

GÖTEBORGS UNIVERSITET  
PSYKOLOGISKA INSTITUTIONEN

**Vad påverkar hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med  
låggradiga gliom, före och efter kirurgi?**

Sigrid Malmqvist

Examensarbete 30 poäng  
Psykologprogrammet  
PM2542  
Vårterminen 2022

Handledare: Isabelle Rydén  
Per Hellström

# Vad påverkar hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med låggradiga gliom, före och efter kirurgi?

Sigrid Malmqvist

*Sammanfattning.* Låggradiga gliom (LGG) är primära hjärntumörer som drabbar ungefär 100 personer i Sverige varje år, där de som insjuknar vanligen är relativt unga. Till följd av ändrade behandlingsstrategier har överlevnadslängden ökat avsevärt, vilket inneburit att bibehållande av livskvalitet hamnat mer i fokus. Föreliggande studie syftade till att undersöka hur hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) kan prediceras hos patienter med LGG. Deltagare var patienter som inkluderats i ett befintligt forskningsprojekt vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Två överlappande studiegrupper, en preoperativ (n=70) och en postoperativ (n=56) togs fram. Demografiska variabler, tumör- och behandlingsspecifika faktorer samt kognitiva och psykologiska faktorer undersöktes i relation till HRQoL i två hierarkiska regressionsanalyser. Resultaten visade att ångestnivå predicerade HRQoL både pre- och postoperativt. Kognitiv påverkan predicerade HRQoL postoperativt. Ångestnivå var den starkaste prediktorn, varför denna studerades närmare. Studien visade att kognitiva och psykologiska faktorer spelade större roll för HRQoL hos patienter med LGG än faktorer kopplade till tumör och behandling. Sammantaget belyser studien vikten av att uppmärksamma psykisk hälsa och kognition vid behandling av LGG. Resultaten kan bidra till ökad kunskap samt förbättrad patientinformation och omhändertagande. Det är önskvärt med studier på större patientmaterial och att fler faktorer i relation till HRQoL undersöks.

I Sverige insjuknar årligen drygt 1300 personer i primära hjärntumörer, vilket utgör ungefär 2 % av alla cancerdiagnoser (Socialstyrelsen, 2018). Denna tumörsjukdom kan vidare delas in i ett antal undergrupper, varav en utgörs av låggradiga gliom (LGG). I Sverige drabbas ungefär 100 personer av LGG varje år (Rydén, 2021). Vanligen drabbas relativt unga personer, där genomsnittsåldern för insjuknande är 35–40 år (Rydén et al., 2020; Smits & Jakola, 2019). På senare år har överlevnadslängden vid LGG ökat markant, varför bibehållande av funktion och livskvalitet är av allra största vikt för denna patientgrupp (Coomans et al., 2022).

Sedan 2017 pågår forskningsprojektet *Behandling av långsamtväxande hjärntumörer i Västra Götalandsregionen: dåtid, nutid och framtid* inom Neurosjukvården vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Detta syftar till att undersöka hur patienter som drabbats av LGG påverkas på olika sätt, både vid insjuknande och över tid. Målet för forskningsprojektet är bland annat att få ökad kunskap kring hur mående och funktion hos dessa patienter förändras över tid, både genom neuropsykologisk testning och genom administrering av olika självskattningsformulär. Detta för att på sikt öka kunskapen och förbättra insatserna för denna patientgrupp.

## Låggradiga gliom (LGG)

LGG växer långsamt och karaktäriseras av att de över tid malignifieras (Jakola et al., 2017). Ett vanligt första symtom är epileptiska anfall, vilket drabbar ungefär 80 % (Forst, et al., 2014). LGG kännetecknas av en diffus avgränsning till övrig vävnad, varför diagnosen vanligtvis ställs efter en kombination av undersökningar, såsom magnetkameraundersökning,

vävnadsprover och undersökning av molekyllära markörer (Forst et al., 2014). Tidigare har LGG-tumörerna endast bedömts på basis av vävnadsprovsobservationer, vilket inneburit en osäkerhet i bedömningarna (Brat et al., 2015; Sanai et al., 2011). Enligt WHO:s tidigare klassificering graderades gliom endast utifrån en skala avseende malignitet (Brat et al., 2015). Skalan består av fyra steg, där grad 1 motsvarar godartade tumörer, medan grad 2–4 motsvarar maligna tumörer (Brat et al., 2015). På senare år har denna klassifikation inkluderat allt fler andra faktorer (Brat et al., 2015). I den senaste WHO-klassifikationen har specifika skillnader på molekyllär nivå fått allt större utrymme (Louis et al., 2021), då dessa har visat sig ge bättre träffsäkerhet avseende behandling och prognos (Louis et al., 2021).

I och med att kunskapen kring molekyllära subgrupper har ökat har betydelsen av tumörens grad minskat, sett ur ett prognostiskt perspektiv (Brat et al., 2015). En molekyllär markör som idag har visat sig ha stor betydelse är förekomst av IDH-mutation (Louis et al., 2021). Tumörer som inte uppvisar denna mutation benämns vanligen IDH-vildtyp och klassas sedan 2021 som höggradiga gliom, eftersom dessa innebär en sämre prognos (Louis et al., 2021). Det har visat sig att prognosen för överlevnad inte skiljer sig åt vid IDH-muterade tumörer grad 2 och 3 (Aoki et al., 2017). Vid en del tumörer med IDH-mutation föreligger även 1p19q-kodeletion, vilket innebär ytterligare prognostisk gynnsamhet (Brat et al., 2015; Louis et al., 2021). Förekomst av 1p19q-kodeletion innebär numera att tumören klassificeras som ett oligodendrogliom, vilket tidigare avgjorts utifrån vilken celltyp (astrocyter eller oligodendrocyter) tumören liknat under mikroskop (Louis et al., 2021). Således har diagnostiken ändrats avsevärt på senare år, vilket gjort att LGG numera även kan innefatta tumörer av högre malignitetsgrad i de fall IDH-mutation föreligger (Louis et al., 2021).

## **LGG, behandling och livskvalitet**

Det finns i dagsläget ingen behandling som helt kan bota LGG, men överlevnadslängden går att påverka genom behandling (Drewes et al., 2018). Tidigare behandlades LGG konservativt vilket innebar att tumörutvecklingen följdes över tid för att eventuellt behandlas vid synbar tillväxt (Jakola et al., 2017). Under de senaste åren har en mer aggressiv, omfattande behandlingsstrategi anammats, då tidig kirurgisk resektion har visat sig leda till betydligt längre överlevnad för denna patientgrupp (Jakola et al., 2017; Forst et al., 2014; Przybylowski et al., 2021). En hög andel av patienterna överlever idag mer än 15 år (Duffau, 2021). Denna prognos varierar dock utifrån den specifika tumörens subtyp, såsom ovan nämnda mutationer (Jakola et al., 2017). Idag används de mer konservativa behandlingsstrategierna endast då tumören inte kan avlägsnas på ett säkert sätt (Forst et al., 2014). Tumörernas storlek kan variera kraftigt vid upptäckt, beroende på lokalisering och symtom. I en studie där tumörrelaterade prognostiska faktorer hos LGG-patienter studerades sågs ett samband mellan stor preoperativ tumörvolym och kortare överlevnadslängd (Carstam et al., 2022).

I och med den ökade överlevnadslängden är det av stor vikt att patienter med LGG får bibehålla en god livskvalitet (Coomans et al., 2022). Trots detta har få studier fokuserat på livskvalitet i relation till behandling, än färre i relation till påverkan ur ett längre tidsperspektiv (Wettervik et al., 2022). När livskvalitet studeras i relation till sjukdom är det vanligt att tala om så kallad hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). Denna inkluderar olika aspekter av livskvalitet, både vad gäller psykiskt och fysiskt fungerande (Aaronson et al., 2011). HRQoL mäts utifrån patientens subjektiva skattningar (Klein, 2010). Detta ger information som kan ligga till grund för bedömning av symtom och funktionspåverkan (Jakola et al., 2014). HRQoL kan studeras generellt eller i relation till specifika sjukdomar och tillstånd, såsom olika former av cancer (Boele et al., 2014). Måttet kan även användas för att studera effekter av olika behandlingsinsatser (Klein, 2010).

Precis som vid andra kirurgiska ingrepp medför resektioner av LGG en risk för funktionsbortfall (Wettersvik et al., 2022). Det är viktigt att fördelarna med den aggressiva behandlingsstrategin alltid vägs mot dess risker, att man strävar efter så kallad onko-funktionell balans (Duffau & Mandonnet, 2013). Med detta menas att möjligheten att förlänga överlevnaden med hjälp av största möjliga resektion alltid måste ställas i relation till resektionens effekter på patientens välbefinnande (Duffau & Mandonnet, 2013). LGG och behandling i relation till HRQoL är ett viktigt område att studera, bland annat för att kunna förbättra patientinformationen både ur ett kort- och långsiktigt perspektiv (Drewes et al., 2018).

Till skillnad från tidigare talas det idag om styrning av funktioner utifrån nätverk av områden i hjärnan, snarare än att specifika funktioner skulle vara kopplade till specifika områden (Duffau, 2014). Flera områden i hjärnan kan alltså vara involverade i samma funktioner, vilket förklarar förmågan till plasticitet och kompensation vid skador och sjukdomar (Klein, 2010). Tack vare hjärnans plasticitet är det möjligt att utföra kirurgiska resektioner även i sådana områden där sådana ingrepp tidigare ansågs omöjliga (Lemaitre et al., 2021). Hjärnans förmåga till plasticitet är större vid långsamt progredierande skador, såsom LGG, jämfört med akuta skador (Lemaitre et al., 2021).

## **Faktorer kopplade till LGG och HRQoL**

Som nämndes ovan är det av stor vikt att patienter med LGG får bibehålla en tillfredsställande HRQoL (Coomans et al., 2022). Vissa faktorer tycks påverka nivån för detta utfall mer än andra. Dessa kan delas in i tumörspecifika faktorer, behandlingsspecifika faktorer, samt kognitiva och psykologiska faktorer.

### ***Tumörspecifika faktorer***

Utöver att förekomst av IDH-mutation har kopplats till bättre överlevnadsprognos, har den visat sig vara relaterad till högre nivå av HRQoL (Weyer-Jamora et al., 2021). Skillnaderna är inte lika tydliga initialt som över tid (Drewes et al., 2018). I en prospektiv studie sågs skillnader i HRQoL hos patienter med IDH-muterade gliom jämfört med patienter med IDH-vildtyp först vid mätningar som gjordes sex månader efter behandlingsstart (Drewes et al., 2018). Även stor tumörvolym har visat sig vara relaterad till sämre överlevnadsprognos och till lägre självskattad HRQoL jämfört med patienter med mindre tumörer (Salo et al., 2002). I studien av Salo et al. (2002) inkluderades dock patienter med hjärntumörer generellt, inte LGG specifikt.

I och med nätverksperspektivet anses idag inte tumörlateralisering ha lika stor betydelse för påverkan av funktioner och allvarlighetsgrad som tidigare (Aaronson et al., 2011). Skillnader i HRQoL hos patienter med LGG lokaliserade i vänster jämfört med höger hemisfär har inte kunnat påvisas (Drewes et al., 2016; Aaronson et al., 2011).

### ***Behandlingsspecifika faktorer***

Trots att resektion idag är den behandlingsmetod som föredras finns inte alltid förutsättningar för detta, varför en del tumörer endast biopseras (Forst et al., 2014). I en nyligen publicerad svensk studie såg man att LGG-patienter som opererats uppvisade signifikant lägre nivå inom ett flertal domäner av HRQoL fyra månader postoperativt jämfört med patienter preoperativt (Wettersvik et al., 2022). Denna studie inkluderade dock endast deltagare som genomgått resektivt ingrepp (Wettersvik et al., 2022). I en annan studie där man jämfört patienter med LGG som biopsersats respektive genomgått resektivt ingrepp sågs inga skillnader avseende HRQoL, varken kort- eller långsiktigt (Jakola et al., 2022). Inte heller i de fall då resektionens omfattning har studerats har kopplingar till skillnader i HRQoL kunnat göras

(Aaronson et al., 2011). I en annan studie visade sig dock resektion predicera snabbare återgång i arbete jämfört med endast biopsi, vilket indirekt kan indikera högre nivå av HRQoL (Rydén et al., 2020).

Strålbehandling och kemoterapi, som kan ingå i behandlingsupplägget vid LGG, har i tidigare studier visats kunna bidra till både ökade kognitiva nedsättningar och sänkt HRQoL (Weyer-Jamora et al., 2021; Wujanto et al., 2020). Negativ påverkan av strålbehandling kan uppkomma både i direkt anslutning till behandlingen och senare (Wujanto et al., 2020). Olika studier har dock visat på varierande resultat varför det är svårt att veta i vilken utsträckning strålbehandling påverkar patientens HRQoL (Drewes et al., 2016).

### ***Kognitiva och psykologiska faktorer***

En faktor som visat sig vara av betydelse för HRQoL är kognitiv påverkan, där patienter med objektivt bedömda kognitiva nedsättningar uppvisat en lägre nivå av HRQoL (Aaronson et al., 2011). Kognitiva nedsättningar är vanligt förekommande hos patienter med LGG (Aaronson et al., 2011; Weyer-Jamora et al., 2021; Klein, 2010). Hur dessa visar sig är individuellt och beror bland annat på tumörspecifika faktorer, så som lokalisation och engagerade nätverk (Weyer-Jamora et al., 2021). Som beskrevs ovan kan detta också relateras till behandlingsfaktorer. Nedsättningar kan ses inom samtliga kognitiva domäner (Weyer-Jamora et al., 2021; Boele et al., 2014), där de vanligast drabbade funktionsområdena är processhastighet, uppmärksamhet, koncentration, arbetsminne och exekutiva funktioner (Weyer-Jamora et al., 2021). Det är också vanligt att flera funktioner är drabbade (Klein, 2010). Både objektivt och subjektivt bedömda nedsättningar är negativt kopplade till HRQoL (Weyer-Jamora et al., 2021), även då nedsättningarna är milda (Boele et al., 2014). De kognitiva nedsättningarna kvarstår ofta över tid, vilket en kohortstudie som följt upp patienter sex år efter att de mottagit sin LGG-diagnos kunde påvisa (Boele et al., 2014).

Ångest- och depressionssymtom förekommer inte sällan hos patienter med LGG (Duffau, 2021). Detta kan bland annat kopplas till reaktionen på att motta en cancerdiagnos (Smits & Jakola, 2019). Apotekens dispenserering av specifika läkemedel kan indikera förekomst av ångest och depression i denna patientgrupp (Rydén et al., 2021). Antidepressiva och sedativa läkemedel dispenserar i högre utsträckning till patienter med LGG jämfört med friska personer (2 respektive 3 gånger mer), där ökningen har visat sig ske efter påbörjad tumörbehandling (Rydén et al., 2021). Ångest och depression påverkar patientens dagliga liv (Boele et al., 2014) och det är motiverat att detta uppmärksammas mer hos patienter med LGG (Rydén et al., 2021). I en nyligen publicerad studie såg man att ungefär hälften av LGG-patienterna uppvisade symtom på ångest preoperativt och att ungefär en femtedel uppvisade depressiva symtom (Buarv et al., 2021).

Mental uttrötthet, även kallat fatigue, är också en faktor som kopplats till lägre nivå av HRQoL (Klein, 2010). Fatigue är vanligt förekommande vid LGG, både pre- och postoperativt, och det är svårt att avgöra vad som beror på sjukdomen och vad som beror på behandlingen (van Coevorden-van Loon et al., 2017). I samma studie som undersökte förekomst av ångest- och depression såg man även att ungefär hälften av patienterna också uppvisade en hög nivå av fatigue preoperativt (Buarv et al., 2021). Detta kunde också relateras till en lägre nivå av HRQoL (Buarv et al., 2021).

Som inledningsvis nämnts drabbas majoriteten av patienter med LGG av epileptiska anfall. Förekomst av epilepsi har visat sig relaterad till sänkt HRQoL (Aaronson et al., 2011). Majoriteten av patienter med LGG medicinerar med antiepileptiska läkemedel (Rydén et al., 2021). Samtidigt som medicineringen kan minska mängden anfall finns risk för biverkningar i form av kognitiva nedsättningar (Weyer-Jamora et al., 2021) och depression (Mula & Sander, 2007), som riskerar påverka HRQoL negativt.

## Syfte och hypoteser

Sammantaget har förändrade behandlingsstrategier lett till att överlevnadslängden för patienter med LGG har ökat markant de senaste åren. Det är därför angeläget att studera hur HRQoL ser ut för denna patientgrupp. Mer kunskap behövs också kring vad som påverkar HRQoL, både relaterat till tiden för insjuknande och efter det att behandlingen inletts. Detta bland annat för att kunna förbättra patientinformation och omhändertagande.

Flera faktorer har betydelse för relationen mellan LGG och HRQoL. Denna studie syftade till att undersöka hur HRQoL hos patienter med LGG kan prediceras, både pre- och postoperativt. Följande hypoteser formulerades:

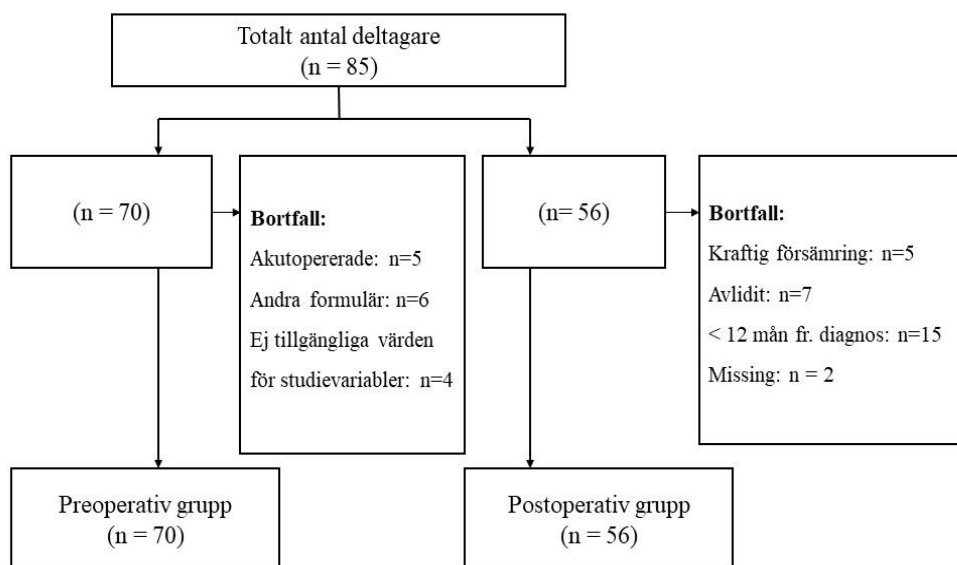
- 1) *Preoperativ HRQoL hos patienter med LGG kan prediceras av tumörspecifika faktorer samt av kognitiva och psykologiska faktorer.*
- 2) *Postoperativ HRQoL hos patienter med LGG kan prediceras av tumör- och behandlingsspecifika faktorer, samt av kognitiva och psykologiska faktorer.*

## Metod

### Deltagare

Samtliga deltagare var patienter som tidigare rekryterats till det större forskningsprojektet inom Neurosjukvården vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Patienter inom upptagningsområdet som insjuknat med misstänkt LGG under perioden januari 2017 – november 2021 inkluderades. Patienterna undersöktes neuropsykologiskt (testning och administrering av självskattningsformulär) inför operation, samt tre och 12 månader postoperativt. Data insamlades även rörande demografi och tumörspecifika faktorer. Till den aktuella studien har insamlade data från undersökningar som gjorts preoperativt samt 12-månader postoperativt använts.

En uppdelning i två överlappande grupper, en preoperativ och en postoperativ, gjordes inför fortsatta analyser. Ett inklusionskriterium var att deltagardata för aktuella studievariabler fanns att tillgå. Grupperna bestod delvis av samma individer ( $n = 46$ ). De skiljde sig dock något åt avseende deltagarantal då alla deltagare ej genomgått både pre- och postoperativa utredningar. Bortfall redovisas närmare i Figur 1.



Figur 1.

Utformning av två deltagargrupper utifrån inklusionskriterier och andra presenterade orsaker.

I den aktuella studien inkluderades patienter med histopatologiskt verifierat gliom grad 2 eller 3, både IDH-muterade och IDH-vildtyp, enligt tidigare WHO-klassifikation. Detta på grund av att klassificering utifrån IDH-mutation tillkommit efter studiestart. Det prognostiska värdet av IDH-mutation ämnades istället undersökas i relation till självskattad HRQoL. Förekomst av IDH-mutation samt andra demografiska och kliniska bakgrundsvariabler redovisas i tabell 1 nedan.

Tabell 1.

Bakgrundsvariabler för grupperna preoperativt samt 12-månader postoperativt.

Variabler	Preoperativt (n=70)	Postoperativt (n=56)
Ålder, <i>M (SD)</i>	47.59 (14.35)	44.29 (13.14)
Kön – kvinnor, <i>antal (%)</i>	31 (44.3)	25 (44.6)
Utbildningslängd år, <i>M (SD)</i>	13.16 (3.16)	13.97 (2.92)
Grad 2, <i>antal (%)</i>	43 (61.4)	36 (64.3)
Förekomst IDH-mut, <i>antal (%)</i>	52 (74.3)	45 (80.4)
Förekomst strålbeh., <i>antal (%)</i>	-	41 (73.2)
Genomförd resektion, <i>antal (%)</i>	-	53 (94.6)
PreopTumörvolym - ml, <i>M (SD)</i>	54.38 (43.8)	59.64 (52.84)

## Material och procedur

Studien utgick från data som samlats in genom administrering av självskattningsformulären The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items (EORTC QLQ-C30) version 3 och Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Dessa utgör två av sex självskattningsformulär som administreras vid samtliga tre undersökningstillfällen.

EORTC QLQ-C30 är ett formulär som syftar till att mäta upplevd HRQoL hos patienter med olika cancerdiagnoser (Fayers et al., 2001). Formuläret består av olika domäner som avser mäta upplevd grad av psykologiskt och fysiskt fungerande. Domänerna är indelade i underfrågor som räknas samman till ett skalpoäng 0–100 för varje enskild domän. Beräkningar för sammanlagda skalpoäng gjordes utifrån beskrivningar i manualen (Fayers et al., 2001). I denna studie användes domänen som är avsedd att mäta global HRQoL. Denna består av två bredare frågor kopplade till hälsa och livskvalitet; ”Hur skulle du vilja beskriva din hälsa totalt sett under den vecka som gått?” och ”Hur skulle du vilja beskriva din totala livskvalitet under den vecka som gått?”. Svartalternativen utgörs av värden, 1–7, där 1 = mycket dålig och 7 = utmärkt. Högre sammanräknad skalpoäng motsvarar högre nivå av global HRQoL. Saknade värden hanterades i enlighet med beskrivningar i manualen (Fayers et al., 2001).

HADS syftar till att mäta grad av ångest- och depressionssymtom hos patienter inom somatisk vård och är indelad i delskalorna ångest respektive depression (Snaith, 2003). Delskalorna består av sju påståenden vardera, samtliga med fyra svartalternativ 0–3. Maximal poäng för var skala är 21, där 8–10 poäng utgör gränsvärden/förhöjd nivå och över 10 poäng indikerar patologisk grad av ångest/depression (Snaith & Zigmond, 1983). I studien användes delskalan för ångest, där exempel på påstående från denna är ”Jag känner mig spänd eller nervös” och ”Jag känner mig rastlös” (Snaith & Zigmond, 1983).

Förutom data från självskattningsformulär användes även annan redan insamlad information om deltagarnas tumör- och behandlingsspecifika egenskaper. Data gällande bakgrundsvariabler, tumörrelaterade variabler och given behandling hämtades från den befintliga databasen. Kodning av kognitiv påverkan gjordes utifrån neuropsykologiska resultatsammanställningar. Patienter utan förekomst av kognitiv nedsättning, alternativt förekomst av lindrig nedsättning inom enstaka domän klassificerades som ”ingen/lindrig”. Patienter med uttalade nedsättningar eller nedsättningar inom flera kognitiva domäner klassificerades som ”betydande”.

## Dataanalys

Tre kategorier av möjliga faktorer identifierades initialt: Tumörspecifika, behandlingsspecifika samt kognitiva/psykologiska. I de tumörspecifika faktorerna ingick förekomst/avsaknad av IDH-mutation och tumörvolym. I de behandlingsspecifika ingick behandlingstyp (resektion/biopsi), förekomst av strålbehandling samt förekomst av kemoterapi. I de kognitiva/psykologiska ingick kognitiv påverkan, ångest- och depressionsnivå, fatigue samt epilepsi.

För att minska risken för typ-II fel var det med tanke på stickprovets storlek motiverat att begränsa antalet prediktorer i analyserna (Borg & Westerlund, 2012). Behandlingstyp (resektion/biopsi) exkluderades, då andelen deltagare som endast biopserats var för liten för att motivera vidare analyser (tabell 1). Även kemoterapi exkluderades från vidare analyser då detta var en komplex faktor att undersöka då det finns en stor variation rörande hur denna behandling genomförs, bland annat avseende typ av cytostatika, antal behandlingstillfällen och tidpunkt



för behandlingsstart i relation till operation. Data rörande epilepsiförekomst fanns inte tillgänglig för deltagarna, varför även denna faktor exkluderades.

För att minska risken för multikollinearitet studerades de kognitiva/psykologiska faktorerna med hjälp av en korrelationsmatris (Borg & Westerlund, 2012). I denna sågs att HADS-ångest och HADS-depression var starkt korrelerade ( $r=.76$  för postoperativa skattningarna). Även fatigue (utifrån domän i EORTC QLQ-C30) och HADS-ångest var starkt korrelerade ( $r=.68$  för postoperativa skattningarna). HADS-depression och fatigue valdes bort för vidare analyser till fördel för HADS-ångest, då den senare bedömdes som mer lämplig utifrån studiens hypoteser. Således kom följande variabler att inkluderas; IDH-mutation (förekomst/icke förekomst), tumörvolym (preoperativ, milliliter), strålbehandling (förekomst/icke förekomst), kognitiv påverkan (ingen/lindrig vs. betydande) samt ångestnivå (HADS-Ångest). Kön (kvinna/man) och ålder användes som bakgrundsvariabler.

För alla analyser användes programmet SPSS Statistics, version 28.0.1. För att genomföra de hypotesprövande analyserna skapades två linjära, hierarkiska regressionsmodeller. Alfa-nivån sattes till  $p < .05$ . Valet av analysmetod grundades i att det fanns flera relevanta prediktorer att undersöka i relation till utfallsvariabeln. Hierarkiska regressioner genomfördes med anledning av möjligheten att först kunna kontrollera för bakgrundsvariabler i ett inledande steg, samt att kunna studera variansen för resterande prediktorer i olika steg (Borg & Westerlund, 2012). Modellerna bestod av tre steg vardera. I det första steget inkluderades bakgrundsvariablerna. I nästa steg adderades prediktorerna kopplade till tumör- och behandlingsspecifika faktorer. I det tredje och avslutande steget adderades kognitiv påverkan och ångestnivå.

Variablerna i modellerna kontrollerades gällande antagandet om normalfördelning genom tolkning av skewness-, kurtosisvärden och histogram i SPSS. Gränsen för skewness bestämdes till  $\pm 1$ , vilket är ett gränsvärde för att en variabel ska kunna anses approximativt normalfördelad (Borg & Westerlund, 2012). Preoperativ tumörvolym var den enda variabel som inte uppfyllde detta antagande, då den var positivt snedfördelad. Variabeln transformerades därför genom 10-logaritmering inför fortsatta analyser. Antagandet om linjäritet kontrollerades visuellt genom att punktdiagram skapades för prediktorerna och utfallsvariabeln. Punktdiagram skapades även för att kontrollera antagandet om homoskedasticitet för regressionsmodellerna när dessa genomfördes. I samband med detta kontrollerades även för multikollinearitet genom att toleransvärden studerades för variablerna i modellen. Samtliga oberoende variabler hade ett toleransvärde  $> .20$ . Regressionsanalyserna tolkades utifrån standardiserade betakoefficienter för att underlätta jämförelse variablerna emellan.

Efter de hypotesprövande analyserna genomfördes ytterligare explorativa analyser för att undersöka resultatet av regressionsanalyserna vidare. I dessa jämfördes de båda deltagargruppernas skattningar för global HRQoL och HADS-ångest med skattningar ur normalpopulationen, där medelvärden hämtades från två svenska studier (Michelson et al., 2000; Lisspers et al., 1997). Jämförelserna gjordes med Students t-test (tvåsidig prövning, alfa-nivå  $p < .05$ ). Förhållandet mellan HRQoL och ångestnivå undersöktes dels i relation till varandra, dels i relation till kliniskt gränsvärde med hjälp av en graf för båda deltagargrupperna. Grafen togs fram genom användning av Python 3.7 (matplotlib).

## **Etik**

Det forskningsprojekt inom vilket studien genomfördes har godkänts av Etikprövningsnämnden (diarienummer 1067-16).

## Resultat

### Deskriptiv statistik

Deskriptiv statistik togs fram för de variabler som baserades på registrerade självskattningsformulär och bedömningar av testresultat. Detta redovisas i tabell 2. Övriga prediktorer i analyserna redovisas i tabell 1. Variablerna är anpassade till respektive grupp i tabellen, där variablerna global HRQoL, kognitiv påverkan och ångestnivå avser resultat från de preoperativa respektive de postoperativa undersökningarna beroende på gruppstillhörighet. Resultat från skattningar ur normalpopulationen redovisas för global HRQoL (Michelson et al., 2000) och HADS-ångest (Lisspers et al., 1997).

Tabell 2.

*Deskriptiv statistik för utfallsvariabler och prediktorer, indelade efter resultat från preoperativa respektive 12-månaders postoperativa undersökningar. Resultat från skattningar i stickprov ur normalpopulationen redovisas.*

Variabler	Preoperativt (n=70)	Postoperativt (n=56)	Stickprov ur normalpopulation
Global HRQoL, <i>M (SD)</i>	56.81 (23.47)	64.58 (24.68)	76.3 (21.8) <sup>a</sup>
Betydande kognitiv påverkan, <i>antal (%)</i>	35 (50.0)	30 (53.6)	-
HADS-Ångest, <i>M (SD)</i>	7.69 (4.58)	6.13 (4.9)	4.55 (3.73) <sup>b</sup>

*Kommentar.* <sup>a</sup> = n = 2981, <sup>b</sup> = n = 624.

### Hypotesprövande analyser

För att testa hypoteserna genomfördes två regressionsanalyser. Hypotes 1 var att preoperativ HRQoL kan prediceras av tumörspecifika samt psykologiska och kognitiva faktorer (testades i modell 1). Hypotes 2 var att postoperativ HRQoL kan prediceras av tumör- och behandlingsspecifika faktorer samt psykologiska och kognitiva faktorer (testades i modell 2). Skaloängen för domänen global HRQoL ur QLQ-C30 utgjorde utfallsvariabel, i modell 1 från preoperativa skattningar och i modell 2 från skattningar som gjorts 12 månader postoperativt. Prediktorerna för modell 1 utgjordes av tumörvolym (transformerad), IDH-mutation, preoperativ kognitiv påverkan och preoperativ ångestnivå. För modell 2 var prediktorerna tumörvolym (transformerad), IDH-mutation, strålbehandling, postoperativ kognitiv påverkan och postoperativ ångestnivå.

Bakgrundsvariablerna kön och ålder var inte signifikanta prediktorer, varken pre- eller postoperativt. Tumörvolym och IDH-mutation visade heller inget prediktivt värde i modellerna. I det tredje steget i modell 1 sågs ingen effekt av kognitiv påverkan. Ångestnivå visade sig emellertid vara signifikant negativt associerad med HRQoL. Modellen förklarade 34 % av variationen i HRQoL och hypotes 1 fick därmed partiellt stöd i analysen.

I prövningen av hypotes 2 visade sig strålbehandling vara signifikant negativt relaterad till postoperativ HRQoL. Så långt var modellens förklaringsgrad emellertid blygsam

(Adj  $R^2 = .07$ ). I steg tre av modell 2 visade sig såväl kognitiv påverkan som ångestnivå vara signifikant negativt relaterade till postoperativ HRQoL. Allvarligare kognitiv påverkan och högre ångestnivå predicerade därmed en lägre nivå av självskattad HRQoL. Modellen förklarade 61 % av variationen i HRQoL. I det tredje och avslutande steget var effekten av strålbehandling inte längre statistiskt signifikant. Ångestnivån var en starkare prediktor än kognitiv påverkan ( $\beta = -.68$  respektive  $\beta = -.24$ ). Resultaten av de båda hierarkiska regressionsanalyserna presenteras i tabell 3 nedan.

Tabell 3.

*Resultat av regressionsanalyser med utfallsvariablerna global HRQoL preoperativt respektive 12-månader postoperativt. Standardiserad betakoefficient ( $\beta$ ), justerad förklarad varians (Adj.  $R^2$ ) och markering av signifikant resultat redovisas.*

		1. HRQoL PreOp (n=70)	2. HRQoL 12-mån PostOp (n = 56)
		$\beta$	$\beta$
Steg 1	Kön	.02	-.14
	Ålder	-.07	-.14
		Adj. $R^2 = -.02$	Adj. $R^2 = .01$
Steg 2	Kön	.01	-.08
	Ålder	.00	-.30
	Tumörvolym <sup>a</sup>	-.21	.23
	IDH-mutation	.15	-.01
	Strålbehandling	-	-.41*
		Adj. $R^2 = .002$	Adj. $R^2 = .07$
Steg 3	Kön	.05	.07
	Ålder	.02	-.05
	Tumörvolym <sup>a</sup>	-.18	.10
	IDH-mutation	.15	-.04
	Strålbehandling	-	-.10
	Kognitiv påverkan	-.13	-.24*
	Ångestnivå	-.55***	-.68***
		Adj. $R^2 = .34***$	Adj. $R^2 = .61***$

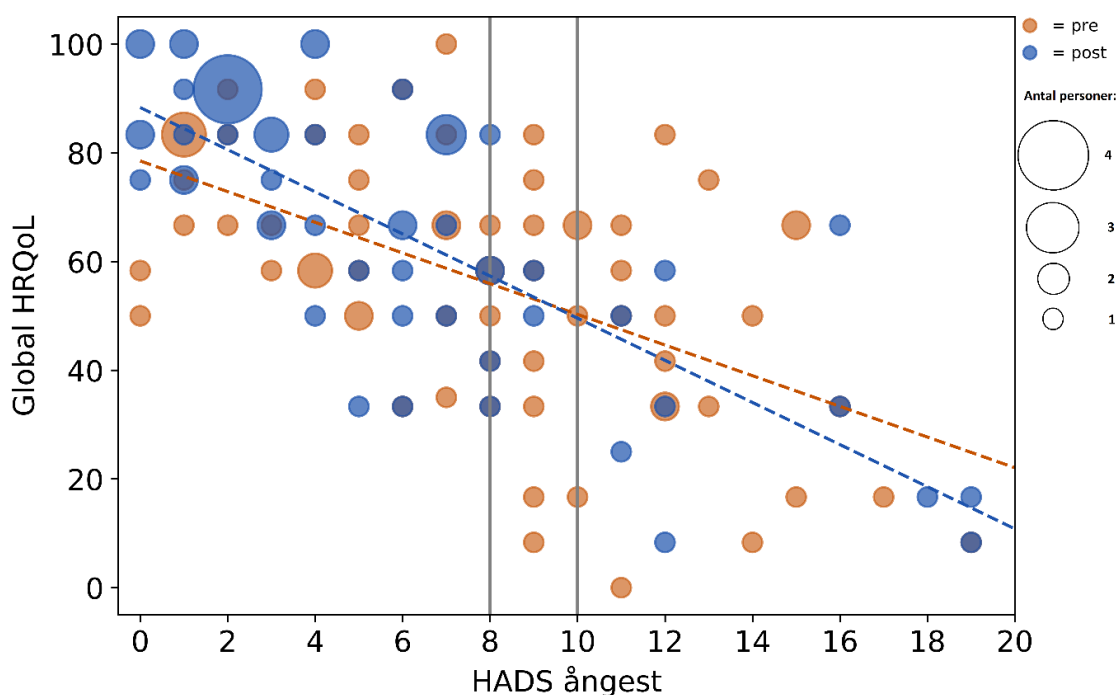
*Notering.* \* =  $p < .05$ . \*\* =  $p < .01$ . \*\*\* =  $p < .001$ . <sup>a</sup> = Transformerad variabel (log10).

## Explorativa analyser

Sammantaget gav de två hierarkiska regressionsanalyserna delvis stöd för de båda hypoteserna. Ångestnivå var starkt associerad till HRQoL preoperativt. Både grad av kognitiv påverkan och ångestnivå var associerade till HRQoL postoperativt, där ångestnivå var den starkaste prediktorn. I båda modellerna ökade andelen förklarad varians avsevärt då ångestnivå inkluderades som prediktor, där den största ökningen sågs i modell 2 (postoperativt). I och med att ångestnivå stod ut gentemot de andra prediktorerna genomfördes ytterligare analyser för att studera denna variabel närmare.

Statistiska jämförelser genomfördes avseende medelvärden för global HRQoL och ångestnivå mellan de båda grupperna och stickprov ur normalpopulationen, se tabell 2 för medelvärden och standardavvikelser. Vad gäller global HRQoL sågs en signifikant skillnad mellan den preoperativa gruppens skattningar och normalpopulationens,  $t(3049) = -7.38$ ,  $p < .001$ ,  $d = .86$ . Likaså var den postoperativa gruppens medelvärde signifikant skilt från normalpopulationens,  $t(3035) = -3.98$ ,  $p < .001$ ,  $d = .50$ . Vid jämförelserna av ångestnivå (utifrån HADS-ångest) var den preoperativa gruppens skattningar signifikant högre än normalpopulationens,  $t(79.6) = 5.53$ ,  $p < .001$ ,  $d = .75$ . Detsamma gällde för den postoperativa gruppens skattningar,  $t(60.86) = 2.35$ ,  $p = .22$ ,  $d = .36$ , jämfört med normalpopulationens.

Vidare studerades hur stor andel av deltagarna i grupperna som skattade högre än de kliniska gränsvärdena för HADS-ångest, där 8–10 poäng indikerar gränsvärde/förhöjd nivå och över 10 poäng indikerar patologisk grad av ångest (Snaith & Zigmond, 1983). Figur 2 illustrerar det negativa sambandet mellan HRQoL (EORTC QLQ-C30 global HRQoL) och ångestnivå (HADS) i deltagargrupperna. De två kliniska gränsvärdena för HADS-ångest har markerats.



Figur 2. Samband mellan HRQoL och ångestnivå pre- och postoperativt. Kliniska gränsvärden för HADS-ångest har markerats. Trendlinje pre- och postoperativt utgörs av de streckade linjerna.

I den preoperativa gruppen hade 37 deltagare (53 %) över sju poäng, varav 18 deltagare (26 % totalt i gruppen) hade 8–10 poäng och 19 deltagare (27% totalt i gruppen) hade över tio poäng. I den postoperativa gruppen hade 17 deltagare (30 %) över sju poäng, varav sju deltagare (13 % totalt i gruppen) hade 8–10 poäng och tio deltagare (18% totalt i gruppen) hade över tio poäng. Kliniska gränsvärden för domänen global HRQoL fanns vid studiens genomförande inte att tillgå.

## Diskussion

### Tolkning av resultat

Syftet med den aktuella studien var att undersöka vad som kan påverka HRQoL hos patienter med LGG, både pre- och postoperativt. Utifrån rådande forskning identifierades tre kategorier av faktorer: tumörspecifika, behandlingsspecifika och kognitiva/psykologiska. Den första hypotesen var att preoperativ HRQoL hos patienter med LGG skulle kunna prediceras av tumörspecifika faktorer samt av kognitiva och psykologiska faktorer. Denna hypotes fick delvis stöd i analyserna, då tredje steget i modell 1 förklarade 34 % av variansen i HRQoL. Det var dock endast prediktorn ångestnivå som signifikant kunde relateras till utfallet.

Den andra hypotesen var att postoperativ HRQoL hos patienter med LGG skulle kunna prediceras av tumör- och behandlingsspecifika faktorer, samt av kognitiva och psykologiska faktorer. I dessa analyser kunde variabeln strålbehandling inkluderas, vilken visade sig vara signifikant relaterad till HRQoL i andra steget av modell 2. I modellens tredje steg var det dock endast kognitiv påverkan och ångestnivå som var signifikanta prediktorer. Modellen förklarade 61 % av variansen i HRQoL. Denna hypotes fick därmed också delvis stöd i analyserna.

De båda hypoteserna var formulerade utifrån att samtliga kategorier av faktorer antogs påverka utfallet, vilket inte var fallet. Förekomst av IDH-mutation har i tidigare forskning kunnat kopplas till HRQoL (Weyer-Jamora et al., 2021; Drewes et al., 2018), så även tumörvolym (Salo et al., 2002). I den aktuella studien kunde de tumörspecifika faktorerna inte relateras till HRQoL. Vad gäller förekomst av IDH-mutation kan uppföljningstiden ha varit för kort för att kunna se någon effekt. Denna prediktor har i tidigare forskning visat sig bli mer betydelsefull en tid efter insjuknande (Drewes et al., 2018), då dessa patienters sjukdom progredierar snabbare. I studien av Drewes et al. (2018) sågs emellertid en skillnad redan sex månader postoperativt, vilket ej kunde replikeras i föreliggande studie, trots att uppföljningen gjordes först efter 12 månader.

Stor tumörvolym har tidigare kunnat kopplas till kortare överlevnadslängd hos LGG-patienter (Carstam et al., 2022). Större volym har också relaterats till lägre nivå av HRQoL hos hjärntumörpatienter generellt (Salo et al., 2002). Med de aktuella resultaten går det inte att generalisera tumörvolymens koppling till HRQoL hos patienter med LGG. Vad gäller tumörvolym går denna variabel att mäta på olika sätt. Alternativ till preoperativ tumörvolym kan vara att istället studera hur stor grad av resektion som genomförts, eller hur stor restvolymen är efter resektionen. Det är också möjligt att bortfallet var större hos de med större tumörvolym. Detta har inte studerats inom föreliggande studie.

Strålbehandling visade sig signifikant relaterad till HRQoL postoperativt, dock endast i modellens andra steg. Tidigare forskning kring kopplingen mellan strålbehandling och HRQoL har gett blandade resultat (Drewes et al., 2016). Det har gått att se att exempelvis kognitiva funktioner kan påverkas negativt av strålbehandling (Wujanto et al., 2020). När kognitiv påverkan och ångestnivå lades till i modellen var strålbehandling inte längre en signifikant

prediktor. En möjlig förklaring är att det förelåg en verklig effekt för strålbehandling, som försvann i analyserna då ytterligare två prediktorer adderades till modellen (Borg & Westerlund, 2012).

Ångestnivå, som var den starkaste prediktorn i båda regressionsmodellerna, var allra starkast för den postoperativa gruppen. Detta skulle kunna bero på att HRQoL påverkats negativt för de deltagare som över tid upplevt hög nivå av ångest, då ångest har en negativ inverkan på det dagliga livet (Boele et al., 2014). Det skulle kunna vara så att vissa av deltagarna med initialt hög ångestnivå på olika sätt hanterat detta, då ångestnivå kan vara kopplad till sjukdomsbeskedet i sig (Smits & Jakola, 2019).

Kognitiv påverkan var en signifikant prediktor postoperativt. De patienter som på grund av sjukdomsprogress eller behandlingsinsatser fått större påverkan på kognitiva funktioner upplevde sannolikt också en lägre nivå av HRQoL, och vice versa. Detta ligger i linje med tidigare forskning som visat att både subjektivt och objektivt bedömd kognitiv påverkan kunnat relateras till HRQoL (Weyer-Jamora et al., 2021). Att denna variabel inte var en signifikant prediktor preoperativt kan bero på att det gått för kort tid från insjuknande till mätning. I den aktuella studien användes en kategorisk variabel för objektivt bedömd kognitiv påverkan. Hade variabeln rymt en större varians är det möjligt att förklaringsgraden hade varit högre, även i den preoperativa gruppen.

Bakgrundsvariablerna kön och ålder var inte signifikant relaterade till HRQoL i någon av modellerna. Tidigare forskning har visat att kvinnor med LGG uppvisar en lägre nivå av HRQoL än män (Aaronson et al., 2011). Vad gäller ålder verkar andra tumörspecifika faktorer spela en större roll för sjukdomsprognos, såsom förekomst av IDH-mutation (Carstam et al., 2022). I studier av kopplingen mellan LGG och ålder bör man därför kontrollera för sådana faktorer genom att tumörspecifika subgrupper analyseras var och en för sig (Carstam et al., 2022).

I de explorativa analyserna gick det att se att båda deltagargrupperna signifikant skilde sig från stickprovet ur normalpopulationen, både vad gäller HRQoL och ångestnivå. Utifrån Cohens riktlinjer för tolkning av effektstyrka (Borg & Westerlund, 2012) var denna medelstark i två av jämförelserna (postoperativ HRQoL,  $d = .50$  & preoperativ ångestnivå,  $d = .75$ ). För jämförelsen av HRQoL i den preoperativa gruppen var effektstyrkan stark ( $d = .86$ ). Jämförelserna mellan normalpopulationen och den postoperativa gruppens ångestnivå visade på en svag effektstyrka ( $d = .36$ ). Den signifikanta skillnaden bör här därför tolkas med viss försiktighet. Med denna reservation indikerar resultaten dock att både HRQoL och ångestnivå hos patienter med LGG är ett område av intresse, då analyserna visade på en effekt, om än svag i en av jämförelserna.

Mer än hälften av deltagarna (53 %) i den preoperativa gruppen hade en ångestnivå över kliniskt gränsvärde. I den postoperativa gruppen var denna andel 30 %. Dessutom hade 27 % av deltagarna i den preoperativa gruppen och 18% i den postoperativa gruppen ett resultat på över 10 poäng, vilket indikerar patologisk grad av ångest (Snaith & Zigmond, 1983). Detta, i kombination med att ångestnivå var en stark prediktor för HRQoL, visar på vikten av att uppmärksamma psykologiska aspekter vid behandling av patienter med LGG.

Att studera patienters HRQoL pre- och postoperativt är komplext, då flera samverkande faktorer kan vara inblandade (Wettersvik et al., 2022). Resultaten från den aktuella studien visade att ångestnivå och kognitiv påverkan var signifikant associerade med HRQoL. Ångestnivån i sig skulle kunna påverkas av sjukdomsprogress, biverkningar från behandling och ångestnivå före insjuknande, för att nämna några möjliga och potentiellt samverkande orsaker. Som tidigare nämnts har strålbehandling kunnat relateras till HRQoL, bland annat genom påverkan på kognitiva funktioner (Weyer-Jamora et al., 2021; Wujanto et al., 2020). Resultaten visade att kognitiv påverkan kan kopplas till HRQoL, men vad som bestämmer graden av denna påverkan är desto svårare att uttala sig om.

Vad gäller de mätinstrument som använts kan domänen global HRQoL innebära en förenkling av begreppet HRQoL. Övriga delskalor i EORTC QLQ-C30 som inte undersöktes i denna studie fångar eventuellt in relevanta aspekter av HRQoL som inte beaktats här. Sambandet mellan global HRQoL och ångestnivå som gick att se i figur 2 väcker funderingar kring vad måttet global HRQoL egentligen mäter. Livskvalitet och ångest är två separata begrepp, men det är lätt att föreställa sig att dessa går in i varandra. Vad gäller ångestnivån enligt HADS kan andra faktorer ha påverkat dessa skattningar, däribland sjukdomsbeskedet i sig (Smits & Jakola, 2019). Ett exempel på påstående ur HADS-ångest är: ”Jag har en känsla av att något hemskt kommer att hända”, vilket kan antas vara naturligt förekommande känslor efter att ha fått ett cancerbesked. Vad formulären egentligen mäter i det specifika sammanhang där de används är en viktig aspekt att fundera över då resultaten tolkas. Med dessa förbehåll indikerar studiens resultat att både HRQoL och ångestnivå hos patienter med LGG är något att ge akt på.

## **Begränsningar, framtida forskning och generaliserbarhet**

Med tanke på stickprovets begränsade storlek omfattar analyserna ett relativt stort antal prediktorer. Detta medför en risk att det egentligen föreligger en effekt för de icke-signifikanta prediktorerna, det vill säga en risk för typ II-fel (Borg & Westerlund, 2012). Detta försämrar således analysernas statistiska power. I syfte att bibehålla power gjordes exkluderings av ett antal oberoende variabler innan analyserna genomfördes, där samtliga av de resterande variablerna bedömdes nödvändiga för att testa studiens hypoteser utifrån vad tidigare forskning visat.

I och med att vissa potentiellt intressanta variabler av ovanstående skäl exkluderades går det att resonera kring eventuella bakomliggande variabler. Tidigare forskning har exempelvis visat på att HRQoL kan relateras både till depression och fatigue (Boele et al., 2014; Buvarp et al., 2021; Klein, 2010). Det är svårt att veta vilken inverkan dessa faktorer har på relationen mellan ångestnivå och HRQoL. Det är därför motiverat att i framtida forskning studera hur fler psykologiska faktorer kan predicera HRQoL för LGG-patienter. Andra faktorer som kopplats till HRQoL som inte lät sig studeras i den aktuella studien är epilepsi, behandlingstyp och kemoterapi. Det finns anledning att undersöka också dessa faktors relation till HRQoL, i framtida studier med större stickprov.

LGG-patienter är en heterogen grupp som med nya, mer specificerade bedömningsgrunder går mot att bli fler mer enhetliga undergrupper (Louis et al., 2021; Brat et al., 2015). I den aktuella studien inkluderades patienter med IDH-vildtyp, vilka idag räknas som höggradiga gliom (Louis et al., 2021), då det ansågs relevant utifrån studiens syfte. Av de som försämrats kraftigt i den postoperativa gruppen hade fyra av fem patienter IDH-vildtyp. Av de sju patienter som avlidit hade fem IDH-vildtyp. Detta kan ha påverkat resultaten, både pre- och postoperativt. Vidare finns fler genetiska markörer som kan påverka sjukdomsförloppet, så som 1p19q (Louis et al., 2021; Brat et al., 2015). Med ett större stickprov är det att föredra att inkludera även denna faktor, för att få mer nyanserade och generaliserbara resultat.

Resultaten kan även ha påverkats av det bortfall som utgjordes av patienter som akutopererats (n=5). Anledningen till att en akutoperation genomförs är bland annat att tumören trycker på områden i hjärnan, vilket kan ge upphov till fler symtom i form av exempelvis kognitiv påverkan. De studerade grupperna består inte till sin helhet av samma individer. Med två grupper bestående av samma individer hade förändringsvärden mellan mättillfällena kunnat analyseras, vilket hade möjliggjort analyser av vad som påverkar själva utvecklingen för individerna i studien. I föreliggande studie bedömdes en sådan indelning dock resultera i ett

alltför litet stickprov. Prediktion av individuell förändring av HRQoL över tid är ett område som bör undersökas vidare i framtida forskning.

Genom att diagnosen LGG gradvis blir alltmer väldefinierad går det att genomföra mer specificerade studier. Den aktuella studiens resultat kan generaliseras till gruppen LGG-patienter generellt, men i och med att indelningen i molekylära markörer blir alltmer väldefinierad skulle resultatet kunna skilja sig åt för olika subgrupper inom denna patientgrupp. Trots den begränsade stickprovsstorleken kan den aktuella studiens resultat betraktas som en indikation på vilka faktorer som kan vara av betydelse att uppmärksamma för att främja LGG-patienternas HRQoL i ett kliniskt sammanhang. Framtida studier bör utnyttja möjligheten att undersöka prediktion av HRQoL för mer specifikt indelade undergrupper.

## Slutsatser

Enligt studiens resultat är kognitiva och psykologiska faktorer viktigare för patientens HRQoL än tumör- och behandlingsspecifika faktorer. De sistnämnda påverkar överlevnadsprognosen, men i och med den ändrade behandlingsstrategin behöver denna förändring utvärderas utifrån ett livskvalitetsperspektiv. Den ökade överlevnadslängden gör det än viktigare att säkerställa att bästa möjliga livskvalitet kan bibehållas under sjukdomsförloppet. För att detta ska bli möjligt är det därmed av stor betydelse att de kognitiva och psykologiska aspekterna beaktas, där ångestnivå i synnerhet visade sig vara en stark prediktor för patienternas HRQoL. Patienter med LGG behöver erbjudas stöd inom detta område, både vid insjuknandet och över tid. Genom insatser inriktade på att minska patientgruppens ångestnivå skulle det potentiellt vara möjligt att uppnå en förbättring av HRQoL, som hos LGG-patienter i nuläget är signifikant lägre än hos normalpopulationen.

## Referenser

- Aaronson, N. K., Taphoorn, M. J. B., Heimans, J. J., Postma, T. J., Gundy, C. M., Beute, G. N., Slotman, B. J., & Klein, M. (2011). Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(33), 4430-4435. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5750
- Aoki, K., Nakamura, H., Suzuki, H., Matsuo, K., Kataoka, K., Shimamura, T., Motomura, K., Ohka, F., Shiina, S., Yamamoto, T., Nagata, Y., Yoshizato, T., Mizoguchi, M., Abe, T., Momii, Y., Muragaki, Y., Watanabe, R., Ito, I., Sanada, M., ... Natsume, A. (2017). Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro-Oncology*, 20(1), 66-77. doi:10.1093/neuonc/nox132
- Boele, F. W., Zant, M., Heine, E. C. E., Aaronson, N. K., Taphoorn, M. J. B., Reijneveld, J. C., Postma, T. J., Heimans, J. J., & Klein, M. (2014). The association between cognitive functioning and health-related quality of life in low-grade glioma patients. *Neuro-Oncology Practise*, 1(2), 40-46. doi:10.1093/nop/npu007
- Borg, E., & Westerlund, J. (2012). *Statistik för beteendevetare*. Liber.
- Brat, D. J., Verhaak, R. G. W., Aldape, K. D., Yung, A., Salama, S. R., Cooper, L. A. D., Rheinbay, E., Miller, C. R., Vitucci, M., Morozova, O., Robertson, G., Nounshmehr, H., Laird, P. W., Cherniack, A. D., Akbani, R., Huse, J. T., Ciriello, G., Poisson, L. M., Barnholtz-Sloan, J. S., ... Zhang, J. (2015). Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower grade gliomas. *The New England Journal of Medicine*, 372(26), 2481-2498. doi: 10.1056/NEJMoa1402121
- Buvarp, D., Rydén, I., Sunnerhagen, K. S., Bontell, T. O., Vecchio, T. G., Smits, A., &



- Jakola, A. S. (2021). Preoperative patient-reported outcomes in suspected low grade glioma: markers of disease severity and correlations with molecular subtypes. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(4), 645. <https://doi.org/10.3390/jcm10040645>
- Carstam, L., Corell, A., Smits, A., Dénes, A., Barchéus, H., Modin, K., Sjögren, H., Vega, S. F., Bontell, T. O., Carén, H., & Jakola, A. S. (2022). WHO grade loses its prognostic value in molecularly defined diffuse lower-grade gliomas. *Frontiers in Oncology*, *11*, 803975. doi: 10.3389/fonc.2021.803975
- Coomans, M., Dirven, L., Aaronson, N., Braumert, B. G., van den Bent, M., Bottomley, A., Brandes, A. A., Chinot, O., Coens, C., Gorlia, T., Herrlinger, U., Keime-Guibert, F., Malmström, A., Martinelli, F., Stupp, R., Talacchi, A., Weller, M., Wick, W., Reijneveld, J. C., & Taphoorn, M. J. B. (2022). Factors associated with health-related quality of life (HRQoL) deterioration in glioma patients during the progression-free survival period. *Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac097>
- Drewes, C., Sagberg, L. M., Jakola, A. S., & Solheim, O. (2016). Quality of life in patients with intracranial tumors: does tumor laterality matter? *Journal of Neurosurgery*, *125*, 1400-1407. doi: [10.3171/2015.12.JNS152252](https://doi.org/10.3171/2015.12.JNS152252)
- Drewes, C., Sagberg, L. M., Jakola, A. S., & Solheim, O. (2018). Perioperative and postoperative quality of life in patients with glioma - a longitudinal cohort study. *World Neurosurgery*, *117*, e465-e474. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.052>
- Duffau, H. (2014). Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity. *Diagnostic and Interventional Imaging*, *95*, 945-955. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.08.001>
- Duffau, H. (2021). Updated perspectives on awake neurosurgery with cognitive and emotional assessment for patients with low-grade gliomas, *Expert Review of Neurotherapeutics* .*21*(4), 463-473. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1901583>
- Duffau, H., & Mandonnet, E. (2013). The “onco-functional balance” in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neurochirurgica*, *155*(6), 951-957. doi: 10.1007/s00701-013-1653-9
- Fayers, P. M., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D., & Bottomley, A. (2001). The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
- Forst, D. A., Nahed, B. V., Loeffler, J. S., & Batchelor, T. T. (2014). Low-grade gliomas. *The Oncologist*, *19*(4), 403-413. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0345>
- Jakola, A. S., Pedersen, L. K., Skjulsvik, A. J., Myrmel, K., Sjøvik, K., & Solheim, O. (2022). The impact of resection in idh-mutant who grade 2 gliomas: a retrospective population-based parallel cohort study. *Journal of Neurosurgery*, *4*, 1-8. doi: 10.3171/2022.1.JNS212514
- Jakola, A. S., Skjulsvik, A. J., Myrmel, K. S., Sjøvik, K., Unsgård, G., Torp, S. H., Aaberg, K., Berg, T., Dai, H. Y., Johnsen, K., Kloster, R., & Solheim, O. (2017). Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Annals of Oncology*, *28*, 1942-1948. doi:10.1093/annonc/mdx230
- Jakola, A. S., Unsgård, G., Myrmel, K. S., Kloster, R., Torp, S. H., Sagberg, L., Lindal, S., & Solheim, O. (2014). Surgical strategies in low-grade gliomas and implications for long-term quality of life. *Journal of Clinical Neuroscience*, *21*, 1304-1309. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.11.027>
- Klein, M. (2010). Health-related quality of life aspects in patients with low-grade glioma. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, *35*, 213-235. doi: 10.1007/978-3-211-99481-8\_8
- Lemaitre, A., Herbet, G., Duffau, H., & Lafargue, G. (2021). Personality and behavioral

- changes after brain tumor resection: a lesion mapping study. *Acta Neurochirurgica*, 163, 1257-1267. <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04756-9>
- Lisspers, J., Nygren, A., & Soederman, E. (1997). Hospital anxiety and depression scale (HAD): Some psychometric data for a Swedish sample. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(4), 281–286. doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb10164.x
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncology*, 23(8), 1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
- Michelson, H., Bolund, C., Nilsson, B., & Brandberg, Y. (2000). Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30: reference values from a large sample of the Swedish population. *Acta Oncologica*, 39(4), 477-484. <https://doi.org/10.1080/028418600750013384>
- Mula, M., & Sander, J. W. (2007). Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Safety*, 30(7), 555-567. doi: 10.2165/00002018-200730070-00001
- Przybylowski, C. J., Hervey-Jumper, S. L., & Sanai, N. (2021). Surgical strategy for insular glioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 151(3), 491-497. doi:10.1007/s11060-020-03499-4
- Rydén, I. (2021). Långa sjukskrivningar efter lågradiga gliom. *Onkologi i Sverige*, 1(21), 18-25.
- Rydén, I., Carstam, L., Gulati, S., Smits, A., Sunnerhagen, K. S., Hellström, P., Henriksson, R., Bartek, J., Salvesen, O., & Jakola, A. S. (2020). Return to work following diagnosis of low-grade glioma. *Neurology*, 95(7), e856-e866. doi: [10.1212/WNL.00000000000009982](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009982)
- Rydén, I., Thurin, E., Carstam, L., Smits, A., Gulati, S., Henriksson, R., Salvesen, O., & Jakola, A. S. (2021). Psychotropic and anti-epileptic drug use, before and after surgery, among patients with low-grade glioma: a nationwide matched cohort study. *BMC Cancer*, 21(248), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07939-w>
- Salo, J., Niemelä, A., Joukamaa, M., & Koivukangas, J. (2002). Effect of brain tumour laterality on patients' perceived quality of life. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72(3), 373-377. doi: 10.1136/jnnp.72.3.373
- Sanai, N., Chang, S., & Berger, M. S. (2011). Low-grade gliomas in adults. *Journal of Neurosurgery*, 115(5), 948-965. doi: 0.3171/2011.7.JNS10238
- Smits, A., & Jakola, A. S. (2019). Clinical Presentation, Natural History, and Prognosis of Diffuse Low-Grade Gliomas. *Neurosurgery Clinic of North America*, 30(1), 35-42. doi: 10.1016/j.nec.2018.08.002
- Snaith, R. P. (2003). Commentary. The hospital anxiety and depression scale. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(29). doi: 10.1186/1477-7525-1-29
- Socialstyrelsen (2018). *Cancer i siffror 2018*. (Artikelnummer 2018-6-10). [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
- van Coevorden-van Loon, E. M. P., Coomans, M. B., Heijenbrok-Kal, M. H., Ribbergs, G. M., & van den Bent, M. J. (2017). Fatigue in patients with low grade glioma: systematic evaluation of assessment and prevalence. *Journal of Neurooncology*, 133, 237-246. doi: 10.1007/s11060-017-2454-4
- Wettersvik, T. S., Ersson, M., Latini, F., Ryttefors, M., & Zetterling, M. (2022). Patient-reported quality of life in grade 2 and 3 gliomas after surgery, can we do more? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 214, 107175. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107175>

- Weyer-Jamora, C., Brie, M. S., Luks, T. L., Smith, E. M., Braunstein, S. E., Villanueva-Meyer, J. E., Bracci, P. M., Chang, S., Hervey-Jumper, S. L., & Taylor, J. W. (2021). Cognitive impact of lower-grade gliomas and strategies for rehabilitation. *Neuro-Oncology Practice*, 8(2), 117-128. doi:10.1093/nop/npaa072
- Wujanto, C., Vellayappan, B., Chang, E. L., Chao, S. T., Sahgal, A., & Lo, S. S. (2020). Radiotherapy to the brain: what are the consequences of this age-old treatment? *Annals of Palliative Medicine*, 10(1), 936-952. <http://dx.doi.org/10.21037/apm-20-856>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x