

## NEUROGENEZĖS POKYČIAI ŠVITINANT GALVOS SMEGENŲ PIKTYBINIUS NAVIKUS IR METASTAZES

Aista Plieskienė<sup>1</sup>, Tomas Daukšas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klaipėdos universitetinė ligoninė, <sup>2</sup>Vilniaus universitetas

**Raktažodžiai:** spindulinė terapija, hipokampus, neurogenezė, kognityvinės funkcijos.

### Santrauka

Spinduline terapija gydomi smegenų navikai, solidinių navikų metastazės galvos smegenyse, neuroleukemija. Šis gydymo metodas taipogi taikomas neuroleukemijos ar metastazinės ligos profilaktikai galvos smegenyse gydant smulkialąstelinį plaučių vėžį. Metodo rizika susijusi su spinduliuotės poveikiu į neurogenezę. Po galvos smegenų švitinimo pacientams nustatoma kognityvinių funkcijų pokyčių, blogėja atmintis.

Plėtojant šiuolaikines spindulinės terapijos technologijas klinikinėje praktikoje ieškoma kelių apsaugoti svarbiausias neurogenezėje dalyvaujančias galvos smegenų struktūras, tiriami galimi patofiziologiniai pažeidimo mechanizmai, ieškoma terapinių galimybių siekiant sumažinti galimą pažeidimą. Kritinės galvos smegenų struktūros - hipokampo - apibrėžimas ir dozės vertinimas klinikinėje praktikoje leidžia apibrėžti dozės ribas šiam organui, plėtoti naujus spindulinio gydymo metodus ieškant galimybių išsaugoti kognityvines funkcijas, atminties procesus.

### Įvadas

Spindulinė terapija - ypač svarbus gydymo metodas onkologijoje gydant galvos smegenų navikus, solidinių navikų metastazes galvos smegenyse, neuroleukemiją. Dėl hematoencefalinio barjero ypatumų nepakankamai penetruojant daugumai sisteminės terapijos vaistų, šis metodas ypač svarbus atliekant profilaktinį galvos smegenų švitinimą siekiant išvengti neuroleukemijos arba sunaikinti plaučių vėžio mikrometastazes.

Naujos spindulinio gydymo technologijos įgalina ne tik homogeniškai apšvitinti visus galvos smegenų audinius, bet ir didinti spindulių dozę atskiruose židiniuose, pasiekti geresnių lokalios kontrolės rezultatų [1]. Tačiau, kaip ir

kiekvienas gydymo metodas onkologijoje – spindulinė terapija sąlygoja pokyčius, kurie dažniausiai susiję su nervų sistemos toksiškumu, neurogenezės sutrikdymu.

**Darbo tikslas** – pateikti anatominį hipokampo, kritinės galvos smegenų struktūros radioterapijoje, apibrėžimą, išanalizuoti mokslinėje literatūroje aprašomus neurogenezės procesus ir galimus jos pažeidimo mechanizmus taikant spindulinį gydymo metodą onkologijoje. Numatyti tolimesnius siekius išsaugoti šiuos sudėtingus fiziologinius procesus užtikrinančios galvos smegenų struktūros funkciją.

### Tyrimo objektas

Retrogradiškai išanalizuotas mokslinėje literatūroje pateikiamos kritinės galvos smegenų struktūros, atsakingos už kognityvinių funkcijų formavimąsi - hipokampo - bei jame vykstančios neurogenezės proceso aprašymas. Pasielkiant magnetinio rezonanso tomografijos vaizdinimą, darbe pateiktas anatominis hipokampo srities apibrėžimas. Aprašytas eksperimentinių, mokslo tyrimais įrodytų, tyrimų rezultatų apibendrinimas, siekiant išsiaiškinti neurogenezės pokyčius, kai švitinamos galvos smegenys. Paskaičiuota vidutinė dozė šiai anatomicinei struktūrai tarp Klaipėdos universitetinėje ligoninėje švitintų pacientų, kurie gydyti dėl temporalinės galvos smegenų skilties gliomų. Pateiktos gairės kognityvinių funkcijų išsaugojimui, taikant spindulinį galvos smegenų piktybinių navikų gydymą.

**Spindulinės terapijos sąlygotas toksiškumas.** Išanalizavus klinikinių randomizuotų tyrimų rezultatus pastebėta, kad, praėjus mėnesiams, metams po spindulinės terapijos, pacientams išsivysto progresuojantis atminties sutrikimas, kinta jų kognityvinės funkcijos, atsiranda pokyčių jų emocijose, atliekant kiekybinę analizę, orientuojantis erdvėje, koncentruojant dėmesį [2]. Didžiaja dalimi šias funkcijas užtikrina hipokampus – centrinės nervų sistemos struktūra, lokalizuota medialinėje temporalinės smegenų skilties dalyje. Šioje struktūroje lokalizuotos neuroninės grandinės svarbios atminties procesams, trumpalaikę atmintį paverčiančios ilgalaikę. Hipokampo disfunkcija yra žinomas su-

trikusių neurofiziologinių funkcijų požymis. Kognityvinių funkcijų sutrikimo sunkumas priklauso nuo spindulinės terapijos dozės, tenkančios temporalinės skilties medialinei sričiai [3]. Galvos smegenų švitinimas silpnina tiek vaikų [4-7], tiek suaugusiųjų kognityvines funkcijas [7-10]. Spindulinio gydymo indukuotas gebėjimo pažinti sutrikimas aprašytas išanalizavus vaikų amžiaus grupių respondentus. Nustatyta, kad realizavus spindulinę terapiją jaunesniems nei 7 m. amžiaus vaikams, beveik 100% atvejų prireikė specialaus ugdymo (edukacinio) proceso. Vyresniems nei 7 m. – beveik kas antram respondentui [7]. Šiuo metu publikuojami rizikos veiksniai neurologinėms komplikacijoms po spindulinio gydymo: amžius <7 arba > 60 m.; frakcijos dozė >2 Gy; didelė kumuliacinė dozė; apšvitintas didelis galvos smegenų tūris; sutrumpinta spindulinio gydymo fazė; sutaptinis chemospindulinis gydymas; gretutinė kraujagyslių patologija (diabetinė angiopatija) [11].

Spindulinės reakcijos skirstomos į tris stadijas: ūmios spindulinės reakcijos, ankstyvos-uždelstos ir vėlyvos-uždelstos reakcijos [12]. Per keletą pirmųjų savaičių pacientas gali patirti ūmių židininės neurologinės simptomatikos pokyčių. Dažniausia jų priežastis – didėjanti galvos smegenų edema, kuri sėkmingai gydoma gliukokortikoidais (deksametazonu). Ankstyvos-uždelstos spindulinės reakcijos, tokios kaip „somnolentinis sindromas“, dažniausiai pasireiškia dėl demielinizacijos, vykstančios 1-6 mėnesį po gydymo [13]. Šis sindromas charakteringas progresuojančia somnolencija, nuovargiu ir kognityvinių funkcijų sutrikimu dėl frontalinio tinklo laidinės sistemos disfunkcijos. Sulėtėja informacijos perdavimo greitis, pasireiškia žodžio ir atminties parinkimo deficitas, lėtėja vykdomosios funkcijos, taip pat ir dėmesio koncentravimas. Pacientams pritrūksta motorinio vikrumo ir sumanumo [14, 15]. Vėlyvos uždelstos reakcijos pasireiškia praėjus mėnesiams ar metams po spindulinės terapijos ir yra didžiąja dalimi negrįžtamos, progresuojančios. Pacientams būdingi progresuojantys atminties, vizualinio motorinio apdorėjimo, kiekybinės analizės proceso ir dėmesio sutrikimai [16].

Hipokampo disfunkcija gali būti pagrindinė šių neurofiziologinių sutrikimų išsivystymo priežastis.

**Patofiziologiniai mechanizmai.** Lokalizuota medialinėje temporalinės smegenų skilties dalyje, hipokampo struktūra vaidina svarbiausią vaidmenį mokymosi ir atminties procesuose [17]. Būtent šios funkcijos pastebimai paveikiamos skiriant galvos smegenų švitinimą. Nervinės kamieninės ląstelės, kurios atsistato pačios, generuoja neuronus, astrogliją ir oligodendrogliją, taipogi ribotą neuronų pirmtakų skaičių, gyvuoja naujagimių ir suaugusių žmonių bei visų žinduolių smegenyse [18]. Nervinės kamieninės ląstelės, neuronų pirmtakai ir gliolinių ląstelių pirmtakai

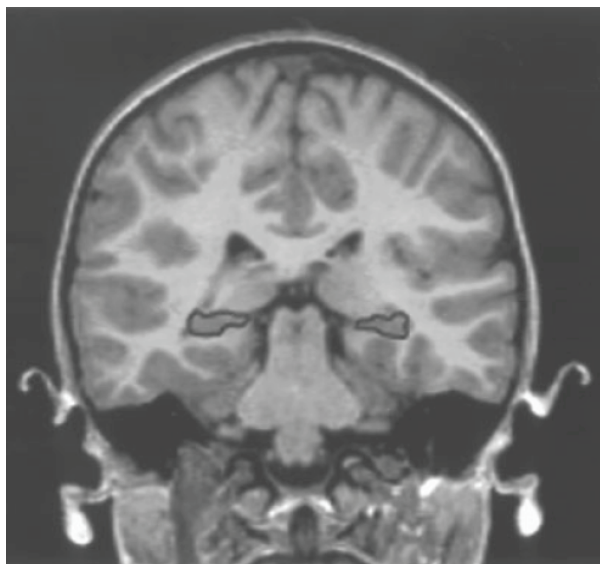


1 pav. Hipokampo (limbinės sistemos dalis) apibrėžimas

moksliniuose terminuose įvardijami kaip nervinio audinio pirmtakinės ląstelės (NPL). Hipokampo struktūra (1 pav.) yra svarbiausia naujagimių ir suaugusiųjų neurogenezės dalis, per visą gyvenimą generuojanti *gyrus dentatus* neuronus.

Ląsteliniai atminties mechanizmai susiję su hipokampo funkcija. Manoma, kad pirminė informacija iš galvos smegenų žievės perduodama į šią struktūrą, čia ji perdirbama ir grąžinama į galvos smegenų žievę ilgalaikiam saugojimui. Vienas svarbiausių kelių į hipokampą ateina per dantytojo vingio (*gyrus dentatus*) grūdėtąsias ląsteles. Šios ląstelės užgimusios hipokampe tvarkingai migruoja į grūdėtųjų ląstelių sluoksnį bei integruojasi, tampa elektrofiziologiškai aktyvios, funkcionuojančios [19]. Neurogenezė skatinama savanoriško fiziologinio lavinimo [19], buvimo pilnavertėje aplinkoje [20] bei nuo hipokampo priklausomo mokymo [21]. Mechanizmas, kurio pasekmėje skatinama neurogenezė, priklauso nuo tarpinės ilgalaikės potenciacijos hipokampe [22, 23]. Jaudinimas, vykstantis šiame tarpiniame kelyje, nuolat verčia generuoti impulsus, skatinančius informacijos išlaikymą, įsiminimą – konsoliduotą atmintį.

Monje su bendraautoriais publikavo spindulinio gydymo indukuotą kognityvinių funkcijų sutrikimo patogenezę nervinio audinio pirmtakinių ląstelių (NPL) lygmenyje [39,40]. Nustatyta, kad reliatyviai nedidelės spindulinės terapijos dozės sąlygoja šio lygio ląstelių apoptozę ir sustiprina bei prolanguoja neurogenezės sutrikimą subgranulinėje jaunų žiurkių ir pelių zonoje. Taip pat pastebėta, kad šios



**2 pav.** Hipokampo (limbinės sistemos dalis) apibrėžimas sagitalinėje MRT rekonstrukcijoje (medialinė smilkininės skilties dalis).

dalies ląstelių netektis sutrikdo hipokampo darbą, funkcijas, siejama su trumpalaikės atminties nutrūkimu [40,41-44]. Tuo tarpu kitose smegenų srityse apoptozės reiškinys neaptinkamas arba nepasireiškia [43], neaptinkama ir šių smegenų struktūrų funkcijos sutrikimų [44]. Monje su kolegomis pateikė duomenų, kad vykstančius procesus neurogenezės lygmenyje inhibuoja uždegiminė aplinkinių NPL audinių reakcija [45]. Šiuos slopinimo procesus skatina spindulinis pažeidimas arba bakterijų lipopolisacharidazės poveikis. Taigi galima preziumuoti, kad uždegiminiai procesai, vykstantys proliferaciniame subgranuliniame NPL zonoje, sąlygoja hipokampo struktūros neurokognityvinių funkcijų pažeidimą, sąlygotą galvos smegenų švitinimo [1].

Priešingai neurogenезei, gliogenезės procesas yra reikiamai apsaugotas nuo spindulinio pažeidimo [7,24]. Inhibuojantys procesai, vykstantys neurogenезėje, buvo įrodyti tyrinėjant neurogenезės procesus. Atlikus izoliuotų kamieninių ląstelių transplantaciją, nustatyta, kad neurogenезę labiausiai sutrikdo neurogeninės mikroaplinkos pokyčiai. Šių eksperimentų rezultatai parodė, kad izoliuotos iš hipokampo NPL išsaugo sugebėjimą atidailinti neuronus *in vitro*, tuo tarpu sveikos, nepažeistos spinduliuotės NPL, transplantuotos į spinduliuotės paveiktą hipokampo sritį, negeba produkuoti neuronų.

**Hipokampo – kritinės galvos smegenų struktūros saugojimas.** Hipokampo – kritinės galvos smegenų struktūros saugojimas švitinimo metu bei homogeniškas dozės pasiskirstymas likusioje galvos smegenų dalyje yra ypa-

tingas iššūkis skiriant šiuolaikinį spindulinį gydymą. Todėl ypač svarbu šios limbinės sistemos dalies teisingas apibrėžimas ir dozės šiam kritiniam organui vertinimas (1,2 pav.).

Retrospektyvi 19 pacientų, gydytų 3D konformine spinduline terapija Klaipėdos universitetinėje ligoninėje dėl temporalinės skilties gliomų, analizė parodė, kad vidutinė dozė  $D_{\text{mean}}$  į hipokampo struktūrą buvo  $38,4 \text{ Gy} \pm 8,9 \text{ Gy}$ , maksimali dozė  $D_{\text{max}}$  -  $58,4 \text{ Gy} \pm 1,6 \text{ Gy}$ .

Pastaruoju metu į klinikinę praktiką vis plačiau įgyvendinant šiuolaikines spindulinio gydymo metodikas – moduluoto intensyvumo spindulinę terapiją (MIST), sraigtinę tomoterapiją, plėtojamos ypač konformalaus dozės pasiskirstymo galimybės į hipokampo sritį, taip sumažinant jam tenkančią dozę. Paskiriant suminę dozę į galvos smegenis -  $30 \text{ Gy}$  per 10 frakcijų šios technologijos leidžia hipoduzuoti hipokampo sritį, dozę redukuojant 1) vidutinę dozę (*mean dose*) per frakciją į hipokampo sritį (normalizuojant į  $2 \text{ Gy}$  per frakciją) iki 87% ( $0,49 \text{ Gy}_2$ ), naudojant sraigtinę tomoterapiją ir 81% ( $0,73 \text{ Gy}_2$ ) naudojant MIST; 2) maksimalią dozę  $D_{\text{max}}$  į hipokampo sritį iki  $12,8 \text{ Gy}$  pasitelkiant sraigtinę tomoterapiją;  $15,3 \text{ Gy}$  - MIST. Kritinė hipokampo struktūra saugojama šiomis technologijomis kartu homogeniškai apšvitinant taikinio sritį. Įdomu pastebėti, kad švitinant galvos smegenų metastazes, hipokampo srityje metastazinių židinių nevizualizuojama, kas kliniškai leidžia hipoduzuoti ir išsaugoti šią kritinę galvos smegenų struktūrą [1, 25]. Remiantis eksperimentinių tyrimų duomenimis, postuluojama, kad hipokampo srities saugojimas kliniškai reikšmingai išsaugoja neurokognityvines funkcijas.

Remiantis eksperimentinių (*in vivo*) tyrimų rezultatais diskutuojama, kad keletas vaistų gali turėti apsaugantį arba gydomąjį poveikį kovojant su spinduliniu galvos smegenų pažeidimu. Aprašomas teigiamas indometacino poveikis atstatant pažeistą neurogenезę [26], naudingi ličio preparatai – redukuojantys NPL apoptozę [27], pioglitazonas veikia teigiamai kupiruodamas uždegiminius pokyčius [28], fibroblastų augimo faktorius, redukuoja endotelio ląstelių apoptozę [29], karbamilato-eritropoetinas – pagerina VEGF indukuotus pralaidumo pokyčius [30], vario, cinko (Cu/Zn) superoksidismutazės preparatai šalina laisvuosius radikalus [31]. Aprašomas ir teigiamas etiolio [32], edaravono [33] ir angiotenziną - konvertuojančio fermento inhibitoriaus [34] bei eflornitino [35] poveikis. Vis dėlto klininių randomizuotų tyrimų rezultatais jų efektas nėra įrodytas ir rutininėje klinikinėje praktikoje negali būti rekomenduojamas.

### Išvados

1. Nepaisant nuoseklaus spindulinio gydymo technologijų tobulėjimo, centrinės nervų sistemos toksiškumas

išlieka opi problema klinikinėje praktikoje. Komplikacijų patofiziologiniai mechanizmai nėra iki galo išanalizuoti ir aiškūs.

2. Kruopštus spindulinio gydymo poveikio į neurokognityvines funkcijas apibrėžimas, pacientų ištyrimas atliekant sisteminę perspektyvų šių funkcijų testavimą yra būtina ateities klinikinių tyrimų sąlyga, ypač kai numatoma ilga pacientų gyvenimo trukmė.

3. Žinių apie prognostinius bei predikcinius veiksnius neurotoksiškumo srityje plėtojimas, individualių markerių onkologinių pacientų jautrumui nustatyti ištyrimas leistų saugiai plėtoti pritaikomą hipodozavimą į kritines neurogenę užtikrinančias struktūras galvos smegenyse.

#### Literatūra

1. Vinai G, Wolfgang AT, Minesh PM. Why Avoid the Hippocampus? A Comprehensive Review. *Radiother Oncol* 2010;97(3):370–376.
2. Strother DR. Tumors of the central nervous system. In: Pizzo PPA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia. Lippincott, Williams and Wilkins 2002;751–824.
3. Abayomi OK. Pathogenesis of cognitive decline following therapeutic irradiation for head and neck tumors. *Acta Oncol* 2002;41:346–351.
4. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: Current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:983–998.
5. Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: A longitudinal study. *Br J Cancer* 2000;82:255–262.
6. Moore BD, Copeland DR, Ried H, Levy B. Neurophysiological basis of cognitive deficits in long-term survivors of childhood cancer. *Arch Neurol* 1992;49:809–817.
7. Dietrich J, Monje MJ, Meyers Ch. Clinical Patterns and Biological Correlates of Cognitive Dysfunction Associated with Cancer Therapy. *The Oncologist* 2008;13:1285–1295.
8. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: A review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994;12:627–642.
9. Abayomi OK. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction. *Acta Oncol* 1996;35:659–663.
10. Surma-aho O, Niemela M, Vilkki J, Kouri M, Brander A, Salonen O. et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001;56:1285–1290.
11. Lee AW, Kwong DL, Leung SF, Tung SY, Sze WM, Sham JS. et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:75–85.
12. Sheline GE. Radiation therapy of brain tumors. *Cancer* 1977;39:873–881.
13. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: Implications for neuroprotection. *Mol Interv* 2004;4:273–284.
14. Meyers CA, Geara F, Wong PF, Morrison WH. Neurocognitive effects of therapeutic irradiation for base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:51–55.
15. Gregor A, Cull A, Traynor E, Stewart M, Lander F, Love S. Neuropsychometric evaluation of long term survivors of adult brain tumours: Relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol* 1996;41:55–59.
16. Abayomi OK. Pathogenesis of cognitive decline following therapeutic irradiation for head and neck tumors. *Acta Oncol* 2002;41:346–351.
17. Squire LR. The hippocampus and spatial memory. *Trends Neurosci* 1993;16:56–57.
18. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008;132:645–660.
19. Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13427–13431.
20. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386:493–495.
21. Leuner B, Gould E, Shors TJ. Is there a link between adult neurogenesis and learning? *Hippocampus* 2006;16:216–224.
22. Airan RD, Meltzer LA, Roy M, Gong Y, Chen H, Deisseroth K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science* 2007;317:819–823.
23. Monje M. Cranial Radiation Therapy and Damage to Hippocampal Neurogenesis. *Developmental Disabilities Research Reviews* 2008;14:238–242.
24. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002;8:955–962.
25. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuoet JS. et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: A “how-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2010;78:1244–1252.
26. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003;302:1760–1765.
27. Yoneoka Y, Satoh M, Akiyama K, Sano K, Fujii Y, Tanaka R. An experimental study of radiation-induced cognitive dysfunction in an adult rat model. *J Radiol* 1999;72:1196–1201.
28. Zhao W, Chuang EY, Mishra M, Awwad R, Bisht K, Sun L, et al. Distinct effects of ionizing radiation on in vivo murine kidney and brain normal tissue gene expression. *Clin Cancer Res* 2006;12:3823–30.
29. Peña LA, Fuks Z, Kolesnick RN. Radiation-induced apopto-



- sis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency. *Cancer Res* 2000;60:321–327.
30. Erbayraktar S, de Lanerolle N, de Lotbinière A, Knisely JP, Erbayraktar Z, Yilmaz O, et al. Carbamylated erythropoietin reduces radiosurgically-induced brain injury. *Mol Med* 2006;12:74–80.
31. Lamproglou I, Magdelenat H, Boisserie G, Baillet F, Mayo W, Fessi H, et al. An experimental model of acute encephalopathy after total body irradiation in the rat: effect of liposome-entrapped Cu/Zn superoxide dismutase. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:179–184.
32. Lamproglou I, Djazouli K, Boisserie G, Patin PH, Mazon JJ, Baillet F. Radiation-induced cognitive dysfunction: the protective effect of ethylol in young rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1109–1115.
33. Ishii J, Natsume A, Wakabayashi T, Takeuchi H, Hasegawa H, Kim SU, et al. The free-radical scavenger edaravone restores the differentiation of human neural precursor cells after radiation-induced oxidative stress. *Neurosci Lett* 2007;423:225–230.
34. Robbins ME, Diz DI. Pathogenic role of the renin-angiotensin system in modulating radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:6–12.
35. Fike JR, Gobbel GT, Marton LJ, Seilhan TM. Radiation brain injury is reduced by the polyamine inhibitor alpha-difluoromethylornithine. *Radiat Res* 1994;138:99–106.

#### **IMPAIRED NEUROGENESIS FOLLOWING TREATMENT FOR CNS MALIGNANCIES**

**A. Plieskienė, T. Daukšas**

Key words: radiation; hippocampus; neurogenesis; cognitive function.

##### Summary

Radiation therapy is common standard treatment method for treatment of central nervous system (CNS) malignancies. The risk associated with this therapeutic modality is neurotoxicity. The literature reviews the mechanisms of radiation induced failure of neurogenesis. Cranial radiation therapy is associated with a progressive decline in cognitive function, prominently memory, specifically in terms of short-term memory formation and recall.

Implementation of advanced radiation therapy techniques in to the clinical praxis allows potential therapeutic interventions for critical structure sparing.

Correspondence to: plieskiene@kul.lt

Gauta 2013-06-03