



Ny studie om behandling av hjärntumörer hos barn:

Viktiga riskorgan att spara för att

En vanlig komplikation efter strålbehandling för hjärntumör under barndomen är neurokognitiva svårigheter. Vid dosplanering optimerar man strålbehandlingen mot hjärntumören för att minska doserna mot frisk vävnad. Enligt en studie från Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet bör man strålbehandla så sparsamt som möjligt mot riskorgan och strukturer som är viktiga för neurokognitiva nätverk såsom synnerven, hippocampus, lillhjärnan och pons.

Barn och ungdomar med hjärntumör har förhöjd risk för neurokognitiv nedsättning, såsom nedsatt intellektuell förmåga (IK), minne och snabbhet. När hjärnan utvecklas under barn- och ungdomsåren är hjärnan som mest känslig för påverkan både från tumören och behandlingen^{1,3}. Strålbehandling mot hjärnan är en av de främsta behandlingsrelaterade riskfaktorerna för att utveckla sena neurokognitiva komplikationer^{1,2}. Strålbehandling kan orsaka en neuroinflammation i hjärnan, hämma neurogenes och synaptisk plasticitet och successivt skada vit substans i hjärnan^{1,2,4}. Strålning mot olika riskorgan kan påverka och förstöra neurala strukturer och nätverk som har betydelse för neurokognitiv utveckling^{2,3,5,6}. Risken för biverkningar är större vid behandling vid yngre ålder, högre stråldos och större strålvolymer^{1,2}.

Dessa sena komplikationer kan minskas genom lägre stråldos mot riskorgan. Genom förbättrad stråldosplanering och strålbehandlingsteknik som intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) är det möjligt att minska stråldoserna mot riskorgan^{2,7}. Tidigare studier har visat att det framförallt är möjligt att minska stråldosen mot inneröröronen, synnerven, hippocampus, hjärnstammen, och hypofysen med protonstrålning jämfört med fotonstrålning⁸⁻¹⁰. Det finns få studier som har undersökt sambandet mellan medelstråldoser mot riskorgan och neurokognitiv funktion. Syftet med den här studien var att undersöka dosriskförhållanden mellan medelstråldoser mot olika hjärnstrukturer som är viktiga för neurokognitiva nätverk. Vi undersökte tidigare etablerade riskorgan och potentiellt nya riskorgan.

FOTON- OCH PROTONSTRÅLNING

Deltagarna i den här studien var barn och ungdomar som un-

Det var totalt 44 patienter som inkluderades i den här studien. Fotonstrålning gavs med linjäraccelerator vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Protonstrålning gavs med en fixerad horisontell stråle med en maxenerginivå på 10 MeV vid tidigare The Svedberg-laboratoriet. Tidigare etablerade riskorgan som inkluderades i studien var inneröröronen, synnervskorsningen, synnerverna, hypofysen, hypothalamus, hippocampus och pons. Potentiellt nya riskorgan som också inkluderades var cerebellum, vermis och thalamus. Riskorganen ritades in via datortomografibilder och medelstråldoserna mot definierade strukturer beräknades genom att summera medeldosen för varje strålbehandlingsplan. Protonstrålningsdoserna multiplicerades med relativ biologisk effekt (RBE 1.1). Neuropsykologisk utredning hade skett hos 80 procent av patienterna (n=35). Resultaten från IK-testning (Wechsler) samlades in från journalen och testprotokollen. Neuropsykologisk screening skedde under denna tidsperiod enligt klinisk standard. Den senast utförda utredningen analyserades. Tidpunkten för när den senaste utredningen hade skett varierade mellan nio månader och elva år (139 månader). Samband mellan medelstråldoser mot riskorgan och IK index och deltest analyserades med Spearmans korrelationskoefficient.

LÄGRE PRESTATION

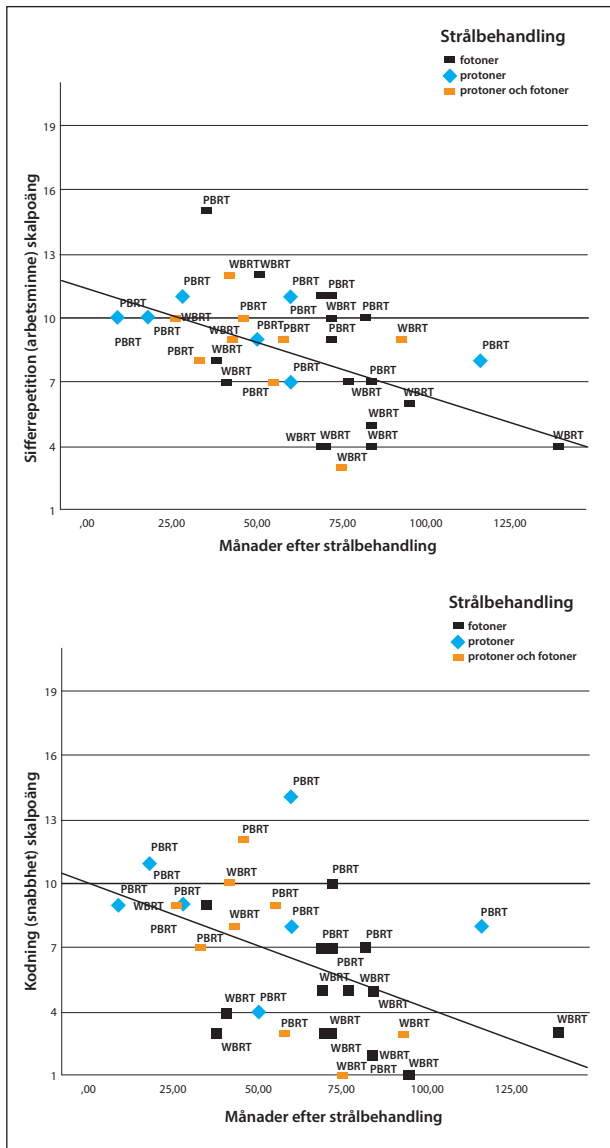
Barnen och ungdomarna presterade lägre på samtliga IK-index i jämförelse med åldersrelaterad normgrupp. Ju längre tid som hade gått efter strålbehandling när den neuropsykologiska testningen gjordes, desto lägre presterade de på framförallt arbetsminne och snabbhet (se Figur 1).

De som fick strålbehandling mot hela CNS hade fått fotonstrålning och presterade generellt lägre på samtliga IK-in-

minska neurokognitiva problem

der åren 2003–2015 hade fått strålbehandling för en hjärntumör inom Uppsala-Örebroregionen. Inklusionskriterier var barn och ungdomar som strålbehandlats med foton- och/eller protonstrålning, att det fanns tillgång till strålbehandlingsplaner och att de hade överlevt sin cancerbehandling. Det var totalt 220 patienter som diagnostiserades under denna tidsperiod, varav 98 patienter hade fått strålbehandling och 67 av dessa hade överlevt sin cancerbehandling (68 procent). Det var 23 patienter som inte uppfyllde inklusionskriterierna på grund av strålbehandling efter studieperioden, strålbehandling utomlands, gammaknivsbehandling eller att det inte var möjligt att få fram data¹¹.

Högst stråldoser gavs mot cerebellum (0–65 Gy) och pons (0–61 Gy). Högre medelstråldos mot innerörat, synnerven, cerebellum, vermis och pons korrelerade framför allt med lägre prestation på IK Hela skalan, Perceptuellt funktionsindex, Arbetsminnesindex och Snabbhetsindex. Högre stråldos mot hippocampus korrelerade med lägre prestation på snabbhet och arbetsminne. Vi fann ingen signifikant korrelation mellan IK-mått och medelstråldoser mot synnervskorsningen, thalamus och hypothalamus. Vi fann inte heller någon signifikant korrelation mellan planerad stråldos och IK-mått för denna kohort. Gällande andra behandlingsfaktorer som också kan påverka neurokognition fann vi ingen signifikant kor-



Figur 1. Spridningsdiagram gällande prestation för varje deltagare vid deltesten sifferrepetition (Arbetsminne) och kodning (Snabbhet) (M=10, SD= 3) i jämförelse med antal månader efter strålbehandling. Formerna visar typ av strålbehandling. WBRT är strålbehandling mot hela hjärnan och PBRT är fokal strålbehandling.

relation mellan cytostatikabehandling och IK. Tumörstorlek korrelerade med lägre prestation på Verbalt index samt deltesterna matriser och sifferrepetition. Kirurgi korrelerade med lägre prestation på Arbetsminnesindex och deltestet matriser (Perceptuellt funktionsindex).

FÖRSTA SAMBANDET VISAT

I denna studie fann vi samband mellan medelstråldoser mot flera riskorgan (tidigare etablerade och potentiellt nya) och neurokognition. Resultaten visar vikten av att, när det är möjligt, minska stråldoserna gentemot strukturer som är viktiga för neurokognitiva nätverk som innerörnen, synnerven, hippocampus, cerebellum, vermis och pons. För att undersöka neurokognitiva sena komplikationer är det vanligt att man studerar sambandet med föreskriven dos eller planerad stråldosvolym med neurokognitiva mått. I vår tidigare studie, där

även de som fått gammaknivsbehandling var inkluderade (n=6), var det bara ett deltest (bokstavs-siffer-serier) som var signifikant korrelerat med planerad stråldos¹. För denna kohort fann vi däremot ingen korrelation mellan planerad stråldos och IK. Den här studien styrker antagandet att medelstråldos bättre kan predicera neurokognitiv påverkan efter strålbehandling⁵

Genom intensitetsmodulerad strålbehandling är det möjligt att stråla mindre mot innerörat och på så sätt minska risken för hörselnedsättning och därmed möjligen också risken för nedsatt IK¹². Vår studie är den första studie som har visat ett samband mellan stråldos mot synnerven och neurokognition. Synnerven kan vara en tidig markör för minnesförlust och neurokognitiv nedsättning såsom man har sett hos personer med Alzheimers sjukdom¹³. En tidigare studie har också visat att genom intensitetsmodulerad protonstrålning (IMPT) är det möjligt att minska stråldoserna mot synnerven⁸. Vår studie, liksom tidigare studier, visar på vikten av att minska stråldoserna mot hippocampus, vilket är möjligt vid framförallt protonstrålning, men även vid fotonstrålning^{9,10}. Cerebellum, vermis och pons har koppling till varandra via neurala nätverk som är viktiga för flera neurokognitiva funktioner som perception, uppmärksamhet, minne och exekutiv förmåga. Vi och tidigare studier förespråkar vikten av att minska stråldoserna mot cerebellum och hjärnstammen^{14,15}.

För att styrka våra resultat behövs fler studier. Det behövs större multicenterstudier, homogenera grupper, att data samlas in systematiskt via kvalitetsregister och att rekommendationer för uppföljning kan följas^{2,11,16}. För att kunna utvärdera strålbehandlingens påverkan på neurokognition och interaktion med olika riskfaktorer är det av vikt att systematisk och strukturerad neuropsykologisk bedömning sker före och efter strålbehandling. Timingen när bedömningen görs är av vikt och även vilka test som bör prioriteras som snabbhet och arbetsminne. IK-mått är centrala mått även om det inte ger en heltäckande bild av de neurokognitiva sena komplikationer dessa barn får, vilket vår tidigare studie också lyfter fram^{1,2,11}. Detta kommer att studeras vidare i vår uppföljande studie. När det gäller inritning av riskorgan, kommer det alltför uppdaterade atlas-baserad beräkningar och ny teknik som kan underlätta inritningen av riskorgan^{17,18}. Helgenomsekvensiering för att bestämma molekylär subtyp, kan hjälpa oss att bedöma erforderlig stråldos för de olika subtyperna av till exempel medulloblastom. På så sätt kan man förhoppningsvis våga minska stråldosen för vissa subtyper och därmed minska risken för biverkningar^{2,19,20}.

Länk till artikeln:

Neurocognition and mean radiotherapy dose to vulnerable brain structures: <https://www.biomedcentral.com>

REFERENSER

1. Pancaldi A, Pugliese M, Migliozi C, Blom J, Cellini M, Iughetti L. Neuropsychological Outcomes of Children Treated for Brain Tumors. *Children*. 2023;10(3). doi:10.3390/children10030472
2. Oyefiade A, Paltin I, de Luca CR, et al. Cognitive risk in survivors of pediatric brain tumors. *J Clin Oncol*. 2021;39(16):1718-1726. doi:10.1200/JCO.20.02338

IK-mått	Innerörat (höger)	Innerörat (vänster)	Synnerven (höger)	Synnerven (vänster)	Hippo-campus (höger)	Hippo-campus (vänster)	Hypofysen	Cerebellum	Vermis	Pons
IK Hela skalan (n=29)	-.55**	-.54**	-.48**	-.53**	-.39*	-.36	-.25	-.46**	-.50**	-.56**
Verbalt index (n=30)	-.41*	-.40*	-.39*	-.45*	-.29	-.36	-.22	-.28	-.37*	-.39*
Perceptuellt funktionsindex (n=30)	-.43**	-.43*	-.45**	-.43*	-.28	-.21	-.18	-.40*	-.39*	-.49**
Arbetsminnesindex (n=30)	-.53**	-.47**	-.36	-.42*	-.38*	-.33	-.20	-.52**	-.50**	-.55**
Snabbhetsindex (n=32)	-.58**	-.58**	-.53**	-.58**	-.53**	-.50**	-.36*	-.51**	-.54**	-.59**

Stark korrelation definierades mellan ± 0.7 till ± 1.0 , moderat korrelation mellan ± 0.4 till ± 0.6 och svag korrelation mellan ± 0.1 till ± 0.3 .

*p < 0.05

**p < 0.01

Tabell 1. Spearmans korrelationskoefficient mellan medelstråldos mot riskorgan och IK-mått

- Sleurs C, Fletcher P, Mallucci C, Avula S, Ajithkumar T. Neuro-cognitive Dysfunction After Treatment for Pediatric Brain Tumors: Subtype-Specific Findings and Proposal for Brain Network-Informed Evaluations. *Neurosci Bull.* 2023;39(12):1873-1886. doi:10.1007/s12264-023-01096-9
- Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol.* 2016;13(1):52-64. doi:10.1038/nrneurol.2016.185
- Raghubar KP, Lamba M, Cecil KM, et al. Dose-volume metrics and their relation to memory performance in pediatric brain tumor patients: A preliminary study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(9). doi:10.1002/pbc.27245
- Raghubar KP, Mahone EM, Yeates KO, et al. Working memory and attention in pediatric brain tumor patients treated with and without radiation therapy. *Child Neuropsychol.* 2017;23(6):642-654. doi:10.1080/09297049.2016.1183608
- Ludmir EB, Grosshans DR, Woodhouse KD. Radiotherapy advances in pediatric neuro-oncology. *Bioengineering.* 2018;5(4). doi:10.3390/bioengineering5040097
- Dell'oro M, Short M, Wilson P, et al. Influence of target location, size, and patient age on normal tissue sparing-proton and photon therapy in paediatric brain tumour patient-specific approach. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):1-22. doi:10.3390/cancers12092578
- Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, Blomstrand M, et al. Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma: Impact of treatment margins and treatment technique. *Neuro Oncol.* 2014;16(4):594-602. doi:10.1093/neuonc/not225
- Gram D, Brodin NP, Björk-Eriksson T, Nysom K, Munck af Rosenschöld P. The risk of radiation-induced neurocognitive impairment and the impact of sparing the hippocampus during pediatric proton cranial irradiation. *Acta Oncol (Madr).* 2023;62(2):134-140. doi:10.1080/0284186X.2023.2176253
- Söderström H, Brocki K, Kleberg JL, Martinsson U, Ljungman G. Neurocognitive Functions Before and After Radiotherapy in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Pediatr Neurol.* 2022;133:21-29. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.006
- Fortin D, Tsang D, Ng A, Laperriere N, Hodgson DC. Monte Carlo-driven predictions of neurocognitive and hearing impairments following proton and photon radiotherapy for pediatric brain-tumor patients. *J Neurooncol.* 2017;135(3):521-528. doi:10.1007/s11060-017-2597-3
- P Bambo M, Garcia Martin E. Retinal and Optic Disc Alterations in Alzheimer's Disease: the Eye as a Potential Central Nervous System Window. *J Alzheimer's Dis Park.* 2016;06(02). doi:10.4172/2161-0460.1000223
- Merchant TE, Sharma S, Xiong X, Wu S, Conklin H. Effect of cerebellum radiation dosimetry on cognitive outcomes in children with infratentorial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(3):547-553. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.06.043
- Haas-Kogan D, Indelicato D, Paganetti H, et al. National Cancer Institute Workshop on Proton Therapy for Children: Considerations Regarding Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(1):152-168. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.01.013
- Regionala cancercentrum i samverkan. Accessed November 3, 2023. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/vardprogram/>
- Eekers DBP, Di Perri D, Roelofs E, et al. Update of the EPTN atlas for CT- and MR-based contouring in Neuro-Oncology. *Radiother Oncol.* 2021;160:259-265. doi:10.1016/j.radonc.2021.05.013
- Vogin G, Hettal L, Bartau C, et al. Cranial organs at risk delineation: heterogenous practices in radiotherapy planning. *Radiat Oncol.* 2021;16(1). doi:10.1186/s13014-021-01756-y
- Moxon-Emre I, Taylor MD, Bouffet E, et al. Intellectual outcome in molecular subgroups of medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4161-4170. doi:10.1200/JCO.2016.66.9077
- Wadensten E, Wessman S, Abel F, et al. Diagnostic Yield From a Nationwide Implementation of Precision Medicine for all Children With Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2023;(7). doi:10.1200/PO.23.00039

HELENA SÖDERSTRÖM, NEUROPSYKOLOG AKADEMISKA BARNSJUKHUSET, DOKTORAND VID INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, BARNONKOLOGISK KLINISK OCH TRANSLATIONELL FORSKNING, UPPSALA UNIVERSITET, HELENA.SODERSTROM@UU.SE



GUSTAF LJUNGMAN, ÖVERLÄKARE BARNONKOLOGI AKADEMISKA BARNSJUKHUSET, PROFESSOR I PEDIATRIK, INSTITUTIONEN FÖR KVINNORS OCH BARNNS HÄLSA, BARNONKOLOGISK KLINISK OCH TRANSLATIONELL FORSKNING, UPPSALA UNIVERSITET, GUSTAF.LJUNGMAN@UU.SE



ULLA MARTINSSON, MED DR, ÖVERLÄKARE, INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET SAMT VO BLOD- OCH TUMORSJUKDOMAR, ONKOLOGSEKTIONEN, AKADEMISKA SJUKHUSET, ULLA.MARTINSSON@IGP.UU.SE

