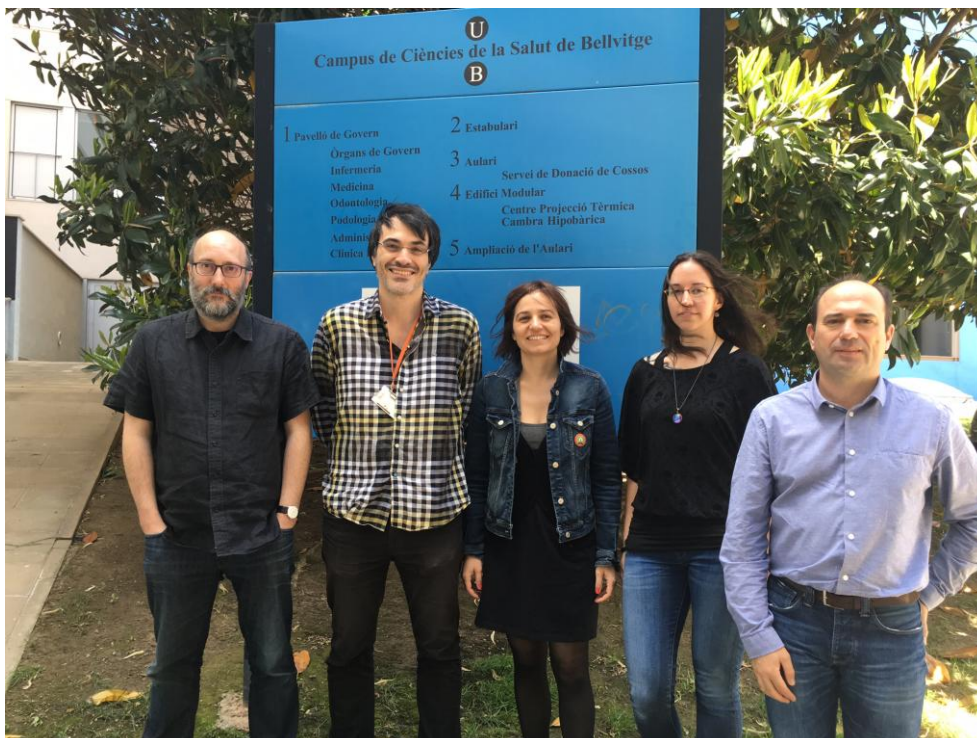




DETERIORO COGNITIVO INDUCIDO POR QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CEREBRAL. EVALUACIÓN DE SU IMPACTO E IDENTIFICACIÓN DE LOS MARCADORES DE RIESGO CLÍNICOS, NEUROFISIOLÓGICOS Y DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Antoni Rodríguez Fornells

Facultat de Psicologia CSUB



1. Resumen

El cáncer, y especialmente el cáncer de pulmón, es una de las enfermedades más prevalentes en nuestra sociedad. Concretamente, el cáncer de pulmón es uno de los tumores más frecuentes y es el primer responsable de muerte por cáncer a nivel mundial. La investigación en este campo se ha centrado tradicionalmente en conseguir terapias que permitan su curación o incrementen la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad. En esta línea, la quimioterapia sistémica, junto con la radioterapia pulmonar y, más recientemente, la radioterapia cerebral administrada de forma profiláctica (antes de que los pacientes muestren la enfermedad tumoral en el cerebro) en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón (de tipo célula pequeña) ha demostrado que disminuye el riesgo de metástasis cerebrales y que aumenta la supervivencia. La radioterapia cerebral es la aplicación de la radiación ionizante con el objetivo de dañar las células tumorales. El objetivo de la radioterapia craneal profiláctica es el de eliminar el depósito microscópico de células tumorales metastásicas en el cerebro antes de que se conviertan en macroscópicas y sintomáticas.

La quimioterapia se ha asociado recientemente a trastornos cognitivos leves y a cambios en la estructura cerebral de los pacientes con cáncer de mama. Por otro lado, la radioterapia cerebral en otras poblaciones de enfermos oncológicos, como con tumores cerebrales o metástasis, también se ha asociado al deterioro cognitivo, e incluso a la demencia, en los largos supervivientes. En la población de cáncer de pulmón, en cambio, se desconoce cuál es el impacto de esta terapia sobre la cognición y la calidad de vida en los largos supervivientes. De hecho, hay muy pocas investigaciones que hayan profundizado en el estudio de la potencial toxicidad de ambos tratamientos oncológicos sobre la cognición, así como sobre las estructuras cerebrales, tanto a corto como a largo plazo.

El objetivo principal de este proyecto era evaluar el impacto de los tratamientos con quimioterapia sistémica y radioterapia cerebral sobre la cognición en pacientes con cáncer de pulmón, utilizando técnicas (i) de evaluación neuropsicológica precisa, (ii) neurofisiología (potenciales evocados cognitivos, ERP) y (iii) de neuroimagen cerebral (técnicas de resonancia magnética estructurales y funcionales, MRI). Y, en segundo lugar, identificar potenciales marcadores de riesgo que nos permitan definir *a priori*,

antes de cualquier intervención terapéutica, qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Con este propósito, diseñamos un estudio comparativo longitudinal prospectivo e incluimos tres grupos de pacientes: grupo A, controles sanos; grupo B, pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña tratados con quimioterapia basada en platinos que debían recibir radioterapia craneal profiláctica, y grupo C, pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña que debían recibir el mismo esquema de quimioterapia basada en platinos, pero no radioterapia craneal.

En el primer grupo reclutamos 22 controles sanos, de los cuales 21 finalizaron el estudio en tres meses; en el grupo B reclutamos 43 pacientes, de los cuales 21 finalizaron el estudio a los tres meses, y en el grupo C reclutamos 41 pacientes, de los cuales 13 finalizaron el estudio a los tres meses. A pesar del buen reclutamiento, las pérdidas en el seguimiento se debieron sobre todo a la progresión de la enfermedad oncológica, tanto a nivel sistémico como cerebral, y a la gran fragilidad de estos pacientes, que hizo que muchos no tolerasen la sesión de neuroimagen (de una hora de duración). Actualmente tenemos analizados los datos hasta los tres meses de seguimiento. Los tres grupos fueron estudiados a nivel basal y durante el seguimiento con: (i) una exploración neurológica, (ii) una evaluación neuropsicológica, (iii) un estudio de neuroimagen multimodal incluyendo secuencias de MRI estructural, como el *T1-voxel based morphometry* o el *diffusion tensor imaging*, y de MRI funcional, como el *resting state* o el paradigma de memoria, y (iv) estudio neurofisiológico con potenciales evocados cognitivos.

El análisis basal de los tres grupos de pacientes, incluyendo la exploración neurológica, la evaluación neuropsicológica y el estudio de neuroimagen estructural, ha generado nuestro primer trabajo. Nuestro tercer trabajo ha resultado del análisis de las mismas variables pero con el seguimiento longitudinal a los tres meses (es el tercer trabajo, ya que, cronológicamente, se consiguió acabar y publicar más tarde que el estudio retrospectivo que añadimos; consúltese el diagrama 1). Actualmente estamos finalizando la redacción de dos trabajos más: uno se basa en el análisis a nivel basal de la RM funcional-*resting states* y otro se basa en el análisis a nivel basal del estudio neurofisiológico con potenciales evocados cognitivos de los tres grupos de pacientes.

Además, dada la dificultad del seguimiento a largo plazo, decidimos diseñar otro estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes largos supervivientes de cáncer de pulmón de célula pequeña tratados con radioterapia craneal profiláctica (como mínimo dos años antes). De los 96 pacientes diagnosticados de carcinoma de célula pequeña en nuestro hospital, solamente 21 estaban vivos, de los cuales pudimos incluir finalmente a 11 largos supervivientes (trabajo 2). Incluimos: (i) una exploración neurológica, (ii) una evaluación neuropsicológica y (iii) un estudio de neuroimagen multimodal incluyendo secuencias de RM estructural, como el *T1-voxel based morphometry* o el *diffusion tensor imaging*.

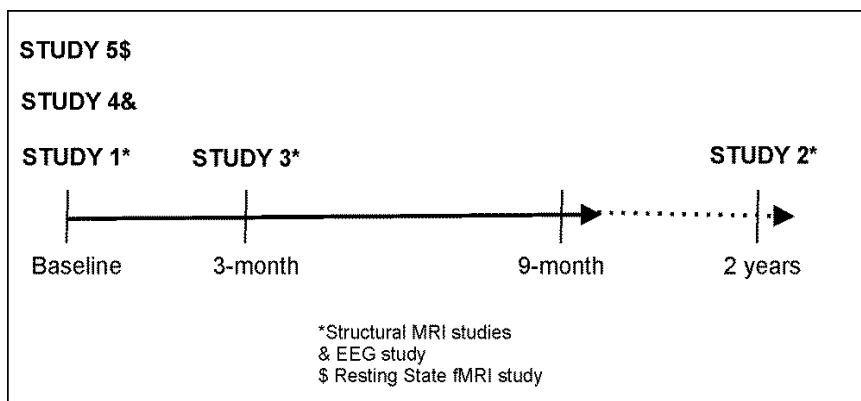


Diagrama 1. Esquema cronológico de los diferentes trabajos a los que ha dado lugar el proyecto

2. Resultados

Nuestro proyecto ha sido dividido en tres trabajos.

En el primer trabajo hemos observado que casi un 40% de los pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña cumplen criterios por deterioro cognitivo justo un mes después de finalizar el tratamiento con quimioterapia y antes de ser tratados con radioterapia cerebral. Estos déficits cognitivos afectan sobre todo funciones visoespaciales y de fluencia verbal, y son acompañados de déficits estructurales en el cerebro a nivel de ambos lóbulos temporales, y también alteraciones funcionales, que afectan sobre todo la capacidad de adaptación al medio que nos rodea. Además, el grupo control formado por pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón pero de otra histología (no célula pequeña) y que no ha recibido quimioterapia, presenta también déficits cognitivos en un 30% de los casos. Este trabajo pone de manifiesto, entonces, que los pacientes con cáncer, antes de recibir cualquier terapia, ya presentan déficits cognitivos y que la quimioterapia añade, además, un daño estructural tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca cerebrales (véanse figuras 1A y 1B). Posteriormente, los pacientes de cáncer de pulmón de célula pequeña recibieron radioterapia cerebral de forma profiláctica (tercer trabajo). Lo que hemos observado es que tres meses después de finalizar estas sesiones de radioterapia, los pacientes muestran un empeoramiento cognitivo en la fluencia verbal que se acompaña también de unos déficits estructurales en el cerebro. Estas alteraciones estructurales amplían el daño previamente descrito posquimioterapia, añadiendo, además, un daño específico intrínsecamente relacionado con la radioterapia en áreas cerebrales más profundas. Por tanto, concluimos que la radioterapia cerebral a corto plazo añade déficits cognitivos moderados e importantes alteraciones en la estructura cerebral de estos pacientes (véanse figuras 1C y 1D).

Finalmente (segundo trabajo), los largos supervivientes de esta enfermedad (más de dos años desde el fin del tratamiento) que han recibido quimioterapia sistémica y radioterapia cerebral presentan un deterioro cognitivo más grave (un 20% de ellos cumple criterios de demencia), junto a un daño cerebral focalizado en aquellas áreas previamente descritas como afectadas tres meses después de finalizar el tratamiento. Estas áreas cerebrales dañadas incluyen los ganglios basales de forma bilateral, que, entre otras funciones, son los responsables del trastorno extrapiramidal que presentan

los largos supervivientes, y también el cuerpo calloso (estructura de la sustancia blanca cerebral que, además, se correlaciona con el daño cognitivo). La correlación realizada nos indica que cuanto más daño cerebral hay en el cuerpo calloso, más déficits cognitivos se registran (véanse figuras 1E y 1F).

Véase la imagen resumen (Figura 1) de los tres trabajos.

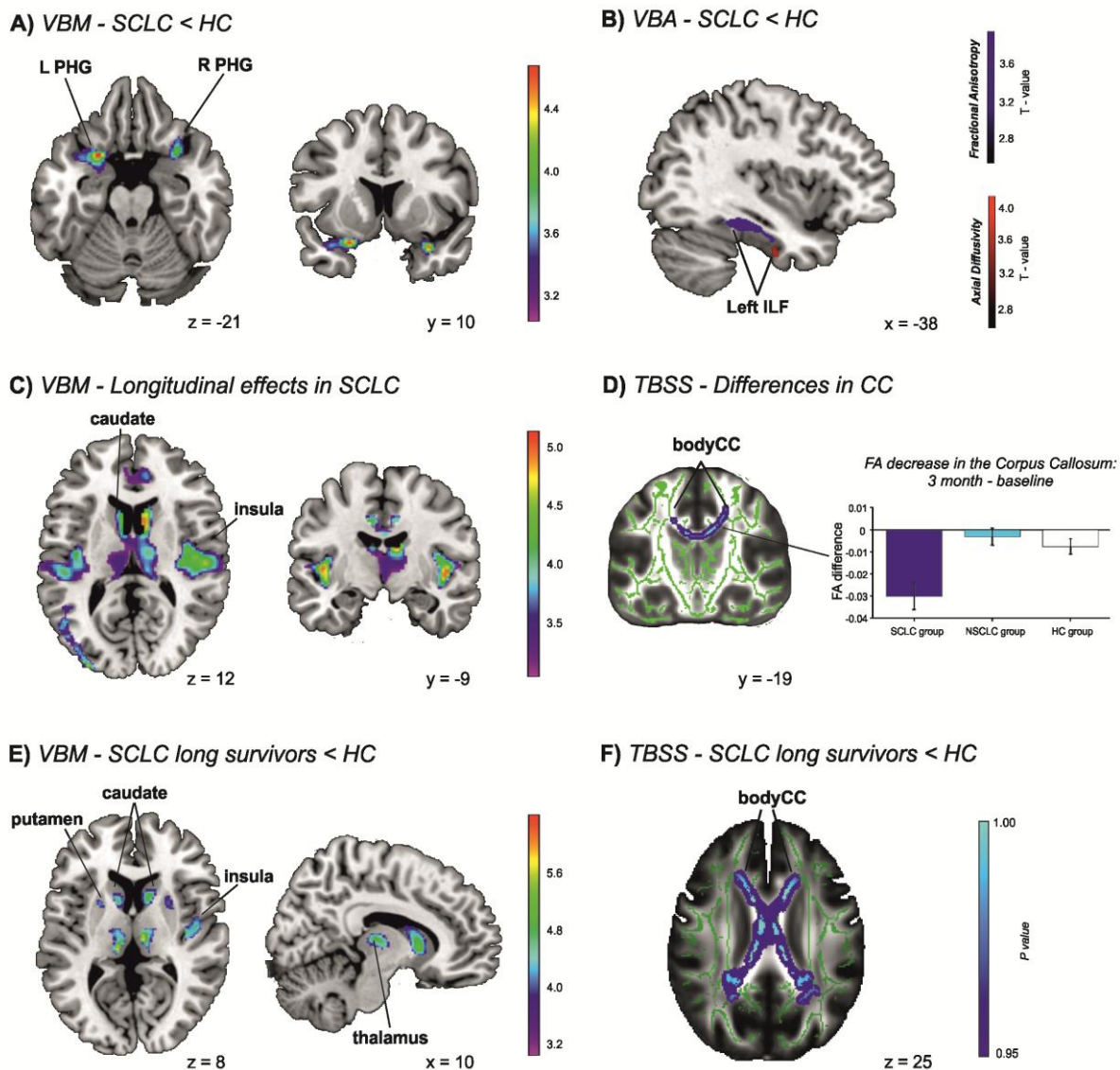


Figura 1. Resumen de resultados de los diferentes estudios incluidos en el proyecto. En los dos paneles superiores se muestran los resultados del primer trabajo, específicamente la comparación entre pacientes del grupo CPCP y los controles sanos, tanto para sustancia gris (A) como para sustancia blanca (B). En los paneles centrales encontramos los resultados del tercer trabajo, con los efectos longitudinales en el grupo de pacientes CPCP en sustancia gris (C) y las diferencias (longitudinales) en sustancia blanca en los tres grupos de participantes (D). En los paneles inferiores se muestra la comparación entre largos

supervivientes del grupo CPCP con controles sanos, tanto en sustancia gris (E) como en sustancia blanca (F), ambos resultados del segundo trabajo.

Abreviaturas: bodyCC: cuerpo del cuerpo calloso; CPCP: cáncer de pulmón de célula pequeña; CPNCP: cáncer de pulmón no célula pequeña; CS: controles sanos; GPH: giro parahipocampal; ILF: *inferior longitudinal fasciculus* (fascículo longitudinal inferior); TBSS: *tract-based spatial statistics*; VBA: *voxel-based analysis* (análisis basado en el vóxel, sustancia blanca); VBM: *voxel-based morphometry* (morfometría basada en el vóxel, sustancia gris).

3. Relevancia y posibles implicaciones

Este trabajo es el primero que describe el impacto de la quimioterapia sistémica y la radioterapia cerebral sobre la cognición y las estructuras cerebrales en la población con cáncer de pulmón. Podemos decir, basándonos en nuestros resultados, que ambos tratamientos no están exentos de toxicidad cognitiva, sobre todo en los largos supervivientes. La quimioterapia, pero especialmente la radioterapia cerebral en los largos supervivientes, lleva asociado un deterioro cognitivo de moderado a grave que cumple criterios de demencia en un 20% de los pacientes. Además, los cambios estructurales que lo acompañan ya son visibles a los tres meses del fin del tratamiento. De todos modos, es importante tener en cuenta que hay un 50% de pacientes que, a pesar de presentar cambios estructurales similares, pero de menos intensidad, no presentan deterioro cognitivo a largo plazo. Esto sugiere, por tanto, que la toxicidad por los tratamientos oncológicos afecta de forma moderada o grave únicamente a un grupo de pacientes.

Estos resultados nos permiten, por un lado, poder informar a los pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña del riesgo que presenta el tratamiento con radioterapia cerebral, sobre todo a largo plazo. A pesar del beneficio que este tratamiento muestra en la supervivencia de estos pacientes, es importante que conozcan con precisión cuál es el riesgo de deterioro cognitivo, o incluso de demencia, que puede comportar la administración de la radioterapia cerebral a nivel profiláctico.

Además, los resultados de este trabajo nos han permitido poner en marcha nuevos estudios para profundizar en la fisiopatología de este daño para poder así describir marcadores de riesgo que nos permitan predecir de forma individual qué pacientes estarán en riesgo de presentar deterioro cognitivo. Estos nuevos estudios buscan que

en un futuro sea posible individualizar el tratamiento oncológico, basándonos en el riesgo de las terapias para cada paciente concreto.

4. Publicaciones

Nuestra investigación ha generado varias publicaciones en revistas de alto impacto. Los tres trabajos que hemos definido en la sección de resultados han sido publicados en revistas científicas que pertenecen al primer cuartil.

Trabajo 1

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.

Trabajo 2

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.

Trabajo 3

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.

Además, nuestro grupo de investigación ha generado dos publicaciones más en relación con este trabajo, también en revistas de alto impacto científico:

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 estos momentos estamos finalizando dos trabajos más, que completarán el estudio neurofisiológico y cerebral funcional de estos pacientes.

Trabajo 4

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

Trabajo 5

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

Además, estos trabajos han sido presentados como comunicaciones orales y pósteres en diversos congresos internacionales y nacionales:

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, noviembre de 2013.

Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors.

European Association of Neuro-Oncology (EANO) Meeting. Turín (Italia), octubre de 2014.

Brain functional connectivity in lung cancer population: first results.

Human Brain Mapping Organization (OHBM). Hamburgo (Alemania), junio de 2014.

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

International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) Congress. Seattle (EE. UU.), febrero de 2014.

Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic Cranial Irradiation in Lung Cancer.

Sociedad Española de Neurología (SEN). Valencia, noviembre de 2015.

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

International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) Congress. Ámsterdam (Países Bajos), marzo de 2016.

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

International Cancer and Cognition Task Force (ICCTF) Congress. Ámsterdam (Países Bajos), marzo de 2016.

Este proyecto ha sido la base para la presentación de la tesis doctoral de la Dra. Marta Simó, titulada *Effects of chemotherapy and cranial radiation in brain structures and cognitive functions of lung cancer patients*, presentada en mayo de 2015 con la cualificación de *cum laude* por la Universidad de Barcelona.