

Tüm beyin radyoterapisinde yart tekniği ile hipokampus korumalı planların dozimetrik karşılaştırılması\*

Dosimetric comparison of imrt plans in whole brain hippocampal sparing radiotherapy\*

Hamit Başaran, Gökçen İnan, Osman Vefa Gül, Mürsel Düzova, Abdüssamet Batur

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya

Hamit Başaran orcid.org/ 0000-0002-2122-8720

Gökçen İnan orcid.org/ 0000-0003-2995-0256

Osman Vefa Gül orcid.org/ 0000-0002 -6773-3132

Mürsel Düzova orcid.org/ 0000-0003-1036-2593

Abdüssamet Batur orcid.org/ 0000-0003-2865-9379

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada tüm beyin radyoterapi tedavisinde hipokampus korumalı dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi (D-YART) ve statik yoğunluk ayarlı radyoterapi (S-YART) tekniklerinin dozimetrik karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bölümümüzde 2019-2020 yılları arasında tüm beyin kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan 10 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Her hasta için hipokampus korumalı tüm beyine yönelik iki farklı yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) planları hazırlanmıştır. Planlanan hedef hacim (PTV), hipokampus, beyin sapı, optik kiazma, göz, lens gibi risk altındaki organlar (RAO), doz homojenite indeksi (DHI), conformite indeksi (CI), monitör ünitler (MU) açısından D-YART planları S-YART planları ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda PTV'ye ait değerlerin analizinde D-YART ve S-YART arasında CI değerinde anlamlı fark görülmüştür (p=0.000). Hipokampus korumalı YART planlarında S-YART tekniğinde beyin sapı, optik kiazma, ve optik sinir gibi kritik organların aldığı ortalama dozlar D-YART tekniğine göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (sırasıyla p=0.000, p=0.003, p=0001 ve p=0.000). Lens dozları analiz edildiğinde, sağ ve sol lenslerin ortalama doz değerlerinin S-YART tekniğinde daha düşük olduğu gözlenmiştir. (p=0.000).

**Sonuç:** Tüm beyin radyoterapisi nedeniyle hipokampus korumasına yönelik D-YART tekniği ile S-YART teknikleri karşılaştırıldığında, S-YART tekniğinin hipokampus ve diğer kritik organları daha iyi koruduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Dinamik yoğunluk ayarlı radyoterapi, hipokampus, statik yoğunluk ayarlı radyoterapi

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to compare dosimetric advantages of using dynamic intensity-modulated radiation therapy (D-IMRT) and static intensity-modulated radiation therapy (S-IMRT) techniques for whole-brain radiation therapy (WBRT) with hippocampus sparing (HS).

**Material and Methods:** 10 patients with whole brain radiotherapy were retrospectively selected between the years of 2019-2020. For whole-brain radiation therapy (WBRT) with hippocampus sparing (HS), two treatment plans were created and compared with respect to the doses received by planning target volume (PTV) and the organ at risk (OARs) including hippocampus, brain system, optic chiasma, eyes, lens, the dose homogeneity index (DHI), conformity indexes (CI) and total monitor unit counts (MU) required for the treatment.

**Results :** As a result of the statistical comparison, a significant difference was observed in the CI value between D-YART and S-YART (p = 0.000). The mean doses of critical organs such as the brainstem, optic chiasma, and optic nerve were significantly reduced in the S-YART plans compared to the D-YART plans (p = 0.000, p = 0.003, p = 0001 and p = 0.000, respectively). When the lens doses were analyzed, it was observed that the mean dose values of the right and left lenses were lower in the S-YART technique (p = 0.000).

**Conclusions:** For whole-brain radiation therapy (WBRT) with hippocampus sparing (HS), S-IMRT provided better protection for hippocampus and OARs compared to D-IMRT.

**Key words:** Dynamic intensity-modulated radiation therapy, hippocampus, static intensity-modulated radiation therapy

## Giriş

Tüm beyin radyasyon tedavisi (RT), onlarca yıldır çeşitli maligniteler tarafından çoklu beyin metastazı olan hastalar veya küçük hücreli akciğer karsinomu olan hastalar için profilaktik kraniyal ışınlama için standart bir tedavidir (1). Tüm beyin RT'si esas olarak çeşitli malignitelerden kaynaklanan birçok beyin metastazı olan hastalara uygulanır (2). Beyinde bulunan hipokampus, hafızanın pekiştirilmesi ve duygusal öğrenme üzerinde hayati bir öneme sahiptir (3,4). Tüm beyin radyoterapisi serebellar disfonksiyon gelişimi, kısa süreli hafıza ve azalmış öğrenme yeteneği, nörobilişsel işlevlerdeki bozukluklar gibi çeşitli yan etkilere yol açabilir (5,6). Subgranüler bölgede nörojenezin kesintiye uğraması hafızanın hasar görmesine neden olabilir (7,8). Hipokampusun radyasyondan kaynaklanan zarardan dolayı işlevi olumsuz etkilenmektedir (9). Üç boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) ve daha gelişmiş bir teknik olan yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) tekniği, radyoterapi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Çoğu zaman 3BKRT ile hedef hacmin çevresindeki kritik organların referans dozlarını aşmadan tümöre istenilen dozu vermek zordur. YART ile kritik organ dozları, referans dozların altında tutulurken, hedef hacimlere istenilen dozlar verilebilmektedir. YART tedavilerinin iyileştirilmesiyle, hipokampal koruyucu tüm beyin radyoterapi kavramı önerilmiş ve gözlemlenen nörobilişsel toksisitenin bir kısmından kaçınmak için çalışmalar yapılmıştır. Tüm beyin radyoterapi tedavilerinde hipokampus korumalı planlarda hedef tümörde kalan beyin dokusu için yeterli bir doz gereklidir. Yapılan birkaç çalışma hipokampal bölgede meydana gelen metastaz riskinin düşük olduğunu göstermiştir (10,11). Hipokampal koruma radyasyon teknikleri gün geçtikçe gelişmektedir. Literatürdeki YART veya tomoterapi ile yapılan dozimetrik çalışmalar bu tekniğin kullanılmakta olduğunu göstermektedir (9-12). Radyoterapi planlamasında amaç, reçetelendirilen dozun PTV içerisine homojen bir şekilde dağılmasını sağlamak ve kritik organ dozlarının sınır değerlerini aşmamaktır (13). Bunun içinde YART tedavilerinde risk altındaki organlar ve hedef hacimler üç bo-

yutlu görüntüleneren en uygun gantri açıları, alan sayıları belirlenir ve tedavi planlaması yapılır. Sağlıklı doku ve organların dozlarını önerilen limitler dahilinde tutmak için farklı planlama teknikleri denenmelidir. Bu çalışmanın amacı, tüm beyin radyoterapisinde hipokampus korumalı D-YART ve S-YART planlarının kritik organların aldıkları dozları ve MU değerlerini dozimetrik olarak karşılaştırmayı amaçlamıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Çalışma için Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2019-2020 yılları arasında tüm beyin RT endikasyonu bulunan 10 beyin metastazlı hasta seçilmiştir. Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Etik Kurulu'ndan 02 Aralık 2020 tarihli ve 2020-5/44 nolu karar ile izin alınmıştır. Çalışmaya seçilen hastaların klinik ve dozimetrik özellikleri Tablo 1. de verilmiştir.

**Tablo 1.** Hasta klinik ve dozimetrik özellikleri.

Özellikler	HASTA	
	Sayı	Yüzde(%)
Yaş Gurubu (yıl)		
<65	7	70
≥65	3	30
Cinsiyet		
Kadın	2	20
Erkek	8	80
Kanser türü		
NSCLC	6	60
SCLC	4	40
Toplam		
Beyin metastazlarının yeri		
Frontal lob	2	-
Temporal lob	1	-
Parietal lob	2	-
Oksipital lob	1	-
Beyincik	2	-

Beyin Metastazı Sayısı (hasta)		
1	2	20
2	4	40
≥3	4	40
Tüm beyine göre Ortalama H ve HAR Hacimleri		
Hipokampın hacimi (cm <sup>3</sup> )	6.54±1,19	
HAR hacimi (cm <sup>3</sup> )	40.46±4,30	
Tüm beyin (cm <sup>3</sup> )	1618.2± 112,51	
HAR'ın kapladığı Tüm Beynin Yüzdesi		
RPA		
I	4	40
II	4	40
III	2	20

NSCLC = küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, SCLC = küçük hücreli akciğer kanseri, H= hipokamp, HAR= Hipokampal koruma alanları, RPA= recursive partition analysis score.

### Hedef Hacim ve kritik organlar

Her bir hasta bilgisayarlı tomografi (BT) simülöründe (Toshiba-Asteion) termoplastik maskeyle sabitlenmiş ve her hastanın tepeden C3 seviyesine kadar 1.25 mm kesit aralıklarıyla BT kesitleri alınmıştır. BT' den elde edilen veriler tedavi planlama sistemine (TPS) (Eclipse, sürüm 15.1; Varian) aktarılmıştır. Hipokampus, Radyasyon Tedavi Onkoloji Grubu (RTOG) -0933 protokollerine uygun olarak tanımlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme atlasları kullanılarak radyoloji uzmanı tarafından konturlanmıştır. Hipokampal koruma alanları, hipokamplardan tüm yönlerde 5 mm genişleme ile tanımlanmıştır. Risk altındaki organlar (RAO) RTOG atlas kılavuzlarına ve ICRU 50 ve 62 raporuna uygun, radyasyon onkoloji uzmanı tarafından konturlanmıştır. (14). Lensler, göz küreleri, optik sinirler, vestibulokohlear sinir trasesi ve optik kiazma konturlanarak RAO olarak tanımlanmıştır. Klinik hedef hacim (CTV), tüm beyinden ikinci servikal vertebraya kadar olan bölge olarak konturlanmıştır. "Set-up" hatalarını ve organ hareketlerini ortadan kaldırmak için çizilen CTV'ye 3 mm marj verilerek PTV oluşturulmuştur. Korunma bölgesi olarak tanımlanan hipokampus ve hipokampal alanları PTV' den çıkarılmıştır.

### Tedavi planlama

Bu çalışmada kliniğimizde bulunan Varian Milenium 80 yapraklı kolimatörler (MLC) (Varian) tedavi cihazı kullanılmıştır. YART planları tersten planlama (inverse planning) yöntemiyle 6 MV X-ışını kullanılarak statik ve dinamik olarak hazırlanmıştır. Planlamada kullanılan gantri açılıları 20°, 60°, 100°, 140°, 180°, 220° ve 260°, 300° ve 340°

toplamda 9 alan olacak şekilde hazırlanmıştır. Planlar hipokampus koruması elde edilecek şekilde planlanmıştır. YART planları doz optimizasyonu ve hesaplamaları için Anizotropik Analitik Algoritma (AAA) algoritması kullanılan TPS ile Varian lineer akseleratörüne göre hazırlanmıştır.

### Plan değerlendirme

Tedavi planlamasında fraksiyon başına 3 Gy doz verilecek şekilde toplamda 10 fraksiyonda 30 Gy olarak planlanmıştır. D-YART ve S-YART planlarından elde edilen doz volüm histogramları (DVH) karşılaştırılarak PTV ve RAO aldığı dozlar değerlendirilmiştir. Konformite İndeksi (CI) ve Homojenite İndeksi (HI) parametreleri farklı tedavi seçeneklerinde planların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Doz homijenite indeksi (DHI) formülü, Uluslararası Radyasyon Birimleri Komisyonu'nun (ICRU) Rapor No:83'e göre tanımlanmıştır (15).

$$HI = \frac{(D_{2\%} - D_{98\%})}{D_{50\%}}$$

Burada D2 hedefin %2'sinin aldığı doz, D98 hedefin %98'inin aldığı doz, D50 hedefin %50'sinin aldığı doz miktarıdır. Konformite indeksi (CI) ise uygunluk derecesinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Dozun %98'ini alan PTV hacminin PTV'nin toplam volümüne oranı ile hesaplanmaktadır. Bu değer planlama opsiyonu sayesinde otomatik olarak hesaplanmıştır. DVH değerlendirmelerinde PTV beyin kapsamı, RAO' larla ilgili kısıtlamaları karşılamak için % 95 ve % 90' a kadar düşürülmüştür. Tüm planlar radyasyon onkoloji uzmanı tarafından onaylanmıştır. Ayrıca tedavi planları için elde edilen MU değerleri karşılaştırılmıştır.

### İstatistiksel analiz

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 25.1 versiyonu kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı. İstatistiksel analizde iki grup arasındaki fark için Paired samples t-test kullanılmıştır. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo2.** Planlanan hedef hacimdeki dozimetrik değerler.

Parametreler	D-YART (Ort±SS) (Gy)	S-YART (Ort±SS) (Gy)	Δ (Ort±SS) (D-YART- S-YART)	P
PTV D98	26.24±0.32	26.66±0.42	0.425±0.43	0.745
PTV D95	28.00±0.50	27.59±.66	0.406±0.33	<b>0.004</b>
PTV D90	29.06±0.29	28.98±0.53	0.081±0.28	0.389
PTV D50	30.48±0.37	30.42±0.37	0.063±0.12	0.155
PTV D2	31.13±0.57	31.67±0.44	0.038±0.39	0.766
CI	0.83±0.025	0.84±0.028	0.014±0.005	<b>0.000</b>
HI	0.17±0.022	0.16±0.013	0.080±0.022	0.280
MU	3198±306	2888±143	309.70±335	<b>0.017</b>

SS: Standart Sapma, CI: Conformite indeks, HI: Homojenite indeks, MU: Monitör unit

p<0.005\*

**Tablo 3.** Risk altındaki organlarda dozimetrik değerler.

Parametreler	D-YART (Ort±SS)(Gy)	S-YART (Ort±SS) (Gy)	Δ (Ort±SS) (D-YART- S-YART)	P
<b>Hipokampus</b>				
Dort	11.36±0.55	11.01±0.57	0.348±0.20	<b>0.000</b>
Dmak	16.49±0.36	16.45±0.18	0.036±1.17	0.925
<b>Beyin sapı</b>				
Dort	27.99±0.54	27.76±0.59	0.222±0.17	<b>0.003</b>
Dmak	31.81±0.56	31.81±0.54	0.000±0.12	1.000
<b>Optik kiazma</b>				
Dort	30.40±0.24	30.22±0.16	0.179±0.11	<b>0.001</b>
Dmak	32.31±0.33	32.15±0.34	0.154±0.07	<b>0.000</b>
<b>Optik Sinir</b>				
Dort	26.22±0.39	26.07±0.36	0.149±0.07	<b>0.000</b>
Dmak	32.03±0.64	32.13±0.69	0.101±0.90	0.733
<b>Göz</b>				
Dort	26.53±0.67	26.30±0.65	0.140±0.70	<b>0.006</b>
Dmak	28.99±0.34	28.82±0.68	0.233±0.10	<b>0.007</b>
<b>Lens</b>				
Dort	5.93±0.44	5.49±0.41	0.437±0.19	<b>0.000</b>
Dmak	6.03±0.46	5.95±0.51	0.078±.024	0.346

SS:StandartSapma

p<0.005\*

## Bulgular

Her iki tedavi tekniğinde hedeflenen PTV için dozimetrik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2.' de verilmiştir. Hedef hacimlerin aldıkları dozun yanı sıra CI ile HI değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. PTV' nin aldığı %95 doz D-YART tekniği ile anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (0.004). Tablo 3.' de kritik organlar için teknikler arasındaki dozimetrik parametrelerin karşılaştırılması ve-

rilmiştir. Hipokampus korumalı planlardan elde değerlere göre hipokampusun aldığı ortalama doz S-YART tekniği ile anlamlı olarak azalmıştır (p=0.000). Ancak hipokampusun aldığı maksimum dozlar her iki teknik için benzer olarak bulunmuştur. D-YART tekniği S-YART tekniği ile karşılaştırıldığında beyin sapı, optik kiazma, optik sinir, göz ve lensin aldıkları ortalama dozlar S-YART tekniğinde anlamlı olarak azalmıştır (p değerleri sırası ile 0.003, 0.001, 0.000, 0.006 ve 0.000). Ayrıca optik kiazma ve gözün aldığı maksimum dozlar S-YART tekniği ile anlamlı olarak azalmıştır (p değerleri sırasıyla 0.000 ve 0.007). D-YART ve S-YART teknikleri için ortalama MU sayıları sırasıyla 3198±306 ve 2888±143 bulunmuştur. S-YART tekniği için gerekli olan MU değerinin D-YART' ye göre anlamlı olarak az olduğu bulunmuştur (0.017).

## Tartışma

Radyasyon tedavisinde en önemli tedavi seçeneklerinden biri de YART olarak gösterilebilir. YART tedavisi sayesinde kanserli hücrelere maksimum radyasyon dozu verilirken, ışın almaması gereken çevre dokulara minimum düzeyde ışın verilerek, yüksek koruma sağlanabilmektedir. YART tedavi seçeneği beyin, baş-boyun, prostat gibi kritik organların yakınında bulunan tümörlerde, bu dokuları korumak için giderek daha çok kullanılmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmada, beyin metastazı bulunan 10 hastada iki farklı YART tekniği olan S-YART ve D-YART hipokampus korumalı planlar yapılarak dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Tüm tedavi planları için kabul edilebilir RTOG 0933 aralığı dikkate alınmıştır. Hipokampus ve RAO'ların aldığı doz azaltılmaya çalışılırken, tüm beyin PTV' ye gerekli doz maksimum verilmeye çalışılmıştır. D-YART ve S-YART tekniklerinde PTV'nin %95 aldığı radyasyon dozu benzer bulunmuştur. Hipokampus korumalı planlarda S-YART tekniği beyin sapı, optik kiazma, optik sinir, göz ve lens gibi RAO için daha iyi bir koruma sağlamıştır. Tüm beyin radyoterapisi uygulanan hastalarda öğrenme ve hafızada meydana gelen eksiklikler hipokampus bölgesinin radyasyondan etkilenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Hipokampus korumalı tüm beyin planlarında optimizasyon işlemleri zor kısıtlamaların yerine getirilmesi gereken karmaşık bir süreçtir. Planlama işlemlerinde PTV' de hedeflenen doz elde edilene kadar optimizasyon parametrelerinin

güncellenmesi gerekir. Her optimizasyon işleminden sonra, planlamada en iyi sonuç elde edilene kadar soğuk ve sıcak noktaları optimizasyona dahil etmek için yeni volümler tanımlanmalıdır. (17). RTOG 0933 raporuna göre, beyinde lokal relapsın (LR) artmasına neden olabilecek soğuk noktalardan kaçınmak için hedef hacmin %98' inin en az 25 Gy alması gerektiği belirtilmiştir. Hipokampus korumalı planlarda en düşük doz bölgeleri, hipokampus bölgesinin hemen etrafında oluşmaktadır. Bu düşük doz bölgeleri, tüm beyin radyoterapisinde LR'de bir artışa neden olabilir (18). Bu nedenle, hipokampus yüksek bir doz gradyanı elde etmek için optimizasyon parametreleri seçerken özel bir dikkat gerektirmektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada PTV hedef hacmi %98'i en az 25 Gy aldığı görülmüştür.

Gondi ve arkadaşları tarafından hipokampus korumalı tüm beyin radyoterapisi için linac tabanlı YART alanları kullanılarak yapılan çalışmalarında, tüm beyne 30 Gy verdiklerini bildirmişlerdir (19). Yapmış oldukları çalışmalarında hipokampusun şeklini belirlemişler ve hipokampus çevresinde 5 mm' lik hacimsel genişleme kullanılarak hipokampal kaçınma bölgeleri oluşturmuşlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre hipokampusun aldığı dozun maksimum 15.3 Gy, ortalama dozun ise 7.8 Gy olduğunu bulmuşlardır. Modern YART teknikleri kullanımının kabul edilebilir hedef kapsamı ve homojenlik ile hipokampus korunması sağladığını belirtmişlerdir. Bu çalışmadaki bulgulara paralel olarak bizim çalışmamızda da D-YART ve S-YART tekniklerinde hipokampus maksimum doz 16.49±0.36 ve 16.45±0.18 Gy olarak bulunmuştur.

Jiang ve arkadaşları tüm beyin radyoterapisinde hipokampus korumalı D-YART ve S-YART tekniklerini karşılaştırmışlardır (20). Tüm beyin hacmi için, hedef kapsamı, CI ve doz homojenliğinin çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmalarında her iki YART tekniği için de (D-YART ve S-YART) benzer doz homojenliği elde ettiklerini açıklamışlardır. Benzer biçimde bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda da D-YART ve S-YART tekniklerinin doz homojenliğinin birbirine benzer olduğu bulunmuştur. Tüm beyin radyoterapisinde hipokampus doz sınırlaması nörobilişsel işlevi için erken dönemde fayda sağlamış gözükse de, daha sonraki aşamalarda faydaları henüz bilinmemektedir. Bunların aksine birkaç çalışmada

radyoterapi sonrası hipokampal bölgede nörobilişsel fonksiyonlarının olumsuz etkilenebileceği belirtilmiştir. Fakat bunun aksine, bazı araştırmacılar hipokampus korumalı beyin radyoterapisinde hipokampal fonksiyon üzerindeki ilk koruyucu etkilere rağmen zaman içinde bu koruyuculuğun nörobilişsel fonksiyonları üzerinde azaldığını ve hatta ortadan kalktığını bildirmektedir. Bunun sebebi olarak da radyasyona bağlı beyinde gelişen kortikal incelleme, kortikal değişiklikler, mikrovasküler perfüzyon değişiklikleri gösterilmektedir (21, 22).

## Sonuç

Tüm beyin radyoterapisi gerektiren kanserli hastaların sağkalım oranlarının artması sonucunda, yaşam kalitesinin belirleyicisi olan nörobilişsel ve nöroendokrin fonksiyonların sürdürülmesi ana hedeflerden biri haline gelmiştir. Bu amaçla çalışmamızda hipokampus korumalı D-YART ve S-YART teknikleri karşılaştırılmış, hipokampus ve kritik organlar göz önüne alındığında S-YART tekniğinin daha iyi koruduğu bulunmuştur.

## Kaynaklar

1. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta M, et al. Hippocampal-sparing whole brain radiotherapy: A "how-to" technique, utilizing helical tomotherapy and linac-based intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1244-52.
2. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. *Histology, multiplicity, surgery and survival cancer* 1996 ;78:1781-8.
3. Marsh J, Gielda B, Herskovic A, et al. Sparing of the hippocampus and limbic circuit during whole brain radiation therapy: a dosimetric study using helical tomotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:375-82.
4. Raineki C, Holman PJ, Debiec J, et al. Functional emergence of the hippocampus in context fear learning in infant rats. *Hippocampus* 2010;20:1037-46.
5. De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989;39:789-96.
6. DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:983- 98.

7. Jeneson A, Mauldin KN, Hopkins RO, et al. The role of the hippocampus in retaining relational information across short delays: the importance of memory load. *Learn Mem.* 2011;18:301-5.
8. Hamilton GF, Murawski NJ, St. Cyr SA, et al. Neonatal alcohol exposure disrupts hippocampal neurogenesis and contextual fear conditioning in adult rats. *Brain Res.* 2011;1412:88-101.
9. Deng W, Saxe MD, Gallina IS, et al. Adult-born hippocampal dentate granule cells undergoing maturation modulate learning and memory in the brain. *J Neurosci* 2009;29:13532-42.
10. Grosu AL, Oehlke O, Sturm D. Whole-brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on metastases: Neurocognitive testing and biological imaging a phase ii prospective randomized multicentre study 2016:1-86.
11. Oehlke O, Wucherpennig D, Fels F, et al. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2015;191:461-9.
12. Ghia A, Tomé W, Thomas S, et al. Distribution of brain-metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:971.
13. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), Prescribing, Recording and Reporting Electron Beam Therapy, Report No.71, Bethesda, MD.2009.
14. T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, J. -P. Gerard, G. Hanks, J. -C. Horiot, K. -A. Johansson, T. Möller, J. Purdy, N. Suntharalingam, H. Svensson, 1. Introduction, *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 1-2. 1999;32:1-2.
15. ICRU Report 83: Prescribing, recording, and Reporting Photon Beam Intensity Modulated Radiation Therapy(IM-RT). *J ICRU* 2010;10:1-106.
16. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, et al. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002;8:955-62.
17. Kravenbuehl J, Martino MD, Guckenberger M, Andratschke N. Improved plan quality with automated radiotherapy planning for whole brain with hippocampus sparing: a comparison to the RTOG 0933 trial. *Radiation Oncology* 2017;12:161.
18. Harth S, Abo-Madyan Y, Zheng L, et al. Estimation of intracranial failure risk following hippocampal-sparing whole brain radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013;109:152-8.
19. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, et al. Hippocampal-sparing whole brain radiotherapy: a "How-To" technique, utilizing helical tomotherapy and LINAC based intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1244-52.
20. Jiang A, Sun W, Zhao F, et al. Dosimetric evaluation of four whole brain radiation therapy approaches with hippocampus and inner ear avoidance and simultaneous integrated boost for limited brain metastases. *Radiat Oncol* 2019;14(1):46.
21. Karunamuni R, Bartsch H, White NS, et al. Dose-dependent cortical thinning after partial brain irradiation in high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94:297-304.
22. Corn BW, Yousem DM, Scott CB, et al. White matter changes are correlated significantly with radiation dose. Observations from a randomized dose escalation trial for malignant glioma (radiation therapy oncology group 83-02) *Cancer.* 1994;74:2828-35.