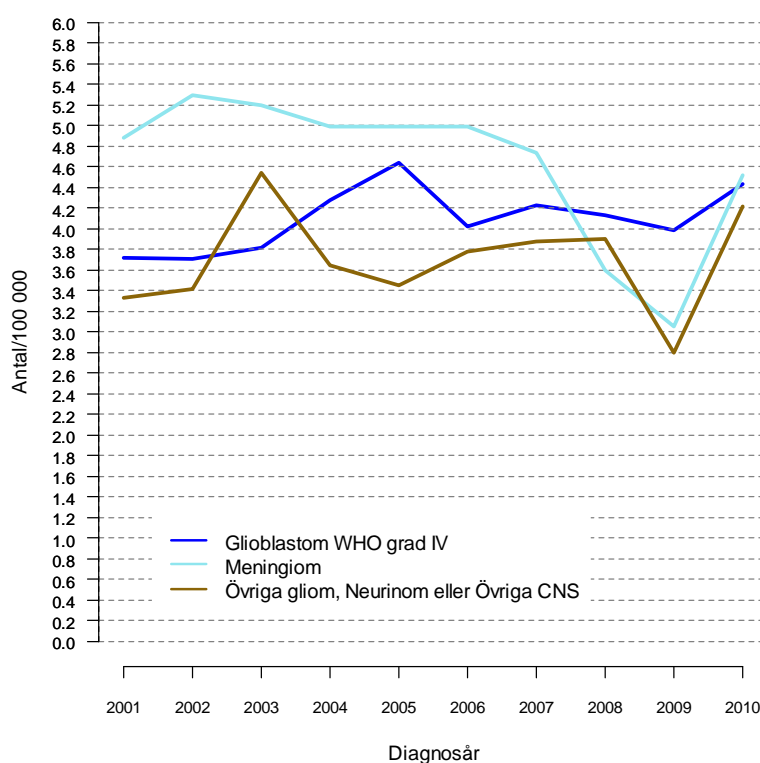
## 2.3 Evidensgradering

Rekommendationerna baserar sig på evidens i litteraturen och vårdprogramgruppens samlade kliniska erfarenhet. Där hög evidens finns i form av randomiserade fas III-studier eller välgjorda metaanalyser har i texten ”hög evidensgrad” angivits. För många rekommendationer finns svag eller ingen evidens men god bas i klinisk praxis och detta har då inte särskilt specificerats i texten. Relevanta referenser finns i anslutning till varje kapitel.

### 3. EPIDEMIOLOGI

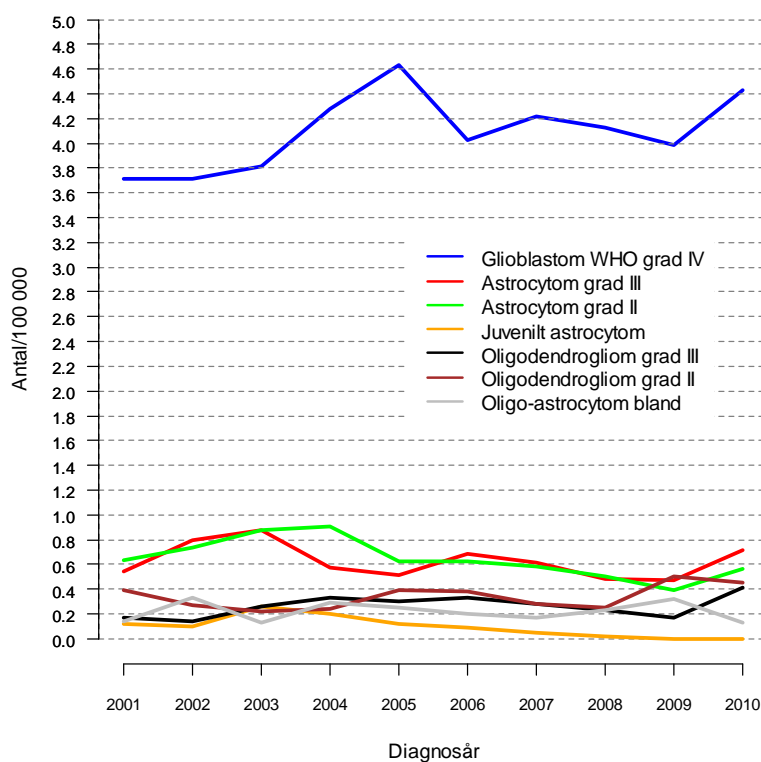
Varje år insjuknar ungefär 1200 personer i Sverige med en primär hjärntumör. Incidensen av högmaligna gliom ligger på cirka 4 per 100 000 invånare. Primära hjärntumörer innefattar enligt WHO:s klassifikation 128 undergrupper, men där vissa kan grupperas tillsammans. Olika typer av hjärntumörer har olika spektrum för vid vilken ålder man insjuknar. Till exempel är medulloblastom och låggradiga gliom de vanligaste primära hjärntumörerna hos barn under 15 år medan höggradiga gliom utgör cirka 30 % och meningeom cirka 20 % av alla hjärntumörer hos vuxna (data från Svenska cancer registret). Figur 1 visar totala incidensen av primära hjärntumörer. Figur 2 visar incidensen av högmaligna astrocytära och oligodendrogliala tumörer vilka omfattas av detta vårdprogram.

**Figur 1**



*Antal skattade incidenta fall/100 000 av hjärntumörer, 18 år och äldre, uppdelat i glioblastom grad IV, meningeom och övriga gliom, neurinom eller övriga CNS. Data från Hjärntumörregistret.*

Figur 2



Antal skattade incidenta fall/100 000, 18 år och äldre uppdelat i undergrupp av gliom som är baserade på snomed-koder. Data från Hjärntumörregistret.

Täckningsgrad i procent från Hjärntumörregistret (rapporteringsgrad per region jämfört med anmälan till Cancerregistret)

Tabell 1

	Stockholm*	Uppsala	Västra	Södra	Sydöstra	Norra
1999	88	93	73	45	100	100
2000	91	100	83	92	100	100
2001	87	100	9	68	100	100
2002	93	97	1	69	99	100
2003	79	99	1	77	100	100
2004	87	98	3	57	99	100
2005	80	99	5	0	98	100
2006	38	98	56	0	98	98
2007	0	98	74	0	99	99
2008	23	97	69	0	99	98
2009	92	97	93	0	97	98
2010	69	99	80	0	85	97

\* täckningsgrader Stockholm avser endast gliom

## 4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI

I de flesta fall vet man inte varför någon drabbas av hjärntumör. I fem till tio procent finns det en familjär ansamling av hjärntumörer med minst två insjuknade i familjen. Det finns sällsynta ärftliga syndrom som ger ökad risk för hjärntumör med högpenetranta gener, men hjärntumörer i de flesta familjer med flera hjärntumörer orsakas inte av dessa syndrom. Neurofibromatos typ I och typ II ger ökad risk för framförallt gliom men vid typ II även andra tumörer som acousticneurinom och meningeom. Vid Turcots syndrom ses hereditär polypos eller icke-polypös coloncancer i kombination med astrocytom eller medulloblastom, syndromet orsakas av antingen APC-genen som orsakar familjär polypos eller mismatch repair-generna vid icke polypös coloncancer. Vid Gorlins syndrom, som orsakas av nedärvda mutationer i PTCH genen, har genbärare ökad risk för basalcancers, käkcystor men även medulloblastom. Li-Fraumenis syndrom går med en ansamling av sarkom, bröstcancer och hjärntumör i familjen, med tidigt insjuknande, och orsakas ibland av nedärvda mutationer i P53-genen. De senaste åren har även en del lågpenetranta gener identifierats, bland annat TERT, RTEL och p16-genen. Dessa genvariationer har låg genomslagskraft och är inte någonting som kan användas i klinik för testning men förklarar en del om biologin i hur hjärntumörer uppstår.

Höga doser av joniserande strålning är förknippat med ökad risk för meningeom och gliom. Några andra omgivningsfaktorer har inte kunnat kopplas till uppkomst av hjärntumörer. Ett stort antal studier har konstaterat att astma förekommer oftare hos friska kontroller än hjärntumör patienter. Orsaken till detta samband är ännu ej klarlagd.

Patienter med hereditära syndrom utreds vid genetiska eller onkogenetiska mottagningar. Vissa syndrom innebär risk för utvecklande av annan tumorsjukdom och medför kontroller. Riktlinjer för detta finns på [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org). Information finns även från Socialstyrelsen [www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser)

### Referenser:

1. Genetic epidemiology of glioma Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A, Henriksson R, Grönberg H. Br J Cancer. 2001;84(3):429-34
2. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, Simon M, Marie Y, Boisselier B, Delattre JY, Hoang-Xuan K, El Hallani S, Idbaih A, Zelenika D, Andersson U, Henriksson R, Bergenheim AT, Feychting M, Lönn S, Ahlbom A, Schramm J, Linnebank M, Hemminki K, Kumar R, Hepworth SJ, Price A, Armstrong G, Liu Y, Gu X, Yu R, Lau C, Schoemaker M, Muir K, Swerdlow A, Lathrop M, Bondy M, Houlston RS. Nat Genet 2009 Aug;41(8):899-904
3. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma. Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS, Yeh RF, Xiao Y, Decker PA, Ballman

KV, Berger M, Buckner JC, Chang S, Giannini C, Halder C, Kollmeyer TM, Kosel ML, LaChance DH, McCoy L, O'Neill BP, Patoka J, Pico AR, Prados M, Quesenberry C, Rice T, Rynearson AL, Smirnov I, Tihan T, Wiemels J, Yang P, Wiencke JK. *Nat Genet.* 2009 Aug;41(8):905-8. Epub 2009 Jul 5

4. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. Sadezki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I. *Radiat Res.* 2005 Apr;163(4):424-32. Erratum in: *Radiat Res.* 2005 Aug;164(2):234

## 5. PRIMÄR PREVENTION, EV SCREENING/TIDIG DIAGNOSTIK

Ej relevant.

## 6. SYMTOM, KLINISKA FYND, DIAGNOSTIK

### 6.1 Neurologiska aspekter

#### Symtom, tecken och diagnostik

Symtombilden vid intrakraniella tumörer kan sammanfattas i

- Generella symtom såsom huvudvärk, personlighetsförändring, yrsel, illamående och generaliserade epileptiska anfall
- Fokala symtom som återspeglar tumörlokalisering: förflamningssymtom, talstörning, koordinationsrubbing, känselstörning, sväljningssvårigheter, samt fokala retningsfenomen, dvs partiell epilepsi.

#### Beskrivning av de vanligaste symtomen vid hjärntumör

##### 1) Epileptiska anfall.

Det absolut vanligaste debutsymtomet vid cerebrala, supratentoriellt (i storhjärnan) belägna tumörer är ett epileptiskt anfall, vilket förekommer i upp till 90 % av lågradiga gliom, upp till 50 % av höggradiga gliom, och 40 % av meningeom. Detta klassificeras som *strukturell epilepsi* (eller symtomatisk epilepsi), det vill säga att anfallet har inletts med en fokal störning i den region där tumören är lokaliserad.

I anfallsbeskrivningen skall framgå:

- Anfallets sensoriska, autonoma och/eller motoriska yttringar
- Eventuella emotionella/kognitiva fenomen
- Huruvida medvetandepåverkan förelegat eller ej

Afasi (talsvårigheter) i avsaknad av andra fokala symtom (förflamning) bör göra klinikern observant på ev underliggande epileptiskt ursprung.

Humör- och beteendeförändringar samt vanföreställningar kan vara uttryck för epileptiska anfall, speciellt vid temporallobstumörer, och kan misstolkas som psykiatriska symptom.

Icke-konvulsivt status epilepticus kan vara bakomliggande orsak till fluktuerande vakenhet eller somnolens.

##### 2) Huvudvärk.

Det näst vanligaste debutsymtomet är huvudvärk vilket förekommer hos cirka 50-70 % och är särskilt vanligt vid infratentoriella tumörer. I regel finns dock även andra symtom; huvudvärk som enda debutsymptom förekommer hos endast ca 8 % av patienterna.

Smärta relaterad till hjärntumörer beror på retning av smärtekänsliga intrakraniella strukturer (hjärnhinnor och blodkärl), själva hjärnvävnaden är okänslig för smärta.



Huvudvärken kan vara ospecifik, initialt liknande spänningshuvudvärk och karakteriseras av en tryckande eller molande värk bifrontalt, värre på tumorsidan. Migränliknande huvudvärk kan förekomma.

#### Karaktäristika för huvudvärk relaterad till förhöjt intrakraniellt tryck:

- Tilltagande intensitet
- Association till illamående och kräkning (till en början kan huvudvärken minska efter kräkning eller uppresning)
- Dålig effekt av sedvanliga analgetika
- Dygnsvariation; som värst på efternatten eller tidig morgon (pga minskat venöst återflöde i liggande ställning)
- Förvärras av tillfällig tryckstegring (tex hostning, nysning eller liknande Valsalva-manöver)

Vid tumörprogress och ökande intrakraniellt tryck tillstöter sedan mer eller mindre snabbt medvetandepåverkan – om patienten inte behandlas – med trötthet, ökat sömnbehov, somnolens. Sådana symptom skall föranleda akut neurokirurgisk konsultation.

### **3) Personlighetsförändring.**

Det tredje vanligaste debutsymtomet är personlighetsförändring (cirka 30 %), vilket förekommer särskilt i den äldre patientgruppen. Symptomen kan vara ospecifika och oberoende av tumörlokalisering. Patienten blir då ofta lättirriterad, personlighetsförändrad, glömsk och kan te sig hämmad med minskad spontanitet och entusiasm, svarslatens. Symptomen kan även vara mer specifika beroende på vilken del av hjärnan som är involverad. Till exempel kan tumörer i pannloben (frontalloben) göra att patienten ter sig bekymmerslös eller hämningsslös. Tumörer i pannloben kan också göra att patienten ter sig deprimerad, utan att känna sig nedstämd eller ledsen. Det är därför viktigt att efterhöra närståendes beskrivning av patientens symptom.

Minnesstörning: tumörer i mediala tinningloben (hippocampus) kan orsaka minnesrubbingar.

### **4) Andra relevanta symptom**

**Synstörningar** kan uppstå av flera anledningar:

- **Synfältsbortfall** av varierande grad uppstår vid tumörinväxt i syncentra/synstrålning.
- **Obskurationer** (attacker av dimsyn) kan uppstå till följd av papillödem vid ökat intrakraniellt tryck.
- **Dubbelseende** kan orsakas av direkt eller indirekt påverkan på de kranialnerv som styr ögonmotiliteten. Särskilt N Abducens är till följd av sitt långa förlopp känslig för tryckstegring, och abducensparens (och

sekundärt till den dubbelseende) ses därför inte sällan vid hjärntumör, även om tumören inte växer i direkt anslutning till nerven (indirekt påverkan – ”falskt lokaliseringssymptom”)

**Språkstörningar** (dysfasi/afasi) innebär svårigheter eller oförmåga att förstå och/eller uttrycka sig i ord eller skrift. Detta beror på att tumören drabbar den dominanta hemisfären (oftast vänster).

**Känselförändringar** i kontralateral kroppshalva, i regel gradvis tilltagande.

**Uppmärksamhetsstörning, så kallad neglekt** Vid tumör i icke-dominant hemisfär, som regel höger sida: patienten varsamar inte syn- eller känselstimuli från vänster sida trots fungerande syn eller känsel.

**Motoriska rubbningar** kan börja som en subtil finmotorisk påverkan eller kraftnedsättning i motsatt kroppshalva. Symtomen tilltar i regel successivt, därmed skiljer sig tumörinsjuknandet i regel från stroke-insjuknande. Ibland upptäcks dock tumören på grund av blödning i tumören, insjuknandet kan då ej särskiljas kliniskt från stroke.

**Gångstörningar** kan bero på förlamning av ena kroppshalvan (hemipares), cerebellär dysfunktion (ataxi) eller bilateral frontallobpåverkan (gångapraxi).

### **Patofysiologi av neurologiska symtom/tecken:**

Tumörer kan förstöra nervfunktionen genom att infiltrera den normala hjärnvävnaden (gliom) eller genom att trycka undan och förskjuta hjärnan (meningeom, metastas). Graden av direkt infiltration påverkar hur stor del av symtom som är reversibla efter behandling. Tumören kan förstöra den normala blod-hjärnbarriären, vilket leder till ödem, som i sin tur kan ge betydande neurologiska symtom (expansiv effekt). Dessa symtom är ofta åtminstone tillfälligt reversibla med avlastande behandling, men kan ibland ge upphov till irreversibla infarkter.

Ventrikelnära tumörer (ependymom, meningeom i ventrikelsystemet) kan försämra hjärnans vätskeflöde och leda till obstruktiv hydrocefalus (vattenskalle). Detta innebär akut intrakraniell tryckökning. Obstruktiv hydrocefalus och ökat intrakraniellt tryck kan förekomma i sent förlopp av glioblastom.

Inklänningsymtom är ovanligt som debutsymtom, men förekommer vanligtvis i sent skede av en svårbehandlad hjärntumör. Vid den vanligaste typen av inklämning (uncusherniering) förskjuts den inre delen av tinningloben ner mot hjärnstammen och bakre skallgroten. Initialt ses en ensidigt vidgad ljusstel pupill på tumörens sida, och sedan förlamning på motsatta sidan. Därefter inträder medvetandesänkning med plötsliga fluktuationer (platåvågor).

*Fokala symtom vid hjärntumörer (flera symtom/tecken kan förekomma hos samma patient)*

#### **Tabell 2**

##### **Pannlob (frontallob)**

Förlamning av motsatt kroppshalva

Motoriska krampanfall

Afasi/dysfasi (dominant, oftast vänster hemisfär) tal- och skrivsvårigheter

Gångsvårigheter (apraxi), inkontinens, demens

Beteendestörningar

### ***Hjässlob (parietallob)***

Känslpåverkan i motsatta kroppshalva

Sensoriska epileptiska anfall, s.k. Jackson-anfall

Neglekt (icke-dominant, oftast höger hemisfär) – uppmärksamhetsstörning  
avseende syn eller känsel i vänster kroppshalva, ”förvirring”

Afasi/dysfasi (dominant – vänster – hemisfär)

### ***Tinninglob (temporallob)***

Epilepsi, partiella komplexa anfall, generaliserade, lukthallucinos

Beteendestörning, minnesstörning

Afasi/dysfasi - talsvårigheter

Synfältpåverkan

### ***Nacklob (occipitallob)***

Synfältpåverkan, kortikal blindhet

### ***Hjärnbalken (corpus callosum)- förbindelse mellan båda hjärnhalvorna***

Beteendestörning

Minnespåverkan (demensliknande)

### ***Thalamus***

Känslstörning, emotionell beteenderubbning

### ***Hypofysregionen***

Hormonella rubbningar

Synstörning (bitemporal hemianopsi)

Ögonmuskelförlamning, dubbelseende

### ***Övre hjärnstammen och tallkottkörteln (pinealeregionen)***

Pupillpåverkan

Vertikal blickpares

### ***Nedre hjärnstammen (pons, medulla oblongata)***

Hemipares (halvsidig förlamning), känselpåverkan, ibland motsatt sida jfr pares

Koordinationsrubbning

Kranialnervspåverkan

### ***Lillhjärna (cerebellum)***

Koordinationsrubbning

Nystagmus, dubbelseende

Yrsel, balanspåverkan, ataxi (ostadighet)

Sväljningssvårigheter

## **Riktlinjer för utredning av misstänkt hjärntumör**

Följande symtom skall föranleda utredning för eventuell hjärntumör eller annan strukturell skada:

- Nydebuterat oprovocerat epileptiskt anfall, oberoende av anfallstyp.
- Huvudvärk av intrakraniell karaktär
- Personlighetsförändring och/eller progredierande neurologiska bortfall
- Symtom på hotande obstruktiv hydrocephalus eller inklämningsbild föranleder särskilt skyndsamt handläggning. Detta tillstånd ger sig tillkänna med snabbt tilltagande huvudvärk av intrakraniell karaktär med kräkningar, särskilt på morgonen och kan obehandlat snabbt leda till medvetandesänkning och medvetlöshet. Sådana patienter skall remitteras **akut** till neurokirurgisk klinik.

Den initiala utredningen oberoende av symtombild består av datortomografi med intravenös kontrast, alternativt magnet resonanstomografi (MRT) med kontrast. Om hjärntumör konstateras skall patienten remitteras till multidisciplinär terapi-konferens, alternativt direkt till neurokirurgisk klinik beroende på lokala rutiner.

## 6.2 Neuroradiologisk utredning

### **Remittering, val av metod och radiologiskt utlåtande**

Remittering bör ske med relevanta uppgifter om anamnes, duration och progresstakt av symptom, neurologiska fynd, en preciserad frågeställning, och eventuell tidigare neuroradiologisk undersökning på annat håll. Detta för att kunna planera undersökningsteknik, eventuellt föreslå annan metod, och ge adekvat prioritering (köer till CT- och framför allt MRT-undersökningar finns vid många sjukhus). Uppgifterna i remissen är betydelsefulla också för differentialdiagnostik mot icke neoplastiska sjukdomar. Pågående steroid- eller cytostatikabehandling och komplicerande omständigheter såsom t.ex. epileptisk aktivitet skall anges; de är viktiga för tolkningen av bildmaterialet.

Eventuella kontraindikationer för MR generellt och för CT- eller MR-kontrastmedel skall anges i remissen. Framför allt MRT kräver god samarbetsförmåga av patienten – om patientens förmåga att medverka är nedsatt skall det anges i remissen.

Vid utredning av intrakraniella högmaligna gliom (grad III-IV) används CT och MRT beroende på den aktuella frågeställningen och tillgängligheten.

**Initial** utförs ofta en symptomrelaterad utredning med CT som sedermera kompletteras med en differentialdiagnostisk utredning med MRT. Inför operation behöver denna ibland upprepas om intervallet mellan initial undersökning och operation är långt, eller kompletteras, om frågor relaterade till differentialdiagnostiken eller operationsplaneringen kvarstår.

Vid **uppföljande undersökningar** avgör frågeställningen, i första hand, valet av metod. Vid fortsatt radiologisk uppföljning bör man välja samma metod för att underlätta jämförelse. Om patienten akut försämras, måste naturligtvis större hänsyn tas till vilken metod som är bäst tillgänglig, för att inte fördröja en utredning.

Tidig postoperativ bedömning av kirurgisk radikalitet störs ofta av ospecifika fenomen som uppstår peroperativt, men har bättre säkerhet om CT eller MRT görs < 72 timmar efter ingreppet (inducerad, ospecifik kontrastuppladdning är oftast mest uttalad 5-7 dygn postoperativt, och kvarstår flera månader).

Vid differentialdiagnostik av strålreaktioner mot tumörrecidiv kan komplementära metoder som MR-spektroskopi och perfusionsviktade bilder med MRT eller CT (PWI eller CTP) vara av värde, eller någon gång PET-metoder, men metodologiska svårigheter och ännu begränsad specificitet innebär höga krav på neuroradiologisk kompetens för att tolka fynden. Utlåtanden som avser mer avancerade metoder som angiografiska undersökningar (DSA, CTA, eller MRA),

perfusionsundersökningar (CT, MR), funktionell MR (fMRI), diffusion tensor imaging (DTI) eller MR-spektroskopi (MRS) bör besvara specifika frågeställningar och kräver speciella resurser.

Vid konkomitant strålbehandling och temozolomid ses i upp till 20 % av fallen ökade radiologiska förändringar inom ca 2 – 4 månader efter avslutad behandling utan att det rör sig om tumörprogress/recidiv. Denna *pseudoprogession* bedöms som en subakut biverkan av behandlingen och kan minska spontant men i vissa fall ge symtom som kräver kirurgisk åtgärd.

Hos patienter som redan uppvisar en ökad kumulativ stråldos från tidigare undersökningar skall alltid MRT övervägas som förstahandsmetod, av hänsyn till strålskyddsaspekter. Patienter som kräver sedering eller narkos bör undersökas med MRT som förstahandsmetod – undantagsfallet är akuta, kirurgiskrävande kliniska symtom om det samtidigt saknas tillgänglig MR-utrustning.

I radiologens analys av bilder och utlåtandet kommenteras fynd som motiverar diagnosförslagen och som kan ha betydelse för de kommande terapeutiska besluten: Lokalisationen och den uppskattade storleken av den misstänkta tumören, dess relation till och eventuella invasion av kritiska strukturer. Kontrastuppladdning har ofta implikationer för malignitetsbedömningen liksom eventuellt ödem, medan signalmönster eller attenuering beskrivs bara om det har betydelse differentialdiagnostiskt.

Specificiteten hos neuroradiologiska bedömningar påverkas inte bara av metodvalet och radiologens bildanalytiska kompetens och förtrogenhet med patofysiologin, utan också i hög grad av remitterandes information.

### **Datortomografi (CT)**

Datortomografi (CT) är fortsatt förstahandsmetod vid den symptomrelaterade initiala utredningen av misstänkt intrakraniell tumör. CT-undersökning både före och efter intravenös kontrastinjektion bör inte användas slentrianmässigt med hänsyn till strålhygien och då primära hjärntumörer upptäckta/misstänkta vid CT generellt bör vidareutredas med MRT för en utvidgad bedömning. Vid den initiala undersökningen är därför CT utan intravenös kontrast ofta tillräcklig. CT efter intravenös kontrast bör företrädesvis användas vid hög anamnestic sannolikhet för antingen intrakraniell tumör eller sjukdom som enbart kan diagnostiseras vid undersökning med intravenös kontrast. Det är en fördel om CT-utrustningen tillåter reformatering i multipla plan - grunddata bör sparas i PACS. CT har även sin plats inom den uppföljande diagnostiken, framför allt vid akut nytillkomna symptom. Ur strålhygienisk synpunkt bör dock i första hand MRT övervägas vid uppföljande undersökningar. Observera att hjärntumör inte kan uteslutas utan kontrastförstärkt undersökning, antingen CT eller MRT.

### **Magnet-resonanstomografi (MRT)**

Vid konstaterat eller misstänkt högmalignt gliom, i nära samband med den initiala symptomrelaterade utredningen (ofta utförd med CT), bör en kompletterande MRT utföras för att öka den differentialdiagnostiska säkerheten och för en förbättrad karakteristik och morfologisk avgränsning av tumören. I utredningsskedet bör en MRT vanligen omfatta minst två projektioner och minst två viktningar – t ex T1-, T2- (FLAIR och konventionell T2-viktad sekvens) och

diffusionsviktade (DWI) sekvenser – och inkluderar normalt serier tagna efter intravenös kontrast (T1-viktade kontrastserier i åtminstone två plan eller som volymssekvens som tillåter reformatering i valfritt plan).

Vid differentialdiagnostiska svårigheter, inom den preoperativa bedömningen eller i samband med uppföljande undersökningar kan kompletterande undersökningar med mer avancerade MR-metoder (MRA, PWI, DTI, fMRI, MRS) övervägas.

### **Radiologiskt vägled operation**

Stereotaktisk biopsi eller operation med hjälp av neuronavigering innebär antingen att ett externt referenssystem anbringas på patientens kalott i samband med CT, MRT, angiografi eller PET eller att bildmaterialet datorstyrt samregistreras med markörområden på patientens huvud. Stereotaktiska och datorbaserade navigeringsmetoder ger förbättrad representativitet av biopsimaterial och möjlighet till god precision samt minskad operationsrelaterad risk även i känsliga regioner.

Metoderna kräver en anpassad bildtagning och ställer höga krav på noggrannhet. Om volymssekvenser redan är gjorda på länssjukhusen behöver inte alltid en ny MRT göras inför operation då bilderna numera ofta kan bearbetas i planeringssystemet till navigationsutrustningen. För att detta skall kunna fungera måste dock bildtagnings- och överföringsrutiner vara samordnade mellan sjukhusen.

### **Komplementära metoder**

*MagnetResonansSpektroskopi (MRS)* ger möjligheten att in vivo mäta förekomsten av cellrelaterade och cellspecifika metaboliter (såsom cholin, creatin, N-acetylaspartat, laktat och lipider) för att kunna förbättra den initiala differentialdiagnostiken (abscessdiagnostik, malignitetsgradering), och i den uppföljande diagnostiken vid t.ex. svårigheter att skilja mellan strålreaktion, pseudoprogession eller tumörprogress.

#### *Funktionell MRI (fMRI)*

Med en dynamisk MR-undersökning av blodflödet i kortikala områden (fMRI), baserad på variationer i syrgasutnyttjandet, kan man kartlägga olika funktioner i hjärnan (t.ex. motorfunktion, sensibilitet, språk och syn). Genom samregistrering kan resultaten visualiseras på morfologiska bilder.

#### *Diffusion Tensor Imaging (DTI)*

DTI är en undersökning där man mäter vattenmolekylerns rörlighet längs med nervfibrer och framställer en grov virtuell bild av bansystemen. Båda teknikerna kan ge vägledande information t.ex. till operatören inför en tumörresektion inom ett potentiellt känsligt område.

#### *Positronemissionstomografi (PET)*

<sup>11</sup>C-methionin PET och <sup>18</sup>F-FDG PET har flera decennier använts som komplementära metoder för diagnostik och uppföljning av vissa former av hjärntumörer. Användningen är begränsad, pga. liten geografisk spridning, och till stor del inriktad på diagnostiska och prognostiska frågeställningar kring lågmaligna gliom och differentiering mellan tumörrecidiv och strålreaktion.

### **Neuroradiologisk utredning – sammanfattning**

**Remissen** skall innehålla adekvat information som tillåter: val av radiologisk metod, adekvat medicinsk prioritering av undersökningen, relevant tolkning av bildfynden.

**Metodvalet** skall vara anpassat till frågeställningen, ta hänsyn till behandlingsskedet och motsvara tillgängligheten när det gäller radiologiska metoder och kompetens. Onödig strålbekstrålning skall undvikas.

**Undersökningen och utlåtandet** skall ha som mål att besvara frågeställningen och ses som led i utredningen och beslutsprocessen avseende behandlingen.

### **Referenser :**

Knauth M et al. Surgically induced intracranial contrast enhancement. *AJNR* 1999;20(8):1547-53.

Rollins N et al. The use of early postoperative MR in detecting residual juvenile cerebellar pilocytic astrocytoma. *AJNR* 1998;19(1):151-6.

Gazanfer E et al. Early post-op mri in glial tumors: prediction of tumor regrowth and recurrence. *EJR* 2003; 45: 99-107.

Brandsma D et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008 May;9(5): 453-61.

Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of DSCE MR methods: Recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology* 2008; 249; 601-613.

Chen W Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007; 48 (9): 1468-1481.

## 7. KATEGORISERING AV TUMÖREN

### Miniordlista:

A II =	astrocytom grad II
AA eller A III =	anaplastiskt astrocytom (grad III)
O II =	oligodendrogliom grad II
O III =	anaplastiskt oligodendrogliom (grad III)
OA II =	oligoastrocytom grad II
OA III =	anaplastiskt OA (grad III)
GBM =	glioblastom, grad IV (glioblastoma multiforme)
GC =	gliomatosis cerebri
HE =	Hematoxylin-erytrosin (hematoxylin-eosin)

### Nosologi och klassifikation

Tumörerna klassificeras enligt olika system. Den senaste klassifikationen är utformad av WHO år 2007. WHO-klassifikationen, grad I-IV bygger för gliom liksom för flertalet andra CNS-tumörer på den vanligast förekommande typen av tumörcell i en tumör. Det är emellertid väl känt att många neuroepiteliala tumörer innehåller flera olika typer av tumörceller. Dessa tumörer har en benägenhet att utvecklas i anaplastisk riktning mot en biologiskt mera malign tumörtyp. Det är därför viktigt att så mycket som möjligt av opererad tumör undersöks histopatologiskt.

Malignitetsgradering enligt WHO-klassifikationen baseras på histopatologiska kriterier för malignitet, värderade retrospektivt för de olika tumörtyperna mot postoperativ sjukdomsutveckling och överlevnad. Den utgör således en värdering av tumörens växtsätt och grad av aggressivitet i allmänhet. Malignitetsgraden bestäms efter mikroskopisk bedömning av: förekomst av cellatypi, cellkärnornas morfologi, celltäthet, antal mitoser och förekomst av tumörtypisk kärnproliferation och nekroser.

Upptäckten att cancer är en genetiskt präglad sjukdom med störningar i tillväxtreglerande gener har öppnat möjligheter att dela in primära hjärntumörer i nya subtyper som i vissa fall bättre korrelerar till sjukdomens förlopp och överlevnad hos patienter.

För glioblastom (GBM, grad IV), har genetiska subgrupper kunnat identifieras. Exempelvis ses en subgrupp med förlust och/eller mutationer i p53 genen. Denna genförändring ses däremot inte i tumörer med ökat antal kopior (amplifiering) av tillväxtfaktorn epidermal growth factor receptor (EGFR). Förlust av p53 är kopplat till en yngre patientgrupp och EGFR-amplifiering till äldre patienter. GBM delas också in i primära (*de novo*) tumörer, d.v.s. de som vid diagnostillfället uppfyller alla kriterier för grad IV tumör (drabbar oftast en äldre patientgrupp), och sekundära GBM, som har progredierat från gliom av lägre malignitetsgrad.

Primära och sekundära GBM har olika uppsättning karaktäristiska genförändringar, vilka dock med tiden ger upphov till tumör med likartad tillväxt och aggressivt biologiskt beteende. Idag är de genetiska skillnaderna inte avgörande för klinisk-praktisk handläggning och behandling, men framtida



utveckling av terapi riktad mot speciella signalsekvenser och receptorer kan få effekt som är avhängig de specifika patogenetiska cellsignalsystemen i olika tumörtyper.

### **Diagnostik**

Diagnostiken av en biopsi är beroende av biopsins representativitet för hela tumören. Mer anaplastiska områden kan förekomma på annat håll i tumören än det som ses i en biopsi, därför: mikroskopisk diagnos är alltid en minimigradering.

Histopatologisk och molekylärbiologisk diagnostik av olika tumörtyper kräver olika former av omhändertagande. Detta ställer stora krav på remissformuleringen, så att vävnader kan hanteras på ett optimalt sätt på patologen.

### **Remissen**

Remissen bör innehålla uppgifter om

- tumörens läge
- tumörens storlek
- kontrastladdning: ja/nej
- tidigare strål- eller cytostatikaterapi
- steroidbehandling
- patientdata inklusive uppgift om andra sjukdomar
- något om symtom, karaktär och duration

- ev. speciella förbehåll/ önskingar från patienten

### **Brådskande diagnostik – prover för fryssnitt**

Här är det essentiellt att bedömande neuropatolog ser det färskt inkomna materialet – för att bedöma om de snitt som görs är representativa för insänd bit eller behöver kompletteras.

För fryssnitt är det extra viktigt med fyllig och relevant information i remissen. (utöver ovanstående remissuppgifter är det viktigt med uppgift rörande avgränsning: skarp eller ej, MR-kontrastladdning: ja eller nej, speciella nytillkomna neurologiska eller psykiska symptom, infektion, immunsuppression). Enkelt fryssnitt i två- tre nivåer med hematoxylin-erytrosin/hematoxylin-eosin(HE)-färgning och (fakultativt) HE-färgat utstryk räcker i allmänhet. Lokala variationer finns rörande tillvägagångssätt, oftast beroende på patologens personliga erfarenheter.

### **Indikation/skäl för fryssnitt**

Oklart om man är inne i patologisk process eller ej

Tumör eller infektion – inför ev. odling eller annan direkt provtagning

Misstanke på tumör som kräver speciell åtgärd vid operationen (speciellt lymfom)

### **Övriga prover – se bilaga 2**

#### **Färgning och analys - för alla prover gäller:**

HE-färgning för basdiagnostik.

LOH1p19q analyseras i fall av oligodendrogliom/oligoastrocytom grad II och III, f.ö. individuell hantering enligt regionalt överenskomna rutiner

## **Biobank**

Sedan 1/1 2003 har Sverige en ny biobankslag. I en biobank förvaras blodprov, cellprov eller vävnadsprover som tillvaratas i vården och sparas mer än två månader. Biobankslagen omfattar även alla prov som tas för forskning. Patienten har enligt biobankslagen rätt att få information om och lämna sitt samtycke till att ett prov sparas för olika ändamål. Sedan 1/1 2004 gäller lagen om etikprövning av forskning som avser människor, rörande all forskning på individer och på humant biologiskt material. Godkännande av en regional forskningsetisk nämnd krävs för att sådan forskning ska få utföras. För mer information se [www.biobanksverige.se](http://www.biobanksverige.se) och [www.epn.se](http://www.epn.se)

## **Referenser:**

Giannini C, Burger PC, Berkey B, Cairncross G, Jenkins RB, Mehta M, Curran WJ, Aldape K. Anaplastic oligodendroglial tumours: refining the correlation among histopathology, 1p 19q deletion and clinical outcome in intergroup radiation therapy oncology group trial 9402. *Brain Pathology* 2008;18:360-369.

Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Lapierre N, Mehta M, Curran W. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup radiation therapy oncology group trial 9402. *J Clin Onc* 2006; 24:2707-2714.

Kleihues P, Louis D N, Scheithauer B W, Rorke L B, Reifenberger G, Burger P C and Cavenee W K The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 215-225; discussion 226-219.

Louis D N, Holland E C and Cairncross J G. Glioma classification: a molecular reappraisal. *Am J Pathol* 2001; 159: 779-786.

Kleihues P and Cavenee W K. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000.

Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P and Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996; 6: 217-223.

von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, Wiestler O D, Seizinger B R and Louis D N. Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain Pathol* 1993; 3: 19-26.

## 8. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

MDT-konferens (multidisciplinär terapikonferens) är ett forum för multidisciplinär diskussion om diagnostik och behandling för cancerpatienter, som en del av det multidisciplinära omhändertagande som numera anses som standard för i princip alla cancersjukdomar. Diskussion på MDT-konferens har visats påverka både patienters överlevnad och patientnöjdhet i positiv riktning och den gemensamt föreslagna behandlingsplanen får högt genomslag i vilka behandlingar patienterna faktiskt erhåller. Konferenserna är också viktiga för kommunikation och samarbete mellan de olika involverade disciplinerna och yrkesgrupperna. Det är ett utmärkt tillfälle för undervisning och upprätthållande av kompetens.

MDT-konferenser för hjärntumörpatienter benämns på olika sätt, neuroonkologrond och tumörrond är vanliga namn. För en välfungerande konferens bör neurokirurger, onkologer, neurologer, neuroradiologer och neuropatologer delta, och gärna också kontaktsjuksköterskor. Det ska finnas möjlighet att visa relevant neuroradiologiskt underlag, och om möjligt även histopatologi. Konferensen bör äga rum varje vecka för att inte medföra onödig fördröjning i omhändertagandet av patienten. Videokonferenser ger möjlighet även för deltagande från kliniker utanför universitetssjukhusen.

För optimalt omhändertagande rekommenderas att samtliga patienter diskuteras på MDT-konferens postoperativt inför ställningstagande till postoperativ behandling samt även preoperativt, särskilt om det finns tveksamhet till om eller hur patienten ska opereras, eller om ytterligare utredning krävs. Patienter bör också diskuteras vid progress eller recidiv, för ställningstagande till eventuell ytterligare behandling, om det inte är kliniskt uppenbart att sådan inte är aktuell.

### **Referenser:**

Back et al: Improvement in quality of care resulting from a formal multidisciplinary tumour clinic in the management of high-grade glioma. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:347-51

Wright et al: Multidisciplinary cancer conferences: A systematic review and development of practice standards. *Eur J Cancer* 2007;43:1002-1020

Lutterbach et al: The Brain Tumour Board: Lessons to be learned from an interdisciplinary conference. *Onkologie* 2005, DOI: 10.1159/000082124

Palmer et al: Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves the outcome in locally advanced primary rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010 DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02460.x

### 8.1 Förnyad medicinsk bedömning – second opinion

För att stärka patientens ställning i hälso- och sjukvårdssystemet avseende frågan om förnyad medicinsk bedömning har det tillkommit en bestämmelse i HSL (Hälso och sjukvårdslagen) § 3 a, andra stycket .

Den lyder:

”Landstinget skall ge en patient med livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom eller skada möjlighet att inom eller utom det egna landstinget få en förnyad medicinsk bedömning i det fall vetenskap och beprövad erfarenhet inte ger entydig vägledning och det medicinska ställningstagandet kan innebära särskilda risker för patienten eller har stor betydelse för dennes framtida livskvalitet. Patienten skall erbjudas den behandling den förnyade bedömningen kan föranleda.”

Enligt bestämmelsen skall tre grundläggande förutsättningar vara uppfyllda för att patienten skall kunna få en förnyad bedömning:

- Den aktuella sjukdomen eller skadan skall vara livshotande eller av särskilt allvarlig art.
- Det skall saknas en klar och entydig vägledning för det medicinska ställningstagandet utifrån vetenskap och beprövad erfarenhet.
- De åtgärder som föreslås skall innebära särskilda risker för patienten eller kunna få stor betydelse för dennes framtida livskvalitet.

Det är här viktigt att skilja på vad lagen säger om förnyad medicinsk prövning och vad vi i dagligt tal kallar ”second opinion”.

Second opinion kan ibland vara att läkaren rådfrågar en kollega på den egna enheten eller annan enhet. Det kan också vara att flera specialister deltar i bedömningen av en patient i tex multidisciplinära ronder.

Det är ju också så, att även om de legala förutsättningarna inte är helt uppfyllda, kan det ändå vara möjligt för sjukvården att erbjuda patienter en förnyad medicinsk bedömning. Det är viktigt att sjukvården är lyhörd för att patienter som står inför svåra val kan få möjlighet att diskutera mer ytterligare en läkare. Detta gäller särskilt i de fall där läkaren bedömer att det inte längre finns en botande behandling, eller där den föreslagna behandlingen är riskfylld.

Vårdprogramgruppen anser att man för patienter med maligna gliom bör vara generös med att tillmötesgå önskan om second opinion.

Patienten har rätt att få konsultera offentlig vårdgivare var som helst i landet. Hemlandstinget skall stå för resekostnad.

Vid second opinion bör patienten tas upp på MDT-konferens och får då en bred förnyad medicinsk bedömning. Tillskriv rondens med en remiss, ange second opinion som frågeställning och skicka med radiologiskt underlag samt fullständigt kliniskt underlag inklusive aktuellt status. Man bör även ange om patienten även ska erhålla besökstid i samband med bedömningen.

För kontaktpersoner och adresser, se bilaga 8.

## 9. PRIMÄR BEHANDLING

### 9.1 Neurokirurgiska aspekter

#### **Preoperativ handläggning**

Den basala diagnostiska undersökningen utgörs oftast av CT hjärna. Utredningen skall, om möjligt, kompletteras med en MR undersökning för att få en mer exakt uppfattning om utbredning, spridning samt karaktär. Om tumören är belägen i eller nära funktionsbärande kortex /bansystem kan kompletterande radiologiska/neurofysiologiska undersökningar övervägas. Preoperativt tas hänsyn till tumörens lokalisering och patientens biologiska ålder för valet av operationsmetod.

Då glioblastom är snabbväxande, aggressiva tumörer bör tiden från radiologisk diagnos till operation vara kort och målet bör vara operation inom 2 veckor från det att behandlingsbeslut för kirurgi är fattat. Optimering av kardiovaskulärt status, utsättning av antikoagulantia, oklarheter kring radiologisk diagnos och patientens önskemål kan förlänga tiden till operation.

Inför operation av alla typer av tumörer i hjärnan skall patientens koagulation optimeras och medicinering i form av ASA/NSAID och Waran skall sättas ut 10-14 dagar preoperativt. Patienter kan preoperativt behandlas med lågmolekylärt heparin.

#### **Operation**

Den kirurgiska behandlingen syftar till tumörexstirpation/dekompression samt att erhålla en histologisk diagnos. Det eftersträvas vid operation makroskopiskt och neuroradiologiskt radikal avlägsnande av tumören. Subtotal resektion eller biopsi är ett alternativ vid kritisk tumör lokalisering. Det finns inga prospektiva randomiserade studier, som visar att radikal operation förlänger patienternas överlevnad, men flera retrospektiva studier talar för en signifikant förbättrad överlevnad, om den kontrastuppladdade delen av tumören avlägsnas.

Vid operation används idag vid många tillfällen neuronavigation och ultraljud för att öka precision och säkerhet. Olika metoder för en intraoperativ bedömning av radikalitet, såsom fluorescensförstärkt teknik med hjälp av 5-amino-levulinsyra (5-ALA), är under klinisk utveckling.

Om tumören sitter i ett känsligt område av hjärnan (hjärnstam, basala ganglier, språkområden, motor-, sensor-, alternativt syncortex) eller växer över medellinjen kan operationen begränsas till en biopsi. Denna kan göras med hjälp av ultraljudslokalisering, neuronavigation eller stereotaktisk teknik. Biopsi är inte ett komplikationsfritt ingrepp och bör göras endast om resultat bedöms vara väsentligt för val av behandling. Om tumören är belägen i eller i nära anslutning till känsliga områden kan olika metoder användas intraoperativt för kartläggning av viktiga funktionsområden. I vissa fall kan operationen genomföras i lokalbedövning, särskilt om man är angelägen att kontrollera resektionen i närheten av språkområden.

Särskild försiktighet vid operation i närheten av kritiska områden bör iakttas om patienten preoperativt uppvisar kortisonresistenta symptom.

### **Kortisonbehandling**

Preoperativt behandlas de flesta patienter med kortison för att minska svullnad i och runt tumören. I de flesta fall används betametason, initialt mellan 8 och 16 mg dagligen uppdelad på 2-4 doser. Dosen kortison och det faktiska behovet får dock bedömas individuellt. Postoperativt bör kortison trappas ned till minimala nivåer eller utsättas helt om möjligt. Vid längre tids preoperativ kortisonbehandling krävs också en längre tid för nedtrappningen. Vid biopsi behöver patienten i regel ha kvar en måttlig dos. Se även kapitlet om Neurologiska aspekter.

### **Postoperativ resektionskontroll**

Postoperativt bör MRT inom 72 timmar utföras för att värdera det kirurgiska resultatet avseende tumörresektion (om patientens tillstånd så tillåter). Detta ger dels viktig återkoppling till kirurgen men framför allt viktigt utgångsstatus inför den fortsatta onkologiska behandlingen.

### **Reoperation**

Reoperation av maligna gliom skall alltid relateras till det individuella fallet. Då det inte finns säkra bevis för värdet av reoperation generellt är det inte heller möjligt att ge absoluta riktlinjer för den kirurgiska handläggningen av recidiv. De faktorer som bör vägas in rör gliompatienters allmänna prognos såsom ålder och funktionsstatus, men även faktorer som påverkar möjligheten till ”radikalitet” såsom tumörstorlek, närhet till funktionsbärande områden och central eller bilateral växt. Underförstått vid all sekundärkirurgi är att det postoperativt finns ytterligare onkologisk behandling att tillgå.

### **Referenser:**

1. Albert FK, Forsting M, Sartor K, et al: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. **Neurosurgery** 34:45-60; discussion 60-41, 1994
2. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. **J Neurosurg** 95:190-198, 2001
3. Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, et al: Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. **Neuro Oncol** 10:1025-1034, 2008
4. Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. **J Neurosurg** 93:1003-1013, 2000
5. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al: Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. **Neurosurgery** 62:564-576; discussion 564-576, 2008
6. Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, et al: Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. **Acta Neurochir (Wien)** 145:5-10, 2003

## 9.2 Strålbehandling

Strålbehandling (radioterapi, RT) utgör en av hörnstenarna vid behandling av maligna gliom.

Tre randomiserade fas III-studier har var och en för sig visat en ungefärlig fördubbling av överlevnaden när postoperativ strålbehandling givits vid diagnosen glioblastom (WHO grad IV) jämfört med ingen strålbehandling alls (hög evidensgrad). För gliom grad III har postoperativ strålbehandling visat liknande överlevnadsvinster .

### **Patientinformation inför strålbehandling**

Vid bedömnings- och informationssamtalet är det viktigt att redogöra för behandlingsupplägg, förväntad effekt och biverkningar av strålbehandlingen. Informationen bör innefatta att dessa biverkningar i de allra flesta fall går i regress efter avslutad strålbehandling. Förutom en bedömning av patientens allmäntillstånd och eventuell fokalneurologi bör undersökning av operationsärr avseende läkning och infektionstecken ske.

### **Förberedelser och behandling**

Vanligen används maskfixation eller ibland bitfixation för att immobilisera patientens huvud under strålbehandlingen. Med huvudet fixerat i behandlingsläge genomförs en datortomografi (CT) av hjärnan helst med kontrast och om möjligt en magnetresonanstomografi (MR), vilka utgör en grund för targetdefinition och dosplanering. Om dosplanering med MR inte är tillgänglig utgör ofta den postoperativa MR- undersökningen ett stöd för targetbestämningen.

Vanligtvis genomförs strålbehandlingen med konventionell fraktionering en gång dagligen på vardagar, medan helgerna utgör behandlingsuppehåll. Den tid som patienten vistas i behandlingsrummet dagligen varierar mellan ca 10-20 minuter och beror på patientens mobiliseringsgrad, förmåga att medverka och av dosplanens komplexitetsgrad.

Vid behandlingsstart och under strålbehandlingsperioden genomförs med fastställda intervall s.k. fältkontroller med syftet att verifiera att behandlingsläget är korrekt.

### **Teknik**

Strålbehandlingen ges i de flesta fall med konventionellt konform 3D teknik med hjälp av linjäracceleratorer som alstrar fotonstrålning med en energi som varierar mellan 6-15 megaelektronvolt (MeV). Antalet strålfält varierar vanligtvis mellan 2 och 4 och anpassas för att uppnå bästa dosfördelning (konformitet) i tumör och känsliga strukturer som ögon, synnerv och hjärnstam.

För morfologiskt komplexa tumörer i närheten av t ex chiasma, synnerver, ögon och hörselapparat kan intensitetsmodulerad radioterapi (IMRT) vara ett alternativ. Även om metoden för hjärntumörer har varit kontroversiell, pga avsaknad av överlevnadsvinst vid doseskalering, kan IMRT ändå ha potential för att minska höga stråldoser i känsliga strukturer belägna i närheten av targetområdet, vilket kan minska risken för biverkningar och därmed befrämja livskvaliteten hos patienten.

## **Stråldoser**

### Glioblastoma multiforme (GBM)/WHO grad IV

Strålbehandling till 60 Gy i 2 Gy-fraktioner (samt temozolomid (TMZ) konkomitant och adjuvant) rekommenderas för patienter med performance status (PS) WHO 0-1, <70 år och som genomgått total eller partiell resektion (hög evidensgrad).

För övriga patienter görs individuellt ställningstagande. Vissa patienter i gott PS som endast genomgått biopsi kan också övervägas för strålbehandling till 60 Gy (samt konkomitant och adjuvant TMZ).

Över 70 år rekommenderas endast behandling av patienter i PS 0-1.

Patienter i PS WHO  $\geq 2$ , liksom övriga patienter som inte genomgår konkomitant behandling rekommenderas i första hand hypofraktionerad strålbehandling, tex 34 Gy på 10 fraktioner eller endast TMZ i standarddosering (det senare särskilt för patienter > 70 år). Särskild observans på multipel samsjuklighet (diabetes, hypertoni, ateroskleros) och stor tumörvolym som medför stort stråltarget. Om lågt PS beror på manifest neurologiskt bortfall men patientens tillstånd för övrigt är gott kan intensivare behandling vara aktuell.

### AA, AO och AOA

Vid anaplastiskt oligoastrocytom (AOA) och anaplastiskt oligodendrogliom (AO) finns viss evidens för ökad progressionsfri överlevnad (PFS) om 4-6 cykler procarbazin-CCNU-vinkristin (PCV) ges i anslutning till primär strålbehandling. Denna behandling är dock inte utan toxicitet och någon total överlevnadsvinst ses inte. För anaplastiskt astrocytom (AA) finns ingen evidens för vinst med adjuvant kemoterapi. Någon evidens för konkomitant/adjuvant TMZ föreligger inte för grad III-tumörer, studier pågår. Det finns vetenskapligt stöd för att grad III-tumörer är känsliga för kemoterapi.

För dessa patienter kan man välja RT som primär behandling och avvakta med kemoterapi till progress.

Beroende på individuella patient- och tumörkaraktäristika (ålder, PS, kontrastuppladdning, tumörstorlek) kan man också överväga kemoterapi i samband med (efter) strålbehandling, med PCV eller TMZ, särskilt vid misstanke om att patienten egentligen har en grad IV-tumör även om PAD inte bekräftat det. Det finns också data som indikerar att kemoterapi kan ges som primär behandling före RT.

I dagsläget finns alltså stöd för att ge primär strålbehandling. Det finns också visst stöd för att primär kemoterapi utan strålbehandling kan vara lika bra, och erfarenheter som talar för kombinerad behandling. I väntan på pågående studiers resultat måste därför lokala riktlinjer utformas och en individuell bedömning göras av patienten.

### **Misstänkta högmaligna hjärntumörer utan histopatologisk verifikation**

Det finns en liten patientgrupp hos vilka strålbehandling av en hjärntumör kan övervägas utan att PAD föreligger. Sådana inkluderar biopsier som inte givit adekvat vävnadsmaterial, tumör-lokalisationer som är alltför riskabla för ett



biopsi-försök eller patienter som av någon anledning bedöms vara en alltför stor operationsrisk. Förutsättningen för att sådana patienter ska behandlas enligt riktlinjerna för detta vårdprogram är att en mycket stark misstanke om högmalignt gliom föreligger kliniskt och radiologiskt. En så kallad primärtumörutredning med t ex CT thorax/buk, likvorcytologi om möjligt (beakta inklämningsrisk) och hos kvinnliga patienter mammografi, förutom ett noggrant kliniskt status, bör i sådana fall vara ett minimikrav. Viktigt att betona är dock att strålbehandling utan PAD bör utgöra ett undantag.

### **Strålbehandling vid recidiv**

Recidiv efter primärbehandling av ett högmalignt gliom är mycket vanligt. Den snabba utvecklingen av strålbehandlingstekniker innebär att det i utvalda fall, med hänsyn tagen till bl a patientens performance status, recidivets storlek, lokalisation och efter att medikamentella behandlingsalternativ övervägts, är möjligt att rebestråla recidiverande tumörer med acceptabel toxicitet. Sannolikt är vinsterna av rebestrålning dock i de flesta fall begränsade.

De strålbehandlingstekniker som kan vara aktuella är stereotaktisk radioterapi givet som singelfraktion (levererat med linjäraccelerator eller gammakniv), fraktionerad stereotaktisk radioterapi och hypofraktionerad stereotaktisk radioterapi, de två senare med fotoner eller protoner. Gammaknivsbehandling finns tillgängligt på neurokirurgiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna. Protonstrålbehandling finns vid The Svedberglaboratoriet i Uppsala och kontakt tas med strålbehandlingsavdelningen, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

### **Definition av dosplanerings-volymer**

**GTV** (Gross Tumor volume) definieras med utgångspunkt från dosplanerings-CT/MR samt den T1 viktade sekvensen med gadoliniumkontrast på den postoperativa MR-bilden. Såväl kontrastuppladdande som icke kontrastuppladdande tumör samt operationskaviteten inkluderas i GTV. Här kan även operationsberättelsen vara till hjälp. Peritumoralt ödem ska inte inkluderas.

**CTV** (Clinical target volume)  $CTV = GTV + 15-20$  mm fastställd med 3-D-algoritm.

Detta vårdprogram rekommenderar att ödemområdet ej avsiktligt inkluderas i CTV, vilket även är i enlighet med kliniska studier från European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). CTV bör inte passera naturliga barriärer för tumörväxt som benstrukturer, ventriklar, falx, tentorium och riskorgan som t ex n opticus/chiasma. Ett hänsynstagande till dessa naturliga barriärer kan i vissa fall innebära betydligt mindre behandlingsvolymer och därmed mindre biverkningar.

**PTV** (Planning target volume) innebär ytterligare marginal med 3-5 mm beroende på tillgänglig fixationsteknik och reproducerbarhet. Vid bitfixation är den ca 2-3 mm och vid maskfixation ca 3-5 mm. Vid mer komplicerade fall kan IMRT teknik användas.

### **Doshomogenitet**

V g se bilaga 3.

## **Riskorgan**

Strålbehandlingen ska ta hänsyn till relevanta riskorgan, v g se bilaga 3. Endast tröskeldoser för chiasma/synnerv och hjärnstam bör beaktas vid fastställande av en targetdos till 60 Gy givet som 2 Gy-fraktioner. Övriga riskorgan har således lägre prioritet och bör vanligtvis ej utgöra grund för minskad dos till targetvolymen.

## **Ledtider**

Strålbehandlingen bör påbörjas inom 4-6 veckor postoperativt, så snart patientens allmäntillstånd tillåter och operationssåret läkt. Vid stereotaktisk biopsi bör man överväga att starta tidigare, förutsatt att patienten hämtat sig väl från ingreppet.

## **Biverkningar**

Biverkningar till följd av strålbehandling indelas enligt konvention i akuta, subakuta och sena biverkningar.

### Akuta biverkningar

Allvarliga akuta biverkningar är mycket ovanliga med de stråldoser och targetvolymen som rekommenderas här. Dock uppträder dessa inom ett par dygn och yttrar sig kliniskt som symtom på ökat intrakraniellt tryck, dvs dåsigheit eller t o m somnolens, huvudvärk och kräkningar.

### Subakuta biverkningar

Den vanligaste biverkan av strålbehandlingen är trötthet, som oftast uppträder under de 2-3 första veckorna. Ungefär samtidigt kan minskad aptit/illamående och tryck/tyngdkänsla i huvudet förekomma liksom hårbortfall med fläckvis utbredning i bestrålade områden. De nämnda biverkningarna förbättras efter avslutad strålbehandling, i vissa fall med en primär men övergående försämring. Håret växer ofta ut igen men det kan ta lång tid och håravfallet kan i vissa fall bli permanent, framför allt om dosen till hårbotten närmar sig 55-60 Gy. Om patienten till följd av tumörområdets utbredning har fokalneurologiska bortfall/epilepsi finns risk att dessa under strålbehandlingsperioden kan tillta eller återkomma, pga den lokala svullnad som strålbehandlingen orsakar. Lokal irritation i hud, hörselgång och konjunktiva inom det strålbehandlade området kan förekomma.

I detta sammanhang bör begreppet pseudoprogession diskuteras: Vid konkomitant RT/ temozolomid (TMZ) ses i upp till 20 % av fallen ökade radiologiska förändringar inom ca 2 – 4 månader, ibland längre, efter avslutad radiokemoterapi utan att det rör sig om tumörprogress. Detta bedöms som subakut biverkan av behandlingen och kan minska spontant men i vissa fall ge symtom som kräver kirurgisk åtgärd.

Rekommendation för handläggande av pseudoprogession: Om MR 1-2 månader efter RT visar radiologisk progress men patienten är väsentligen utan ökade symtom ska adjuvant TMZ fortsätta och ny MR göras som planerat efter 3 cykler. Om ytterligare progress ses då, bedöms status som progress och TMZ avslutas. Om regress fortsätter behandling med TMZ till 6 cykler och ny utvärdering sker enligt rutin. Om MR 1-2 mån efter RT visar progress och patienten har ökande symtom kan kirurgisk åtgärd övervägas.

### Sena biverkningar

Denna grupp är heterogen med varierande etiologi och kan uppträda från några månader efter avslutad RT till flera år efter densamma. Tidsmässigt är den inte tydligt avgränsbar gentemot de subakuta biverkningarna. Demyelinisering, vaskulär skada, radionekros och sannolik påverkan på hippocampus har angivits som orsak. De symtom som oftast föranleder sjukvårdskontakt är nedsatt kognitiv funktion. Som sena biverkningar kan även nämnas, beroende på targetlokalisering, hörselnedsättning och påverkan på tårkörtlar. Till skillnad från de akuta/subakuta biverkningarna är de sena biverkningarna till största delen irreversibla.

De studier som utvärderat kognitiv dysfunktion baseras dock ofta på äldre behandlingsmetoder, och sannolikt har teknikutvecklingen, t ex med konform behandling, bidragit till att risken för strålbehandlingsinducerad kognitiv dysfunktion är låg. Sannolikt är diffus gliomatosis cerebri av betydligt större betydelse för risken för utveckling av kognitiv dysfunktion. Andra sena biverkningar som kan uppträda i ovanliga fall är påverkan på syn eller hörsel.

### Hypofyspåverkan

Hypofys och hypothalamus är känsliga för de stråldoser som kan bli aktuella vid strålbehandling av ett target beläget i nära anslutning till dessa organ. Strålbehandlings-orsakade skador på hormonaxlarna är ofta progressiva och irreversibla och uppkommer vanligen några år efter avslutad strålbehandling. Screening för hypofysinsufficiens kan därför rekommenderas för patienter som är långtidsöverlevande.

Basal provtagning rekommenderas enligt tabell från Läkemedelsboken 2011-2012, se nedan. Provtagning kan göras vid misstanke om hypofysinsufficiens eller 1-2 år efter strålbehandling och därefter årligen.

*Basal provtagning vid misstänkt hypofysinsufficiens (från Olsson och Valdemarsson, Kortikosteroider och Hypofyshormoner, Läkemedelsboken 2011-2012, sid 648).*

**Tabell 6**

Hormonaxel	Provtagning
Gonader	Kvinnor: LH, FSH, estradiol <sup>a</sup> Män: LH, FSH, testosteron, SHBG <sup>b</sup>
Sköldkörtel	TSH, T4
Tillväxthormon	IGF-1
HPA <sup>c</sup>	Fastande P-kortisol kl 08

- a. Vid normala menstruationer är provtagning för gonadhormoner inte meningsfull
- b. SHBG = Sexual Hormone Binding Globulin
- c. HPA = hypothalamus – hypofys – binjurebarksystemet

### **Behandling av biverkningar**

Det finns mycket få kliniska studier som systematiskt utvärderar steroidbehovet hos vuxna med maligna gliom. De rekommendationer som presenteras här bygger därför till största delen på vårdprogramgruppens sammanlagda kliniska erfarenhet. Den enda moderna studie som utvärderat steroidbehovet i samband med

konkomitant radiokemoterapi överensstämmer i stort med våra erfarenheter, även om steroiddosererna i dessa studier är något mer generöst tilltagna än den praxis som föreslås i detta vårdprogram. Tyngdkänsla/huvudvärk bör i första hand behandlas med paracetamol i dos 2-3 g/dag under förutsättning att allmäntillståndet inte är försämrat. Om detta inte hjälper inom 1-2 dagar, med bevarat allmäntillstånd, kan tex betametason med förslagsvis 2 mg x 1-2 insättas. Den andra dosen bör ej ges efter kl 16 på eftermiddagen pga risk för sömnsvårigheter. Viktigt är att försöka att hålla steroiddosen och behandlingstiden så kort som möjligt, pga risken för biverkningar som muskelatrofi (som i sin tur bidrar till immobilisering med åtföljande komplikationer), hyperglykemi, svampinfektioner och sekundär cushingoid habitus. Vid behov av dosökning under strålbehandlingen räcker ofta en tilläggsdos på 1-2 mg betametason åt gången. Den dos som uppnåtts vid slutet av strålbehandlingsperioden bibehålles ca 1 vecka efter avslutad strålbehandling och nedtrappas vanligtvis försiktigt därefter. Detta kan ske med förslagsvis 1 tablett var tredje dag till en underhållsdos på ca 2 mg. Ett beslut om nedtrappning till definitiv utsättning bör ske i samband med klinisk bedömning. Understrykas bör att kortison i höga doser under längre tid riskerar att försvåra en effektiv rehabilitering pga risk för muskelhypotrofi, vilket medför minskad mobiliseringsgrad. Detta i sin tur medför ökad risk för trombosjukdom och infektioner.

### Referenser

Keime-Guibert, F., et al., *Radiotherapy for glioblastoma in the elderly*. N Engl J Med, 2007. **356**(15): p. 1527-35.

Kristiansen, K., et al., *Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group*. Cancer, 1981. **47**(4): p. 649-52.

Walker, M.D., et al., *Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial*. J Neurosurg, 1978. **49**(3): p. 333-43.

Walker, M.D., et al., *Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery*. N Engl J Med, 1980. **303**(23):1323-9.

Amelio, D., et al., *Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review on clinical and technical issues*. Radiother Oncol, 2010. **97**(3): p. 361-9

Tsao, M.N., et al., *The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **63**(1): p. 47-55.

Kong, D.S., et al., *Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas*. Cancer, 2008. **112**(9): p. 2046-51.

Combs, S.E., et al., *Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8863-9.

Fokas, E., et al., *Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas : a beneficial treatment option after high-dose radiotherapy?* Strahlenther Onkol, 2009. **185**(4): p. 235-40.

Niyazi, M., et al., *Therapeutic options for recurrent malignant glioma.* Radiother Oncol, 2011. **98**(1): p. 1-14.

Shepherd, S.F., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **37**(2): p. 393-8.

Brandes, A.A., et al., *EORTC study 26041-22041: phase I/II study on concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) with PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) in newly diagnosed glioblastoma.* Eur J Cancer, 2010. **46**(2): p. 348-54.

Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.* N Engl J Med, 2005. **352**(10): p. 987-96.

Mayo, C., et al., *Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**(3 Suppl): p. S28-35.

Lawrence, Y.R., et al., *Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma: how important is it to push to the front (or the back) of the line?* J Neurooncol, 2011. **105**(1): p. 1-7.

Pirzkall A et al. Tumoru regrowth between surgery and initiation och adjuvant therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. Neuro Oncol 2009;11:842-52

Young, D.F., et al., *Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications.* Cancer, 1974. **34**(4): p. 1069-76.

Brandsma, D., et al., *Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas.* Lancet Oncol, 2008. **9**(5): p. 453-61.

Marantidou, A., et al., *Steroid requirements during radiotherapy for malignant gliomas.* J Neurooncol, 2010. **100**(1): p. 89-94.

Taphoorn, M.J. and M. Klein, *Cognitive deficits in adult patients with brain tumours.* Lancet Neurol, 2004. **3**(3): p. 159-68.

Laack, N.N. and P.D. Brown, *Cognitive sequelae of brain radiation in adults.* Semin Oncol, 2004. **31**(5): p. 702-13.

Irwin et al, Delay in **radiotherapy** shortens survival in patients with high grade glioma. J Neurooncol 2007;85:339-43.

## 9.3 Onkologisk medicinsk behandling

### Inledning

Vid behandling av glioblastom kan cytostatikabehandling ges som en del av den postoperativa primära behandlingen, under strålbehandlingen (konkomitant) och

efter strålbehandling (adjuvant eller underhållsbehandling). Studier på patienter med glioblastoma multiforme har visat en liten men signifikant förlängning av progressionsfri och total överlevnad, samt en klar ökning av antalet patienter som överlever under flera år om konkomitant och underhållsbehandling med temozolomid läggs till primär strålbehandling. De viktigaste prognostiska faktorerna vid primär behandling är tumörgrad (WHO grad III vs IV), allmäntillstånd (performance status 0-1 vs  $\geq 2$ ), ålder och omfattning av kirurgi (omfattande resektion vs biopsi).

Vid recidiv kan cytostatikabehandling förbättra symtom och förlänga tid till ytterligare progress för utvalda patienter, möjligen även förlänga total överlevnad.

## **Primär behandling**

### Glioblastoma multiforme (GBM)/WHO grad IV

Strålbehandling till 60 Gy i 2 Gy-fraktioner samt temozolomid (TMZ) konkomitant och adjuvant rekommenderas för patienter med performance status (PS) WHO 0-1, <70 år och som genomgått total eller partiell resektion (hög evidensgrad).

För övriga patienter görs individuellt ställningstagande. Vissa patienter i gott PS som endast genomgått biopsi kan också övervägas för strålbehandling till 60 Gy samt konkomitant och adjuvant TMZ.

Över 70 år rekommenderas endast behandling av patienter i PS 0-1.

Patienter i PS WHO  $\geq 2$ , liksom övriga patienter som inte genomgår konkomitant behandling rekommenderas i första hand hypofraktionerad strålbehandling, tex 34 Gy på 10 fraktioner eller endast TMZ i standarddosering (det senare särskilt för patienter > 70 år). Särskild observans på multipel samsjuklighet (diabetes, hypertoni, ateroskleros) och stor tumörvolym som medför stort stråltarget. Om lågt PS beror på manifest neurologiskt bortfall men patientens tillstånd för övrigt är gott kan intensivare behandling vara aktuell.

Profylax mot *Pneumocystis jirovecii* (carini) med Bactrim Forte 1x1 må-on-fre kan övervägas under strålbehandling med konkomitant TMZ och 4 veckor efter, särskilt för patienter med steroidbehandling eller vid sjunkande lymfocyt nivåer (CTCAE grad 3-4, dvs lymf <  $0,5 \times 10^9/l$ , om samtidig steroidbehandling även CTCAE gr 2, dvs lymf  $0,5-0,8 \times 10^9/l$ ).

### AA, AO och AOA

Vid anaplastiskt oligoastrocytom (AOA) och anaplastiskt oligodendrogliom (AO) finns viss evidens för ökad progressionsfri överlevnad (PFS) om 4-6 cykler procarbazin-CCNU-vinkristin (PCV) ges i anslutning till primär strålbehandling. Denna behandling är dock inte utan toxicitet och någon total överlevnadsvinst ses inte. För anaplastiskt astrocytom (AA) finns ingen evidens för vinst med adjuvant kemoterapi. Någon evidens för konkomitant/adjuvant TMZ föreligger inte för grad III-tumörer, studier pågår. Det finns vetenskapligt stöd för att grad III-tumörer är känsliga för kemoterapi.

För dessa patienter kan man välja RT som primär behandling och avvakta med kemoterapi till progress.

Beroende på individuella patient- och tumörkaraktäristika (ålder, PS, kontrastuppladdning, tumörstorlek) kan man också överväga kemoterapi i samband med (efter) strålbehandling, med PCV eller TMZ, särskilt vid misstanke om att patienten egentligen har en grad IV-tumör även om PAD inte bekräftat det. Det finns också data som indikerar att kemoterapi kan ges som primär behandling före RT.

I dagsläget finns alltså stöd för att ge primär strålbehandling. Det finns också visst stöd för att primär kemoterapi utan strålbehandling kan vara lika bra, och erfarenheter som talar för kombinerad behandling. I väntan på pågående studiers resultat måste därför lokala riktlinjer utformas och en individuell bedömning göras av patienten.

### **Behandling vid recidiv/progress**

#### Indikation:

Cytostatikabehandling vid recidiv eller progress är framför allt aktuellt vid gott allmäntillstånd ( $PS \geq 2$ ) och yngre ålder, vid både grad III och IV-tumörer.

#### Behandlingsalternativ:

I första hand bör dessa patienter inkluderas i klinisk prövning!

Patienter som inte tidigare erhållit temozolomid i sin primära behandling rekommenderas TMZ i standarddosering.

Patienter som tidigare erhållit TMZ kan återinsättas på TMZ i standarddosering om minst 3 månader förflutit sedan adjuvant TMZ avslutades och patienten hade respons eller stabil sjukdom under denna tidigare behandling.

För patienter som progredierar under TMZ är ett behandlingsalternativ nitrosourebaserad behandling, i form av PCV, singel Lomustine eller BCNU.

Bevacizumab, med eller utan irinotecan, är inte registrerat för second line behandling. Det rekommenderas inte som standardbehandling men kan övervägas i utvalda fall, framför allt inom studie.

### **Neoadjuvant behandling**

Rekommenderas endast inom ramen för kliniska prövningar

### **Gliomatosis cerebri**

Inga studier finns som säker evidens för behandlingsval. Både kemoterapi och strålbehandling kan övervägas.

### **Biverkningar av medicinsk behandling och handläggande av dessa**

Cytostatikabehandlingen kan ge benmärgspåverkan med framför allt risk för leukopeni och trombocytopeni. Blodstatus bör kontrolleras regelbundet och alltid inför behandlingsstart, se bilaga 4. Även lever- och njurfunktion bör kontrolleras inför behandlingsstart, och regelbundet under PCV/lomustin-behandling, som kan ge lever- och njurpåverkan.

Cytostatikabehandlingen, särskilt i kombination med strålbehandling mot skalpen, kan ge håravfall och peruk kan då förskrivas enligt lokala riktlinjer.

All cytostatikabehandling kan ge påverkan på fertiliteten hos både män och kvinnor. För män finns möjlighet för spermapreservation inför behandlingsstart, vilket kan vara aktuellt för utvalda, unga patienter. Observera att all cytostatikabehandling är teratogen och inte ska ges till gravida kvinnor. Män som behandlas med cytostatika avrådes från att avla barn upp till 6 månader efter att de fått den sista dosen

Illamående kan förekomma men kontrolleras i regel väl med antiemetika.

### **Referenser:**

Brada et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001;12:259-266

Brada et al: Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010;28:4601-4608

Chinot et al: Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer* 2004;100:2208-2214

Elshaik et al: Gliomatosis cerebri. Treatment results with radiotherapy alone. *Cancer* 2002;95:2027-2031

Friedman et al: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-4740 2009

Gerstein et al: Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. *Radiotherapy & Oncology* 2010;97:382-386

Glas et al: NOA-05 phase 2 trial of procarbazine and lomustine therapy in gliomatosis cerebri. *Ann Neurol* 2011;70:445-453

Glioma Meta-analysis Trialists Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011-1018

Keime-Guibert et al: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527-1535



Levin et al: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiation Oncology Biol* 1990;18:321-324

Levin et al: Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2004;63:354-356

Perry et al: Phase II trial of continuous dose-dense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE Study. *J Clin Oncol* 2010;28:2051-2057

Prados et al: Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of Radiation Therapy Oncology Group protocols comparing survival with carmustin or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3389-3395

Quon, Abdulkarim: Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, issue 2. Art nr CD007104

Roa et al: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomised clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583-1588

Schmidt et al: PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2006;66:587-589

Stupp et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5 year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncology* 2009;10:459-466

Triebels et al: Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 2004;63:904-906

Van den Bent et al: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2715-2722

Wick et al: Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 2009;256:734-741

Wick et al: NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874-5880

Äldrestudien, Malmström ASCO 2011

## 10. EGENVÅRD

Ej relevant.

# 11. UPPFÖLJNING

## Flödesschema

Symtom



Utredning, ofta akut  
CT, MR, eventuellt annan utredning



Remiss NK/MDT-konferens, behandlingsbeslut → ingen operation → remiss palliativ vård



Kirurgi (resektion/biopsi)  
Postoperativ MR (inom 72 timmar)



Diskussion MDT-konferens, behandlingsbeslut → remiss palliativ vård  
Om aktiv behandling: remiss onkologiklinik



Onkologisk behandling  
RT ± konkomitant TMZ; enbart TMZ



Underhållsbehandling TMZ  
MR-uppföljning kan övervägas 1 månad efter avslutad RT, eller vid ökande symtom  
Om misstanke om pseudoprogres → ny MR 2 månader senare



Uppföljning enligt lokala riktlinjer hos PAL  
MR efter avslutad behandling som utgångsstatus  
Kliniska kontroller, MR var 3-6 månad + vid symtom



Nya symtom, MR-tecken till recidiv/progress  
Klinisk bedömning – patient i skick för ytterligare behandling? Om nej → remiss palliativ vård

Om ja



Ny diskussion på MDT-konferens – möjliga behandlingsalternativ?  
Behandlingsbeslut, remiss till vederbörande instans alternativt till palliativ vård.

I alla steg ska patienten ha en definierad - PAL - kontaktsjuksköterska - rehabiliteringsplan
--

## 12. BEHANDLING AV ÅTERFALL

När en patient med malignt gliom får återfall av tumören, eller progress av kända kvarvarande tumörförändringar så ska patienten övervägas för ytterligare behandling. Detta bör ske genom klinisk bedömning av patientens tillstånd och diskussion på multidisciplinär konferens. De behandlingsalternativ som står till buds är förnyad operation, ytterligare strålbehandling och medicinsk behandling. Detta är framför allt indicerat för patienter som fortfarande är i relativt gott allmäntillstånd. Eftersom maligna gliom är en sjukdom där behandlingsintentionen redan från början är palliativ för de flesta patienter, har vårdprogramgruppen inte funnit det meningsfullt att separera primär- och recidivbehandling. Vidare diskussion om behandlingsalternativen vid recidiv finns därför i kapitel 9.

## 13. UNDERSTÖDJANDE VÅRD

### 13.1 Allmän medicinsk behandling

Vanliga medicinska och neurologiska problem hos gliompatienter inkluderar epileptiska anfall, tumörtlöst ödem, venös tromboembolisk sjukdom, trötthet, humörpåverkan och kognitiv dysfunktion.

### 13.2 Antiepileptisk behandling

Det bör betonas att antiepileptisk behandling inte ska ges förebyggande till hjärntumörpatienter som aldrig haft epileptiskt anfall. Behandlingen är symtomatisk och syftar till anfallskontroll med lägsta verksamma dos av antiepileptikum, för att undvika biverkningar.

Vid otillräcklig anfallsförebyggande effekt bör högsta möjliga dos i monoterapi testas innan man byter läkemedel eller kombinerar två olika substanser.

Beakta interaktioner: Många av de äldre och vanligt förekommande antiepileptika såsom fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, påverkar samma enzymssystem i levern som bryter ner tex cytostatika (CCNU), kortison, neuroleptika, antidepressiva läkemedel och p-piller.

Förutom interaktionsspektrum, måste man tänka på att biverkningar av antiepileptika kan simulera tumörprogress (karbamazepin), ge benmärgsdepression – vilket är särskilt olämpligt vid samtidig cytostatikabehandling – samt ge påverkan på lever- och njurfunktion.

#### **Aktuella antiepileptika**

*Levetiracetam* är ett modernt antiepileptikum med möjlighet till snabb upptrappning och avsaknad av signifikanta interaktioner med cytostatika, kortison eller med andra antiepileptika.

*Valproat* är ett välbeprövat antiepileptikum och ett bra alternativ för patienter med hjärntumör då preparatet saknar interaktion med andra onkologiska relevanta läkemedel. Man bör regelbundet kontrollera lever- och blodstatus (vilket sker per automatik under cytostatikabehandling). I sällsynta fall kan trombocytopeni förekomma, eller förlängning av blödningstid vilket kan vara ett problem inför operation.

*Lamotrigin* kräver långsam upptrappning under flera månader, vilket kan vara en begränsning vid snabbväxande höggradiga gliom.

*Karbamazepin* är ett välbeprövat och i regel vältolererat preparat som kan användas hos patienter som inte behöver annan samtidig farmakologisk behandling där risk föreligger för kliniskt relevant interaktion.

*Fenytoin* har en icke-lineär metabolism med smalt terapeutiskt fönster, den används i princip enbart som intra-venös terapi (Pro-Epanutin<sup>®</sup>) för behandling av långdragna generaliserade grand-mal-anfall eller status epilepticus

*För upptrappningsschema och ytterligare information om aktuella antiepileptika, se tabell 4, sidan 54.*

Sammanfattningsvis föreslås som försthandspreparat levetiracetam, valproat eller lamotrigin som epilepsibehandling vid malign hjärntumör när kemoterapi kan förväntas bli aktuell. Om ingen kemoterapi eller annan potentiell interagerande medicinering planeras är karbamazepin förstahandsval.

#### ORGANIGRAM:

Är krampanfallen epileptiska  Nej (infektion, metabolt, vaskulärt)


Åtgärda orsaken




Ja 1) Valproat, Levetiracetam, Lamotrigin

2) Karbamazepin (pat som inte behöver cytostatika)

3) Fenantoin (pat med kort överlevnad palliativt eller status epilepticus)

Om 1a monoterapi i max dos ej fungerar  2a monoterapi

Om det inte fungerar  kombinationsterapi

Om > 2 terapier misslyckas, konsultera epileptolog.

Behandling av konvulsivt status epilepticus dvs. generaliserat tonisk-kloniskt anfall som varar mer än 5 minuter, eller ett anfall som följer tätt efter ett tidigare anfall utan komplett återhämtning av medvetande:

1. Initialt diazepam (Stesolid) rektalt ( 10-30mg) eller intravenöst (0,25 mg/kg).
2. Om anfallet inte upphör eller vid återkommande anfall ges något av följande behandlingsalternativ:
  - a. ProEpanutin intravenöst som bolus (150mg/ minut) 15-20 mg /kg (för en 70 kg person, 2 flaskor à 10ml = 1000 mg; under 7 minuter). S-fenytoin-konc kontrolleras 2 timmar efter infusionen och fortsatt dosering styras därefter med målkoncentration ca 100 – 120 µmol/l vid pågående status.
  - b. Valproat (15-30mg/kg; bolus ca1000 mg följt av infusion 100 mg/h i 12 timmar)
  - c. Levetiracetam intravenöst (2000-4000 mg)
3. Om status därefter inte hävs rekommenderas narkos.

### 13.3 Hjärnödembehandling

Steroidbehandling med betametason (Betapred<sup>®</sup>) är indicerad pre- och omedelbart postoperativt, ibland under strålbehandling och vid progredierande tumör med symptomgivande peritumoralt ödem. Steroiddosen ska hållas så låg som möjligt för att undvika kroniska biverkningar som kan försämra livskvaliteten, se nedan.

**Preoperativt** behandlas de flesta patienter med kortison för att minska svullnad i och runt tumören. I de flesta fall används betametason, initialt mellan 8 och 16 mg dagligen uppdelad på 2(-4) doser. Dosen av kortison och det faktiska behovet måste bedömas individuellt. Postoperativt bör kortison trappas ned till minimala nivåer eller utsättas helt om möjligt. Vid längre tids preoperativ kortisonbehandling krävs också en längre tid för nedtrappningen. Vid biopsi behöver patienten i regel ha kvar en måttlig dos.

**Tyngdkänsla/huvudvärk under strålbehandling** bör i första hand behandlas med paracetamol 2-3 g/dag under förutsättning att allmäntillståndet inte är försämrat. Om detta inte hjälper inom 1-2 dagar, eller om patienten får andra symptom på ökad expansiv effekt av tumören, kan betametason med förslagsvis 2 mg x 1-2 insättas. Den andra dosen bör ej ges efter kl 16 på eftermiddagen pga risk för sömnsvårigheter. Vid behov av dosökning under strålbehandlingen räcker ofta en tilläggsdos på 1-2 mg betametason åt gången. Den dos som uppnåtts vid slutet av strålbehandlingsperioden bibehålls ca 1 vecka efter avslutad strålbehandling och nedtrappas vanligtvis försiktigt därefter.

Vid **symptomgivande tumörrecidiv** bör man starta med en lägre dos betametason ( t ex 3-4 mg/dag), men även här bör dosen anpassas individuellt beroende på symptomens svårighetsgrad. Snar dosreduktion bör därefter eftersträvas till lägsta effektiva dos. Vid utebliven symptomlindrande effekt bör också steroiddos trappas ned.

#### **Biverkningar av systemisk steroidbehandling hos patienter med hjärntumör:**

##### **Cushingoid habitus**

Utveckling av cushingoid habitus innebär omfördelning av kroppsfett med bälftema, tjurnacke och månansikte, samt viktuppgång som följd. Risken blir större ju högre dos man tar och ju längre behandlingen pågår, men kan inträda redan inom ett par månader. Vid uttalad viktuppgång kan striae bildas i huden på bål och extremiteter. Viktuppgången stimuleras ytterligare av den ökade aptit som många kortisonbehandlade upplever. Hudatrofi och hudblödningar är vanliga.

##### **Steroidmyopati**

Kortison verkar nedbrytande på skelettmuskulatur vilket yttrar sig som svaghet följt av atrofi av framför allt proximal muskulatur i armar och ben. Särskilt svaghet i lårmuskulaturen kan påverka funktionen med svårighet att resa sig från sittande, gå i trappor etc. I allvarliga fall kan patienten bli rullstolsbunden. Immobilisering ökar också risk för trombos och infektioner. Tidsförloppet kan variera från några få veckor till flera månader. Vid doser över 4-6 mg betametason

dagligen kan klinisk relevant steroidmyopati utvecklas på två veckor. Vid cortisondoser motsvarande prednisolonekvivalent 10 mg/dag (=1 mg betametason) är steroidmyopati ovanligt.

### **Psykiska biverkningar och sömnstörningar**

Långvarig kortisonbehandling påverkar hjärnans celler och kan leda till humörförändring, sömnsvårigheter, kognitiv påverkan (genom påverkan på hippocampus) och utveckling av psykiatrisk sjukdom som depression och psykos. Vid högdosbehandling kan symtomen komma snabbt. Minskning eller utsättande av kortisonet leder till förbättring, men vid behov av fortsatt kortisonbehandling kan medicinering med sömntabletter, antidepressiva och neuroleptika krävas.

### **Nedsatt immunförsvar**

Kortisons påverkan på immunsystemet är grunden för många av kortisonets önskade effekter vid sjukdom, men ger också en ökad infektionsrisk. Kortison ger neutrofil, samtidigt som antalet cirkulerande lymfocyter minskar och lymfocyt- och fagocytfunktioner påverkas. Effekten är dosberoende och mer uttalad hos äldre personer och personer med nedsatt allmäntillstånd. Den immunologiska påverkan blir också mer uttalad hos patienter som samtidigt erhåller cytostatikabehandling, vilken i sig påverkar immunsystemet.

Kortisonbehandlingen kan också maskera symtom av inflammation och feber. Den ökade infektionsrisken gäller framför allt vid långvarig behandling och gäller vanliga bakterier, virus och svampagens, samt opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis carinii* (jiroveci). Även vaccinationssvar kan påverkas negativt.

### **Ulcus**

Cortisonbehandling innebär en lätt ökad risk för gastrit. Risken för ulcus och gastrointestinal blödning är ökad om patienten dessutom behandlas med antiflogistika såsom acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Profylax med syrahämmande mediciner, tex omeprazol 20mg/dag eller Andapsin 2g/dag bör användas vid samtidig cortison- och NSAID-behandling och kan övervägas även för patienter med enbart cortison.

### **Osteoporos**

Steroidbehandling är en välkänd riskfaktor för osteoporos och därmed följande risk för lågenergifrakturer, framför allt kotkompressioner. Särskilt om andra riskfaktorer föreligger (ökande ålder efter menopaus, fysisk inaktivitet, undervikt, rökning, ärftlighet, tidigare fraktur) bör behandling insättas om steroidbehandling förväntas under minst 3 månader. Någon säker nedre dosgräns finns inte.

### **Förebyggande åtgärder mot osteoporos:**

Allmänt har fysisk aktivitet visats ha en positiv effekt på bentätheten i alla åldrar. Följande åtgärder kan minska fallrisk hos äldre: anpassad muskelstyrke- och balansträning, åtgärder mot fallrisk i hemmet, nedtrappning av mediciner. (hög evidensgrad).

- D-vitamin + Kalcium ges till alla patienter med förväntad behandlingstid  $\geq 3$  månader.
- Om prednisonekvivalent  $> 7,5$  mg/dag (Betapred  $\geq 1$  mg/ dag) och konstaterad osteopeni (bentäthetsmätning T-score  $\leq 1,0$  SD) eller hög risk



för fraktur (särskilt tidigare frakturer, se ovan) ges bifosfonater, t ex alendronate 70 mg (Fosamax<sup>R</sup>) eller risedronsyra 35mg (Optinate Septimum<sup>R</sup>) 1 gång per vecka som profylax. Om patienten inte tål peroral medicinering kan zoledronsyra (Zometa<sup>R</sup>) ges intravenöst, 5 mg 1 gång årligen. Behandlingen fortsätter så länge kortisonbehandlingen pågår.

- Vid refraktär osteoporos, eller om patienten inte tål peroral medicinering, finns alternativ som infusion zoledronat (Aclasta<sup>R</sup>) 5 mg iv 1 gång per år.

Som hjälp i bedömning av frakturrisik kan FRAX användas:

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=5>

### **Risk för diabetesutveckling under steroidbehandling**

Kortisonbehandling ger sänkt insulinkänslighet, ökad glukoneogenes i levern och hämmad insulinsekretion i pancreas. Detta kan orsaka hyperglykemi och diabetes, liksom förvärra en manifest diabetes, särskilt vid Betapreddoser > 1 mg/dag.

Patienter med kontinuerlig kortisonbehandling bör kontrollera glukosvärden med

- fP-glukos samt postprandiellt eftermiddagsvärde inom en vecka efter kortisonstart och sedan
- postprandiellt P-glukos (eftermiddagsvärde) en gång per månad och vid symtom (framför allt törst).
- OBS att kapillärt icke fastande glukosvärde ligger ca 1 mmol högre än plasmaglukos.

Vid minst 2 förhöjda fP-glukosvärden ( $\geq 7,0$  mmol/l) eller symtom och ”icke-fastande” P-glukos >11,1 ställs diagnosen diabetes.

En signifikant hyperglykemi/diabetes behandlas på sedvanligt sätt, ofta behövs insulinbehandling.

### **Hypertoni**

Blodtryck bör kontrolleras regelbundet, då kortison kan inducera hypertoni, som i sin tur kan försämra hjärnans funktion.

### **Binjurebarksinsufficiens vid nedtrappning/utsättning**

Utsättning av steroider efter längre tids behandling skall ske gradvis. Det finns alltid en liten risk att hypofys-binjurebarkaxeln inte restitueras. Patienten får då svaghet, sjukdomskänsla, aptitlöshet, värk och stelhet. Vid sådana symtom föreslås mätning av P-kortisol, morgonvärde kl 08 (helst fastande).

P-kortisol > 400 är normalt

250-400 är gränsvärde

125-250 väcker misstanke om binjurebarksinsufficiens

<125 är lågt och talar för binjurebarksinsufficiens

Värde taget tidigt efter utsättning är ofta lågt, om provtagningen upprepas efter 1-2 veckor och värdet fortfarande ligger lågt så har axeln ej restituerats.

Andra risker med kortisonbehandling, som hjärtkärlsjukdom, kataraktutveckling, blodfettspåverkan mm är av mindre betydelse för denna patientgrupp.

## 13.4 Trötthet

Trötthet, s.k. fatigue, är vanligt förekommande hos hjärntumörpatienter. Patienten kan känna sig orkeslös, svag, ha koncentrationssvårigheter, vara initiativlös. Dessa symtom kan förstärkas vid cytostatikabehandling och strålbehandling. Ibland kan det finnas behandlingsbara orsaker t ex depression, som ofta är underdiagnostiserat i denna patientgrupp, sömnproblem, anemi eller biverkningar av läkemedel såsom antiepileptika.

Tröttheten kan också vara en del av sjukdomsutvecklingen. Stöd patienten i att hitta en balans mellan vila och aktivitet, samt lära sig att lyssna till kroppens signaler och hålla ett lugnare tempo. Informera om att det är normalt att känna trötthet under sjukdomsperioden.

Rekommendera fysisk aktivitet med dagliga promenader under den ljusa tiden av dygnet.

Råd om energibesparande förhållningssätt, planera sina aktiviteter.  
Korta vilostunder under dagen.

En låg dos kortison (1-2 mg per dag) kan minska tröttheten, speciellt hos patienter med kvarvarande eller recidiverande sjukdom. Man bör väga fördelar mot nackdelar av långsiktig kortisonanvändning.

## 13.5 Tromboembolisk sjukdom

**Djup ventrombos** i benen och bäckenet är vanligt förekommande, och kan vara svårt att upptäcka, beroende på andra neurologiska symtom som hemipares, känselstörning eller kognitiv dysfunktion. Riskfaktorer för utveckling av trombos är tumören i sig, operation, inaktivitet, var för sig eller i kombination med kortisonbehandling. Klinisk undersökning är väsentlig och pekar ofta på korrekt diagnos. Man bör bekräfta diagnosen med ultraljud eller flebografi. Förhöjning av D-dimer hos patient med tidigare normala värde och med kliniska tecken till djup ventrombos kan vara av hjälp, även om D-dimer kan vara ospecifikt förhöjd hos cancerpatienter. En normal D-dimer däremot talar starkt emot DVT. (ref Wells kriterier för DVT och lungemboli 2000, i SBU rapport 2002, sid 46).

Också **lungemboli** är vanligt i denna patientgrupp men kan vara svårt att upptäcka kliniskt, patienten kan uppvisa lätt dyspné, takykardi och ospecifik trötthet. Blodgasanalys eller saturation brukar inte vara påverkade förrän en omfattande mängd lungparenkym är påverkat och då kliniskt tillstånd är uppenbart, spiral-CT av lungorna eller lungscintigrafi är obligatoriskt för att bekräfta diagnosen.

Stödstrumpor och lågmolekylärt heparin (tex dalteparin - Fragmin<sup>R</sup> 5000 IE, 1x1) används i förebyggande syfte perioperativt.

Konstaterad djup ventrombos och lungemboli behandlas med lågmolekylärt heparin i standarddos. Behandlingen bör fortgå så länge tumörsjukdomen är aktiv,

minst 3 månader för DVT, och 6 månader eller eventuellt tills vidare för lungemboli. Dosminskning sker successivt enligt aktuella medicinska riktlinjer (i samråd med koagulationsspecialist).

Waran rekommenderas inte i behandling av hjärntumörpatienter, pga fluktuerande effekt i interaktion med andra läkemedel som kortison, cytostatika, antiepileptika, lång elimineringsstad, vilket utgör ytterligare en ökad blödningsrisk om patienten faller, eller i relation till trombocytopeni vid cytostatikabehandling.

## 13.6 Körkortsfrågor för patienter med hjärntumörer

Senaste föreskriften från transportstyrelsen (TSFS 2010:125) beskriver medicinska krav för innehav av körkort.

Varje sjukdom, eller skada som kan påverka förmåga att köra fordon (kräver körkort eller körkortstillstånd) ska prövas från trafiksäkerhetssynpunkt. Det är trafiksäkerhetsrisken (inte sjukdomen) som utgör hinder för innehav. Detta gäller inte om risken är obetydlig. Det finns större krav för tunga fordon (lastbil, buss, körkort C) och yrkestrafik (körkort D, samt taxiförare).

Läkaren har anmälningsskyldighet till trafikstyrelsen om patienten är olämplig att ha körkort. Innan anmälan görs skall läkaren informera patienten. Man behöver inte göra anmälan om patienten kommer att följa läkarens tillsägelse och avstår att köra körkortspliktig fordon, detta gäller alla körkortskategorier. Beakta speciellt patienter med kognitiv svikt (frontal tumör) som har dålig sjukdomsinsikt.

Vilka skäl finns för att ge körförbud hos patienter med hjärntumör:

*“Vid riskbedömningen ska hänsyn tas till tillståndets kliniska form och utveckling samt behandlingsresultat. Motoriska eller sensoriska symptom som påverkar balans, koordination eller psykomotorisk hastighet, synfältsdefekter samt defekter av kognitiv natur ska särskilt beaktas.”* **7 kap. Neurologiska sjukdomar; 2 §)**

**Synfältspåverkan**, med mindre än 30 grader vinkel rakt fram (lätt perifer synfältsinskränkning på ena sida kan accepteras), synskärpa måste vara minst 0,5 och stabil. Det rekommenderas att rådgöra med ögonspecialist.

**Dysfunktion av rörelseorgan** (pares, koordinations- och balansproblem, psykomotorisk hastighet) som progredierar, eller som kräver en anpassning av fordon för säker trafik.

**Diabetes** (risk för hypoglykemi) hos patienter med behandlad diabetes (steroidinducerad diabetes).

**Epilepsi:** Bedömning skall göras avseende risken för epileptiska anfall, behandlingsföljsamhet, och om det finns framtida risker för förnyade anfall (exempelvis vid kronisk sjukdom som hjärntumör).

Efter ett första anfall råder körförbud under 6 månader. Dock kan tiden för körkarens utsträckas vid ökad risk för anfallsrecidiv. Sådan risk torde föreligga om etiologin till patientens anfall är en hjärntumör. I dessa fall kan epilepsidiagnos

som regel ställas efter ett första anfall och läkemedelsbehandling mot epilepsi ordinerats. I praktiken innebär detta att patienter med hjärntumör som drabbas av ett förstagångsanfall får epilepsidiagnos och körförbud fram till dess ett års anfallsfrihet föreligger. Inga undantag bör gälla för provocerande omständigheter, recidivrisken i denna diagnosgrupp är stor.

För förare av fordon som kräver högre behörighet gäller körförbud enligt körkortslagen med krav för 5 års (efter förstagångsanfall) respektive 10 års anfallsfrihet (vid epilepsidiagnos) OCH att patienten inte har läkemedelsbehandling mot epilepsi. För den enskilde patienten får dessa restriktioner stora yrkesmässiga konsekvenser och anmälan till transportstyrelsen rekommenderas.

**Demens och kognitiva förändringar**, nedsatt uppmärksamhet och omdöme, sänkt mental flexibilitet, emotionell labilitet, apraxi och neglekt är skäl för hinder till körkortsinnehav. Förutom kognitivt test (MMT) kan uppgifter även inhämtas av anhöriga.

**Vakenhetsstörningar** är också ett hinder till körkortsinnehav. Det finns ingen strikt hänvisning i lagen, men det är allmän praxis att körförbud implementeras de första 3 månaderna hos patienter som genomgått neurokirurgisk ingrepp. Om läkaren inte kan avgöra körkortsfrågor kan patienten remitteras till trafikmedicinsk enhet för bedömning.

#### **Referenser:**

Medical management of patients with brain tumors, Patrick Y. Wen, J Neurooncol (2006) 80:313–332

Transportstyrelsens föreskrifter (TSFS 2010:125)

Läkemedelsboken 2011-2012

Deutschbein et al: Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. HormMetab Res 2009;41:834-839

SBU-rapport 165/1 och 165/2 om osteoporos, 2003, <http://www.sbu.se> (rubrik osteoporos)

Information från Läkemedelsverket 4:2007: Behandling av osteoporos.

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=5>

*Antiepileptiska läkemedel som används vid epilepsi hos hjärntumörpatienter.*

**Tabell 4**

	Initial dos	Standard dos	Max dos	Plasma konc	Problem	Läkemedel-interaktion
1)Karbamazepin (Tegretol Retard, Hermolepsin)	100 mg 1x1, upptrappning 100 mg var 3-4e dag) för att undvika biverkningar (ostadighet, dubbelseende, dysartri)	200 mg 1x2	Beroende på klinisk effekt och tolerans (upp till 1200 mg/d),	20-40 mmol/l	Allergi (hudutslag)  Hyponatremi (kan öka risk för anfall)  Pancytopeni	Ja
2)Levetiracetam (Keppra)	250-500 mg 1x2	500 mg 1x2	2000-3000 mg/d	35-120 mmol/l	Aggressivt beteende (10%)  Diffus smärta i kroppen	Nej
3)Valproat (Ergenyl Retard, Absenor depot)	300-500 mg 1x2 (lägre dos hos äldre)	300-500 mg 1x2	1500-2000 mg/d	350-700 µmol/l	Trötthet  Minnesproblem  Viktuppgång  Finvågig tremor  Hematologisk/ lever påverkan	Nej

*Nedtrappningschema för Betapred (antal tabletter) efter radikal resektion (efter biopsi  
individuell nedtrappning).*

**Tabell 5**

	förmiddag	eftermiddag
Dag 0 operation	16	16
Dag 1	12	12
Dag 2	10	10
Dag 3	8	8
Dag 4	6	6
Dag 5	4	4
Dag 6	4	2
Dag 7	4	0
Dag 8	2	0
Dag 9	1	0
Dag 10	0	0

Jämförelse av olika kortikosteroidpreparat (från Olsson och Valdemarsson: kortikosteroider och hypofyshormoner, Läkemedelsboken 2011-2012 sid 645.

**Tabell 6**

Preparat	Ungefärlig ekvivalent dos, mg	Relativ antiinflammatorisk aktivitet	Mineral-kortikoid aktivitet	Duration, timmar
Hydrokortison (kortisol)	20	1	Ja <sup>a</sup>	8-12
Kortisonacetat	25	0,8	Ja <sup>a</sup>	8-12
Prednison	5	3	Ja <sup>a</sup>	12-36
Prednisolon	5	3	Ja <sup>a</sup>	12-36
Metylprednisolon	4	5	Ja <sup>a</sup>	12-36
Dexametason	0,75	25	Nej	36-72
Betametason	0,60	25	Nej	36-72

a. Mineralkortikoid effekt är dosrelaterad.

## 14. REHABILITERING

En cancersjukdom i det centrala nervsystemet får ofta en dramatisk påverkan på livssituationen för den drabbade individen och de närstående. Många patienter med hjärntumör får leva med kvarstående neurologiska symtom även efter behandling. Oavsett tumörens typ, storlek eller läge påverkas personens förmåga att fungera såväl fysiskt och känslomässigt, socialt och i arbetslivet. Kognitiva svårigheter med nedsatt minne och uppmärksamhet är inte ovanliga. Nya behandlingsmetoder och förlängd överlevnad i denna patientgrupp, medför ett växande behov av rehabiliteringsinsatser under hela sjukdomsförloppet. Rehabiliteringsmöjligheter för patienter med malign hjärntumör uppvisar idag stora regionala skillnader och är ofta bristfällig. Patienter med malign hjärntumör bör erbjudas rehabilitering på samma villkor och utifrån samma principer som vid rehabilitering av andra cancersjukdomar och neurologiska sjukdomar.

På nordisk nivå (Nordic Cancer Union) formuleras cancerrehabilitering och processen på följande sätt:

- Cancerrehabilitering är en tidsbegränsad process med syfte att förebygga och reducera de negativa fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av cancersjukdomen och dess behandling.
- Rehabiliteringsåtgärderna ska ha tydliga mål och utfall, samt ge den enskilde patienten stöd och inspiration att ha ett så bra liv som möjligt.
- En individuell rehabiliteringsplan skall upprättas i nära dialog mellan patient och behandlare.

Organiserad cancerrehabilitering utförs idag av psykosociala onkologiska team och mottagningar för psykosocialt stöd och rehabilitering. Formerna skiljer sig väsentligt mellan olika delar av landet och mellan olika vårdgivare och kliniker. Regionala cancercentra (RCC) ska delta i arbetet att skapa mer enhetliga och jämlika möjligheter för alla cancerpatienter i Sverige att erhålla rehabilitering och möjlighet till återgång i arbete. På många håll i landet behöver denna typ av verksamhet byggas upp eller förstärkas. Samarbetet med arbetsgivare, arbetsförmedling och Försäkringskassa kommer att behöva utvecklas. Viktiga komponenter i utveckling av en väl fungerande cancerrehabilitering är:

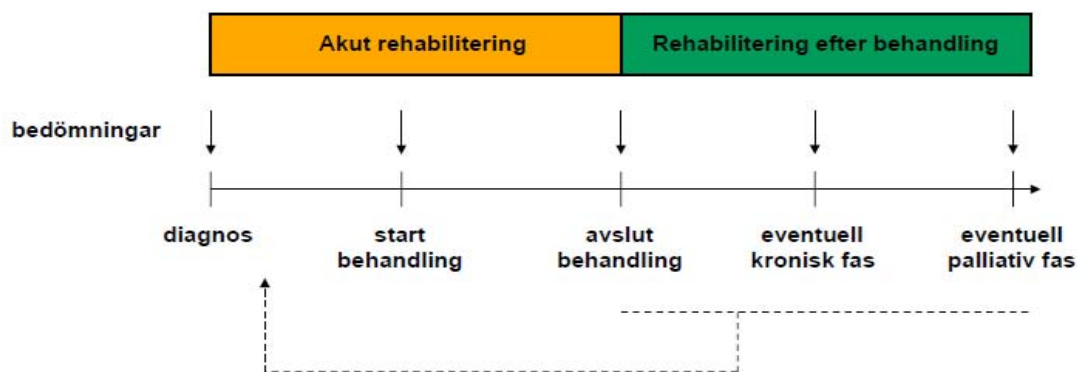
- Individuell plan för cancerrehabilitering för alla patienter. Patientansvarig läkare dokumenterar behov, målsättning, plan och utvärdering i journal, om möjligt under speciell rubrik -Rehabilitering
- Etablering av särskilda psykosocioonkologiska team, eventuellt i form av sjukhusövergripande resurs för patientens alla vårdenheter.
- En ökad psykosocioonkologisk kompetens hos personal som arbetar med cancerrehabilitering inkluderande kontaktssjuksköterskor och sjukhuspräst/andra religiösa företrädare.
- Ett större kunskapsstöd kring cancerrehabilitering skall ges till patienter, närstående och personalen.
- Kunskapsstöd och individuella stödinsatser under hela processen, från första vårdkontakt och framöver också till närstående.

- Bedömningar av arbetsförmåga och hjälp med återgång i arbetslivet ska ske i samarbete med Försäkringskassan, företagshälsovård, arbetsgivare eller specialistteam för hjälp med utredning och åtgärder.

**Rehabiliteringsprocessens genomförande i tiden samt nivåer:**

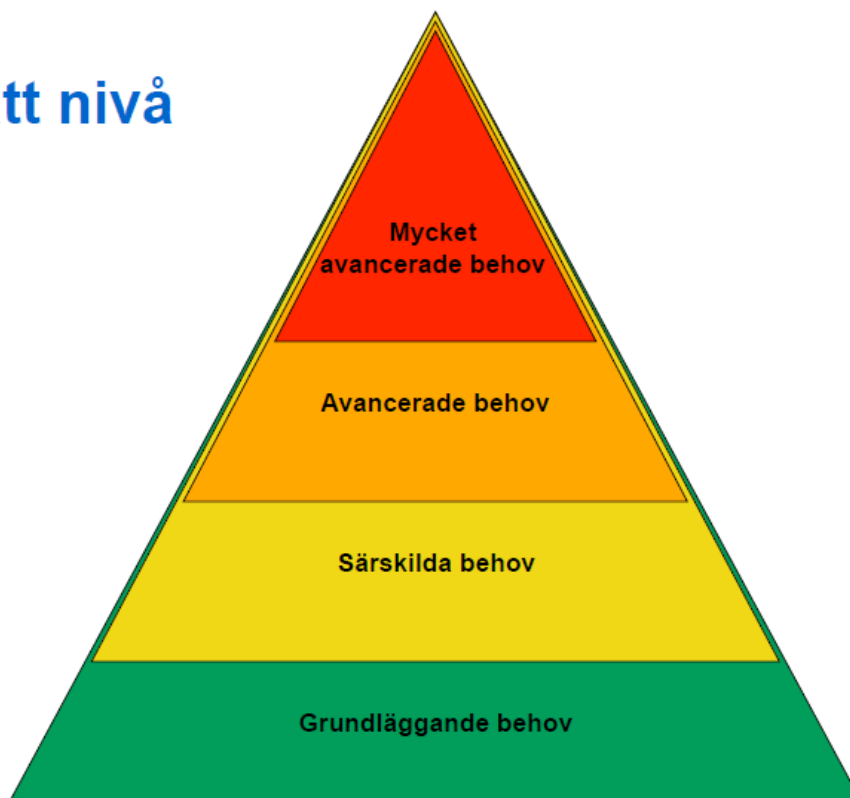
Rehabiliteringsinsatserna ska utföras dels i rätt tid men även på rätt nivå med hänsyn till patientens tillstånd och behandlingsfas:

## I rätt tid





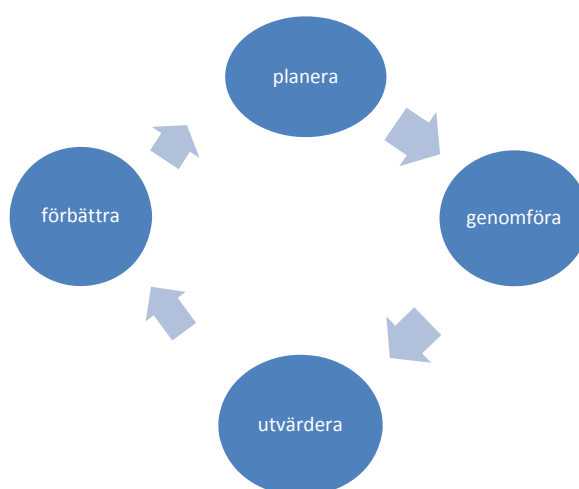
## Rätt nivå



- **Nivå 1: Grundläggande behov:** Sjukvårdsteamet kan tillgodose behovet av stöd och rehabilitering.
- **Nivå 2: Särskilda behov:** Sjukvårdsteamet behöver kompletterande insatser från t.ex. kurator, sjukgymnast, eller psykolog. Insatserna kan vara konsultativa eller handledande.
- **Nivå 3: Avancerade behov:** Behov av mer komplexa och direkta insatser från rehabiliteringsteamet. Bedömning och åtgärder från en/flera personer.
- **Nivå 4: Mycket avancerade behov:** Rehabiliteringsteamet behöver ta hjälp av externa resurser som psykiatrisk klinik eller rehabiliteringsklinik.

Återkommande bedömningar av patientens rehabiliteringsnivå görs utifrån patientens behov och egna resurser och ska vara en del av patientens individuella behandlingsplan.

- Planera - insatser med hjälp av behovsbedömningar
- Genomföra - insatser med olika metoder
- Utvärdera - uppsatta mål
- Förbättra - revidera mål och metoder



### **Rehabiliteringsprocessens olika dimensioner och innehåll:**

I rehabiliteringsarbetet uppmärksammas sjukdomens olika dimensioner (fysiska, psykiska, sociala, existentiella) av påverkan på patient och närstående. Sjukdomen och behandlingen har ofta effekter på patientens vardagsliv och genom att vara potentiellt livshotande väcks ofta existentiella frågeställningar hos både individ och närstående.

Rehabiliteringsinsatserna är värdefulla medel/metoder för att bibehålla livskvalitet och funktioner, förebygga och minska biverkningar av behandling. Insatserna utgörs av psykosocialt stöd, lämpliga fysiska träningsprogram, kostrådgivning och/eller mediciner. Utprovning och ordination av tekniska hjälpmedel ingår likaså.

### **Målsättning och ansvar vid rehabilitering av patienter med malign hjärntumör:**

- Övergripande mål är att uppnå bästa möjliga livskvalitet, enligt patientens bedömning.
- Uppnå bästa möjliga symtomkontroll:

- nutrition, illamående, smärta, kramper, spasticitet, blås-tarmfunktion, sömn, ångest (läkaransvar)
- Identifiera risk för medicinska komplikationer:
  - biverkningar av behandlingar, endokrin insufficiens, hydrocephalus, osteoporos, binjurebarkssvikt, anemi (läkaransvar)
- Motverka fysisk inaktivitet, muskelsvaghet och nedsatt kondition, integrerat i patientens dagliga aktiviteter för att förhindra komplikationer. (paramedicinansvar)
- Stimulera till lärande av kompenserande strategier som stödjer autonomi vid kognitiv svikt. (paramedicinansvar)
- Uppnå bästa möjliga kommunikationsförmåga. (arbetsterapeut-, logoped- och neuropsykologansvar)
- Ställa upp funktionella mål för att vidmakthålla egen förmåga och autonomi, träna med hjälpmedel för att kompensera för funktionsnedsättningar. (paramedicinansvar)
- I sluten vård uppnå kortast möjliga effektiva vårdtid. (teamansvar)
- Ge närstående stöd i tidigt skede och återkommande under hela sjukdomstiden, vid tex personlighetsförändringar och kognitiv svikt hos patienten. (teamansvar)
- Ge psykosocialt stöd. (teamansvar)

### **Rehabiliteringsprocessens utförande:**

Optimal rehabilitering förutsätter en individuell rehabiliteringsplan som utformats enligt följande riktlinjer:

- Huvudansvaret för rehabiliteringsplanen skall ligga på patientansvarig läkare (onkolog/neurolog, annan specialist).
- Rehabiliteringen ska planeras, målsättas och genomföras i nära samarbete med patient och närstående.
- Planen ska bygga på en noggrann kartläggning av den enskilda patientens rehabiliteringsbehov och patientens egna resurser.
- Målen ska vara tydliga och mätbara och följas upp regelbundet i dialog med patienten.
- Rehabiliteringen är en tidsbegränsad process d.v.s. rehabiliteringsmålen skall ha en tydlig slutpunkt för patient och behandlare.
- Rehabiliteringen kan ske i hemmet, polikliniskt, i dagvård eller slutenvård. Fokus bör ligga på rehabiliteringsenheter som arbetar med, i största möjliga utsträckning, evidensbaserade metoder. Vårdinsatsen ska vara specialiserad och multidisciplinärt teambaserad. Det multidisciplinära teamet bör bestå av eller ha tillgång till:
  - läkare, sjuksköterska, undersköterska, sjukgymnast, arbetsterapeut,
  - rehabassistent, kurator, logoped, psykolog, dietist, präst/diakon eller annan religiös företrädare.
- Erbjudna aktiviteter ska ske enligt metoder som har stöd i vetenskap och beprövad erfarenhet. Personalen bör ha kunskap och erfarenhet av rehabilitering och psykosocialt stöd. Systematiska undersökningar bör göras av patienternas tillfredsställelse och i vilken grad uppsatta mål har uppnåtts. Vid bedömningar i förhållande till uppsatta mål kan följande skattningsskalor användas:

- NIHSS (National Independent Health Stroke Scale)
- VAS (Visuell Analog skala)
- ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale),
- FIM (Functional Independence Measurement),
- EQ5D
- KATZ
- MOCA eller MMT (Minimental test)
- HADS
- Bergs balansskala eller Best test
- 0-5 skala (muskelstyrka)

**Referenser:**

1. Kirshblum S. O'dell M. Ho C. Barr K. Rehabilitation of persons with central nervous system tumours. *Cancer*. 2001 aug 15;92(4 Suppl):1029-38.
  2. Greenberg E. Treger I. Ring H. Rehabilitation outcomes in patients with brain tumours and acute stroke: Comparative study of inpatient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85(7): 568-573.
  3. Huang ME. Cifu DX. Keyser-Marcus L. Functional outcome in patients with brain tumour after inpatient rehabilitation: comparison with traumatic brain injury. *Am j Phys Med Rehabil* 2000; 79(4): 327-335.
  4. Vargo M. Brain tumor rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2011 May;90(5 Suppl 1):S50-62.
  5. Stockholms Läns Landsting, Hälso-och sjukvårdsnämndens förvaltning, 2009: Bilaga 2.1.2. Kravspecifikation-Specialiserad rehabilitering för patienter efter vård på akutsjukhus.
  6. RehabCentrum, Stiftelsen Stockholms Sjukhem; specialiserad kunskapsbaserad och ändamålsenlig rehabilitering; 2009: Bilaga 3.1.1
  7. Regionalt vårdprogram för primära hjärntumörer Stockholm-Gotland 2011; 15; Rehabilitering
  8. Dellson P. Frisk G. Rehabilitering-vårdkedjor för patienter drabbade av hjärntumörer
  9. Rehabiliteringsrådets slutbetänkande, SOU 2011:15, Socialdepartementet
- Figurer från Svensk Förening för Psykosocial Onkologi och Rehabilitering.

## 15. PSYKOSOCIALT OMHÄNDERTAGANDE

Maligna hjärntumörer är inte bara ett hot mot livet utan också mot motorik, perception, emotion och kognition, det vill säga mot de funktioner som definierar oss som de människor vi, och andra, känner oss vara. Beroende på tumörläge kan tumören orsaka fokala neurologiska störningar, som t.ex. pareser och dysfasi, men mer oberoende av tumörläge utvecklar många patienter, på grund av den ökade tumörbördan, förr eller senare störningar i uppmärksamhet, episodiskt minne som arbetsminne, psykomotorisk snabbhet och exekutiva funktioner. Sjukdomen påverkar därför inte bara den sjukas möjlighet att leva sin vardag utan också i högsta grad de närmast anhörigas vardag. Familjens vardagsliv genomgår en dramatisk förvandling. Sjukvården har begränsade möjligheter till bot, därför är det av vikt att vi psykologiskt söker underlätta och framför allt inte lägger sten på börda.

### **Patient/läkarrelationen**

Patient/läkarrelationen betraktas sällan som en intervention i sig. Samtidigt är det uppenbart att relationen har en påtaglig betydelse för den sjukas välmående. Allmänt betonas behovet av information och det är ofrånkomligen läkarens skyldighet att förmedla det väsentliga i den allvarliga situationen. Till detta hör diagnos och behandling samt ett anslag kring perspektivet på sjukdomsutveckling. Det sista är naturligtvis det svåra. Det är en balansgång mellan att å ena sidan säga för lite och därmed ge helt orimliga förhoppningar och å andra sidan att vara alltför tydlig (medelvärdesprognoser) och därmed störa möjligheterna till ett, om än kort, fortsatt meningsfullt liv.

Information är centralt, men den måste ses i ett sammanhang. Läkaren är inte bara en informatör, utan för den sjuke är han/hon en ”hjälpande struktur” att luta sig emot när det stormar i livet. Det är inte läkarens uppgift att ge falska förespeglingar kring sjukdomens allvar, men kanske kan man uttrycka det som att det är läkarens uppgift att vara en ”underlättande miljö” för den sjukas skapande av hopp – ”hope work”. Vi vet att många patienter inte vill veta ”allt” och läkaren bör därför söka informera den sjuke på ett sätt som lämnar mentalt utrymme för den sjukas eget ”hope work”. Att ge ett *anslag* av allvaret när man beskriver sjukdomen och en del patienter frågar då vidare, medan andra nöjer sig för att inte överbelastas och söker hitta ett perspektiv på innebörden som är psykologiskt uthärdlig. Inte sällan blir den sjuke med tiden allt mindre intresserad av kalla fakta.

Från andra cancersjukdomar har vi lärt oss att patienten har ett behov av att det finns en ”hjälpande plan”. Med detta menas att när man är svårt sjuk och därmed utsatt så önskar man känna sig välkomnad, igenkänd och bemötas med att det finns en etablerad idé kring behandling och att alla talar samma språk. Detta ger ”en trygg famn”. Nu fungerar det inte alltid så i sjukvården, men poängen är att vi, alla personalkategorier, kan *sträva* efter att möta patienten på ett sådant sätt att denna ”känner av idén” om den hjälpande planen. Lyckas vi med samlade krafter förmedla detta så ökar det patientens möjlighet att ta in den goda sjukvården i sig som en inre hjälpande struktur och därmed känns det också tryggare när man skall söka leva vidare utanför sjukhusets väggar.

På grund av allvaret i sjukdomen med dess sociala innebörd och möjliga kognitiva/emotionella påverkan är det önskvärt att närmast närstående i möjligaste mån deltar vid de centrala läkarsamtalen.

### **Rehabilitering**

Det har inte varit självklart att man i samband med maligna hjärntumörer talat om rehabiliterande interventioner. Kanske hänger det ihop med en defaitistisk inställning, sjukdomen är ofta svårt handikappande och prognosen dålig. Samtidigt vet vi att den sjuke själv är intresserad av rehabilitering, kanske inte för att man tror sig kunna bli frisk men för att man ser det som en möjlighet att kunna återknyta till sin vardag. Rehabiliterande interventioner kan ge en struktur i en situation där den sjuke behöver ett projekt som motverkar upplevelse av meningslöshet. Vår vardag och vår självbild hänger intimt samman och att delta i rehabiliterande verksamhet kan vara ett sätt att ”bygga framtid”, även om man förstår att det inte kommer att bli som tidigare.

Deltagande i rehabilitering har inte bara en psykologisk innebörd utan det finns nu allt fler studier som visar att patienter med hjärntumörer kan tillgodogöra sig funktionell rehabilitering på liknande sätt som patienter med neurologiska störningar efter traumatiska skallskador. Patienterna matchade efter typ av funktionsstörning förbättras på ett likartat sätt. Det finns också en spirande forskning kring kognitiv rehabilitering, t.ex. minnesträning, och även om det även här finns visst skäl till optimism så är denna forskning i sin linda. Se även kapitlet Rehabilitering.

### **Familjen**

Få, om ingen, cancersjukdom har den sociala innebörd som hjärntumörssjukdomen. Den sjuke har sin krisprocess och den anhörige sin. Det är viktigt att vara medveten om detta och att den anhörige inte kan reduceras till en resurs för den sjuke. Den anhöriges krisprocess kan ta sig olika uttryck. Inte sällan ser vi att från början karakteriseras relationen av en *ökad närhet*, för att senare, beroende på den sjukets tillstånd, karakteriseras av en *förändrad ömsesidighet* och i ett än senare skede ibland även av *förlust av ömsesidighet*. Men det ser olika ut, i vissa fall innebär sjukdomen redan från början att den sjuke tappar förmågan till ömsesidighet och den anhörige finner sig gift med en person som inte på något sätt ger bekräftelse. Andra gånger kan den sjuke te sig som helt intakt men har ändå dock mer subtilt tappat ett psykologiskt djup som bara de närmaste noterar. Icke förty kan detta vara förtvivlande – personen kan upplevas ha tappat ”sin själ”.

Vi vet att den anhörige har andra behov av information än den sjuke själv. Det finns skäl att bejaka detta och överhuvudtaget bejaka att den närmast anhörige bör se om sin livsplattform. Att han/hon inte bara är anhörig utan också en person i sig med arbete, egna vänner, intressen och önskemål. Det finns därför ofta skäl att uppmuntra den anhörige att etablera en egen läkarrelation, förslagsvis inom primärvården. Här kan han/hon mer fritt tala om det som känns angeläget.

Inte sällan finns det i vänkretsen personer som starkt berörs av den sjukets och familjens nya situation och gärna skulle hjälpa till. Det kan vara svårt att bara se på utan att lämna något bidrag. Man hamnar i en obehaglig skuldfälla. Det kan därför vara meningsfullt att med familjen inventera potentiella resurser i vänkretsen som

kan avlasta men samtidigt också berika den sjukes vardag. Den anhörige får en andningspaus och känner sig samtidigt mindre ensam.

Både patient/läkarrelationen och familjeperspektivet som de här beskrivits handlar om möjligheterna i ett sammanhang. En viktig del i detta sammanhang är kontaktsjuksköterskan. Hon/han personifierar den ”hjälpande strukturen” för den sjuke och blir samtidigt en central samtalspartner för den anhörige. Mer om kontaktsjuksköterskan som funktion finns i kapitel 16 Omvårdnadsaspekter.

### **Referenser:**

Duval J, Coyette F, Seron X. Rehabilitation of the central executive component of working memory: a re-organisation approach applied to a single case. *Neuropsychol Rehab* 2008;18:430-460.

Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with glioblastomas: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3712-3722.

Giordana MT, Clara E. Functional rehabilitation and brain tumour patients. A review of outcome. *Neurol Sci* 2006;27:240-244.

Salander P, Bergenheim T, Henriksson R. The creation of protection and hope in patients with malignant brain tumours. *Soc Sci Med* 1996;42:985-966.

Lilliehorn S, Hamberg K, Kero A, Salander P. 'Admission into a helping plan': a watershed between positive and negative experiences in breast cancer. *Psychooncol* 2010;19:806-813.

## 16. OMVÅRDNADSASPEKTER

Diagnosen hjärntumör är ofta oväntad och kan vara en förödande upplevelse både för patienten och anhöriga. Hur patienten drabbas beror till stor del på var i hjärnan som tumören sitter och i vilken omfattning den har spridit sig. Sjukdomen karakteriseras dock ofta av symtom som personlighetsförändring, afasi och förlamning. Detta, tillsammans med kort överlevnad, gör att dessa patienter som grupp är mycket utsatt. Man vet sedan tidigare, att patienter med hjärntumör i högre utsträckning riskerar att drabbas av känslomässig stress, på grund av både fysisk och neuro-psykosocial nedsättning, än andra typer av cancer. Det är också därför diagnosen hjärntumör anses vara en källa för psykosocial stress, både för patienten och närstående. Anhöriga till personer som insjuknat i en malign hjärntumör tar ofta på sig en roll som vårdare och får då huvudansvaret för patienten, vilket leder till att den anhörige blir psykiskt och fysiskt utmattad. På grund av den komplexa tillvaron som råder kring dessa familjer är det viktigt att vi som vårdpersonal kan vara steget före, och på så sätt förbereda familjen vad de har att vänta och hjälpa dem på vägen.

### **Kontaktsjuksköterska**

Att ha en kontaktsjuksköterska bör vara varje patients och dess anhörigas rättighet. Som kontaktsjuksköterska har man rollen att se till att samordningen inom vården sker på ett så optimalt sätt som möjligt. Man har ett övergripande ansvar för patienten och dennes familj och kan ge råd och vägledning hur familjen ska hantera olika situationer som uppstår. Hur familjerna använder sig av en kontaktsjuksköterska skiljer sig men det är viktigt att sjuksköterskan är flexibel och har god kännedom om sjukdomen, behandlingar och familjen. På så sätt kan hon/han initiera kontakt med rehabiliteringsteam, paramedicinare och/eller andra instanser när behoven uppstår.

Viktigt att kontaktsjuksköterskan är namngiven för patienten, har ett tydligt skriftligt uppdrag, deltar i multidisciplinära möten/ronder och har en specificerad tillgänglighet.

Omvårdnad är en uppgift för all personal runt patienten. Sjuksköterskan svarar för samordningen av omvårdnadsinsatserna. Att dokumentera omvårdnad på ett omsorgsfullt sätt har en avgörande betydelse för omvårdnadens kvalitet, för utveckling av omvårdnad samt är en grund för kvalitetsutveckling inom omvårdnad.

Vi har valt att redovisa de sökord enligt dokumentationsmodellen VIPS (välbefinnande, integritet, prevention, säkerhet) som är särskilt viktiga att tänka på vid omvårdnad av patienter med malign hjärntumör och deras närstående.

### **Kommunikation**

Individens förmåga att göra sig förstådd och förstå tal och skrift kan vara påverkat. Det är viktigt att patienten får all information både muntligt och skriftligt, ibland kan bilder underlätta informationen. Önskvärt är att det finns med någon närstående vid informationstillfället. Vid expressiv och impressiv dysfasi bör patienten remitteras till logoped för råd, stöd och träning.



Synen kan påverkas på flera sätt, ex synfältsbortfall eller dubbelseende. Dimsyn kan vara ett tecken på högt intrakraniellt tryck men kan även vara orsakat av höga doser kortison. Synhallucinationer kan vara epilepsi eller orsakat av hög dos kortison. Vid behov remitteras patienten till ögonläkare.

### **Kunskap/Utveckling ”Kognitiv bedömning”**

Oberoende var tumören sitter i hjärnan kan patienten besväras av nedsatt närminne och koncentrationssvårigheter. Kognitiv bedömning av arbetsterapeut kan vara till stor hjälp. Bedömningen visar på behov av träning och behövliga hjälpmedel. Kognitiv bedömning är en viktig del i uppföljningen av patientens sjukdom, till hjälp för att hantera vardagen och för att bedöma rehabiliteringsbehoven. Bedömningen kan också hjälpa den anhörige att bättre förstå sjukdomens innebörd och konsekvenser för den sjuke samt ligga till grund för ansökningar som bl.a. personligassistans.

### **Andning/Cirkulation**

Patienter med hjärntumör har en ökad risk att få tromboser framförallt i ben men även i lungor. Var uppmärksam på svullnad, smärta, värmeökning och/eller rodnad i underben, eller ökade andningsbesvär så som andfäddhet vid lätt ansträngning och torrhosta. Informera om riskerna och symptom samt uppmuntra patienten att vara aktiv i förebyggande syfte.

### **Nutrition**

Olika nutritionsproblem kan förekomma beroende på tumörens lokalisation eller den behandling som ges. Illamående, kräkning och smakförändringar kan förekomma bland annat vid för högt intrakraniellt tryck eller vid cytostatika behandling. Det är därför av vikt att vara lyhörd för vilket illamående patienten upplever och ger uttryck för.

Tumörer i bakre skallgropen kan orsaka illamående liknande åksjuka, det vill säga vid rörelse.

Ökad aptit och viktuppgång är en vanlig biverkan vid kortisonbehandling. Långvarig medicinering med kortison och nedsatt immunförsvar kan leda till svamp i munhålan. Informera patienten och dennes anhörige om god munhygien, som att skölja munnen efter intag av kortison för att minska risken för svamp. Använd gärna vichyvatten.

Patienter med nedsatt initiativ och/eller besvär med tidsuppfattningen och minne kan i vissa fall glömma bort att äta.

Hos patienter med synfältsbortfall och/eller neglect är det viktigt att placera tallriken så att patienten ser den.

Dietist kan vara till stor hjälp för bedömning av nutritionsbesvären.

### **Elimination**

Patienter som är inaktiva har en ökad risk för förstoppning. Cytostatika och vissa antiemetika kan ha förstoppning som biverkan.

Vid stora urinmängder kontrolleras patientens blodsocker, då det kan vara ett symtom på diabetes, eventuellt utlöst av kortisonbehandling.

Miktionsbesvär kan även vara ett symtom på grundsjukdomen. Inkontinens kan uppkomma efter hand framförallt vid frontala tumörer, fjärlig gliom och hydrocefalus. Vanligt är att patienten behöver kissa ofta främst nattetid, detta kan lindras med hjälp av högläge av benen dagtid samt stödstrumpor.

### **Aktivitet**

Operation, behandling med strålning och cytostatika orsakar i många fall en utpräglad och svårhanterlig trötthet, fatigue. Det är viktigt med balans mellan vila och aktivitet. Här kan hjärnvila vara en hjälp. Symtom som passivitet och nedsatt initiativförmåga är ganska vanliga. Det är viktigt med information till patienten och deras närstående för förståelse om patientens beteende och behov.

Om tumören skadar el. trycker på motoriska områden i hjärnan får patienten en svaghet i kroppen motsvarande det område. För patienten är neurologisk rehabilitering av stor vikt. Rehabiliteringen skall vara individanpassad, specialiserad och multidisciplinärt teambaserad, se kapitlet Rehabilitering.

Hjälpmiddel och anpassning i hemmet kan behövas.

Muskulaturen försvagas vid längre tids kortisonbehandling, framförallt lårmuskulaturen. Patienten kan få svårt att resa sig från sittande till stående och att gå i trappor. Arbetsterapeut och sjukgymnast bör kopplas in för lämpliga åtgärder.

Många patienter med hjärntumör drabbas av epilepsi. Patienter och närstående behöver få kunskap, råd och undervisning om vilka åtgärder de ska vidta vid eventuella krampanfall. De ska också informeras om olika faktorer som sänker kramptröskeln. Det kan vara brist på sömn, alkohol, fysisk och psykisk stress, infektion med feber, lågt blodsocker eller att man glömt ta sina epilepsimedicinering eller kortison.

### **Smärta**

Huvudvärk hos patienter med hjärntumörer beror ofta på ett ökat intrakraniellt tryck. Karakteristiskt för denna huvudvärk är att den upplevs mestadels på morgonen vilket kan lindras genom höjd huvudända.

Annan smärta hos hjärntumörpatienter är diffus led- och muskelsmärta som kommer efter längre tids användning av kortison alt. cytostatika.

### **Sexualitet**

Innan cytostatika behandling kan patienten lämna sperma för frysning för eventuella framtida behov (beroende på vilken cytostatikabehandling patienten får avråds han/hon från att skaffa barn inom sex månader efter avslutad cytostatikabehandling). Cytostatikabehandling är i sig inget hinder för att man kan fortsätta att vara sexuellt aktiv. Det kan vara så att man under perioder tappar lusten eller att man inte orkar i samma omfattning som tidigare. Informera anhöriga om att det kan vara svårt för patienten att ta initiativet till närhet och ömhet. Vid behov finns sexolog att tillgå.

### **Psykosocialt**

För ett gott psykosocialt omhändertagande krävs att patienten blir sedd i sitt sociala sammanhang. Oftast är det de närstående som utgör det naturliga stödet för patienten, viktigt att de närstående är delaktiga i omvårdnaden. Teamet ska arbeta med ett familjeorienterat förhållningssätt.

De närstående bör få den information som de eftersöker för att få god insikt i behandling och prognos givetvis i samråd med patienten.

Det gäller att ligga steget före patienten och närstående för att kunna erbjuda stöd i rätt tid (se kapitlet om psykosociala aspekter).

### **Andligt/kulturellt**

När man inom omvårdnaden talar om andliga/existentiella behov, innehåller det frågor om döden, livet, dess mening, uppkomst och tillvaro. För patient och närstående är det av stor betydelse att teamet uppmärksammar och ger stöd kring dessa frågor. Hänvisa till andra samtalskontakter som kurator, psykolog, sjukhuspräst, diakon eller andra religiösa företrädare.

### **Referenser:**

Needs for everyday life support for brain tumor patients' : systematic literature review. Madsen K, Poulsen HS. Eur J Cancer Care (Engl). 2011;20(1):33-43.

Acute stress in patients with brain cancer during primary care. Goebel S, Streng, H, Mehdorn HM. Support Care Cancer. 2011 Jun 30

A specialist nurse-function in neurooncology: A qualitative study of possibilities, limitations and pitfalls. Spetz A, Henriksson R, Bergenheim AT and Salander P. Palliative and Supportive Care 2005; 3:121-130

A Specialist Nurse as a Resource for Family Members to Patients With Brain Tumors an Action Research Study. Spetz A, Henriksson R and Salander P. Cancer Nursing 2008;31(4):E18-26

Upplevelse av fatigue/uttalad trötthet och erfarenheter av att hantera fatigue med en strategi: cytotatikabehandlade cancersjukas beskrivning. Britt-Marie Wälivaara. magister-uppsats Luleå/Hälsövetenskap 2006

Upplevelsen av fatigue vid cancersjukdom: en litteraturstudie. Otto Karlsson, Robert Sandström. Uppsats för yrkesexamina på grundnivå, Luleå/Hälsövetenskap 2010

Är det inte dokumenterat är det inte gjort. En litteraturstudie om den legitimerade sjuksköterskans omvårdnadsdokumentation enligt VIPS-modellen. Sofie Wilhelmsson, Marie Örlegård-Svensson

Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in patients with brain tumours. Bartolo, M. Zucchella, C. Pace, A. et al J Neurooncol. 2011 Nov 29

Spiritual/existential issues in palliative care with special reference to patients with brain tumours and their spouses (thesis). Susan Strang, Institute of Selected Clinical Sciences, Department of Oncology, Göteborg university 2002

## 17. PALLIATIV VÅRD OCH INSATSER

Palliativ vård definieras enligt det Nationella vårdprogrammet i palliativ vård 2011 och Socialstyrelsen som: "Hälso- och Sjukvård i syfte att lindra lidande och främja livskvalitet för patienter med progressiv, obotlig sjukdom eller skada och som innebär beaktande av fysiska, psykiska, sociala och existentiella behov samt organiserat stöd till närstående." Palliativ vård bygger på ett förhållningssätt där helhetssyn betonas liksom att leva med värdighet och största möjliga välbefinnande till livets slut. Vårdens syftar vare sig att förlänga eller förkorta livet. Vården syftar till att förebygga och lindra symtom genom tidig upptäckt, noggrann analys och bejakande av helheten. Vården bedrivs i multiprofessionella team för att täcka bredden av behov. Palliativ vård kan ges både tidigt och sent under ens sjukdomsperiod, dvs. under både tidig och sen palliativ fas. Det nationella vårdprogrammet för palliativ vård 2011 ger omfattande vägledning om allmänna aspekter, vilket inte tas upp här.

Patienter med högmaligna gliom är ju redan vid diagnos i ett palliativt skede, mestadels i tidig palliativ fas. En period av utredning och onkologisk behandling är ofta aktuell. Det är viktigt och fruktbart för patient och närstående att redan tidigt ta med det palliativa perspektivet i vården. Typiskt för denna patientgrupp är den chockartade diagnosen, det snabba förloppet, de hastigt påkommande symtomen och behovet av ett starkt psykosocialt stöd till patient och närstående under sjukdomstiden och ett efterlevandestöd efter dödsfallet. Arbetssättet med multiprofessionell kompetens kring patienten, att ligga "steget före" vad gäller symtom, ökar vårdkvalitén. Att slippa slussas mellan en rad olika vårdgivare minskar stress och informationsbrister. Specialistvården kring patienten är på många håll organiserad på detta sätt. Man bör också överväga att i ett relativt tidigt skede aktualisera specialiserad palliativ vård. Detta kan ske parallellt med att palliativ onkologisk terapi ges.

### **Palliativa överväganden vid behandling av patienter med maligna gliom:**

Hos patienter med maligna gliom kan några specifika medicinska problem i palliativt skede behöva belysas.

**1. Personlighetsförändring** är många gånger ett symtom redan vid diagnos. Detta förstärks ofta vid progress och kan vara mycket plågsamt för framförallt närstående. Ett starkt och tydligt närståendestöd, där man uttrycker förtrogenhet med symtombilden, kan betyda mycket. Enstaka patienter utvecklar våldsämhet eller **organiskt utlösta psykoser** i senare sjukdomsskede. Ibland benämns detta tillstånd **delirium**. Detta kan vara svårbehandlat, och många gånger får stora doser neuroleptika användas, ibland i kombination med sedativa. Ibland begränsar detta symtom patientens möjlighet att vårdas i hemmet. Initialt bör man fundera över genesen - vi känner till hjärntumören men finns ytterligare faktorer som kan behandlas? Till exempel dehydrering, hyperkalcemi, annan läkemedelspåverkan?

### **Läkemedelsbehandling:**

Haloperidol utgör förstahandsvalet vid farmakologisk behandling. Här finns en stor erfarenhetsbas även om det inte finns några studier. Haloperidol kan doseras peroralt 0,5-2 mg 1-2 gånger per dygn. Läkemedlet kan också ges parenteralt

(intramuskulärt, intravenöst och subkutant). I palliativ vård ges det ofta subkutant i doser 2-5mg per dygn, ofta blandat med andra läkemedel (opioider, midazolam) i pump. Dosen titreras upp med max 0,5mg per 30 min till effekt. Det är ovanligt att doser över 10 mg per dygn behöver användas.

Risperidon är också ett neuroleptikum som är ett alternativ till haloperidol. Det är lika potent. Den kliniska erfarenheten i palliativ vård är ännu inte så stor. Man bör här följa doseringen i FASS.

Heminevrin är ett beprövat preparat som alternativ eller komplement till haloperidol. Det har en tydligare sövande effekt. Det ges per os, ofta till natten i en dos av 2 kapslar á 300mg.

Midazolam som injektion kan ges som ett komplement eller som enda behandling i svårbehandlade fall av psykotiska symtom och oro. Dosen titreras upp genom upprepade subkutana injektioner. I enstaka fall kan en kontinuerlig sederande behandling med midazolam i pump vara nödvändigt för att uppnå adekvat symtomlindring. Vanligen startar man med injektion Midazolam 5 mg/ml, 0,5-1 mg sc. Detta motsvarar Stesolid 10-20 mg., omräkningsfaktorn är alltså 4. Upprepa inj Midazolam till symtomlindring med 15-20 minuters intervall. Vid otillräcklig effekt vid upprepade subkutana injektioner kan kontinuerlig sederande behandling övervägas.

Här följer ett PM från Östergötland som kan utgöra vägledning i behandlingen:

	Inj. Midazolam 5mg/ml			
För muskelrelaxering	Uppladdningsdos:	5 mg sc.	Startdos 24 timmars infusion	10mg
Terminal agitation	-"-	10 mg sc.	-"-	30 mg
Antikonvulsantia/ myoklonier		5 mg sc.	-"-	20 mg

Midazolam kan också blandas i subkutan pump med bla.: opioider, haloperidol, scopolamin.

Innan en kontinuerligt sederande behandlingen påbörjas måste man som läkare vara klar över, och diskutera med anhöriga, vad man kan uppnå med en sedationsbehandling och vad målet är. Målet är symtomlindring för patienten. Om inte döden är mycket nära förestående bör man ha en plan för att minska sederingen gradvis, väcka upp patienten och göra en ny bedömning.

**2. Biverkningar av steroider** är vanligt och är ofta uttalat i sent sjukdomsskede. Detta berörs i andra avsnitt av vårdprogrammet. Har patienten behandlats med kortison under en längre tid för ett uppnå symtomlindring bör man överväga att ha kvar behandlingen också under sent palliativt skede. Kortison kan ha en kvarstående bra effekt på huvudvärk och andra ödemsymtom.

**3. Biverkningar av cytostatika** kan bli svårare att tolerera i sent sjukdomsskede, och man måste noga överväga indikation vid cytostatikabehandling då patienten bedöms vara i ett sent palliativt skede. Funktionsstatus är här en viktig parameter.

**4. Huvudvärk** kan vara ett symptom som ökar i sent palliativt skede relaterat till förhöjt intrakraniellt tryck.

**Läkemedelsbehandling:** När patienten inte längre kan svälja tabletter bör man ändå överväga att fortsätta med kortison (Betapred) i intravenös beredning (dos översätts 1:1) för att lindra huvudvärk och minska kramphenägenhet. Vill man sätta ut preparatet skall detta ske med en långsam uttrappning och följande av symptom om kortison givits under längre tid än ett par veckor. Vid svår huvudvärk trots kortisonbehandling bör morfin övervägas, antingen intermitterant eller som regelbunden behandling.

**5. Epilepsi** kan också vara ett symptom som debuterar i sent palliativt skede, men vanligare är att det finns sedan tidigare men att symptomkontrollen blir sämre, relaterat till tumörtillväxt.

#### **Läkemedelsbehandling mot kramper:**

En patient som haft kramper under sin sjukdomstid bör kvarstå på sitt ordinarie antiepileptikum så länge som möjligt. När patienten försämras och inte längre kan svälja tabletter kan en möjlighet vara att behandla med inj. Midazolam i regelbundna doser. Midazolam har en dokumenterad kramplösande effekt. Vid mycket svårbehandlade kramper kan man också överväga en kontinuerlig midazolambehandling med pump. För doser se punkt 1. Att behandla epilepsi och också status epilepticus i sent palliativt skede med kortverkande bensodiazepin (midazolam) finns viss dokumentation för. Det finns även andra antiepileptika som kan ges intravenöst (valproat, fenytoin, klonazepam, levetiracetam, lakosamid). Om man överväger kontinuerlig midazolam infusion bör man kontakta enhet med vana av specialiserad palliativ vård för diskussion.

#### **Referenser:**

Nationellt vårdprogram för palliativ vård 2011, Ansvarigt RCC/OC Onkologiskt Centrum Stockholm-Gotland.

Hui, D., et al Neuroleptic dose in the management of delirium in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2010. 39 (2):186-96.

Alonso-Babarro A, Varela-Cerdeira M, Torres-Vigil I, Rodriguez-Barrientos R, Bruera E. At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients. *Palliative medicine* 2010;24:486-92.

Eckerdal G. [Consultation a requirement in palliative care. A close dialogue is the basis of good symptom relief and safety. *Läkartidningen* 2009;106:2694-5.

Golf M, Paice JA, Feulner E, O'Leary C, Marcotte S, Mulcahy M. Refractory status epilepticus. *Journal of palliative medicine* 2004;7:85-8.

Bleasel M D, Paterson G M Dune P E: Plasma concentrations of midazolam during continuous subcutaneous administration in palliative care *Palliative Medicine* 1994;8 231-236

## 18. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

Patienter med högmaligna gliom kommer under största delen av sin vårdtid och uppföljning att tas om hand i specialistvården. Detta sker enligt regionala förutsättningar, där neurokirurgiska, neurologiska och onkologiska kliniker har ansvaret under olika delar av vårdprocessen. Av stor vikt är att strukturen är väl känd och tydlig för patient och anhöriga, och att man under hela tiden har en tydlig kontaktperson, i regel kontaktsjuksköterska. Man måste ta särskild hänsyn till att dessa patienter förutom en malign sjukdom även har en hjärnskada vilket kräver extra stor tydlighet i vårdkedjan.

I omhändertagandet är även tillgången till neuropatologi och neuroradiologi nödvändig, liksom kunskap om dessa patienters speciella problematik i rehabilitering, psykosocialt omhändertagande, omvårdnad och palliativ vård.

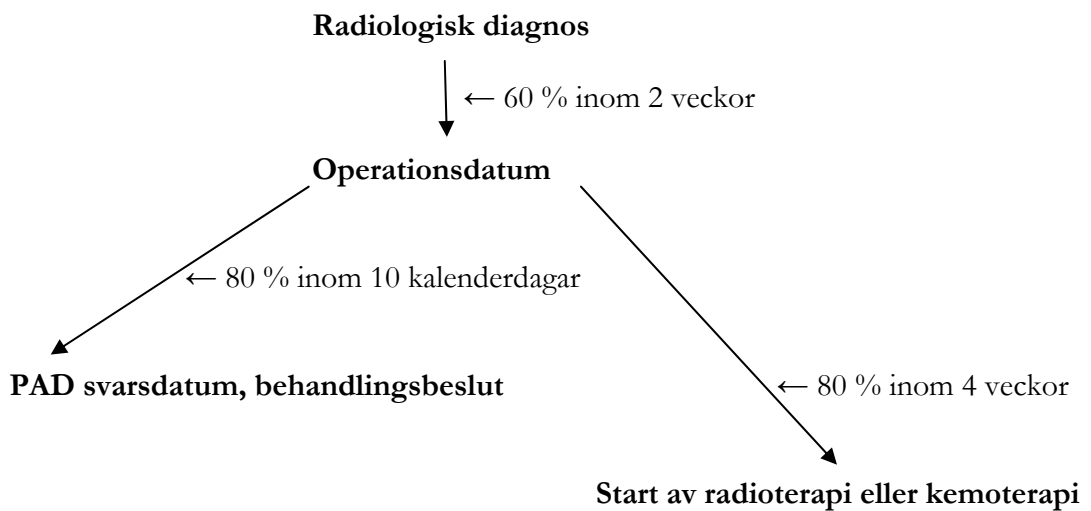


## 19. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

Målsättningen med vårdprogrammet är att inom de närmaste tre åren ska

- 80 % av patienterna diskuteras på postoperativ MDT-konferens
- 80 % av patienterna genomgå postoperativ MR efter resektion
- 80 % av patienterna ha en definierad kontaktsjuksköterska

Mål för ledtider:



## 20. KVALITETSREGISTER

Hjärntumörregistret inledde registrering 1999 och registrerar samtliga nydiagnosticerade primära intrakraniella tumörer hos patienter över 18 år som är cytologiskt eller patologiskt verifierade. För uppföljningen av målnivåer och kvalitetsindikatorer kommer kvalitetsregistret att bli den viktigaste källan. Kvalitetsregisterblanketterna finns som bilaga 6.

## 21. REFERENSER

Anges under respektive avsnitt.

## 22. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR

Observera att vårdprogramgruppen inte kan ta ansvar för innehållet i litteratur och länkar. Vårdprogramgruppen bevakar kontinuerligt nya rön och tar in dessa i rekommendationerna.

### **Böcker**

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Editors Louis, Ohgaki, Wiestler and Cavanee. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007.

Brain Tumours. Editors Kaye and Laws, 3<sup>rd</sup> edition. Elsevier Ltd 2012

Onkologi. Redaktörer Ringborg, Dalianis och Henriksson, andra upplagan, Liber AB 2008

Neurooncology. Rees and Wen, Saunders 2010

Brain tumors i serien Fast facts. Abrey and Mason, Health Press Ltd 2011

### **Nationella vårdprogram**

Lågmaligna gliom

Palliativ vård

Cancerrehabilitering (kommer 2012)

## 23. RELEVANTA LÄNKAR

Regionala cancercentra:

[www.regionalcancercentrum.stockholmgotland.se](http://www.regionalcancercentrum.stockholmgotland.se) Stockholm-Gotland

[www.oc.gu.se](http://www.oc.gu.se) Västra regionen

[www.skane.se/rcc](http://www.skane.se/rcc) Södra regionen

[www.lio.se/verksamheter/halso--och-vardutvecklingscentrum/RCC/](http://www.lio.se/verksamheter/halso--och-vardutvecklingscentrum/RCC/) Sydöstra regionen

[www.cancercentrum.se/uppsalaorebro/om-rcc](http://www.cancercentrum.se/uppsalaorebro/om-rcc) Uppsala-Örebro

[www.oc.umu.se](http://www.oc.umu.se) Norra regionen

[www.cancerfonden.se](http://www.cancerfonden.se) - Cancerfonden

[www.eano.eu](http://www.eano.eu) – European Association of Neurooncology

[www.estro.org](http://www.estro.org) - European Society for Radiotherapy and Oncology

[www.esmo.org](http://www.esmo.org) – European Society for Medical Oncology

[www.cancer.gov/cancertopics/types/brain](http://www.cancer.gov/cancertopics/types/brain) - National Cancer Institute

[www.1177.se](http://www.1177.se) - Sjukvårdsupplysningen

[www.theibta.org](http://www.theibta.org) – The brain tumour alliance

[www.hjartumorföreningen.se/](http://www.hjartumorföreningen.se/) - Svenska hjärntumörföreningen

## BILAGA 1 - ORDLISTA

### Förkortningar

3D-CRT	3-dimensionell konform radioterapi
AA, AIII	Anaplastiskt astrocytom, astrocytom WHO grad III
AII	Astrocytom WHO grad II
AO	Anaplastiskt oligodendrogliom WHO grad III
AOA	Anaplastiskt oligoastrocytom WHO grad III
ASA	Acetylsalicylsyra
CNS	Centrala nervsystemet
CR	Komplett remission/komplett respons, dvs all synlig tumör har försvunnit
CT	Computed tomography, datortomografi
CTA	Datortomografi-angiografi
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, biverkningsgradering
CTV	Clinical target volume
D <sub>2%</sub>	Nära-maxdos, endast 2 % av strukturens volym tillåts erhålla denna eller högre absorberad dos. Ersätter max-dos (för icke-seriella organ).
D <sub>50%</sub>	Mediandosens i volymen,
D <sub>98%</sub>	Nära-min-dos, den absorberade dos som täcker 98 % av strukturens volym. Ersätter min-dos
D <sub>max</sub>	Maximal dos i PTV/PRV
D <sub>medel</sub>	Medelvärdet av absorberad dos i volymen
DSA	Digital subtraktionsangiografi
DTI	Diffusion tensor imaging
DWI	Diffusion weighted imaging
DVT	Djup ventrombos
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EIAED	Enzyminducerande antiepileptiska läkemedel
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
fMRI	Funktionell MR-undersökning
GBM	Glioblastoma multiforme, WHO grad IV
GC	Gliomatosis cerebri, dvs diffus växt av gliom i minst tre av hjärnans lobar
GI	Gastrointestinal, som hör till magtarmkanalen
GTV	Gross tumour volume
Gy	Gray, enhet för mätning av absorberad stråldos

HE	Hematoxylin-erytrosin, hematoxylin-eosin
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitetsmodulerad radioterapi
iv	Intravenöst
LOH	Loss of heterozygosity, allelförlust
LPK	Leukocytplasmakoncentration, antal vita blodkroppar i blodet
MDT	Multidisciplinär terapikonferens
MMT	MiniMentalTest, enkel test av kognitiva funktioner
MR, MRT	Magnetresonanstomografi, magnetkameraundersökning
MRA	Magnetresonansangiografi
MRS	Magnetresonansspektroskopi
NK	Neurokirurgisk klinik
NSAID	Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel
OAI	Oligoastrocytom WHO grad II
OAI	Oligoastrocytom WHO grad III
OAR	Organ at risk, riskorgan, normalvävnad som kan begränsa stråldosen
OII	Oligodendrogliom WHO grad II
OIII	Oligodendrogliom WHO grad III
PACS	Picture archiving and communication system
PAD	Patologisk-anatomisk diagnos
PAL	Patientansvarig läkare
PD	Progressiv sjukdom, försämring av sjukdomen
PET	Positronemissionstomografi
PR	Partiell remission/respons, att sjukdomen blivit bättre
PRV	Planning organ-at-risk volume
PS	Performance status, bedömning av allmäntillståndet
PTV	Planning target volume
PWI	Perfusion weighted imaging
RCC	Regionalt cancercentrum
RT	Radioterapi, strålbehandling
sc	subkutant
SD	Stabil sjukdom
TMZ	Temozolomid
TPK	Trombocytplasmakoncentration, antal trombocyter i blodet

$V_{xGy}$	Den fraktion av strukturens volym ( i %) som erhåller den absorberade dosen x Gy eller mer.
WHO	World Health Organization
VIPS	Välbefinnande, integritet, prevention, säkerhet; dokumentationsmodell i journalföring



## BILAGA 2 - OMHÄNDERTAGANDE PREPARAT

### **Tekniskt-praktiskt omhändertagande av material från NK operation**

Allt opererat material bör helst skickas färskt/ofixerat till patologen. Preparat mottages vardagar vanligen kontorstid ca 08.00-16.30, övriga tider efter överenskommelse. Färskt prov som skickas till patologen bör transporteras svalt eller kallt, men inte ligga direkt på is (skapar artefakter).

Om preparatet inte kan omhändertas direkt på patologen (helgtid och övrig tid för akuta operationer), bör preparat fixeras i 4 %-ig buffrad formaldehydlösning och förvaras i kylskåp om de inte kan lämnas till patologen.

På flera håll kommer provet färskt – ofixerat, för uppdelning på neuropatologen i fryst portion och vävnad för fixering. På andra ställen kommer materialet i sin helhet fixerat till patologen, medan färsk-frost material sparats i anslutning till operationsavdelningen. Som konsekvens av detta blir tillvaratagande av material för odling eller senare genetisk analys gjord antingen vid operation eller på patologen.

### **Övriga prover**

Efterfixerade fryssnittsbiosprier och alla primärt fixerade operationsprover läggs i buffrad, 4%-ig formaldehydlösning.

Det är oftast ej aktuellt med orientering av provet men vid större resektat av f.f.a. lågmaligna gliom bör prep. antingen orienteras - på platta eller med tuschmärkning (för avgränsning mot normalvävnad), med foto eller med fraktionering, så att separat preparat utgör den makroskopiskt uppfattade marginalen eller endast resektionsytan.

Preparathantering: Fixering, utskärning och dehydrering-inbäddning samt snittning och färgning görs i rullande rutin så att HE-färgade snitt i optimala fall kan läggas fram för bedömning på 3:e eller 4:e dagen, dvs 2, ibland 3 arbetsdagar efter operation.

Bedömning och PAD:svar på histopatologiskt okomplicerade fall bör vara klart på 1 vecka, men kan vara avslutad på 4:e eller 5:e dagen (operation måndag och svar ut torsdag eller fredag). Vid behov av kompletterande färgningar förlängs svarstiden. Det finns regionalt skiftande rutiner avseende svarstider.

Utskärning – tillvaratagande av representativt material i förhållande till insänt prov.

Detta görs på vissa håll av neuropatolog, på andra av specialiserad BMA, med neuropatolog som konsult vid behov.

Detta oavsett bör det finnas skrivna riktlinjer för preparat av olika storlekar och vid olika frågeställningar, för optimal standardisering av förfaringssättet. Små preparat som ryms i en kassett bör tas tillvara i sin helhet.

## **Färgningar**

Hematoxylin-eosin alt H.-erytrosin (HE eller H&E gäller som förkortning oavsett) är den enda helt nödvändiga standardfärgningen.

Bindvävs- och elastinfärgning heter Van Gieson - elastin (EVG). Den är ibland av värde vid gliombedömning, speciellt för kärlpatologi i gränsområdet mellan grad II och III-tumörer.

Retikulin-färgning (Gordon-Sweet, GS) används i enstaka sammanhang för differentiering mellan gliom och schwannom, annars stöd för diff. mellan GBM och gliosarkom (båda grad IV)

(Silver- och PAS-färgning kan i enstaka fall användas för speciella frågeställningar, vilket dock inte rör typning och gradering.)

### Immunhistokemiska färgningar:

GFAP (gliafibrillärt surt protein) är en ofta använd färgning, men behövs sällan för känt gliom. Värdet ligger i differentialdiagnostik gentemot annan högmalign intrakraniell tumör i vissa fall. GFAP används inte i graderingen, men den kan styrka en grad IV genom minskning eller komplett bortfall av positivitet.

Ki67%, proliferationsmarkörfärgning, kan bidra till differentiering mellan A II och A III resp. O II och O III – men är inte avgörande för graderingen: den baseras på mikro-morfologin.

P53 kan bidra för att bedöma OA: om generellt positivt innebär detta en större astrocytär tumörandel – och sämre prognos.

IDH1 för differentiering mellan A II/A III och omgivande icke-tumör och även för frågeställning astrocytom eller inte? – mer testning behövs!

## **Molekylär biologi**

LOH 1p19q på alla OA och O grad II och III, ej övriga. LOH, loss of heterozygosity = allelic loss. Ett stort antal genetiska förändringar förekommer isolerade eller i kombination på kromosom 1 och 19. Det är ännu oklart om LOH 1p19q endast är en positiv prognostisk faktor eller om det också är en behandlingsprediktiv faktor för svar på kemoterapi.

EGFR är inte nödvändigt att analysera – kan markera primära GBM, men har inte praktisk betydelse i dagsläget.

MGMT är ännu inte säkerställt och motiverat för rutinmässig analys.

Sammanfattningsvis krävs HE-färgning för basdiagnostik.

Därutöver analyseras LOH1p19q för i O/ OA II och III, f.ö. individuell hantering enligt regionalt överenskomna rutiner. Förändring av internationella rekommendationer kan komma att öka behovet av molekylärbiologisk diagnostik.

## BILAGA 3 - STRÅLBEHANDLING

### **Strålbehandling**

Patientpositionering och fixation

Patienten behandlas i ryggläge. Patienten skall immobiliseras i mask alternativt med bitblock i läge som är reproducerbart mellan simulering, planering och behandling.

### **Underlag för dosplanering**

En CT studie (2.5-5 mm snittjocklek), eventuellt med intravenös kontrast skall göras med patienten fixerad i behandlingsläge. En MRT-undersökning bör utföras inom 72 timmar efter operation om man inte har tillgång till MR i samband med att CT-studien görs.

### **Targetvolym och riskorgan**

Definition av targetvolym och riskorgan följer ICRUs rekommendationer (ICRU rapport nr 50, 62 och 83).

### **Targetvolym**

Gross Tumour Volume (GTV)

GTV definieras med utgångspunkt från dosplanerings-CT och om möjligt MRT i behandlingsläge. Finns inte MRT att tillgå vid planeringstillfället skall den inom 72 timmar postoperativt gjorda MRT-undersökningen användas. Även icke kontrastupptagande tumörkomponenter (lågmaligna) skall inkluderas i GTV. Peritumoralt ödem skall ej inkluderas i GTV.

Clinical Target Volume (CTV)

CTV skapas genom en isotrop expansion av GTV med 2 cm marginal. CTV skall inte omfatta peritumoralt ödem. CTV skall ej inkludera naturliga barriärer såsom benstrukturer, ventriklar, falx och tentoriet. CTV-marginalen kan ev. minskas nära riskorgan.

Planning Target Volume (PTV)

CTV-PTV marginal (vanligen 3-5 mm) bestäms utifrån precision i använd fixation och apparatprestanda.

### **Riskorgan (OAR och PRV)**

Chiasma opticum och nervi optici

Organen inritas och förses med 5 mm marginal för att erhålla PRV.

Hjärnstam

Ritas utan marginal (PRV=OAR).

Retina

Ritas utan marginal (PRV=OAR).

Linser

Ritas utan marginal (PRV=OAR).

Cochlea

Ritas utan marginal (PRV=OAR).

### **Strålbehandlingsteknik**

Strålbehandlingen skall ges med extern teknik: 3D-CRT eller IMRT.

## Dosplanering

CT-baserad 3D dosplanering med korrektion för vävnadsheterogeniteter. Korrektion för kontrast i planerings-CT är ej nödvändig. Maximalt tillåten voxelstorlek för dosberäkning är 3 mm i det transversala planet.

## Strålkvalitet

Fotonenergin bör vara 6 MV eller högre.

## Dosspecifikation och fraktionering

Intrakraniell tumör:

Vid konventionell behandling är ordinerad dos 60.0 Gy.

Strålbehandlingen ges dagligen (5 dagar/vecka) med 30 fraktioner om 2.00 Gy.

Vid hypofraktionering (ålder >60 år och WHO<2) är ordinerad dos 34.0 Gy.

Strålbehandlingen ges dagligen (5 dagar/vecka) med 10 fraktioner om 3.40 Gy.

## Dos-volym restriktioner (constraints) och rekommendationer (objectives)

Prioritet	Struktur	Konv. beh. (60 Gy)	Hypofr. beh. (34 Gy)
1	Chiasma/ synnerver	$D_{2\%} \leq 54 \text{ Gy}$	---
2	PRV chiasma/ PRV synnerver	$D_{2\%} \leq 56 \text{ Gy}$	---
3	Hjärnstam	$D_{2\%} \leq 60 \text{ Gy}$ $V_{54\text{Gy}} \leq 30 \%$	---
4	GTV	$D_{98\%} \geq 58 \text{ Gy}$	$D_{98\%} \geq 33 \text{ Gy}$
5	PTV	$V_{57\text{Gy}} \geq 95 \%$	$V_{32\text{Gy}} \geq 95 \%$
6	Retina	$D_{2\%} \leq 45 \text{ Gy}$	---
7	Linser	$D_{2\%} \leq 5 \text{ Gy}$	$D_{max} \leq 5 \text{ Gy}$
8	Cochlea	$D_{medel} \leq 40 \text{ Gy}$	---
9	Hypofys	$D_{medel} \leq 50 \text{ Gy}$	---
10	Tårkörtel	$D_{medel} \leq 35 \text{ Gy}$	$D_{medel} \leq 35 \text{ Gy}$
11	”Body”	$D_{2\%} \leq 64 \text{ Gy}$	$D_{2\%} \leq 36 \text{ Gy}$

## Referenser:

Radiation dose-volume effects in the brain. Lawrence et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 201;76(3):S20-S27

Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. Mayo et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 201;76(3):S28-S35

Radiation associated brainstem injury. Mayo et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 201;76(3):S36-S41

Radiation therapy and hearing loss. Bhandare et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 201;76(3):S50-S57

Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Emami et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22

Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU report 83, volume 10, no 1, 2010, Oxford University Press

## BILAGA 4 - CYTOSTATIKASCHEMA

### **Temozolomid – konkomittant med strålbehandling**

Indikation: Astrocytom grad IV

Temozolomid	75 mg/m <sup>2</sup> peroralt	Dag 1 - 42
-------------	-------------------------------	------------

Temozolomid tages 1 gång dagligen under hela strålbehandlingsperioden (dock som längst 49 dagar). Kapslarna ska sväljas hela med vatten. Fasta 1 tim före och efter intag av kapslarna. Vid kräkning efter kapselintaget får inga nya kapslar tas. Antiemetika rekommenderas första behandlingsdagen därefter vid behov. Överväg profylax mot *Pneumocystis jiroveci* med trimetoprim/sulfa (Bactrim Forte 1x1, mån-ons-fre), framför allt om lymfocyter <0,5 eller högdos kortison under längre tid.

Provtagning:  
Blodstatus inkl diff 1 gång/vecka

Biverkningar:  
Benmärgstoxicitet, lätt illamående, hudutslag

Dosreduktion:  
Behandlingen avbrytes om neutrofila granulocyter <1.5 eller TPK <100, kan eventuellt återupptas då neutrofila granulocyter ≥ 1.5 och TPK ≥100.

### **Temozolomid – monoterapi**

Indikation: Astrocytom gr III-IV adjuvant och recidiv.  
Som adjuvant behandling rekommenderas 6 cykler.

Temozolomid	150-200 mg/m <sup>2</sup> peroralt	Dag 1-5
-------------	------------------------------------	---------

Ny cykel dag 29.  
För patienter som tidigare erhållit kemoterapi är startdosen 150 mg/m<sup>2</sup>. Om denna dos tolereras ökas dosen till 200 mg/m<sup>2</sup> inför kur 2.  
Kapslarna ska sväljas hela med vatten. Fasta 1 tim före och efter intag av kapslarna. Vid kräkning efter kapselintaget får inga nya kapslar tas.  
Antiemetika i form av 5-HT<sub>3</sub>-blockare rekommenderas som regel, men alla patienter behöver det inte .

Överväg profylax mot *Pneumocystis jiroveci* med trimetoprim/sulfa (Bactrim Forte 1x1, mån-ons-fre), framför allt om lymfocyter <0,5 eller högdos kortison under längre tid.

Forts Temozolomid – standarddosering:

Provtagning:

Blodstatus inför start av varje cytostatikacykel, enligt FASS d 22 och d 28, kan individualiseras.

Biverkningar:

Benmärgstoxicitet, lätt illamående, hudutslag

Dosreduktion:

Behandlingen uppskjutes om neutrofila granulocyter  $<1.5$  eller TPK  $< 100$ . Om nadir med neutrofila granulocyter  $<1.0$  eller TPK  $<50$  reduceras dosen för nästkommande kur till  $150 \text{ mg/m}^2$ . Vid ytterligare benmärgstoxicitet enligt ovan dosreduceras ytterligare ett steg till  $100 \text{ mg/m}^2$ . Om detta ej tolereras avbrytes behandlingen.

## PCV

Indikation: Astrocytom grad III-IV

CCNU (Lomustine)	$100 \text{ mg/m}^2$ peroralt	Dag 1
Vincristin (Oncovin)	$1,5 \text{ mg/m}^2$ iv (max 2 mg)	Dag 1
Prokarbazin (Natulan)	$100 \text{ mg/m}^2$ peroralt	Dag 1-10

Ny cykel dag 43.

CCNU: Max kumulativ dos  $1000 \text{ mg/m}^2$  pga risk för lungfibros och njursvikt.

Kapslarna sväljes hela! Vid kräkning efter kapselintag får inga nya kapslar tas.

Vincristin: Vincristin är starkt vävnads- och kärlretande vid extravasering! Risk för neurotoxicitet.

Prokarbazin: Undvika alkohol pga Antabusliknande effekt. Kombination med tyraminrik föda som mögelost och banan kan ge hypertension. Risk för allergisk hudreaktion. Licenspreparat.

Provtagning:

Blod-, el-, och leverstatus inför varje ny cykel

Blodstatus dag 29

Biverkningar:

Benmärgstoxicitet, illamående, neurotoxicitet, allergisk hudreaktion

Dosreduktion:

Behandlingen uppskjutes om LPK  $< 3,0$  (alt neutrofila  $< 1,0$ ) eller TPK  $< 100$ .

Vid kvarstående peni förskjuts behandlingen ytterligare 1 vecka. Om leukopeni eller trombocytopeni kvarstår ges individuell behandling.

Då en cykel blivit försenad med två veckor pga hematologisk toxicitet dosreduceras förslagsvis CCNU och prokarbazin med 25%.

Forts PCV:

Vinkristin reduceras eller uppskjutes ej pga leukopeni eller trombocytopeni.

Vinkristin stoppas vid neurotoxicitet grad II eller mer, men kan ev återinsättas vid symptomregress, då i halverad dos.

Vid en allergisk hudreaktion avbryts behandling med Procarbazin.

## CCNU – singel

Indikation: Recidiv av astrocytom

CCNU (Lomustine)	100-130 mg/m <sup>2</sup> peroralt	Dag 1
------------------	------------------------------------	-------

Ny cykel dag 43.

Kapslarna skall tas på fastande mage (3 tim), fasta även 1 timma efter intag av kapslarna. Nedsväljes med vatten, får ej tuggas! Vid kräkning får inga nya kapslar tas!

Max kumulativ dos 1000 mg/m<sup>2</sup> pga risk för lungfibros och njursvikt.

Provtagning:

Blod-, el- och leverstatus inför varje ny cykel

Biverkningar:

Benmärgstoxicitet, illamående

Dosreduktion:

Upphåll görs tills neutrofila granulocyter >1,0 och tpk > 100. Dosreducera följande cykel med ca 25%.

## BCNU

Indikation: Recidiv av astrocytom

BCNU (Karmustin)	80 mg/m <sup>2</sup> intravenöst (max 200 mg)	Dag 1-3
------------------	--	---------

Ny cykel dag 43.

Licenspreparat. Obs! Ljusskydd och ej PVC.

Max kumulativ dos 1000 mg/m<sup>2</sup> pga risk för lungfibros och njursvikt

Provtagning:

Blod-, el- och leverstatus inför varje ny cykel.

Biverkningar:

Illamående, benmärgstoxicitet, kärlirritation



Forts BVNU:  
Dosreduktion:  
Behandlingen uppskjutes om LPK < 3.0 eller TPK < 100. Följande cykler dosreduceras förslagsvis med ca 25%.

### **Bevacizumab - Irinotecan**

Indikation: Recidiv av astrocytom grad III-IV

Irinotecan (Campto)	125 mg/m <sup>2</sup> iv eller 340 mg/m <sup>2</sup> om EIAED	Dag 1
Bevacizumab (Avastin)	10 mg/kg kroppsvikt iv	Dag 1

Ny cykel dag 15.

Bevacizumab ges på 30-90 min = 90 min första gången, därefter 60 min och sedan 30 min/beh om tidigare beh gått ua.

Ev ges Inj Atropin 0,5 mg sc 30 min före start av Irinotecan.

Provtagning:

Blodstatus inför varje beh

Kontroll av blodtryck och urinsticka inför varje beh

Biverkningar:

Irinotecan: Akut kolinerget syndrom, diarré

Bevacizumab: Hypertoni, tromboembolism, blödning, GI perforation, anafylaxi, proteinuri

Dosreduktion:

Om neutrofila granulocyter <1,5 eller tpk <100 uppskjutes behandlingen 1 vecka. Nästa behandling dosreduceras Irinotecan till 80%. Om ytterligare dosreduktion behövs reduceras Irinotecan till 60% av startdos.

Diarréer (GI-biverkningar) > gr II, invänta normalisering och dosreducera därefter Irinotecan till 80%.

Vid Bevacizumab-relaterade biverkningar (gr III-IV) avslutas behandlingen.

### **Bevacizumab – singel**

Indikation: Recidiv av astrocytom grad III-IV

Bevacizumab (Avastin)	10 mg/kg kroppsvikt iv	Dag 1
-----------------------	------------------------	-------

Ny cykel dag 15.

Bevacizumab ges på 30-90 min = 90 min första gången, därefter 60 min och sedan 30 min/beh om tidigare beh gått ua.

Provtagning:

Forts Bevacizumab singel:

Kontroll av blodtryck och urinsticka inför varje beh

Biverkningar:

Bevacizumab: Hypertoni, tromboembolism, blödning, GI perforation, anafylaxi, proteinuri

Dosreduktion:

Vid Bevacizumab-relaterade biverkningar (gr III-IV) avslutas behandlingen.

## BILAGA 5 - REHABILITERINGSPLAN

Upprättas efter kartläggning av behov, uppsatta mål, ansvariga för åtgärder, tidsplan.

Patienten och närstående skall vara aktiva deltagare i rehabiliteringsprocessen. Närståendesamtal ska erbjudas i tidigt skede för att utbyta information, formulera behandlingsmål och för att försäkra sig om patientens och närståendes delaktighet.

### FYSISKA ASPEKTER

- *Behov:* Fatigue, rörelsesvårigheter (muskelsvaghet, pares, ataxi, balanssvårigheter, nedsatt kondition, sömnsvårigheter).
- *Mål:* Uppnå säkra förflyttningar, minska fallrisk, förbättra kondition.
- *Åtgärder:* Fysisk träning, råd och instruktioner av sjukgymnast, utprovning av förflyttningshjälpmedel.
- *Ansvariga:* Sjukgymnast på rehabenhet.
- *Tidsplan:* 30 min per dag 3 ggr per vecka under 2 veckor, sedan 1 ggn per vecka och fortsatt egen träning. Instruktioner till närstående och hemhjälp.

### SOCIALA ASPEKTER

- *Behov:* Sviktande hemsituation, svårigheter att klara sig själv i hemmet, Projektanställning, svårt att sköta/klara ekonomi. Minderåriga barn, skiftarbetande partner. Övrig familj utanför Sverige.
- *Åtgärder:* Hembesök. Utprovning av hjälpmedel. Ansöka om bostadsanpassning. Samordnad vårdplanering med kommunens biståndsbedömare om hjälpinsatser i det egna hemmet eller om detta ej räcker, förändrat boende. Kontakter med Försäkringskassan angående sjukskrivning/ sjukersättning, handikappersättning, närståendepenning. Ansöka om LSS (Lagen om särskilt stöd) för råd och stöd eller personlig assistans. Stödkontakt med patient och närstående. Information och stöd till barnen. Ansökan om färdtjänst och/eller parkeringstillstånd.
- *Ansvariga:* Sjukgymnast och arbetsterapeut i hemrehabteam eller primärvård. Kurator i hemrehabteam eller primärvård. Kommunens biståndsbedömare och LSS-handläggare. Försäkringskassans handläggare. Patientansvarig läkare i specialistvård/ primärvård

### PSYKISKA ASPEKTER

- *Behov:* Minnessvårigheter. Initiativsvårigheter. Nedstämdhet. Sömnstörning. Relationsproblem. Sexuella problem.
- *Åtgärder:* Bedömning av kognitiva funktioner. Hjälpt med kompenserande strategier, kognitiv träning. Bedömning av stämningsläge och sömn. Råd och stöd, ev. mediciner. Översyn av medicinering. Stödsamtal med patient/närstående.
- *Ansvariga:* Arbetsterapeut i rehabteam. Kurator, psykolog, patientansvarig läkare. Kontaktsjuksköterska, patientansvarig läkare.

## EXISTENTIELLA ASPEKTER

- *Behov:* Tankar på liv och död. Religiösa behov. Kulturella aspekter
- *Åtgärder:* Stödsamtal med kurator i rehabteam. Kontakt med präst eller diakon i församling, eller annan religiös företrädare. Kontakt med kurator och familj
- *Ansvarig:* Kurator.

Bedömningar av *fortsatt rehabiliteringsnivå* görs av patientansvarig läkare i samråd med patient, närstående, kontaktsjuksköterska och föregående rehabiliteringsinstans.

# BILAGA 6 - KVALITETSREGISTERBLANKETTER

## Anmälningssblankett

<b>CANCERANMÄLAN/NATIONELLT KVALITETSREGISTER HJÄRNTUMÖRER</b> Sjukhus, klinik		<b>ANMÄLNINGSBLANKETT</b> Patientdata	
Inrapporteringsdatum			
Ansvarig läkare			
Remissdatum till specialistklinik			
<b>RÖKNING</b>			
Rökvanor	<input type="checkbox"/> Aldrig rökare (eller endast feströkt)	<input type="checkbox"/> Före detta rökare (rökfri > ett år)	<input type="checkbox"/> Rökare (daglig rökning under minst ett år.)
			<input type="checkbox"/> Okänt
<b>SYMPTOM (preoperativt)</b>		<b>FUNKTIONSGRAD (preoperativt)</b>	
Symtomfri	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	PS (WHO 0-4)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Fokalneurologiska	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja		<input type="checkbox"/> Uppgift saknas
Epilepsi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja		
Trycksymtom	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja		
	(förklaring – se baksida)		(förklaring – se baksida)
<b>DIAGNOS</b>		<b>LOKAL</b>	
Diagnosdatum enl rtg.....		Tumörens lokalisation.....	
Preop undersökningar:		Sida/läge	
Datortomografi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Höger	<input type="checkbox"/> Vänster
MRT	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Bilateralt	<input type="checkbox"/> Centralt
Angiografi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Skallbas	<input type="checkbox"/> Bakre skallgrop
Annat	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja		
Klartext annat.....		Multifokalt	
Behandlingsbeslutsdatum för kirurgi.....		<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
	(förklaring – se baksida)		(förklaring – se baksida)
<b>TUMÖRSTORLEK PREOPERATIVT (största diameter)</b>			
<input type="checkbox"/> < 4 cm <input type="checkbox"/> 4-6 cm <input type="checkbox"/> > 6 cm			
<b>KIRURGI (endast en kirurgisk åtgärd kan anges)</b>		<b>POSTOPERATIVT FÖRLOPP (i anslutning till primärt vårdtillfälle)</b>	
Kirurgi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Postop infektion	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Operationsdatum .....		Postop hematom	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
<b>Utförd kirurgisk åtgärd</b>		Tromboembolism	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Biopsi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Nyttillkommen fokal neurologi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Partiell resektion	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Nyttillkommen epilepsi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Radikal kirurgi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Reoperation	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
<b>Radikalitetsbedömning</b>		Deltagande i multidisciplinär terapikonferens postoperativt	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Med CT eller MRT	<input type="checkbox"/> Ej utförd	Har patienten tillgång till kontaktsköterska	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
	<input type="checkbox"/> Radikal		
	<input type="checkbox"/> Inne radikal		
<b>PAD/CYT</b>			
<input type="checkbox"/> PAD <input type="checkbox"/> Cytologi		PAD/Cyt-nr .....	
Patolog lab (klartext).....		PAD-svarsdatum.....	
Histopatologisk diagnos (klartext).....		SNOMED-kod (PAD).....	
Postoperativ gradering av meningiom:			
<input type="checkbox"/> Makroskopiskt radikal exstirpation inkl duralt fäste och abnormt ben			
<input type="checkbox"/> Makroskopiskt radikal exstirpation med koagulation av duralt fäste			
<input type="checkbox"/> Makroskopiskt komplett exstirpation utan resektion eller koagulation av duralt fäste eller extraduralt engagemang			
<input type="checkbox"/> Subtotal exstirpation			
<input type="checkbox"/> Endast dekompensation eller biopsi			
Övrig tilläggsinformation .....			
Utskrivningsdatum från neurokir klin efter primärop.....			
<b>UPPFÖLJNING</b> <input type="checkbox"/> Patienten följes ej			
Fortsatt uppföljning sker vid sjukhus, klinik.....			
<b>ONKOLOGISK BEHANDLING</b>			
Planeras onkologisk behandling <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja			
Onkologisk behandling sker vid sjukhus, klinik.....			
Inkluderad i studieprotokoll <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja			

2011-01-01

**INKLUSIONSKRITERIER**

Patient  $\geq$  18 år med primär hjärntumör. Ej hypofystrumörer.

**SYMPTOM**

Avser om patienten preoperativt har eller har haft fokalneurologiska symptom eller epilepsi som bedömes orsakade av tumören. Med trycksymtom menas huvudvärk och/eller illamående. Symtomfri = patient utan symptom relaterat till tumörsjukdom.

**PERFORMANCE STATUS ENLIGT WHO**

- 0 = Klarar all normal aktivitet utan begränsning  
1 = Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.  
2 = Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta. Är uppe och i rörelse mer än 50% av dygnets vakna timmar.  
3 = Kan endast delvis sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol mer än 50% av dygnets vakna timmar.  
4 = Klarar inte någonting. Kan inte sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol.

**DIAGNOS**

Med diagnosdatum avses det första datum då tumörisstanke framgår av röntgenundersökning, i rutorna förkryssas den eller de undersökningar som utförts före operation.

**LOKAL**

Flera rutor kan fyllas i avseende lokaliseringen av betydande tumörkomponent. Med central lokalisering avses växt i centrala delar av ventrikelsystemet, i centrum semiovale, i basala ganglier, i thalamus eller hypothalamus, i corpus callosum eller i pinealregionen. Med multifokalitet avses neuroradiologiskt distinkt separata tumörkomponenter även om samtliga ligger i exempelvis samma lob.

**KIRURGI**

Med radikal eller partiell kirurgi avses ingrepp i volymsreducerande syfte medan biopsi endast syftar till att få material för PAD.

**POSTOPERATIVA KOMPLIKATIONER**

Avser komplikationer upptäckta, men ej nödvändigtvis symptomgivande, under eller i samband med (inom 30 dagar) primära vårdtillfället vid neurokirurgisk klinik. Med postoperativ infektion avses såväl ytlig som djup infektion i anslutning till operationsområdet medan postoperativt hematom enbart hänför sig till intrakraniella blödningar.

**BLANKETTEN INSÄNDES EFTER IFYLLANDE TILL:**

Regionalt Onkologiskt Centrum i respektive region.

## Uppföljningsblankett

NATIONELLT KVALITETSREGISTER HJÄRNTUMÖRER Sjukhus, klinik		UPPFÖLJNINGSBANKETT Patientdata	
Informationsdatum			
Läkarnamn			

Blanketten ifylles och insändes tolv månader efter diagnos (+/- två månader)

AVLIDEN  Nej  Ja

**FUNKTIONSGRAD** (förklaring - se baksida)

PS (WHO 0-4) Innan icke-kirurgisk behandling	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
PS (WHO 0-4) Vid ettårsuppföljning	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Datum (funktionsgradsmätning): .....

**POSTOPERATIV BEHANDLING** (senaste året)

Nej  Ja - fyll i nedan Beslutsdatum .....

Radioterapi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....	Slutdos .....	Gy
Kemoterapi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Konkomitant kemoterapi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	
Temozolomid	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....		
CCNU/BCNU	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....		
PCV	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....		
Annan kemoterapi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....	Vad? .....	
Annan tumörbehandling	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Kommentar .....		
Inkluderad i studieprotokoll	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja			
Multidisciplinär konferens	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja			

**KOMPLIKATIONER** (uppkomna 30 dagar efter primära vårdtillfället på neurokirurgisk klinik)

Tromboembolisk sjukdom	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	CNS-infektion	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Strålnekros	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja		
Annan kirurgisk komplikation	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja		
Lambåinfektion	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Hydrocefalus	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja
Liquorcirkulationsstörning	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja		
Annan icke-kirurgisk komplikation	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Vilken? .....	

**FÖRNYAD BEHANDLING**

Reoperation	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Datum .....
Radioterapi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....
Kemoterapi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Slutdos .....
Temozolomid	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Gy
CCNU/BCNU	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....
PCV	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....
Annan kemoterapi	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Startdatum .....
Annan tumörbehandling	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Vad? .....
Inkluderad i studieprotokoll	<input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja	Kommentar: .....

(förklaring - se baksida)

## SYFTE

Registrera samtliga primära gliomatösa hjärntumörer 1 år efter PAD-datum. Dessutom 4 år låggradiga gliom.

## FUNKTIONSGRAD VID 1 ÅRS UPPFÖLJNING

Funktionsgraden avser en tidpunkt så nära ett år efter diagnos som möjligt, dock minst en månad före dödsfallsdatum om patienten avlidit.

## PERFORMANCE STATUS ENLIGT WHO

- 0 = Klarar all normal aktivitet utan begränsning
- 1 = Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
- 2 = Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta. Är uppe och i rörelse mer än 50% av dygnets vakna timmar.
- 3 = Kan endast delvis sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol mer än 50% av dygnets vakna timmar.
- 4 = Klarar inte någonting. Kan inte sköta sig själv. Är bunden till säng eller stol.

## ICKE KIRURGISK BEHANDLING

### Strål- respektive cytostatikabehandling:

Strål- respektive cytostatikabehandling avser alltså första gången sådan ges under patientens nu aktuella sjukdom.

Förnyad behandling avser ny behandlingsperiod efter att tidigare sådan är avslutad.

### Kvarstående steroidbehov:

Kvarstående steroidbehov avser förhållande vid bedömningsdatum och kräver att patienten ej klarat sig mer än fyra veckor utan steroider sedan de satts in i samband med diagnos eller operation, i annat fall är det fråga om förnyat steroidbehov.

### Annan tumörbehandling:

Annan tumörbehandling avser icke "standard" behandling, exempelvis BNCT eller immun-genterapi i sjukvården men däremot ej "alternativ" behandling som exempelvis mistleextrakt eller homeopati.

## KOMPLIKATIONER

Komplikationer avser betydande sjukdom, symptom, funktionsnedsättning eller uttalad laboratoriemässig avvikelse som ej är direkt förorsakad av patientens tumör men med stor sannolikhet är relaterad till patientens tumörsjukdom eller behandling därav, exempelvis liquorläckage, trombos, cytopeni och neuropati.

## PROGRESS

Anger kliniska eller neuroradiologiska tecken på tumörprogress efter eventuell initial reduktion sekundärt till operation eller strålbehandling. Radiologisk undersökning avser här enbart undersökning som utförts i anslutning till eller efter tumörprogress.

## BLANKETTEN INSÄNDES EFTER IFYLLANDE TILL:

Regionalt Onkologiskt Centrum i respektive region.



## BILAGA 7 - PERFORMANCE SCORE

### Performance scores (bedömning av allmäntillståndet)

#### Performance status enligt ECOG/WHO/Zubrod

#### Funktionsnivå/Funktionsstatus

- 0 Asymptomatisk – klarar normal aktivitet utan restriktioner
- 1 Klarar ej fysiskt ansträngande arbete. Helt uppegående
- 2 Klarar egenvård, men ej arbete. Uppegående mer än halva dagen
- 3 Klarar delvis egenvård. Säng- eller rullstolsbunden mer än halva dagen
- 4 Klarar ej egenvård. Helt säng- eller rullstolsbunden
- 5 Död

#### Performance status enligt Karnofsky

Procent	Funktionsstatus
100	Asymptomatisk
90	Klarar normal aktivitet. Milda sjukdomssymtom
80	Klarar med svårighet normal aktivitet. Måttliga symptom
70	Klarar egenvård, men ej normal aktivitet
60	Klarar det mesta av egenvård med viss hjälp
50	Behöver betydande hjälp och omvårdnad
40	Kräver särskild omvårdnad, uttalad funktionsinskränkning
30	Kräver sjukhusvård, men är ej kritiskt sjuk
20	Sjukhusvårdad, kräver aktiv vård/ behandling
10	Moribund
0	Död

WHO	Karnofsky
0	100 90
1	80 70
2	60 50
3	40 30
4	20 10
5	0

#### Referenser:

Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Oken et al. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655

The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Karnofsky and Burchenal, in Evaluation of chemotherapeutic agents, ed MacLeod, Columbia University Press 1949

## BILAGA 8 - REMISSVÄG SECOND OPINION

Stockholm	Neurokirurgiska kliniken/terapiavdelning R3:02 Karolinska universitetssjukhuset, Solna 171 76 Stockholm
Lund	Neuroonkologavdelning Skånes onkologiska klinik eller Neurokirurgiska kliniken Skånes universitetssjukhus 221 85 Lund
Göteborg	Tumöravdelningen Neurologikliniken SU/Sahlgrenska 413 45 Göteborg
Umeå	Cancercentrum CNS Norrlands universitetssjukhus 901 85 Umeå
Linköping	Regional neuroonkologikonferens Onkologiska kliniken Universitetssjukhuset i Linköping 581 85 Linköping
Uppsala	CNS-tumöravdelningen Neurokirurgiska kliniken eller Onkologikliniken Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala

## BILAGA 9 - RESPONSKRITERIER HÖGMALIGNA

### GLIOM

#### Responskriterier för högmaligna gliom

##### RANO-kriterier

Kriterium	CR	PR	SD	PD
T1 Gd uppladdning	Ingen	$\geq 50\%$ minskning	$<50\%$ minskning men $>25\%$ ökning	$\geq 25\%$ ökning*
T2/FLAIR	stabil eller minskning	stabil eller minskning	stabil eller minskning	ökning*
Ny lesion	Ingen	Ingen	Ingen	Ja*
Kortison	Inget	Stabil eller minskning	Stabil eller minskning	#
Kliniskt status	Stabilt eller bättre	Stabilt eller bättre	Stabilt eller bättre	Sämre*
Krav för respons	Alla	Alla	Alla	Något*

\* När något av dessa kriterier uppfylls föreligger progress.

# Ökning av kortisondosen enbart tolkas inte som progress om inte klinisk försämring föreligger.

RANO = Response Assessment in Neuro-Oncology

CR= komplett remission/respons

PR= partiell remission/respons

SD=stabil sjukdom

PD=progressiv sjukdom

Referens:

Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response

Assessment in Neuro-Oncology Working Group. J Clin Oncol 201;28:1963-72