

## La preservación del hipocampo durante la irradiación craneal, un abordaje seguro para proteger la memoria

La radiación cerebral recibida en el tratamiento habitual del cáncer de pulmón de células pequeñas se asocia con deterioro de la función cognitiva en los pacientes. La investigación dirigida por la doctora Nuria Rodríguez de Dios demuestra que administrar la radiación con protección del hipocampo consigue reducir las alteraciones en la memoria y el aprendizaje sin producir cambios en la supervivencia global ni en la incidencia de metástasis cerebrales, lo que la convierte en un tratamiento seguro. Herramientas de inteligencia artificial son las encargadas de automatizar la planificación de este nuevo abordaje.

La irradiación craneal profiláctica (PCI, por sus siglas en inglés) es práctica habitual en el tratamiento que sigue la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), un cáncer con un elevado riesgo de desarrollar metástasis cerebrales. La evidencia clínica sugiere que la dosis de radiación recibida por el hipocampo, una pequeña zona situada en la región central del cerebro que regula, entre otras cosas, la memoria y el aprendizaje, podría desempeñar un papel en el deterioro neurocognitivo inducido por la radioterapia craneal. El daño neurocognitivo es la causa principal de rechazo a recibir radiación profiláctica craneal.

La **doctora Nuria Rodríguez de Dios**, *oncóloga radioterápica del Hospital del Mar* (Barcelona), investiga desde hace años la posibilidad de evitar el hipocampo para prevenir el deterioro cognitivo en estos pacientes. El estudio Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOEC-SEOR Study (<https://bit.ly/3aGegIQ>), liderado por la doctora Rodríguez de Dios y cuyos resultados acaban de ser publicados, concluye que este abordaje preserva la memoria cinco veces más que el tratamiento anterior, garantizando la misma tasa de supervivencia de los pacientes, su calidad de vida, y sin registrar un incremento del riesgo de metástasis en la zona protegida. Es, por tanto, *“un tratamiento seguro”*, señala la oncóloga radioterápica. El impacto clínico de este estudio es tal que, además de su publicación en el *Journal of Clinical Oncology* el pasado mes de agosto, ha merecido un editorial en la misma revista, la más importante en oncología a nivel mundial.

Esta investigación cambia el abordaje de la terapia preventiva de la metástasis cerebral en cáncer de pulmón. Al tratarse de un ensayo fase III controlado aleatorizado, proporciona el máximo nivel de evidencia para un tratamiento. Rodríguez de Dios asegura que *“a raíz de los resultados de PREMER, las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) incluyen la PCI con protección del hipocampo entre sus recomendaciones. La PCI con protección del hipocampo es el nuevo “standard of care” para este grupo de pacientes con CPCP”*.

## El deterioro afecta al recuerdo verbal y a la memoria inmediata

Las dosis de radiación recibida por las células madre neurales del hipocampo durante la radioterapia de todo el cerebro han sido asociadas con el deterioro neurocognitivo. Anteriores ensayos demostraron un componente de deterioro neurocognitivo temprano que ocurre dentro de los primeros 1-4 meses, que afecta principal-

mente al recuerdo verbal y a la memoria a corto plazo, y evaluaron el efecto de la PCI en la función neurocognitiva y la calidad de vida. La razón más común de la omisión de la PCI es la preocupación de los pacientes con respecto a la neurotoxicidad, aunque el daño cognitivo es multifactorial, ya que en él no solo influye la radiación, sino también otros factores como la edad avanzada, la quimioterapia recibida y otras enfermedades concomitantes. La irradiación preventiva del cerebro en los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas produce afectación a la memoria en más del 60% de los casos. Rodríguez de Dios y su equipo han analizado los efectos de la protección del hipocampo a través de test específicos de memoria tanto al inicio como al final del seguimiento. El estudio ha hecho un seguimiento a los pacientes a tres, seis, doce y 24 meses.





## PREMIER, un estudio multicéntrico de largo recorrido

El estudio PREMIER, diseñado en 2014, reclutó 150 pacientes hasta octubre de 2019, cerrándose para su análisis estadístico en noviembre de 2020. En 2018 se publica el protocolo del estudio en la revista *Clinical Lung Cancer* (<https://bit.ly/3mQMvmI>). Los resultados preliminares de los primeros 60 pacientes con un seguimiento mínimo de seis meses fueron presentados en el Congreso de la European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) de 2018 y en el de SEOR de 2017 y unos resultados más maduros con 122 pacientes en el Congreso de la American Society of Radiation Oncology's (ASTRO) 2019 y en el de SEOR celebrado ese mismo año en Santiago, obteniendo el premio a la mejor comunicación oral del congreso.

El estudio ha sido liderado por la doctora Nuria Rodríguez de Dios. Con amplia experiencia en investigación, la oncóloga radioterápica ha sido vocal y presidenta del Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). Miembro de la junta directiva de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), es profesora asociada de la Universidad Pompeu Fabra (Barcelona) y coordinadora de la Unidad Funcional de Cáncer de Pulmón del Hospital del Mar.

En esta investigación, promovida por GICOR en colaboración con el Grupo Oncológico Español Cáncer de Pulmón (GOECP) de la SEOR, han colaborado 12 centros estatales, además del Hospital del Mar: el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, el Complejo Asistencial de Salamanca, el Hospital Universitario Quirónsalud de Madrid, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid, el Hospital Universitari Sant Joan de Reus, el Complejo Hospitalario de Navarra, el Hospital Universitario Rey Juan Carlos de Móstoles, el Hospital Ruber Internacional de Madrid, el Hospital Universitario Araba de Vitoria y el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.



De izq. a dcha.: Juan Domingo Gispert, Dr. Jaume Capellades, Dra. Núria Rodríguez de Dios y Rosa María Manero

## El Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital del Mar está trabajando con herramientas de inteligencia artificial para automatizar la planificación de la irradiación craneal con protección del hipocampo

El centro de investigación de la Fundación Pasqual Maragall, el Barcelonaβeta Brain Research Center (BBRC), ha sido el encargado de analizar las imágenes de resonancia magnética, siguiendo así la evolución del hipocampo. Actualmente se está completando el análisis de las resonancias magnéticas del total de pacientes. En el análisis de los primeros 60, se objetivaba una atrofia del hipocampo (reducción de su volumen) en las personas sin protección en comparación con aquellos a los que se protegió el hipocampo.

Además, se observó que esta atrofia se asociaba con una peor puntuación en el test de memoria. Se ha medido el volumen de los hipocampos de los participantes en el estudio para demostrar que, con esta técnica, no se atrofian y que este hecho está correlacionado con mantener la memoria en estos enfermos.

### Resultados positivos a largo plazo

La protección del hipocampo permite reducir hasta cinco veces la afectación sobre la memoria en los pacientes estudiados. De los 150 casos analizados, aquellos en los cuales se protegió esta área tenían una afectación de menos de un 6% en la memoria después de recibir el tratamiento, en comparación con cerca del 24% en aquellos que se sometieron al abordaje convencional. La protección de hipocampo se realiza gracias a la capacidad de los equipos de radioterapia de delimitar la zona a irradiar.



Nuria Rodríguez de Dios

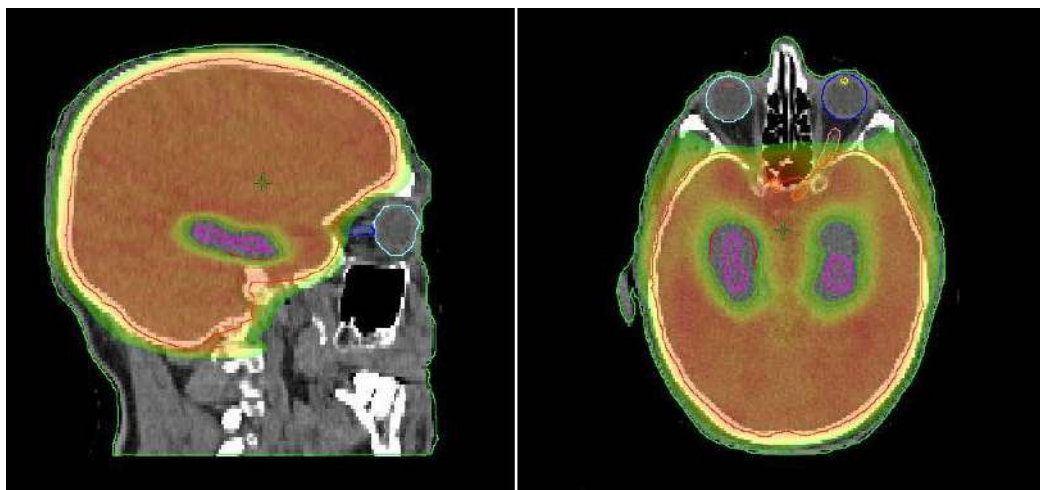
Los resultados positivos están presentes en los pacientes tanto a corto plazo, entre tres y seis meses después de someterse al tratamiento, como a largo plazo, dos años después de la radiación. Este nuevo enfoque del tratamiento no provocó una mayor afectación a su calidad de vida, no afectó a su supervivencia y no incrementó el riesgo de aparición de metástasis en la zona protegida.

Un estudio similar al liderado por Rodríguez de Dios fue realizado por investigadores holandeses con resultados negativos, probablemente debido al número inferior de pacientes evaluados y a la diferente elección del test neuropsicológico para la evaluación de la memoria. En PREMIER, se ha empleado el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT), una prueba de uso extendido

---

## La protección del hipocampo permite reducir hasta cinco veces la afectación sobre la memoria en los pacientes estudiados

---



para evaluar la memoria episódica verbal, principalmente en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer, mucho más específico y que permite aislar la función del hipocampo de las otras áreas implicadas en los procesos de memoria en la evaluación. En marcha está un estudio norteamericano que tiene previsto reclutar cerca de 400 pacientes. A la espera de sus resultados, *“PREMIER tiene la suficiente potencia estadística para recomendar la PCI con protección del hipocampo”*, afirma la doctora Rodríguez de Dios.

## Inteligencia Artificial para planificar el abordaje

La práctica clínica está cambiando, pues, en los pacientes candidatos a hacer radiación de forma profiláctica. *“Se tiene que recomendar hacer la protección del hipocampo en estos casos—explica la investigadora— porque evita la pérdida de memoria sin afectar su tasa de supervivencia, no incrementa el riesgo de metástasis en la zona protegida y se mantiene la calidad de vida”*.

De acuerdo con la doctora Rodríguez de Dios, los resultados de este trabajo *“se pueden implementar de forma inmediata en muchos centros españoles, ya que la tecnología está disponible en un gran número de hospitales y los datos son robustos al tratarse de un ensayo multicéntrico”*.

Por ello, el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital del Mar, en un proyecto liderado por la doctora Rodríguez de Dios y los radiofísicos del servicio, está trabajando con herramientas de inteligencia artificial para automatizar la planificación de la irradiación craneal con protección del hipocampo. *“Con la ayuda del radiofísico Óscar Pera, hemos trabajado en la automatización de la PCI con protección del hipocampo empleando herramientas de “machine learning”, explica Rodríguez de Dios. Se ha creado un modelo denominado Hippo-MAR, que está en la versión 2.0 y permite realizar la planificación en aproximadamente 30 minutos. La doctora destaca que para implementar el modelo no fue necesario alterar el flujo de trabajo habitual del servicio. “De esta manera se aumenta la eficiencia, se reduce la variabilidad interobservador en la planificación y se reduce la carga de trabajo de los servicios de Oncología Radioterápica”, señala Rodríguez de Dios. Este modelo se está empleando ya de forma asistencial, pero como estos modelos se retroalimentan, cada nuevo caso se incorpora al modelo para seguir mejorándolo.*

Otra de sus ventajas es *“su utilización en la puesta en marcha de ensayos clínicos para que todos los centros planifiquen de forma más homogénea o para facilitar la implantación de una técnica de tratamiento en centros con menos experiencia, aprovechando modelos automatizados de centros más experimentados”*. +

*(Fotos cedidas por el Hospital del Mar)*

Elena Ayuso