

Neurotoxicidad cognitiva inducida por la radioterapia cerebral en adultos

Nuria Cayuela, Marta Simó

Unidad de Neurooncología; ICO L'Hospitalet-Hospital Universitari de Bellvitge (N. Cayuela, M Simó). Grupo de Cognición y Plasticidad Cerebral (M. Simó). IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Marta Simó. Unidad de Neurooncología. ICO L'Hospitalet-Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Feixa Llarga, s/n. E-08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

E-mail:

msimo@iconcologia.net

Aceptado tras revisión externa:

20.12.18.

Cómo citar este artículo:

Cayuela N, Simó M. Neurotoxicidad cognitiva inducida por la radioterapia cerebral en adultos. Rev Neurol 2019; 68: 160-8.

© 2019 Revista de Neurología

Resumen. La toxicidad cognitiva inducida por la radioterapia craneal es una de las limitaciones más importantes del tratamiento radioterápico y con más impacto sobre la calidad de vida de los largos supervivientes de tumores cerebrales. Esta revisión incluye una actualización del diagnóstico clínico y radiológico de la toxicidad radioinducida con la incorporación de baterías neuropsicológicas y técnicas avanzadas en neuroimagen. Ambas herramientas han permitido en los últimos años no sólo una mejor definición de la disfunción cognitiva, sino también la identificación de los cambios anatómicos y funcionales asociados. La fisiopatología subyacente implica diferentes estirpes celulares y vías de señalización molecular, y el mecanismo es multifactorial. Aunque no existe actualmente una estrategia terapéutica que haya demostrado una clara eficacia, varios estudios, incluyendo los que proponen respetar el hipocampo o el uso de la memantina, han resultado prometedores. Profundizar en el estudio de la toxicidad cognitiva inducida por la radioterapia permitirá definir mejor los pacientes que se benefician de la radioterapia, así como estudiar nuevas dianas terapéuticas para mejorar la calidad de vida de los pacientes con daño cerebral radioinducido.

Palabras clave. Daño cerebral radioinducido. Deterioro cognitivo. Neurotoxicidad. Radioterapia holocraneal.

Introducción

La radioterapia cerebral (RT) es hoy en día uno de los pilares del tratamiento oncológico en pacientes con tumores cerebrales. La RT holocraneal (RTH) aplica una dosis uniforme de radiación en todo el cerebro hasta la primera vértebra cervical, y la RT focal (RTF), especialmente con las nuevas técnicas de planificación tridimensional (radiocirugía cuando se administra en una sola fracción o RT estereotáctica cuando se administra en distintas sesiones), o de intensidad modulada, permite delimitar mejor el área tumoral que se debe tratar con una mínima afectación del parénquima circundante. Aunque la RTF es la más utilizada en los pacientes con tumores cerebrales primarios, la RTH todavía es muy utilizada en pacientes con múltiples metástasis cerebrales, linfoma cerebral primario, o en tratamientos profilácticos en el cáncer de pulmón, especialmente en el de célula pequeña.

La toxicidad cognitiva inducida por la RT fue descrita a principios de los años noventa, y asoció en largos supervivientes de metástasis cerebrales tratados con RTH una tasa de demencia hasta del 12% [1]. Posteriormente se describió que la toxicidad cognitiva podía aparecer a los 3-4 meses post-RTH en casi un 50-90% [2-5]. Clásicamente, la toxicidad cognitiva inducida por la RT se ha clasificado en encefalopatía aguda, encefalopatía tardía temprana

y tardía crónica. La encefalopatía aguda se presenta en las primeras semanas tras la RT; se acompaña de cefalea, somnolencia y empeoramiento de la focalidad neurológica, debido al aumento del edema por disrupción de la barrera hematoencefálica, y se ha descrito que mejora con corticoides. La encefalopatía tardía temprana normalmente transitoria y reversible ocurre dentro de 1-6 meses tras la RT, e incluye varios síndromes que se caracterizan por somnolencia, fatiga y deterioro cognitivo, debido a un proceso de desmielinización. Plantea el diagnóstico diferencial con la progresión tumoral. No existe un tratamiento específico y suele autolimitarse en menos de un año. Este trastorno no es heraldo de la demencia posradiación posterior. La neurotoxicidad tardía crónica, incluyendo su manifestación más relevante, la demencia radioinducida, constituye el tema principal en que se centrará esta revisión. Este efecto adverso suele aparecer a partir de los seis meses tras la RT y se trata de un deterioro cognitivo progresivo e irreversible de características subcorticales [5].

Los factores de riesgo hasta ahora descritos asociados a la toxicidad cognitiva inducida por la RT son: edad (< 7 o > 60 años), dosis > 2 Gy por fracción, dosis de radiación acumulada total, volumen cerebral irradiado, quimioterapia concomitante o adyuvante y coexistencia de factores de riesgo cardiovascular [6,7].

Los nuevos avances en el tratamiento del cáncer, como la inmunoterapia o los tratamientos dirigidos, junto con la mayor supervivencia de los pacientes, hacen del deterioro cognitivo en los potenciales largos supervivientes un tema de vital importancia por su gran impacto en la calidad de vida y la carga socioeconómica que conlleva.

Fisiopatología

Neurogenia hipocámpica

Células madre/progenitoras neuronales

La neurogénesis es el proceso mediante el cual, a partir de células madre/progenitoras neuronales, se generan nuevas neuronas. Uno de los principales sitios donde se lleva a cabo es en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo. Las nuevas neuronas migran a la capa de células granulares para integrarse en la red neuronal y llevar a cabo funciones como el aprendizaje y la memoria. Modelos animales han demostrado que la RT craneal conlleva, de forma dosisdependiente, un aumento de la apoptosis neuronal, una disminución de la proliferación celular de células progenitoras neurales y el descenso de la diferenciación neuronal en el hipocampo, mientras que la producción de astrocitos y oligodendrocitos parece relativamente preservada [8]. Otra región clave por la localización de células progenitoras neuronales potencialmente afectada por la RT es la zona subventricular (ventrículos laterales), aunque existen controversias de si esta zona, a diferencia de la zona subgranular del hipocampo, se recupera con el tiempo [9,10] (Fig. 1).

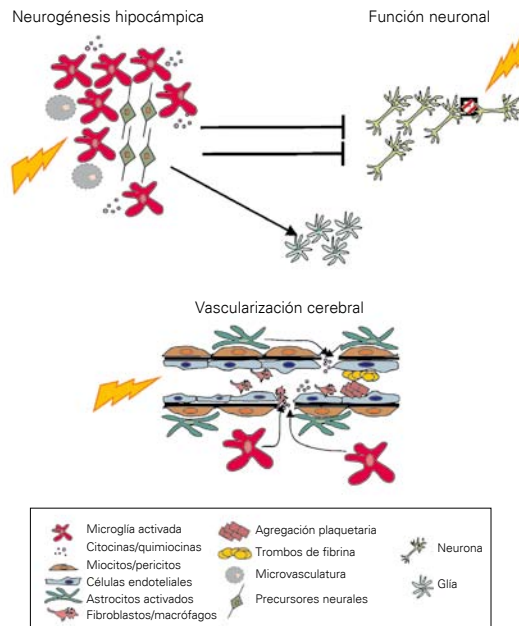
Microentorno hipocámpico

El microentorno que rodea las células progenitoras neuronales desempeña un papel importante en la neurogénesis. De hecho, al irradiar células progenitoras neuronales *in vitro*, lejos del microentorno, éstas preservan la capacidad de diferenciarse en neuronas y, en cambio, al trasplantar células progenitoras neuronales no irradiadas en un hipocampo irradiado, pierden dicha capacidad [8]. Uno de los factores del entorno que puede modificar la neurogénesis es la inflamación [11]. Otro factor importante es la microvasculatura; la vascularización da soporte trófico a las células progenitoras neuronales y se han identificado alteraciones de ésta tras la irradiación [8].

Vascularización cerebral

La RT desestabiliza precoz y tardíamente la vascu-

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos descritos en el deterioro cognitivo inducido por la radioterapia cerebral.



larización cerebral. Se han observado reducciones dosisdependientes en el número de células endoteliales, la densidad y la longitud vascular en ratas tras recibir RT [12], así como alteraciones en la expresión de diversos factores relacionados con la vasculogénesis y la angiogénesis (como factor de crecimiento del endotelio vascular, angiopoyetina-1, receptor de la tirosinquinasa específico endotelial y angiopoyetina-2) [13]. La apoptosis de las células endoteliales provoca un aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica, edema vasógeno, inflamación perivascular, agregación plaquetaria, formación de trombos de fibrina, proliferación de músculo liso e infiltración de fibroblastos. Estos cambios se traducen en isquemia, microhemorragias, edema y muerte celular, fenómenos que forman parte de la radionecrosis y promueven la leucoencefalopatía, lo que se ha correlacionado con un mayor deterioro cognitivo [14,15].

Astrocitos y oligodendrocitos

Aunque el papel que desempeña la astrogliosis (activación de astrocitos) inducida tras la RT en el deterioro cognitivo radioinducido se desconoce [16], en otras enfermedades, como la demencia tipo Alzheimer, se ha sugerido como mecanismo patógeno

Tabla I. Estudio neuropsicológico recomendado.

Memoria verbal	Hopkins Verbal Learning Test-Revised ^a
Atención y velocidad de procesamiento (funciones ejecutivas)	Trail Making Test ^a
Fluencia verbal (funciones ejecutivas)	Test de fluencia verbal (COWA) ^a
Habilidades visoespaciales y memoria visual	Figura de Rey-Osterrieth: 1. ^a y 2. ^a copias

COWA: *Controlled Oral Word Association*. ^a Recomendaciones del *International Cognition and Cancer Task Force* [30].

[17]. Aunque con las nuevas técnicas de análisis de neuroimagen, como la imagen por tensor de difusión (DTI), se ha descrito una susceptibilidad regional de la sustancia blanca [18], sigue siendo controvertido cómo afecta la RT a los oligodendrocitos y su correlación con los daños de sustancia blanca tardíos. En un estudio con ratas (3-15 meses de edad) irradiadas con una dosis única de 25 Gy, se evidenció un descenso del linaje celular de oligodendrocitos a los 12-15 meses de la RT asociado a fenómenos de desmielinización [10]. Sin embargo, otro estudio con ratas (12 meses de edad) con deterioro cognitivo post-RT (RT fraccionada, dosis total de 45 Gy) no evidenció cambios en el número de axones mielinizados, en el grosor de las vainas de mielina ni en el área de sección transversal de axones mielinizados a los 12 meses de la RT [19]. Las discrepancias entre estudios podrían ser fruto del uso de esquemas de RT diferentes, del rango de edad o de diferentes técnicas de análisis histológico/morfológico.

Funcionamiento neuronal

La RT induce alteraciones en la función neuronal, por ejemplo, reduciendo la expresión de proteínas como la *activity-regulated cytoskeleton-associated protein* en neuronas del hipocampo [20] o la alteración de la expresión de genes como *Homer1a* en el hipocampo y la corteza [21]; en ambos casos, afectando al mantenimiento de la fase de potenciación a largo plazo –aumento persistente de la fuerza sináptica causada por un breve período de actividad neuronal coordinada, considerado uno de los mecanismos celulares principales que subyace al aprendizaje y la memoria– y a la plasticidad sináptica. También se ha relacionado la RT con cambios en la composición de los receptores de glutamato y GABA, lo que altera la inducción de la potenciación a largo plazo [22]. Además, en el hipocampo irradiado existe una reducción en la densidad y la complejidad del árbol dendrítico [23].

Diagnóstico clinicoradiológico

Con la incorporación de la evaluación neuropsicológica en el diagnóstico del deterioro cognitivo inducido por RT, la tasa descrita de deterioro cognitivo en largos supervivientes (> 2 años) tratados con RT ha sido aproximadamente del 50% [24,25], aumentando con el tiempo en incidencia y gravedad [26]. El deterioro cognitivo radioinducido se caracteriza por una mayor afectación en atención, memoria verbal, habilidades visoespaciales, memoria visual y funciones ejecutivas [27]. Este deterioro cognitivo no siempre se acompaña de alteraciones anatómicas en la neuroimagen convencional [28]. Además, se correlaciona con y precede a la disminución en la calidad de vida [29]. Una de las principales limitaciones en el estudio clínico del deterioro cognitivo inducido por la RT ha sido la heterogeneidad en las evaluaciones neuropsicológicas utilizadas, dificultando la comparación entre estudios. En 2011, el *International Cognition and Cancer Task Force*, un grupo de trabajo internacional que agrupa a clínicos e investigadores que estudian la cognición y el cáncer, publicó unas recomendaciones para unificar los tests neuropsicológicos realizados en pacientes oncológicos (Tabla I) [30]. Además de sus recomendaciones, y basándonos en nuestro trabajo [24], en la práctica clínica también realizamos el test de la figura de Rey-Osterrieth, ya que permite estudiar las habilidades visoespaciales y la memoria visual.

Otra importante limitación en el estudio del deterioro cognitivo radioinducido es el poder aislar el efecto tóxico de la RT sobre la cognición, sabiendo que el tumor cerebral [31], la quimioterapia [32], el propio cáncer sistémico [33] y las crisis epilépticas o su tratamiento también tienen un impacto sobre la cognición. En este contexto, y para eliminar los factores confusores y aislar el efecto que el propio tumor puede tener sobre la cognición, nos centraremos inicialmente en la evidencia existente sobre la toxicidad cognitiva en pacientes con carcinoma pulmonar de célula pequeña tratados con RTH profiláctica (sin enfermedad cerebral). Los primeros estudios retrospectivos evidenciaban que los largos supervivientes (2-13 años) de carcinoma pulmonar de célula pequeña tratados con RTH presentaban deterioro cognitivo [34]. Sin embargo, estudios prospectivos posteriores demostraron una alta proporción de pacientes deteriorados antes de iniciar la RTH [35-38]. Dos estudios prospectivos y aleatorizados compararon la incidencia de deterioro cognitivo en el carcinoma pulmonar de célula pequeña tratados con 25 o 36 Gy con resultados contradictorios [39,40]. Mientras que el primero demostró

un aumento significativo del deterioro cognitivo al año en el grupo tratado con 36 Gy (90% frente a 60% en el grupo de 25 Gy), el segundo no mostró diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, sólo en el primer estudio se utilizó una batería neuropsicológica estándar. Más recientemente, nuestro grupo publicó un estudio retrospectivo en largos supervivientes de carcinoma pulmonar de célula pequeña tratados con RTH profiláctica (2-10 años) y lo comparó con un grupo apareado por edad y nivel educativo de controles sanos. El grupo de carcinoma pulmonar de célula pequeña presentaba deterioro cognitivo en un 45% (déficits de funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, memoria verbal y visual), y la mitad de ellos cumplía criterios de demencia [24]. Otro estudio reciente comparó la toxicidad de la RTH profiláctica en pacientes con carcinoma pulmonar de célula no pequeña con un grupo control (carcinoma pulmonar de célula no pequeña sin RTH). Demostró que los tratados con RTH profiláctica presentaban empeoramiento en memoria verbal al año de finalizar la RT (32% frente a 5% en la rama control) [41,42].

Por otra parte, varios estudios en pacientes con metástasis cerebrales también han evidenciado los efectos adversos cognitivos que genera la RT. Tres estudios aleatorizados compararon pacientes oligometastásicos (1-4 metástasis cerebrales) tratados sólo con RTF frente a RTF + RTH. El primero ($n = 132$) no mostró diferencias significativas al año de seguimiento, aunque sí aparecieron a los tres años, en detrimento del brazo RTF + RTH, aunque no incluyó una batería neuropsicológica completa –sólo test minimental (MMSE)– [43]. El segundo ($n = 58$) utilizó una batería neuropsicológica completa, pero el estudio se paró de forma prematura porque los pacientes del brazo RTH + RTF, ya a los cuatro meses presentaban un deterioro en memoria y aprendizaje verbal (52% de RTH + RTF frente a 24% de RTF). Lamentablemente, no hay seguimiento a largo plazo [3]. El tercero incluyó más pacientes ($n = 213$) y también realizó una batería neuropsicológica completa. El grupo de RTF presentó menos deterioro cognitivo que los tratados con RTF + RTH (63,5% frente a 91,7%) a los tres meses. Esta diferencia se mantuvo para los largos supervivientes (un año). Los tests neuropsicológicos más sensibles fueron el *Hopkins Verbal Learning Test* (memoria verbal) y *Controlled Oral Word Association* (funciones ejecutivas) [2]. Recientemente, un estudio aleatorizado ($n = 194$) en pacientes con metástasis cerebral única operada comparaba la RTH frente a la RTF sobre la cavidad quirúrgica. Aunque no hubo diferencias en la supervivencia global, la supervi-

vencia sin deterioro cognitivo fue más prolongada y el deterioro cognitivo a los seis meses menos frecuente en los pacientes asignados a RTF (52% frente a 85% en los tratados con RTH) [44]. Otro estudio muy reciente aleatorizado ($n = 270$) en pacientes con 1-4 metástasis cerebrales operadas que comparaba RTF frente a RTH mostró un significativo empeoramiento del MMSE en el brazo de RTH (16% frente a 7% en el brazo de RTF), con supervivencias globales similares, aunque con menor tasa de progresión intracraneal en el brazo tratado con RTH [45].

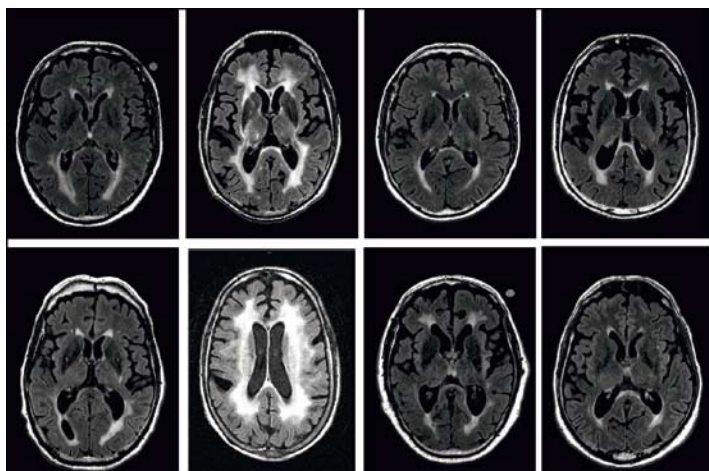
En cuanto a la toxicidad cognitiva en pacientes con tumores primarios, los estudios en pacientes con gliomas de alto grado han demostrado que el factor principal de deterioro cognitivo a corto plazo es la progresión de la enfermedad [46,47]. Además, se ha identificado el deterioro cognitivo como factor pronóstico independiente en relación con la supervivencia en pacientes con glioblastoma [48]. En pacientes con tumores gliales de bajo grado, un estudio reveló que el propio tumor, los tratamientos antiepilépticos y la RT impactaban independientemente sobre la toxicidad cognitiva [49]. Otro estudio reciente, también en tumores gliales de bajo grado, observó que la toxicidad cognitiva asociada a la RT era clínicamente significativa a partir de los 12 años de finalizar el tratamiento en comparación con los que no habían recibido RT [50].

Otras complicaciones menos frecuentes que se presentan en asociación con el deterioro cognitivo radioinducido son la hidrocefalia normotensiva, cuyos síntomas pueden mejorar transitoriamente colocando una válvula de derivación [51], y las alteraciones endocrinas por afectación del eje hipotálamo-hipofisario [52]. Además, en pacientes con larga supervivencia puede observarse una complicación poco frecuente, el síndrome pseudomigrañoso post-RT (*SMART syndrome*), cuadro recurrente de cefalea o focalidad neurológica transitoria, y en ocasiones cuadros encefalopáticos que se recuperan en unos días sin un tratamiento con eficacia demostrada [53].

Existen otras complicaciones crónicas inducidas por la RT, como tumores cerebrales radioinducidos, como el meningioma (el más frecuente), y las vasculopatías (lesiones aisladas de arterias intra y extracraneales grandes y medianas, vasculopatía moyamoya, infartos lacunares silentes, cavernomas, malformaciones angiomasos y aneurismas) [54].

En cuanto al diagnóstico radiológico, el hallazgo clásico en la demencia posradiación es la leucoencefalopatía, que incluye no sólo anomalías de la sustancia blanca periventricular [55], sino también dilatación ventricular y atrofia cortical [56] (Fig. 2).

Figura 2. Imágenes FLAIR de pacientes con larga supervivencia de carcinoma pulmonar de células pequeñas, tratados con radioterapia holocraneal profiláctica.



Para homogeneizar los estudios en neuroimagen en los pacientes oncológicos, el *International Cognition and Cancer Task Force* publicó recientemente unas recomendaciones con el objetivo de unificar los estudios realizados en pacientes con deterioro cognitivo y cáncer sistémico [57]. En los últimos años se han aplicado nuevas técnicas, como la DTI, para estudiar la leucoencefalopatía asociada a RTH. Los estudios con DTI son capaces de detectar el daño inducido por la RT sobre los tractos de sustancia blanca antes de que sean aparentes por neuroimagen convencional. Varios estudios han demostrado diferentes sensibilidades al daño por RT en los tractos de la sustancia blanca [55,58]. Más concretamente, mostraron una disminución en la fracción de anisotropía (índice cuya reducción implica daño en la integridad global de la sustancia blanca) más prominente en el fórnix, el cíngulo y el cuerpo calloso [18,24,59], denotando una correlación entre la fracción de anisotropía en el cuerpo calloso o el cíngulo parahipocámpico y el deterioro cognitivo [18,24].

Además de la leucoencefalopatía, las nuevas técnicas de neuroimagen han aportado más información sobre la correlación clinicoradiológica de la toxicidad por la RT. En resumen, la RT a largo plazo se ha asociado con una pérdida de volumen hipocámpico [60], una pérdida en el grosor de la corteza cerebral, especialmente temporal y del sistema límbico [61] en pacientes con tumores cerebrales primarios, y una pérdida de la sustancia gris, sobre

todo en los ganglios basales de pacientes con larga supervivencia de carcinoma pulmonar de célula pequeña tratados con RTH profiláctica [24].

Medidas de prevención y tratamiento

Medidas no farmacológicas

Diversos estudios han demostrado que la rehabilitación cognitiva puede minimizar el deterioro cognitivo secundario al tratamiento oncológico [62]. Un estudio aleatorizado evidenció que los pacientes con glioma (el 61% había recibido RT) que realizaban rehabilitación cognitiva mostraban mejores resultados en atención y memoria verbal respecto a un grupo control [63]. A pesar de que varios estudios avalan la rehabilitación cognitiva, la heterogeneidad en el diseño entre ellos hace que actualmente no exista un protocolo definido de intervención cognitiva. El ejercicio físico ha demostrado en estudios preclínicos una menor incidencia de deterioro cognitivo secundario a la RT y está asociado a un aumento de la neurogenia hipocámpica [64,65]. Por otro lado, el suplemento dietético de *Ginkgo biloba* [66] en tumores cerebrales irradiados mostró alguna mejora cognitiva, aunque es difícil establecer conclusiones por el alto porcentaje de abandonos que se produjo (44%).

Abordajes de la radioterapia

Sobre la base de estudios que demostraron que la dosis de RT que reciben regiones como los lóbulos temporales y el hipocampo predice el deterioro cognitivo radioinducido [67], se desarrollaron nuevas técnicas de RT evitando irradiar el hipocampo, técnica conocida como *hippocampal sparing*. Respecto a ésta, un estudio de fase II evidenció que, en comparación con controles históricos de pacientes con metástasis cerebrales tratados con RTH, el grupo de pacientes que recibieron la misma dosis de RTH, pero respetando el hipocampo, tenía de forma significativa una menor afectación en la memoria verbal. Sólo el 4,5% de estos pacientes presentó metástasis cerebrales en el hipocampo no irradiado [68]. Varios estudios de fase III están en marcha para corroborarlo (NCT02360215, NCT02635009). De hecho, muy recientemente se han publicado resultados preliminares de uno de ellos (NCT02360215), centrado en pacientes con metástasis cerebrales tratados con RTH y memantina ($n = 518$), que muestran que el grupo de pacientes tratado con RTH respetando el hipocampo más memantina tenía menor

Tabla II. Estrategias terapéuticas: estudios clínicos más relevantes.

	Brazos de tratamiento	Radioterapia	SV/SLP	Resultados ($p < 0,05$)	
Evitar el HC	Condi et al [68]	RTH que evita el HC ($n = 43$)	30 Gy/10 fr	6,8/5,9 meses	4 meses: menor descenso en el HVL-R en recuerdo diferido frente a controles históricos
	Redmond et al [80]	RTH profiláctica que evita el HC ($n = 20$)	25 Gy/10 fr	88%/70% a los dos años	6 y 12 meses: NS
	Condi et al (NCT02360215) ^a	RTH + memantina ($n = 257$) RTH que evita el HC + memantina ($n = 261$)	≥ 30 Gy/10 fr	NS/NS (entre grupos)	6 meses: menor deterioro cognitivo en el grupo de RTH evitando el HC
Memantina	Brown et al [69]	Memantina ($n = 256$)	37,5 Gy/15 fr	6,7/4,7 meses	6 meses: menor descenso en el TMT-A y el HVL-R (recuerdo diferido) en el grupo de memantina
		Placebo ($n = 252$)		7,8/5,5 meses	
Donepecilo	Rapp et al [71]	Donepecilo ($n = 99$) Placebo ($n = 99$)	≥ 30 Gy RTH o RTF	–	6 meses: NS en <i>composite scores</i> ^b Mejores resultados en el HVL-R (reconocimiento y discriminación) en el grupo de donepecilo
Metilfenidato	Butler et al [73]	Metilfenidato ($n = 34$) Placebo ($n = 34$)	RTH o RTF (≥ 25 Gy/10 fr)	–	3 meses: NS
Modafinilo	Boele et al [75]	Modafinilo ($n = 20$) Placebo ($n = 17$)	43,2%	–	3 meses: NS

fr: fracciones; HC: hipocampo; HVL-R: *Hopkins Verbal Learning Test-revised*; NS: no significativo; RTF: radioterapia focal; RTH: radioterapia holocraneal; SLP: supervivencia libre de progresión; SV: supervivencia; TMT: *Trail Making Test*. ^a Resultados preliminares; ^b Se computa mediante estandarización de las puntuaciones de ocho tests neuropsicológicos usando el promedio global y la desviación estándar de las puntuaciones basales pretratamiento.

deterioro cognitivo a los seis meses respecto al grupo control (59,5% frente a 68,2%; *hazard ratio*: 0,76; $p = 0,03$).

Fármacos

Memantina

La memantina es un antagonista de los receptores de NMDA que modula la transmisión neuronal y la plasticidad sináptica. Un ensayo clínico aleatorizado de fase III en pacientes con metástasis cerebrales, tratados con memantina frente a placebo durante y después de la RT, observó que el grupo de memantina presentaba un beneficio en el tiempo de desarrollo de deterioro cognitivo (a las 24 semanas, presentaba deterioro cognitivo el 53,8% del grupo de memantina frente al 64,9% del grupo placebo) y un menor empeoramiento en las funciones ejecutivas y en la memoria verbal, aunque este último no fue estadísticamente significativo ($p = 0,059$). Sin embargo, hay que destacar la reducción de poder estadístico debido a la pérdida de pacientes por progresión de la enfermedad [69].

Donepecilo

El donepecilo es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa que induce un aumento de los niveles de acetilcolina en el cerebro. Un ensayo clínico abierto de fase II en 24 pacientes con tumores primarios cerebrales y metástasis cerebrales que recibieron RTF o RTH observó una mejora en la función cognitiva a las 24 semanas [70]. Posteriormente, un estudio aleatorizado de fase III con grupo control (placebo) y doble ciego en 198 pacientes con tumores primarios cerebrales o metástasis cerebrales que habían recibido hacia ≥ 6 meses RTF o RTH no demostró diferencias significativas [71].

Metilfenidato y modafinilo

El metilfenidato inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina y provoca un aumento de sus concentraciones intrasínápticas. Un estudio de cohortes en pacientes con tumores primarios cerebrales que habían recibido RTF + quimioterapia tratados con metilfenidato mostró una ligera mejoría en varias funciones cognitivas [72]. Sin embargo, un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controla-

do con placebo, no mostró diferencias en el MMSE ni mejora en la calidad de vida [73]. El modafinilo es un agonista α_1 -adrenérgico central que promueve la vigilia y se usa en pacientes con trastorno del sueño, como la narcolepsia. En diversos estudios se ha sugerido también un efecto beneficioso en la función cognitiva [74]. Sin embargo, en pacientes oncológicos, en un estudio aleatorizado ($n = 37$) en pacientes con tumores primarios cerebrales tratados todos ellos con cirugía seguida de quimioterapia (22%) o RT (43%), el modafinilo no mostró beneficio respecto al placebo sobre la función cognitiva [75]. Otro estudio prospectivo con tumores primarios cerebrales observó una mejora en algunas funciones cognitivas después del tratamiento con metilfenidato o modafinilo, aunque sin traducción en la mayoría de los tests neuropsicológicos [76] (Tabla II).

Antiinflamatorios

Hay varios ensayos clínicos en marcha con agentes con acción antiinflamatoria, como la pioglitazona, el ramipril o el losartán (NCT01151670, NCT03475186, NCT01805453), basados en la observación preclínica de su potencial efecto protector en el deterioro cognitivo radioinducido [77-79].

Conclusiones

La mejora en la supervivencia de los pacientes oncológicos y, por tanto, el aumento de los potenciales largos supervivientes, hacen imprescindible una mejora en la detección, prevención y tratamiento de la toxicidad cognitiva inducida por la RT. Mediante la estandarización de las evaluaciones neuropsicológicas y la incorporación de nuevas técnicas de neuroimagen más sensibles en la detección de cambios estructurales y funcionales del cerebro, podremos detectar de forma precoz a los pacientes más vulnerables a la toxicidad radioinducida e individualizar así los tratamientos.

En la actualidad, a pesar del aumento de los estudios preclínicos, existen pocas estrategias terapéuticas en los pacientes con un deterioro cognitivo posradiación establecido. Sin embargo, el cambio en el abordaje de la RT, como evitar el hipocampo, junto con el tratamiento con memantina, ha demostrado recientemente su potencial como estrategia terapéutica preventiva en los pacientes con metástasis cerebrales. Los futuros estudios deberían profundizar en los mecanismos implicados en el deterioro cognitivo radioinducido para así poder diseñar estrategias novedosas en el abordaje de este problema.

Bibliografía

- DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39: 789-96.
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 401-9.
- Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, 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: 1037-44.
- Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, 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: 157-65.
- Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist* 2003; 9: 180-8.
- Lee AW, Kwong DL, Leung SF, Tung SY, Sze WM, Sham JS, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 75-85.
- Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008; 13: 1285-95.
- Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med* 2002; 8: 955-62.
- Chen H, Goodus MT, De Toledo SM, Azzam EI, Levison SW, Souayah N. Ionizing radiation perturbs cell cycle progression of neural precursors in the subventricular zone without affecting their long-term self-renewal. *ASN Neuro* 2015; 7. pii: 1759091415578026.
- Panagiotakos G, Alshamy G, Chan B, Abrams R, Greenberg E, Saxena A, et al. Long-term impact of radiation on the stem cell and oligodendrocyte precursors in the brain. *PLoS One* 2007; 2: e588.
- Lumniczky K, Szatmari T, Safrany G. Ionizing radiation-induced immune and inflammatory reactions in the brain. *Front Immunol* 2017; 8: 517.
- Brown WR, Blair RM, Moody DM, Thore CR, Ahmed S, Robbins ME, et al. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: a potential rat model of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257: 67-71.
- Lee WH, Cho HJ, Sonntag WE, Lee YW. Radiation attenuates physiological angiogenesis by differential expression of VEGF, Ang-1, tie-2 and Ang-2 in rat brain. *Radiat Res* 2011; 176: 753-60.
- Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 485-502.
- Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; 374: 1639-51.
- Hwang SY, Jung JS, Kim TH, Lim SJ, Oh ES, Kim JY, et al. Ionizing radiation induces astrocyte gliosis through microglia activation. *Neurobiol Dis* 2006; 21: 457-67.
- Fuller S, Munch G, Steele M. Activated astrocytes: a therapeutic target in Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1585-94.
- Chapman CH, Nagesh V, Sundgren PC, Buchtel H, Chenevert TL, Junck L, et al. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter as biomarker for radiation-induced late delayed cognitive decline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2033-40.
- Shi L, Linville MC, Iversen E, Molina DP, Yester J, Wheeler KT, et al. Maintenance of white matter integrity in a rat model of radiation-induced cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2009; 285: 178-84.
- Rosi S, Andres-Mach M, Fishman KM, Levy W, Ferguson RA, Fike JR. Cranial irradiation alters the behaviorally induced

- immediate-early gene arc (activity-regulated cytoskeleton-associated protein). *Cancer Res* 2008; 68: 9763-70.
21. Moore ED, Kooshki M, Wheeler KT, Metheny-Barlow LJ, Robbins ME. Differential expression of Homer1a in the hippocampus and cortex likely plays a role in radiation-induced brain injury. *Radiat Res* 2014; 181: 21-32.
 22. Wu PH, Coultrap S, Pinnix C, Davies KD, Taylor R, Ang KK, et al. Radiation induces acute alterations in neuronal function. *PLoS One* 2012; 7: e37677.
 23. Chakraborti A, Allen A, Allen B, Rosi S, Fike JR. Cranial irradiation alters dendritic spine density and morphology in the hippocampus. *PLoS One* 2012; 7: e40844.
 24. Simo M, Vaquero L, Ripolles P, Jove J, Fuentes R, Cardenal F, et al. Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors. *Brain Imaging Behav* 2016; 10: 283-95.
 25. Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 52-64.
 26. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: a review. *Front Oncol* 2012; 2: 73.
 27. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 983-98.
 28. Sundgren PC, Cao Y. Brain irradiation: effects on normal brain parenchyma and radiation injury. *Neuroimaging Clin N Am* 2009; 19: 657-68.
 29. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 64-70.
 30. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 703-8.
 31. McDuff SG, Taich ZJ, Lawson JD, Sanghvi P, Wong ET, Barker FG 2nd, et al. Neurocognitive assessment following whole brain radiation therapy and radiosurgery for patients with cerebral metastases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1384-91.
 32. Simó M, Rifa-Ros X, Rodríguez-Fornells A, Bruna J. Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1311-21.
 33. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3675-86.
 34. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neuro-behavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 627-42.
 35. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183-90.
 36. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Komaki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008; 112: 589-95.
 37. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, Hermann B, Kraus-Tiefenbacher U, Mai SK, 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: 1311-8.
 38. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 179-82.
 39. Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, Ciuleanu T, Wanders R, Lerouge D, et al. Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol* 2011; 22: 1154-63.
 40. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 77-84.
 41. Sun A, Bae K, Gore EM, Movsas B, Wong SJ, Meyers CA, 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: 279-86.
 42. De Ruysscher D, Dingemans AC, Praag J, Belderbos J, Tissing-Tan C, Herder J, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in radically treated stage III non-small-cell lung cancer: a randomized phase III NVALT-11/DLCRG-02 study. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2366-77.
 43. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483-91.
 44. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1049-60.
 45. Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, et al. Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504): a phase III, noninferiority, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018; Jun 20. [Epub ahead of print].
 46. Bodensohn R, Corradini S, Ganswindt U, Hofmaier J, Schnell O, Belka C, et al. A prospective study on neurocognitive effects after primary radiotherapy in high-grade glioma patients. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 642-50.
 47. Flechl B, Sax C, Ackerl M, Crevenna R, Woehrer A, Hainfellner J, et al. The course of quality of life and neurocognition in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Radiother Oncol* 2017; 125: 228-33.
 48. Johnson DR, Sawyer AM, Meyers CA, O'Neill BP, Wefel JS. Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2012; 14: 808-16.
 49. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, Van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360: 1361-8.
 50. Douw L, Klein M, Fagel SS, Van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 810-8.
 51. Thiessen B, DeAngelis LM. Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: results of ventriculoperitoneal shunting. *Arch Neurol* 1998; 55: 705-10.
 52. Arlt W, Hove U, Muller B, Reincke M, Berweiler U, Schwab F, et al. Frequent and frequently overlooked: treatment-induced endocrine dysfunction in adult long-term survivors of primary brain tumors. *Neurology* 1997; 49: 498-506.
 53. Pruitt A, Dalmau J, Detre J, Alavi A, Rosenfeld MR. Episodic neurologic dysfunction with migraine and reversible imaging findings after radiation. *Neurology* 2006; 67: 676-8.
 54. Schiff D, Kesari S, Wen PY, eds. *Cancer neurology in clinical practice*. 2 ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2008.
 55. Haris M, Kumar S, Raj MK, Das KJ, Sapru S, Behari S, et al. Serial diffusion tensor imaging to characterize radiation-induced changes in normal-appearing white matter following radiotherapy in patients with adult low-grade gliomas. *Radiat Med* 2008; 26: 140-50.
 56. Wassenberg MW, Bromberg JE, Witkamp TD, Terhaard CH, Taphoorn MJ. White matter lesions and encephalopathy in

- patients treated for primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2001; 52: 73-80.
57. Deprez S, Kesler SR, Saykin AJ, Silverman DHS, De Ruiter MB, McDonald BC. International Cognition and Cancer Task Force recommendations for neuroimaging methods in the study of cognitive impairment in non-CNS cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 223-31.
 58. Chapman CH, Nazem-Zadeh M, Lee OE, Schipper MJ, Tsien CI, Lawrence TS, et al. Regional variation in brain white matter diffusion index changes following chemoradiotherapy: a prospective study using tract-based spatial statistics. *PLoS One* 2013; 8: e57768.
 59. Nagesh V, Tsien CI, Chenevert TL, Ross BD, Lawrence TS, Junick L, et al. Radiation-induced changes in normal-appearing white matter in patients with cerebral tumors: a diffusion tensor imaging study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1002-10.
 60. Seibert TM, Karunamuni R, Bartsch H, Kaifi S, Krishnan AP, Dalia Y, et al. Radiation dose-dependent hippocampal atrophy detected with longitudinal volumetric magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 263-9.
 61. Karunamuni R, Bartsch H, White NS, Moiseenko V, Carmona R, Marshall DC, et al. Dose-dependent cortical thinning after partial brain irradiation in high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 297-304.
 62. Bergo E, Lombardi G, Pambuku A, Della Puppa A, Bellu L, D'Avella D, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas and other brain tumors: state of the art. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3041824.
 63. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, Sikkes SA, Klein M, Postma TJ, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3712-22.
 64. Wong-Goodrich SJ, Pfau ML, Flores CT, Fraser JA, Williams CL, Jones LW. Voluntary running prevents progressive memory decline and increases adult hippocampal neurogenesis and growth factor expression after whole-brain irradiation. *Cancer Res* 2010; 70: 9329-38.
 65. Ji JF, Ji SJ, Sun R, Li K, Zhang Y, Zhang LY, et al. Forced running exercise attenuates hippocampal neurogenesis impairment and the neurocognitive deficits induced by whole-brain irradiation via the BDNF-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 443: 646-51.
 66. Attia A, Rapp SR, Case LD, D'Agostino R, Lesser G, Naughton M, et al. Phase II study of *Ginkgo biloba* in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, quality of life, and mood. *J Neurooncol* 2012; 109: 357-63.
 67. Peiffer AM, Leyrer CM, Greene-Schloesser DM, Shing E, Kearns WT, Hinson WH, et al. Neuroanatomical target theory as a predictive model for radiation-induced cognitive decline. *Neurology* 2013; 80: 747-53.
 68. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, 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: 3810-6.
 69. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1429-37.
 70. Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RB Jr, Lovato J, Naughton MJ, Robbins ME, et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1415-20.
 71. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, Naughton MM, Chan MD, Stieber VW, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: a phase III randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1653-9.
 72. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD, Levin VA. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2522-7.
 73. Butler JM Jr, Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1496-501.
 74. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1477-502.
 75. Boele FW, Douw L, De Groot M, Van Thuijl HF, Cleijne W, Heimans JJ, et al. The effect of modafinil on fatigue, cognitive functioning, and mood in primary brain tumor patients: a multicenter randomized controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1420-8.
 76. Gehring K, Patwardhan SY, Collins R, Groves MD, Etzel CJ, Meyers CA, et al. A randomized trial on the efficacy of methylphenidate and modafinil for improving cognitive functioning and symptoms in patients with a primary brain tumor. *J Neurooncol* 2012; 107: 165-74.
 77. Robbins ME, Payne V, Tommasi E, Diz DI, Hsu FC, Brown WR, et al. The AT1 receptor antagonist, L-158,809, prevents or ameliorates fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 499-505.
 78. Chen YE, Fu M, Zhang J, Zhu X, Lin Y, Akinbami MA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and the cardiovascular system. *Vitam Horm* 2003; 66: 157-88.
 79. Zhao W, Payne V, Tommasi E, Diz DI, Hsu FC, Robbins ME. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 6-9.
 80. Redmond KJ, Hales RK, Anderson-Keightly H, Zhou XC, Kummerlowe M, Sair HI, 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: 603-11.

Radiation-induced cognitive toxicity in adults

Summary. Cognitive toxicity induced by cranial radiation is one of the most important limitations of radiation therapy and has a significant impact on brain tumor survivors' quality of life. This review comprehends an up to date of recent studies including complete neuropsychological battery and/or advanced neuroimaging techniques. These studies identified critical anatomical and/or functional brain areas related to radiation-induced brain injury, thus improving clinical and radiological diagnosis. Pathophysiological mechanisms underlying cognitive toxicity are complex and involve different cell lines and molecules. Although there is no currently therapeutic strategy that has a demonstrated efficacy, several studies including sparing of hippocampus or the use of memantine are quite promising. A better knowledge of the characteristics of cognitive toxicity induced by cranial radiation, will help us to identify patients who will benefit from treatment and also to examine new therapeutic targets in order to improve patients' quality of life.

Key words. Cognitive dysfunction. Neurotoxicity. Radiation-induced brain injury. Whole brain radiation therapy.