

Ochrona hipokampa podczas radioterapii mózgowia

Monika Konopka-Filippow^{1,2}, Ewa Sierko¹⁻³, Marek Z. Wojtukiewicz^{1,3}

Radioterapia jest jedną z głównych metod leczenia chorych na nowotwory mózgowia. W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na pogorszenie jakości życia pacjentów po napromienianiu mózgowia w aspekcie funkcji poznawczych, za które odpowiada głównie hipokamp. Jest on parzystym elementem układu limbicznego, położonym w płatach skroniowych kory kresomózgowia. Wstępne wyniki badań sugerują, iż w następstwie popromiennego uszkodzenia nerwowych komórek macierzystych w obrębie hipokampa dochodzi do ich apoptozy, co wpływa na pogorszenie funkcji poznawczych.

Pomimo technicznych możliwości ochrony hipokampa podczas radioterapii mózgowia nadal istnieje wiele kontrowersji odnośnie m.in. techniki, która pozwoliłaby na osłonięcie tego narządu w danej sytuacji klinicznej chorego, nie zmniejszając korzyści z planowanej radioterapii. Nie jest ustalona też dawka tolerancji w napromienianiu hipokampa, która pozwoliłaby na zachowanie funkcjonowania nerwowych komórek macierzystych.

Trudna i niejednoznaczna jest metodyczna ocena funkcji poznawczych u pacjentów po radioterapii mózgowia. Jak dotąd wykorzystywano metody subiektywne w postaci testów psychologicznych, np. MMSE, HVLt czy AVLT. Wciąż trwają badania mające na celu poszukiwanie obiektywnego, a zarazem optymalnego sposobu oceny uszkodzenia popromiennego w okolicy hipokampa.

Hippocampal sparing in brain radiotherapy

Radiotherapy is one of the principal methods for treating brain cancer. Over recent years, a decline in patient quality of life has increasingly been observed in those undergoing brain irradiation, where hippocampal-dependent cognitive function has become impaired. The hippocampus is a paired structure of the limbic system situated in the medial temporal lobes of the telencephalon. Preliminary findings suggest that irradiation damaged neural stem cells in the hippocampus undergo apoptosis, resulting in deteriorating cognitive function.

Despite the technical aspects for affording hippocampal avoidance during irradiation, much controversy still surrounds the techniques that shield the hippocampus without reducing the benefits of the intended radiotherapy for a given clinical condition. Furthermore, a tolerated radiation dose sufficient for preserving neural stem cell function has not been yet established.

Delivering a method for an unequivocal assessment of cognitive function, post-irradiation, is also fraught with difficulty. Hitherto, only subjective psychological testing have been applied such as MMSE, HVLt or AVLT methods. Objective methods for optimally determining radiation-induced injury to the hippocampal region are still being investigated.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 1: 25–34

Słowa kluczowe: osłona hipokampa, radioterapia mózgowia, funkcje poznawcze

Key words: hippocampal sparing, brain radiotherapy, cognitive function

¹Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Zakład Radioterapii, Białostockie Centrum Onkologii

³Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii

Artykuł w wersji pierwotnej:

Konopka-Filippow M, Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Hippocampal sparing in brain radiotherapy. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 299–306.

Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Nowotwory mózgu są ważnym problemem klinicznym, ponieważ dotyczą niezwykle ważnego organu ludzkiego ciała, a dobór efektywnego i zarazem bezpiecznego leczenia stwarza wiele trudności. Zachorowalność na pierwotne nowotwory mózgowia w Polsce w ostatnich dekadach wykazuje tendencję wzrostową. Roczna liczba zachorowań wynosi ok. 3 tysiące, co stanowi ok. 2% ogółu nowotworów u obu płci, a średni wiek rozpoznania przypada między 50 a 60 r.ż. Z kolei przerzuty w mózgu (BM — *brain metastases*) stwierdzane są 2-krotnie częściej niż pierwotne nowotwory mózgowia i występują one u około 15–20% spośród wszystkich dorosłych chorych na nowotwory złośliwe o różnych lokalizacjach pierwotnych. Natomiast u dzieci guzy przerzutowe w mózgu stanowią tylko 0,5% wszystkich nowotworów tego organu [1].

Jedną z podstawowych metod leczenia chorych na nowotwory mózgu, zarówno pierwotnych, jak i wtórnych, jest radioterapia (RT). Przewaga RT mózgowia nad innymi metodami terapeutycznymi wynika m.in. z możliwości wyeliminowania nie tylko makroskopowo widocznego guza, ale także mikroogniskowej choroby nowotworowej (np. w przypadku profilaktycznego napromieniania mózgowia u chorych na raka drobnokomórkowego płuca), leczenia chorych z mnogimi BM lub też leczenia przeciwnowotworowego pacjentów, u których stwierdza się nieoperacyjne guzy mózgowia. Ponadto obecność bariery krew-mózg nie zmniejsza skuteczności RT, w przeciwieństwie do efektywności chemioterapeutyków, których perfuzja przez tę barierę jest niedostateczna. W planowaniu RT mózgowia uwzględnia się liczne struktury krytyczne (OAR — *organ at risk*), które są szczególnie wrażliwe na promieniowanie jonizujące. Zaliczamy do nich m.in. soczewki, nerwy wzrokowe, skrzyżowanie nerwów wzrokowych oraz pień mózgu. Zaawansowane techniki RT pozwalają na uzyskanie coraz to lepszej konformalności wiązki terapeutycznej w stosunku do lokalizacji celu RT z jednoczesnym zaoszczędzeniem struktur krytycznych, co przy lokalizacji guza w okolicy mózgowia odgrywa szczególną rolę.

W przypadku chorych z nowotworami pierwotnymi mózgu RT stosowana jest na ściśle określonej okolicy ograniczonej do guza bądź też łoży po nim (\pm obrzęk tkanek wokół guza, \pm margines tkanek otaczających guz). Nierzadko sytuacja kliniczna wymusza napromienianie rozległego obszaru mózgowia (np. w przypadku glejaków naciekających o wysokim stopniu złośliwości), co może prowadzić do pogorszenia jakości życia pacjentów po tym leczeniu. Warto dodać, iż wdrożenie skojarzonego leczenia chorych na nowotwory mózgu zwiększa szanse na coraz dłuższe przeżycie. Przykładem są chorzy na glejaka wielopostaciowego, u których kojarzenie leczenia operacyjnego z uzupełniającą radiochemioterapią poprawia kontrolę wyleczeń miejscowych (LC — *local control*) oraz wydłuża przeżycia

całkowite (OS — *overall survival*) [2]. Tym samym u chorych po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym istnieje większe prawdopodobieństwo pogorszenia funkcjonowania psychoruchowego.

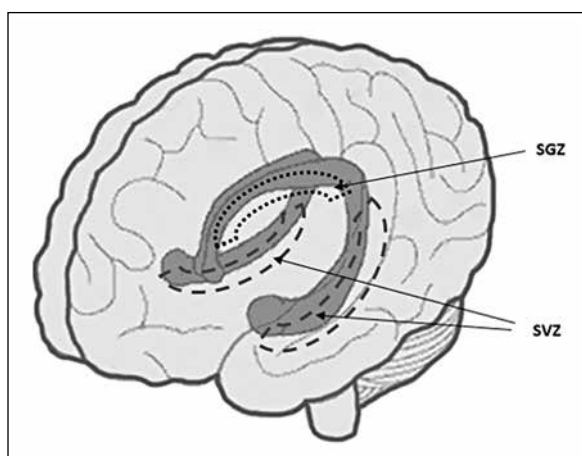
Nieco inaczej sytuacja przedstawia się u pacjentów z rozszewem nowotworowym, u których stwierdza się występowanie pojedynczych BM bez obecności pozaczaszkowej choroby przerzutowej. W powyższych przypadkach ryzyko niepowodzenia leczenia w mózgu jest stosunkowo małe, co w większości sytuacji klinicznych przy odpowiednio małej objętości przerzutów stwarza możliwość napromieniania wyłącznie guza/ guzów przerzutowego/-ych z zastosowaniem technik radioterapii/radiochirurgii stereotaktycznej (SRT/SRS) zamiast RT całego mózgowia (WBRT — *whole brain radiotherapy*). Takie postępowanie zmniejsza niepożądane efekty RT [3]. U chorych na nowotwory z obecnymi BM, jak i pozaczaszkowymi przerzutami nowotworowymi, dodanie WBRT do SRT przewyższa potencjalne korzyści nad efektami niepożądanymi [4]. Zastosowanie WBRT u chorych z BM zmniejsza ryzyko progresji choroby w mózgu, przyczyniając się do poprawy jakości życia pacjentów (QoL — *quality of life*), a u części chorych — do wydłużenia OS [5–8]. Jednakże po WBRT dochodzi do ubytku funkcji poznawczych (funkcji neurokognitywnych, *neurocognitive function*) ujawniających się i nasilających wraz z wydłużającym się czasem przeżycia chorych [9, 10]. W szeregu prospektywnych randomizowanych badań klinicznych udowodniono, że WBRT poprawia LC u chorych z BM [5–7]. Wykazano też, że zastosowanie WBRT wiąże się z pogorszeniem QoL w aspekcie zaburzenia funkcji poznawczych w porównaniu ze stanem sprzed leczenia [11].

Pojęcie „funkcje poznawcze” odnosi się do procesów umysłowych służących przetwarzaniu informacji dochodzących ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego do umysłu, co pozwala na zdobywanie wiedzy poprzez interpretację rzeczywistości oraz stanowi podstawę do prawidłowego funkcjonowania. Podstawowymi funkcjami poznawczymi są percepcja, uwaga i pamięć, a do złożonych funkcji zalicza się myślenie oraz wyobraźnię [12].

Deficyt funkcji poznawczych po RT mózgowia przejawia się głównie jako defekt pamięci krótkotrwałej, pod postacią zaburzeń pamięci werbalnej, problemów z uczeniem się oraz odtwarzaniem świeżo zapamiętanych informacji [13, 14]. Proces zapamiętywania jest ściśle powiązany z funkcjonowaniem komórek ziarnistych zakrętu zębatego hipokampa [15].

Hipokamp jako organ ryzyka

Hipokamp jest parzystym elementem układu limbicznego zlokalizowanym w kresomózgowiu, w płatach skroniowych kory mózgowej, w sąsiedztwie komór bocznych (ryc. 1). Odgrywa kluczową rolę m.in. w uczeniu się, zapamiętywaniu, tworzeniu wspomnień, przenoszeniu informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej oraz w procesie przypominania informacji [16]. Za funkcje te odpowiedzial-

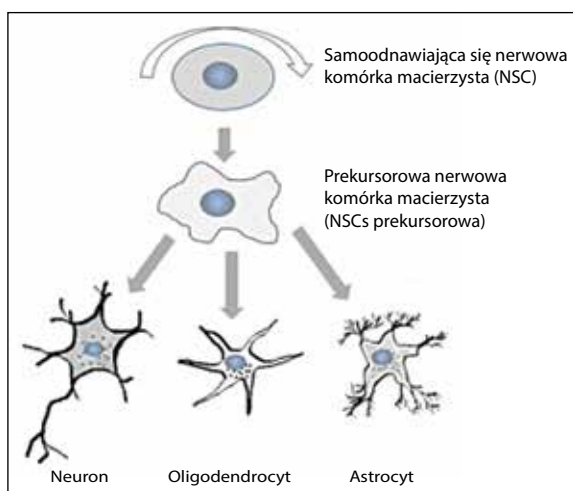


Rycina 1. Nisze nerwowych komórek macierzystych (NSCs — *neural stem cells*) w obrębie hipokampa; SVZ (*subventricular stem cells zone*) — strefa podkomorowa NSCs; SGZ (*subgranular stem cells zone*) — strefa okołozianista NSCs

ne są tzw. nerwowe komórki macierzyste (NSCs — *neural stem cells*) strefy ziarnistej zakrętu zębatego hipokampa, które jako jedyne komórki mózgu posiadają potencjał mitotyczny [17]. Komórki te w mózgowiu dorosłych ssaków skupiają się tylko w dwóch niszach: strefie podkomorowej (SVZ — *subventricular zone*) komory przednio-bocznej oraz strefie podziarnistej (SGZ — *subgranular zone*) zakrętu zębatego hipokampa (ryc. 1).

Utrzymanie homeostazy komórkowej w obrębie hipokampa umożliwiają procesy zachodzące w obrębie NSCs: proliferacja, różnicowanie się wraz z prawidłowym funkcjonowaniem NSCs lub ich apoptoza [18]. Rok po narodzinach człowieka liczba NSCs w mózgu gwałtownie spada, a następnie w kolejnych latach dzieciństwa oraz w wieku dorosłym liczba NSCs zmniejsza się w tempie umiarkowanym [19–21]. Komórki te namnażają się w strefie podziarnistej, a następnie migrują obwodowo i integrują się z dojrzałymi komórkami strefy ziarnistej zakrętu zębatego hipokampa, po czym stają się dojrzałymi, funkcjonalnymi komórkami nerwowymi [22]. U dorosłego człowieka wskutek proliferacji NSCs powstaje dziennie ok. 700 nowych komórek nerwowych, a rocznie ok. 1,75% neuronów jest zastępowanych nowymi [23]. Istnieją doniesienia, iż NSCs mogą migrować z hipokampa do oddalonych od niego okolic mózgowia i zastępować uszkodzone astrocyty czy oligodendrocyty, przeobrażając się w dany typ komórki [24, 25] (ryc. 2).

Nerwowe komórki macierzyste są wrażliwe na różne czynniki uszkodzające, jak np. niedokrwienie, stres czy też promieniowanie jonizujące [26]. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na myszach dowiedziono, iż działanie promieniowania jonizującego wywołuje przerwanie podwójnej nici DNA komórek prekursorowych NSCs, prowadząc do ich apoptozy [26]. Ubytek NSCs spowodowany RT prowadzi do deficytu funkcji poznawczych,



Rycina 2. Neurogenезa nerwowych komórek macierzystych

a zwłaszcza zaburzeń procesu uczenia się i pamięci [27–29]. W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na młodych szczurach i myszach poddanych RT mózgowia zaobserwowano, że największe nasilenie apoptozy NSCs hipokampa występuje po 12 godzinach od RT [28, 30], co wskazuje na popromienne zahamowanie neurogenезy prekursorowych NSCs [27, 31, 32]. Dlatego też uważa się, że u pacjentów po przebytej WBRT deficyty ujawniające się w zakresie uczenia się, pamięci czy postrzegania przestrzennego (*spatial processing*) są wynikiem uszkodzenia NSCs zakrętu zębatego hipokampa [33]. Co ciekawe, Mahajan i wsp. [34] zaobserwowali, że uszkodzenie lewego hipokampa podczas RT złośliwych guzów mózgu skutkuje zaburzeniami w uczeniu się i pamięci odroczonej (*delayed recall*). Nie wykazano takiej korelacji w przypadku RT guzów po stronie prawej [35]. Stwierdzono natomiast spadek poziomu ilorazu inteligencji (IQ — *intelligent qube*) u pacjentów 2 lata po zastosowaniu konformalnej SRT (54 Gy w 30 frakcjach) w przypadku, gdy dawka promieniowania przekraczająca 42,5 Gy została podana na więcej niż 13% objętości lewego płata skroniowego w porównaniu ze stanem przed leczeniem [35].

Z kolei Monje i wsp. [36] wykazali, że neurogenезa NSCs jest zahamowana przez zapalenie w obrębie hipokampa wywołane uszkodzeniem popromiennym strefy ziarnistej zakrętu zębatego. W późniejszych badaniach tego zespołu przeprowadzonych na szczurach zaobserwowano zależność między wysokością dawki frakcyjnej a neurogenезą. Mianowicie pojedyncza dawka frakcyjna 10 Gy wywoływała zmniejszenie tempa proliferacji NSCs o 62% z jednoczesnym zmniejszeniem nasilenia neurogenезy o 97% w obszarze hipokampa w porównaniu z efektem uzyskanym po jednorazowej dawce 5 Gy, którą według tego badania uznano za graniczną dawkę uszkodzenia NSCs [36, 37].

Z punktu widzenia radiobiologii wpływ promieniowania jonizującego na hipokamp nie jest do końca poznany i jest przedmiotem dyskusji. Wg analizy QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*, ilościowa analiza klinicznych skutków w tkankach prawidłowych) współczynnik α/β dla mózgu wynosi 2,9 [39]. Dla hipokampa nie jest on jednoznacznie określony. Niektórzy autorzy przyjmują dla hipokampa wartość α/β między 2 a 3 [40], zaś inni podają wartość równą 10 dla NSCs hipokampa, czyli taką, jak dla komórek macierzystych [41, 42]. Warto podkreślić, że w doświadczeniach przedklinicznych wykazano, iż już zastosowanie dawek 2 Gy skutkuje apoptozą NSCs [27, 43], zmniejszając przeżywalność tych komórek nawet o 50% [44].

Jako że NSCs zakrętu zębatego hipokampa odgrywają kluczową rolę w procesie neurogenezy [45–48], ich ubytek wywołany napromienianiem mózgu przekłada się na pogorszenie funkcji poznawczych, szczególnie w zakresie pamięci [27, 49–53]. Gondi i wsp. [44] w 18-miesięcznej obserwacji grupy chorych na glejaki łagodne lub o niskim stopniu złośliwości poddanych SRT wykazali, iż dawki większe niż 7,3 Gy (dawka ekwiwalentna znormalizowana do 2 Gy) zastosowane dla co najmniej 40% objętości hipokampa powodują uszkodzenie NSCs skutkujące problemami z pamięcią oraz uczeniem się.

Czas ujawnienia się zaburzeń funkcji poznawczych po RT mózgowia

U pacjentów rokujących długotrwałe przeżycie, tj. powyżej 12 miesięcy, późne objawy niepożądane po RT mózgowia, szczególnie hipofrakcjonowanej, do roku 2000 rozpatrywane były głównie jako efekt pod postacią otępienia i spowolnienia psychoruchowego [54]. Po roku 2000 zaczęto wnikliwie oceniać funkcje poznawcze u chorych po RT mózgowia, wykorzystując specjalistyczne testy psychologiczne.

W badaniu RTOG 0914 u 445 pacjentów z BM poddanych WBRT wykazano, że zarówno RT hipofrakcjonowana (30 Gy/10 fr), jak również konwencjonalna (40 Gy/20 fr) prowadzi do istotnego obniżenia funkcji poznawczych. Wykorzystując test „mini-mental” (MMSE — *mini mental stage examination*), zaobserwowano wyraźny spadek funkcji poznawczych w obu badanych grupach po 2 i 3 miesiącu od zakończenia RT [55].

W wieloośrodkowym badaniu III fazy w grupie 401 pacjentów z BM poddanych WBRT (30 Gy/10 frakcji) stwierdzono istotny spadek funkcji poznawczych ocenianych na podstawie testu fluencji słownej (COWA — *Controlled Oral Word Association*) w 4 miesiącu po RT, a następnie ich poprawę po 15 miesiącach od zakończonej RT [56]. W badaniu RTOG 0933 II fazy, wykorzystując test uczenia się materiału werbalnego wg Hopkinsa (HVL — *Hopkins verbal learning test*), wykazano, że zastosowanie ochrony hipokampa u pacjentów z BM w trakcie WBRT skutkowało mniejszym nasileniem wczesnych

ubytków funkcji poznawczych już w przeciągu pierwszych 4 miesięcy po leczeniu w porównaniu ze stanem sprzed leczenia [57–59]. Podobnie Chang i wsp. [57], stosując również HVL, zaobserwowali mniejszy ubytek funkcji poznawczych w zakresie uczenia się i pamięci krótkotrwałej u pacjentów z 1–3 BM poddanych wyłącznie SRT mózgowia (co umożliwiło podanie mniejszej dawki na hipokamp) w porównaniu z WBRT. Z kolei Welzel i wsp. [59], wykorzystując test słuchowy AVLT (*auditory verbal learning test*), wykazali obniżenie pamięci werbalnej już po 6–8 tygodniach od zakończonej WBRT u pacjentów z BM. W badaniu klinicznym RTOG 0214 III fazy przeprowadzonym w grupie chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca w III stadium klinicznego zaawansowania choroby poddanych profilaktycznemu napromienianiu mózgowia (PCI) wykazano wyraźne obniżenie funkcji poznawczych po 3 miesiącach od RT mózgu ocenianych testem MMSE [60].

Zaburzenia funkcji poznawczych opisywane są także po RT chorych na raka nosowej części gardła. Mianowicie chorzy ci około 5,5 roku po RT radykalnej przejawiali zaburzenia w pamięci i uczeniu się w stosunku do osób w podobnym wieku niepoddanych RT [61]. Natomiast w innym prospektywnym badaniu, obejmującym również chorych na raka nosowej części gardła poddanych RT intensywnie modulowaną wiązką promieniowania (IMRT — *intensity modulated radiation therapy*), stwierdzono, że po upływie 18 miesięcy od zakończonej RT wyniki testów analizujących funkcje poznawcze chorych, którzy otrzymali na płąt skroniową średnią dawkę przekraczającą 36 Gy, istotnie różniły się od wyników tych testów wykonanych przed wdrożeniem RT [62].

Reasumując, zastosowanie RT na okolicę całego mózgowia wpływa na pogorszenie funkcji poznawczych, które mogą ujawniać się już od drugiego miesiąca od zakończonego leczenia, osiągając szczyt około 4 miesiąca od zakończonej RT [63] (tab. I).

Zaburzenia funkcji poznawczych po RT mózgowia

Okolo 90% pacjentów z BM przejawia pewne ubytki funkcji poznawczych jeszcze przed rozpoczęciem RT, a u dwóch trzecich dochodzi do dalszego ubytku funkcji poznawczych po zastosowaniu RT mózgowia [64]. Deficyt ten spowodowany jest nie tylko obecnością choroby nowotworowej w mózgu, lecz także jej progresją pozaczaszkową, zastosowaną chemioterapią (ChT) czy też leczeniem wspomagającym (m.in. zastosowaniem opioidów, steroidów), a także chorobami współistniejącymi czy naturalnym pogorszeniem tych funkcji u pacjentów starszych [65, 66]. Kluczowym czynnikiem w zachowaniu prawidłowych funkcji umysłu u pacjentów ze zmianami nowotworowymi w mózgu jest zapobieganie progresji zmian w mózgowiu, np. poprzez zastosowanie WBRT [65]. Poszukiwania innych możliwości zachowania czy też poprawy funkcji poznawczych,

Tabela I. Pogorszenie funkcji poznawczych u pacjentów po radioterapii na obszar mózgowia

Badanie, rok	Schemat RT	Liczba pacjentów	Czas obserwacji (mies.)	Test funkcji poznawczych oraz istotne pogorszenie funkcji poznawczych
Sun i wsp., 2011 [60]	PCI 30 Gy/15 fr	163	3, 6, 12	HVLT, MMSE — istotne ($p < 0,0001$) obniżenie reakcji natychmiastowej w teście HVLT po 3 i 6 miesiącu, reakcja opóźniona obniżona po 6 miesiącu
Wolfson i wsp., 2011 [90]	PCI 25 Gy/10 fr	131		HVLT, COWA — pogorszenie wyników testu HVLT o 62% po 12 miesiącach
	PCI 36/18 fr	67	6,12	HVLT, COWA — pogorszenie wyników testu HVLT o 85% po 12 miesiącach
	PCI 36/ 2 x dziennie/24 fr	66		HVLT, COWA — pogorszenie wyników testu HVLT o 89% po 12 miesiącach
Chang i wsp., 2009 [7]	WBRT + SRS 30 Gy/12 fr	28	3, 5	HVLT — pogorszenie pamięci odroczonej po 3 miesiącach
Welzel i wsp., 2008 [10]	WBRT 40 Gy/20 fr	16	1,2	AVLT — pogorszenie wyników testu o 57% po 2 miesiącach
	PCI 36 Gy/18 fr	13		AVLT — pogorszenie wyników testu o 44% po 2 miesiącach
Meyers i wsp., 2004 [14]	WBRT 30 Gy/10 fr	208	12	HVLT, COWA — Obniżenie funkcji poznawczych w obydwu testach o 48%

PCI (*prophylactic cranial irradiation*) — profilaktyczne napromienianie mózgowia; WBRT (*whole brain radiotherapy*) — napromienianie całego mózgowia; HVLT (*Hopkins verbal learning test*) — test uczenia się materiału werbalnego wg Hopkinsa; MMSE (*mini mental stage examination*) — test „mini-mental”; COWA (*Controlled Oral Word Association*) — test fluencji słownej; AVLT (*auditory verbal learning test*) — test słuchowy

np. farmakologicznych, nie odniosły oczekiwanych rezultatów (np. w badaniu RTOG 0614 zastosowanie memantyny jako potencjalnego neuroprotektora podczas WBRT nie wpłynęło na utrzymanie funkcji poznawczych) [67].

Najczęściej opisywanym deficytem w zakresie funkcji poznawczych po RT mózgowia jest pogorszenie pamięci: częściej krótkotrwałej, sporadycznie — odroczonej [56, 57, 60, 68–70]. Rzadziej pojawia się ubytek w zakresie przypomnienia informacji oraz uczenia się [57, 68–70]. Opisywane są również zaburzenia pamięci werbalnej, niezbędnej do zrozumienia czytanego tekstu [56, 59]. Wykazano także zaburzenia drobnych czynności ruchowych w kończynach górnych oraz funkcji wykonawczych — wyższych procesów poznawczych warunkujących zachowania w nowych i trudnych sytuacjach, takich jak inicjowanie i hamowanie reakcji, planowanie czy organizacja [56]. Podkreślić należy, że pogorszenie każdej z funkcji poznawczych po WBRT w jakimkolwiek stopniu prowadzi do obniżenia QoL [85, 89].

Częstość występowania zmian nowotworowych w okolicy hipokampa

Jak dotąd nie jest jasne, czy zysk terapeutyczny z ochrony hipokampa przewyższa ryzyko progresji choroby w okolicy hipokampa. Gondi i wsp. [71] w grupie 371 pacjentów z 1133 BM na podstawie analizy obrazów MRIT1-zależnych po środku kontrastowym zaobserwowali, że guzy lokalizujące się w okolicy hipokampa (tj. hipokamp z marginesem 5 mm) stanowią jedynie do 3% BM i występują u ok. 8,6% chorych z progresją choroby nowotworowej w mózgowiu, przy czym nie odnotowano obecności przerzutów w samym hipokampie. Marsh i wsp. [72] dowiedli, iż większość przerzutów w okolicy układu limbicznego występuje u pacjentów z wie-

loma (> 3) BM. Warto podkreślić, że SVZ, w której zlokalizowane są NSCs, stanowi 2,23% objętości całego mózgowia [73]. Okazuje się, że ryzyko przerzutów w tym obszarze hipokampa wynosi ok. 0,5% w chorobie oligometastatycznej, tj. do 3 BM oraz ok. 1,5% w przypadku mnogich BM [73]. Przerzuty w SVZ występują częściej w przypadku chorych na raka drobnokomórkowego płuca (2,7%) w porównaniu do chorych na inne nowotwory (0,84%), jak np. niedrobnokomórkowy rak płuca (0,82%) czy rak piersi (1,3%) [73]. Wstępne wyniki większości przeprowadzonych badań wskazują, że zysk terapeutyczny z wdrożenia procedury osłony hipokampa (tj. konturowanie hipokampa na obrazach TK z fuzją obrazów z MRI wykonanych do planowania RT z niewielkim, 5 mm marginesem) podczas RT mózgu przewyższa ryzyko potencjalnego niepowodzenia miejscowego [80, 86]. Z kolei w przypadku ewentualnego pojawienia się przerzutów w okolicy hipokampa można rozważyć zastosowanie SRT [71].

Możliwości techniczne osłony hipokampa podczas RT mózgowia

Ochrona hipokampa podczas RT mózgowia stanowi wyzwanie techniczne pod względem konieczności zastosowania wysokospecjalistycznych technik radioterapii, np. IMRT, które umożliwią osłonę centralnie położonego jednego bądź obydwu hipokampów w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta (tab. II).

Oslona hipokampa u chorych z pierwotnymi guzami mózgu

Niewiele jest badań dotyczących tego problemu. Marsch i wsp. [92, 93] wykazali, iż u pacjentów poddanych IMRT na okolicę guza mózgu możliwe jest zmniejszenie dawki

Tabela II. Zestawienie wybranych badań z uwzględnieniem zastosowania ochrony hipokampa

Badanie, rok	Dawka na hipokamp					
	Liczba pacjentów	RT	Technika	Frakcjonowanie	Dmax	Dśr
Gutierrez i wsp., 2007 [82]	10	WBRT	HT	15 × 2,15 Gy	–	5,86 Gy
Gondi i wsp., 2010 [40]	5	WBRT	HT LINAC	10 × 3 Gy	12,8 Gy 15,3 Gy	*5,5 Gy *7,8 Gy
Hsu i wsp., 2010 [81]	10	WBRT + SIB	LINAC	15 × 2,15 Gy	–	5,23 Gy
Marsh i wsp., 2010 [91]	11	PCI WBRT	HT	15 × 2 Gy 14 × 2,5 Gy	– –	12,5 Gy 14,3 Gy
Marsh i wsp., 2011 [92]	12	PBRT	HT	–	–	–
van Kesteren i wsp., 2012 [42]	10	WBRT	LINAC 3D CRT	12 × 2,5 Gy	13,5 Gy	6 Gy
Nevelsky i wsp., 2013 [93]	10	WBRT	IMRT	10 × 3 Gy	14,35 Gy	–
Prokic i wsp., 2013 [83]	10	WBRT + FSRT WBRT + SIB	Rapid Arc	12 × 2,5 Gy + 2 × 9 Gy 12 × 2,5 Gy + 12 × 4,5 Gy	12,33 Gy 15,82 Gy	7,55 Gy 9,8 Gy
Awad i wsp., 2013 [94]	30	WBRT + SIB	Rapid Arc	5–15 fr	32,2 Gy	20,4 Gy
Pokhrel i wsp., 2015 [95]	10	WBRT	VMAT	30 Gy/10 fr	11,2 Gy	15,6 Gy
Kothavade i wsp., 2015 [96]	10	PBRT	HT IMRT	54 Gy/30 fr	– –	20 Gy 25 Gy
Oehlke i wsp., 2015 [97]	20	WBRT + SIB	VMAT	30 Gy/12 fr, SIB do 51 Gy	–	6,58 Gy
Kim i wsp., 2016 [98]	11	WBRT + SIB	HT	25–28 Gy/10–14 fr, SIB do 48 Gy	–	13,65 Gy
Giaj Levra i wsp., 2016 [99]	10	WBRT + SIB	VMAT	20 Gy + 40 Gy/5 fr	10,5 Gy	7,7 Gy

* — oznaczono podaną w badaniu dawkę medialną; PCI (*proliferative cranial irradiation*) — profilaktyczne napromienianie mózgowia; WBRT (*whole brain radiotherapy*) — napromienianie całego mózgowia; SIB (*simultaneous integrated boost*) — jednoczasowy boost; FSRT (*fractionated stereotactic radiotherapy*) — radioterapia stereotaktyczna, frakcjonowana; PBRT (*primary brain radiotherapy*) — radioterapia pierwotnych guzów mózgu; HT (*helical tomotherapy*) — tomoterapia helikalna; IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) — radioterapia intensywnie modulowaną wiązką promieniowania; VMAT (*volumetric-modulated arc therapy*) — radioterapia łukowa

o 56,8% na osłaniany hipokamp w stosunku do planu IMRT bez osłony tej struktury (15,8 Gy vs 36,6 Gy). Warto dodać, iż centralna lokalizacja pierwotnych guzów mózgu, a zwłaszcza bezpośrednio sąsiadujących z hipokampem bądź też dochodzących do hipokampa poprzez strefę obrzęku wokół guza, często uniemożliwia osłonięcie obydwu hipokampów [74]. W takiej sytuacji wielu autorów sugeruje ochronę hipokampa przeciwnej półkuli mózgu w stosunku do umiejscowienia guza [75, 76].

Ochrona hipokampa jest szczególnie ważna u dzieci, u których pierwotne guzy mózgu diagnozowane są znacznie częściej niż u dorosłych. U dzieci chorych na glejaki różnego stopnia złośliwości histologicznej poddanych RT przy wykorzystaniu tomoterapii Marsh i wsp. [77] uzyskali zmniejszenie średniej fizycznej dawki promieniowania jonizującego o 56% i średniej dawki biologicznej o 52,1%, uwzględniając hipokamp jako organ krytyczny w porównaniu do planów RT bez osłony tej struktury.

Oslona hipokampa u chorych napromienianych elektrycznie lub z przerzutowymi nowotworami w mózgowiu

Blomstrand i wsp. [78] wykazali, że różne techniki RT podczas WBRT u dzieci umożliwiają podanie zróżnicowanych dawek na hipokamp. Mianowicie średnia dawka na hipokamp i SVZ wynosiła odpowiednio 88,3% zaplanowanej

dawki całkowitej dla IMAT (*intensity modulated arc therapy*, radioterapia łukowa z jednoczesną modulacją intensywności dawki), 77,1% dla IMRT i 42,3% dla IMPT (*intensity modulated proton therapy*, radioterapia protonowa z modulowaną intensywnością wiązki).

Tarnawski i wsp. [79] udokumentowali możliwość zmniejszenia dawki w obszarze aktywnej neurogenezy o 45% zarówno w przypadku zastosowania techniki helikalnej tomoterapii, jak i IMRT, planując PCI u 10 chorych na raka drobnokomórkowego płuca, przy czym terapeutyczna dawka promieniowania jonizującego na pozostały obszar mózgowia była zachowana.

Gondi i wsp. [80] u 5 chorych wykazali, że planując WBRT (30 Gy/10 fr) z zastosowaniem helikalnej tomoterapii oraz IMRT, uzyskuje się podobne wyniki, tj. zmniejszenie dawki odpowiednio o 87% i 81% na hipokamp. Zastosowanie osłony hipokampa nie wyklucza w tych przypadkach jednoczesnego zachowania homogennej dawki terapeutycznej na pozostały obszar mózgowia.

Najniższą dawkę na hipokamp osiągnął Hsu i wsp. [81] w grupie 10-ciu pacjentów z pojedynczymi (do 3) BM. Mianowicie wykorzystując technikę SIB-VMAT (*simultaneous integrated boost-volumetric-modulated arc therapy*, radioterapia łukowa intensywnie modulowaną wiązką z jednoczesnym podwyższeniem dawki promieniowania na określony obszar) po WBRT w celu podwyższenia dawki na BM, średnia

dawka na hipokamp w odniesieniu do frakcjonowania konwencjonalnego po 2 Gy wyniosła mniej niż 6 Gy (5,23 Gy \pm 0,23 Gy) z jednoczesnym zachowaniem zaplanowanej dawki na pozostały obszar mózgowia. Również Gutierrez i wsp. [82] u 10 pacjentów z BM, planując WBRT techniką tomoterapii z podwyższeniem dawki na guzy przerzutowe, wykazali możliwość redukcji dawki na hipokamp, uzyskując średnią całkowitą dawkę wynoszącą ok. 5,8 Gy, a pojedynczą dawkę frakcyjną wynoszącą 0,39 Gy w przeliczeniu na frakcjonowanie 2 Gy. Nieco wyższe wartości odnotował Prokic i wsp. [83] z użyciem techniki SIB-VMAT, planując WBRT u pacjentów z BM, a mianowicie dawka na okolicę hipokampa z 5 mm marginesem wyniosła 7,55 Gy \pm 0,62 Gy, a z 10 mm marginesem wyniosła 6,29 Gy \pm 0,62 Gy w odniesieniu do frakcjonowania 2 Gy. Jednocześnie zaobserwowano, że technika SIB-VMAT umożliwia zmniejszenie dawki na hipokamp nawet u pacjentów z mnogimi (tj. do 8) BM.

W dalszym ciągu nie jest jednoznacznie określona dawka frakcyjna (DF) i całkowita (DC), która pozwoliłaby na zachowanie funkcji układu limbicznego. Gondi i wsp. [44] określili, iż EQD₂ (*biologically equivalent doses in 2 Gy fractions*, biologiczny równoważnik dawki do 2 Gy frakcji) większy niż 7,3 Gy podany na więcej niż 40% objętości obydwu hipokampów powoduje odległe skutki w postaci zaburzenia pamięci odroczonej oraz problemy z uczeniem się i zapamiętywaniem. Z kolei Gutierrez i wsp. [81] określili dopuszczalną DF równą 0,39 Gy, a DC równą 5,8 Gy w stosunku do EQD₂. Pomimo braku klinicznych danych odnoszących się do średniej dawki na hipokamp przyjęto, iż DC nieprzekraczające 15,8 Gy–24,9 Gy są wystarczające do zachowania funkcji poznawczych [84].

Opierając się na wynikach badania RTOG 0933, zaproponowano wstępne rekomendacje dotyczące dawek tolerancji hipokampa u pacjentów z BM rokujących przeżyciem dłuższym niż 6 miesięcy przy zastosowaniu WBRT, tj. DC nie powinna przekraczać 7,8 Gy, dawka na cały hipokamp nie powinna być wyższa niż 10 Gy, zaś dawka maksymalna nie powinna przekroczyć 15,3 Gy [85]. Autorzy tego badania zaproponowali konturowanie kluczowych struktur odpowiedzialnych za neurogenezę, czyli SVZ z 5-milimetrowym marginesem otaczających tkanek. Atlas konturowania hipokampa można odnaleźć na stronie internetowej grupy RTOG [86].

Na koniec warto wspomnieć również o poszukiwaniu obiektywnych metod oceny uszkodzenia funkcji poznawczych u pacjentów po RT mózgowia. W badaniu protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (*proton MR spectroscopy*) wykonanym u pacjentów po 4 miesiącach od WBRT wykazano obniżoną koncentrację N-acetyloaspartazy (N-AA) jako metabolitu tkanki nerwowej w rejonie hipokampa [87]. Z kolei w innym badaniu spektroskopii MR zobrazowano podostre uszkodzenie popromienne tkanki nerwowej już po miesiącu od WBRT [88]. Badania takie w porównaniu z subiektywnymi metodami oceny hipokampa, jak

np. wykorzystanie testów poznawczych, prawdopodobnie pozwolą w przyszłości na dokładniejszą ocenę uszkodzenia funkcji poznawczych u pacjentów po RT mózgu.

Podsumowanie i wnioski

Radioterapia u pacjentów z pierwotnymi i przerzutowymi guzami mózgu jest nadal znaczącą metodą leczenia, aczkolwiek leczenie to wiąże się z pewnymi powikłaniami psychomotorycznymi.

Jedną ze struktur w obrębie mózgowia szczególnie wrażliwą na promieniowanie jonizujące jest hipokamp, a zwłaszcza jego rejony tzw. aktywnej neurogenety, w których proliferują NSCs. Dowiedziono, że funkcjonowanie NSCs zapewnia prawidłową czynność układu limbicznego, w głównej mierze odpowiedzialnego za funkcje poznawcze.

Popromienne uszkodzenie hipokampa może odgrywać kluczową rolę w obniżeniu QoL pacjentów po RT na obszar mózgowia poprzez zaburzenia funkcji poznawczych. Deficyty w tych funkcjach obejmują najczęściej problemy z uczeniem się, pamięcią zarówno krótkotrwałą, jak i odroczonej oraz przetwarzaniem informacji uprzednio zapamiętanych. W szeregu przeprowadzonych badań, wykorzystując subiektywne metody oceny funkcji poznawczych pod postacią testów psychologicznych, tj. „mini-mental”, AVLT, HVLT czy COWA u pacjentów po RT mózgu, zaobserwowano wyraźne ubytki funkcji poznawczych już około 2.–3. miesiąca po zakończonym leczeniu. W dalszym ciągu trwają poszukiwania obiektywnego testu bądź też markera pozwalającego na wykrycie uszkodzenia struktur hipokampa.

Potrzebne są dalsze badania kliniczne, które pozwoliłyby na wyłonienie najlepszej techniki RT pozwalającej na ochronę hipokampa w poszczególnych sytuacjach klinicznych. Ważne jest także określenie grupy pacjentów, którzy odnieśliby realną korzyść z zastosowania ochrony hipokampa podczas RT mózgowia.

Lista stosowanych skrótów:

AVLT (*auditory verbal learning test*) — test słuchowy
BM (*brain metastases*) — przerzuty w mózgu
ChT — chemioterapia
COWA (*Controlled Oral Word Association*) — test fluencji słownej
DC — dawka całkowita
DF — dawka frakcyjna
EQD₂ (*biologically equivalent doses in 2 Gy fractions*) — biologiczny równoważnik dawki do 2 Gy frakcji
FSRT (*fractionated stereotactic radiotherapy*) — radioterapia stereotaktyczna, frakcjonowana
HT (*helical tomotherapy*) — tomoterapia helikalna
HVLT (*Hopkins verbal learning test*) — test uczenia się materiału werbalnego wg Hopkinsa
IMAT (*intensity modulated arc therapy*) — radioterapia łukowa z jednoczesną modulacją intensywności dawki

IMPT (*intensity modulated proton therapy*) — radioterapia protonowa z modulowaną intensywnością wiązki
 IMRT (*intensity modulated radiation therapy*) — radioterapia intensywnie modulowaną wiązką promieniowania
 MMSE (*mini mental stage examination*) — test „mini-mental”
 NSCs (*neural stem cells*) — nerwowe komórki macierzyste
 OAR (*organ at risk*) — struktury krytyczne
 PBRT (*primary brain radiotherapy*) — radioterapia pierwotnych guzów mózgu
 PCI (*proliferative cranial irradiation*) — profilaktyczne napromienianie mózgowia
 RT — radioterapia
 SGZ (*subgranular zone*) — strefa podziarnista
 SIB (*simultaneous integrated boost*) — jednoczasowy boost
 SIB-VMAT (*simultaneous integrated boost — volumetric-modulated arc therapy*) — radioterapia łukowa intensywnie modulowaną wiązką z jednoczesnym podwyższeniem dawki promieniowania na określony obszar
 SVZ (*subventricular zone*) — strefa podkomorowa
 WBRT (*whole brain radiotherapy*) — radioterapia całego mózgowia

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr hab. n. med. Ewa Sierko

Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
 ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok
 tel. 48 85 66 46 734
 faks 48 66 46 783
 e-mail: ewa.sierko@iq.pl

Otrzymano: 28 kwietnia 2016 r.

Przyjęto do druku: 9 maja 2016 r.

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. *Nowotwory Złośliwe w Polsce w 2011 Roku*, Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów; Warszawa 2013: 13–21.
- Parisi S, Corsa P, Raguso A i wsp. Temozolomide and radiotherapy versus radiotherapy alone in high grade gliomas: a very long term comparative study and literature review. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 620643.
- Rades D, Schild SE. Do patients with a limited number of brain metastases need whole-brain radiotherapy in addition to radiosurgery? *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 702–706.
- Balducci M, Autorino R, Chiesa S i wsp. Radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy plus whole-brain radiotherapy in brain oligometastases: A long-term analysis. *Anticancer Res* 2015; 35: 3055–3059.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M i wsp. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483–2491.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF i wsp. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280: 1485–1489.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR i wsp. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1037–1044.
- Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U i wsp. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 134–141.
- Li J, Bentzen SM, Renschler M, i wsp. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1260–1266.
- Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J i wsp. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1311–1318.
- Gondi V, Tomé WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol* 2010; 97: 370–376.
- Falkowski A, Kurcz I. *Procesy poznawcze*. W: *Psychologia*. Podręcznik akademicki red. Strelau J. t. 2. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2006: 23–316.
- Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1305–1309.
- Meyers CA, Smith JA, Bezjak A i wsp. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and memantine: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 157–165.
- Collier TJ, Quirk GJ, Routtenberg A. Separable roles of hippocampal granule cells in forgetting and pyramidal cells in remembering spatial information. *Brain Res* 1987; 409: 316–328.
- Wheeler SM, McLelland VC, Sheard E i wsp. Hippocampal functioning and verbal associative memory in adolescents with congenital hypothyroidism. *Front Endocrinol* 2015; 6: 163.
- Kazda T, Jancalek R, Pospisil P i wsp. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014; 9: 139.
- Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132: 645–660.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 2011; 70: 687–702.
- Wang C, Liu F, Liu YY i wsp. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res* 2011; 21: 1534–1550.
- Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA i wsp. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* 2011; 478: 382–386.
- van Praag H, Schinder AF, Christie BR i wsp. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415: 1030–1034.
- Spalding KL, Bergmann O, Alkass K i wsp. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153: 1219–1227.
- Lin R, Cai J, Nathan C i wsp. Neurogenesis is enhanced by stroke in multiple new stem cell niches along the ventricular system at sites of high BBB permeability. *Neurobiol Dis* 2015; 74: 229–239.
- Sawada M, Matsumoto M, Sawamoto K. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. *Front Neurosci* 2014; 8: 53.
- Barazzuol L, Rickett N, Ju L i wsp. Low levels of endogenous or X-ray-induced DNA double-strand breaks activate apoptosis in adult neural stem cells. *J Cell Sci* 2015; 128: 3597–3606.
- Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR i wsp. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002; 8: 955–962.
- Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR i wsp. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res* 2003; 63: 4021–4027.
- Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res* 2000; 153: 357–370.
- Nagai R, Tsunoda S, Hori Y i wsp. Selective vulnerability to radiation in the hippocampal dentate granule cells. *Surg Neurol* 2000; 53: 503–506.
- Tada E, Parent JM, Lowenstein DH, i wsp. X-irradiation causes a prolonged reduction in cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats. *Neuroscience* 2000; 99: 33–41.
- Raber J, Rola R, LeFevour A i wsp. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res* 2004; 162: 39–47.
- Abayomi OK. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction. *Acta Oncol* 1996; 35: 659–663.
- Mahajan A, Dong L, Prabhu S i wsp. Application of deformable image registration to hippocampal doses and neurocognitive outcomes. Society of Neuro-Oncology; Dallas 2007: 538–550.
- Jalali R, Mallick I, Dutta D i wsp. Factors influencing neurocognitive outcomes in young patients with benign and low-grade brain tumors treated with stereotactic conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 974–979.
- Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302: 1760–1765.

37. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 129–134.
38. Monje ML, Vogel H, Masek M i wsp. Inhibition of hippocampal neurogenesis in humans after treatment for central nervous system malignancies. *Neurol* 68; 12: A289–A289.
39. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I i wsp. Radiation dose–volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3 suppl): s20–27.
40. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP i wsp. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a “how-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1244–1252.
41. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ i wsp. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011; 55: 442–449.
42. van Kesteren Z, Belderbos J, van Herk M i wsp. A practical technique to avoid the hippocampus in prophylactic cranial irradiation for lung cancer. *Radiother Oncol* 2012; 102: 225–227.
43. Acharya MM, Lan ML, Kan VH i wsp. Consequences of ionizing radiation-induced damage in human neural stem cells. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1846–1855.
44. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP i wsp. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e487–493.
45. Gould E, McEwen BS, Tanapat P i wsp. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997; 17: 2492–2498.
46. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493–495.
47. Gould E, Beylin A, Tanapat P i wsp. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci* 1999; 2: 260–265.
48. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16: 2027–2033.
49. Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR i wsp. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res* 2003; 63: 4021–4027.
50. Raber J, Rola R, LeFevre A i wsp. Radiation-induced cognitive impairments are associated with changes in indicators of hippocampal neurogenesis. *Radiat Res* 2004; 162: 39–47.
51. Nagai R, Tsunoda S, Hori Y i wsp. Selective vulnerability to radiation in the hippocampal dentate granule cells. *Surg Neurol* 2000; 53: 503–506.
52. Tada E, Parent JM, Lowenstein DH i wsp. X-irradiation causes a prolonged reduction in cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats. *Neuroscience* 2000; 99: 33–41.
53. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 2003; 302: 1760–1765.
54. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39: 789–796.
55. Murray KJ, Scott C, Zachariah B i wsp. Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91–04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 59–64.
56. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A i wsp. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 157–165.
57. Chang EL, Wefel JS, Hess KR i wsp. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1037–1044.
58. Li J, Bentzen SM, Renschler M i wsp. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1260–1266.
59. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J i wsp. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1311–1318.
60. Sun A, Bae K, Gore EM i wsp. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 279–286.
61. Lee PW, Hung BK, Woo EK i wsp. Effects of radiation therapy on neuropsychological functioning in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 488–492.
62. Hsiao KY, Yeh SA, Chang CC i wsp. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 722–726.
63. Cole AM, Scherwath A, Ernst G i wsp. Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 705–712.
64. Pinkham MB, Sanghera P, Wall GK i wsp. Neurocognitive Effects Following Cranial Irradiation for Brain Metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015; 27: 630–639.
65. Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases: review of phase III randomised controlled trials. *Radiother Oncol* 2012; 102: 168–179.
66. Ogurel T, Ogurel R, Özer MA i wsp. Mini-mental state exam versus Montreal Cognitive Assessment in patients with diabetic retinopathy. *Niger J Clin Pract.* 2015; 18: 786–789.
67. Brown PD, Pugh S, Laack NN i wsp. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1429–1437.
68. Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1305–1309.
69. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A i wsp. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 157–165.
70. Regine WF, Schmitt FA, Scott CB i wsp. Feasibility of neurocognitive outcome evaluations in patients with brain metastases in a multi-institutional cooperative group setting: results of Radiation Therapy Oncology Group trial BR-0018. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1346–1352.
71. Gondi V, Tome WA, Marsh J i wsp. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RTOG 0933. *Radiother Oncol* 2010; 95: 327–331.
72. Marsh JC, Herskovic AM, Gielda BT i wsp. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 504–512.
73. Wan JF, Zhang SJ, Wang L i wsp. Implications for preserving neural stem cells in whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: a review of 2270 metastases in 488 patients. *J Radiat Res* 2013; 54: 285–291.
74. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ i wsp. Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011; 55: 442–449.
75. Canyilmaz E, Uslu GD, Colak F i wsp. Comparison of dose distributions hippocampus in high grade gliomas irradiation with linac-based IMRT and VMAT: a dosimetric study. *Springerplus* 2015; 4: 114–121.
76. Chan JL, Lee SW, Fraass BA i wsp. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1635–1642.
77. Marsh JC, Godbole R, Diaz A i wsp. Feasibility of cognitive sparing approaches in children with intracranial tumors requiring partial brain radiotherapy: a dosimetric study using tomotherapy. *J Cancer Ther Res* 2012; 1: 1–15.
78. Blomstrand M, Brodin NP, Munck Af i wsp. Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2012; 14: 882–889.
79. Tarnawski R, Michalecki L, Blamek S i wsp. Feasibility of reducing the irradiation dose in regions of active neurogenesis for prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer. *Neoplasma* 2011; 58: 507–515.
80. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP i wsp. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a “how-to” technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1244–1252.
81. Hsu F, Carolan H, Nichol A i wsp. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1–3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 76: 1480–1485.
82. Gutiérrez AN, Westerly DC, Tomé WA i wsp. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 589–597.

83. Prokic V, Wiedenmann N, Fels F i wsp. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 264–270.
84. Pinkham MB, Bertrand KC, Olson S i wsp. Hippocampal-sparing radiotherapy: the new standard of care for World Health Organization grade II and III gliomas? *J Clin Neurosci* 2014; 21: 86–90.
85. Gondi V, Pugh SL, Tome WA i wsp. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3810–3816.
86. www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx.
87. Pospisil P, Kazda T, Bulik M i wsp. Hippocampal proton MR spectroscopy as a novel approach in the assessment of radiation injury and the correlation to neurocognitive function impairment: initial experiences. *Radiat Oncol* 2015; 10: 211–218.
88. Chawla S, Wang S, Kim S i wsp. Radiation injury to the normal brain measured by 3D-echo-planar spectroscopic imaging and diffusion tensor imaging: initial experience. *J Neuroimaging* 2015; 25: 97–104.
89. Chow R, Tsao M, Pulenzas N i wsp. Do patients with brain metastases selected for whole brain radiotherapy have worse baseline quality of life as compared to those for radiosurgery or neurosurgery (with or without whole brain radiotherapy)? *Ann Palliat Med* 2016; 5: 1–12.
90. Wolfson AH, Bae K, Komaki R i wsp. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 77–84.
91. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM i wsp. Sparing of the hippocampus and limbic circuit during whole brain radiation therapy: a dosimetric study using helical tomotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54: 375–382.
92. Marsh JC, Godbole RH, Herskovic AM i wsp. Sparing of the neural stem cell compartment during whole-brain radiation therapy: a dosimetric study using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 946–954.
93. Nevelsky A, Leumwananonthachi N, Kaidar-Person O i wsp. Hippocampal sparing whole-brain radiotherapy using Elekta equipment. *J Appl Clin Med Phys* 2013; 14: 4205–4209.
94. Awad R, Fogarty G, Hong A i wsp. Hippocampal avoidance with volumetric modulated arc therapy in melanoma brain metastases – the first Australian experience. *Radiat Oncol* 2013; 8: 62–67.
95. Pokhrel D, Sood S, Lominska C i wsp. Potential for reduced radiation-induced toxicity using intensity-modulated arc therapy for whole brain radiotherapy with hippocampal sparing. *J Appl Clin Med Phys* 2015; 16: 5587–5593.
96. Kothavade V, Jamema SV, Gupta T i wsp. Which is the most optimal technique to spare hippocampus? Dosimetric comparisons of SCRT, IMRT, and tomotherapy. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 358–363.
97. Oehlke O, Wucherpfnig D, Fels F i wsp. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: Local tumour control and survival. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 461–469.
98. Kim KH, Cho BC, Lee CG i wsp. Hippocampus-sparing whole-brain radiotherapy and simultaneous integrated boost for multiple brain metastases from lung adenocarcinoma: early response and dosimetric evaluation. *Technol Cancer Res Treat* 2016; 15: 122–129.
99. Giaj Levra N, Sicignano G, Fiorentino A i wsp. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for brain metastases: a dosimetric volumetric-modulated arc therapy study. *Radiol Med* 2016; 121: 60–69.