

••• sena komplikationer



Barn som fått strålning mot hjärnan för att behandla tumörer kan få kognitiva problem senare i livet. Nu har forskare vid Karolinska Institutet i studier på möss visat att läkemedlet litium kan bidra till läkningen av dessa skador, långt efter att de uppkommit. Studien publiceras i tidskriften *Molecular Psychiatry* och forskarna planerar nu att testa behandlingen i kliniska prövningar. Här beskriver ST-läkaren i pediatrik, **Gustaf Hellspång**, hur de fortsatta forskningsplanerna ska läggas upp.

EF



kan lindra strålskador efter att barn behandlats för hjärntumör

Varje år diagnostiseras knappt 100 barn med hjärntumör i Sverige, och av dem kommer en del att strålbehandlas mot hjärnan. Det är sedan länge känt att joniserande strålning har potential att orsaka skada i både sjuk och frisk vävnad, och hjärnan är inget undantag. Tvärtom är ett barns växande hjärna, och dess intrikata och mångfacetterade utveckling som pågår under hela uppväxten, mycket känslig för strålningens skadliga effekter. En av de mest påtagliga konsekvenserna av detta inträffar inte omedelbart efter behandlingen, utan visar sig månader till

år efter avslutad strålterapi: kognitiv nedsättning¹. Ju yngre barnen är vid strålbehandlingen, och ju högre stråldosen är, desto värre blir de kognitiva biverkningarna. Detta tar sig uttryck på flera sätt – inte bara i specifika kognitiva tester, utan även i en försvårad skolgång med sämre utgångsbetyg, lägre behörigheter till högre utbildning, sämre karriärmöjligheter, och inte minst subjektiv intellektuell tröghet och uttrötthet, ibland kallad hjärntrötthet. Inte sällan leder detta till lägre grad av självständighet, lägre självskattad livskvalitet och nedstämdhet.



Nuförtiden strålbehandlas de flesta barn i Sverige med protonstrålning, vilket kanske orsakar mindre skador på frisk hjärnvävnad jämfört med fotonstrålning. Ännu finns endast begränsat med uppföljningsdata hos protonstrålade barn, men även denna stråltyp orsakar kognitiva seneffekter².

Vissa kognitiva domäner tycks känsligare än andra för strålningens skadliga effekt. En av dessa domäner är processhastighet, vilken är en grundläggande komponent i kognitiv funktion.

BILDAR FRIA RADIKALER

Den joniserande strålningen orsakar bildning av fria radikaler i exponerad vävnad och utsätter celler för oxidativ stress, aktiverar mikroglia, utlöser frisättning av proinflammatoriska cytokiner och orsakar en direkt DNA-skada – vilket i slutändan leder till apoptotiska processer i hjärncellerna. Exakt i vilka, och i hur många, hjärnceller detta sker är avhängigt strålfältet och stråldosen. I många fall ges dels en högre stråldos riktad enbart till tumörbädden (efter kirurgiskt avlägsnande), dels ges en lägre dos till hela hjärnan.

Kognition är ett begrepp nästan lika komplext som hjärnan själv, och många olika kognitiva domäner – såsom verbalt och visuospialt minne, uppmärksamhetsförmåga och processhastighet – utgör delar av det som inom vetenskapen definieras som intelligens, oftast bedömt via IQ-testning, och sammansatt till ett fullskala-IQ.

Vissa kognitiva domäner tycks känsligare än andra för strålningens skadliga effekt. En av dessa domäner är processhastighet, vilken är en grundläggande komponent i kognitiv funktion. Den är ett mått på hur snabbt en individ kan behandla information och agera korrekt utifrån den – till exempel hur snabbt en person kan identifiera och namnge specifika föremål på en bild. Flera studier har visat att strålbehandlade barn uppvisar signifikanta nedsättningar just i processhastighet, och att detta också i sin tur kan förklara försämringar även i andra kognitiva domäner som är beroende av normal processförmåga. En förutsättning för en bevarad processhastighet är förekomst av välfungerande myeliniserade bansystem. Detta avspeglas i att påverkan på dessa bansystem har identifierats radiologiskt efter strålbehandling och korrelerats med samtida processhastighetsbegränsningar³.

FÅR MINNESSVÅRIGHETER

Ett annat välkänt problem efter hjärnbehandling är minnessvårigheter. Hippocampus är ett område i hjärnan kopplat just till minnesfunktion, och är en av få platser där proliferation och differentiering av neurala stamceller äger rum – det vill säga, en nytillväxt av funktionella neuron – hu-



vudsakligen i barndomen, men sannolikt även i vuxen ålder. Hippocampus är också ett område där man kunnat konstatera negativ påverkan efter strålbehandling, både i form av minskad substansvolym, men också minskad delning och tillväxt av neurala stamceller⁴.

I princip all farmakologisk och radiologisk cancerbehandling utgör en balans mellan att döda maligna celler och bevara friska celler. Det vore ytterst värdefullt att hitta ett sätt att skydda friska nervceller från strålskador utan att minska behandlingens antineoplastiska effekt, för att på så sätt minska de kognitiva seneffekterna utan att öka återfallsrisken. Olika strategier för detta har utprovats inom ramen för forskningsstudier. En av de mest lovande tycks vara litiumbehandling.

Grundämnet litium är ett gammalt och beprövat preparat i modern sjukvård, främst känt för sin oöverträffade antimaniska och suicidförebyggande effekt vid bipolär sjukdom. Det har använts i kliniskt psykiatriskt bruk i över 100 år, initialt sporadiskt men sedan 50-talet regelbundet, och det finns också mångårig erfarenhet av att framgångsrikt litiumbehandla bipolära barn och ungdomar. Läkemedlet är billigt, enkelt att dosera och justera och de flesta – även barn – tolererar preparatet väl även om en del välkända, dosberoende biverkningar förekommer.

Denna enkla jon förekommer naturligt endast i spår-mängder i kroppen men kan i terapeutiska koncentrationer uppvisa fundamentala neurofysiologiska effekter via många olika cellulära signaleringssystem. Dess psykiatriska effekter ligger utanför denna artikels ramar, men litium har in-

tressant nog länge ansetts ha även en distinkt neuroprotektiv effekt, vilket har studerats i olika hjärnskademodeller, främst på djur⁵.

Forskare vid Karolinska Institutet har i flera studier kunnat påvisa att möss som litiumbehandlas under strål exponering mot hjärnan både uppvisar cellulära och beteendemässiga förändringar talande för neuroprotektiv litiumeffekt. Neurala stamceller i hippocampus hos dessa möss ses både dela sig och normalutvecklas i signifikant högre utsträckning än hos bestrålade möss som inte fått litium, och mössen presterar också bättre i minnestester⁶⁻⁸. Liknande effekter ses även när man ger litium efter avslutad strålbehandling⁴. I en pilotstudie gavs barn med intellektuell funktionsnedsättning litium, och såg då en förbättrad kognitiv och psykosocial förmåga⁹.

KLINISKA PRÖVNINGAR

Nästa steg i utforskande av litiums potentiellt skyddande effekt vid strålbehandling är kliniska läkemedelsprövningar på människor. På Karolinska Universitetssjukhuset i Solna planerar vi nu därför för just sådana studier, där barn med hjärntumörer ska behandlas med litiumtabletter kort före, under och en tid efter strålbehandlingen – totalt cirka 3–4 månader. De ska sedan följas upp med kognitiv testning över flera år, och vi ska även studera eventuella radiologiska förändringar i hjärnan med MRT, samt undersöka hur väl barnen tolererar litiumbehandlingen. Parallellt med denna studie planeras en liknande studie, där litiumbehandlingen ska ges först efter strålbehandlingen, men innan de kogni-

••• sena komplikationer

tiva biverkningarna ännu hunnit framträda. Fördelen med detta upplägg är att det är logistiskt enklare att litiumbehandla barnen när de inte längre är föremål för lika intensiv onkologisk behandling i form av kirurgi, daglig strålning och i förekommande fall cytostatika.

Förhoppningen är förstås att litiumbehandlade barn försämras kognitivt i mindre utsträckning jämfört med en placebokontrollerad kontrollgrupp. Så vitt vi känner till finns ingen liknande typ av prospektiv, farmakologisk interventionsstudie gjord på denna patientgrupp. Med tanke på pediatrika hjärntumörers relativa ovanlighet behöver denna typ av studier, i likhet med många cancerstudier, bedrivas i multicenterform med många barnonkologiska centra involverade. Glädjande nog finns ett stort intresse både nationellt och internationellt för att medverka i denna planerade studie.

Litiums potentiella roll vid cancersjukdom är intressant och förhållandevis välstuderad. Det har funnits teorier om att litium både skulle kunna orsaka, och skydda mot, cancer. Nyliga studier (på vuxna) pekar snarast mot det sistnämnda^{10,11}.

// Förhoppningen är förstås att litiumbehandlade barn försämras kognitivt i mindre utsträckning jämfört med en placebokontrollerad kontrollgrupp.

Litiumbehandling specifikt vid hjärntumör hos barn har också studerats. Intressanta fynd har gjorts vid cellstudier, där man in vitro bestrålat medulloblastomceller med mutation i TP53-genen, vilket gör dem okänsliga för strålning. De celler där litium tillsattes i odlingsmediet blev däremot strålkänsliga, vilket antyder att litium kan öka strålbehandlingseffekten vid denna tumörform¹². I en ännu icke publicerad studie från Kanada har man sedan dess behandlat barn med TP53-muterade medulloblastom med litium i samband med strålbehandling, med lovande behandlingsresultat och där litium tolererades väl av patienterna. Detta illustrerar förhoppningsvis att litiumbehandling i denna patientgrupp sannolikt både är genomförbar och inte skyddar tumörceller mot strålning – snarare tvärtom.

Sammanfattningsvis kan sägas att strålbehandling mot hjärnan, en ofta oundgänglig och livräddande hjärntumörbehandling, ofta leder till påtagliga kognitiva försämringar som kan pågå flera år efter avslutad behandling. Även om strålbehandlingen ständigt utvecklas och förfinas kommer vi sannolikt aldrig helt ifrån detta. Behovet av en effektiv,

säker, tolerabel, lättadministrerad och billig hjärnskyddande behandling är stort. Vår förhoppning är att, tillsammans med flera andra barnonkologiska centra nationellt och internationellt, kunna visa att litium är just denna behandling.

REFERENSER:

1. Padovani, L., Andre, N., Constine, L.S. & Muracciole, X. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours. *Nature reviews. Neurology* 8, 578-588 (2012).
2. Pulsifer, M.B., et al. Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 93, 400-407 (2015).
3. Scantlebury, N., et al. White matter and information processing speed following treatment with cranial-spinal radiation for pediatric brain tumor. *Neuropsychology* 30, 425-438 (2016).
4. Zanni, G., et al. Lithium treatment reverses irradiation-induced changes in rodent neural progenitors and rescues cognition. *Molecular psychiatry* (2019).
5. Li, H., et al. Lithium-mediated long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxia-ischemia is associated with antiinflammatory effects and enhanced proliferation and survival of neural stem/progenitor cells. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 31, 2106-2115 (2011).
6. Zanni, G., et al. Lithium increases proliferation of hippocampal neural stem/progenitor cells and rescues irradiation-induced cell cycle arrest in vitro. *Oncotarget* 6, 37083-37097 (2015).
7. Zhou, K., et al. Lithium protects hippocampal progenitors, cognitive performance and hypothalamus-pituitary function after irradiation to the juvenile rat brain. *Oncotarget* (2017).
8. Huo, K., et al. Lithium reduced neural progenitor apoptosis in the hippocampus and ameliorated functional deficits after irradiation to the immature mouse brain. *Molecular and cellular neurosciences* 51, 32-42 (2012).
9. Yuan, J., et al. Lithium Treatment Is Safe in Children With Intellectual Disability. *Frontiers in molecular neuroscience* 11, 425 (2018).
10. Huang, R.Y., Hsieh, K.P., Huang, W.W. & Yang, Y.H. Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: population-based cohort study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 209, 393-399 (2016).
11. Martinsson, L., Westman, J., Hallgren, J., Osby, U. & Backlund, L. Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder. *Bipolar disorders* 18, 33-40 (2016).
12. Zhukova, N., et al. WNT activation by lithium abrogates TP53 mutation associated radiation resistance in medulloblastoma. *Acta neuropathologica communications* 2, 174 (2014).

GUSTAF HELLSPONG, DOKTORAND, ST-LÄKARE I PEDIATRIK,
ASTRID LINDGRENS BARNSJUKHUS, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHuset,
GUSTAF.HELLSPONG@KI.SE

