



Fundació
La Marató de TV3

XVII SIMPOSIUM

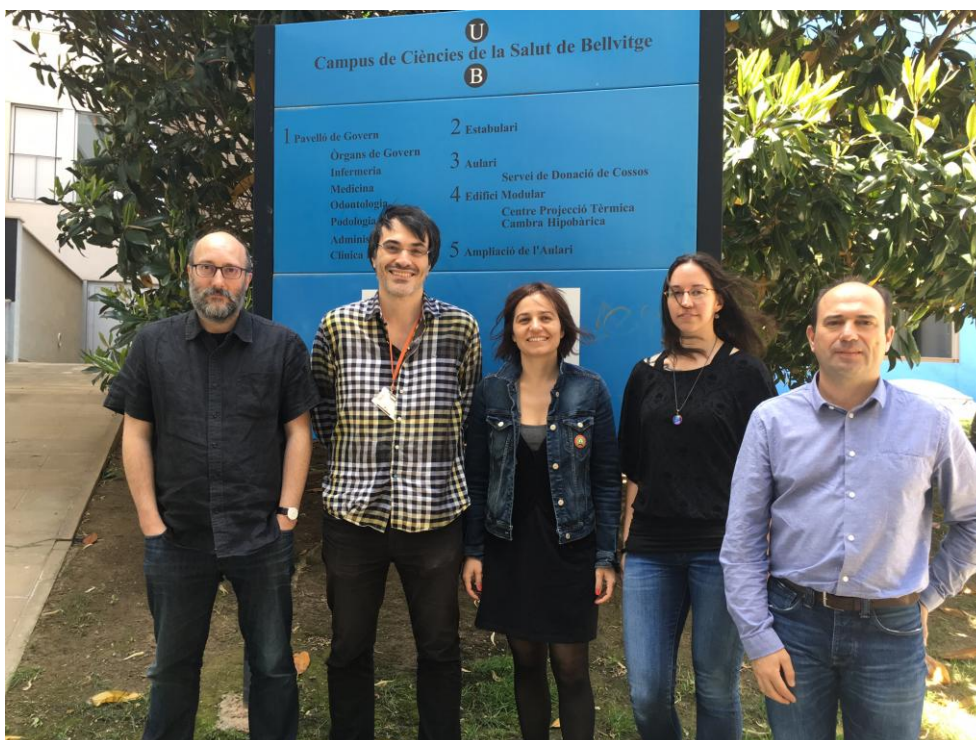
Lesions medul·lars i cerebrals adquirides



DETERIORAMENT COGNITIU INDUÏT PER QUIMIOTERÀPIA I RADIOTERÀPIA CEREBRAL. AVALUACIÓ DEL SEU IMPACTE I IDENTIFICACIÓ DELS MARCADORS DE RISC CLÍNICS, NEUROFISIOLÒGICS I DE NEUROIMATGE FUNCIONAL

Antoni Rodríguez-Fornells

Facultat de Psicologia CSUB



1. Resum

El càncer, i especialment el càncer de pulmó, és una de les malalties amb més prevalença en la nostra societat. Concretament, el càncer de pulmó és un dels tumors més freqüents i és el primer responsable de mort per càncer a escala mundial. La recerca en aquest camp ha estat centrada tradicionalment a aconseguir teràpies que permetessin guarir-lo o incrementessin la supervivència dels pacients amb aquesta malaltia. En aquesta línia, la quimioteràpia sistèmica, juntament amb la radioteràpia pulmonar i, més recentment, la radioteràpia cerebral administrada de forma profilàctica (abans que els pacients mostrin malaltia tumoral al cervell) en un subgrup de pacients amb càncer de pulmó de tipus cèl·lula petita ha demostrat que redueix el risc de metàstasis cerebrals i augmenta la supervivència. La radioteràpia cerebral es l'aplicació de radiació ionitzant amb l'objectiu de danyar les cèl·lules tumorals. L'objectiu de la radioteràpia cranial profilàctica és el d'eliminar el dipòsit microscòpic de cèl·lules tumorals metastàtiques al cervell abans no esdevinguin macroscòpiques i simptomàtiques.

La quimioteràpia s'ha associat recentment a trastorns cognitius lleus i a canvis en la estructura cerebral de les pacients amb càncer de mama. D'altra banda, la radioteràpia cerebral en altres poblacions de malalts oncològics, com ara amb tumors cerebrals o metàstasi, també s'ha associat al deteriorament cognitiu i, fins i tot, a la demència en els llargs supervivents. En la població de càncer de pulmó, en canvi, es desconeix quin és l'impacte d'aquesta teràpia sobre la cognició i la qualitat de vida dels llargs supervivents. De fet, hi ha molt poques investigacions que hagin aprofundit en l'estudi de la toxicitat potencial d'aquests dos tractaments oncològics en la cognició, així com en les estructures cerebrals, tant a curt com a llarg termini.

L'objectiu principal d'aquest projecte era avaluar l'impacte dels tractaments amb quimioteràpia sistèmica o radioteràpia cerebral sobre la cognició en pacients amb càncer de pulmó, utilitzant tècniques (i) d'avaluació neuropsicològica acurada, (ii) neurofisiologia (potencials evocats cognitius, ERP) i (iii) de neuroimatge cerebral (tècniques de ressonància magnètica estructurals i funcionals, MRI). I, en segon lloc, es pretenia identificar potencials marcadors de risc que ens permetessin definir *a priori*, abans de qualsevol intervenció terapèutica, quins pacients tenen més risc de desenvolupar deteriorament cognitiu.

Disseny de l'estudi

Amb aquest propòsit, vam dissenyar un estudi comparatiu longitudinal prospectiu i vam incloure tres grups de pacients: grup A, controls sans; grup B, pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula petita tractats amb quimioteràpia basada en platins que rebien radioteràpia cranial profilàctica, i grup C, pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita que rebien el mateix esquema de quimioteràpia basada en platins, però no rebien radioteràpia cranial.

En el primer grup vam reclutar 22 controls sans, dels quals 21 van finalitzar l'estudi al cap de tres mesos. En el grup B vam reclutar 43 pacients, dels quals 21 van finalitzar l'estudi al cap de tres mesos. I en el grup C vam reclutar 41 pacients, dels quals 13 van finalitzar l'estudi al cap de tres mesos. Tot i el bon reclutament, les pèrdues en el seguiment van ser causades, sobretot, per la progressió de la malaltia oncològica, tant a escala sistèmica com cerebral, i a la gran fragilitat d'aquests pacients, que feia que molts d'ells no toleressin la sessió de neuroimatge (d'una hora de durada). Actualment tenim analitzades les dades fins als tres mesos de seguiment. Els tres grups es van estudiar a escala basal i durant el seguiment amb: (i) una exploració neurològica, (ii) una avaluació neuropsicològica, (iii) un estudi de neuroimatge multimodal incloent seqüències d'RM estructural, com el *T1-voxel based morphometry* o el *diffusion tensor imaging*, i d'RM funcional, com el *resting state* o el paradigma de memòria, i (iv) estudi neurofisiològic amb potencials evocats cognitius.

L'anàlisi basal dels tres grups de pacients, incloent l'exploració neurològica, l'avaluació neuropsicològica i l'estudi de neuroimatge estructural, ha generat el nostre primer treball. De l'anàlisi de les mateixes variables, però amb el seguiment longitudinal al cap de tres mesos, n'ha resultat el nostre tercer treball, ja que, cronològicament, es va acabar i publicar més tard que l'estudi retrospectiu que es va afegir (consulteu el diagrama 1). Actualment estem acabant de redactar dos treballs més: un es basa en l'anàlisi, en l'àmbit basal, de l'RM funcional-*resting state*, i l'altre es basa en l'anàlisi a escala basal de l'estudi neurofisiològic amb potencials evocats cognitius dels tres grups de pacients.

A més, atesa la dificultat del seguiment a llarg termini, vam decidir dissenyar un altre estudi descriptiu i retrospectiu dels llargs supervivents de càncer de pulmó de cèl·lula petita tractats amb radioteràpia cranial profilàctica com a mínim dos anys abans. Dels

96 pacients diagnosticats de carcinoma de cèl·lula petita al nostre hospital, només 21 estaven vius, dels quals vam poder incloure finalment 11 llargs supervivents (treball 2). Vam incloure: (i) una exploració neurològica, (ii) una avaluació neuropsicològica i (iii) un estudi de neuroimatge multimodal, en què vam incloure seqüències d'RM estructural com el *T1-voxel based morphometry* o el *diffusion tensor imaging*.

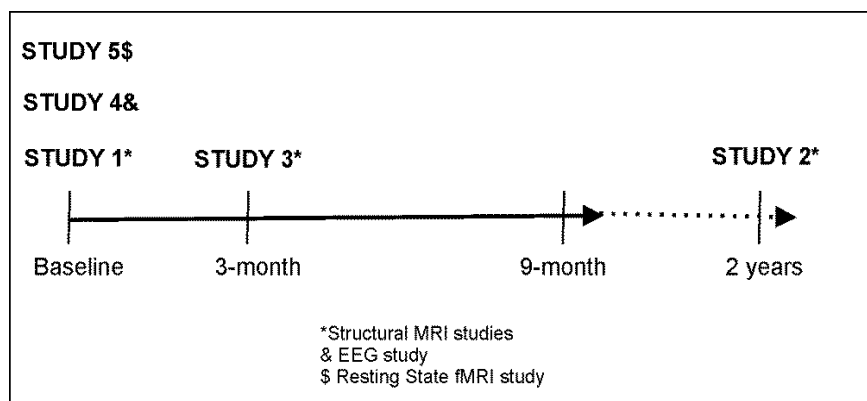


Diagrama 1. Esquema cronològic dels diferents treballs resultants del projecte.

2. Resultats

El nostre projecte s'ha dividit en tres treballs. En el primer treball hem observat que gairebé un 40% dels pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula petita compleixen criteris per deteriorament cognitiu just un mes després que acabi el tractament amb quimioteràpia i abans que se'ls tracti amb radioteràpia cerebral. Aquests dèficits cognitius afecten sobretot funcions visuoespacials i de fluència verbal, i s'acompanyen de dèficits estructurals al cervell als dos lòbuls temporals, i també d'alteracions funcionals que afecten sobretot la capacitat d'adaptació al medi que els envolta. A més, el grup control, format per pacients diagnosticats de càncer de pulmó, però d'una altra histologia (no cèl·lula petita) i que no ha rebut quimioteràpia, presenta també dèficits cognitius en un 30% dels casos. Aquest treball posa de manifest, doncs, que els pacients amb càncer, abans de rebre qualsevol teràpia, ja presenten dèficits cognitius i que la quimioteràpia afegeix, a més, un dany estructural, tant en la substància gris com en la substància blanca cerebrals (vegeu figures 1A i 1B).

Posteriorment, els pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula petita reben radioteràpia cerebral de forma profilàctica, tal com reflecteix el tercer treball. El que hem observat és que tres mesos després d'aquestes sessions de radioteràpia, els pacients mostren un empitjorament cognitiu en la fluència verbal, acompanyat també d'uns dèficits estructurals en el cervell. Aquestes alteracions estructurals amplien el dany prèviament descrit posterior a la quimioteràpia, i afegeixen, a més, un dany específic intrínsecament relacionat amb la radioteràpia en àrees cerebrals més profundes. Per tant, concloem que la radioteràpia cerebral a curt termini afegeix dèficits cognitius moderats, però també alteracions importants en l'estructura cerebral d'aquests pacients (vegeu figures 1C i 1D).

Finalment, segons es tracta al segon treball, els llargs supervivents d'aquesta malaltia (més de dos anys des de la finalització del tractament) que han rebut quimioteràpia sistèmica i radioteràpia cerebral, presenten un deteriorament cognitiu més greu (un 20% compleixen criteris de demència), juntament amb un dany cerebral focalitzat en aquelles àrees prèviament descrites com a afectades tres mesos després d'haver acabat el tractament. Aquestes àrees cerebrals danyades inclouen els ganglis basals de forma bilateral, que, entre altres funcions, són responsables del trastorn extrapiramidal que presenten els llargs supervivents, i també el cos callós (estructura de la substància blanca cerebral que, a més, es correlaciona amb el dany cognitiu). La correlació realitzada ens indica que, com més dany cerebral hi ha al cos callós, més dèficits cognitius (vegeu figures 1E i 1F).

Vegeu la imatge resum dels tres treballs (figura 1).

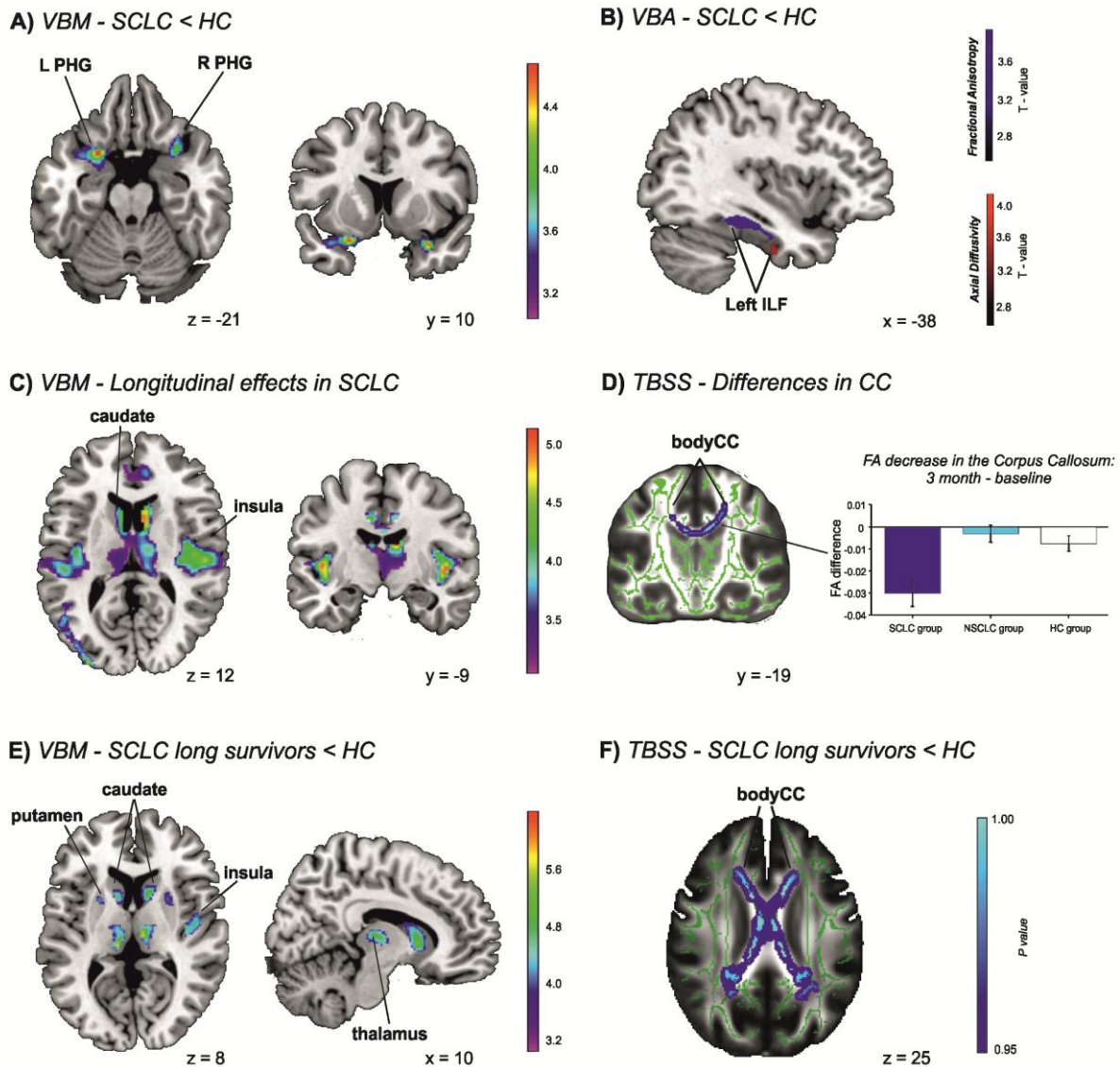


Figura 1. Resum de resultats dels diferents estudis inclosos en el projecte. Als dos panells superiors es mostren els resultats del primer treball, específicament la comparació entre pacients del grup CPCP i els controls sans, tant per a substància grisa (A) com per a substància blanca (B). Als panells centrals trobem els resultats del tercer treball, en què es mostren els efectes longitudinals al grup de pacients CPCP en substància grisa (C) i les diferències (longitudinals) en substància blanca als tres grups de participants (D). Als panells inferiors es mostra la comparació entre llargs supervivents del grup CPCP amb controls sans, tant en substància grisa (E) com en substància blanca (F), tots dos resultats del segon treball. Abreviatures: bodyCC: cos del cos callós; CPCP: càncer de pulmó de cèl·lula petita; CPNCP: càncer de pulmó no-cèl·lula petita; CS: controls sans; GPH: gir parahipocampal; ILF: *inferior longitudinal fasciculus* (fascicle longitudinal inferior); TBSS: *tract-based spatial statistics*; VBA: *voxel-based analysis* (anàlisi basada en el vòxel; substància blanca); VBM: *voxel-based morphometry* (morfometria basada en el vòxel; substància grisa).

3. Rellevància i possibles implicacions

Aquest treball és el primer de descriure l'impacte de la quimioteràpia sistèmica i la radioteràpia cerebral sobre la cognició i les estructures cerebrals en la població de càncer de pulmó. Podem dir, basant-nos en els nostres resultats, que cap dels dos tractaments no està exempt de toxicitat cognitiva, sobretot en els llargs supervivents. La quimioteràpia, però especialment la radioteràpia cerebral en els llargs supervivents, té associat un deteriorament cognitiu, de grau moderat a greu, que compleix criteris de demència en un 20% dels pacients. A més, els canvis estructurals que l'acompanyen ja són visibles tres mesos després d'haver acabat el tractament. De tota manera, és important tenir en compte que hi ha un 50% de pacients que, tot i que presenten canvis estructurals similars però de menys intensitat, no presenten deteriorament cognitiu a llarg termini. Això suggereix, per tant, que la toxicitat pels tractaments oncològics afecta de forma moderada o greu únicament un subgrup de pacients. Aquests resultats ens permetran, d'una banda, poder informar els pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula petita del risc que implica el tractament amb radioteràpia cerebral, sobretot a llarg termini. Tot i el benefici que aquest tractament mostra per a la supervivència d'aquests pacients, és important que coneguim amb precisió quin és el risc de deteriorament cognitiu, o fins i tot de demència, que pot comportar l'administració de la radioteràpia cerebral de forma profilàctica.

A més, els resultats d'aquest treball ens han permès posar en marxa nous estudis per aprofundir en la fisiopatologia d'aquest dany i així poder descriure marcadors de risc que ens permetin predir de forma individual quins pacients estaran en risc de presentar deteriorament cognitiu. Aquests nous estudis busquen que en un futur sigui possible individualitzar el tractament oncològic, basat en el risc-benefici de les teràpies per a cada pacient concret.

4. Publicacions

La nostra investigació ha generat diverses publicacions en revistes d'alt impacte. Els tres treballs que hem definit en la secció de resultats han estat publicats en revistes científiques que pertanyen al primer quartil:

Simó M, Root JC, Vaquero L, Ripollés P, Jové J, Ahles T, Navarro A, Cardenal F, Bruna J, Rodríguez-Fornells A.

Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population.

J Thorac Oncol. 2015, Jan;10(1):38-45. IP 5.3 Q1.

Simó M, Vaquero L, Ripollés P, Jové J, Fuentes R, Cardenal F, Rodríguez-Fornells A, Bruna J.

Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors.

Brain Imaging Behav. 2016, 10(1):283-95 IP 4.6 Q1.

Simó M, Vaquero L, Ripollés P, Guturbay A, Jové J, Navarro A, Cardenal F, Bruna J, Rodríguez-Fornells A.

Longitudinal brain changes associated with prophylactic cranial irradiation in lung cancer.

J Thorac Oncol. 2016,11(4):475-86. IP 5.3 Q1.

A més, el nostre grup de recerca ha generat dues publicacions més en relació amb aquest treball, també en revistes d'alt impacte científic:

Simó M, Ripollés P, Fuentemilla L, Vaquero L, Bruna J, Rodríguez-Fornells A.

Studying memory encoding to promote reliable engagement of the medial temporal lobe at the single-subject level.

PLoS One. 2015, Mar 24;10(3):e0119159. IP 3.5 Q1.

Simó M, Rifà-Ros X, Rodríguez-Fornells A, Bruna J.

Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies.

Neurosci Biobehav Rev. 2013, Sep;37(8):1311-21. IP 10.2 Q1.

En aquests moments, estem acabant dos treballs més, que completaran l'estudi neurofisiològic i cerebral funcional d'aquests pacients:

Electrophysiological correlates of cancer and chemotherapy in a lung cancer population.

Brain functional connectivity in lung cancer population: a pilot study.

A més, aquests treballs han estat presentats com a comunicacions orals i pòsters a diversos congressos internacionals i nacionals:

Alteraciones neuropsicológicas y neuroanatómicas secundarias a la radioterapia holocraneal profiláctica en largos supervivientes de cáncer de pulmón de célula pequeña.

Congreso Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, novembre del 2013.

Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors.

European Association of Neuro-Oncology (EANO) Meeting. Torí (Itàlia), octubre del 2014.

Brain functional connectivity in lung cancer population: first results.

Human Brain Mapping Organization (OHBM). Hamburg (Alemanya), juny del 2014.

Acute brain structural changes induced by chemotherapy in small cell lung cancer patients.

International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) Congress. Seattle (EUA), febrer del 2014.

Longitudinal brain changes associated with prophylactic cranial irradiation in lung cancer.

Sociedad Española de Neurología (SEN). València, novembre del 2015.

Longitudinal brain changes associated with prophylactic cranial irradiation in lung cancer.

International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) Congress. Amsterdam (Països Baixos), març del 2016.

Brain functional connectivity in lung cancer population: a pilot study.

International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) Congress. Amsterdam (Països Baixos), març del 2016.

Aquest projecte ha estat la base per a la presentació de la tesi doctoral de la Dra. Marta Simó titulada *Effects of chemotherapy and cranial radiation in brain structures and cognitive functions of lung cancer patients*, presentada el maig del 2015, amb qualificació *cum laude* per la Universitat de Barcelona.