

## Danys cerebrals en el tractament del càncer

**Els tractaments de radioteràpia i quimioteràpia poden afectar el cervell i deteriorar les funcions cognitives. Tot i que cal més evidència científica respecte a l'abast d'aquest efecte nociu, ja hi ha treballs que observen aquesta associació. Conèixer els mecanismes pels quals es produeix i veure si la neuroprotecció pot ser efectiva per prevenir-la són dos importants fronts de recerca que s'obren a partir d'ara.**

PATRICIA MORÉN | 22 DE MARÇ DE 2010

La major supervivència dels pacients que es tracten d'un càncer amb quimioteràpia (QT) o radioteràpia (RT) ha desvetllat que aquests tractaments poden deteriorar les funcions cerebrals. Arran d'aquesta descoberta, els clínics i els investigadors tenen sobre la taula un nou repte: millorar la qualitat de vida dels supervivents d'un càncer.

Els primers indicis dels efectes nocius de la QT sobre les funcions cognitives del cervell daten dels anys 90. Durant els darrers cinc anys han aparegut més evidències al respecte. Algunes d'elles indiquen clarament que les funcions cerebrals superiors s'alteren després de rebre la QT mentre que d'altres no. "Empíricament, i per l'evidència científica que tenim, el cervell s'afecta, tot i que encara no disposem d'un nivell d'evidència 1A, que és el màxim", explica Jordi Bruna, coordinador de la Unitat de Neurooncologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge i l'ICO-Hospital Duran i Reynals, ambdós ubicats a l'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).



Fotografia: Hijod.Huskona

Els efectes de la QT sobre el cervell difereixen dels que s'observen després de l'administració de la RT. "La intensitat i la instauració dels símptomes són una mica diferents. Els canvis són més subtils. Hi ha més afectació de tipus subcortical, de manera que els pacients es troben més alentits i la QT impacta més en les funcions executives i atencionals", informa Bruna. "Amb estudis de neuroimatge s'ha vist que disminueix el parènquima cerebral de les àrees implicades en la memòria, com l'hipocamp, tant pel que fa a la substància blanca com a la grisa", afegeix el neurooncòleg.

"Alguns citotòxics que poden induir aquest dany cerebral són el 5-fluorouracil, el metotrexat i la temozolomida. S'ha vist que causen neuropatia perifèrica i que els pacients presenten formiguejos a les mans i pèrdua de sensibilitat; deixen de poder cordar-se un botó o agafar un paper", afegeix Salvador Villà, coordinador de Recerca Clínica d'Oncologia Radioteràpica de l'Institut Català d'Oncologia (ICO) i de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP) de Badalona (Barcelona).

## Metàstasis cerebrals

Què succeeix amb la RT? Entre els malalts que reben radioteràpia holocranial (el tractament radioteràpic clàssic) i que tenen metàstasis cerebrals, hi ha un subgrup més vulnerable a patir afectació cognitiva. Són els pacients més grans, amb diabetis, hipertensió arterial o alguna patologia cerebral. "Això condiciona que aquests malalts puguin perdre la memòria, desorientar-se i iniciar quadres que es podrien etiquetar d'Alzheimer i demència senil", informa Villà, membre del Grup d'Oncologia Radioteràpica (ROG, de Radiation Oncology Group) de l'EORTC, que s'ha reunit a Barcelona, gràcies a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), l'ICO i l'HUGTP. Altres malalts són tractats amb èxit d'un tumor primari i aconsegueixen que aquest desaparegui. Tanmateix, al cap d'un temps, desenvolupen metàstasis cerebrals fruit de la pròpia irradiació, afegeix Villà.

### La neuroprotecció davant la QT i la RT, de moment, només s'ha de prendre com una idea

Darrerament, però, els efectes perjudicials de la RT es poden minimitzar amb tècniques cada cop més sofisticades i precises, que irradien només la zona cerebral afectada pels tumors i eviten l'hipocamp, l'àrea on es

localitza la memòria. Algunes d'elles són la radioteràpia d'intensitat modulada (IMRT), la radioteràpia dirigida per la imatge (IGRT), la tomografia i la *CiberKnife*. Totes permeten fer radiocirurgia amb una gran precisió i un mínim error, informa Villà.

"Cada cop tractem millor les regions tumorals i menys les que no tenen cèl·lules malignes. Això ens ajudarà, més que a afegir altres medicaments, a reduir el nombre de complicacions", entre les quals les de cervell, segons Vincent Gregoire, director del ROG i del Saint Luke University Hospital de Brussel·les (Bèlgica), i Philip Poortmans, secretari d'aquest grup i de l'Institut Verbeeten de Tilburg (Holanda).

## Dues estratègies

"Estem considerant dues formes d'abordar el problema del dany cerebral. Per una banda, identificar els pacients susceptibles de patir els efectes secundaris dels tractaments i, per l'altra, aplicar la neuroprotecció per evitar-los", exposa Jordi Bruna.

En aquest sentit, s'han posat en marxa diferents estudis per identificar aquests factors de risc de deteriorament cognitiu. L'estudi del *Chemo Brain* (com s'anomena a l'alteració cognitiva deguda a l'efecte secundari dels quimioteràpics sobre el sistema nerviós central) és una línia de recerca "bastant verge", indica Bruna. En canvi, en el camp de la RT ja se n'han identificat alguns factors de risc: els pacients que en tenen més són els de malaltia de *petit vas*, els de més edat i els que reben una major dosi total i a una fracció (freqüència de les dosis en el temps) més alta. No obstant, els clínics encara no tenen un arbre algorítmic (per a la presa de decisions clíniques) pel tractament d'aquests pacients.

## › TÉ SENTIT LA NEUROPROTECCIÓ?

Els investigadors es plantegen ara afegir medicaments neuroprotectors als actuals tractaments de QT i RT. S'espera prevenir així el dany cerebral i el deteriorament cognitiu associat en aquells pacients que sobreviuen més enllà de sis mesos un càncer, com el de mama, el de pulmó o el renal. La postura oficial del ROG-EORTC és que la neuroprotecció davant la QT i la RT, de moment, només s'ha de prendre com una idea.

Els resultats amb aquest tipus de tractament són, per ara, preliminars o decebedors. Per exemple, en el cas del *Chemo Brain* només s'ha testat l'eritropoetina en un assaig puntual en dones amb càncer de mama tractades amb QT. Els resultat, negatiu, es van publicar a la revista *Psychooncology* el 2009. I en RT, recentment s'ha tancat un assaig de fase III que estudia els efectes del donepezil (fàrmac emprat a la malaltia d'Alzheimer, fins ara amb resultats pobres) després d'un estudi de fase II que en suggeria efectes addictius. També s'ha provat el tractament amb metilfenidat, però en un assaig amb un disseny menys robust, ja que no comptava amb un grup control amb placebo. I l'EORTC ha testat el motexafin gadolini, recorda Bruna.

Segons aquest neurooncòleg, "els resultats no són gaire espectaculars" i, a més, els fàrmacs neuroprotectors podrien interferir amb el càncer sistèmic, ja que "protegeixen la cèl·lula i, per tant, de forma secundària, podrien protegir les cèl·lules tumorals". Fins que no es coneguin millor els mecanismes de fons pels quals QT i RT indueixen el deteriorament cognitiu, no té sentit seguir explorant aquesta possibilitat. "Falta recerca bàsica", sosté Bruna. No obstant, és clar que s'obre una important línia de recerca.