

Monika Konopka-Filippow^{1,2}, Ewa Sierko^{1,2}, Marek Z. Wojtukiewicz¹

¹Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Zakład Radioterapii, Białostockie Centrum Onkologii

Korzyści i trudności podczas planowania radioterapii mózgowia z ochroną hipokampa

Benefits and difficulties during brain radiotherapy planning with hippocampus sparing

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Konopka-Filippow M, Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Benefits and difficulties during brain radiotherapy planning with hippocampus sparing. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Ewa Sierko
Klinika Onkologii, Uniwersytet
Medyczny w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
Tel.: 85 664 68 27
e-mail: ewa.sierko@iq.pl

STRESZCZENIE

Radioterapia (RT) mózgowia jest często stosowana w leczeniu zarówno pierwotnych, jak i wtórnych guzów tej okolicy, a także w postępowaniu profilaktycznym (elektywne napromienianie mózgowia — PCI). Hipokamp pełni kluczową funkcję w procesie zapamiętywania informacji, mianowicie przenoszenia ich z pamięci krótkotrwałej do pamięci długotrwałej — czyli konsolidacji informacji — oraz w orientacji przestrzennej. Ochrona hipokampa podczas RT mózgowia ma na celu zapobieganie powikłaniom z jego strony. Procedura ta wymaga dobrej znajomości anatomii radiologicznej struktur mózgowia oraz wykorzystania nowoczesnych technik radioterapeutycznych. W artykule przedstawiono zasadność ochrony hipokampa podczas RT mózgowia, potencjalne korzyści wynikające z zastosowania tej procedury, dostępne przesłanki kliniczne dotyczące kwalifikacji pacjentów oraz trudności techniczne podczas planowania RT mózgowia z ochroną hipokampa.

Słowa kluczowe: ochrona hipokampa, radioterapia mózgowia, funkcje poznawcze

ABSTRACT

Radiotherapy (RT) is frequently used in the treatment of primary and secondary brain tumours, as well as in prophylactic cranial irradiation (PCI). The hippocampus plays a key function in the process of remembering, relaying information from short-term to long-term memory as consolidation, and spatial orientation. Sparing the hippocampus during brain radiotherapy aims to prevent hippocampal-dependent cognitive function deterioration. This procedure requires a good knowledge of the brain's radiological anatomy and use of modern radiotherapy techniques.

This article presents the validity of hippocampus sparing during brain radiotherapy, the potential benefits of using this procedure, available clinical premises regarding patient qualification, and technical difficulties in the brain's RT planning with hippocampus avoidance.

Key words: hippocampus sparing, brain radiotherapy, cognitive function

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

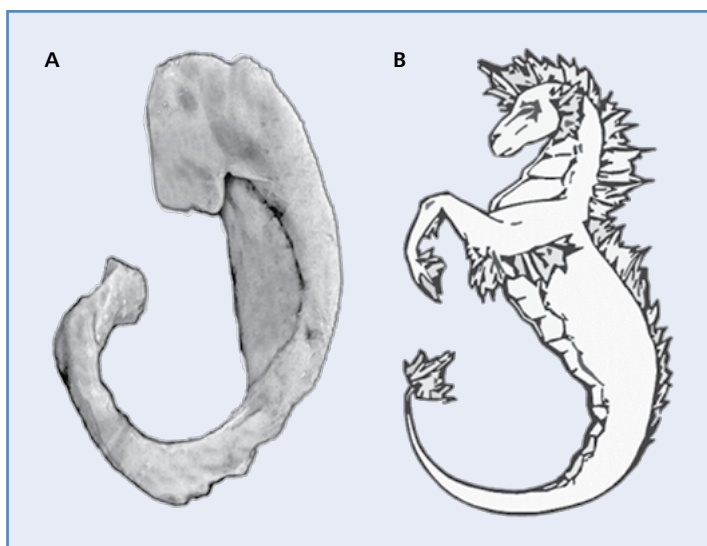
Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 132-138

Hipokamp

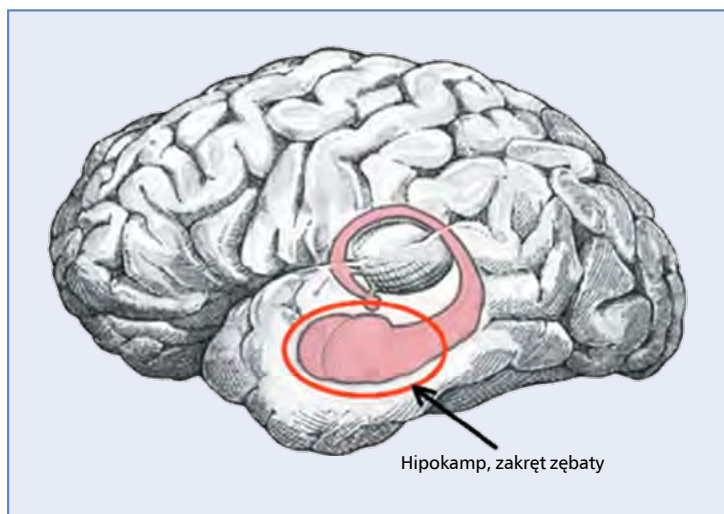
Hipokamp został po raz pierwszy opisany przez Arantiusa w 1587 roku jako strefa istoty szarej mózgowia, przypominająca wyglądem stwora z mitologii greckiej, który ciągnął rydwan boga mórza, Posejdona. Hipokamp jest zbudowany z głowy, wyglądem przypominającej głowę konia, oraz z korpusu zakręconego niczym morska fala. Stąd też wywodzi się nazwa tego

organu — *hippo* (koń) oraz *campi* (zakręt) [1]. Kształt hipokampa trudno zobrazować w płaszczyźnie dwuwymiarowej ze względu na jego podłużne, zakręcone ciało (ryc. 1A, B)

Anatomicznie hipokamp jest parzystym narządem położonym w kresomózgowiu, w płatach skroniowych kory mózgowej prawej i lewej półkuli mózgu. W obrębie hipokampa, w okolicy zakrętu zębatego, występuje skupisko nerwowych komórek macierzystych (NSCs, *neural*



Rycina 1. Anatomiczny kształt hipokampa (A) oraz szkic stworzenia z mitologii greckiej (B) (autor: M. Filippow)



Rycina 2. Lokalizacja nerwowych komórek macierzystych (NSCs) w obrębie zakrętu zębatego hipokampa (autor: M. Filippow)

stem cells), zgrupowanych w dwie nisze: strefę podkomorową (SVZ, *subventricular zone*) oraz strefę okłoziarnistą (SGZ, *subgranular zone*) [2, 3] (ryc. 2). Wymienione NSCs odpowiadają za kluczowe funkcje tego organu. Warto dodać, że są one bardzo wrażliwe na czynniki uszkodzające, takie jak niedokrwienie, stres oraz promieniowanie jonizujące [4]. Analiza obrazów rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgowia w grupie 58 chorych na raka nosowej części gardła po upływie 3 oraz 6 miesięcy od zakończonej radioterapii (RT) mózgu ujawniła atrofię okolicy hipokampa [5]. Depopulacja NSCs na drodze apoptozy, jaka zachodzi po zadziałaniu czynnika uszkodzającego, pojawia

się już po 12 godzinach i prowadzi do ujawniania się deficytów funkcji poznawczych, za które odpowiada hipokamp, w szczególności zaburzeń zapamiętywania oraz odtwarzania informacji z pamięci roboczej [6–8]. Wykazano, że napromienienie okolicy hipokampa dawkami bliskimi 30 Gy i wyższymi, podanymi we frakcjonowaniu konwencjonalnym, powoduje spadek proliferacji NSCs o 93–96% po upływie 48 godzin [7]. Ubytki funkcji poznawczych pojawiają się w okresie około 2 miesięcy od zadziałania czynnika uszkodzającego, a szczyt nasilenia przypada około 4. miesiąca [9–12]. Co istotne, następstwa apoptozy NSCs są nieodwracalne i zazwyczaj postępujące w czasie.

Zasadność konturowania hipokampa podczas planowania RT mózgowia

Większość pacjentów ze zmianami nowotworowymi w obrębie mózgowia przejawia zaburzenia funkcji poznawczych jeszcze przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia przyczynowego. Mogą one wynikać z obecności choroby nowotworowej w obrębie mózgowia, jej progresji, zastosowania leczenia wspomagającego (np. opioidów, steroidów), chorób współistniejących czy też zaawansowanego wieku [13, 14]. Nagłe/ostre pogorszenie funkcji poznawczych może się pojawić tuż po RT mózgowia z powodu obecności przerzutów w mózgu, którym towarzyszą rozległe strefy obrzęku wokół zmian [15]. Wykazano też, że chorzy na drobnokomórkowego raka płuca bez przerzutów w mózgowiu mogą przejawiać pogorszenie funkcji poznawczych na drodze dotąd niepoznanego mechanizmu, przypuszczalnie jako efekt paraneoplastyczny [16]. Dokonujący się postęp w leczeniu onkologicznym znajduje odzwierciedlenie zarówno w jakości terapii, jak i jej skuteczności, co przekłada się na wydłużenie czasu przeżycia chorych. W ostatnim czasie mocno zwraca się uwagę na jakość życia pacjenta po zastosowanym leczeniu przeciwnowotworowym oraz podejmuje się próby zmniejszenia negatywnych skutków zastosowanych terapii. Napromienianie mózgowia, w szczególności okolicy hipokampa, może doprowadzić do dalszego ubytku funkcji poznawczych, co w rezultacie istotnie wpływa na jakość dalszego życia chorych. Opisywane funkcje poznawcze odnoszą się do procesów myślowych służących przetwarzaniu informacji dochodzących ze świata zewnętrznego do umysłu i obejmują aspekty podstawowe, jak pamięć, uwaga, kojarzenie, oraz złożone, do których zalicza się myślenie i wyobraźnię [17].

Do najczęściej opisywanych deficytów funkcji poznawczych po RT mózgowia należy zaliczyć ubytki w pamięci krótkotrwałej, rzadziej odroczonej, problemy z przypominaniem informacji oraz uczeniem się [18, 19]. Opisywano także zaburzenia pamięci werbalnej, niezbędnej do rozumienia czytanego tekstu, jak również wyhamowanie wyższych procesów poznawczych, koniecznych do umiejętności zachowania się w nowych i trudnych sytuacjach [20, 21]. Warto podkreślić, że jakiegokolwiek pogorszenie funkcji poznawczych u pacjentów onkologicznych istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym, a także może się przyczynić do pogłębienia obniżonego nastroju, a nawet wystąpienia epizodów depresji [22, 23].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że hipokamp jest bardzo rzadką lokalizacją przerzutów nowotworowych [24, 25]. Badacze z Uniwersytetu w Winsconsin udokumentowali, że tylko 3,3% wewnątrzczaszkowych zmian przerzutowych lokalizowało się do 5 mm od hipokampa, a ponad 86% znajdowało się w odległości co najmniej 15 mm od tej struktury [26]. W innym retrospektyw-

nym badaniu analizującym lokalizację 697 przerzutów wewnątrzczaszkowych wykazano, że w bezpośredniej lokalizacji hipokampa znajdowało się tylko 2,2% zmian, a u pacjentów z chorobą oligometastatyczną (1–3 przerzutów w mózgowiu) częstość przerzutów w okolicy hipokampa wynosiła poniżej 1% [25].

Kliniczna ocena pogorszenia funkcji poznawczych

Ocena deficytu funkcji poznawczych po RT mózgowia jest metodycznie trudna i niejednoznaczna. Do tej pory badacze wykorzystywali metody subiektywne w postaci testów psychologicznych, np. MMSE (*mini-mental stage examination*), HVLТ (*Hopkins verbal learning test*) czy AVLТ (*auditory verbal learning test*) [10, 12, 27]. Za przykład może posłużyć badanie RTOG 0914, przeprowadzone w grupie 445 pacjentów z przerzutami do mózgu (BM, *brain metastases*), poddanych RT całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*), w którym dowiedziono, że zarówno RT hipofrakcjonowana (30 Gy/10 frakcji), jak i konwencjonalna (40 Gy/20 frakcji) prowadzi do istotnego obniżenia funkcji poznawczych, a wyniki testu MMSE ujawniły wyraźne pogorszenie funkcji poznawczych w obu badanych grupach po 2. i 3. miesiącu od zakończenia RT [9]. Kolejne wieloośrodkowe badanie III fazy, obejmujące 401 chorych z BM poddanych WBRT (30 Gy/10 frakcji), ujawniło 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 [28]. Wstępne wyniki badania RTOG 0933 II fazy z wykorzystaniem testu uczenia się materiału werbalnego według Hopkinsa (HVLТ) wykazały, że zastosowanie ochrony hipokampa u pacjentów z BM w trakcie WBRT skutkowało mniejszym nasileniem wczesnych ubytków funkcji poznawczych już w ciągu pierwszych 4 miesięcy po leczeniu w stosunku do stanu sprzed leczenia w porównaniu z RT bez osłony tego narządu [10, 12]. Inne badanie wykorzystujące test HVLТ wykazało mniejszy ubytek funkcji poznawczych w zakresie uczenia się i pamięci krótkotrwałej u pacjentów z 1–3 BM poddanych wyłącznie radioterapii stereotaktycznej mózgowia (SRT, *stereotactic radiotherapy*) w porównaniu z chorymi, u których zastosowano WBRT [12]. Z kolei test słuchowy (AVLT) ujawnił obniżenie pamięci werbalnej już po 6–8 tygodniach od zakończonej WBRT u pacjentów z BM w porównaniu ze stanem sprzed leczenia [12]. W badaniu klinicznym III fazy RTOG 0214, przeprowadzonym w grupie chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca w III stadium zaawansowania klinicznego, poddanych elektywnemu napromienianiu mózgowia (PCI, *prophylactic cranial irradiation*), po 3 miesiącach od RT

mózgu wykazano wyraźny spadek funkcji poznawczych ocenianych testem MMSE [27]. Trwają badania mające na celu poszukiwanie obiektywnego biomarkera stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z badaniem MRI w celu wczesnego wykrycia uszkodzeń popromiennych w rejonie hipokampa [5].

Techniki konturowania hipokampa

Manualne konturowanie hipokampa

Jest to najbardziej popularna technika w codziennej praktyce radioterapeuty, wymaga jednak dobrej znajomości anatomii w planowanym obszarze. Właściwe konturowanie hipokampa jest najistotniejszym procesem w trakcie przygotowywania planu napromieniania z procedurą ochrony tego narządu. W każdym przypadku konturowania hipokampa niezbędna jest fuzja obrazów komputerowej tomografii lokalizacyjnej z aktualnym badaniem MRI mózgowia w sekwencji T1 w gęstości skanów minimum co 1,5 mm [1]. W procesie konturowania hipokampa podczas planowania RT mózgowia pomocny jest atlas opracowany przez grupę RTOG [29]. Podkreśla się konieczność treningu w konturowaniu, co pozwala na wyćwiczenie techniki zakonturowania najistotniejszego obszaru w obrębie hipokampa, jakim jest zakręt zębaty [30]. Wykazano, że bez „nauki konturowania” tej struktury występują duże rozbieżności w dokładnej lokalizacji tego rejonu pomiędzy radioterapeutami, a to skutkuje niekonsekwencją w planowaniu RT mózgowia oraz uzyskiwaniem nieoptymalnych wyników leczenia. Największe rozbieżności podczas manualnego konturowania hipokampa występują w odniesieniu do okolicy rogu przedniego komory bocznej, najmniejsze zaś — w okolicy pnia mózgu [31].

Automatyczne konturowanie hipokampa

Automatyczne metody segmentacji struktur mózgowia bazują zazwyczaj na obrazach MRI uzyskanych na aparatach 1,5 T, 3 T, a nawet 7 T w celu zapewnienia lepszego obrazowania oraz kontrastu poszczególnych struktur [32]. Do pierwszej grupy tych metod można zaliczyć programy opierające się na atlasach, takich jak *Atlas-Based Segmentation*, *Multi-Atlas Based Methods* [33, 34]. Drugą grupę metod stanowią nowoczesne programy komputerowe analizujące woksele, jak *Auto-Context Model* (ACM) [35]. Automatyczny program do konturowania hipokampa podczas planowania RT ma swoje wady i zalety. Do zalet można niewątpliwie zaliczyć minimalny wkład „ręki radioterapeuty” oraz wystarczającą dokładność w zakresie konturowania na obrazach MRI. Należy jednak pamiętać, że takie konturowanie zawsze powinno być zweryfikowane i zatwierdzone przez

lekarza radioterapeutę, co wiąże się z wymogiem znajomości z jego strony nie tylko anatomii radiologicznej mózgowia, ale też wpływu różnych patologii na jego morfologię [36, 37]. Automatyczne atlasy do konturowania struktur stają się coraz bardziej powszechne, jednak nadal większość zakładów radioterapii nie dysponuje takim oprogramowaniem, które w optymalny sposób byłoby zintegrowane z systemem planowania RT. Co istotne, wiąże się to także z dodatkowymi kosztami zakupu takiego oprogramowania.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że w obrębie mózgowia często spotyka się przeróżne patologie zaburzające anatomie jego struktur, takie jak mikrozwapnienia, których liczba zwiększa się z wiekiem, stany po udarach, napadach padaczki, po infekcjach w obrębie mózgowia czy też zmiany towarzyszące chorobom Alzheimera [38–40]. W takich przypadkach automatycznie wkonturowane struktury hipokampa mogą się okazać nieprawidłowe.

Sytuacje kliniczne, w których należy rozważyć ochronę hipokampa podczas planowania RT

W praktyce klinicznej należy wyłonić odpowiednią grupę pacjentów, w której celowa jest ochrona hipokampa podczas planowania RT mózgowia. Procedura ta stanowi wyzwanie techniczne pod względem zastosowania wysokospecjalistycznych technik RT. Jej realizację można rozważyć w przypadku chorych z guzami pierwotnymi mózgowia, u których zastosowanie techniki IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*; radioterapia intensywnie modulowaną wiązką promieniowania jonizującego) pozwala na zredukowanie dawki w obrębie hipokampa o 56,8% w stosunku do klasycznej techniki 3D — tj. z 36,6 Gy do ok. 15 Gy w przypadku napromieniania części mózgowia [41]. W pewnych sytuacjach klinicznych, tj. w przypadku obecności rozległej strefy obrzęku czy centralnej lokalizacji guza — szczególnie w okolicy pnia mózgu, wielu autorów sugeruje osłonę tylko jednego hipokampa — po przeciwnej stronie w stosunku do lokalizacji guza [20, 42, 43]. Warto dodać, że u dzieci guzy pierwotne mózgowia są rozpoznawane znacznie częściej niż u dorosłych, a procedura ochrony hipokampa w tych przypadkach ma szczególną wartość kliniczną podczas planowania RT [44, 45].

Kolejną grupę pacjentów stanowią chorzy na drobno-komórkowego raka płuc. Elektrywną radioterapię mózgowia (PCI) z ochroną hipokampa można rozważyć w przypadku pacjentów po radiochemioterapii radykalnej lub u chorych poddanych chemioterapii paliatywnej, którzy po tym leczeniu osiągnęli odpowiedź kliniczną w obrębie klatki piersiowej i nie doszło do progresji choroby poza

jej obszar [46, 47]. Najczęściej rekomendowanym schematem PCI jest napromienianie całego mózgowia do dawki całkowitej 25 Gy w dawce frakcyjnej 2,5 Gy w 10 frakcjach [48]. Dowiedzono, że również PCI może się przyczynić do pogorszenia funkcji poznawczych w wyniku popromiennej depopulacji NSCs w obrębie hipokampa [49, 50]. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie osłony obydwu hipokampów mogłoby ograniczyć powikłania poznawcze po PCI, a nawet im zapobiec [49, 51].

Pacjenci z guzami wtórnymi mózgowia (BM) stanowią najbardziej kontrowersyjną grupę w aspekcie stosowania procedury ochrony hipokampa ze względu na najkrótszy spodziewany czas całkowitego przeżycia, a więc także stosunkowo krótki czas oczekiwanych potencjalnych korzyści. Z drugiej strony, najwięcej badań dotyczących procedury ochrony hipokampa podczas napromieniania mózgowia odnosi się właśnie do chorych z BM. Niestety, dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na jednoznaczne zdefiniowanie kryteriów kwalifikacji do procedury ochrony hipokampa podczas RT mózgowia w powyższej grupie pacjentów [52–54].

Istnieje potrzeba określenia szczegółowych kryteriów kwalifikacji chorych do procedury ochrony hipokampa podczas RT mózgowia oraz opracowania praktycznych

rekomendacji dotyczących realizacji tej procedury w trakcie RT mózgowia.

„Ochronne” dawki promieniowania jonizującego w okolicy hipokampa

W dotychczasowych badaniach naukowych wykazano, że nawet małe dawki promieniowania jonizującego wywołują popromienne zapalenie obszarów neurogenezy w obrębie hipokampa [6, 7]. W badaniu klinicznym II fazy RTOG 0933 wstępnie zaproponowano wysokość dawek promieniowania jonizującego, które nie powinny zostać przekroczone w okolicy hipokampa podczas planowania PCI oraz WBRT (tab. 1) [54]. Powyższe zalecenia mogą zapobiec pogorszeniu w zakresie pamięci, szczególnie krótkotrwałej oraz werbalnej czy też odtwarzania świeżo zapamiętanych informacji, po zastosowaniu RT na okolicę mózgowia [58]. Zaproponowane dawki odnoszą się do radioterapii konwencjonalnej, w której dawka frakcyjna oscyluje w granicach 2–3 Gy. Problem pojawia się w przypadku RT hipofrakcjonowanej, a zwłaszcza RT stereotaktycznej, aczkolwiek pojawiają się coraz to nowsze doniesienia dotyczące dawek „ochronnych” w rejonie hipokampa w takich przypadkach [59, 60].

Tabela 1. Dawki promieniowania jonizującego (Grey — Gy) rekomendowane przy napromienianiu mózgowia (WBRT, PCI) z procedurą ochrony hipokampa według badania RTOG 0933 w porównaniu z innymi autorami. W nawiasach podano zakresy norm

	RTOG 0933 [54, 58]	Gondi i wsp. [55]	Nevelsky i wsp. [53]	Wang i wsp. [37]	Krayenbuehl i wsp. [56]	Zhao i wsp. [57]
PTV D98% (Gy)	≥ 25		25,7 (25,4–25,9)		25,8 (25,0–27,1)	≥ 25*
PTV V95% (%)		96,9 (96,1–97,5)		96,9 (96,0–97,5)	96,4 (95,2–97,8)	
PTV D2% (Gy)	≤ 37,5		37,2 (36,9–37,6)	35,1 (34,8–35,6)	33,5 (32,8–34,6)	
PTV V30Gy (%)	= 90		92,1 (90,5–93,2)		92 (92,0–92,0)	< 23,75
Hipokamp D100% (Gy)	≤ 9		8,4 (7,7–8,9)	9,3 (8,3–10,0)	8,1 (7,8–8,5)	≤ 9
Hipokamp Dmean (Gy)		7,3 (7,2–7,6)			7,3 (6,0–7,9)	
Hipokamp Dmax (Gy)	≤ 16	15,3 (14,3–15,9)	14,3 (13,5–15,4)	16 (14,6–16,9)	14,1 (12,0–15,3)	≤ 16
Soczewka Dmax (Gy)		3,8 (3,1–4,3)		5,8 (4,5–6,5)	4,6 (3,7–5,6)	
Skrzyżowanie nerwów wzrokowych Dmax (Gy)	≤ 37,5		36,2 (33,9–37,2)	34,7 (33,1–36,8)	32,9 (31,7–35,1)	
Nerw wzrokowy Dmax (Gy)	≤ 37,5		32,5 (28,3–35,7)	32,0 (23,7–36,1)	33,1 (32,5–33,8)	

*PCI-PTV — kliniczny obszar napromieniania z marginesem 3 mm pomniejszony o region hipokampa (hipokamp z marginesem 5 mm); PTV (*planning target volume*) — planowany obszar do napromieniania; PTV D98% — dawka w 98% objętości PTV; PTV V95% — objętość PTV pokryta 95% izodozą dawki; PTV D2% — dawka w 2% objętości PTV; PTV V30Gy — objętość PTV pokryta 30% izodozą dawki; Hipokamp D100% — dawka w 100% objętości hipokampa; Dmean — dawka średnia; Dmax — dawka maksymalna

Podsumowanie

Radioterapia mózgowia jest uznaną metodą leczenia onkologicznego u pacjentów z zarówno pierwotnymi, jak i przerzutowymi zmianami w mózgowiu, choć zaburzenia funkcji poznawczych pojawiające się po tym leczeniu mogą się przyczynić do pogorszenia komfortu życia pacjentów. Ujawnienie się tych powikłań jest związane z popromiennym uszkodzeniem hipokampa, struktury szczególnie wrażliwej na promieniowanie jonizujące, a w szczególności NSCs w jego obrębie. Deficyty poznawcze dotyczą głównie problemów z zapamiętywaniem i odtwarzaniem informacji, problemów z pamięcią krótkotrwałą, odroczoną oraz werbalną. Zastosowanie procedury ochrony hipokampa podczas RT mózgowia może w znaczny sposób ograniczyć powyższe powikłania, a nawet im zapobiec.

Nowoczesne techniki RT dają możliwość osłony hipokampa podczas RT mózgowia, istnieje jednak potrzeba dalszych badań w celu ustalenia wskazań klinicznych, kwalifikacji odpowiedniej grupy pacjentów oraz opracowania rekomendacji technicznych dotyczących realizacji tej procedury, co mogłoby się przełożyć na korzyści kliniczne oraz podniesienie jakości realizacji radioterapii (*quality assurance*).

Piśmiennictwo

- Chera BS, Amdur RJ, Patel P, et al. A radiation oncologist's guide to contouring the hippocampus. *Am J Clin Oncol*. 2009; 32(1): 20–22, doi: [10.1097/JCO.0b013e318178e4e8](#), indexed in Pubmed: [19194118](#).
- Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2014; 9: 139, doi: [10.1186/1748-717X-9-139](#), indexed in Pubmed: [24935286](#).
- Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, et al. Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18(3): 525–532, indexed in Pubmed: [9090416](#).
- Barazzuol L, Rickett N, Ju L, et al. Low levels of endogenous or X-ray-induced DNA double-strand breaks activate apoptosis in adult neural stem cells. *J Cell Sci*. 2015; 128(19): 3597–3606, doi: [10.1242/jcs.171223](#), indexed in Pubmed: [26303202](#).
- Lv X, He H, Yang Y, et al. Radiation-induced hippocampal atrophy in patients with nasopharyngeal carcinoma early after radiotherapy: a longitudinal MR-based hippocampal subfield analysis. *Brain Imaging Behav*. 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s11682-018-9931-z](#), indexed in Pubmed: [30054872](#).
- Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, et al. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med*. 2002; 8(9): 955–962, doi: [10.1038/nm749](#), indexed in Pubmed: [12161748](#).
- Mizumatsu S, Monje ML, Morhardt DR, et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation. *Cancer Res*. 2003; 63(14): 4021–4027, indexed in Pubmed: [12874001](#).
- Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res*. 2000; 153(4): 357–370, indexed in Pubmed: [10798963](#).
- Murray KJ, Scott C, Zachariah B, et al. 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(1): 59–64, indexed in Pubmed: [10924972](#).
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(11): 1037–1044, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](#), indexed in Pubmed: [19801201](#).
- Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol*. 2007; 25(10): 1260–1266, doi: [10.1200/JCO.2006.09.2536](#), indexed in Pubmed: [17401015](#).
- Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(5): 1311–1318, doi: [10.1016/j.ijrobp.2008.03.009](#), indexed in Pubmed: [18448270](#).
- Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol*. 2012; 102(2): 168–179, doi: [10.1016/j.radonc.2011.08.041](#), indexed in Pubmed: [21996522](#).
- Oğurel T, Oğurel R, Özer MA, et al. Mini-mental state exam versus Montreal Cognitive Assessment in patients with diabetic retinopathy. *Niger J Clin Pract*. 2015; 18(6): 786–789, doi: [10.4103/1119-3077.163274](#), indexed in Pubmed: [26289518](#).
- Welzel G, Fleckenstein K, Mai SK, et al. Acute neurocognitive impairment during cranial radiation therapy in patients with intracranial tumors. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184(12): 647–654, doi: [10.1007/s00066-008-1830-6](#), indexed in Pubmed: [19107345](#).
- Kanard A, Frytak S, Jatoi A. Cognitive dysfunction in patients with small-cell lung cancer: incidence, causes, and suggestions on management. *J Support Oncol*. 2004; 2(2): 127–140, indexed in Pubmed: [15328816](#).
- Falkowski A, Kurcz I. Procesy poznawcze. JS, Psychologia ogólna. Podręcznik akademicki, t. 2. GWP, Gdańsk 2006.
- Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. 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(1): 157–165, doi: [10.1200/JCO.2004.05.128](#), indexed in Pubmed: [14701778](#).
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10(11): 1037–1044, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70263-3](#), indexed in Pubmed: [19801201](#).
- Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24(8): 1305–1309, doi: [10.1200/JCO.2005.04.6086](#), indexed in Pubmed: [16525186](#).
- Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. 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(1): 157–165, doi: [10.1200/JCO.2004.05.128](#), indexed in Pubmed: [14701778](#).
- Jehn CF, Becker B, Flath B, et al. Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression. *J Neuroimmunol*. 2015; 287: 88–92, doi: [10.1016/j.jneuroim.2015.08.012](#), indexed in Pubmed: [26439967](#).
- Petty F, Noyes R. Depression secondary to cancer. *Biol Psychiatry*. 1981; 16(12): 1203–1220, indexed in Pubmed: [6984347](#).
- Regine WF, Schmitt FA, Scott CB, et al. 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(5): 1346–1352, doi: [10.1016/j.ijrobp.2003.09.023](#), indexed in Pubmed: [15050309](#).
- Marsh JC, Herskovic AM, Gielda BT, et al. Intracranial metastatic disease spares the limbic circuit: a review of 697 metastatic lesions in 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(2): 504–512, doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.02.038](#), indexed in Pubmed: [20117288](#).
- Ghia A, Tomé WA, Thomas S, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(4): 971–977, doi: [10.1016/j.ijrobp.2007.02.016](#), indexed in Pubmed: [17446005](#).
- Sun A, Bae K, Gore EM, et al. 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(3): 279–286, doi: [10.1200/JCO.2010.29.6053](#), indexed in Pubmed: [21135267](#).
- Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. 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(1): 157–165, doi: [10.1200/JCO.2004.05.128](#), indexed in Pubmed: [14701778](#).
- [www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/HippocampalSparing.aspx](#).
- Cacao E, Cucinotta FA. Modeling Heavy-Ion Impairment of Hippocampal Neurogenesis after Acute and Fractionated Irradiation. *Radiat*

- Res. 2016; 186(6): 624–637, doi: [10.1667/RR14569.1](https://doi.org/10.1667/RR14569.1), indexed in Pubmed: [27925861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27925861/).
31. Konopka-Filippow M, Sierko E, Hempel D, et al. Learning curve and interobserver variability in contouring hippocampus under the guidelines of Radiation Therapy Oncology Group 0933 hippocampal sparing atlas recommendations. *Radiother Oncol.* 2018; 127: S1238.
 32. Kim M, Wu G, Li W, et al. Automatic hippocampus segmentation of 7.0 Tesla MR images by combining multiple atlases and auto-context models. *Neuroimage.* 2013; 83: 335–345, doi: [10.1016/j.neuroimage.2013.06.006](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.006), indexed in Pubmed: [23769921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769921/).
 33. Artaechevarria X, Munoz-Barrutia A, Ortiz-de-Solorzano C. Combination strategies in multi-atlas image segmentation: application to brain MR data. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009; 28(8): 1266–1277, doi: [10.1109/TMI.2009.2014372](https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2014372), indexed in Pubmed: [19228554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19228554/).
 34. Heckemann RA, Hajnal JV, Aljabar P, et al. Automatic anatomical brain MRI segmentation combining label propagation and decision fusion. *Neuroimage.* 2006; 33(1): 115–126, doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.05.061](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.061), indexed in Pubmed: [16860573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16860573/).
 35. Tu Z, Bai X. Auto-context and its application to high-level vision tasks and 3D brain image segmentation. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell.* 2010; 32(10): 1744–1757, doi: [10.1109/TPAMI.2009.186](https://doi.org/10.1109/TPAMI.2009.186), indexed in Pubmed: [20724753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724753/).
 36. Dekeyser S, De Kock I, Nikoubashman O, et al. "Unforgettable" — a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. *Insights Imaging.* 2017; 8(2): 199–212, doi: [10.1007/s13244-016-0541-2](https://doi.org/10.1007/s13244-016-0541-2), indexed in Pubmed: [28108955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108955/).
 37. Wang S, Zheng D, Zhang C, et al. Automatic planning on hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy. *Med Dosim.* 2017; 42(1): 63–68, doi: [10.1016/j.meddos.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.meddos.2016.12.002), indexed in Pubmed: [28237294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237294/).
 38. Becerril-Villanueva E, Ponce-Regalado MD, Pérez-Sánchez G, et al. Chronic infection with *Mycobacterium lepraemurium* induces alterations in the hippocampus associated with memory loss. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 9063, doi: [10.1038/s41598-018-27352-x](https://doi.org/10.1038/s41598-018-27352-x), indexed in Pubmed: [29899533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29899533/).
 39. Yuede CM, Timson BF, Hettinger JC, et al. Interactions between stress and physical activity on Alzheimer's disease pathology. *Neurobiol Stress.* 2018; 8: 158–171, doi: [10.1016/j.ynstr.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.02.004), indexed in Pubmed: [29888311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888311/).
 40. Peters MEM, Kockelkoren R, de Brouwer EJM, et al. Histological validation of calcifications in the human hippocampus as seen on computed tomography. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0197073, doi: [10.1371/journal.pone.0197073](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197073), indexed in Pubmed: [29750809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750809/).
 41. Marsh JC, Godbole R, Diaz AZ, et al. 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(4): 442–449, doi: [10.1111/j.1754-9485.2011.02282.x](https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2011.02282.x), indexed in Pubmed: [21843181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21843181/).
 42. Canyilmaz E, Uslu GD, Colak F, et al. Comparison of dose distributions hippocampus in high grade gliomas irradiation with linac-based imrt and volumetric arc therapy: a dosimetric study. *Springerplus.* 2015; 4: 114, doi: [10.1186/s40064-015-0894-x](https://doi.org/10.1186/s40064-015-0894-x), indexed in Pubmed: [25815244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25815244/).
 43. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20(6): 1635–1642, doi: [10.1200/JCO.2002.20.6.1635](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1635), indexed in Pubmed: [11896114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11896114/).
 44. Marsh J, Godbole R, Diaz A, et al. Feasibility of cognitive sparing approaches in children with intracranial tumors requiring partial brain radiotherapy: A dosimetric study using tomotherapy. *Journal of Cancer Therapeutics and Research.* 2012; 1(1): 1, doi: [10.7243/2049-7962-1-1](https://doi.org/10.7243/2049-7962-1-1).
 45. Brodin NP, Munck af Rosenschöld P, Blomstrand M, et al. Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma: impact of treatment margins and treatment technique. *Neuro Oncol.* 2014; 16(4): 594–602, doi: [10.1093/neuonc/not225](https://doi.org/10.1093/neuonc/not225), indexed in Pubmed: [24327585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24327585/).
 46. Lester JF, MacBeth FR, Coles B. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for non-small-cell lung cancer: a Cochrane Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(3): 690–694, doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.03.030](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.03.030), indexed in Pubmed: [15913909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15913909/).
 47. Stuschke M, Pöttgen C. Prophylactic cranial irradiation as a component of intensified initial treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2003; 42 Suppl 1: S53–S56, indexed in Pubmed: [14611915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14611915/).
 48. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) Collaborative Group. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): 467–474, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70101-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70101-9), indexed in Pubmed: [19386548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19386548/).
 49. Redmond KJ, Hales RK, Anderson-Keightley H, et al. Prospective Study of Hippocampal-Sparing Prophylactic Cranial Irradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(3): 603–611, doi: [10.1016/j.ijrobp.2017.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.03.009), indexed in Pubmed: [28581401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581401/).
 50. Tarnawski R, Michalecki L, Blamek S, et al. 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(6): 507–515, indexed in Pubmed: [21895404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21895404/).
 51. Marsh JC, Gielda BT, Herskovic AM, et al. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches. *J Oncol.* 2010; 2010: 198208, doi: [10.1155/2010/198208](https://doi.org/10.1155/2010/198208), indexed in Pubmed: [20671962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671962/).
 52. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol.* 2012; 7: 77, doi: [10.1186/1748-717X-7-77](https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-77), indexed in Pubmed: [22640600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22640600/).
 53. Nevelsky A, leumwananonthachai N, Kaidar-Person O, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy using Elekta equipment. *J Appl Clin Med Phys.* 2013; 14(3): 4205, doi: [10.1120/jacmp.v14i3.4205](https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i3.4205), indexed in Pubmed: [23652251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23652251/).
 54. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. 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(34): 3810–3816, doi: [10.1200/JCO.2014.57.2909](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909), indexed in Pubmed: [25349290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349290/).
 55. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, et al. 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(4): 1244–1252, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.01.039](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.039), indexed in Pubmed: [20598457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20598457/).
 56. Kravynbuehl J, Di Martino M, Guckenberger M, et al. Improved plan quality with automated radiotherapy planning for whole brain with hippocampus sparing: a comparison to the RTOG 0933 trial. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 161, doi: [10.1186/s13014-017-0896-7](https://doi.org/10.1186/s13014-017-0896-7), indexed in Pubmed: [28969706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969706/).
 57. Zhao L, Shen Y, Guo JD, et al. Analyses of distribution and dosimetry of brain metastases in small cell lung cancer with relation to the neural stem cell regions: feasibility of sparing the hippocampus in prophylactic cranial irradiation. *Radiat Oncol.* 2017; 12(1): 118, doi: [10.1186/s13014-017-0855-3](https://doi.org/10.1186/s13014-017-0855-3), indexed in Pubmed: [28709456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709456/).
 58. Gondi V, Mehta MP, Pugh S, et al. Memory Preservation With Conformal Avoidance of the Hippocampus During Whole-Brain Radiation Therapy for Patients With Brain Metastases: Primary Endpoint Results of RTOG 0933. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 87(5): 1186, doi: [10.1016/j.ijrobp.2013.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.10.005).
 59. Daniela Falco M, Giancaterino S, D'Andrea M, et al. Hippocampal sparing approach in fractionated stereotactic brain VMAT radiotherapy: A retrospective feasibility analysis. *J Appl Clin Med Phys.* 2018; 19(1): 86–93, doi: [10.1002/acm2.12216](https://doi.org/10.1002/acm2.12216), indexed in Pubmed: [29125239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125239/).
 60. Di Carlo C, Trignani M, Caravatta L, et al. Hippocampal sparing in stereotactic radiotherapy for brain metastases: To contour or not contour the hippocampus? *Cancer Radiother.* 2018; 22(2): 120–125, doi: [10.1016/j.canrad.2017.08.113](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.08.113), indexed in Pubmed: [29576492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576492/).