



# PROTECCIÓN DEL HIPOCAMPO EN PACIENTES TRATADOS CON RADIOTERAPIA HOLOCRAREAL. REVISIÓN DE UNA MUESTRA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA DEL HCUV.

Autora: Cecilia García Mendoza

Tutora: Patricia Diezhandino García

Grado en Medicina 2023-2024

## INDICE

RESUMEN.....	pág. 2
INTRODUCCIÓN.....	pág. 3
1. METÁSTASIS CEREBRALES	
1.1. Manifestaciones clínicas	
1.2. Diseminación metastásica	
1.3. Diagnóstico	
1.4. Pronóstico	
1.5. Tratamiento:	
1.5.1. Cirugía	
1.5.2. Radioterapia	
2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA RADIOTERAPIA	
2.1. Test de medición del deterioro neurocognitivo	
2.2. Protección del hipocampo	
OBJETIVOS.....	pág. 14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	pág. 15
CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES.....	pág.15
RESULTADOS.....	pág. 16
DISCUSIÓN.....	pág. 19
BIBLIOGRAFÍA.....	pág. 23

## RESUMEN

Las metástasis cerebrales constituyen el 90% de los tumores cerebrales, así como la complicación neurológica más común del cáncer. Los principales tumores primarios que diseminan al cerebro son el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el melanoma, siendo la sintomatología muy variable y relacionada con la ubicación del tumor, el tamaño y el edema perilesional que genere.

La prueba de elección para el diagnóstico de metástasis cerebrales es la resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste y el tratamiento estándar en las metástasis cerebrales múltiples que no son candidatas a cirugía es la radioterapia externa holocraneal. Entre los efectos secundarios a largo plazo destacan los efectos neurocognitivos que pueden aparecer en los pacientes sometidos a radioterapia con gran impacto en su calidad de vida.

Varios estudios sugieren que el daño en las células madre neuronales localizadas en el hipocampo es el responsable de los déficits neurológicos que observamos después de la radiación. Para mejorar la calidad de vida de los pacientes se está llevando a cabo una técnica que es la de proteger el hipocampo en pacientes sometidos a radioterapia holocraneal.

Este trabajo consiste en un estudio retrospectivo en el que se analizarán pacientes tratados en el HCUV con radioterapia holocraneal por metástasis cerebrales múltiples o de manera profiláctica en tumores microcíticos de pulmón bajo el protocolo de protección del hipocampo. Los objetivos van a ser analizar y describir una muestra de 25 pacientes tratados desde el año 2019 hasta 2023, describiendo sus características clínicas y dosimétricas así como el impacto en su estado neurocognitivo de forma subjetiva.

## INTRODUCCIÓN

### 1. METÁSTASIS CEREBRALES

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. Su incidencia ha aumentado debido al crecimiento poblacional, al envejecimiento y a la exposición a factores de riesgo como el alcohol, el tabaco, la obesidad y el sedentarismo. Sin embargo, las estrategias de detección precoz y los avances en investigación, podrían a largo plazo reducir su mortalidad. En España, los cánceres más frecuentes son los que afectan a colon y recto, mama, pulmón, próstata y vejiga urinaria, predominando en hombres el cáncer de próstata y en mujeres el cáncer de mama [1].

Entre el 10 y el 40% de los pacientes con cáncer van a desarrollar metástasis cerebrales y estas suponen el 90% de los tumores cerebrales. Debido al aumento de la supervivencia con los nuevos tratamientos del cáncer, la incidencia de estas va en aumento siendo más frecuente en hombres que en mujeres [2]. Las metástasis cerebrales pueden extenderse en el cráneo, en el parénquima cerebral como lugar más frecuente, en las leptomeninges, y de manera menos común, en la pituitaria, en la glándula pineal o en los plexos coroideos.

Los principales tumores primarios que diseminan al cerebro son el cáncer de pulmón (20-56%), el cáncer de mama (5-20%) y el melanoma (7-16%). En menor medida, el cáncer colorrectal y el cáncer de células renales. El carcinoma de mama y el renal tienden a desarrollar metástasis únicas mientras que el melanoma y el cáncer de pulmón tienden a originar metástasis múltiples [3,4]. También se ha visto un aumento de las metástasis cerebrales en pacientes con tumores con factores moleculares de alta agresividad como por ejemplo en el cáncer de mama HER2+ o triple negativo tienen mayor riesgo; en cáncer de pulmón de células pequeñas tiene más riesgo de metastatizar, así como los cánceres de no células pequeñas con ALK+ [3].

#### 1.1. Manifestaciones clínicas

Los síntomas que suelen aparecer son muy variables y están relacionados con la ubicación del tumor, el tamaño y el edema perilesional que genere. Estos son similares a los de cualquier lesión ocupante de espacio que aparezca en el cerebro así como los tumores primarios, abscesos, lesiones inflamatorias o vasculares y debe sospecharse ante la aparición de clínica neurológica o cambios en el comportamiento [5].

La presencia de cefalea (>50%) y las convulsiones son los síntomas más comunes pero pueden aparecer otros síntomas como la somnolencia, afasias, problemas de memoria sobre todo a corto plazo, cambios de conducta, emocionales y de la personalidad, cambios en la visión, mareo, debilidad, náuseas y vómitos etc [2,4,6].

Una vez que se diagnostican las metástasis cerebrales, el pronóstico de la enfermedad empeora, siendo la supervivencia menor del 20% en la mayoría de los casos [7].

## 1.2. Diseminación metastásica

Las metástasis cerebrales aparecen por la diseminación hematológica de células originarias del tumor primario o de metástasis en otras localizaciones hacia la microvasculatura cerebral [3]. Las metástasis suelen localizarse en la unión de la sustancia blanca y la sustancia gris donde los vasos sanguíneos cambian de diámetro y en las ramificaciones terminales de la circulación arterial [8]. Sin embargo, no está muy claro porque unos tipos de cáncer tienden a metastatizar en el cerebro más que otros. Los estudios sugieren que simplemente es por el tropismo específico cerebral; para que el cáncer metastatice se suman una serie de factores como el crecimiento tumoral, cáncer genético, el paso de la barrera hematoencefálica, la proliferación y la supervivencia de las células metastásicas en un microambiente hipóxico y con glucosa baja, además de cambios epigenéticos y transcripcionales que permitan el crecimiento de las células. En resumen, para la proliferación metastásica además de la propia célula, influye el microambiente, los cambios neuroinflamatorios y vasculares. Algunas células morirán, otras se quedarán en el reposo y una minoría, dará lugar a metástasis [3,7].

## 1.3. Diagnóstico

La prueba de elección para el diagnóstico de metástasis cerebrales es la resonancia magnética nuclear con contraste. Esta tiene una sensibilidad superior a la RM sin contraste o a la tomografía computerizada (TC) permitiendo establecer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurológicas de características similares como los tumores primarios, abscesos, enfermedades desmielinizantes, infecciones o hemorragias cerebrales, leucoencefalopatía multifocal progresiva y necrosis por radioterapia. La RMN nos da una serie de signos radiográficos que nos ayudan al diagnóstico de las metástasis cerebrales [3,9]:

- Múltiples lesiones
- Márgenes circunscritos
- Lesión localizada en la unión de la sustancia gris y la sustancia blanca

- Mayor proporción de edema vasogénico en comparación con la lesión

Siempre que haya duda de la existencia de metástasis cerebrales por las pruebas de imagen será necesaria la realización de una biopsia de la lesión para su confirmación anatomopatológica [9]. El diagnóstico histológico sirve además de para confirmar el diagnóstico, tipificar la lesión y para obtener tejido macroscópico con marcadores que puedan ser útiles en la elección del tratamiento [3].

#### 1.4. Pronóstico

Los pacientes candidatos a tratamiento local son aquellos que presentan un pronóstico favorable y estos son [10]:

- Edad < 65 años
- Índice de Karnofsky >70
- Tumor primario controlado
- Ausencia o buen control de metástasis extracraneales

Los índices pronósticos nos ayudan a la selección de los pacientes candidatos a tratamiento local mediante sistemas de puntuación numérica. El *Recursive Partitioning Analysis (RPA)* (Gaspar et al 1997) [10] se basó en tres ensayos clínicos aleatorizados para explicar las diferencias en cuanto a supervivencia dividiendo a los pacientes en tres grupos pronósticos (tabla 1):

Clase I	Pacientes menores de 65 años, con tumor primario controlado y sin metástasis extracraneales, Karnofski $\geq$ 70.
Clase II	Pacientes mayores de 65 años, con tumor primario no controlado y con metástasis extracraneales, Karnofski $\geq$ 70.
Clase III	Karnofski < 70.

*TABLA 1. Clases pronósticas según RPA*

En función del número de metástasis, el tamaño y la ubicación de estas, la sintomatología, el estado funcional del paciente y el control y extensión de la enfermedad sistémica elegiremos el mejor tratamiento para cada paciente sin olvidarnos de sus propias preferencias [11].

## 1.5. Tratamiento

Inicialmente y para un manejo sintomático, se utilizan los corticoesteroides como la dexametasona, prednisona, ya que reducen el edema peritumoral y la presión intracraneal. Sin embargo, el efecto beneficioso de los corticoesteroides es limitado y siempre se intenta disminuir la dosis tras el adecuado control sintomático para disminuir la aparición de efectos secundarios [3].

La profilaxis anticonvulsivante queda limitada a pacientes con historia de convulsiones previas y no se administrará de rutina en el tratamiento ya que no se demuestra beneficio [12].

### Cirugía:

La cirugía de las metástasis cerebrales está indicada en aquellos con enfermedad sistémica controlada o ausente y viene condicionada por el número de metástasis, la sintomatología, la localización y la expectativa de vida.

Las indicaciones para tratamiento quirúrgico son [13,14]:

- Pacientes con sospecha de metástasis cerebrales con cáncer primario desconocido.
- Número limitado metástasis.
- Sintomatología por el efecto masa o el edema que generan incluida la hidrocefalia o si hay riesgo de ello.

La intervención quirúrgica tiene la ventaja de que permite confirmar el diagnóstico, mejora la sintomatología al solucionar el efecto masa y el edema vasogénico y mejorar la calidad de vida [15].

Actualmente la cirugía ha avanzado mediante el uso de la neuronavegación. Esta consiste en la planificación mediante el procesamiento de imágenes neurorradiológicas digitalizadas emparejándolas con las estructuras anatómicas reales obteniendo un mapa neuroanatómico en 3D mediante un proceso llamado registro. Esto permite la precisión a la hora de localizar la lesión, facilita la elección de la mejor ruta de abordaje sin dañar tejidos adyacentes y la extirpación del tejido radical [16].

También se puede utilizar el ecógrafo intraoperatorio para localizar los márgenes de la lesión y realizar una resección más precisa [17]. El uso del neuronavegador, el ecógrafo intraoperatorio, la monitorización neurofisiológica y el microscopio quirúrgico han conseguido menores tasas de recaída y un pronóstico más favorable para los pacientes.

La combinación de la neurocirugía con radioterapia adyuvante ha mejorado el control local y la supervivencia de los pacientes, así como el riesgo de muerte por causas neurológicas y debe administrarse tras la resección [3,15]. La decisión del tratamiento se individualiza en cada caso y en ocasiones se realizan resección quirúrgica en caso de metástasis múltiples a pesar de que la mejor evidencia científica es mayor en las metástasis únicas [18].

### Radioterapia Externa

La radioterapia es un tratamiento oncológico que consiste en la emisión de radiaciones ionizantes de alta energía desde una máquina llamada acelerador lineal y dirigida a una zona del organismo. El objetivo es suministrar el máximo de dosis al tumor y el mínimo a tejidos sanos circundantes, siempre por debajo de su tolerancia.

La técnica se realiza empleando aceleradores lineales (LINACs) el cual permite administrar fotones y electrones de altas energías para que se ajusten a la forma del tumor y destruyan a las células malignas sin afectación del tejido sano circundante.

Para la planificación del tratamiento se llevan a cabo varias etapas:

En primer lugar, se realiza la simulación que consiste en la obtención de una imagen tomográfica del volumen que se quiere irradiar y los órganos de riesgo. Lo primero es inmovilizar al paciente en una posición que permita su reproducción durante todo el tratamiento y permita optimizar el acceso de los haces de radiación para una localización anatómica determinada. Esto se logra con un TC-simulador. Para la inmovilización se emplean elementos de fijación estándar o personalizados como las máscaras termoplásticas o el colchón de vacío. A continuación, se realiza el contorno de los volúmenes de tratamiento en las imágenes TC obtenidas. Para ello se utilizan todas las pruebas de imágenes que se le hayan realizado al paciente ya que permiten valorar mejor el tejido tumoral y su relación con el tejido normal. Se define el tumor llamado volumen blanco, los órganos de riesgo que son órganos sanos que están próximos al tumor, y se deberá definir la extensión subclínica del tumor en función de las vías de diseminación basadas en la localización y tipo histológico del tumor, el drenaje linfático y los patrones de recidiva.

Para planificar el tratamiento se define el volumen de tratamiento (PTV), los órganos de riesgo que se deben proteger, la dosis total, el fraccionamiento y los límites de dosis a órganos de riesgo [19].

La radioterapia se administra en sesiones o fracciones distribuidas de diferente manera durante el tratamiento dependiendo del tumor que vayamos a tratar [20,21]:



- Fraccionamiento convencional o estándar: es la más utilizada en los tratamientos. Se administran 1,8-2 Gy/día en una única fracción, 5 días a la semana. Es la que consigue un mayor índice terapéutico en la mayoría de tumores. Se llegan a dosis totales de 50-70 Gy en 5-8 semanas
- Hiperfraccionamiento: dos fracciones al día de 1,1 o 1,2Gy, 5 días a la semana estando cada fracción separada de la anterior un mínimo de 6 horas. Pudiendo alcanzar las dosis totales 80Gy. Mediante el hiperfraccionamiento se consigue un mayor control tumoral sin agravar los efectos secundarios.
- Fraccionamiento acelerado: se utiliza para conseguir mayor eficacia en tumores rápidamente progresivos. Se utiliza la dosis convencional pero dos veces por día reduciendo el tiempo de tratamiento a la mitad.
- Hipofraccionamiento: consiste en la administración de mayores dosis de radiación en un menor periodo de tiempo. Se administran de 3 a 20 Gy/día durante 3 o 4 semanas.

Según en el momento en el que administremos la radioterapia, esta puede ser: [22]

- **Radical exclusiva:** esta técnica incluye en el volumen de radiación la totalidad del tumor y las cadenas ganglionares. Utiliza dosis altas para asegurar la destrucción tumoral intentando lograr la curación con integridad anatómica funcional
- **Radioterapia preoperatoria:** se administra el tratamiento antes de la cirugía para reducir márgenes del tumor y para la desvitalización tumoral.
- **Radioterapia postoperatoria o adyuvante:** para aumentar el control locorregional tras una cirugía reglada
- **Radioterapia asociada a la quimioterapia:** para mejorar los resultados de cada terapia por separado
- **Profiláctica:** Para irradiar zonas con capacidad de diseminación importante. Un ejemplo es la PCI o irradiación craneal profiláctica que describimos a continuación:

#### [Irradiación holocraneal profiláctica o profilactic craneal irradiation \(PCI\):](#)

Es una técnica que se utiliza en algunos tumores de pulmón con el fin de disminuir las recidivas cerebrales, aumentando la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con remisión total, en concreto, en los tumores de células pequeñas pulmonares [23].

La radioterapia profiláctica disminuye la progresión a enfermedad cerebral metastásica en el 30-60% y se administra a los pacientes diagnosticados en estadios II-III. La dosis estándar administrada son 25 Gy en 10 sesiones [24].

- **Paliativa:** es un tratamiento sin intención curativa, siendo su único objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante el alivio sintomático. La técnica utilizada en metástasis cerebrales es la RT holocraneal que consiste en irradiar todo el cerebro (imagen 1).

Es una técnica ampliamente disponible y que disminuye la sintomatología del paciente además de tratar las metástasis tanto visibles como no visibles por lo que se utiliza también como adyuvante tras la cirugía ya que disminuye las recurrencias [3].

El fraccionamiento más utilizado son 30 Gy en fraccionamientos de 3 Gy durante 10 sesiones [25]. También se utiliza el de 20Gy en pacientes muy deteriorados ya que es meramente un tratamiento paliativo.

Antes del tratamiento de los pacientes hay que hacer un balance riesgo-beneficio por los efectos neurológicos de los que hablaremos a continuación.

A continuación, describimos la técnica de Radiocirugía y/o radioterapia estereotáxica fraccionada que puede utilizarse de forma exclusiva o postoperatoria:

#### Radiocirugía/radioterapia estereotáxica (SRS):

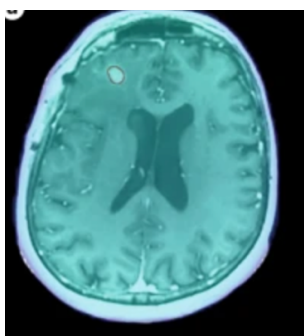
La radiocirugía (imagen 2) está definida como la administración de una única dosis alta de radiación de forma localizada en la metástasis o lesiones de otra índole, evitando radiar el tejido sano circundante. Se llama estereotáxica fraccionada si se administra en varias fracciones con altas dosis. Cualquiera de estas técnicas se llevan a cabo mediante técnicas muy precisas de radioterapia que permitan tratamientos de lesiones muy pequeñas y conformadas [15] y esto se ha conseguido gracias a los avances en las técnicas y en la mejora de los aceleradores lineales.

En la última década, además hemos asistido a un aumento de los pacientes oligometastásicos, en los que el escenario tumoral es muy diferente al polimetastásico. Utilizamos el término de enfermedad oligometastásica para aquellas metástasis limitadas en número y tamaño que se benefician de tratamiento agresivo como la radiocirugía o la cirugía para lograr una mayor supervivencia [26]. Esto incluye a los pacientes con un número determinado de metástasis (de 1 a 4), menores de 3-4cm.

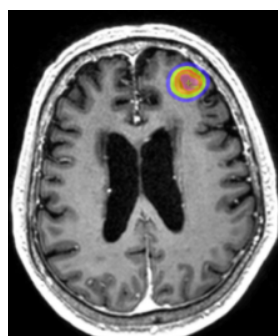
También se puede considerar el tratamiento mediante radiocirugía en pacientes con hasta 10 metástasis, pero un volumen total  $<15\text{cm}^3$  [26,27]. La opinión de los expertos orienta más a que el éxito de la radiocirugía depende más del volumen de las metástasis que del número de estas [28].

La radiocirugía se puede realizar combinada con RT holocraneal adyuvante o posterior, sin embargo, el paciente sufrirá mayores efectos adversos neurocognitivos [26]. La adición de RT holocraneal en algunos casos ha demostrado mejor control local de la

enfermedad y menor progresión, pero no hay grandes diferencias respecto a la supervivencia global del paciente [3].



*Imagen 1. Planificación RT holocraneal.*



*Imagen 2. Planificación radiocirugía.*

### Terapias sistémicas

El pilar del tratamiento de las metástasis ha sido durante muchos años la radioterapia y la cirugía. Actualmente, las terapias sistémicas como la quimioterapia e inmunoterapia pese a los problemas con la barrera hematoencefálica, están consiguiendo datos muy relevantes. Tumores con determinadas mutaciones específicas o receptores presentes han hecho que la terapia molecular dirigida esté dando muchas oportunidades a los pacientes que antes no las tenían. Por ejemplo, en el cáncer de mama HER2+ se puede emplear para el tratamiento tucatinib, trastuzumab y capecitabina ya que mejora la supervivencia libre de enfermedad [30].

Los pacientes con melanoma con mutación BRAF también puede beneficiarse de las terapias dirigidas. El uso combinado de inhibidores de BRAF como dabrafenib e inhibidores MEK como el trametinib ha demostrado altas tasas de respuesta intracraneal (55%). A pesar de su buena respuesta inicial, la principal limitación es su corta duración, siendo la supervivencia libre de enfermedad menor de 6 meses [3].

En el cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones de EGFR O ALK, los inhibidores de la tirosin quinasa como erlotinib y gefitinib han demostrado tasas de respuesta del 50-80%, supervivencia libre de enfermedad de 6 a 12 meses, y aumento de la supervivencia global hasta 22 meses. Los inhibidores de la tirosin quinasa de tercera generación, como el osimertinib, han mejorado la penetrancia a través de la barrera hematoencefálica aumentando así las tasas de respuesta de las lesiones del sistema nervioso central [3].

## 2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA RADIOTERAPIA A NIVEL COGNITIVO

El 10-20% de los pacientes sometidos a radioterapia holocraneal sufren efectos adversos neurocognitivos a largo plazo [30]. No está muy claro el verdadero impacto de la RT en la función neurológica ya que depende del tiempo de tratamiento, la edad del paciente, la dosis administrada y sobre todo el fraccionamiento, que es determinante en la aparición de efectos secundarios [31]. Los pacientes que han sido tratados con radioterapia holocraneal sufren un deterioro cognitivo progresivo disminuyendo su independencia y empeorando su estado funcional [32].

En los primeros meses no se observa deterioro en los pacientes pero a partir de los 3 meses se comienza a observar deterioro en la memoria y en el aprendizaje verbal, así como en la función ejecutiva. A partir del año se puede observar un deterioro cognitivo global. En cambio, los estudios no demuestran diferencias post-radioterapia en la fluencia verbal, aprendizaje visual, atención o velocidad de procesamiento [32].

Fisiológicamente la radiación produce neuroinflamación, desmielinización y daño vascular, lo que condicionará el deterioro neurocognitivo que se observa de forma crónica [33]. Estos efectos tardíos de la radioterapia son debidos a la alteración de la vascularización cerebral, ya que disminuyen las células endoteliales provocando un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, edema vasogénico, inflamación perivascular, cambios hialinos y fibrinoides en las células endoteliales y musculares lisas lo que produce isquemia y microhemorragias siendo el resultado de la aparición de leucoencefalopatía y atrofia cerebral que se relaciona con mayor deterioro cognitivo y demencia [31, 34].

Los pacientes acuden a la consulta con síntomas neurológicos atribuibles tanto a la radioterapia como a un deterioro cognitivo previo de la propia enfermedad o de otras terapias que haya recibido el paciente. Por eso para realizar un adecuado control de los síntomas atribuibles a la radioterapia, existen una serie de test que nos ayudan a realizar un correcto seguimiento del estado neurocognitivo de los pacientes.

### 2.1. Test de medición del deterioro neurocognitivo

La función neurológica puede verse afectada, además de la Radioterapia y la localización de las metástasis, por la progresión de la enfermedad, tratamientos sistémicos administrados y sus efectos secundarios, síndromes paraneoplásicos, etc; Por lo tanto, todo esto debe ser considerado para evaluar el deterioro cognitivo de los pacientes sometidos a radioterapia [35]. Para medir el deterioro neurocognitivo de los

pacientes, existen muchos test multidimensionales subjetivos que valoran diferentes escalas [32, 36]:

- Memoria episódica: Hopkins Verbal Learning Test-revised (HVLT-R) y Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)
- Función ejecutiva: Trail Making Test Part B (TMT-B) y Modified Card Sorting Test (MCST).
- Velocidad de procesamiento: Trail Making Test Part A (TMT-A)
- Fluencia verbal: Controlled Oral Word Association Test (COWAT)
- Aprendizaje visual: WMS-III
- Atención: Digit Span WAIS-III
- Función cognitiva: Mini-Mental Status Examination (MMSE) y Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Uno de los problemas a la hora de medir el deterioro cognitivo después de la radioterapia es que muchos pacientes no sobreviven más de 6 meses, algunos pacientes reportan menos efectos secundarios de los medidos objetivamente por los especialistas y les importan menos los resultados cognitivos y más las actividades del día a día [36]. Se trata de test que miden diferentes facetas de la vida y no siempre se entienden con sencillez. Tampoco se conoce en qué momento se deben realizar los cuestionarios tras la RT.

## 2.2. Protección del hipocampo

La neurotoxicidad asociada a la radioterapia holocraneal se observa sobre todo en las funciones asociadas al hipocampo, como la memoria a corto plazo o la orientación espacial. Varios estudios sugieren que el daño en células madre neuronales localizadas en el giro dentado del hipocampo, es el responsable de los déficits neurológicos que observamos después de la radiación [37].

Debido a la baja incidencia de metástasis cerebrales en el área hipocampal y la clara importancia del hipocampo en la memoria y el aprendizaje, hay suficiente evidencia para apoyar la protección del hipocampo [32].

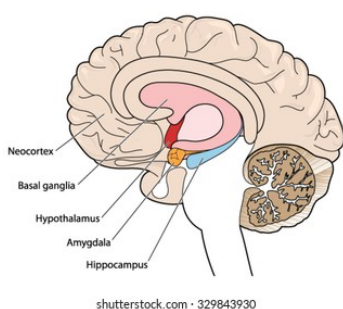
### ¿Qué es el hipocampo?

El sistema límbico está formado por una serie de estructuras encefálicas que se encargan de múltiples funciones nerviosas como la regulación de la actividad vegetativa

del organismo, las emociones, las motivaciones, la olfacción, el aprendizaje y algunos tipos de memoria, además su influencia sobre otras partes del sistema nervioso es determinante para el desarrollo de una conducta normal. Dentro de este hay un componente encefálico formado por el lóbulo límbico el cual comprende el hipocampo. Un hecho de especial interés es la existencia de células madre en el complejo hipocampal que parece determinante para el aprendizaje [38].

El hipocampo es una estructura localizada en la profundidad del lóbulo temporal, extendiéndose en la longitud del asta anterior del ventrículo lateral (imagen 3). Está formado por el subículo, la asta de Ammón y el giro dentado. El hipocampo es el órgano de integración superior del encéfalo cuyas eferencias tienen influencia sobre procesos endocrinos, viscerales y es el principal organizador de la memoria [39].

Muchos estudios demuestran que el hipocampo es especialmente importante en la creación de memoria reciente. Al observar pacientes con daño temprano en el hipocampo vemos que tienen mayor dificultad para recordar acontecimientos de su vida diaria, pero en cambio pueden recordar fácilmente eventos pasados. Los últimos descubrimientos muestran que al tener dañado el hipocampo, los pacientes tienen más dificultad para imaginar eventos próximos [40].



*Imagen 3: imagen del hipocampo*

### ¿Qué es la protección del hipocampo?

En radioterapia se realizan una serie de pasos que consisten en la simulación con TC donde se obtienen las imágenes de la zona a tratar, el contorno y la planificación. Esta imagen de TC se puede fusionar con otras imágenes como la RMN donde se observa con más detalle el hipocampo. Los cortes de TC que se utilizan en RT son de 1,25-1,5 mm, previa inmovilización del paciente en decúbito supino utilizando una máscara termoplástica (aquaplast) sobre la cabeza del mismo.

El hipocampo es identificado como la sustancia gris. El contorno se realiza mediante la RMN en T1 y se centra en la señal hipointensa medial al asta temporal, distinguiéndolo

de la circunvolución y fimbrias parahipocampales hiperintensas en T1. El contorno empieza desde la parte más caudal del hueso temporal y continúa postero-craneal hacia el asta medial del hueso temporal. El límite medial fue delineado por el borde de la hipointensidad de T1 hasta la cisterna ambiens. El receso uncal del hueso temporal sirve para distinguir el hipocampo de la materia gris de la amígdala. La extensión posterocraneal del hipocampo fue definida por la cola curvilínea del hipocampo hipointensa en T1 localizada anteromedial al atrium del ventrículo lateral. El contorno termina en los bordes laterales de las cisternas cuadrigeminales antes de la aparición del fórnix. La zona de protección del hipocampo se obtiene ampliando el contorno 5mm. y la dosis límite para el hipocampo son 6Gy [41].



*Imagen 4. Protección del hipocampo durante la radioterapia holocraneal*

Esta protección ha demostrado en ensayos fase III que el deterioro cognitivo de los pacientes a largo plazo es menor, incluso en pacientes con múltiples metástasis sin traducción en la supervivencia (Ensayo GICOR). [42]

## OBJETIVOS

- Describir una muestra de pacientes tratados con radioterapia holocraneal por metástasis cerebrales o por realización de profilaxis craneal en pacientes con tumores microcíticos de pulmón, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid con realización del protocolo de protección hipocampal desde 2019 hasta 2023. Conocer las características clínicas y dosimétricas de todos los pacientes.
- Valoración subjetiva del estado general de los pacientes en cada una de las consultas

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo revisando los pacientes diagnosticados de metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal con protección del hipocampo incluyendo pacientes con PCI por carcinomas microcíticos de pulmón, desde 2019 a 2023 en el servicio de oncología radioterápica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

Para ello se realiza la revisión de las historias clínicas de los pacientes, describiendo las características de los mismos, el tumor primario, el número de metástasis, sintomatología, radioterapia administrada, fraccionamiento y control postratamiento. Para la medición del estado general de los pacientes previo al tratamiento y postratamiento se utilizó la escala ECOG.

Los pacientes incluidos en el estudio son mayores de 18 años y están diagnosticados de un tumor que precisa RT holocraneal. Todos ellos firmaron el consentimiento informado para la realización del tratamiento de radioterapia holocraneal con protección del hipocampo.

Se recopilaron los datos de las historias clínicas de los pacientes en una tabla Excel para analizarlas posteriormente.

## CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES

Los investigadores se comprometen a seguir la Declaración de Helsinki 2009 de principios éticos para la investigación médica en seres humanos y en concordancia con la legislación vigente Ley 14/2007 de 3 de Julio de investigación biomédica y Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. Para el manejo de los datos personales de los pacientes se tendrá en cuenta lo establecido en el reglamento 2016/679 del parlamento europeo y del consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de las Áreas de salud de Valladolid (PI-24-77-C).



## RESULTADOS

Desde diciembre de 2019, cuando se empezó a aplicar el protocolo de protección hipocampal en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, hasta diciembre de 2023, 25 pacientes fueron tratados con este protocolo. Las características clínicas de los pacientes y lesiones se describen en la tabla 2:

Características clínicas		N (%)
Sexo	Varones	10 (40%)
	Mujeres	15 (60%)
Edad (años) Media (rango)		59,8 (45-80)
Tumor primario	Cáncer de mama	7 (28%)
	Cáncer de pulmón	15 (60%)
	Cáncer colorrectal	2 (8%)
	Melanoma	1 (4%)
Nº Metástasis Media (rango)		2, 08 (1-7)
Localización M1	Frontal	12 (25%)
	Temporal	4 (8%)
	Parietal	6 (12,5%)
	Occipital	7 (14,5%)
	Cerebelosas	13 (27%)
	Calota	1 (2%)
	Ínsula	1 (2%)
	Protuberancia	2 (4%)
	Uncus	1 (2%)
	Núcleo lenticular	1 (2%)
Metástasis de novo		5 (21,7%)
Metástasis metacrónicas		18 (78,2%)
Profilaxis (PCI)	Cáncer de pulmón	2 (8%)
Tiempo hasta la aparición de metástasis (meses) Media (rango)		25 (0-117)
Síntomas de M1	Cefalea	10 (43%)
	Convulsiones	3 (13%)
	Focalidad neurológica	9 (39%)
	Inestabilidad	10 (43%)
	Asintomático	6 (26%)
	Pacientes fallecidos	

*TABLA 2. Características clínicas de la muestra*

De los 25 pacientes, 23 (92%) fueron tratados con radioterapia holocraneal con protección del hipocampo teniendo el diagnóstico de metástasis cerebrales mientras que 2 de los pacientes (8%) recibieron irradiación holocraneal profiláctica (PCI) protegiendo también el hipocampo. En la muestra, la media de edad al diagnóstico fue

de 59,8 años (rango de 45 a 80 años) siendo el 60% mujeres y el 40% varones. En los hombres la edad media fue a los 60,4 años mientras que en las mujeres la edad media fue un año menos, 59,4 años. En los hombres, el tumor primario más frecuente fue el cáncer de pulmón mientras que en las mujeres destacó una frecuencia similar de cáncer de mama y de pulmón (46%). Si desglosamos todos los diagnósticos, los tumores primarios fueron en 15 pacientes (60%) cáncer de pulmón, en 7 (28%) tumores de mama, 2 (8%) diagnosticados de cáncer colorrectal y 1 (4%) de melanoma. De entre los más frecuentes, 8 pacientes tenían carcinoma de pulmón de célula pequeña, 4 pacientes presentaban adenocarcinoma, 2 carcinoma epidermoide y 1 paciente carcinoma neuroendocrino de células grandes.

La media en el número de metástasis que presentaban los pacientes al diagnóstico fue de 2,08 (rango de 1 a 7 metástasis) siendo la localización principal a nivel cerebeloso. De los pacientes estudiados solo 5 presentaban antecedentes neurológicos, 4 de ellos migraña y 1 meningitis en la infancia. Los pacientes con metástasis eran 23 y los 2 restantes (8%) fueron a los que se les realizó irradiación craneal profiláctica (PCI) con protección del hipocampo diagnosticados de tumor de pulmón de célula pequeña. De esos 23, en 5 pacientes (21,7%) el diagnóstico de las metástasis fue de novo y en los 18 (78,2%) pacientes restantes, el tiempo medio desde el diagnóstico del tumor primario hasta el diagnóstico de las metástasis cerebrales fue de 32 meses (rango de 1 mes hasta 156 meses). De todos los pacientes con metástasis, solamente uno se diagnosticó por pruebas de imagen estando asintomático (hallazgo casual). En el resto de la muestra, el síntoma predominante fue la cefalea y la inestabilidad apareciendo ambos síntomas en 10 pacientes (43%).

Hemos analizado el tiempo de espera medio desde el diagnóstico de las metástasis cerebrales hasta el inicio del tratamiento con radioterapia. La espera media fue de 4 meses con un rango desde el mismo mes del diagnóstico hasta 12 meses después. Los pacientes que tenían todo el estudio realizado se les administraba el tratamiento inmediatamente, demorándose solo en aquellos pacientes en los que el debut fue por las metástasis y no tenían realizado el diagnóstico del tumor principal, o en los que se demoró la radioterapia hasta la finalización de tratamientos sistémicos como la QT. En el caso del tratamiento profiláctico, desde el diagnóstico del tumor microcítico de pulmón hasta la irradiación craneal profiláctica con protección de hipocampo, el tiempo medio de espera fue 6,5 meses.

Las características de los tratamientos con Radioterapia, las dosis y fraccionamientos se describen en la tabla 3:

Tratamiento radioterápico		N (%)
Tipo de tratamiento con protección del hipocampo	Radioterapia holocraneal	23 (92%)
	Irradiación profiláctica	2 (8%)
Dosis prescrita	30 Gy	21 (84%)
	25 Gy	3 (12%)
	20 Gy	1 (4%)
Fraccionamiento	3 Gy/sesión	21 (84%)
	2,5 Gy/sesión	3 (12%)
	2 Gy/sesión	1 (4%)

*TABLA 3. Características de la Radioterapia.*

De los 25 pacientes, solo 2 suspendieron el tratamiento por deterioro del estado general y posterior fallecimiento y fueron pacientes con metástasis cerebrales múltiples, el resto completaron el tratamiento. En el 84% la dosis total prescrita fue de 30 Gy con un fraccionamiento de 3 Gy/sesión, en el 12% de los pacientes la dosis prescrita fue 25 Gy con un fraccionamiento de 2,5 Gy/sesión y en el 4% la dosis prescrita fue de 20 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/sesión. En el 100% de los pacientes tratados con irradiación craneal profiláctica la dosis prescrita fue de 25 Gy a 2,5 Gy/sesión. El tratamiento constaba de 10 sesiones, 5 semanales descansando el fin de semana.

De los 23 pacientes con metástasis, 8 de ellos (34,7%) recibieron tratamiento previo para las metástasis: 6 fueron intervenidos quirúrgicamente, y 1 además de la cirugía, radiocirugía, y en el último solo con radioterapia, por lo que se trata de una muestra en la que dos pacientes han sido sometidos a una reirradiación.

El 92% había recibido tratamiento sistémico previo para su tumor primario y el 44% de manera concomitante.

En el momento del estudio, 14 pacientes (56%) habían fallecido, siendo la causa en el 85% la progresión tumoral. 4 (16%) fallecieron antes de la primera revisión, y el resto fallecieron en un intervalo medio de 28,4 días (con un rango de 10 hasta 122 días).

El ECOG de los pacientes previo al tratamiento de RT era entre 0 y 1. De toda la muestra solo 6 pacientes realizaron 2 revisiones o más. El resto no realizaron revisiones en nuestra unidad por lo que siguieron en otras unidades como oncología médica y cuidados paliativos. El ECOG de los pacientes revisados tras la RT fue también entre 0 y 1, con sintomatología neurológica diversa pero escasa, en algún caso por progresión de la enfermedad.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este trabajo se han descrito las características basales de la muestra de pacientes con metástasis cerebrales tratados con radioterapia holocraneal con protección del hipocampo, así como en pacientes sometidos a PCI o profilaxis craneal con protección de hipocampo. Se trata de una muestra de 25 pacientes en las que predomina la mujer en un 60% frente a un 40% de varones. De los estudios que han reportado resultados en protección hipocampal destaca también el estudio de *Westover et al.* [48] en el que se analiza una muestra de 50 pacientes y destaca un 51% de mujeres. La mayoría de los estudios analizan tumores de pulmón que por casuística es más importante en hombres por lo que es un hallazgo anecdótico.

La media de edad en nuestra muestra ha sido similar a la de otros estudios, estando en 60 años esta media tanto en varones como en mujeres.

La mayoría de los estudios con RT holocraneal y protección hipocampal incluyen pacientes diagnosticados de cualquier tipo tumoral primario y existen pocos que solo incluyan tumores de pulmón. Los 3 estudios en los que se ha estudiado la protección hipocampal en tumores únicamente de pulmón son los estudios que describimos a continuación y en todos ellos se realizaba la profilaxis craneal. Son el estudio de GICOR-GOECF-SEOR (de *Rodríguez de Dios et al.*) [42], el estudio de *Belderbos et al.* [45] y el estudio de *Vees et al.* [47]

El primero de los estudios incluyó 150 pacientes diagnosticados de carcinomas de célula pequeña, el segundo, 168 pacientes, solo diagnosticados de carcinoma de célula pequeña y por último el estudio de *Vees et al.* fase III que incluye una muestra más pequeña de 42 pacientes (tabla 4). Estos estudios incluyen pacientes con tumores microcíticos de pulmón y son los que dieron la aprobación de realizar la protección hipocampal en esta muestra, y al ser un tratamiento muy sencillo con beneficio a largo plazo, ha permitido utilizarlo en pacientes con diagnósticos más avanzados como en pacientes con metástasis cerebrales de cualquier origen.

Nuestro estudio reclutó pacientes con cualquier diagnóstico histológico primario, siendo mayoritarios los tumores de pulmón, seguido de tumores de mama y colorrectales. Si vemos las cifras del cáncer en su último boletín de la SEOM [1] por orden de frecuencia se asemeja a la casuística general anual a nivel Nacional y Mundial.

En cuanto al protocolo de protección del hipocampo las dosis y fraccionamiento utilizadas en nuestro estudio son similares a las de otros grandes estudios tanto en los profilácticos como en los metastásicos. Si vemos las tablas 4 y 5 se observan las dosis y fraccionamientos utilizados por otros grupos, siendo el fraccionamiento de 25Gy el más utilizado.

Autor/año	n	Edad media	Dosis/fraccionamiento
<i>Rodríguez de Dios, 2021</i>	150	63,6 años	25Gy/10f.
<i>Belderbos, 2021</i>	168	64 años	25Gy/10f.
<i>Vees, 2020</i>	44	62,5 años	25Gy/10f.

TABLA 4. Estudios con PCI por carcinoma microcítico de pulmón y protección hipocampal.

Autor/año	n	Edad media	Dosis/fraccionamiento
<i>Shang, 2022</i>	40	57,64 años	30Gy/10f. (WBRT) 25Gy/10f. (PCI)
<i>Lin, 2015</i>	25	57,6 años	30Gy/12f.
<i>Brown, 2020</i>	518	61,5 años	30Gy/10f.
<i>Westover, 2020</i>	50	60 años	20Gy/10f.
<i>Yang 2021</i>	65	58,4 años	30Gy/10f.

TABLA 5. Estudios de pacientes con metástasis cerebrales y protección hipocampal.

Se han recogido también variables que pueden influir en los efectos secundarios de los pacientes como pueden ser los tratamientos concomitantes. Así, en los 25 pacientes nuestros el 92% había recibido tratamiento sistémico previo y el 44% de manera concomitante por lo que son factores a tener en cuenta a la hora de valorar el deterioro cognitivo posterior, aunque la mayoría de los estudios no recogen esta variable por lo que no podemos hacer comparaciones con nuestra muestra.

El estudio randomizado en fase III del GOEP, GICOR puso en valor la protección hipocampal y dio la indicación para poder realizarlo en PCI, observándose un mantenimiento del estado cognitivo a largo plazo, medido con cuestionarios como el FCSRT, HVLRT-R y la calidad de vida con el cuestionario de la EORTC, QLQ-C30. Este estudio no demostró otras diferencias como en la calidad de vida, recaída intracraneal o la supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, objetivo no primario pero importante.

Es importante destacar la medida de las funciones neurocognitivas y los tiempos en los que se mide esta variable en los estudios analizados. Si observamos la tabla 6, vemos los tiempos y los cuestionarios utilizados para su medida, que son variables y diferentes,

lo que nos lleva a la conclusión de que no está establecida una medida concreta y test definitivo puesto que observamos mucha variabilidad en todos los grupos. Nuestro estudio no ha recogido esta variable puesto que no se han realizado cuestionarios de medida de cualquier función neurológica ni cuestionarios de calidad de vida por lo que es algo a implementar en el servicio de oncología radioterápica del Hospital Clínico, después de la realización de esta pequeña revisión. Los cuestionarios son subjetivos pero fáciles de cumplimentar.

Todos los estudios nombrados han demostrado mejoría en alguna de las funciones a largo plazo por lo que la implementación de este protocolo de protección hipocampal es sencillo y se traduce en mejoría de la calidad de vida de los pacientes y sus familiares (tabla 6).

Autor/año	Test de evaluación neurocognitiva	Tiempos donde se realizaron post tto
<i>Rodríguez de Dios, 2021</i>	FCSRT, HVLT-R	3, 6 y 12 meses.
<i>Belderbos, 2021</i>	HVLT-R, TMT-A, TMT-B, COWAT, WAIS III	4, 8, 12, 18 y 24 meses.
<i>Vees, 2020</i>	HVLT-R, COWAT, TMT-A, TMT-B	6 semanas, 6 y 12 meses.
<i>Shang, 2022</i>	MoCA	3, 6 y 12 meses.
<i>Lin, 2015</i>	WMS III, MCST, WAIS III	4 meses.
<i>Brown, 2020</i>	HVLT-R, COWAT, TMT-A, TMT-B	2, 4, 6 y 12 meses.
<i>Westover, 2020</i>	HVLT-R, TMT-A, TMT-B, COWAT, MMSE	3, 6, 9 y 12 meses.
<i>Yang 2021</i>	HVLT-R, TMT-A, TMT-B, COWAT	2, 4, 6 meses y luego cada 3 meses durante 1 año.

*TABLA 6. Test neurocognitivos y tiempos de medición en los estudios.*

En este estudio se ha analizado también el estado general de los pacientes y se ha demostrado que tras la RT holocraneal con protección hipocampal, los pacientes mantienen el estado general, con medidas de ECOG de entre 0 y 1 con poca sintomatología neurológica nueva. Solo dos pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por progresión de la enfermedad y fueron pacientes metastásicos. Las revisiones de los pacientes no son constantes y se ha visto que solo 6 pacientes de la

muestra han hecho 2 revisiones o más en el servicio de oncología radioterápica. En el resto de estudios se describen diferentes revisiones en función de la realización de los cuestionarios pero no existe un protocolo marcado de cuando se deben realizar. Los estudios demuestran que los pacientes toleran muy bien la RT con pocos efectos secundarios a largo plazo que mejoran con la protección hipocampal. Hay que tener en cuenta para la medición de los efectos secundarios neurológicos también, los tratamientos sistémicos y otras comorbilidades de los pacientes que, en muchos estudios, ni se nombran.

Nuestro estudio ha servido para ver la facilidad de aplicación de un protocolo de protección hipocampal en los tratamientos con RT holocraneal y ha sido un primer paso para realizar a todos nuestros pacientes cuestionarios que nos revelen la mejoría neurocognitiva y su estabilidad o mejoría de la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ventura. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Seom.org. [citado el 5 de febrero de 2024].
2. Marín A, Renner A, Itriago L, Álvarez M. METÁSTASIS CEREBRALES: UNA MIRADA BIOLÓGICA Y CLÍNICA. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2017 [citado el 29 de noviembre de 2023];28(3):437–49
3. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiatti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 [citado el 29 de noviembre de 2023];5(1):1–26.
4. Metástasis cerebrales [Internet]. <https://cancercenter.cun.es>. [citado el 29 de noviembre de 2023].
5. Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. En: Biller J, Ferro JM, editores. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2014. p. 1143–57.
6. Metástasis en el cerebro [Internet]. Cancer.org. [citado el 29 de noviembre de 2023].
7. Cshlp.org. [citado el 30 de noviembre de 2023].
8. Quattrocchi CC, Errante Y, Gaudino C, Mallio CA, Giona A, Santini D, et al. Spatial brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J Neurooncol* [Internet]. 2012;110(1):79–87.
9. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases [Internet]. *Cancer Network*. 1999 [citado el 30 de noviembre de 2023].
10. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1997;37(4):745–51.
11. Stark AM, Stöhring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2011;18(1):34–8.
12. Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of prophylactic anticonvulsants in the treatment of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery* [Internet]. 2019 [citado el 8 de diciembre de 2023];84(3):E195–7.
13. Winther RR, Hjermstad MJ, Skovlund E, Aass N, Helseth E, Kaasa S, et al. Surgery for brain metastases—impact of the extent of resection. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2022 [citado el 5 de febrero de 2024];164(10):2773–80.
14. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022;40(5):492–516.
15. Ewend MG, Carey LA, Morris DE, Harvey RD, Hensing TA. Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2001;2(6):537–47 [citado el 10 de diciembre de 2023]
16. Valencia Calderón C, Castro Cevallos A, Calderón Valdiviezo A, Vásquez Hahn C. Utilidad de la neuronavegación en la planificación quirúrgica de tumores de fosa posterior. *Neurol Argent* [Internet]. 2015;7(4):256–8.
17. Ng PR, Choi BD, Aghi MK, Nahed BV. Surgical advances in the management of brain metastases. *Neurooncol Adv* [Internet]. 2021 [citado el 5 de febrero de 2024];3(Supplement\_5):v4–15.
18. Tejada Solís S, Iglesias Lozano I, Meana Carballo L, Mollejo Villanueva M, Díez Valle R, González Sánchez J, et al. Brain metastasis treatment guidelines: consensus by the Spanish Society of Neurosurgery Tumor Section. *Neurocir (Engl Ed)* [Internet]. 2023;34(6):308–20 [citado el 10 de diciembre de 2023]
19. Pelayo BDC Dr. Radioterapia externa: lo que el médico general debe saber. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2013;24(4):705–15.



20. Makinde AY, Eke I, Aryankalayil MJ, Ahmed MM, Coleman CN. Exploiting gene expression kinetics in conventional radiotherapy, hyperfractionation, and hypofractionation for targeted therapy. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2016 [citado el 6 de febrero de 2024];26(4):254–60.
21. Cancer Resources from OncoLink, Treatment, Research, Coping, Clinical Trials, Prevention. Fraccionamiento y Radiación [Internet]. *Oncolink.org*. [citado el 6 de febrero de 2024].
22. Tipos de radioterapia [Internet]. *Contraelcancer.es*. [citado el 6 de febrero de 2024].
23. Latorzeff I, Antoni D, Josset S, Noël G, Tallet-Richard A. Radiation therapy for brain metastases. *Cancer Radiother* [Internet]. 2022;26(1–2):129–36.
24. Suwinski R. Prophylactic cranial irradiation in SCLC. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2021 [citado el 13 de diciembre de 2023];10(4):2071–8.
25. Tsao MN, Xu W, Wong RKS, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Libr* [Internet]. 2018 [citado el 8 de diciembre de 2023];(1).
26. Chaung KV, Sloan AE, Choi S. Limited brain metastases: a narrative review. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2021 [citado el 23 de enero de 2024];10(5):6016–27.
27. *Practicalradonc.org*. [citado el 12 de diciembre de 2023].
28. Niranjana A, Monaco E, Flickinger J, Lunsford LD. Guidelines for multiple brain metastases radiosurgery. En: *Progress in Neurological Surgery*. S. Karger AG; 2019. p. 100–9. [citado el 12 de diciembre de 2023]
29. Metástasis cerebrales — Radioterapia HM [Internet]. *Radioterapia HM*. [citado el 17 de enero de 2024].
30. *Oup.com*. [citado el 15 de diciembre de 2023].
31. *Neurologia.com*. [citado el 16 de diciembre de 2023].
32. Leskinen S, Shah HA, Yaffe B, Schneider SJ, Ben-Shalom N, Boockvar JA, et al. Hippocampal avoidance in whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* [Internet]. 2023;163(3):515–27.
33. Na A, Haghigi N, Drummond KJ. Cerebral radiation necrosis. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2014;10(1):11–21.
34. Abayomi OK. Pathogenesis of irradiation-induced cognitive dysfunction. *Acta Oncol* [Internet]. 1996 [citado el 17 de diciembre de 2023];35(6):659–63.
35. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, Spano J-P, Carpentier AF, Gonçalves A, et al. Neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiat Oncol* [Internet]. 2012;7(1).
36. Kotecha R, Gondi V, Ahluwalia MS, Brastianos PK, Mehta MP. Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Res* [Internet]. 2018 [citado el 17 de diciembre de 2023];7(1772):1772.
37. *Redjournal.org*. [citado el 16 de diciembre de 2023].
38. García-Porrero JA, Hurlé JM. *Anatomía humana*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España.
39. Schulte E, Schumacher U, Schünke M. *PROMETHEUS Kopf und Neuroanatomie: LernAtlas der Anatomie*. Stuttgart, Alemania: Thieme; 2006.
40. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol* [Internet]. 2015 [citado el 25 de enero de 2024];25(23):R1116–21.
41. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, 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* [Internet]. 2010 [citado el 6 de febrero de 2024];78(4):1244–52.
42. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): A GICOR-GOEC-SEOR study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(28):3118–27.

43. Shang W, Yao H, Sun Y, Mu A, Zhu L, Li X. Preventive effect of hippocampal sparing on cognitive dysfunction of patients undergoing whole-brain radiotherapy and imaging assessment of hippocampal volume changes. *Biomed Res Int* [Internet]. 2022 [citado el 21 de mayo de 2024];2022:1–10.
44. Chuang C-C, Lin S-Y, Yang C-C, Wu Y-M, Tseng C-K, Wei K-C, et al. Evaluating the impact of hippocampal sparing during whole brain radiotherapy on neurocognitive functions: A preliminary report of a prospective phase II study. *Biomed J* [Internet]. 2015 [citado el 23 de mayo de 2024];38(5):439.
45. Belderbos JSA, De Ruyscher DKM, De Jaeger K, Koppe F, Lambrecht MLF, Lievens YN, et al. Phase 3 randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2024];16(5):840–9.
46. Brown PD, Gondy V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 21 de mayo de 2024];38(10):1019–29.
47. Veer H, Caparrotti F, Eboulet EI, Xyrafas A, Fuhrer A, Meier U, et al. Impact of early prophylactic cranial irradiation with hippocampal avoidance on neurocognitive function in patients with limited disease small cell lung cancer. A multicenter phase 2 trial (SAKK 15/12). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2020 [citado el 21 de mayo de 2024];107(2):279–87.
48. Westover KD, Mendel JT, Dan T, Kumar K, Gao A, Pulipparacharuv S, et al. Phase II trial of hippocampal-sparing whole brain irradiation with simultaneous integrated boost for metastatic cancer. *Neuro Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 21 de mayo de 2024];22(12):1831–9.
49. Yang W-C, Chen Y-F, Yang C-C, Wu P-F, Chan H-M, Chen JL-Y, et al. Hippocampal avoidance whole-brain radiotherapy without memantine in preserving neurocognitive function for brain metastases: a phase II blinded randomized trial. *Neuro Oncol* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2024];23(3):478–86.

## INTRODUCCIÓN

- Las metástasis cerebrales constituyen el 90% de los tumores cerebrales. Los principales tumores primarios que diseminan al cerebro son el cáncer de pulmón, de mama y el melanoma, siendo la sintomatología muy variable y relacionada con la situación del tumor.
- La prueba de elección para el diagnóstico es la RMN con contraste y el tratamiento estándar para aquellas no candidatas a cirugía es la radioterapia externa holocraneal (RT). En algunos tumores se sabe que la diseminación va a ser a nivel cerebral por lo que está indicada la RT de forma profiláctica también, como en el caso de los carcinomas microcíticos de pulmón.
- Entre los efectos secundarios a largo plazo de la RT destaca el deterioro neurocognitivo teniendo un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.
- Debido a la baja incidencia de metástasis en el área hipocampal y la clara importancia del hipocampo en la memoria y el aprendizaje, hay suficiente evidencia para apoyar la protección del hipocampo realizada mediante el contorno en radioterapia. (fig 1 y 2).

## OBJETIVOS

Describir una muestra de pacientes tratados con RT holocraneal en el HCUV con la realización del protocolo de protección hipocampal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de metástasis cerebrales o de forma profiláctica en tumores microcíticos de pulmón, tratados con RT con protocolo de protección del hipocampo desde 2019 a 2023 en el servicio de Oncología Radioterápica del HCUV.

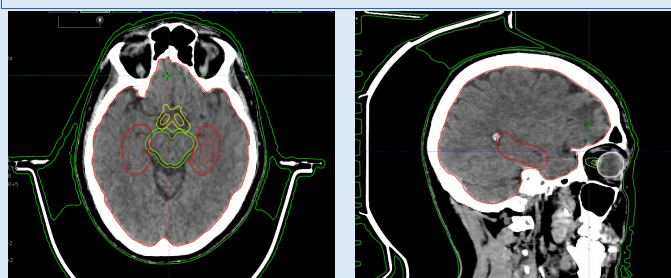


FIGURA 1 y 2. Contorneo del hipocampo en un paciente de RT

## RESULTADOS

Características clínicas		N (%)
Sexo	Varones	10 (40%)
	Mujeres	15 (60%)
Edad (años) Media (rango)		59,8 (45-80)
Tumor primario	Cáncer de mama	7 (30%)
	Cáncer de pulmón	15 (65%)
	Cáncer colorrectal	2 (8%)
	Melanoma	1 (4%)
Nº Metástasis Media (rango)		2,08 (1-7)
Localización M1	Frontal	12 (25%)
	Temporal	4 (8%)
	Parietal	6 (12,5%)
	Occipital	7 (14,5%)
	Cerebelosas	13 (27%)
	Otras	6 (12%)
Metástasis de novo		5 (21,7%)
Metástasis metacrónicas		18 (78,2%)
Profilaxis		2 (8%)
Tiempo hasta la aparición de metástasis (meses) Media (rango)		25 (0-117)
Síntomas M1	Cefalea	10 (43%)
	Convulsiones	3 (13%)
	Focalidad neurológica	9 (39%)
	Inestabilidad	10 (43%)
	Asintomático	6 (26%)
Pacientes fallecidos		14 (56%)

Tratamiento radioterápico		N (%)
Tipo de tratamiento	Radioterapia holocraneal	23 (92%)
	Irradiación profiláctica	2 (8%)
Dosis prescrita	30 Gy	21 (84%)
	25 Gy	3 (12%)
	20 Gy	1 (4%)
Fraccionamiento	3 Gy/sesión	21 (84%)
	2,5 Gy/sesión	3 (12%)
	2 Gy/sesión	1 (4%)

TABLAS 1 Y 2: Características clínicas y del tratamiento con Radioterapia

## DISCUSIÓN

La muestra descrita comparte las características de otros estudios, la mayoría de los tumores primarios son tumores de pulmón, la edad media de la muestra es similar y las dosis y fraccionamientos para la RT con protección hipocampal son los establecidos en los ensayos fase III en los que se demostró la mejoría a largo plazo de las funciones neurocognitivas. Los pacientes estudiados tras la RT mantuvieron el estado general con ECOG similares a los previos, salvo 2 pacientes que no terminaron el tratamiento por progresión de la enfermedad. En nuestro estudio no se realizó ningún test de evaluación neurocognitivo por lo que no se ha podido establecer ninguna conclusión con respecto a este estado. El protocolo de protección hipocampal resulta sencillo dentro de los tratamientos radioterápicos y tras este pequeño estudio se debería realizar a todos los pacientes un estudio neurocognitivo con los cuestionarios de medida de las funciones para poder comprobar la facilidad de los mismos y beneficiar a todos los pacientes de esta mejoría funcional que redundaría en aumento de la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

