

Symptomer, prognose, behandling og rehabilitering

Artiklen giver en overordnet beskrivelse af hjernetumorer hos voksne og evidensen for rehabilitering.

AF ANDERS HANSEN

FYSIOTERAPI TIL HJERNETUMORER

Patienter med kræft i hjernen er en kompleks og sårbar gruppe, som ofte har en påvirket funktionsevne. Det er samtidig en patientgruppe, som er svær at involvere i forskning.

Fysioterapi og ergoterapi indgår i rehabiliteringen for at optimere funktionsevnen hos patienterne, så de genvinder et selvstændigt og meningsfuldt liv. Begrundelsen for at anvende rehabiliteringsindsatser med fysioterapi og ergoterapi til denne patientgruppe er imidlertid hovedsageligt teoretisk funderet, selvom studier beskriver positive effekter. Blandt terapeuter, der arbejder med patienter med hjernetumorer, er der dog en klar empirisk opfattelse af, at arbejdet med rehabilitering også hjælper denne patientgruppe, men der behøves mere viden om patienternes udbytte. ●

TUMORER I HJERNEN er blandt de mest destruktive kræftsygdomme, som rammer mennesker. De neuroonkologiske diagnoser, der betegner hjernetumorer, er komplekse, hvilket betyder, at rehabilitering kan være særligt udfordrende for denne patientgruppe. Dårlig prognose, betydelige funktionsnedsættelser og bivirkninger fra kræftbehandlingen påvirker patienternes evne til at leve et selvstændigt liv og nedsætter livskvaliteten. Sygdommen påvirker også de nære pårørende, der rammes hårdt, når den syge f.eks. ændrer personlighed til det uigenkendelige. Foruden at håndtere diagnosen, en omfattende behandling og informationen om, at de sandsynligvis vil miste deres kære, skal de pårørende også acceptere ændringer i familierollen, hvor de i sygdomsforløbet ofte bliver den primære plejeperson. I bedste fald står patienterne overfor en kronisk sygdom med funktionelle, kognitive og/eller sociale påvirkninger med opfølgninger hele livet; i værste fald har de en kort forventet levetid og kan være ude af stand til at leve et selvstændigt liv.

Artiklen beskriver gruppen af patienter med gliomer, herunder den onkologiske behandling, prognose og symptomer. Samtidig gives en gennemgang af den tilgængelige litteratur om rehabiliteringsindsatser for patienter med kræft i hjernen.

Gliomer

Tumorer i hjernen navngives efter det væv i hjernen, hvorfra de opstår. Gliomer er en samlet betegnelse for intracerebrale tumorer, der udgår fra gliaceller. Glia er hjernens støttevæv, som danner forbindelse og understøtter ➤



➔ nervecellernes funktion. Denne type tumorer udgør omkring 2 % af alle kræfttilfælde og er blot den 17ende mest udbredte kræftsygdom på verdensplan¹. Det er dog den mest almindelige gruppe af hjernetumorer og udgør nær halvdelen af de omkring 1700 hjernetumorer, der diagnosticeres i Danmark årligt². Samtidig bidrager de uforholdsmæssigt meget til dødelighedsstatistikken indenfor kræftsygdomme.

Gliomer differentieres og navngives efter de gliaceller, man formoder, de udgår fra, f.eks. astrocytter eller oligodendrocytter. Tumorens malignitetsgrad defineres ud fra WHO's klassifikationssystem, som indplacerer dem i fire forskellige grader³.

Grad I-gliomer adskiller sig fra de andre typer og ses primært hos børn. De vil derfor ikke blive omtalt yderligere. Grad II-IV har alle aktiv reproduktion af kræftceller og kan infiltrere nærtliggende rask væv. Grad II-tumorer vokser langsomt, mens grad III er hurtigt voksende. Begge typer vil forventeligt med tiden transformeres til en højere malignitetsgrad. Grad IV-tumorer er kendetegnet ved ekstrem hurtig vækst. I traditionel forståelse vil grad I og II blive betegnet som benigne tumorer, mens grad III og IV betegnes som maligne. Men hvad angår gliomer, er betegnelsen benign dog misvisende, da den primære forskel mellem et godartet og et ondartet gliom omhandler væksthastigheden. Det er derfor mere korrekt at betegne grad II som lavmalign (lav-grads-gliom (LGG)), mens grad III- og IV-tumorer betegnes som højmalignt (høj-grads-gliom (HGG)).

Denne beskrivelse er dog forenklet, idet tumorens molekylærbiologi er blandt de vigtigste prognostiske faktorer. En grad IV-tumor kan have en bedre prognose end en grad III-tumor på grund af særlige mutationer, som gør tumoren modtagelig eller resistent overfor f.eks. kemoterapi. Den seneste WHO-klassifikation definerer således ikke kun tumorerne ud fra den histologiske diagnose (astrocytom, oligodendrogliom) og malignitetsgrad, men beskriver gliomet som en integreret diagnose ud fra histologi og dets molekylærbiologiske sammensætning³.

Malignitetsgraden øges typisk med alderen på personen, den rammer. LGG ses derfor overvejende hos yngre personer, mens

HJERNETUMORER ER SÆRLIGE

Hjernetumorer adskiller sig fra andre tumorer ved særlige forhold:

- **De er beliggende indenfor kraniekassen**, hvilket kan forårsage alvorlige og fatale symptomer som følge af en stigning i det intrakranielle tryk,
- **De kan invadere raskt hjernevæv**, hvilket gør radikal kirurgisk fjernelse umulig,
- **De opstår ofte nær vigtige hjerneområder**, hvilket yderligere forringer muligheden for kirurgisk fjernelse, da det medfører en øget risiko for kompromittering af hjernefunktionen i det pågældende område,
- **De langsomt voksende tumorer** (godartede) kan udvikle sig i en aggressivt voksende retning (ondartet).

WHO'S KLASSIFIKATIONSSYSTEM

Fordelingen af gliomer

Glioblastom Multiforme (WHO-grad IV astrocytom ~56 %)
Astrocytomer (WHO grad I-III ~21 %)
Oligodendrogliomer (WHO grad I-III ~8 %)
Andre (WHO grad I-III ~15 %)

HGG primært rammer den midaldrende/ældre population, hvor metastaser som udgangspunkt ses blandt den ældste population. Tilsammen udgør HGG ca. 85 % af alle diagnosticerede gliomer⁴.

Ætiologi og prognose

Bortset fra en eksponering af ioniseret stråling mod hovedet, er der ikke identificeret validerede årsager til gliomer. Der har igennem de seneste årtier været fremført teorier om, at elektromagnetiske felter fra mobiltelefoner eller højspændingsledninger, hjernerystelser, udsættelse for kemiske forbindelser på arbejdspladsen og sprøjtemidler (pesticider) kunne være årsager til en øget risiko for hjernetumorer. Dog har ingen studier påvist solide sammenhænge⁵.

Patienter med gliomer har, uanset at de har fået en optimal behandling, en dårlig prognose. Prognosen for overlevelsen afhænger ud over tumorens malignitetsgrad og molekylærbiologiske karakteristika af faktorer som alder, performance status, og om der er målbar resttumor efter operationen.

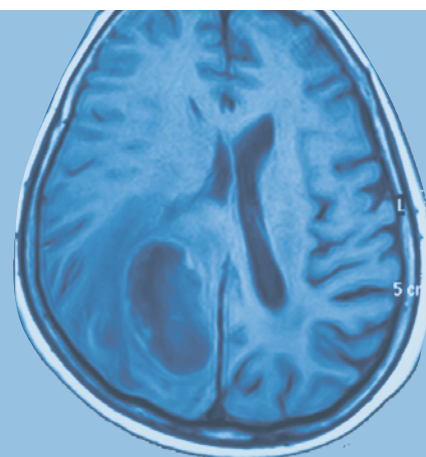
For patienter med grad II-tumorer er der i litteraturen angivet store forskelle på medianoverlevelse, som varierer mellem 5 og

Intra- og extracerebrale tumorer

Intracerebrale tumorer (tumor cerebri) dækker over tumorer, som udgår fra selve hjernevævet, hvorimod extracerebrale tumorer dækker over tumorer, som findes udenfor selve hjernevævet, herunder tumorer, som opstår i meninges eller knogler.

Primær/sekundær tumor

Inddelingen af hjernetumorer sker ud fra tumorens oprindelsessted. En primær intrakraniell tumor er en proces, som udgår fra selve hjernevævet og hjernens kar, meninges, dura eller knogler i det intrakranielle rum, hvad enten de er benigne eller maligne. Sekundære hjernetumorer er metastaser, som er udgået fra en primær tumor andetsteds i kroppen. Der er omkring 10 gange så mange hjerne-metastaser, end der er primære hjernetumorer, men de optræder ofte så sent i patienternes sygdomsforløb, at diagnostik og behandling kun er relevant i udvalgte tilfælde. Metastaser i hjernen spreder sig hyppigst fra lunge-, bryst og modermærkekræft. Specielt for typen Glioblastoma Multiforme (astrocytom WHO-grad IV) bruges definitionen om en primær tumor som beskrevet ovenfor, hvor et



sekundært Glioblastom (GBM) angiver en tumor, som er degenereret fra en tumor af lavere malignitetsgrad (WHO-grad II-III)

Supratentorielle / infratentorielle tumorer

Supratentorielle tumorer refererer til tumorer, som findes i storhjernen. De udgør langt hovedparten af tumorer hos voksne, hvorimod infratentorielle tumorer refererer til tumorer, som udspringer fra lillehjernen eller hjernestammen. En overvejende del af tumorer hos børn vil opstå infratentorielt.

13 år. Det er dog sikkert, at prognosen er bedre for patienter, hvor tumoren udgår fra oligodendrocytter end for patienter, hvor den udgår fra astrocytter. For patienter med grad III-tumorer er prognosen betydeligt dårligere. Medianoverlevelsen ligger mellem 2 og 3,5 år på trods af optimal behandling. Grad IV-tumorer har den ringeste prognose. Selvom overlevelsen er bedret efter indførelsen af det nuværende behandlingsregime, har patienterne stadig en median overlevelse på blot 14 måneder. Ca. 27 % lever efter 2 år, mens blot 3-10 % lever efter 5 år^{4,6-8}.

Med den nye inddeling af tumorerne på baggrund af molekylærbiologi forventes det, at forskningen i de kommende år giver et mere nuanceret billede af prognosen.

Onkologisk behandling

For patienter med gliomer (undtaget grad I) findes der ingen helbredende behandling, og kun patienter med god performance status (WHO præstationsstatus 0-2) behandles med et formål om at forlænge levetiden, mens patienter med dårligere performance status enten modtager symptomlindrende eller ingen behandling.

Behandlingen af patienter med gliomer sammensættes på baggrund af de prognostiske markører og patientens præstationsstatus. Patienter med LGG tilbydes som udgangspunkt en konservativ vent-og-se-tilgang eller kirurgisk behandling. Kemo- eller stråleterapi tilbydes kun i særlige tilfælde, hvor det forventes at have en symptomlindrende effekt, eller til patienter med særlige prognostiske markører. Behandlingen for HGG involverer altid kirurgi med henblik på at fjerne mest mulig tumorevæv uden at kompromittere fysiske eller kognitive funktioner. Fra dybtliggende eller svært tilgængelige tumorer, hvor delvis eller makroradikal fjernelse er umulig, udtages en biopsi med henblik på en histologisk og molekylærbiologisk diagnosticering for at guide den onkologiske behandling. Den postkirurgiske medicinske behandling for grad IV-tumorer (Glioblastoma Multiforme) omfatter stråle- og kemoterapi. Strålingsplanen består af behandlinger i 30 følgende hverdage. Den nuværende standard for kemoterapi gives samtidig med strålebehandling og efterfølges af seks kure i løbet af det følgende år⁹. Alternative strategier kan blive aktuelle afhængigt af tumortype, individuelle molekylærbiologiske markører eller patientens performance status. I tilfælde af ➤➤➤

TABEL 1. PROGNOSTISKE MARKØRER

Faktorer	Gode markører	Dårlige markører
Alder	<40	>70
Karnofsky Performance Status	80-100	<60
Størrelse	<3 cm	>6cm
Lokalisation	Ikke-dominant hemisfære, hjernebark/frontal	Dominant hemisfære, bilateral og dybt beliggende
WHO-grad	I	IV
Type	Oligodendrogliom	Astrocytom
Operation	Ingen resttumor	Biopsi
Komorbiditet /symptomer	Ingen	Mange/svære
Molekylærbiologi, f.eks	MGMT-metyleret	Ikke-MGMT-metyleret

➔ tumorprogression (genvækst) vil egnede patienter blive tilbudt re-operation eller medicinsk eller eksperimental behandling.

Symptomer

Studier på området har få deltagere eller har stor risiko for selektionsbias, da ældre patienter samt patienter med dårligere performance status er mindre tilbøjelige til at deltage. Det er derfor svært at give et pålideligt billede af hyppigheden og alvoren af de symptomer, patienter med gliomer oplever. Men generelt giver hjernetumorer symptomer, der falder indenfor tre kategorier:

1. Generelle symptomer forårsaget af et øget intrakranielt tryk (hovedpine, kvalme og opkast),
2. specifikke symptomer, som er relateret til tumorens placering i hjernen (afasi, manglende evne til at omsætte sensorisk input, parese, ændring af personlighed mv.) og
3. irritation af hjernevævet (epilepsi).

Ved sygdomsdebut er de mest almindelige symptomer morgenhovedpine, kvalme, opkast, førstegangskrampeanfald og i mere avancerede tilfælde ændret mental status, adfærds- og gang- eller balancebesvær⁴. Selvom disse symptomer hyppigt ses hos patienter med gliomer, er det samtidig symptomer, der er almindelige ved andre tilstande. Derfor bør det udelukkende være symptomer som førstegangskrampeanfald i voksenalderen og markant personlighedsændring, der giver anledning til at overveje, om det drejer sig om en hjernetumor. Nogle specifikke neurologiske deficits vil være relateret til tumorens placering i hjernen. Tabel 2 giver et overblik over hyppige, specifikke symptomer, som kan opstå på grund af tumorens placering i hjernen.

Rehabiliteringsstudier, som har evalueret omfanget af symptomer og neurologiske svækkelser hos patienter med hjernetumorer, herunder gliomer, konkluderer, at patienterne har mange

problemstillinger. Et studie fandt, at 75 % havde tre eller flere samtidige neurologiske deficit, mens 40 % oplevede 5 eller flere. Kognitiv påvirkning var det hyppigste symptom og påvirkede 80 %, mens 78 % oplevede svaghed¹⁰. Et større studie fandt, at de hyppigste svækkelser var hemiparese (62 %) og gangbesvær (57 %) ¹¹, mens en undersøgelse, der vurderede den kognitive funktion hos patienter med Glioblastoma Multiforme (WHO-grad IV) kort efter operation fandt, at 60 % havde hukommelsestab, og 53 % havde problemer med at udføre eksekutive funktioner¹². Selvom studierne er svære at sammenligne på grund af forskelle i inklusionskriterier og måleinstrumenter, understreger de, at patienterne har mange forskellige symptomer og svækkelser på samme tid, som kan føre til funktionsnedsættelser og restriktioner i hverdagslivet. Men ikke kun selve sygdommen giver symptomer. Også den medicinske behandling kan medføre bivirkninger. Uden at gennemgå en fuld liste af de medicinske bivirkninger, vil bivirkninger af interesse i en rehabiliteringskontekst blive nævnt.

Bivirkninger ved strålebehandling

BIVIRKNINGER VED KIRURGISK BEHANDLING

Foruden de risici, der er ved enhver operation, er risikoen for postoperative tromboemboliske komplikationer særlig stor blandt HGG. I en oversigtsartikel angav man risikoen for dyb venetrombose til at være op til 60 % større i op til seks uger efter operationen¹³.

BIVIRKNINGER VED ONKOLOGISK BEHANDLING

De almindeligste kortsigtede bivirkninger til strålebehandlingen er påvirket korttidshukommelse og koncentrationsbesvær. Nogle patienter oplever tryksymptomer (hovedpine, kvalme) fra dannelse af ødemer eller hævelse i hjernevæv, mens langtidsoverlevende kan opleve demenslignende symptomer.

TABEL 2. NEUROLOGISKE UDFALD

Neurologiske udfald, som kan opstå på baggrund af tumorens topografiske placering i hjernen. Nogle symptomer kan forekomme ved tumorer med en anden placering end den, der er beskrevet i tabellen.

Placering/deficit	Motoriske	Sensoriske/perceptuelle	Kognitive/affektive
Frontal	Parese Spasticitet Inkontinens		Nedsat mentale funktioner herunder: <ul style="list-style-type: none"> • Ændret personlighed • Nedsat situationsfornemmelse / uanstændig opførsel • Humørsvingninger • Mangler empati • Initiativ- og motivationssvækkelse • Koncentrationsbesvær • Nedsat evne til at udtrykke sig
Temporal	Epilepsi	Nedsat evne til at genkende genstande, kropsdele, farver og ansigter. Nedsat evne til at behandle sensoriske input fra musik og dufte. Nedsat arbejdshukommelse og evne til at indlære nye ting.	Sproglige vanskeligheder
Parietal	Kropsneglekt Hemianopsi	Nedsat evne til at behandle komplekse sensoriske input Desorientering	Koncentrationsbesvær Tab af sproglig forståelse
Occipital		Farveblindhed Synsfeltsudfald eller blindhed	
Cerebellum	Nedsat finmotorik Ataksi Vertigo		

Træthed er det mest udbredte symptom, som opleves af op mod otte ud af 10 patienter¹⁴. Trætheden tiltager typisk halvvejs gennem strålebehandlingen og har store konsekvenser, idet den ofte leder til social isolation. Der findes ingen medicinsk behandling mod denne træthed, og symptomet bedres ikke med søvn¹⁵. Fysioterapeutiske og ergoterapeutiske interventioner omkring energiforvaltning, planlægning og prioritering af hverdagsopgaver samt fysisk aktivitet anses derfor som vigtige i håndteringen af træthed. Som et resultat af de ovenstående faktorer, lever patienterne ofte et inaktivt liv under stråleperioden. Det viser sig ved, at patientgruppen har en betydelig nedsat kondition. Et studie målte konditallet hos 35 patienter med et højt funktionsniveau til at være på 13 ml O₂/min/kg. Det svarer til blot 41 % af, hvad man kan forvente hos alders- og kønsmatched raske, som i forvejen har et lavt aktivitetsniveau¹⁶. Dette resultat er for nylig bekræftet i et dansk studie af patientgruppen¹⁷. Skønt den kliniske implikation af et lavt kondital hos patienter med gliomer er ukendt, kan det være vigtigt, da et studie har vist, at patienter med gliomer, der har haft tumorprogression, lever længere, hvis de har et højt fysisk aktivitetsniveau¹⁸. Det er derfor essentielt for patienterne, at terapeuter altid overvejer

konditionstræning som en del af deres indsats. Samtidig opfordres fysioterapeuter til altid at være særligt opmærksomme på symptomer for venetromboser, da kombinationen af immobilitet og prednisolon giver en høj risiko for netop dybe venetromboser.

BIVIRKNINGER VED SYMPTOMLINDRENDE MEDICIN

Patienterne modtager ofte en intensiv steroidbehandling efter kirurgi med henblik på at nedsætte hjerneødem. Dette vil for en del patienters vedkommende fortsætte i strålebehandlingsperioden. Effekten af behandlingen er ofte stor. Det er ikke ualmindeligt, at en klinisk paralys vil ændre sig til let parese indenfor 24 timer. Dog vil langvarigt forbrug have stor påvirkning på hjerte-lungemuskel-samspillet og medvirke til patienternes nedsatte kondition og muskelatrofi (specielt proksimalt på ekstremiteterne)¹⁹. Andre hyppige symptomer er opstemthed og søvnbesvær, som kan udvikle sig til psykoser eller depression.

Gliomrelateret epilepsi er et indgribende symptom, som påvirker omkring halvdelen af patienterne i løbet af sygdomsperioden. Det forekommer hyppigst blandt LGG, men påvirker også 30-50 % af HGG. I særlig grad påvirker det patienter, hvor tumoren irriterer ➤



➤ hjernebarken. En stor del af patienterne indtager derfor anti-epileptisk medicin, hvor bivirkninger relevante for rehabiliteringen er svimmelhed, kvalme og kognitiv svækkelse²⁰. Disse faktorer er alle med til at påvirke patientens livskvalitet.

Livskvalitet

Et særligt kendetegn ved patientgruppen er en lav selv vurderet livskvalitet, ikke kun sammenlignet med raske voksne²¹, men også med voksne med andre kræftdiagnoser²². Mange faktorer medvirker til dette, herunder tumorens placering, specifikke neurologiske symptomer, bivirkninger til den medicinske behandling og patienternes evne til at håndtere sygdommen. Teoretisk set kan fysioterapeutiske- og ergoterapeutiske rehabiliteringsindsatser påvirke nogle af disse faktorer og derfor potentielt påvirke patienternes livskvalitet positivt.

Rehabilitering

Behovet for rehabilitering er kompleks og foranderlig gennem sygdomsforløbet, og for HGG er der ingen klar grænse mellem rehabilitering og palliation. Rehabiliteringsindsatserne vil derfor ofte være de samme som ved palliation, hvor målet er at lindre symptomer og bedre livskvaliteten. Målet vil dog typisk ændre sig i de forskellige sygdomsstadier. I den tidlige sygdomsfase er interventionerne oftest rettet mod at opnå funktionelle forbedringer herunder mobilitet og hverdagsaktiviteter, mens de i det sidste stadie af sygdommen fokuserer mere på lindring og forebyggelse af komplikationer.

Historisk set har patienter med kræft i CNS (herunder hjernetumorer) den kræftdiagnose, hvor den største procentdel har behov for rehabilitering (80%)²³. Dette står i kontrast til, at det globalt kun er en mindre del af patienterne, der bliver vurderet eller henvist til rehabilitering^{11,24,25}. I 2016 fik under halvdelen af patienterne på OUH, som blev opereret for et gliom, vurderet deres behov for rehabilitering²⁶. Årsagen for det generelle lave antal henvisninger er multifaktoriel, og studier har argumenteret med, at det kan skyldes en kort indlæggelsestid på de neurokirurgiske afdelinger, og at læger, der behandler patienterne, ikke kender de tilgængelige rehabiliteringstilbud eller har en manglende tro på det reelle potentiale^{27,28}. Den manglende rehabilitering kan måske også skyldes, at rehabilitering generelt ikke er nævnt i kliniske guidelines, eller at de få retningslinjer, som anbefaler det, er uden et evidensgrundlag^{29,30}.

The European Association of Neuro-Oncology udgav i 2017 en omfattende oversigtsartikel med formålet at etablere evidensbaserede kliniske retningslinjer for behandling, rehabilitering og pallierende indsatser til patienter med hjernetumorer. Studiet konkluderede, at der er svag evidens for, at patienter med hjernetumorer muligvis har gavn af tidlig rehabilitering efter operation og rehabilitering efter den medicinske behandling. Samtidig konkluderede studiet, at der ikke er evidens for, at ikke-farmakologiske interventioner virker mod træthed hos patienter med gliomer¹⁵. Det er interessant, da træningsinterventioner kan reducere samme form for træthed blandt andre kræftpopulationer³¹. Man kan overveje, om konklusionen skyldes, at rehabilitering (foruden kognitive rehabiliteringsindsatser) endnu ikke er undersøgt i stærke metodiske studier. Et Cochrane review i 2013 konkluderede, at der ikke fandtes undersøgelser af metodisk stærk kvalitet, som har undersøgt effekten af tværfaglig rehabilitering hos patienter med primære hjernetumorer³², og siden er der kun kommet få effektstudier til.

Patienter med gliomer er en gruppe, der oftest ekskluderes i rehabiliterings- og træningsstudier af patienter med kræftdiagnoser. Patientgruppen er derfor underrepræsenteret i forskningssammenhænge, og de eksisterende studier er generelt kendetegnet ved få deltagere eller manglende detaljer vedrørende operation og tumorkarakteristika, herunder størrelse og placering samt informationer om neurologiske deficits eller medicinsk behandling. Med ovenstående in mente kan en syntese af de eksisterende studier dog konkludere, at der er positive effekter ved rehabilitering^{24,33-41}. Mest overbevisende er det, at patienter, der modtager rehabilitering under indlæggelse, opnår funktionelle og kognitive gevinster, som er sammenlignelige med de, der ses hos patienter med apopleksi eller traumatiske hjerneskrader^{25,42}. I 2014 kom et klinisk kontrolleret studie, som fandt, at langtidsoverlevende, selv år efter diagnosen, kan forbedre funktioner (sfinkterkontrol, kognition og kommunikation) ved at modtage tværfaglige rehabiliteringsindsatser³⁴. Det giver et teoretisk argument for, at ambulante rehabilitering også kan forbedre patienternes funktionsniveau i den tidlige sygdomsfase. Enkelte observationelle studier har endda beskrevet en forbedret overlevelse hos HGG, som modtager rehabilitering under indlæggelse^{24,43}. ○

☐ Referencelisten er publiceret sammen med den elektroniske version af artiklen på fysio.dk/hjernetumor-statusartikel