

Stråla tumörer men skydda hjärnan

Barn med
hjärntumörer
får kognitiva
biverkningar av
behandlingen

Varje år drabbas cirka 100 barn i Sverige av en hjärntumör. Detta är den vanligaste solida tumörformen hos barn, men också den dödligaste, och förknippad med stor sjuklighet. Detta motiverar en ofta tuff behandling, som i de flesta fall innebär kirurgiskt avlägsnande av tumören, och i fall av elakartade tumörer även behandling med cellgifter och strålning mot hela eller delar av hjärnan. I denna artikel beskriver **Gustaf Hellspong**, Karolinska Institutet, bakgrunden till en ny läkemedelsstudie, som kan bidra till att skydda hjärnan efter behandlingen.

Det är välkänt att både hjärntumören i sig, men även behandlingen mot den, är förknippad med olika komplikationer – och bland de mest handikappande är de kognitiva biverkningarna.¹ Särskilt strålbehandlingen anses vara en stark riskfaktor. Den innebär att hjärnan utsätts för högenergetisk joniserande strålning, som visserligen är effektiv i behandlingen mot de maligna cellerna, men som också skadar den friska omkringliggande hjärnvävnaden.

Mest skadlig är den strålning som, för att minska utvecklingen av metastaser av särskilt elakartade tumörer, ges till hela hjärnan och inte bara till tumörbädden. Denna typ av strålning används exempelvis ofta vid medulloblastom – en lillhjärnstumör av embryonalt ursprung som är den vanligaste elakartade hjärntumören hos barn. Strålning är en behandlingsform som är under ständig utveckling, i syfte att kunna använda mer skonsamma protokoll och strålkällor. Ett sådant exempel är protonstrålning, vilken i stor utsträckning har ersatt den traditionella fotonstrålningen vid hjärntumörbehandling hos barn, och som ser ut att i vissa fall kunna ge lindrigare kognitiva biverkningar.²

KOGNITIVA BIVERKNINGAR HAR LÅNGTGÅENDE

KONSEKVENSER – SKYDDANDE BEHANDLING SAKNAS

Trots framsteg inom området hjärntumörbehandling, har den alltså negativ påverkan på processhastighet, arbets-





Att sätta enskilda siffror på förekomsten och allvarlighetsgraden av kognitiva biverkningar är svårt, eftersom utfallet varierar mycket mellan olika patientgrupper.

minne och mental uthållighet och anses fortfarande vara ett påtagligt problem för våra unga hjärntumöröverlevare, med potentiellt allvarliga konsekvenser för skolgång, karriärmöjligheter och livskvalitet. Det kan leda till en grundläggande oförmåga att leva ett självständigt liv, skaffa en partner och bilda familj.

Att sätta enskilda siffror på förekomsten och allvarlighetsgraden av kognitiva biverkningar är svårt, eftersom utfallet varierar mycket mellan olika patientgrupper. Värst drabbade är i regel personer som strålbehandlas i unga år och med en högre stråldos [Figur 1]. Flickor – som annars genomsnittligt presterar bättre i skolan än pojkar – blir ofta hårdare drabbade av de kognitiva biverkningarna. Det uppskattas att ungefär 40–100 procent av barn med hjärntumörer får någon form av kognitiv påverkan,³ många av en mer allvarlig art vilket tydligt inverkar negativt på både skolbetyg och skolenvar,⁴ och behovet av att gå i särskola efter hjärntumörbehandling är ökad. Förloppet är oftast sådant att de gradvis börjar sacka efter kognitivt någonstans mellan 1–5 år efter

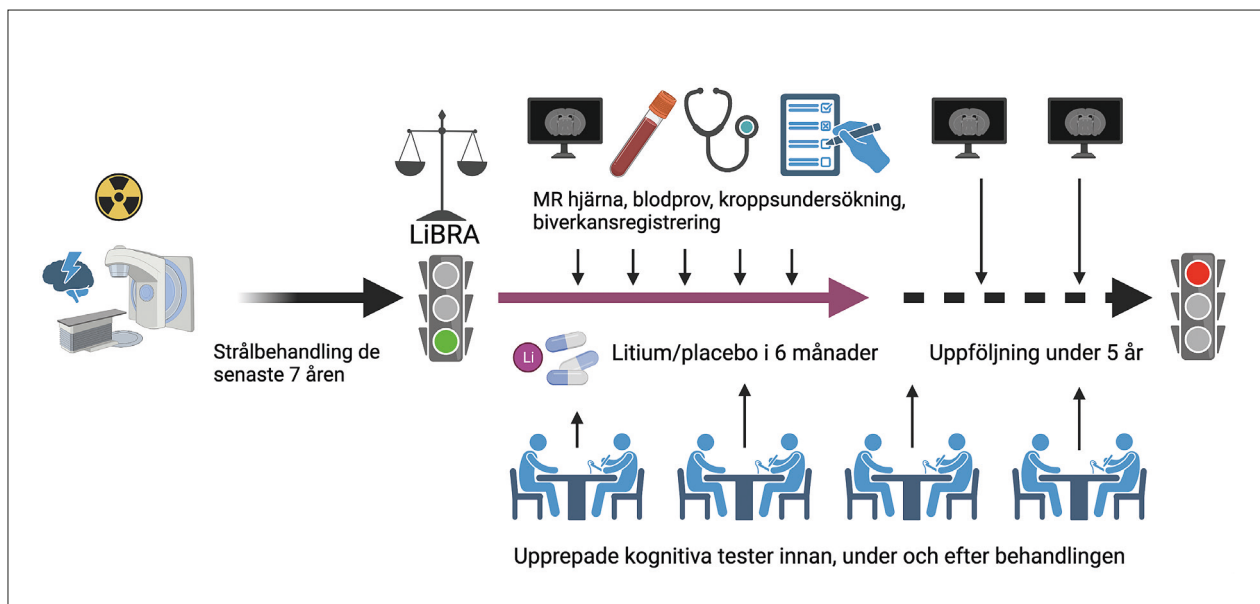
behandlingen, och därefter hamnar på en platå där barnen presterar upp till en standardavvikelse (10–15 poäng) sämre – eller i fall av elakartade tumörer i bakre skallgropen ännu sämre – i neuropsykologiska tester (ibland kallade IQ-tester) jämfört med friska jämnåriga barn.³

Allt eftersom överlevnaden i hjärntumörer gradvis ökar med förbättrade behandlingsprotokoll, ser vi nu över tid ett ökande antal barn som drabbas av dessa biverkningar. Behovet av att motverka dessa anses av en enig skara forskare, pedagoger och läkare – och inte minst av patienterna själva och deras anhöriga – vara stort, men behandlingsalternativen är ännu få. Huvudsakligen innefattar de olika former av rehabiliterings- och stödsatser i skolor och via barnneurologiska rehabiliteringskliniker, som har begränsade resurser.

Med detta i åtanke, riktas nu alltmer forskningsfokus globalt mot olika interventionsstudier, med målet att bromsa det kognitiva tappet utan att försämra behandlingseffekten mot hjärntumörerna. Detta anses bland annat av Barncancerfonden vara ett prioriterat forskningsområde.



Figur 1. Värst drabbade av kognitiva biverkningar är i regel personer som strålbehandlas i unga år och med en högre stråldos.



Figur 2. Upplägget för LiBRA-studien, vars syfte är att undersöka litiums eventuella neuroprotektiva effekter efter strålbehandling.

LITIAM ÄR EN POTENTIELLT HJÄRNSKYDDANDE BEHANDLING, MEN SKYDDAR INTE TUMÖRCELLER

Vår forskargrupp har sedan flera år undersökt de nervcells-skyddande och regenerativa egenskaperna hos *litium*. Detta vårt tredje lättaste grundämne har varit känt för sina stäm-ningsstabiliserande effekter sedan i mitten av 1800-talet, men föll efter några decennier i glömska. På 1950-talet återupp-täcktes det som psykiatriskt läkemedel och är numera att be-trakta som mycket välbeprövat. De senaste decennierna har litium rönt ett stort forskarintresse just för dess neuroprotek-tiva effekter.

Efter flertalet framgångsrika djurförsök på möss i vår fors-kargrupp på Karolinska Institutet, har vi kunnat konstatera att gnagare som litiumbehandlats under strålbehandling mot hjärnan, i högre utsträckning jämfört med en kontrollgrupp, bibehåller den pool av neurala stamceller som finns bland annat i hippocampus och att detta även avspeglar sig i kogni-tiva beteendetester.⁵ Liknande resultat sågs även vid litium-behandling efter att mushjärnorna redan bestrålats,⁶ vilket väcker hopp om att litium ska kunna skydda hjärnan även en viss tid efter avslutad hjärntumörbehandling hos barn.

Annan forskning har visat att litium kan potentiera ef-fekten av strålbehandling vid vissa tumörtyper (alltså fun-gerar som en så kallad "radio-sensitizer"),^{7,8} men även att li-tium inte tycks skydda tumörceller mot strålning, vilket skul-le riskera att omöjliggöra dess användningsområde inom on-kologin. Tvärtom finns många studier som har undersökt, och bekräftat, att litium kan utöva en direkt anti-proliferativ och anti-invasiv effekt vid tumörsjukdomar, även om resul-taten inte är helt konsekventa för alla tumörtyper.⁹

Det finns även fascinerande, men ännu preliminära, forsk-ningsresultat från vår grupp där vi i en musmodell av medul-loblastom visat att litiumbehandling hämmar tillväxten av tumören i lillhjärnan – signifikansen av detta i människor är förstås ännu oklar, men det talar ytterligare för att litium inte är en ogynnsam behandling vid hjärntumörer.

Mekanismen bakom litiums potentiella neuroprotektiva effekter är inte klarlagd, men flera teorier finns. Många cir-kulerar kring litiums påverkan på det alltså närvarande intracellulära enzymet GSK-3-Beta, som har många och långtgående effekter på flera centrala cellprocesser, såsom programmerad celldöd, inflammation och neurodegenera-tion. Litium tycks även utöva antiinflammatoriska effekter och uppreglera faktorer av betydelse för neuronal överlevnad och tillväxt.^{5,6,10}

EN LÄKEMEDELSSTUDIE PÅ BARN, MED LITIAM SOM SKYDD MOT KOGNITIVA BIVERKNINGAR, PLANERAS

Med ovanstående lovande data i ryggen, planerar nu vår fors-kargrupp att starta en dubbelblind randomiserad läkeme-delsstudie på barn som tidigare har strålbehandlats mot hjärntumörer. I denna studie – som vi kallar LiBRA – ska barnen under sex månader behandlas med antingen litium-tabletter eller placebo, och därefter testas kognitivt vid upp-repade tillfällen upp till fem år efter litiumbehandlingen [Fi-gur 2]. Förhoppningen är förstås att barnen som litiumbe-handlats inte ska uppvisa samma inbromsade kognitiva ut-veckling över tid som de i kontrollgruppen. Detta kommer att bli den första läkemedelsstudien i sitt slag i Sverige, och en av mycket få globalt, som undersöker en medikamentell intervention i denna patientgrupp, med kognitivt testresultat som primärt utfallsmått. Utöver dessa kognitiva tester, finns även flera sekundära resultat att undersöka, såsom föränd-ring av vitsubstansintegritet på MR hjärna samt en mängd säkerhetsdata avseende tolerabilitet och biverkningar av li-tiumbehandlingen. Studiebehandling med litium medför en del logistiska utmaningar – inte minst för att doseringen styrs av läkemedelskoncentrationen i blodet, vilket riskerar att äventyra blindningen – men med hjälp av specialanpas-sade protokoll, mjukvaror och inte minst nära samarbeten med våra studielaboratorier, hoppas vi kunna hantera detta på bästa sätt.



Den ökade överlevnaden kommer dock till ett pris, och vi måste nu även lägga vår energi på att motverka långtidskonsekvenserna av både sjukdomen och behandlingen.

LITIUM ÄR VÄLBEPROVAT, ÄVEN I BARN OCH UNGDOMAR

Mest känt är litium som behandling mot bipolär sjukdom, där det uppvisar unikt effektiva antimaniska och antisuicidala egenskaper. Även om preparatet är klart vanligare bland vuxna patienter, behandlas årligen cirka 200 barn – företrädesvis äldre tonåringar – med litium på psykiatrisk indikation. En handfull av dessa patienter är yngre än 10 år (personlig kommunikation överläkare Håkan Jarbin, 2021). Det är således inte ett obeprövat läkemedel ens i den pediatrika populationen. Tvärtom finns många decenniers erfarenhet av behandling och omfattande säkerhetsdata för läkemedlet.

Litium har en välkänd och strikt dosberoende biverkningsprofil, och bland de vanligare biverkningarna finns ökad törst och urinproduktion, diarréer, acneliknande hudutslag, trötthet och orolig mage. Mer ovanliga och allvarliga biverkningar förekommer i form av njurpåverkan och hypothyreos, men detta är framför allt en risk vid många års behandling och beräknas inte vara sannolikt vid endast sex månaders behandling som i vår studie. Akut litiumintoxikation är ett annat allvarligt tillstånd, som dock i princip bara förekommer vid avsiktlig förgiftning eller där behandlingen av olika skäl inte övervakas tillräckligt, till skillnad från i vår studie där vi kommer ha tät uppföljning av litiumkoncentrationen i blodet och eventuella biverkningar.

STORT INTRESSE BLAND FAMILJER FÖR MEDVERKAN I LITIUMSTUDIEN

Intresset för studien har varit stort, inte minst bland föräldrar till barn som strålbehandlats i yngre år. Vårt initiala mål är att påbörja studien på en enskild site – på barnonkologen på Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Solna – och att därefter ansluta övriga fem barnonkologiska centra i Sverige, samt kliniker i Danmark och övriga Norden, samt även Frankrike. Vi beräknar att behöva rekrytera omkring 80 barn, vilket vi förväntar oss tar ungefär fem år. Om allt flyter på som planerat hoppas vi kunna starta LiBRA senare under 2023.

Det ultimata målet blir att starta en studie där vi behandlar barnen med litium under – och inte efter – själva strålbehandlingen. Det är nämligen här vi tror att vi har störst hjärnskyddande effekt att hämta. Detta medför ytterligare logistiska utmaningar, men är fullt möjligt, särskilt om LiBRA faller väl ut.

OM LITIUMSTUDIEN LYCKAS FYLLS ETT STORT BEHOV I EN UTSATT PATIENTGRUPP

Att ett barn ska drabbas av en hjärntumör är många föräldrars stora mardröm – något man snabbt blir varse när man som läkare träffar unga patienter med huvudvärk i sjukvården.

Lyckligtvis har ju de allra flesta barn med huvudvärk inte en hjärntumör – men de som har oturen att få den diagnosen, ska förstås erbjudas bästa tänkbara vård. Under många år har en kombination av förbättrade diagnostiska och terapeutiska

metoder, och inte minst ett ökat interprofessionellt samarbete, förbättrat överlevnaden, som nu ligger över 80 procent i hela den pediatrika hjärntumörgruppen. Den ökade överlevnaden kommer dock till ett pris, och vi måste nu även lägga vår energi på att motverka långtidskonsekvenserna av både sjukdomen och behandlingen. Behovet av en förebyggande och regenerativ intervention mot kognitiva biverkningar hos barn som genomgått hjärntumörbehandling är alltså stort. Vi ser därför mycket fram emot att med stor entusiasm och tillförsikt starta LiBRA, i hopp om att inte bara få våra barn att överleva – utan också att leva ett gott liv.



GUSTAF HELLSPÅNG

Barnläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus,
doktorand vid Karolinska Institutet
gustaf.hellspang@ki.se

Referenser

1. Tonning Olsson I, Perrin S, Lundgren J, Hjorth L, Johanson A. Long-term cognitive sequelae after pediatric brain tumor related to medical risk factors, age, and sex. *Pediatric Neurology* 2014; 51(4):515–21.
2. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR, et al. Superior Intellectual Outcomes After Proton Radiotherapy Compared With Photon Radiotherapy for Pediatric Medulloblastoma. *JCO* 2020; 38(5):454–61.
3. Duffner PK. Risk factors for cognitive decline in children treated for brain tumors. *European Journal of Paediatric Neurology* 2010; 14(2):106–15.
4. Lönnerblad M, Van't Hooft I, Blomgren K, Berglund E. A nationwide, population-based study of school grades, delayed graduation, and qualification for school years 10–12, in children with brain tumors in Sweden. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(2):e28014.
5. Zhou K, Xie C, Wickstrom M, Dolga AM, Zhang Y, Li T, et al. Lithium protects hippocampal progenitors, cognitive performance and hypothalamus-pituitary function after irradiation to the juvenile rat brain. *Oncotarget* 2017;
6. Zanni G, Goto S, Fragopoulou AF, Gaudenzi G, Naidoo V, Di Martino E, et al. Lithium treatment reverses irradiation-induced changes in rodent neural progenitors and rescues cognition. *Molecular Psychiatry* 2019;
7. Ann-Sophie Carret. Recurrent SHH/TP53-mutant medulloblastoma treated with a combination of lithium and radiotherapy. Abstract from 17th ISPNO meeting 2016.
8. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Martin DC, Castelo-Branco P, Zhang CH, et al. WNT activation by lithium abrogates TP53 mutation associated radiation resistance in medulloblastoma. *Acta Neuropathologica Communications* 2014; 2:174.
9. Ge W, Jakobsson E. Systems Biology Understanding of the Effects of Lithium on Cancer. *Front Oncol* 2019; 9:296.
10. Huo K, Sun Y, Li H, Du X, Wang X, Karlsson N, 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* 2012; 51(1–2):32–42.