



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Impacte a llarg termini de la radioteràpia sobre la cognició i l'estructura cerebral en gliomes

Nuria Cayuela Caudevilla

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

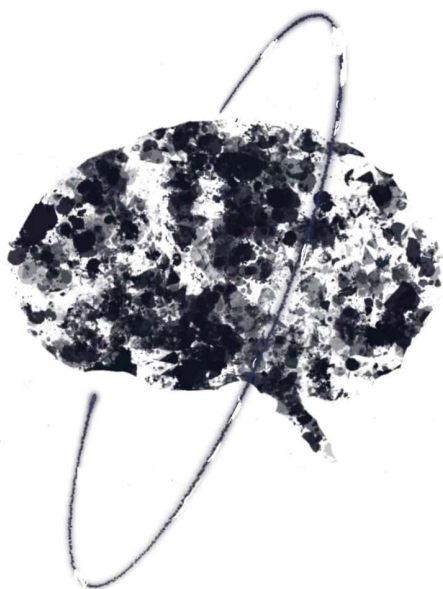
TESI DOCTORAL

IMPACTE A LLARG TERMINI DE LA RADIOTERÀPIA SOBRE LA COGNICIÓ I L'ESTRUCTURA CEREBRAL EN GLIOMES

NURIA CAYUELA CAUDEVILLA

Director/a: Dra. Marta Simó Parra i Dr. Jordi Bruna Escuer

Tutor: Dr. Sergio Martínez Yélamos



IMPACTE A LLARG TERMINI DE LA RADIOTERÀPIA SOBRE LA COGNICIÓ I L'ESTRUCTURA CEREBRAL EN GLIOMES

Memòria de tesi doctoral presentada per

Nuria Cayuela Caudevilla

per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dra. Marta Simó Parra

Dr. Jordi Bruna Escuer

Unitat de Neuro-Oncologia, Hospital Universitari de Bellvitge-ICO L'Hospitalet, IDIBELL (Oncobell Program), Barcelona

Tutoritzada per:

Dr. Sergio Martínez Yélamos

Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Gener 2025

AGRAÏMENTS

Aquesta tesi va començar com una oportunitat per mantenir el contacte amb l'equip de neurooncologia de l'ICO-Hospitalet i descobrir en què consistia això de la investigació. Ben aviat vaig comprendre l'immens esforç que aquesta implica, la dedicació sense límits, així com el veritable significat de fer-ho "per amor a l'art". Ha estat tot un repte compaginar la tesi amb la meva activitat laboral habitual, i alhora, amb la meva vida personal i familiar. Tanmateix, aquest viatge ha estat una experiència que m'ha enriquit profundament tant a nivell personal com professional.

Vaig iniciar aquest projecte amb molta il·lusió i entrega, però he de reconèixer que, en més d'una ocasió, aquesta tesi va estar a punt de no veure la llum. Especialment durant l'any de la pandèmia de la COVID-19, quan em vaig sentir superada per la manca de temps, tant físic com mental, per continuar endavant. Tot i això, un fet va marcar un abans i un després en aquest camí: el naixement del meu fill, el Gil.

El meu primer i més profund agraïment és per tu, Gil. Has viscut el tram final d'aquest projecte i, gràcies a tu, que ho has capgirat tot i m'has empès a superar els meus límits, he pogut posar el punt i final a aquesta tesi amb totes les ganes. Aquesta tesi està dedicada a tu.

També vull agrair de tot cor a la meva directora Marta Simó, qui m'ha guiat durant tot aquest procés, des del primer moment fins al final. Marta, has dedicat un temps inestimable a aquest projecte i has estat un suport imprescindible en aquest camí. Primer vas ser una de les persones que em va ensenyar a ser neuròloga, i després m'has acompanyat en tots els estudis que hem fet juntes amb una paciència infinita sempre, animant-me a aprendre i donant-me consells que recordaré per sempre. Gràcies, Marta. De debò, sense tu això hagués estat literalment impossible. A més, voldria reconèixer especialment al Jordi Bruna, el meu altre director, per haver-me animat a iniciar aquesta tesi i per orientar-me sempre cap al camí correcte. La teva confiança i suport han estat fonamentals.

A mis padres. Mamá y Papá, me habéis permitido, gracias a vuestro sacrificio personal y económico, estudiar lo que quería, y conseguir las metas que deseaba. Además, me habéis enseñado el valor de la constancia, a luchar por lo que quería y a seguir adelante, incluso cuando parecía que todo estaba en contra. Por todo ello, también gracias a vosotros este trabajo ha

llegado a su fin. A mis hermanos, Inés, Damián y Tomás, gracias por estar siempre a mi lado y ayudarme cada vez que lo he necesitado.

Al Roger. Has aconseguit que la tesi es convertís en un desig personal, obrint-me la porta a conèixer-me millor i a aprendre a prioritzar-me. M'has fet picar ben fort de peus a terra, i tot i que no ha estat gens fàcil, m'ha permès veure i entendre la vida des d'una perspectiva diferent. A la teva família, en especial a la Magda, gràcies per estar sempre disposada a ajudar en el que fes falta.

Als companys del Broggi que m'han acompanyat durant el tram final de la tesi. Carla, Paula, Irati, Anna Planas i Luis Mena, gràcies per empènyer-me a acabar-la. Aquell "si ja la tens" que em dèieu va ser el que em va donar forces per continuar. Eveli, gràcies per dir que sí al dibuix de la portada. Al Marco, per la maquetació de la tesi en temps rècord.

Als amics, com la Irene, la Poloni, l'Aida i les noves amigues d'Igualada, gràcies pel vostre reforç positiu constant. Al Gorka, per ajudar-me a desconnectar de tot i ser-hi a l'inici i al final, moments crucials.

He pogut arribar fins aquí. Aquestes són les darreres paraules escrites de la meva tesi doctoral.

AL MEU FILL GIL,

ÍNDEX GENERAL

Abreviatures i acrònims	21
Presentació.....	23
1. Introducció	27
1.1. Gliomes.....	27
1.1.1. <i>Consideracions generals</i>	<i>27</i>
1.1.2. <i>Factors pronòstic al diagnòstic</i>	<i>29</i>
1.1.3. <i>Tractaments estàndard per gliomes.....</i>	<i>31</i>
1.1.4. <i>Cirurgia</i>	<i>33</i>
1.1.5. <i>Radioteràpia</i>	<i>34</i>
1.1.6. <i>Quimioteràpia.....</i>	<i>41</i>
1.2. Cognició en gliomes	43
1.2.1. <i>Factors relacionats amb el pacient i tractaments no oncològics</i>	<i>44</i>
1.2.2. <i>Factors relacionats amb el tumor.....</i>	<i>45</i>
1.2.3. <i>Factors relacionats amb la cirurgia</i>	<i>46</i>
1.2.4. <i>Factors relacionats amb la quimioteràpia i la radioteràpia</i>	<i>47</i>
1.2.5. <i>Paper de la neuroimatge estructural en l'estudi de la neurotoxicitat cognitiva</i>	<i>52</i>
1.2.6. <i>Article de revisió: Neurotoxicidad cognitiva inducida por la radioterapia cerebral en adultos.....</i>	<i>57</i>
1.2.7. <i>Article de revisió: Mapping glioma's impact on cognition: insights form macrostructure, microstructure and beyond.....</i>	<i>69</i>
2. Hipòtesi	93
3. Objectius	97
4. Material, mètodes i resultats	101
4.1. Treball 1: Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors.....	101

4.2. Treball 2: Normal Pressure Hydrocephalus Following Cranial Radiation: Identification of Shunting Responders.....	113
5. Discussió.....	129
5.1. Canvis cognitius i estructurals secundaris a la radioteràpia cerebral en pacients llargs supervivents de tumors oligodendroglials	129
5.2. Canvis cognitius i estructurals associats a hidrocefàlia normotensiva postràdica en pacients llargs supervivents: aportació de l'anàlisi volumètrica de LCR.....	133
5.3. Impacte clínic dels presents estudis i futures direccions.....	136
6. Conclusions.....	141
7. Bibliografia	145

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1. Algoritme diagnòstic per a la classificació integrada dels principals gliomes difusos en adults (WHO 2021).....	28
Figura 2. Esquema de tractament per a gliomes IDH-mutats	32
Figura 3. Esquema de tractament per a glioblastomes	33
Figura 4. Principals mecanismes fisiopatològics descrits en la neurotoxicitat induïda per la radioteràpia cerebral	40

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Escales d'estat funcional: KPS i ECOG PS	30
--	-----------

ABREVIATURES I ACRÒNIMS

ADN: àcid desoxiribonucleic

APOE: apolipoproteïna E

BDNF: *brain-derived neurotrophic factor*

BHE: barrera hematoencefàlica

DC: deteriorament cognitiu

DE: desviació estàndard

DESH: *disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus*

DTI: *diffusion tensor imaging*

DVP: derivació ventriculoperitoneal

EANO: *European Association of Neuro-Oncology*

ECOG PS: *Eastern Cooperative oncology Group Performance Status*

EGFR: *Epidermal growth factor receptor*

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

Gy: *Gray*

HNT: hidrocefàlia normotensiva

ICCTF: *International Cognition and Cancer Task Force*

IDH: Isocitrat deshidrogenasa

IL: interleucina

KPS: *Karnofsky Performance Score*

LCR: Líquid cefalorraquidi

MGMT: O-6-metilguanina-ADN-metiltransferasa

MMSE: Mini-Mental State Examination

mt: mutat

NMDAR: *N-methyl-D-aspartic acid receptor*

PCV: Procabazina, Lomustina i Vincristina

QT: Quimioteràpia

RM: Ressonància magnètica

RT: radioteràpia

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

RT-QT: radioquimioteràpia

SB: substància blanca

SG: substància gris

SNC: Sistema nerviós central

TERT: *Telomerase reverse transcriptase*

TMZ: Temozolamida

VBM: *Voxel-based morphometry*

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

WHO: *World Health Organization*

wt: *wildtype*

PRESENTACIÓ

Aquesta Tesi Doctoral es presenta en format de compendi de publicacions que corresponen a una línia de treball sobre l'impacte a llarg termini de la radioteràpia sobre la cognició i l'estructura cerebral en pacients amb gliomes.

La present tesi doctoral consta de 2 objectius principals relacionats amb el deteriorament cognitiu secundari a la radioteràpia cranial en llargs supervivents de gliomes, els quals es desenvolupen en dos articles científics originals i publicats en revistes d'alt impacte.

El primer objectiu és identificar la prevalença i la severitat del deteriorament cognitiu, així com avaluar els canvis estructurals cerebrals en la substància gris i blanca mitjançant anàlisis volumètriques en pacients llargs supervivents de tumors cerebrals primaris d'estirp oligodendrogial tractats amb radioteràpia sola o en combinació amb quimioteràpia. Aquest objectiu es tracta en el primer treball:

Nuria Cayuela, Esteban Jaramillo-Jiménez, Estela Càmara, Carles Majós, Noemí Vidal, Anna Lucas, Miguel Gil-Gil, Francesc Graus, Jordi Bruna, i Marta Simó. Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendrogial tumor survivors. *Neuro-Oncology*. 2019. 21(11);1470-1479. Factor d'impacte (JRC 2019): 10.247. Journal Citation Indicator (JCI 2019): 2.59. Quartil (JRC 2019): 1r quartil. Decil (JRC 2019): 1r decil.

El segon objectiu de la tesi es centra en una altra complicació a llarg termini de la radioteràpia cranial en llargs supervivents, la hidrocefàlia normotensiva. Busquem en primer lloc, determinar la prevalença i la severitat del deteriorament cognitiu induït per aquesta complicació, així com analitzar les característiques de neuroimatge estructural i els resultats dels tests d'infusió lumbar per identificar predictors de resposta a la derivació ventriculoperitoneal. L'objectiu final és millorar l'eficàcia en la identificació dels pacients que responen positivament a la derivació ventriculoperitoneal, optimitzant així el maneig clínic i el pronòstic funcional d'aquests pacients. Aquest objectiu s'estudia en el segon treball:

Nuria Cayuela, Manuel Domínguez-Lizarbe, Gerard Plans, Montserrat Alemany, Juan José Sánchez, Begoña Andrés, Anna Lucas, Jordi Bruna, i Marta Simó. Normal pressure hydrocephalus following cranial radiation: identification of shunting responders. *Cancers (Basel)*. 2023.

15(7):1949. Factor d'impacte (JRC 2023): 4.55. Journal Citation Indicator (JCI 2023): 0.91. Quartil (JRC 2023): 1r quartil.

INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Gliomes

1.1.1. Consideracions generals

Les neoplàsies primàries del sistema nerviós central (SNC) són responsable d'una substancial morbiditat i mortalitat arreu del món. Al 2016 es van registrar prop de 330.000 casos amb unes 227.000 morts (205.000-241.000) globalment (1). Els gliomes, tumors que s'originen de les cèl·lules glials del SNC, sumen el 30% dels tumors cerebrals i del SNC i el 80% de tots els tumors malignes del cervell (2-4). La incidència dels gliomes a Europa s'estima en 5/100.000 habitants/any i els homes tenen aproximadament 1,4 vegades més probabilitats de ser diagnosticats de gliomes que les dones (5). Inclouen des de tumors de baix grau amb pronòstics relativament favorables fins a glioblastomes, d'elevada agressivitat i amb una mediana de supervivència global de 12-18 mesos (6).

La cinquena edició de la *World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System*, publicada en 2021, remarca i avança en el paper pronòstic dels marcadors moleculars per classificar els gliomes, a més d'incloure la histologia i immunohistoquímica (7). En aquesta nova edició, els gliomes difusos en adults es classifiquen bàsicament en 3 tipus: a) Astrocitoma, amb mutació Isocitrat deshidrogenasa [IDH-mutat (mt)]; b) Oligodendroglioma, IDH-mt i 1p/19q-codelecionat [deleció simultània de segments del braç curt del cromosoma 1 (1p) i del cromosoma 19 (19q)]; i c) Glioblastoma, IDH-wildtype (wt). Per altra banda, en la nova classificació, el grau es designa amb l'ús de nombres àrabs i es basa en la història natural esperada dins del mateix tipus tumoral, tenint en compte tant les característiques histològiques com els marcadors moleculars, que poden proporcionar informació sobre l'agressivitat del glioma.

Els astrocitomes són els tumors astrocítics difusos mutats en l'IDH que per definició, no tenen 1p/19q-codelecionat com els oligodendrogliomes. La detecció de la pèrdua nuclear d'ATRX (proteïna associada a la transcripció i la regulació cromosòmica) en un glioma IDH-mt és suficient per al diagnòstic d'un tumor de línia astrocítica, sense la necessitat d'analitzar la codeleció 1p/19q. Així, els astrocitomes IDH-mt es classifiquen en: astrocitoma, IDH-mt, WHO grau 2; astrocitoma, IDH-mt, WHO grau 3 (si existeix, a més, presència d'anaplàsia i elevada proliferació

cel·lular); i astrocitoma, IDH-mt, WHO grau 4 (quan s'observa presència de necrosi i/o proliferació microvascular o bé, existeixi una deleció en homozigosis de CDKN2A/B).

Els oligodendrogliomes es caracteritzen per ser gliomes mutats en l'IDH i a més presentar una codeleció 1p/19q. Es classificaran com gliomes de grau 2 o 3 en funció de l'absència o presència de característiques histològiques d'anaplàsia.

Per establir el diagnòstic de Glioblastoma IDH-wt, el glioma més freqüent amb pitjor pronòstic, serà necessari, a més de complir amb les característiques histològiques de glioma difús i astrocític, ser IDH no mutat i tenir almenys una d'aquestes característiques: presentar proliferació microvascular, necrosi, una mutació del promotor *Telomerase reverse transcriptase* (TERT) o bé una amplificació del gen *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) o guany del cromosoma 7 i pèrdua del cromosoma 10 (+7/-10). (8). (Figura 1).

Figura 1. Algoritme diagnòstic per a la classificació integrada dels principals gliomes difusos en adults (WHO 2021)

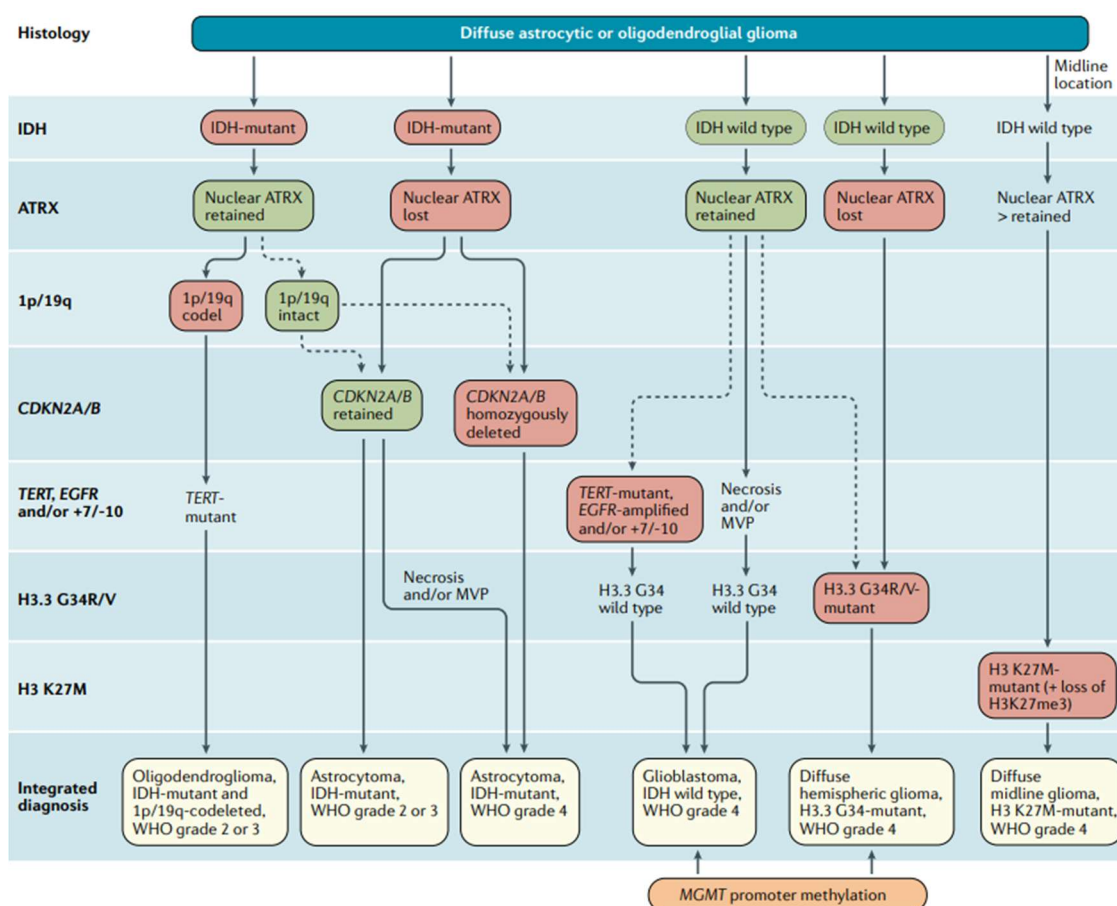


Figura 1 de Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(3):170-186. MVP, microvascular proliferation

En quant als riscos per desenvolupar tumors cerebrals i del SNC en adults, s'han investigat nombroses fonts d'exposició ambiental com a possibles fonts de risc. L'únic factor de risc identificat fins ara és l'exposició a radiació ionitzant en dosis elevades (9). Altres factors ambientals com pot ser l'ús de telèfons mòbils, les infeccions o els traumatismes no han demostrat tenir una relació directe amb la seva aparició (10). La gran majoria de casos són esporàdics, encara que hi ha certs síndromes tumorals familiars que s'associen amb gliomagènesi, com són la neuofibromatosi tipus 1, l'esclerosi tuberosa, el síndrome de Turcot, el síndrome de Li-Fraumeni i el síndrome de Lynch. A més, s'han identificat 25 polimorfismes d'un sol nucleòtid vinculats al risc de desenvolupar glioma (11).

Clínicament els gliomes es poden presentar com a epilèpsia de nova aparició, dèficits focals (com la parèsia o alteracions sensitives), deteriorament cognitiu (DC), o bé símptomes i signes d'augment de pressió intracranial.

La ressonància magnètica (RM) cerebral, amb diverses seqüències d'imatges, que inclouen les ponderades en T2, les FLAIR ponderades en T2 amb inversió de recuperació de fluid atenuat i les ponderades en T1 3D abans i després de l'administració de contrast amb gadolini; es considera el *gold standard* per al diagnòstic de tumors cerebrals. La utilitat de la biòpsia líquida, que consisteixen en detectar la presència d'àcid desoxiribonucleic (ADN) tumoral al plasma i al líquid cefalorraquidi (LCR), com a mètodes de cribratge, detecció precoç o avaluació preoperatòria d'aquests pacients, encara està per determinar (12).

1.1.2. Factors pronòstic al diagnòstic

Una edat més jove i un millor estat general de salut (mesurat amb escales de valoració funcional com són la *Karnofsky performance score-KPS* o l'escala *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status-ECOG PS*; veure taula 1) al moment del diagnòstic són factors pronòstics clau, independents al tractament, que es relacionen, com en la resta de càncers, amb un bon pronòstic en els gliomes dels adults.

Taula 1. Escales d'estat funcional: KPS i ECOG PS

KPS (%)	DESCRIPCIÓ (KPS)	ECOG	DESCRIPCIÓ (ECOG)
100	Activitat normal, sense símptomes ni evidència de malaltia	0	Completament actiu, capaç de realitzar totes les activitats prèvies a la malaltia sense restriccions
90	Activitat normal, mínims símptomes o signes de malaltia		
80	Activitat normal amb algun esforç, alguns símptomes de malaltia	1	L'activitat física intensa està limitada, però el pacient és ambulant i pot fer tasques lleugeres o sedentàries
70	Pot cuidar-se per si mateix, incapaç de portar a terme activitats normals		
60	Necessita ajuda ocasional, pot cuidar-se de la majoria de necessitats	2	Ambulant i capaç de cuidar-se, però incapaç de realitzar tasques laborals; passa més del 50% del temps despert fora del llit o la cadira
50	Necessita ajuda freqüent, requereix atenció mèdica		
40	Incapaç de cuidar-se per si mateix, discapacitat, necessitat d'atenció especial	3	Pot fer una cura personal mínima; confinat al llit o a la cadira durant més del 50% del temps despert
30	Severament discapacitat, hospitalització indicada però no obligada		
20	Hospitalització necessària, malaltia greu	4	Completament incapacitat; no pot realitzar cap cura personal; totalment confinat al llit o a la cadira
10	Moribund, estat terminal		
0	Mort	5	Mort

Els factors moleculars, com ara la deleció dels cromosomes 1p/19q, la de CDKN2A/B i l'estat de mutació de l'IDH, han passat de ser factors pronòstic a determinants imprescindibles per a la classificació i gradació dels gliomes en la nova classificació. El principal factor molecular variable que restaria com a factor pronòstic, és l'estat de metilació del promotor del gen O-6-metilguanina-ADN-metiltransferasa (MGMT). Aquest marcador és pronòstic en glioblastomes i predictiu de resposta favorable a la radioteràpia (RT) i a la quimioteràpia (QT) amb agents alquilants en pacients amb gliomes (13).

1.1.3. Tractaments estàndard per gliomes

El tractament estàndard quan hi ha una sospita de glioma inclou la intervenció quirúrgica seguida de RT i/o QT, adaptant els protocols al diagnòstic histopatològic concret. Com a mínim, cal realitzar una biòpsia estereotàctica per obtenir teixit i fer el diagnòstic anatomo-patològic. Els gliomes com a família de tumors, són heterogenis en les seves característiques demogràfiques i clíniques, fet que subratlla la necessitat de tractaments i suport personalitzats per a cada pacient (14). La figura 2 (gliomes IDH-mt) i la figura 3 (glioblastomes, IDH-wt, grau 4) proporcionen un esquema resumit del tractament a seguir segons les últimes recomanacions de la *European Association of Neuro-Oncology* (EANO) (13).

Figura 2. Esquema de tractament per a gliomes IDH-mutatats

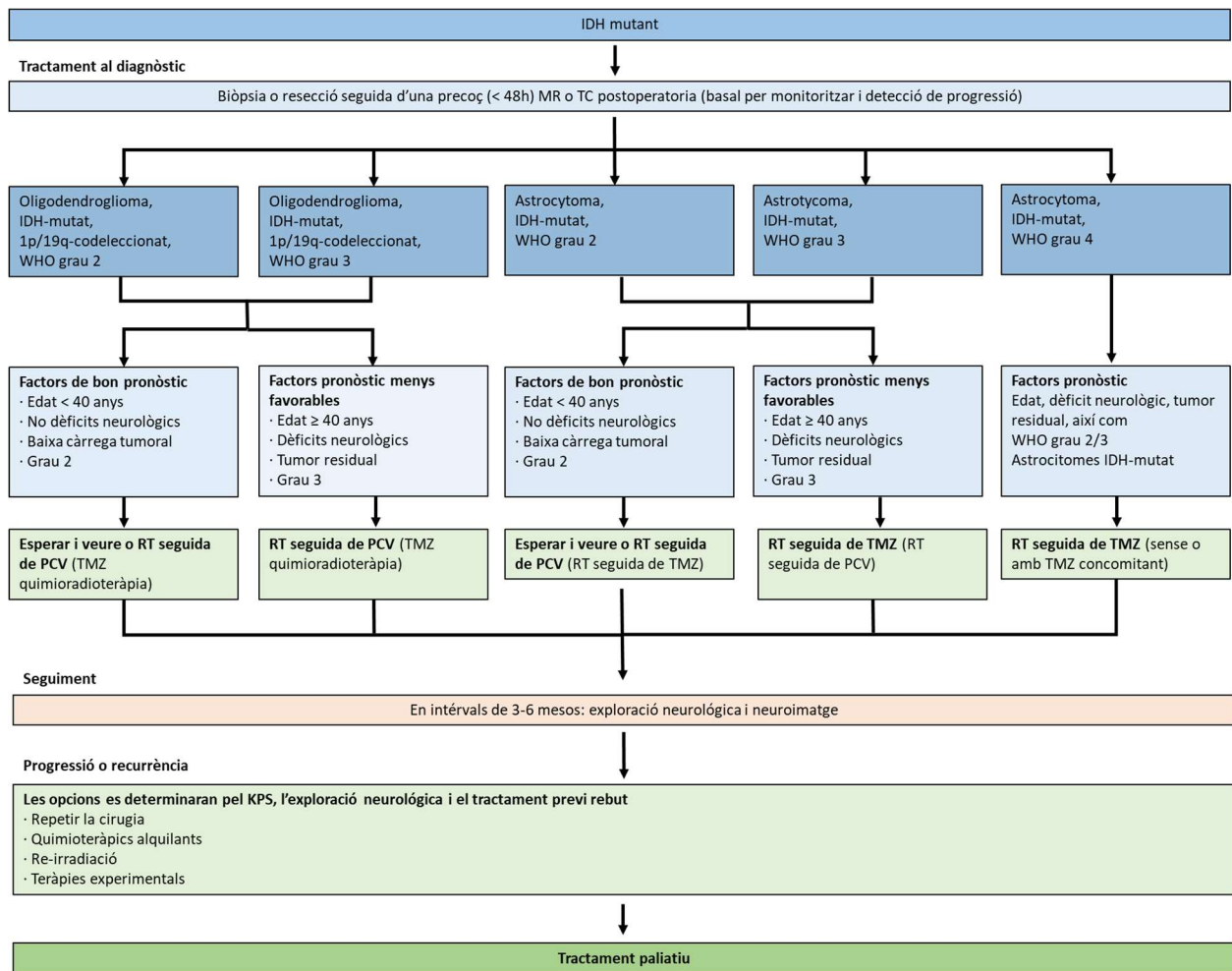


Figura 2 adaptada de Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(3):170-186. KPS, Karnofsky Performance Status; PCV, procarbazona, lomustina i vincristina; TMZ, Temozolamida

Figura 3. Esquema de tractament per a glioblastomes

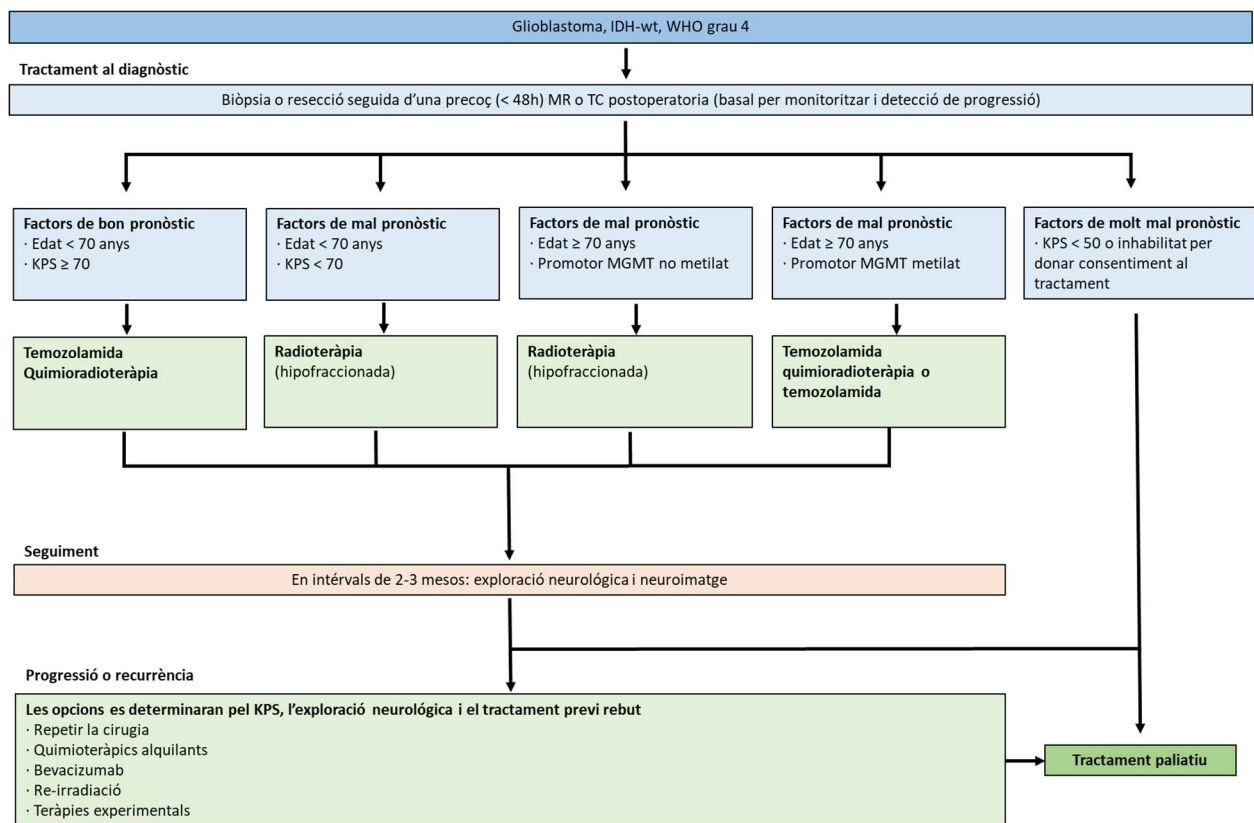


Figura 3 adaptada de Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(3):170-186. KPS, Karnofsky Performance Status.

1.1.4. Cirurgia

La cirurgia es considera com la millor opció terapèutica inicial, tenint com objectiu la màxima resecció de teixit tumoral sense comprometre la funció neurològica del pacient. La neuroimatge preoperatoria serveix per planificar i dur a terme una resecció quirúrgica efectiva. Actualment els cirurgians disposen de diferents eines per aconseguir aquest equilibri, com ara sistemes de navegació quirúrgica amb dades de RM funcional o estudi tractogràfic mitjançant *Diffusion Tensor Imaging* (DTI)¹, RM intraoperatoria, ecografia, monitoratge funcional i visualització del teixit tumoral basada en fluorescència amb àcid 5-aminolevulinic (15, 16). L'ús de potencials evocats, electromiografia o mapeig cerebral durant la cirurgia per tal de monitoritzar i preservar el llenguatge i les funcions cognitives facilita les reseccions en àrees eloqüents. Aquestes

1 Diffusion Tensor Imaging (DTI): es tracta d'una tècnica d'imatge per ressonància magnètica que s'utilitza per estudiar la connectivitat estructural del cervell i la integritat dels tractes de substància blanca. La DTI mesura la difusió de les molècules d'aigua en els teixits cerebrals, cosa que permet obtenir informació sobre la microestructura de les fibres axonals al cervell.

tècniques permeten reduir la quantitat de tumor residual postoperatori, aconseguint millor pronòstic per aquests pacients, minimitzant alhora el risc de nous dèficits neurològics. Els dèficits postoperatoris derivats de complicacions quirúrgiques són un factor pronòstic negatiu que pot interferir en futurs tractaments (17).

Tenint en compte la gran dificultat per dur a terme assaigs clínics aleatoritzats que avaluïn l'extensió de la resecció i el volum tumoral residual com a factors pronòstics, actualment s'accepta, basant-se principalment en estudis retrospectius, que la resecció màxima segura del tumor s'hauria de realitzar sempre que sigui possible (16, 18-23).

1.1.5. Radioteràpia

L'objectiu de la RT cranial és millorar el control local del tumor intentant evitar la neurotoxicitat. El moment, la dosi i l'esquema de RT es determina segons el tipus i grau del glioma, factors pronòstic i el volum tumoral residual post-quirúrgic. De forma genèrica, la RT es sol iniciar dins les 3-5 setmanes després de la cirurgia i es reparteix un total de 50-60 Gray (Gy) segons el grau, en fraccions de 1,8-2 Gy per dia (24).

En el cas dels gliomes grau 2, els estudis clínics han demostrat que dosis baixes de RT són suficients per controlar la malaltia, evitant així la toxicitat associada a dosis més altes (25-28). Per tant, es recomana una dosi de 50,4 Gy en 28 fraccions, com es va utilitzar en l'assaig EORTC 22033 (29). A més, com que la dosi de 54 Gy en 30 fraccions també es va utilitzar en diversos assaigs, incloent-hi l'RTOG 9802 (30), la guia *European Society for Radiotherapy and Oncology* or *ESTRO-EANO* acorden que aquest nivell de dosi també és acceptable (31). En els gliomes d'alt grau, el límit de 60 Gy s'ha establert com la dosi estàndard, ja que no hi ha evidència clínica que dosis més altes millorin els resultats clínics i si la toxicitat (32).

En els pacients d'edat avançada (> 65-70 anys) i amb fragilitat ($KPS \leq 70$; veure taula 1), les guies actuals recomanen la RT hipofraccionada (40 Gy en 15 fraccions, 34 Gy en 10 fraccions, o 25 Gy en 5 fraccions) per escurçar el període de tractament dels gliomes d'alt grau, específicament del glioblastoma (33-35).

1.1.5.1. Mecanisme d'acció

La RT és l'aplicació de radiació ionitzant (tipus de radiació generada per l'alliberació d'electrons dels àtoms) per tractar les cèl·lules canceroses. La radiació ionitzant produeix el seu efecte citotòxic principalment a través de la ionització i excitació de molècules dins de les cèl·lules, desencadenant una cascada de processos que condueixen al dany cel·lular. Aquest mecanisme s'inicia quan l'energia de la radiació interacciona amb els àtoms i molècules, especialment amb l'aigua, que constitueix la major part del contingut cel·lular. Aquesta interacció provoca la formació de radicals lliures altament reactius, com el radical hidroxil (OH) i el superòxid (O₂⁻). Els radicals lliures generats poden causar trencaments en la doble cadena de l'ADN, que són especialment letals per a la cèl·lula, ja que interfereixen amb els processos de replicació i transcripció. A més del dany directe, els radicals lliures poden oxidar bases de l'ADN o generar addició de molècules químiques als nucleòtids, induint mutacions i desestabilització genòmica. Aquesta combinació de danys pot superar els mecanismes de reparació de l'ADN de la cèl·lula, portant-la a una parada irreversible del cicle cel·lular o a la mort cel·lular. Les cèl·lules seran més vulnerables al dany per radiació durant les fases de proliferació, especialment les fases G2 i M (és el procés, en el cicle cel·lular, pel qual els cromosomes del nucli de la cèl·lula es separen en dos conjunts idèntics de cromosomes, cadascun en el seu propi nucli) del cicle cel·lular, perquè aquestes fases impliquen una major activitat en la divisió cel·lular i una menor capacitat de reparació. Una dosi de radiació que elimina una cèl·lula en G2/M normalment no afectarà una cèl·lula en fase G1 (és la primera de les quatre fases del cicle cel·lular en què la cèl·lula creix i es prepara per a la replicació de l'ADN durant la fase S) o S (fase de síntesi, sent la part del cicle en la qual es replica l'ADN, ocorrent entre la fase G1 i la fase G2), o en estat quiescent, ja que aquestes tenen major temps per reparar el dany cel·lular.

Un altre efecte destacat és el dany oxidatiu en les membranes cel·lulars, on la peroxidació dels lípids pot desestabilitzar les bicapes lipídiques, alterant la integritat estructural i funcional de la cèl·lula. A més, les proteïnes també són objecte de dany per part dels radicals lliures, amb modificacions en els seus grups funcionals o trencaments en les seves cadenes polipeptídiques. Aquest dany pot inactivar enzims essencials o alterar la funció dels receptors de membrana, contribuint a la incapacitat de les cèl·lules tumorals per mantenir les seves funcions homeostàtiques.

L'efectivitat de la radiació ionitzant en el dany cel·lular depèn en gran mesura de la presència d'oxigen al microambient tumoral. L'oxigen actua com a potenciador dels efectes citotòxics de la radiació ionitzant mitjançant un fenomen conegut com l'efecte oxigen. En les regions hipòxiques del tumor hi ha una concentració d'oxigen insuficient per estabilitzar els radicals lliures generats per la radiació el que provocarà que les cèl·lules tumorals esdevinguin entre dues a quatre vegades més resistents al dany per radiació. Això significa que una mala perfusió sanguínia del tumor redueix l'efectivitat de la RT.

El fraccionament de la dosi total de RT administrada permet que les cèl·lules normals tinguin temps de recuperar-se, mentre que les cèl·lules tumorals, en general, són menys eficients en la reparació entre fraccions. També permet que les cèl·lules tumorals que es trobaven en una fase relativament resistent a la radiació durant un tractament es moguin a una fase més sensible abans del següent fraccionament. Així mateix, les cèl·lules tumorals que estaven en hipòxia, ja sigui crònicament o agudament (i per tan més resistents a la radiació), poden re-oxigenar-se entre fraccions, millorant l'eficàcia en la destrucció de les cèl·lules tumorals (36).

Tant les cèl·lules tumorals com les sanes utilitzen els mateixos mecanismes bàsics per a la divisió cel·lular, per la qual cosa no és sorprenent que la RT danyi tant les cèl·lules tumorals com les normals que es divideixen ràpidament dins dels teixits.

És important tenir en compte que la majoria de les cèl·lules neuronals són diferenciades post-mitòtiques; no obstant això, algunes cèl·lules, com les gials i les cèl·lules progenitores del SNC, conserven una capacitat limitada de divisió cel·lular, presentant taxes de renovació cel·lular més elevades que les neurones completament diferenciades. Aquesta característica les fa més susceptibles a patir danys per la radiació.

1.1.5.2. Efectes de la radioteràpia sobre el sistema nerviós central

Neurogènesi

Es considera que les cèl·lules progenitores del SNC són essencials per a la funció normal de la memòria i tenen un paper important en el manteniment de la integritat de la substància blanca (SB) (37). La zona subgranular del gir dentat de l'hipocamp és una de les principals localitzacions

on es duu a terme la neurogènesi²; les noves neurones migren a la capa de cèl·lules granulars per integrar-se en la xarxa neuronal i realitzar funcions com l'aprenentatge i la memòria. Models animals demostren que la RT cranial comporta, de manera dosi-dependent, un augment de l'apoptosi neuronal, una disminució de la proliferació cel·lular de cèl·lules progenitores neurals i un descens de la diferenciació neuronal a l'hipocamp. Una altra regió clau de localització de cèl·lules progenitores, potencialment afectada per la RT, és la zona subventricular (ventricles laterals). Els estudis indiquen que la capacitat de recuperació a llarg termini de les cèl·lules mare neuronals a la zona subventricular és millor que la del gir dentat de l'hipocamp (38).

És interessant l'observació d'alguns estudis que demostren que, quan les cèl·lules progenitores eren irradiades in vitro, lluny del seu microentorn hipocampal, conservaven la capacitat de diferenciar-se en neurones. En canvi, quan es trasplantaven cèl·lules progenitores no irradiades en un hipocamp irradiat, perdien aquesta capacitat (39, 40).

En tot cas, no es pot explicar la neurotoxicitat de la RT únicament per l'alteració de la neurogènesi, sent encara un tema complex i controvertit en l'espècie humana (41).

Apoptosi cel·lular i piroptosi

L'estrés oxidatiu és un dels principals mecanismes del dany cel·lular induït per la RT. El dany de l'ADN indueix l'apoptosi neuronal mitjançant l'activació de p53 i de les caspases (42, 43). També s'ha observat que la irradiació ionitzant provoca l'apoptosi de neurones hipocampals a través de l'excitotoxicitat mediada per la via *N-methyl-D-aspartic acid receptor* (NMADR)/*nuclear factor of activated T-cells isoform c4* o NFATc4/Bax (44) i a l'activació de les vies extracel·lular *signal-regulated kinase* o ERK1/2 i *phosphoinositide 3-kinase* o PI3K/Akt (45).

La piroptosi és una altra forma de mort cel·lular programada executada per la proteïna Gasdermina (mediada per l'activació de l'inflamosoma i la caspasa-1) el que provoca la ruptura de la membrana cel·lular alliberant components intracel·lulars al medi extracel·lular com són la interleucina (IL)-1 β o la IL-18, provocant inflamació del teixit circumdant. Encara que els

² Neurogènesi: procés mitjançant el qual a partir de les cèl·lules mare/progenitores es generen noves neurones

mecanismes exactes de la piroptosi induïda per la RT als teixits cerebrals s'ha d'estudiar amb més detall, diversos estudis preclínic suggereixen aquest altra mecanisme de toxicitat al SNC (46-48).

Alteracions en l'arquitectura neuronal i funció sinàptica

Diversos estudis reporten que l'hipocamp irradiat té menor densitat d'espines dendrítiques i una menor complexitat de l'arbre dendrític, sent a més dosi-dependent (49-52). Les variacions en l'expressió del *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) i l'activació de les vies de transducció de senyals posteriors es consideren els mecanismes potencials que fonamenten l'alterada densitat de les espines dendrítiques després de la irradiació (53). Aquestes modificacions estructurals, juntament amb l'afectació d'altres mecanismes (com modificacions en la composició dels receptors de glutamat i àcid gamma-aminobutíric) implicats en la inducció i el manteniment de la potenciació a llarg termini³ (54-56), produiran canvis en la força de les sinapsis excitadores del SNC i la plasticitat neuronal, i, per tant, en la connectivitat neuronal.

Oligodendròcits i astròcits

Existeix certa controvèrsia en com afecta la RT als oligodendròcits i del dany a la SB a llarg termini. Alguns estudis en models animals han suggerit una disminució dels oligodendròcits i la desmielinització secundària que això comportaria (57), mentre que altres no han trobat alteracions significatives (58). En tot cas, aquestes diferències poden deure's a variacions en els esquemes de RT, l'edat dels subjectes o les tècniques d'anàlisi histològic/morfològic utilitzades.

La resposta dels astròcits a la RT s'ha vist diversa i variable segons la regió cerebral. Els estudis conflueixen en que la presència d'astròcits activats en resposta al dany per radiació alteraria els contactes amb altres tipus cel·lulars, la secreció de citocines i canvis en la matriu extracel·lular, relacionant-se amb la fibrosi patològica induïda per la radiació. També, els astròcits activats alliberen *vascular endothelial growth factor* (VEGF), augmentant la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica (BHE), propiciant l'augment de l'edema cerebral (59).

³ Potenciació a llarg termini: augment persistent de la força sinàptica com a resultat d'un breu període d'activitat neuronal coordinada. Es considera un dels mecanismes cel·lulars fonamentals que sustenten l'aprenentatge i la memòria.

Vascularització cerebral

S'han observat reduccions dependents de la dosi de RT en el nombre de cèl·lules endotelials, densitat i longitud vascular en rates després de rebre RT, així com alteracions en l'expressió de diversos factors relacionats amb la vasculogènesi i angiogènesi (com VEGF, angiopoietina-1, receptor tirosina-quinasa específic endotelial i angiopoietina-2) (60, 61). L'apoptosi de les cèl·lules endotelials provoca un augment de la permeabilitat de la BHE, edema vasogènic, inflamació perivascular, agregació plaquetària, formació de trombes de fibrina, proliferació de múscul llis i infiltració de fibroblasts. Aquests canvis es tradueixen en isquèmia, microhemorràgies, edema i mort cel·lular, fenòmens que formen part de la radionecrosi i promouen la leucoencefalopatia (62, 63). A més, la radiació accelera el procés d'aterosclerosi mitjançant l'engruiximent de la membrana basal i l'augment del col·lagen. Paral·lelament, la isquèmia genera un augment del glutamat extracel·lular, el qual pot desencadenar mecanismes de neurotoxicitat excitadora a través de l'activació persistent dels NMDAR (64).

Resposta inflamatòria

Existeix alguna evidència referent a la inflamació crònica secundària a la RT cranial en models de ratolins, incloent l'elevació de les citocines inflamatòries com el factor de necrosis tumoral alfa i la IL-6 (65, 66), l'augment de la micròglia activada (67), i la persistent activació de la micròglia i dels astròcits (68, 69).

Les cèl·lules de la micròglia són els fagòcits mononuclears més importants dels SNC i estan implicades en la homeòstasi del cervell així com en la resposta immune innata. La micròglia és una font significativa de citocines proinflamatòries, que regulen una àmplia gamma de respostes cel·lulars. Existeixen complexes interaccions entre la micròglia, les neurones, els astròcits i els perícits (cèl·lules que envolten els capil·lars i regulen el flux sanguini, mantenen la integritat vascular i contribueixen a la funció de la BHE) després de la irradiació cerebral. Evidències recents indiquen que la micròglia pot detectar i regular l'activitat neuronal i exercir un efecte neurotòxic (70-72). Les neurones secreten molècules (com la *high mobility group box-1* o HMGB1) en resposta al dany cel·lular per la radiació iniciant l'activació de la micròglia. De forma simultània el propi dany de l'ADN dins de la micròglia contribueix també a la seva activació. La micròglia activada allibera molècules proinflamatòries que impedeixen la diferenciació de cèl·lules mare

neurals, afectant negativament a la neurogènesi i al desenvolupament dels astròcits. En presència d'aquesta micròglia activada, mediadors inflamatoris com el *Tumor Necrosis Factor*-alfa o TNF-alfa, la IL-1 i la prostaglandina E2 poden activar als astròcits. Els astròcits activats produiran grans quantitats de VEGF i aquest fet associat a la migració i redistribució dels perícits induïda pels agents inflamatoris secretats per la pròpia micròglia activada, incrementarà la permeabilitat de la BHE i conseqüentment les cèl·lules immunitàries podran migrar més fàcilment al cervell exacerbant la neuroinflamació i l'edema cerebral (73).

A més, s'ha demostrat que l'amplificació de la resposta neuroinflamatòria induïda per la micròglia es manté observable fins a un any després de la RT (72).

La figura 4 representa de forma esquemàtica els principals mecanismes associats amb la neurotoxicitat induïda per la RT.

Figura 4. Principals mecanismes fisiopatològics descrits en la neurotoxicitat induïda per la radioteràpia cerebral

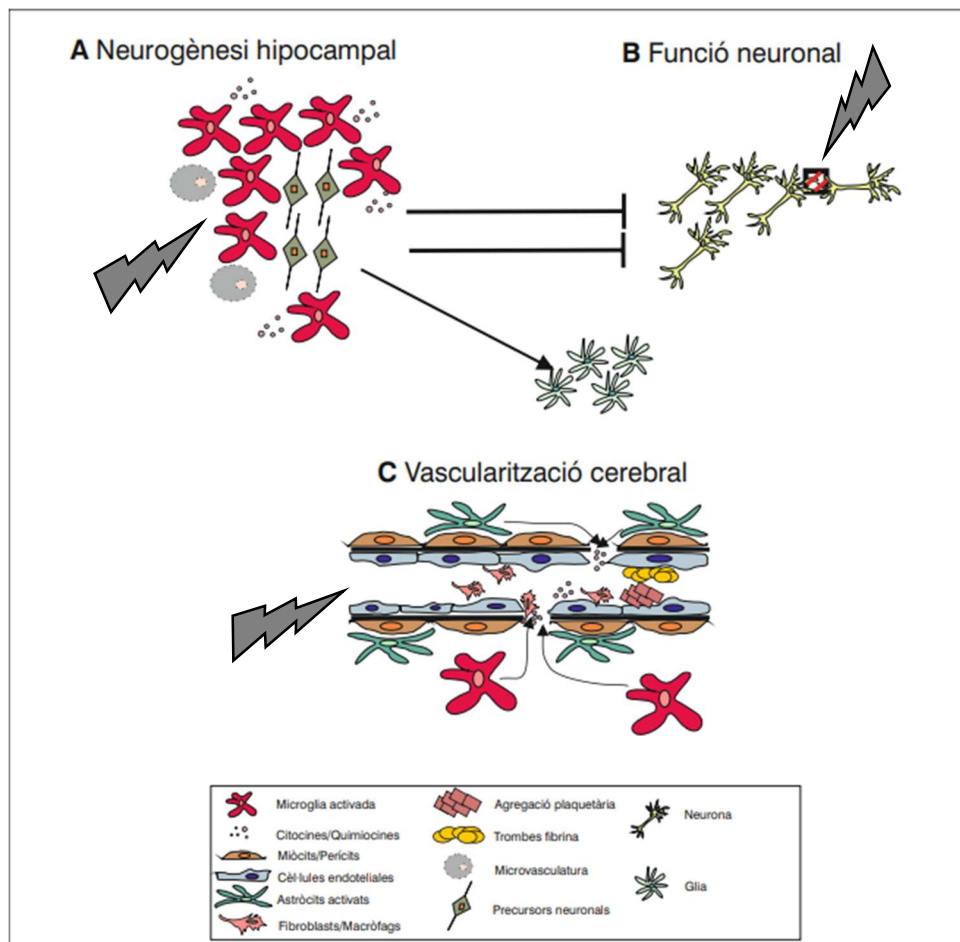


Figura pròpia. Cayuela N, Simó M. Radiation-induced cognitive toxicity in adults. *Revista de neurologia*. 2019;68(4):160-168.

En tot cas, s'ha de tenir en compte que les troballes en relació als mecanismes fisiopatològics per explicar la neurotoxicitat produïda per la RT, estan basats en models experimentals (la majoria en rosegadors), presentant dificultats de comparació entre ells a causa de la variabilitat en les dosis i règims de RT utilitzats. A més, la translació a humans és complicada per la distància entre espècies. D'altra banda, els efectes cerebrals observats en animals són majoritàriament aguts o subaguts, i no disposem de dades sobre els efectes a llarg termini.

1.1.6. Quimioteràpia

La QT citotòxica forma part del tractament estàndard per a la majoria dels pacients amb glioma.

Actualment, la combinació dels quimioteràpics Procarbazona, Lomustina i Vincristina (conegut com esquema PCV) és la que s'utilitza després de la RT en alguns oligodendrogliomes i astrocitomes IDH-mt grau 2 amb criteris de mal pronòstic en els que es considera necessari un tractament addicional després de la cirurgia i en tots els oligodendrogliomes grau 3 (veure figura 2) (30, 74-77).

En el cas d'oligodendrogliomes i astrocitomes grau 2 (sense la caracterització molecular requerida actualment) que presentaven criteris de mal pronòstic (veure Figura 1) es va veure després d'una mediana de seguiment de 11,9 anys, que aquells que rebien RT seguida de PCV tenien una supervivència de quasi el doble respecte els que només rebien RT (13,3 vs. 7,8 anys) (30). En els oligodendrogliomes grau 3, dos grans assaigs clínics aleatoritzats [*Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 9402 i *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) 26951] van demostrar que l'addició de PCV a la RT en el tractament de primera línia, duplicava la supervivència global d'aquests pacients (14,7 vs. 7,3 anys en el grup de RT; RTOG 9402) (76, 77).

L'esquema de QT canvia en el cas d'astrocitomes IDH-mt grau 3 i glioblastomes, essent la Temozolamida (TMZ), associada a la RT, la que ha demostrat un augment de la supervivència en comparació a la RT sola (78-80). En els astrocitomes IDH-mt grau 3, va ser l'assaig de la EORTC 26053 (CATNON), qui va establir l'estàndard de tractament per aquest grup de pacients, consistent en RT seguida de 12 cicles de TMZ de manteniment (81). En el cas de glioblastomes < 70 anys, amb una mediana de seguiment de 28 mesos, es va veure que la mediana de supervivència era de 14,6 mesos en aquells pacients que havien rebut RT + TMZ i de 12,1 mesos

quan rebien RT sola. A més, la taxa de supervivència a dos anys va ser del 26,5% amb RT + TMZ i del 10,4% amb RT sola (78). Posteriorment, també es va demostrar en pacients ≥ 65 anys una major supervivència quan s'administra RT hipofraccionada + TMZ (conegut com esquema Perry) en comparació amb RT sola (9,3 mesos vs. 7,6 mesos), així com un major temps lliure de progressió de la malaltia (5,3 mesos vs. 3,9 mesos) (35).

1.1.6.1. Mecanismes d'acció i toxicitat

La Procarbazina és un agent alquilant que indueix la metilació de l'ADN, provocant la formació d'adductes que interfereixen amb la replicació i transcripció de l'ADN, així com amb la síntesi de proteïnes. La Lomustina, un nitrosoureic, produeix enllaços creuats entre les cadenes d'ADN, dificultant la separació de les cadenes i la replicació de l'ADN, el que condueix a induir la mort cel·lular. La Vincristina, un alcaloide de la vinca, inhibeix la polimerització de la tubulina als microtúbuls, essencials per a la conformació del citoesquelet i el fus cel·lular, facilitant la mort de les cèl·lules tumorals. Aquesta combinació de mecanismes d'acció complementaris permet una major eficàcia terapèutica, ja que ataca múltiples vies moleculars en les cèl·lules tumorals, contribuint així a la reducció del creixement tumoral i millorant la supervivència dels pacients amb gliomes.

Tanmateix, el règim PCV pot causar toxicitats significatives, destacant la mielosupressió. Un terç de pacients experimenten toxicitat hematològica grau 3 o 4 i fins a un terç dels pacients requereixen d'un retard en el tractament degut a les toxicitats relacionades amb aquesta combinació de citostàtics (30, 82-85). La neuropatia sensorial associada a la Vincristina afecta entre el 35% i el 45% dels pacients i pot tenir un impacte en la qualitat de vida, amb una recuperació completa observada en només el 25% dels casos (86).

La TMZ és una molècula alquilant que actua metilant les guanines de l'ADN en la posició O6, el que provoca danys a les cèl·lules induint l'apoptosi cel·lular si la reparació falla (87). Com a molècula lipofílica petita, la TMZ pot travessar la BHE i, per tant, és un dels pocs quimioteràpics amb activitat en el SNC. Encara que, estudis farmacocinètics demostren que només el 20% dels nivells del fàrmac de la circulació sistèmica es detecten al SNC (88). Això, sumat a una baixa unió a proteïnes (10-20%) i una vida mitja curta (74-110 minuts), fa que es requereixin dosis sistèmiques altes per aconseguir nivells terapèutics.

Les cèl·lules tumorals poden desenvolupar mecanismes de resistència a la TMZ, com ara l'expressió de MGMT, una proteïna que repara la metilació de l'ADN i redueix l'eficàcia de la TMZ. Degut a això, els nivells d'expressió de la MGMT estan directament relacionat amb la resistència a la TMZ (80, 89). En conseqüència, l'estat de la metilació del promotor de MGMT per si mateix pot predir la resposta del pacient al tractament amb TMZ (90-93).

La mielosupressió és el principal efecte secundari associat a l'ús de la TMZ que sovint condueix a la interrupció del tractament, especialment en les fases més tardanes. Aquesta es pot manifestar com trombocitopènia o una neutropènia, però també com una limfopènia marcada provocant en alguns pacients un augment del risc d'infeccions oportunistes (94). En tot cas, la mielosupressió és un efecte no acumulatiu i reversible, amb una recuperació de la medul·la òssia que normalment es produeix dins dels primers 28 dies. La mielosupressió greu o perllongada, que pot resultar en retards o discontinuació del tractament, és un efecte advers relativament poc comú de la TMZ (95).

1.2. Cognició en gliomes

Els pacients amb tumors cerebrals sovint es veuen afectats de DC amb afectació del llenguatge, la memòria, les funcions executives, l'atenció i la funcionalitat social/emocional (96-99), tenint un gran impacte en la seva qualitat de vida (100, 101). La prevalença de DC en gliomes grau 1-3 s'ha estimat del 27-83% (98, 102). Aquesta àmplia variabilitat es pot atribuir a la diversitat de metodologies emprades en els estudis, que inclouen diferents avaluacions cognitives i definicions variables de DC.

S'ha de tenir en compte a més, que degut a les millores en els tractaments multimodals existents, les taxes de supervivència dels pacients ha augmentat en les últimes dècades. Els nous esquemes de tractament oncològic han demostrat ser eficients en perllongar la supervivència global. Actualment, els oligodendrogliomes amb deleció del cromosoma 1p/19q de grau 2 i 3 mostren una supervivència global als 10 anys del 80% i del 60%, respectivament (76, 77), mentre que l'astrocitoma anaplàsic IDH-mt sense codeleció 1p/19q (WHO 2016) presenta una supervivència global als 5 anys del 82% (103). A més, en els propers anys, és probable que les noves teràpies dirigides puguin portar a un augment de la supervivència i remissions a llarg termini en diferents subtipus histomoleculars de gliomes.

Conseqüentment, preservar el funcionament cognitiu i la qualitat de vida a llarg termini en els pacients amb gliomes es de vital importància. Per aquest motiu, actualment, la cognició es considera com a un criteri de valoració secundari en la majoria d'assaigs clínics en Neuro-Oncologia.

1.2.1. Factors relacionats amb el pacient i tractaments no oncològics

En relació a les variables clíniques, hi ha controvèrsia sobre si l'edat en el moment del diagnòstic condiona el DC en pacients amb gliomes (104-109). Conclusions encara menys consistents es poden extreure de la possible influència d'altres variables com pot ser el gènere o l'estat funcional i cognitiu previ al diagnòstic ja que els estudis disponibles compten amb mostres petites, utilitzen bateries neuropsicològiques incompletes o barregen diferents tipus de tumors cerebrals (110-114). La combinació de l'edat cronològica amb fenotips relacionats amb l'edat, com la fragilitat o la reserva cognitiva, podria ser una millor eina per predir la funció cognitiva en supervivents de càncer (115, 116).

Per altra banda, encara que la informació s'extrau d'estudis no randomitzats, l'ús i, principalment, la dosi dels fàrmacs antiepilèptics que reben els pacients s'associa amb un major DC (117-119). Pel que fa a l'ús de corticosteroides, l'estudi més sòlid fins ara és un assaig clínic aleatoritzat que va analitzar dades de 321 pacients amb glioblastoma recurrent. Aquest estudi va trobar una correlació entre l'ús de corticoesteroides (sense especificar dosi) i un pitjor rendiment en diversos dominis cognitius, com ara la memòria, el llenguatge, la velocitat de processament i la funció executiva, en comparació amb els pacients que no en prenen. En particular, es va observar una associació negativa entre l'ús de corticoesteroides i els resultats en memòria (corregit per edat, sexe, estat neurològic, lateralització del tumor, localització del tumor, edema i el volum tumoral) (120). En gliomes de baix grau no existeixen estudis consistents al respecte.

En relació a la genètica, un estudi va observar que polimorfismes en els gens COMT (Val158Met, rs4680), BDNF (Val66Met, rs6265) i DRD2 (G>T, rs1076560) s'associen amb la cognició en pacients amb gliomes de grau 2-4 (121, 122). Un altre estudi que va avaluar 233 gliomes, principalment glioblastomes, mitjançant proves estandarditzades de funció neurocognitiva abans de la cirurgia, va trobar que els polimorfismes en les vies d'inflamació, reparació de l'ADN i metabolisme també estaven associats amb els resultats del diferents dominis avaluats

(memòria, velocitat de processament i funció executiva) (123). Per altra banda, el paper de l'al·lel e4 de l'apolipoproteïna E (APOE) en gliomes, variant genètica més comuna associada amb la malaltia d'Alzheimer (124), és controvertit. Mentre que en un primer petit estudi realitzat en gliomes, els autors no van detectar puntuacions significativament més baixes en la memòria verbal en els portadors de l'al·lel APOE-4, en un estudi posterior, els mateixos autors van observar un descens significatiu al llarg del temps en l'atenció i la memòria de treball en portadors d'aquest al·lel (125, 126). Més recentment, un gran estudi prospectiu longitudinal realitzat en gliomes i meningiomes no va trobar un efecte negatiu de l'al·lel APOE-4 abans del tractament ni al llarg del temps (fins a 12 mesos després de la cirurgia) (127).

És interessant fer referència a estudis molt recents de Boelders et al. (104, 128), que mostren que el DC individual abans de la cirurgia en gliomes grau 2-4 no es pot predir de manera fiable només a partir de variables clíniques disponibles com l'edat, la localització del tumor, o el volum tumoral. Aquestes troballes subratllen la limitada capacitat predictiva d'aquests factors clínics i remarquen la necessitat d'incorporar mètodes d'avaluació cognitiva més complets i models més avançats d'anàlisi de neuroimatge, incorporant a més dades multimodals, per millorar la comprensió i personalització del tractament. Això posa de manifest la importància de futurs estudis multicèntrics que permetin abordar millor les necessitats individuals dels pacients i optimitzar els resultats cognitius i funcionals.

1.2.2. Factors relacionats amb el tumor

En relació al grau tumoral, s'observa que mentre que els gliomes de baix grau sovint es diagnostiquen en pacients amb funcions neurològiques preservades o dèficits lleus, els pacients amb gliomes d'alt grau solen presentar un dèficit neurològic més significatiu. Un estudi recent va mostrar que els pacients amb gliomes d'alt grau presentaven puntuacions significativament més baixes en llenguatge en comparació amb els de baix grau (129). Recentment, un estudi amb una cohort de 179 pacients amb tumors cerebrals, dels quals més del 70% eren gliomes, va revelar que els pacients amb gliomes d'alt grau presentaven pitjors resultats en velocitat de processament, flexibilitat cognitiva i memòria diferida en comparació amb els gliomes de baix grau (130). En la mateixa línia, l'associació entre un pitjor rendiment cognitiu i gliomes IDH-wt, en comparació amb els gliomes IDH-mt, sembla estar ben establerta (131-134). Wefel et al. (135), van ser els primers a identificar una pitjor funció cognitiva abans de la cirurgia en una cohort de

gliomes d'alt grau sense mutació IDH en comparació amb els IDH-mt. Això es pot explicar pel fet que la velocitat de creixement és major en gliomes IDH-wt, la qual cosa està relacionada amb una menor compensació funcional i un major DC (100, 134, 136).

Curiosament, altres estudis suggereixen que els pacients amb gliomes d'alt grau tendeixen a millorar més la seva funció cognitiva després de la cirurgia que els pacients amb gliomes de baix grau (137). Aquest fet podria estar relacionat amb una major velocitat de creixement dels gliomes d'alt grau, que fa que, prequirúrgicament, tinguin menys temps per a la reorganització del cervell, cosa que faria que la cirurgia afavorís més la seva recuperació cognitiva.

Pel que fa a la genètica molecular dels gliomes, recentment, van Kessel et al. (98), van dur a terme un anàlisi molecular extens en una cohort de gliomes de baix i alt grau per avaluar els marcadors relacionats amb la funció cognitiva més enllà de la mutació IDH. Van trobar correlacions amb diferents dominis cognitius com la velocitat psicomotriu (nivells de CD3 i IDH), la memòria (IDH-1, ATRX, NLGN3, BDNF, CK2Beta, EAAT1, GAT-3, SRF) i la funció executiva (IDH-1, P-STAT5b, NLGN3, CK2Beta). Aquests resultats recolzen el fet que la biologia del glioma és un factor independent correlacionat amb la funció cognitiva.

1.2.3. Factors relacionats amb la cirurgia

La planificació quirúrgica en gliomes és crucial per millorar la qualitat de vida d'aquests pacients. L'objectiu és la màxima resecció tumoral mantenint la integritat funcional i cognitiva per millorar la supervivència (138, 139).

Tanmateix, existeixen pocs estudis que analitzin la neurocognició mitjançant bateries neuropsicològiques extenses després de la cirurgia per veure l'impacte real d'aquesta a curt i a llarg termini. Un metanàlisi que va incloure a més de 300 gliomes, va concloure que la cirurgia tenia un impacte positiu en diversos àmbits cognitius, com ara l'atenció, el llenguatge, l'aprenentatge i la memòria immediata després de la cirurgia, amb una millora posterior durant el seguiment (3-6 mesos post-cirurgia). En canvi, el mateix metanàlisi va descriure un deteriorament de les funcions executives després de la cirurgia, fins i tot a sis mesos després de la intervenció (140). De forma similar, en una cohort francesa de 270 pacients amb gliomes de baix grau, els autors troben un deteriorament de les funcions executives després de la resecció (141). Un altre estudi longitudinal avaluava la funció cognitiva abans i després de la cirurgia i

descriu una millora de la memòria, especialment quan la resecció del tumor era a l'hemisferi no dominant (142). Així doncs, encara que són pocs els estudis, sembla que hi ha certs dominis cognitius, com les funcions executives, que són més habituals que s'afectin després de la cirurgia.

Actualment, mitjançant l'ús de tècniques de mapeig cerebral intraquirúrgic, la cirurgia amb el pacient despert permet monitoritzar les funcions motores, sensorials i/o del llenguatge, demostrant ser un procediment segur i ben tolerat (143). El llenguatge és el domini cognitiu més àmpliament avaluat durant aquest tipus de cirurgia, i el seu mapeig continua perfeccionant-se (144). Tanmateix, com hem descrit més amunt, altres dominis cognitius també poden veure's afectats després de la intervenció quirúrgica. Així per exemple, diversos estudis en gliomes posen èmfasi en l'avaluació de les funcions executives, especialment en casos on existeix risc de danyar les regions de substància gris (SG) cortical fronto-temporo-parietal connectades per la SB perisilviana (141, 145-148). Per aquest motiu, és essencial desenvolupar proves cognitives i protocols neuroquirúrgics nous o revisats que permetin dur a terme un monitoratge cognitiu més exhaustiu, amb l'objectiu final de millorar la qualitat de vida dels pacients després d'una craniotomia amb el pacient despert (149-151).

1.2.4. Factors relacionats amb la quimioteràpia i la radioteràpia

1.2.4.1. Quimioteràpia

En els últims anys ha augmentat l'interès pel potencial impacte de la QT en la cognició. En conseqüència, el terme *chemobrain* s'ha introduït recentment per referir-se a les alteracions en el funcionament cognitiu que reflecteixen l'efecte tòxic de la QT sistèmica en el SNC (152). El *chemobrain* es manifesta clínicament en forma de deteriorament de l'atenció, les funcions executives i la memòria, cosa que comporta una disminució de la qualitat de vida dels pacients amb càncer (153).

Estudis en animals demostren que la QT pot produir mort neuronal i disminuir la divisió cel·lular de les cèl·lules progenitores i els oligodendròcits en estructures cerebrals crucials per la cognició, inclòs a dosis que no serien efectives per a induir la mort de cèl·lules tumorals (154). S'han proposat molts mecanismes per explicar el *chemobrain* incloent: (1) l'estrès oxidatiu, afectant a la viabilitat cel·lular; (2) la pèrdua de l'arborització dendrítica; (3) l'activació de vies d'apoptosi i autofàgia; (4) la desregulació en l'alliberació de neurotransmissors; (5) l'activació de la micròglia,

promocionant l'alliberació de factors d'inflamació; (6) l'inhibició de la neurogènesi a l'hipocamp; (7) la reducció de l'activitat de l'eix hipotalamohipofisari-adrenal; i (8) l'alteració de la vascularització (152, 155-157).

La majoria de quimioteràpics habituals no poden travessar la BHE en grans quantitats. Tanmateix, petites concentracions de certs quimioteràpics (com els derivats del platí, els taxans, i el 5-FU) sí que travessen la BHE i poden tenir efectes tòxics en els teixits cerebrals (158, 159). A més, la RT cranial pot comprometre la integritat de la BHE de manera dosi-dependent, la qual cosa podria augmentar l'exposició del cervell a la QT sistèmica. A diferència dels pacients amb càncer sistèmic (fora del SNC, sobretot s'han estudiat en pacients amb càncer de mama) (160), se sap poc sobre l'efecte tòxic de la QT en la cognició dels pacients amb gliomes.

En el cas de l'esquema PCV, no queda clar quina és la seva implicació en el DC dels gliomes amb llarga supervivència. L'assaig RTOG 9802 va avaluar prospectivament 251 pacients amb gliomes de baix grau i no va trobar diferències significatives entre aquells pacients tractats amb RT-PCV i aquells tractats només amb RT després d'un seguiment de 5 anys (161). Resultats similars van obtenir quan es va avaluar la cognició en una cohort d'oligodendrogliomes anaplàsics (WHO 2007) en l'assaig RTOG 9402 (162). Tanmateix, en ambdós estudis, la cognició es va avaluar únicament mitjançant el test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). El MMSE és ben conegut que manca de sensibilitat per detectar canvis lleus en el DC i canvis deguts a lesions focals. Aquesta és una limitació important, ja que els problemes neurocognitius relacionats amb tumors cerebrals poden ser subtils o estar restringits a només certs dominis cognitius (118, 163). Actualment hi ha 2 assaigs en curs en que l'objectiu principal és el resultat cognitiu i utilitzen bateries neuropsicològiques completes. L'assaig POLCA (NCT02444000) es centra en una població d'oligodendrogliomes WHO 2007 grau 2 amb codelecció 1p/19q tractats amb RT-PCV o només amb PCV. I d'altra banda, l'assaig NOA-18 ImproveCode1 (NCT05331521) es basa en un subgrup d'oligodendrogliomes de grau 2-3 també codeleccionats 1p/19q i 2 braços de tractament (braç1: RT+PCV; braç 2: Lomustina i TMZ).

En relació a la TMZ, estudis en ratolins mostren que la combinació de RT amb TMZ provoca l'activació de la micròglia amb la conseqüent neuroinflamació donant lloc a símptomes conductuals similars a l'ansietat i DC (164, 165). En l'assaig clínic en fase III EORTC 22033-26033, es van assignar aleatòriament pacients amb gliomes de baix grau d'alt risc a rebre RT o TMZ,

sense mostrar diferències significatives en les puntuacions del MMSE durant els primers 3 anys (29). Més recentment, un estudi amb 22 adults amb gliomes de baix grau suggereix que la funció cognitiva es manté estable després del tractament amb TMZ després d'un seguiment de 2 anys de tractament. En aquest cas, els pacients van ser avaluats mitjançant una extensa bateria de proves cognitives (166). En aquesta línia, seran interessants i contribuiran a comprendre millor el potencial dany cognitiu de la TMZ, els resultats cognitius de l'assaig de fase II RTOG 0424 (NCT00114140), en el qual els gliomes de baix grau amb factors de mal pronòstic van ser tractats amb RT-TMZ concomitant i TMZ adjuvant i comparats amb una cohort històrica tractada només amb RT.

1.2.4.2. Radioteràpia

A diferència del que passa amb la QT, la toxicitat cognitiva induïda per la RT ha estat àmpliament estudiada.

Els factors de risc descrits fins ara associats a la toxicitat cognitiva induïda per la RT són l'edat (< 7 anys o > 60 anys), una dosi > 2 Gy per fracció, dosi de radiació acumulada total, volum cerebral irradiat, la QT concomitant o adjuvant i presentar factors de risc cardiovascular (167, 168). Encara que, la majoria dels estudis que conclouen això eren retrospectius, amb cohorts petites i basats en una població heterogènia. Els avenços tecnològics en els darrers anys, han permès administrar dosis de radiació més ajustada als tumors cerebrals primaris en adults, reduint així el risc d'efectes adversos en el cervell normal.

Clàssicament, els efectes neurotòxics de la radiació ha estat separada en tres fases: encefalopatia aguda, encefalopatia tardana precoç i tardana crònica. L'encefalopatia aguda es presenta en les primeres setmanes després de la RT, s'acompanya de cefalea, somnolència i empitjorament de la focalitat neurològica. Aquesta condició és causada per l'augment de l'edema per la disrupció de la BHE i millora amb l'ús de corticoides. L'encefalopatia tardana precoç, normalment transitòria i reversible, ocorre entre 1 i 6 mesos després de la RT, i inclou diversos síndromes que es caracteritzen per fatiga i DC, secundari a un procés de desmielinització. Planteja el diagnòstic diferencial amb la progressió tumoral. No hi ha un tractament específic i sol autolimitar-se en menys d'1 any. La neurotoxicitat tardana crònica, incloent-hi la seva manifestació més extrema

que és la demència post-RT, sol aparèixer a partir dels 6 mesos de finalitzar la RT i es tracta d'un DC progressiu i irreversible (169, 170).

Existeix una certa controvèrsia sobre el moment en el temps, després del tractament, en el que apareix el DC observat en pacients amb gliomes amb llarga supervivència. Per una banda, diversos estudis longitudinals, centrats principalment en gliomes de baix grau, no detecten DC durant els primers 5-6 anys després de la RT (105, 162, 171-173). D'altra banda, Lawrie et al.(174), realitza un metanàlisi basat en nou estudis per descriure l'evolució cognitiva posterior a la RT. D'aquests, set estaven centrats en gliomes de baix grau (107, 118, 161, 163, 173, 175-177) i dos en gliomes de grau 3 (162, 178). Els autors conclouen que la RT, podria incrementar el risc de DC més enllà de dos anys després de la seva finalització. No obstant això, remarquen que no es pot estimar la magnitud d'aquest risc a causa de la heterogeneïtat entre les poblacions estudiades, que presenten diferències en els tractaments administrats, les metodologies emprades, les bateries neuropsicològiques utilitzades i els criteris aplicats per definir el DC.

Maneig del deteriorament cognitiu post-RT

Com a mesures de prevenció i tractament contra el dany cerebral induït per la RT, s'han descrit diverses estratègies que inclouen mesures no farmacològiques, modificacions dels abordatges de la RT i opcions farmacològiques. En primer lloc, la rehabilitació cognitiva, encara que no disposa d'un protocol estandarditzat, ha demostrat millorar l'atenció i la memòria verbal en pacients amb gliomes (179). A més, l'estimulació social i l'exercici físic han mostrat ser beneficiosos per la memòria i la neurogènesi hipocampal en models preclínics (180-182).

Pel que fa a les tècniques de RT, en els darrers anys, s'han explorat noves tècniques d'irradiació amb potencialment menor toxicitat cognitiva, com la teràpia de radiació amb feix de protons⁴ (183-185). Actualment hi ha dos assajos en curs que investiguen l'eficàcia de la teràpia de radiació amb protons en un subgrup de gliomes adults amb IDH-mt de grau 2-3 (NCT03180502, NCT05190172). La protecció de l'hipocamp durant la RT és una pràctica clínica àmpliament

⁴ Teràpia de radiació amb feix de protons: és una forma avançada de RT que utilitza protons en lloc de fotons. Els protons permeten una distribució de la dosi més precisa, administrant la màxima dosi directament al tumor mentre minimitzen la irradiació dels teixits circumdants. Aquesta tècnica redueix els efectes secundaris i es considera especialment beneficiosa per a pacients pediàtrics i tumors situats prop d'estructures crítiques.

utilitzada als Estats Units i Europa en metàstasis cerebrals que requereixen RT holocranial, però l'avantatge en termes de neuroprotecció a llarg termini és desconegut (186, 187). En pacients amb glioma, l'aplicabilitat és més complexa, ja que els gliomes poden infiltrar l'hipocamp, per tant, la protecció d'aquesta estructura de la radiació podria conduir a un tractament insuficient en alguns pacients (188). De forma interessant, un estudi prospectiu recent va reclutar trenta pacients amb glioblastoma que van rebre dosis limitades de radiació a l'hipocamp i a la zona subventricular (< 50 Gy). Curiosament, cap pacient va experimentar progressió tumoral en aquesta zona ni tampoc es va veure una disminució de la supervivència global (mediana de seguiment va ser de 36 mesos entre els pacients vius en l'últim seguiment). En canvi, els pacients que van rebre les dosis estàndard en l'hipocamp i en la zona subventricular, van presentar un major deteriorament de la memòria verbal (189). Tot i que sembla que aquest enfoc pot protegir parcialment la neurocognició, sense perjudicar la supervivència global en glioblastoma, es necessiten més assaigs aleatoritzats que incloguin diferents subtipus histo-moleculars de glioma per validar aquests resultats.

Noves tècniques com la FLASH-RT, s'estan explorant per reduir la toxicitat associada a la RT. Aquesta tècnica es basa en una irradiació amb fracció única (taxa de dosi ≥ 40 Gy) administrada en fraccions de segons, mitjançant un accelerador lineal prototip d'electrons de baixa energia (190). Els estudis preclínic han mostrat resultats prometedors en el control del glioma, amb una menor afectació dels teixits normals en comparació amb la RT convencional (191, 192).

Per altra banda, l'ús de TMZ abans de la RT s'estudia com a una altra manera de minimitzar els efectes de la radiació, amb resultats inicials que no mostren diferències en la supervivència lliure de progressió però sí una possible preservació de la funció cognitiva (29, 177). Tot i això, cal tenir en compte que el DC es va determinar en funció dels resultats del MMSE, un test que, com hem comentat anteriorment, és poc sensible i també subjecte a efectes d'aprenentatge i pràctica per part del pacient. D'altra banda, el primer anàlisi es va realitzar als 3 anys de finalitzar el tractament, de manera que no es poden extreure conclusions fermes, considerant que el DC, com revelen alguns estudis, pot aparèixer després dels 5 anys de finalitzar la RT (29, 125). En la mateixa línia, seran interessants els resultats de l'assaig POLCA (NCT02444000). En aquest cas analitzen si administrar només PCV, ajornant la RT fins el moment de la progressió, en comparació amb l'ús de RT + PCV, podria reduir el risc de DC sense un impacte negatiu en la supervivència global en oligodendrogliomes anaplàsics.

Finalment, els tractaments farmacològics, com l'ús de neuroprotectors (memantina i donepezil) (193-195) i agents antiinflamatoris [com fenofibrat (196) i celecoxib (197)], han demostrat millores en la funció cognitiva i la plasticitat sinàptica. Tanmateix la majoria d'aquests fàrmacs tenen problemes comuns, com una vida mitja curta, baixa biodisponibilitat i dificultat per travessar la BHE. Les innovacions en nanoenzims i sistemes de distribució de fàrmacs obren noves possibilitats terapèutiques. Aquestes tecnologies poden travessar la BHE i augmentar l'eficàcia dels tractaments i podrien oferir una protecció més completa contra el DC induït per la RT (198-200).

1.2.5. Paper de la neuroimatge estructural en l'estudi de la neurotoxicitat cognitiva

La RM anatòmica o estructural convencional ha demostrat ser una eina diagnòstica útil. Concretament, en neurooncologia, l'avaluació morfològica del cervell mitjançant estudis de RM ha estat fonamental per al diagnòstic i per classificar, gestionar i monitoritzar els pacients amb tumors cerebrals. A més, durant l'última dècada, l'avanç en el post-processament d'imatges ha permès una interpretació més precisa i automatitzada de com els tumors cerebrals i els tractaments multimodals alteren l'arquitectura estructural i la connectivitat del cervell (201-203).

En general, les tècniques de neuroimatge estructural avançada es poden dividir segons l'enfocament metodològic en: (1) canvis cerebrals anatòmics, incloent-hi tècniques de neuroimatge com: anàlisi quantitativa volumètric (204), *Voxel-based morphometry* (VBM) (203) (o tècniques similars), o *FreeSurfer* (205); (2) anàlisi de canvis cerebrals microestructurals, incloent tècniques de neuroimatge com és la DTI o la *Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging* (206-208); i (3) tècniques de mapeig que associen lesions amb dèficits funcionals com el *Voxel-Based Lesion Symptom Mapping* (209, 210).

En el segon article inclòs al final de la introducció "Mapping glioma's impact on cognition: insights from macrostructure, microstructure and beyond", presento una revisió actualitzada sobre la correlació entre les troballes en tècniques avançades de neuroimatge estructural i els resultats cognitius en pacients amb glioma. Aquesta revisió inclou una anàlisi detallada de com aquestes tècniques aporten informació en diferents moments de la malaltia: abans de la cirurgia, després de la cirurgia i durant o després del tractament radioquimioteràpic (RT-QT). També inclou una

taula (*Supplementary Table 1*) a on descriu de forma resumida les diferents tècniques avançades de neuroimatge estructural.

En concret, l'anàlisi quantitativa volumètrica, tècnica de neuroimatge utilitzada en la present tesi, es basa en la segmentació de dades de RM cerebral en diverses regions d'interès mitjançant mètodes automatitzats o semi-automatitzats i l'ús d'un programa especialitzat. Aquestes regions poden incloure volums globals, com tot el cervell; teixits específics, com la SG, la SB o el LCR; o el tumor mateix; o estructures més concretes del cervell, com ara l'hipocamp. Un cop identificades les regions d'interès, el programa mesura el volum de cada regió mitjançant el càlcul del nombre de vòxels (píxels tridimensionals) dins de cada estructura (204). Tot i presentar algunes limitacions, com la dependència de la qualitat de la imatge d'entrada per obtenir una segmentació precisa i les dificultats per segmentar estructures amb límits poc definits, com la interfície entre la SG i la SB, l'anàlisi quantitativa volumètric continua sent una eina valuosa per analitzar dades de RM. Aquest mètode augmenta la precisió alhora que redueix la subjectivitat i la variabilitat entre observadors, millorant així la confiança diagnòstica i complementant l'avaluació visual tradicional (211). En aquest context, la volumetria quantitativa cerebral es presenta com un biomarcador útil, no invasiu i objectiu, capaç de monitoritzar els canvis estructurals induïts pels tractaments oncològics, com la RT cranial, amb aplicacions tant en la pràctica clínica com en la recerca neurocientífica.

Fins el moment actual, només uns pocs estudis s'han centrat en l'estudi dels canvis cognitius i estructurals en gliomes amb llarga supervivència. Els primers estudis van evidenciar que els supervivents amb gliomes de baix grau que havien rebut RT, amb una mitjana de seguiment de 12 anys, presentaven dèficits cognitius, principalment en el funcionament executiu i la memòria visual, acompanyats d'atròfia cortical global i alteracions en la SB (125, 163, 171). Tot i això, aquests treballs comptaven amb mostres petites i no feien ús de tècniques quantitatives de neuroimatge volumètrica. Les escales qualitatives visuals utilitzades, tant les que graduen l'atròfia cortical global (212), com les hiperintensitats de la SB (213, 214), introdueixen un cert grau de subjectivitat en els resultats que limiten la seva reproductibilitat.

Posteriorment, l'aplicació de tècniques d'anàlisi quantitativa volumètrica en l'estudi de la toxicitat cognitiva en gliomes ha permès identificar canvis significatius en el volum de diverses regions cerebrals, tant globalment en la SG i/o SB com en estructures específiques, associats al

tractament amb RT. Petr et al. (215) van analitzar els canvis volumètrics dins de l'hemisferi sa en 41 glioblastomes tractats amb RT i van mostrar una disminució significativa del volum de SB (-1.2%) i SG (-2.2%) tres mesos després del tractament. Prust et al. (216) també van centrar el seu estudi longitudinal en glioblastomes observant una reducció del volum de SG durant el tractament en 8 pacients. Aquesta disminució de volum va ser progressiva després d'aproximadament 5 mesos de la RT, independentment de l'edat, el gènere i el volum del tumor. Contràriament a Petr et al., el volum de SB no va canviar durant el tractament. Van suggerir que la discrepància amb els resultats de Prust et al., podria ser explicada per les inexactituds en la classificació de la SG i SB causada al segmentar el volum cerebral sencer, incloent el teixit tumoral anormal (215). Per afegir controvèrsia, Gommlich et al., (217), van detectar una disminució significativa del volum de SB un i dos anys després de la RT (n=84) en gliomes grau 2 i 3 sense observar diferències volumètriques en la SG ni atròfia global. Cal tenir en compte, que les diferències en les característiques dels pacients i els tractaments, així com les disparitats en les dades de RM i en els punts temporals de recollida de dades entre els estudis podrien contribuir a explicar les divergències observades en els resultats dels diferents estudis mencionats. Altres treballs han centrat l'atenció en la quantificació volumètrica d'estructures específiques del cervell. Per exemple, l'estudi de Raschke et al. (218) va identificar una atròfia cerebel·losa significativa relacionada amb el temps transcorregut després de la RT, amb un període mitjà de seguiment d'aproximadament 1 any, en una cohort de 91 pacients amb glioma de grau 1-4. D'altra banda, Nagtegaal et al. (219) van evidenciar una pèrdua de volum significativa dependent de la dosi de radiació, amb valors que oscil·laven entre el 0,16%/Gy i l'1,37%/Gy, en diverses estructures de SG subcorticals, com l'amígdala, el nucli accumbens, l'hipocamp, el globus pàl·lid, el putamen i el tàlem, a 1 any després de la RT en pacients amb gliomes de grau 2-4 (n=31).

L'aplicació d'altres tècniques de neuroimatge per estudiar la SG i la SB com la VBM o el programa FreeSurfer, demostren en gliomes d'alt grau que després de la RT existeix menor gruix cortical (principalment al lòbul temporal i límbic) (220, 221) així com menor volum de SB (principalment en els lòbuls frontal i parietal) (222). A més, aquests efectes eren dosi-dependents. Pel que fa a l'estudi dels canvis microestructurals de la SB post-RT mitjançant la tècnica DTI, la majoria d'estudis han evidenciat que la RT, tant en gliomes de baix com d'alt grau, ocasiona alteracions significatives a la SB. Aquestes alteracions es manifesten en l'organització dels fascicles, així com en dany axonal i de la mielina (desmielinització) (223-227). A més, s'han identificat canvis més

precoços en les regions exposades a dosis més altes de radiació (224, 226). No obstant això, alguns estudis que també utilitzen DTI entren en controvèrsia mostrant diferents mètriques de difusió (228, 229). Aquesta discrepància podria explicar-se pel fet que la degradació axonal és un procés altament complex, que incou fenòmens com la inflamació axonal, l'activació glial i la fragmentació axonal. Per tant, observar aquest procés en diferents etapes temporals podria justificar les diferències observades entre estudis.

Malauradament, tots aquests estudis de neuroimatge estructural avançada en gliomes, analitzen les troballes per sota dels 2 anys de finalitzar la RT, per tant, es desconeix si això es manté estable o empitjora a llarg termini. Per altra banda, cap d'ells correlaciona les troballes amb avaluacions neuropsicològiques. Existeixen dos estudis amb mostres petites que han identificat una associació entre el dany del gir parahipocampal post-RT amb pitjors resultats en la memòria verbal. De forma interessant, mostren que el dany del gir parahipocampal a les 3 i 6 setmanes de començar la RT va ser predictor de l'empitjorament en els resultats de la memòria verbal, suggerint que la DTI podria ser útil com a biomarcador per predir el DC a llarg termini. Tanmateix, en aquestes mostres es van incloure tant gliomes de baix grau com tumors benignes cerebrals, sense tenir en compte la possibilitat de que cada tipus de tumor pot presentar comportaments diferenciats pel que fa als patrons microestructurals del teixit (113, 230).

Més enllà de l'estudi de la SG i SB, la volumetria de LCR també ha demostrat ser una eina útil en neuroimatge. Diversos estudis suggereixen que l'avaluació volumètrica del LCR pot diferenciar els pacients amb hidrocefàlia normotensiva (HNT) d'altres patologies neurodegeneratives amb manifestacions clíniques similars, així com identificar aquells pacients que respondran a la col·locació d'una derivació ventriculoperitoneal (DVP) (231-233). En el context de gliomes i altres tumors cerebrals, s'ha documentat la presència de dilatació ventricular desproporcionada a l'atròfia cerebral, coneguda com hidrocefàlia post-RT, associada a la presència de DC (234-237). No obstant això, fins ara, cap estudi en pacients amb gliomes ha utilitzat la volumetria de LCR per avaluar la seva utilitat en el diagnòstic i maneig d'aquesta complicació potencialment induïda per la RT.

Actualment, els avenços en la neuroimatge estructural i els mètodes d'avaluació neuropsicològica, han obert noves vies per comprendre millor l'impacte dels gliomes i els tractaments oncològics sobre el cervell. No obstant això, encara existeixen importants

mancances que dificulten l'extracció de conclusions definitives, com la falta d'estudis amb seguiments a llarg termini i l'ús inconsistent de bateries neuropsicològiques completes, homogeneïtzades i estandarditzades per definir DC. Les tècniques avançades de neuroimatge estructural tenen un valor afegit en aquest context, ja que permeten detectar de forma precisa alteracions morfològiques així com fer un seguiment longitudinal dels efectes del creixement tumoral i els tractaments. El futur del maneig dels gliomes es basa en la integració de tecnologies innovadores centrades en fer seguiments personalitzats, amb l'objectiu de desenvolupar teràpies més efectives que no només optimitzin els resultats oncològics, sinó que també preservin la funció cognitiva i millorin la qualitat de vida dels pacients amb gliomes.

1.2.6. Article de revisió: Neurotoxicidad cognitiva inducida por la radioterapia cerebral en adultos

Nuria Cayuela, Marta Simó. Neurotoxicidad cognitiva inducida por la radioterapia cerebral en adultos. Revista de Neurología. 2019. 68(4):160-168.

Factor d'impacte (JRC 2019): 2.283

Journal Citation Indicator (JCI 2019): 0.17

Quartil (JRC 2019): 3r quartil

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 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 neurales 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).

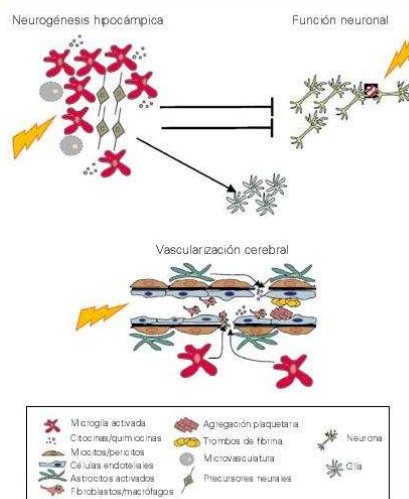
Microentorno hipocámpico

El microentorno que rodea las células progenitoras neurales desempeña un papel importante en la neurogénesis. De hecho, al irradiar células progenitoras neurales *in vitro*, lejos del microentorno, éstas preservan la capacidad de diferenciarse en neuronas y, en cambio, al trasplantar células progenitoras neurales 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 neurales 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 tirosinasa 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	<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i> ^a
Atención y velocidad de procesamiento (funciones ejecutivas)	<i>Trail Making Test</i> ^a
Fluencia verbal (funciones ejecutivas)	Test de fluencia verbal (COWA) ^a
Habilidades visuoespaciales 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 visuoespaciales, 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 visuoespaciales 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 visoespaciales, 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].

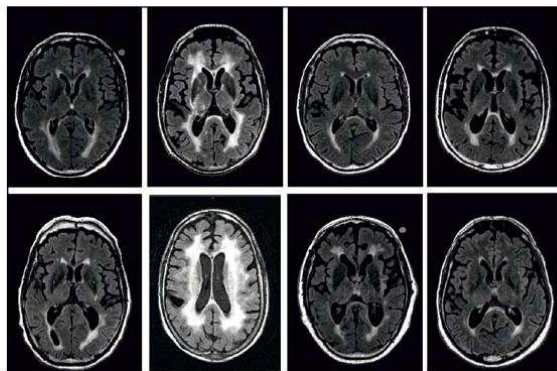
En cuanto a la toxicidad cognitiva en pacientes con tumores primarios, los estudios en pacientes con gliomas de alto grado han demostrado que el factor principal de deterioro cognitivo a corto plazo es la progresión de la enfermedad [46,47]. Además, se ha identificado el deterioro cognitivo como factor 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 (<i>p</i> < 0,05)
Evitar el HC	Gondi et al [68]	RTH que evita el HC (<i>n</i> = 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 (<i>n</i> = 20)	25 Gy/10 fr	88%/70% a los dos años	6 y 12 meses: NS
	Gondi et al (NCT02360215) ^a	RTH + memantina (<i>n</i> = 257)	≥ 30 Gy/10 fr	NS/NS (entre grupos)	6 meses: menor deterioro cognitivo en el grupo de RTH evitando el HC
		RTH que evita el HC + memantina (<i>n</i> = 261)			
Memantina	Brown et al [69]	Memantina (<i>n</i> = 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 (<i>n</i> = 252)		7,8/5,5 meses	
Donepecilo	Rapp et al [71]	Donepecilo (<i>n</i> = 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
		Placebo (<i>n</i> = 99)			
Metilfenidato	Butler et al [73]	Metilfenidato (<i>n</i> = 34)	RTH o RTF (≥ 25 Gy/10 fr)	–	3 meses: NS
		Placebo (<i>n</i> = 34)			
Modafinilo	Boele et al [75]	Modafinilo (<i>n</i> = 20)	43,2%	–	3 meses: NS
		Placebo (<i>n</i> = 17)			

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.

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 intrasinápticas. 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 metaxefin 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, Junc 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 L, 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 L, 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 Ruyscher 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, Ackert M, Crevenna R, Woehrer A, Hainfeldner 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 E, 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-Keightley H, Zhou XC, Kummerlowe M, Sair HL, 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.

1.2.7. Article de revisió: Mapping glioma's impact on cognition: insights form macrostructure, microstructure and beyond

Nuria Cayuela, Cristina Izquierdo, Lucía Vaquero, Estela Càmara, Jordi Bruna, Marta Simó. Mapping Glioma's Impact on Cognition: Insights from Macrostructure, Microstructure and Beyond. Neuro-Oncology Advances. 2025. 7(1):vdaf003.

Factor d'impacte (JRC 2024): 3.7

Journal Citation Indicator (JCI 2023): 0.76

Quartil (JRC 2024): 1r quartil

Mapping glioma's impact on cognition: Insights from macrostructure, microstructure, and beyond

Nuria Cayuela, Cristina Izquierdo, Lucía Vaquero, Estela Càmar, Jordi Bruna^{*}, and Marta Simó^{*}

All author affiliations are listed at the end of the article

Corresponding Author: Marta Simó, PhD, Neuro-Oncology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-ICO L'Hospitalet, Feixa Llarga s/n, 08907 Barcelona, Spain (martasimo80@hotmail.com).

Abstract

Background. Cognitive impairment (CI) significantly impacts the quality of life of glioma patients. The main contributing risk factors include tumor characteristics, treatment-related factors, and their complex interplay. This review explores the role of advanced structural neuroimaging techniques in understanding CI in glioma patients.

Methods. A literature search was conducted in PubMed, PsycINFO, and ISIWeb of Knowledge using specific keywords. We included studies with advanced magnetic resonance imaging techniques and objective neuropsychological exams.

Results. At diagnosis, during the pre-surgery phase, associations between glioma characteristics and cognitive outcomes have been described. Specifically, patients with isocitrate dehydrogenase (IDH)-wild-type gliomas exhibit more adverse cognitive outcomes, accompanied by disruptions in gray (GM) and white matter (WM) networks when compared to IDH-mutant. In addition, pre- and post-surgery imaging analyses highlight the importance of preserving specific WM tracts, such as the inferior longitudinal and arcuate fasciculus, in mitigating verbal memory and language processing decline. Furthermore, examining gliomas in perisylvian regions emphasizes deleterious effects on various cognitive domains. Additionally, it has been suggested that neuroplastic reorganization could serve as a compensatory mechanism against CI. Lastly, a limited number of studies suggest long-term CI linked to GM atrophy and leukoencephalopathy induced by radiotherapy ± chemotherapy in glioma survivors, highlighting the need for improving treatment approaches, particularly for patients with extended survival expectations.

Conclusion. This review underscores the need for nuanced understanding and an individual approach in the management of glioma patients. Neuroplastic insights offer clinicians valuable guidance in surgical decision-making and personalized therapeutic approaches thus improving patient outcomes in neuro-oncology.

Key Points

- Tumor location and isocitrate dehydrogenase status are relevant factors for cognition.
- Preserving strategic white matter tracts in glioma surgery protects cognition.
- Chemoradiation induces long-term diffuse brain changes and cognitive decline.

Gliomas are the most common type of malignant primary brain tumors.¹ Due to improvements in the existing multimodal treatments, patients' survival rates have significantly increased over the last few decades. Specifically, new emerging oncological schedules have proven to be efficient in extending overall survival (OS). Currently, grade 2 and grade 3 1p/19q codeleted oligodendrogliomas^{2,3} exhibit a 10-year OS of 80%

and 60% (according to the World Health Organization – WHO – 2007 classification), respectively, while grade 3 astrocytoma⁴ shows a 5-year OS of 82%. Interestingly, a recent phase III trial in Isocitrate dehydrogenase-mutant (IDH-mt) grade 2 gliomas treated with an oral inhibitor of IDH1 and IDH2 enzymes, vorasidenib, showed promising results.⁵ Furthermore, in the coming years, it is likely that new targeted therapies can lead

© The Author(s) 2025. Published by Oxford University Press, the Society for Neuro-Oncology and the European Association of Neuro-Oncology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact reprints@oup.com for reprints and translation rights for reprints. All other permissions can be obtained through our RightsLink service via the Permissions link on the article page on our site—for further information please contact journals.permissions@oup.com.

Importance of the Study

This review integrates advanced structural neuroimaging techniques to elucidate the complex interplay between glioma pathophysiology, treatment effects, and cognitive outcomes, providing a comprehensive understanding of brain vulnerability in glioma patients at various stages—pre-surgery, post-surgery, and throughout treatment. Despite challenges such as methodological

heterogeneity, the adoption of standardized assessment and imaging protocols is crucial for future data harmonization and comparability. Overall, this review underscores the evolving landscape of neuroimaging-based research in glioma patients in improving patient care and quality of life within the neuro-oncology field.

to increased survival and long-term remissions in different histomolecular subtypes of gliomas.

The estimated prevalence of cognitive impairment (CI) in adult WHO 2007 grades 1-3 glioma patients ranges between 27% and 83%.⁶ This wide range can be attributed to diverse study methodologies, including different cognitive assessments and varying definitions of CI. The cognitive domains most frequently affected include executive functioning, psychomotor speed, attention, and memory.⁷ The tumor itself and glioma-directed therapies could contribute to these impairments, significantly affecting the quality of life for patients and their caregivers. Therefore, understanding and identifying the mechanisms that lead to CI in these patients is increasingly crucial. In fact, cognitive outcomes are frequently assessed as secondary endpoints in current neuro-oncological trials.

In neuro-oncology, brain morphological evaluation through neuroimaging studies has been crucial for the diagnosis and for classifying, managing, and monitoring brain tumor patients. Traditionally, these evaluations have relied on subjective and qualitative observations made by imaging experts based on their clinical expertise.⁸ Over the past decade, though, the advancement in imaging post-processing has enabled automatic analysis for structural quantitative assessment of the brain, allowing a straightforward interpretation of how brain tumors alter the brain's structural architecture and connectivity. In addition, these quantitative imaging methods reduce methodological biases, enhancing reproducibility across studies and sites. This knowledge is essential for tailoring effective treatment strategies, optimizing surgical outcomes, and predicting potential cognitive deficits, ultimately leading to improved patient care and quality of life.^{9,10}

The purpose of this review is thus to summarize the current literature on brain structural morphometric changes in adult patients with glioma, and their potential association with CI focused on: (1) tumor-related metrics such as molecular, histological, or tumor location; (2) surgical resection-related brain changes; and (3) alterations associated to chemoradiation therapy.

Materials and Methods

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline¹¹ (see [Supplementary File 1](#)). A comprehensive literature search was performed

on September 1, 2024, using PubMed, PsycINFO, and ISI Web of Knowledge databases. The following search strategy was used: ("cognitive" OR "cognition" OR "neuropsychological" OR "neurocognitive") [All Fields] AND ("glioma") [All Fields] AND ("Magnetic Resonance Imaging" (MRI) [All Fields]). Filters were applied for articles published in English or Spanish, studies involving patients aged over 18 years, and humans only. We excluded articles in which the study sample included tumors with histological variants other than gliomas without a separate analysis. Reviews or articles with a short series of patients (≤ 5) were also excluded. We selected and included articles that: (1) referred to advanced structural MRI techniques: including (i) anatomical brain changes, including neuroimaging techniques such as MRI volumetry, voxel-based morphometry (or similar techniques), or surface-based methods such as FreeSurfer, and (ii) microstructural brain changes, including neuroimaging techniques such as diffusion tensor imaging (DTI) (or similar techniques), or voxel-based lesion-symptom mapping (VLSM); accompanied by (2) an objective neuropsychological examination (including Montreal Cognitive Assessment-MoCA and Mini-Mental State Examination-MMSE), ensuring an unbiased evaluation.

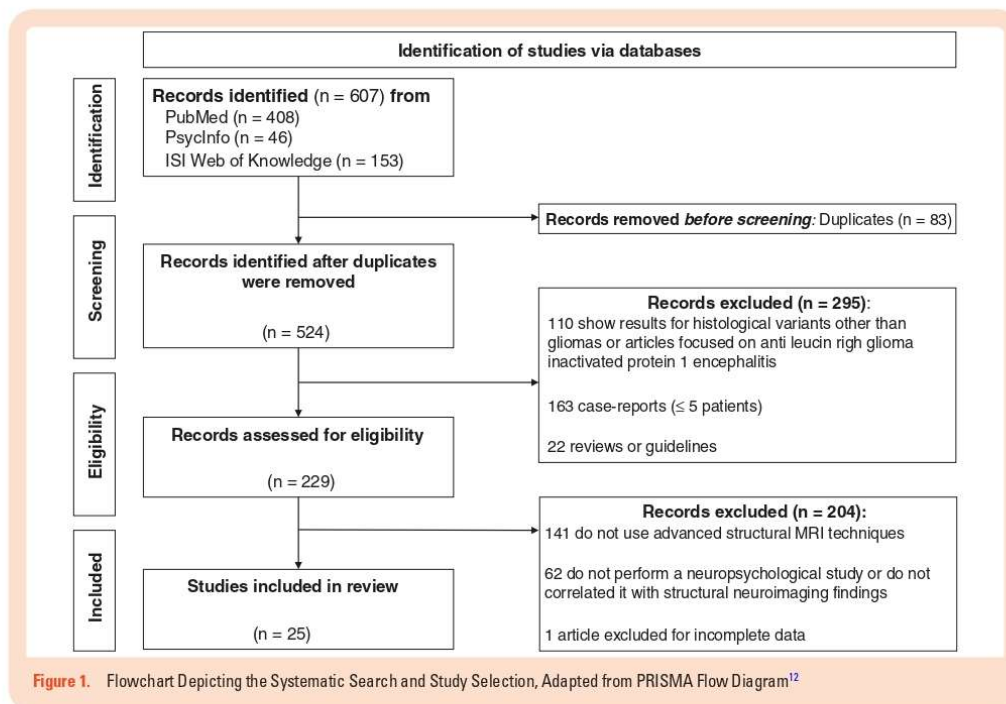
As summarized in [Figure 1](#), our search initially identified a total of 607 records, of which only 25 met the inclusion criteria. Descriptions of the various advanced neuroimaging techniques used in the selected studies are provided in [Supplementary Table 1](#). We group the selected articles based on the timing of neuroimaging analysis: pre-surgery, post-surgery, or post-radiotherapy (RT) or chemoradiation; with the aim of identifying the factors that may be involved in cognitive decline throughout the natural history of glioma patients.

Results

Pre-Surgery Neuroimaging Techniques: How Glioma Itself Affects Cognition

This section explores the multifaceted aspects of pre-surgery neuroimaging techniques and their relevance in understanding how glioma impacts on cognitive function. See [Table 1](#) for the summary.

One aspect under investigation is the impact of glioma volume on cognition.¹³⁻¹⁶ One of the first studies, focused on WHO grades 2-4 glioma patients, despite not being its



primary goal, observed that larger tumors were associated with poorer outcomes in visual memory. Interestingly, no such correlation was found with other evaluated cognitive domains, such as verbal memory.¹³ A few years later, Romero-Garcia et al.¹⁵ demonstrated, in patients with WHO grades 2-4 gliomas as well, that even in the long term (up to 12 months post-surgery), there was no correlation between total memory score results and pre-surgery tumor volume.¹⁵ The observed heterogeneity in findings may be attributed, in part, to patient-related differences within the studied samples, cognitive assessment methods, and statistical approaches, considering whether to include covariates such as tumor location, for example.¹³⁻¹⁶ Taking this into consideration, it is worth to highlight the study by Kesler et al.¹⁶ These authors stratified their WHO grades 3-4 cohort based on the molecular signature IDH, noting that patients with wild-type (wt) gliomas appear to exhibit more cognitive deficits than IDH-mt gliomas.^{27,28} In this case, they found that preoperative tumor volume had the most significant impact on cognition, categorized as CI or not, in IDH1-wt patients, as detailed in Table 1. Other factors such as education level, Karnofsky Performance Scale score, tumor lobe location, and tumor laterality showed no significant correlation with cognition in these patients. Conversely, tumor size did not predict CI in the IDH1-mt glioma group, despite their larger tumor volumes. Furthermore, IDH1-wt tumors exhibited less efficient GM networks (refer to Supplementary Table 2 for definitions) compared to the IDH1-mt group. Network efficiency, along

with years of education, emerged as the most significant predictors of CI for IDH1-mt patients. In summary, the slower growth of IDH1-mt gliomas may offer an advantage for the brain to adapt to tumor presence, resulting in a more integrated neural network and less CI. Therefore, rather than tumor volume, the growth rate, and invasive characteristics of the tumor could serve as predictors of CI in glioma patients. Interestingly and to add controversy, previous studies showed that network architecture was influenced by age.²⁹ Thus, given that IDH1-mt patients are generally younger than IDH1-wt patients, neglecting to include age as a covariate in the statistical analysis may lead to confusion when attributing the observed structural brain changes solely to the mutation itself. On the other hand, the network analysis in Kesler et al.,¹⁶ had limitations, including the selection of appropriate thresholds for different networks.

Another important pre-surgical factor that plays a crucial role in surgical decision-making is the tumor's location. However, only a few studies have employed morphometric imaging analysis to precisely pinpoint regions associated with CI in glioma patients, thus identifying distinct regions at risk for CI within the same brain lobe. Almairac et al.,¹⁷ and Banerjee et al.,¹⁸ focused their studies on the language domain and, as expected,^{30,31} found correlations with brain regions or WM fiber-pathways primarily located in, or running through, the temporal lobe.

The study by Habets and collaborators,¹⁹ involving WHO grades 1-4 gliomas, revealed significant associations

Table 1. Pre-Surgery Studies

References	Patients	Hemisphere location	Age (years)	WHO grade	Neuroimaging technique	Neuropsychological assessment	Cognitive domains assessed	Main results
De Baene et al., 2018 ¹³	45	Left	44.8 (21–73) ^a	2–4	Volumetry	Continuous performance test; shifting attention test; Stroop test; verbal memory test; visual memory test; symbol digit coding	Attention Executive function Memory (verbal and visual) Processing speed Psychomotor speed	Tumor volume: negative correlated with visual memory. No correlated with verbal memory and processing/psychomotor speed
Stoecklein et al., 2020 ¹⁴	34	Unknown	49 (17) ^b	2–3	Volumetry	MOCA test	Attention Memory (verbal) Language Executive function Visuospatial skills Calculation Orientation	Tumor volume: no correlated with neuro-psychological performance
Romero-Garcia et al., 2022 ¹⁵	17	11 Left (9 right-handed) 6 Right (5 right-handed)	35.1 (10.4) ^b	2–4	Volumetry and NODDI	Oxford cognitive screen-bridge tablet-based tool; DST; free verbal memory; overall verbal memory; episodic memory; orientation	Attention Memory (verbal) Orientation	Tumor volume: no correlated with memory recovery ^c Preoperative tumor overlap with the DMN is negatively correlated with memory recovery
Kesler et al., 2017 ¹⁶	69	IDH-mt: 27/37 Left 10/37 Right IDH-wt: 21/32 Left 11/32 Right	IDH1-mt: 38.8 (11.2) ^b IDH1-wt: 51.3 (14.3) ^b	3–4	Volumetry and VBM	WAIS-R/III; TMT A&B; HVLT-R; BNT; token test; COWA	Attention Executive function Memory (verbal) Language Processing speed Visuospatial skills Praxis skills	Tumor volume: the greatest contributor to CI ^d in IDH-wt IDH1-wt vs. IDH-mt: less network efficiency in: Left: amygdala, angular gyrus, calcarine sulcus, caudate, middle frontal orbital gyrus Right: cuneus, inferior occipital gyrus, middle occipital gyrus, inferior parietal lobe Bilateral: inferior orbital gyri, lingual gyri IDH1-wt vs. IDH-mt: high nodal efficiency in left supramarginal gyrus
Almairac et al., 2015 ¹⁷	31	Left	35.7 (9.8) ^b	2	VLSM	Semantic verbal fluency task; phonological verbal fluency task	Language	Semantic fluency: WM: Left: IFOF Phonological fluency: No correlation with infiltration of IFOF, AF, UF, or ILF

Table 1. Continued

References	Patients	Hemisphere location	Age (years)	WHO grade	Neuro-imaging technique	Neuropsychological assessment	Cognitive domains assessed	Main results
Banerjee et al., 2015 ¹⁸	98 ^a	Unknown majority left	46.9 (14.6) ^b	2–4	VLSM	Receptive language: BDAE-3 Commands; BDAE-3 Complex Ideational Material; BDAE-3 Reading Comprehension-Sentences and Paragraphs Expressive language: phonemic fluency; category fluency; BNT; BDAE-3 responsive naming	Language	Receptive language: GM: Left: Wernicke's area, Heschl's gyrus. WM: Left: internal capsule, external capsule, posterior thalamic radiation, ILF and SLF Expressive language: GM: Left: Rolandic operculum, insula. WM: Left: retrolenticular limb of the internal capsule, SLF, MTG, and STG
Habets et al., 2019 ¹⁹	72	41 Left (39 right-handed) 31 Right (29 right-handed)	39.8 (12.3) ^b	1–4	VLSM	DST; TMT A&B; AVLT; Location Learning Test; Memory Comparison Test; ROCF; categorical word fluency test; stroop color-word test; assessment of the dysexecutive syndrome (subtest: rule shifting test) Letter digit modalities test	Attention Working memory Memory (verbal and visual) Language Executive function Processing speed Visuospatial skills	Attention: GM: Left: precentral and postcentral gyrus and central opercular cortex WM: Left: AF and corticospinal tract Visual memory: GM: Left: superior parietal lobule WM: Left: AF corticospinal tract and cingulum. Midline: corpus callosum Verbal memory and executive function: WM: Left: AF corticospinal tract, and cingulum. Midline: corpus callosum Information processing speed: GM: Left: precentral and postcentral gyrus WM: Left: AF and corticospinal tract
Guarracino et al., 2022 ²⁰	73	31 Left 42 Right	38.3 (11.7) ^b	2–3 (LGG)	VLSM	Left glioma: DST; TMT; objects and verbs naming word and pseudoword repetition and reading; lexical decision; naming and verb comprehension; phonological discrimination; word and pseudoword writing; oral apraxia; ideomotor apraxia; semantic fluency test; verbal fluency test; Token Test; DSS; pyramids and palm trees test Right glioma: TMT A&B; DSST; CBT; clock drawing test; constructive apraxia; behavioral inattention test (letter cancellation, star cancellation and line bisection); little man test.	Left glioma: Attention Working memory Memory (verbal and visual) Language Executive function Processing speed Right glioma: Attention Working memory (visual) Executive function Processing speed Visuospatial skills Praxis skills	Left glioma Verbal comprehension: WM: superior fronto-occipital fasciculus Executive function: GM: putamen, caudate, IFG (pars opercularis) WM: Superior fronto-occipital fasciculus, anterior and superior corona radiata, external capsule All patients (left and right gliomas) Working memory: GM: putamen, olfactory area, insula and IFG (pars opercularis) WM: anterior corona radiata, external capsule, UF All other cognitive domains: any specific brain regions

Table 1. Continued

References	Patients	Hemisphere location	Age (years)	WHO grade	Neuroimaging technique	Neuropsychological assessment	Cognitive domains assessed	Main results
Incekara et al., 2018 ²¹	77	62 Left (all right-handed) 15 Right (all right-handed)	43 (21–74) ^a	2–4	DTI	Stroop test; TMT A&B; Words test; imprinting and recall; Token Test; Aachen Aphasia; Boston Naming test; Category and Letter Fluency	Attention Memory (verbal) Language and verbal learning Executive function Processing speed	Verbal learning and attention/executive functions: correlated with IFOF (FA) Language (repetition of speech): correlated with AF (FA) No correlations between UF and neuropsychological test results assessed.
Papagno et al., 2023 ²²	48	Left (all temporal lobe and perisylvian regions and all right-handedness)	46.9 (SD, 15.4, range 22–74)	2–4	DTI	TMT A&B; Naming Test; Verbal fluency on phonemic and semantic cue.	Attention Language Executive function Processing speed	Lexical retrieval impairment from visual stimuli: correlated with damage of posterior and mid-third ILF and the posterior segment of the AF (only ILF show a significant association when adjusting for the effects of all the fascicles together: AF, UF, IFOF, and ILF). Other regions do not show this association: IFOF, UF, ATL, Fusiform gyrus, ITG, MTG, hippocampus, Insula, STG, and occipital lobe.
Liu et al., 2020 ²³	35	15 Left (all right-handed) 20 Right (all right-handed)	49.6 (14.3) ^b	1–4	DTI	DST; Similarity test; DSST; Mapping test; Visuospatial test.	Attention Working memory Memory (verbal and visual) Processing speed Visuospatial skills	Right temporal glioma Visuospatial skills: correlated with SLF/TPR (FA) Frontal glioma No associations
Zhang et al., 2018 ²⁴	78 glioma 44 HC	Left (overlapped or within language network)	Glioma: 39.73 (12.58) b HC: 34.57 (13.11) ^b	2–4	VBM	BNT; Aphasia Battery for Chinese-speakers; MMSE	Attention Memory (verbal) Language Visuospatial skills Calculation	LGG > HC: GM volume in the medial part of bilateral cerebellar lobule VIIa. GM volume in the medial part of bilateral cerebellar lobule VIIa: no correlated with neuropsychological performance
Hu et al., 2020 ²⁵	17	8 Left temporal lobe (all right-handed) 9 Right temporal lobe (all right-handed)	Left glioma: 57.25 (75.2) ^b Right glioma: 51.56 (17.56) ^b	–	VBM	DST; Math Exam Test; Memory Test; DSST; Similarity Test; Mapping Test; Visuospatial Test	Attention Working memory Memory (verbal and visual) Executive function Processing speed Visuospatial skills Calculation	GM volume in the contralateral temporal lobe: positively correlated with memory test and negatively correlated with visuospatial test

Table 1. Continued

References	Patients	Hemisphere location	Age (years)	WHO grade	Neuro-imaging technique	Neuropsychological assessment	Cognitive domains assessed	Main results
Jütten et al., 2019 ^{a,b}	Glioma: 20 (12 IDH-mt) HC: 20	13 Left 7 Right	Glioma: 44.8 (15.5) ^b HC: 45.3 (15.9) ^b	1–4	DTI	ANT; TMT A&B; Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (German adaptation of RAVLT)	Attention Memory (verbal) Verbal learning Executive function Processing speed	Glioma group Verbal learning, attention and executive functions: positive correlation with FA values of the NAWM Attention: negative correlation with MD and RD values of the NAWM HC Attention: negative correlation with MD values of the NAWM

^aMedian (range);^bMean (standard deviation);^cTotal memory score was calculated as the average z-score of all memory screening tasks. By subtracting the preoperative z-score from the z-score of each subsequent task (within 72 hours and at 3 and 12 months after surgery), they defined the longitudinal trajectory of each assessment;^dCI defined as ≥ 2 tests with a z-score at or below -1.5 and/or ≥ 1 with a z-score at or below -2.0 ;^e63% of the sample had received prior surgery and 40% had received prior radiochemotherapy;^fOnly described the significant anatomical structures with stronger association per domain;^gExcept for language, which was assessed using specific tests, the remaining cognitive domains were evaluated through the MMSE test (Mini-Mental State Examination), a brief comprehensive cognitive screening tool. AF, arcuate fasciculus; ANT, Attention Network Test; ATL, Anterior Temporal Lobe; BDAE-3, Boston Diagnostic Aphasia Examination-Third Edition; BNT, Boston Naming Test; CBT, Corsi Block-Tapping Test; CI, cognitive impairment; COWA, Controlled Oral Word Association; DMN, Default Mode Network; DST, Digit Span Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; DTI, diffusion tensor imaging; FA, Fractional Anisotropy; GM, Gray Matter; HC, Healthy control; HGG, high-grade glioma; HVL-R, Hopkins Verbal Learning Test-Revised; IDH1-mt, isocitrate dehydrogenase 1 wild-type; IFG, inferior frontal gyrus; IOF, inferior fronto-occipital fasciculus; ILE, inferior longitudinal fasciculus; ITG, inferior temporal gyrus; LGG, low-grade glioma; MMSE, Mini-Mental State Examination; MD, Mean Diffusivity; MOCA, Montreal Cognitive Assessment; MTG, middle temporal gyrus; NAWM, Normal-Appearing White Matter; NODDI, Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; RD, Radial Diffusivity; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SD, standard deviation; SLF, superior longitudinal fasciculus; SLFTR, right superior longitudinal fasciculus temporal part; STG, superior temporal gyrus; TMT, Trail Making Test; UF, uncinate fasciculus; VBM, Voxel-based morphometry; VLSM, Voxel-based lesion-symptom mapping; WAIS-R/III, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised/Third edition; and WM, white matter.

between cognitive performance across many different domains including attention, visual and verbal memory, executive functioning, and processing speed, and left gray matter (GM) regions such as frontal and parietal cortex (principally precentral and postcentral gyri), as well as left-sided white matter (WM) tracts like the arcuate fasciculus (AF) and corticospinal tract. WM tracts located in the central part of the brain – including the cingulum and the corpus callosum – were associated with visual and verbal memory impairments.

On the other hand, Guarracino and colleagues research²⁰ focused on WHO grade 2 gliomas also revealed that gliomas located in subcortical frontal and parietal regions, inferior frontal gyrus and insular cortex correlated with deficits in working memory and executive functioning. They also demonstrated that larger WM tracts – such as the left superior corona radiata and the left superior fronto-occipital fasciculus – were associated with executive functioning and verbal comprehension scores, while the uncinate fasciculus (UF) was correlated with working memory skills. The association of prefrontal and frontal brain regions with attention, working memory, or executive functioning is well documented in the general population.^{32,33}

A noteworthy remark from the studies mentioned above was that patients with left hemisphere diffuse glioma were at the highest risk of neurocognitive deficits. Furthermore, the correlation of the left AF with attention or executive functions, despite its primary association with language,³⁴ sparked interest. The authors themselves attribute these observations to the reliance of the neuropsychological battery employed relies on verbal comprehension and response, potentially biasing the identification of left-hemisphere regions with CI or the left AF involvement in non-language cognitive domains.

Additionally, while the study from Habets et al.,¹⁹ and Guarracino et al.,²⁰ had primary tumor locations in similar brain regions, they found different results (see Table 1) probably because the first study combined findings from both low-grade (LGG) and high-grade glioma (HGG), while the second study exclusively focused on LGG. Tumor behavior and growth rate exhibit variations depending on the WHO grade. Previous studies had observed that HGG was more likely to cause cognitive deficits than LGG due to faster tumor growth and a lower functional compensation from unaffected brain regions.^{35,36} Additionally, challenges in defining the exact boundaries of LGG due to the absence of contrast enhancement in MRI should be considered.^{36,37}

Expanding on the influence of tumor location on CI, additional studies, through DTI analysis (see supplementary table 1), have investigated the impact of glioma on microstructural WM damage, particularly in WM tracts involved in language. These tracts include the inferior longitudinal fasciculus (ILF), which connects the occipital visual cortex with anterior portions of the temporal lobe; the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF), which connects the frontal lobe with occipital and parietal cortices; the above mentioned UF, which connects the prefrontal cortex and anterior portions of temporal lobe; and AF, which roughly connects Broca's and Wernicke's areas.³⁸ The focus on these tracts likely reflects the critical need to preserve language function during surgery, especially when tumors

are located near eloquent areas. The extensive use of intraoperative imaging techniques, such as functional MRI (fMRI) and DTI-based tractography, has been shown to play a key role in mapping language-related networks to minimize surgical damage. Additionally, identifying which WM tracts are compromised by glioma and how this affects language function can crucially inform surgical planning. Also, understanding how language networks reorganize post-surgery sheds light on mechanisms of neural plasticity, offering valuable insights regarding patient recovery.

In cases where the glioma infiltrated the AF and ILF, deficits in speech repetition and lexical retrieval for visual stimulus (picture naming of objects), were observed, respectively.^{21,22} Interestingly, in a subgroup of patients with infiltrated ILF but without deficits in lexical retrieval ($n = 9$), the posterior part of the AF remained intact, suggesting that the AF could serve as an alternative pathway when the ILF is damaged.²² Further, changes in the microarchitecture of both the IFOF²¹ and temporal part of the right superior longitudinal fasciculus (SLF, $n = 11$)²³ due to tumor infiltration have been correlated with cognitive deficits. The IFOF is correlated with both verbal learning and attention/executive functioning, while the SLF with visuospatial deficits.^{21,23} As previously elucidated, both IFOF and SLF represent extensive bundles of association WM fibers, intricately involved in multiple cognitive functions.^{17,39,40}

Finally, and quite notably, some studies have investigated morphological changes that extend beyond the tumor margins, providing insights into potential mechanisms for preserving cognitive function. Previous studies in general population demonstrated a certain degree of compensatory functional neuroplasticity after brain damage.^{41–43} First study in glioma patients with left-hemispheric gliomas (WHO grades 2–4) involving language network brain areas, showed greater GM volume in the medial part of bilateral cerebellar regions compared to healthy control group. However, this increased volume in the cerebellum did not correlate with cognitive functioning, which was only assessed via the MMSE.²⁴ Conversely, few years later, Hu et al.,²⁵ evidenced a compensatory GM increase in the contralateral temporal lobe of unilateral temporal lobe gliomas. Notably, the contralateral GM increase was positively correlated with memory but negatively correlated with the visuospatial abilities. Thus, this contralateral GM volume increase in temporal regions appears to compensate only for deficits in certain cognitive domains, and it might not fully counterbalance the brain structural damage caused by glioma. While other studies do not directly correlate brain structure and cognitive outcomes, they also demonstrate that glioma induce volumetric changes in GM both in the affected hemisphere and contralaterally, as a functional compensatory mechanism.^{43–45} Lastly, and in light with these findings, Jütten et al.,²⁶ showed a generalized disruption of normal-appearing WM (NAWM) in glioma patients. The more the disruption of NAWM the worse the cognitive outcome. Interestingly, they also observed that patients with IDH-mt glioma exhibited a more preserved NAWM integrity compared to IDH-wt tumor patients. This is in line with the aforementioned discussion regarding the slower tumor growth and additional plasticity of the surrounding nervous tissue in IDH-mt gliomas, which would be advantageous in preserving cognition in these patients.

Given the significant impact of damage or infiltration of certain GM regions and WM tracts on cognitive functions, along with the interindividual variability in compensatory neuroplastic mechanisms that may be induced by the tumor itself, the integration of advanced neuroimaging techniques should be considered in the perioperative planning process.

Post-Surgery Neuroimaging Techniques: Unraveling the Impact of Surgical Interventions on Glioma-Related Cognitive Changes

Investigating the postoperative impact of glioma surgery on cognitive function is pivotal for understanding the complex interplay between surgical interventions and cognitive outcomes. Table 2 summarizes the findings of the studies evaluated in this section.

There was consensus in describing that the volume of the resected glioma cavity did not exhibit a correlation with cognitive scores after surgery, including verbal and visual memory (LGG), or executive functioning (WHO grades 2-4 gliomas).^{15,47,48} Conversely, Romero-Garcia et al.,¹⁵ demonstrated a negative correlation between the volume of the post-surgery cavity overlapping with the default mode network (DMN) (refer to Supplementary Table 2 for definition) and memory scores at a long-term follow-up (3 and 12 months after surgery). The DMN has been showed as functional essential network for the preservation of cognition.⁵³

Furthermore, the extent of ILF resection was associated with verbal memory decline only in a subgroup of patients in whom there was no pre-surgery tumor infiltration, suggesting that patients with preoperative affected tracts might undergo a brain network reorganization as a compensatory mechanism to mitigate language deficit.^{22,49} In line with these findings, Ng et al.,⁵² observed an association between the degree of lexical retrieval recovery and damage to the left ILF and posterior corpus callosum – using the support vector regression-based lesion-symptom mapping analysis (see supplementary Table 1) at 3 months post-surgery in LGG ($n=400$) patients. This study also pointed out that damage to areas surrounding the glioma, such as parts of the left temporal gyrus, in addition to the left UF, were associated with limited recovery in language tasks. Hence, the extent of recovery in semantic fluency appeared to be influenced by resection of peri-tumoral areas within the left posterior precuneus, suggesting that, in terms of cognition, the specific brain regions affected by surgery are more critical than the size of the surgical cavity.

Surgical planning in glioma is crucial for improving the quality of life of these patients. The goal is maximum tumor resection while maintaining functional and cognitive integrity to improve patient survival.^{54,55} By employing intraoperative brain mapping techniques, awake surgery allows for the monitoring of motor, sensory, and/or language functions, thereby demonstrating a safe and well-tolerated approach.⁵⁶ Language remains the most extensively cognitive domain tested during awake brain surgery, and its mapping continues to be refined.⁵⁷ However, other cognitive domains may also be affected post-surgery. For instance, studies converge on assessing executive functions, particularly when there is a risk of

damaging the fronto-temporo-parietal cortical GM regions linked by the perisylvian WM.^{46-48,50,51} Therefore, there is a clear need to develop new or revised tests and neurosurgical protocols,⁵⁸⁻⁶⁰ in order to achieve more extensive cognitive monitoring to increase the quality of life after awake craniotomy.

As illustrated in Table 2, there is variability in the association of certain cognitive domains with glioma laterality and the specific structures affected. This variability may be attributed to the fact that each study encompasses distinct WHO glioma grades, consequently different growth rate and compensatory neuroplasticity mechanism and varied analysis times. Some evidence indicates that cognitive function may experience a slight decline shortly after surgery; however, this typically improves and resolves completely within three to six months following surgery.^{61,62} In addition, the fact that similar cognitive deficits arise from tumors in different locations,^{47,49,50} aligns with the understanding that cognition depends on distributed networks rather than isolated areas, allowing impairments to emerge from tumors in various regions. These findings point to the need for multicenter studies to establish firm conclusions and protocol the study of cognitive functions through intraoperative tasks to prevent postoperative CI.

See Figures 2 and 3 for illustrations of the GM regions and WM tracts, respectively, which have been damaged by the glioma or resective cavity and have been significantly associated with CI by different studies.

Long-Term Glioma Survivors and Cognition: Neuroimaging Changes Due to Adjuvant Treatments

Following surgery, the standard of care for gliomas involves RT and/or chemotherapy (CT), with temozolomide (TMZ) and PCV (Procarbazine, Lomustine, and Vincristine) being the most frequently used schedules with demonstrated improvement in patient outcomes.²⁻⁴

The main concern of RT is its potential cognitive toxicity especially in those patients with prolonged survivals. Preclinical models have shown that RT decreases neural proliferation and differentiation in the hippocampus, and causes vascular disturbances and microglia activation.^{64,65} While the relevance of the topic is evident, only a limited number of studies have assessed cognitive outcomes in long-term glioma survivors after RT ($\pm$ CT). Most studies corroborate that RT has detrimental effects on cognition. Findings in LGG treated with RT and followed up for 12 years revealed worse cognitive outcomes compared to those who did not undergo RT.⁶⁶⁻⁶⁸

In recent years, interest in the potential impact of CT on cognition has increased. Consequently, the term “chemobrain” has been coined to refer to the alterations in cognitive functioning reflecting the central nervous system's toxic effect of systemic CT.⁶⁹ In preclinical models, TMZ, a DNA cross-linking agent, has been implicated in the impairment of hippocampal neurogenesis,⁷⁰ while vincristine, by disrupting microtubule dynamics and axonal transport, induced lesions in the subfields of hippocampus thus impairing working memory.⁷¹ To date, several studies and phase II and III trials have been conducted to analyze the

Table 2. Post-Surgery Studies

Reference	Patients	Hemisphere location	Age (years)	WHO grade	Neuro-imaging technique	Neuropsychological assessment	Cognitive domains assessed	Surgery-imaging interval	Main results
Herbet et al., 2013 ⁴⁶	10	Right (all frontal lobe)	32.1 (9.35) ^a	2	Volumetry	DST; TMT A&B; Stroop test (Stroop interference); Digit symbol	Attention Working memory Executive function Processing speed	3 mo	Neuropsychological data (DST forward and Stroop test) were negatively correlated with the resected volume in the right IFG (pars opercularis)
Romero-Garcia et al., 2022 ¹⁵	17	11 Left (9 right-handed and 6 Right (5 right-handed)	35.1 (10.4) ^a	2-4	Volumetry and NODDI	Oxford Cognitive Screen-bridge tablet-based tool; DST; Free, overall and episodic verbal memory; Orientation	Attention Memory (verbal) Orientation	72 h, 3 mo, and 12 mo ^b	Memory recovery: No correlated with resection cavity volume Positive correlation with neurite density within the DMN and FPN Postoperative cavity overlap with the DMN (number of voxels) is negatively correlated with memory recovery
Cochereau et al., 2020 ⁴⁷	270	134 Left (120 right-handed and 4 ambidextrous) 136 Right (119 right-handed and 6 ambidextrous)	38.7 (10.6) ^a	LGG	Volumetry, VLSM (including TLSM)	Stroop test; TMT A&B; Verbal Fluency test	Attention Language Executive function Processing speed	6.5 mo (3-78 mo) ^d	Executive functioning: No correlated with resection cavity volume It is hardly predicted by the resection/lesion location WMI (TLSM): Left: anterior limb of the internal capsule, WM lateral to the frontal horn of the lateral ventricle (including the fiber course of SLF_II, SLF_III, FAT, and FST)
Hartung et al., 2021 ⁴⁸	22	Right (all parietal lobe)	39 (21-67) ^d	2-3	Volumetry, VLSM	TMT A&B; Stroop Color-Word test	Attention Working memory Executive function Processing speed	3-18 mo ^e	Attention, working memory and executive functioning (TMT B/A ratio): No correlated with resection cavity volume Correlated with damage to the posterior part of the right AF
Papagno et al., 2023 ²²	48	Left (all temporal lobe and perisylvian regions and all right-handed)	46.9 (SD, 15.4, range 22-74)	2-4	DTI	TMT A&B; Naming Test; Verbal fluency on phonemic and semantic cue	Attention Language Executive function Processing speed	In the 2 weeks and 3 mo after surgery	Lexical retrieval impairment from visual stimuli: associated with percentage of ILF resected unlike IFOF, UF, or AF.

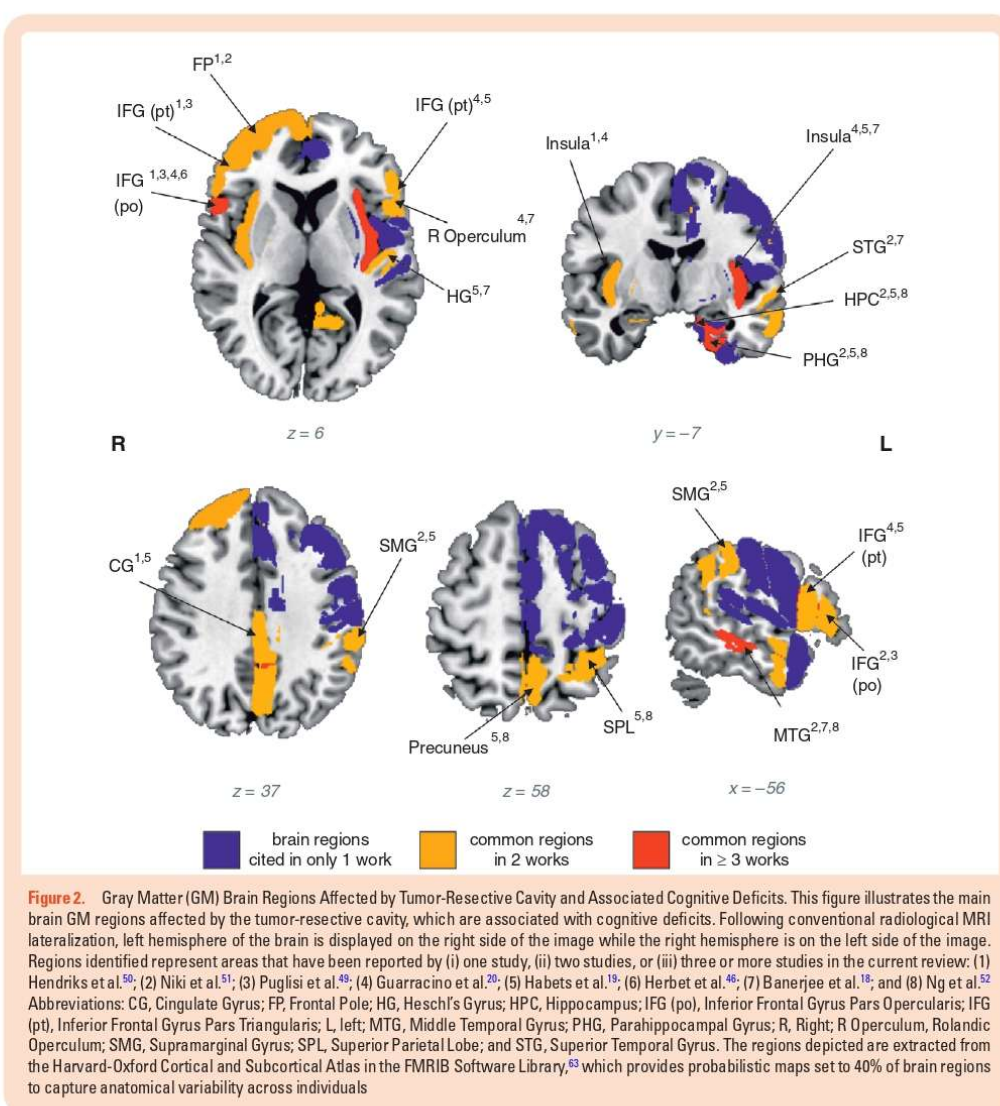
Table 2. Continued

Reference	Pa- tients	Hemisphere location	Age (years)	WHO grade	Neuro- imaging technique	Neuropsychological as- sessment	Cognitive domains assessed	Surgery- imaging interval	Main results
Puglisi et al., 2019 ^a	8	Right (all frontal lobe)	32 (8.9) ^a	2–3	DTI and VLSM	Stroop test	Attention Executive function Processing speed	1 mo	Cognitive control ability (attention, processing speed, executive functioning, cognitive flexibility and response inhibition): correlated with the integrity of IFG.R and the inferior fronto-striatal tracts.
Almairac et al., 2015 ¹⁷	31	Left	35.7 (9.8) ^a	2	VLSM	Semantic verbal fluency task; Phonological verbal fluency task	Language	3 mo	No voxels correlated with semantic or phonological fluency scores
Hendriks et al., 2017 ⁵⁰	59	32 Left 27 Right (57 right-handed)	39 (18–67) ^d	1–3	VLSM	TMT A&B; DST; Stroop Color-Word test; RAVLT; location learning test; Memory comparison test; ROCF; Categorical word fluency test; Letter word fluency test; assessment of the dysexecutive syndrome (subtest: rule shifting test); letter digit modalities test	Attention Working memory Memory Language Executive function Processing speed Visuospatial skills	4 mo	Attention: any specific brain regions. Executive functioning: GM: Right: frontal orbital cortex, IFG, STG (anterior division), MTG (posterior division) WM: Right: inferior fronto-occipital fasciculus Processing speed: GM: right: insula, frontal orbital cortex WM: left: cingulum. Midline: corpus callosum Visuospatial construction: GM: Right: insula, frontal orbital cortex, IFG, MTG (anterior division) WM: right: inferior fronto-occipital fasciculus
Niki et al., 2020 ⁶¹	54	33 Left (all right-handed) 21 Right (20 right-handed)	Left glioma: 41.5 (9.8) ^a Right glioma: 36.7 (11.2) ^a	2–4	VLSM	DST; Stroop Color-Word test; Letter digit substitution test; concept shifting task; Visual-verbal learning test (similar to HVT); word fluency test	Attention Working memory Memory Language Executive function Processing speed	6 mo ^b	Left glioma Attention and working memory: GM: STG, MTG, PTG to supramarginal gyrus Memory, learning and executive functions: GM: medial temporal areas around hippocampus and posterior parietal lobe (including supramarginal gyrus) Right glioma Attention/executive functioning: associated with anterior parts of the medial frontal cortex (including frontal pole and superior frontal gyrus)

Table 2. Continued

Reference	Pa- tients	Hemisphere location	Age (years)	WHO grade	Neuro- imaging technique	Neuropsychological as- sessment	Cognitive domains assessed	Surgery- imaging interval	Main results
Ng et al., 2024 ⁵²	400	234 Left 166 Right	39.36 (1.38) ^a	2	SVR-LSM	Stroop test; TMT A&B; DST; Pyramid and Palm Trees test; Buschke Se- lective Reminding Test; Rey/Taylor Test; Picture naming (only patients with left-sided gliomas); semantic fluency; phono- logical fluency; Bell Test (only patients with right- sided gliomas)	Attention Memory (verbal and visual) Language Executive function Processing speed Visuospatial skills	3 mo	Attention and processing speed: GM: Right: superior parietal lobe Verbal episodic memory: GM: Left: hippocampus, parahippocampus Lack of recovery in verbal episodic memory is associ- ated with damage to the temporal portion of the left cingulum Language: GM: Left: mid-to-posterior part of MTG, ITG, and fusi- form gyri extending to parahippocampal gyrus Lack of recovery in language is associated with damage to the left ILF and AF; posterior corpus callosum and anterior commissure Executive function: GM: Left: dorsomedial prefrontal cortex, MFG, superior frontal sulcus, posterior precuneus Lack of recovery in executive function is associated with damage to the left FAI, frontopontine tracts, corticostriatal tract, left posterior cingulum, and ante- rior and mid-anterior corpus callosum Semantic fluency scores are associated with the number of supra-tumor ^b resected voxels in the left hemisphere Visuospatial skills: GM: Right: dorsomedial prefrontal cortex extending to SFG. Lack of recovery in visuospatial skills is associated with damage in the right medial tracts (cingulum and SLF)

^aMean (standard deviation);^b71% of the cohort had received radiotherapy and/or chemotherapy (70.6%);^cTotal memory score was calculated as the average z-score of all memory screening tasks. By subtracting the preoperative z-score from the z-score of each subsequent task (within 72 hours and at 3 and 12 months after surgery), they defined the longitudinal trajectory of each assessment;^dMedian (range);^e38% of the cohort had received radiotherapy and 1 patient of these patients had also received chemotherapy;^fOnly described the significant anatomical structures with stronger association per domain;^g90% of the cohort had received radiotherapy (59.3% or patients received 60 Gy) and/or chemotherapy^hSupra-tumor resection mask: voxels within the resection mask but outside the tumor infiltration mask. AF, arcuate fasciculus; DMN, Default Mode Network; DST, Digit Span Test; DTI, diffusion tensor imaging; FAI, frontal aslant tract; FPN, fronto-parietal network; FST, fronto-striatal tract; GM, Gray Matter; h, hours; HVT, Hopkins Verbal Learning Test; IFG, inferior frontal gyrus; IFOF, inferior fronto-occipital fasciculus; ILF, inferior longitudinal fasciculus; ITG, inferior temporal gyrus; LGG, low-grade glioma; mo, months; MFG, middle frontal gyrus; MTG, Middle Temporal Gyrus; NODDI, Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging; PTG, Posterior Temporal Gyrus; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; ROCE, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; SD, standard deviation; SFG, superior frontal gyrus; SLF, superior longitudinal fas-
ciculus; STG, superior temporal gyrus; SVR-LSM, support vector regression-based lesion-symptom mapping; TMT, Trail Making Test; UF, Uncinate Fasciculus; VLSM, Voxel-based lesion-symptom mapping; and WM, white matter.



impact of these CT agents on cognition in gliomas. However, definitive conclusions have not been reached, largely due to methodological disparities and insufficient neuropsychological assessments.⁷²⁻⁸¹ Ongoing trials like RTOG 0424 (NCT00114140),⁷⁴ POLCA (NCT02444000), and the NOA-18 ImproveCode (NCT05331521) may provide more insights.

Table 3 summarizes the reviewed studies regarding neuroimaging changes resulting from RT ($\pm$ CT) in cognitively impaired glioma patients.

Broadly, advanced neuroimaging techniques have revealed that RT ($\pm$ CT) is associated with loss of NAWM and normal-appearing GM (NAGM), with a strong correlation

observed between regions exposed to the highest RT dose.⁸⁶⁻⁸⁹ Despite the limited literature on this topic, these changes appear significantly linked to CI.⁸²⁻⁸⁴ Notably, these alterations persist over an extended period (more than 5 years after RT), with noticeable deficits specifically in executive functioning and visual memory.⁸² Such findings carry substantial implications for the overall quality of life experienced by long-term survivors.

More specifically, Wang et al.,⁸⁵ analyzed MRI data approximately 5 years (with a range of 0.6-21.6 years) since the last treatment (all but one patient having received RT-CT). The results of this study suggested that RT-CT induced

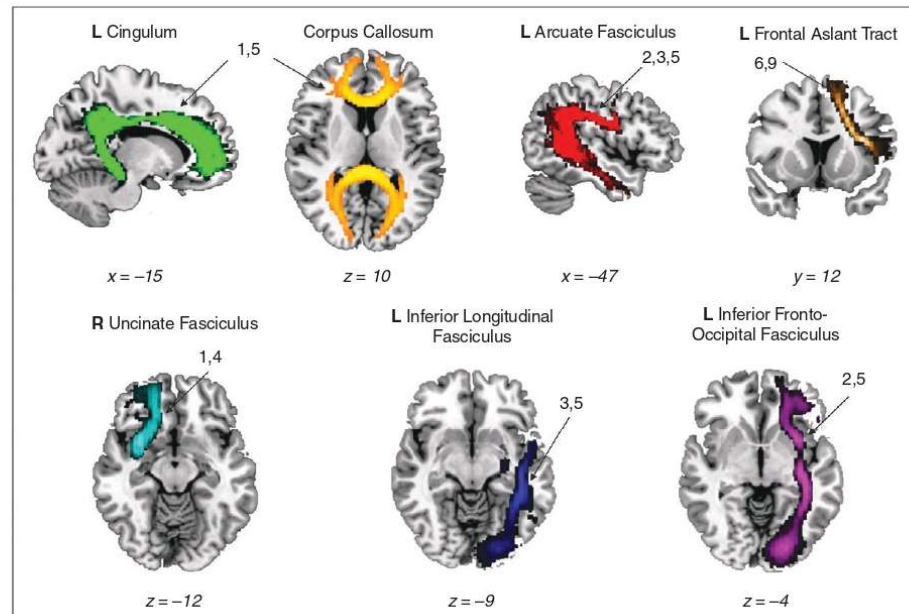


Figure 3. Main White Matter (WM) Tracts Affected by Tumor-Resective Cavity and Correlated with Cognitive Impairment (CI). This figure highlights the main WM tracts affected by the tumor-resective cavity that have been associated with CI according to various studies included in the present review. The conventional radiological MRI lateralization is used, with the left hemisphere of the brain displayed on the right side of the image and the right hemisphere on the left side: (1) Hendriks et al.⁵⁰; (2) Incekara et al.²¹; (3) Papagno et al.²²; (4) Guarracino et al.²⁰; (5) Habets et al.¹⁹; (6) Ng et al.⁵²; (7) Banerjee et al.¹⁸; (8) Almairac et al.¹⁷; and (9) Cochereau et al.⁴⁷ Abbreviations: L, left; R, right. The WM tracts depicted were extracted from the MegaTrack Atlas (www.megatrackatlas.org) provided by NatBrainLab. For more information, please refer to NatBrainLab (<https://www.natbrainlab.com/>)

changes in cortical thickness, with a gradual decrease since last treatment. Additionally, the differences observed in the degree of correlation of cortical thickness between certain brain regions among the CI and non-CI patients (see Table 3 for more detail) lead to the conclusion that the presence of cortical reorganization following tumor resection might prevent long-term glioma survivors from experiencing CI. However, this cross-sectional study had a small sample size and lacked a comparative of the clinical variables that might impact CI outcomes, such as the tumor location.

Evaluating the brain damage caused by adjuvant oncological therapies will enable better identification of patients at higher risk of CI.⁹⁰ This, in turn, allows for personalized treatments and the implementation of targeted neurorehabilitation programs, especially for long-term survivors.

Discussion

Impact of Molecular Characteristics on Cognition

Our review reveals that only a limited number of studies have examined the relationship between brain changes and molecular characteristics, with particularly few

focusing on the WHO 2016 classification, where molecular data become an imperative parameter for diagnostic criteria. Nonetheless, a consensus seems to emerge regarding how IDH-wt gliomas yield more adverse cognitive outcomes compared to their IDH-mt counterparts.^{27,91,92} IDH-wt gliomas exhibit lower brain network efficiency and heightened disruptions in both GM and WM integrity. The more aggressive growth and increased aggressiveness observed in IDH-wt patients result in a shorter timeframe for the brain network to adapt through compensatory mechanisms. This fact, as hypothesized by previous studies, negatively influences cognition and prognostics of survival.^{60,93,94} However, the lack of studies within our review that differentiate cohorts based on histology and molecular markers limits the ability to draw definitive conclusions. In fact, several of these studies even combine LGG and HGG despite the previously described possibility that they display distinct behaviors regarding microstructural tissue patterns. Future research should focus on integrating molecular markers as key factors influencing tumor behavior, and cognitive outcomes. Such studies could provide valuable insights into how molecular characteristics predict brain changes related to CI, offering a more nuanced understanding of the cognitive impact of different glioma subtypes.

Table 3. Post-Radiotherapy (and/or Chemotherapy) Studies

Reference	Patients	Hemisphere location	Age (years)	WHO Grade	Neuro-imaging technique	Neuropsychological assessment	Cognitive domains assessed	RT-imaging interval	Radiation dose	CT + (%)	Main results
Cayuela et al., 2019 ⁸²	48	20 Left 28 Right	39 (20–71) ^a	2–3	Volumetry	TMT A&B; HVLT-R; ROCF; COWA	Attention Memory (verbal and visual) Language Executive function Processing speed Visuospatial skills	2–5 y, 6–10 y and >10 y	48–60 Gy	79	Greater volume loss in global GM in patients who have undergone more than 5 years of treatment is associated with poorer performance on the TMT (attention, executive function and processing speed) and the ROCF Delayed Copy (visual memory)
Kocher et al., 2021 ⁸³	121	65 Left 56 Right (all patients except 1 were right-handed)	52 (12) ^b	3–4	Volumetry	TMT A&B; DST; CBT; word list immediate and delayed recall; Verbal Fluency test; Number trans-coding items (language processing)	Attention Working memory (verbal and visual) Memory (verbal) Language Executive function Processing speed	30 mo (1–214 mo) ^a	60 Gy (40.1–62.0) ^a	87	T2/FLAIR hyperintensities volume and total recurrent tumor volume are negatively correlated with NPS test scores T2/FLAIR hyperintensities affecting the left-hemispheric temporal lobe impact on verbal episodic memory and other language functions deficits
Voon et al., 2023 ⁸⁴	30	Unknown	48.9 (16–76) ^a	1–4	Volumetry	TICS; T-MoCA; Telephone Interview Cognitive Status; MACE	Attention Memory (verbal) Language Executive function Visuospatial skills Calculation Orientation	6 mo to 1 y	54, 59.4, or 60 Gy	No	Volume reduction in left temporal lobe, corpus callosum, cerebellum and amygdala are correlated with worse cognitive results The brain atrophy is RT dose dependent
Wang et al., 2022 ⁸⁵	24	12 Left (all right-handed) 12 Right (all right-handed)	44.5 (26–69) ^a	2–4	FreeSurfer	TMT A&B; DST; Golden Stroop Test; CPT-II; HVLT-R; BVMTR; ROCF; Boston Naming Test; Verbal Fluency Test; coding	Attention Working memory (verbal and visual) Memory (verbal and visual) Language Executive function Processing speed Visuospatial skills	5.7 y (0.6–21.6) ^a	Unknown	95.8	Time since surgery was negatively correlated with thickness of left and right insula and left primary visual cortex Time since RCT was negatively correlated with thickness of left insula Cognitively non-impaired patients > cognitively impaired patients: thicker GM in STG.L, ITG.L and left fusiform gyrus. Positive correlation between STG.R and MTG.R Cognitively impaired > non-impaired patients: positive correlation between the thickness of left entorhinal cortex and the left temporal pole; the left precuneus and the SFG.L; the right parahippocampus and the right pars triangularis of IFG Cognitively non-impaired patients tended to have higher network stability

^aMedian (range);^bMean (standard deviation);

^cCognitively impaired defined as at least 2 test scores ≤ -2 Z. BNT, Boston Naming Test; BVMTR, Brief Visuospatial Memory Test-Revised; CBT, Corsi Block-Tapping Test; CI, cognitive impairment; COWA, Controlled Oral Word Association; CPT-II, Conners' Continuous Performance Test-II; CT, chemotherapy; DST, Digit Span Test; GM, Gray Matter; Gy, gray; HVLT-R, Hopkins Verbal Learning Test-Revised; mo, months; IFG, inferior frontal gyrus; ITG.L, left inferior temporal gyrus; MRI, magnetic resonance imaging; MTG.R, right middle temporal gyrus; NPS, neuropsychological; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure Test; RT, radiotherapy; SFG.L, left superior frontal gyrus; STG.L, left superior temporal gyrus; STG.R, right superior temporal gyrus; T-MoCA, Telephone Montreal Cognitive Assessment; Tele-MACE, Telephone Mini Addenbrooke's Cognitive Examination; TICS, Telephone Interview Cognitive Status; TMT, trail making test; y, years; and WM, white matter.

Influence of Tumor Location on Cognition

The influence of glioma location on CI is clearly depicted through findings of how both the gliomas themselves and their resective cavities have a significant deleterious effect on cognition, specially when located in the perisylvian region (GM and WM tracts), which affects various cognitive domains. For instance, a consistent finding is the identification of the AF as an alternative compensatory pathway for language processing when the ILF is damaged (by tumor infiltration or resective cavity).²² Moreover, the integrity of the AF has been associated with performance in non-language cognitive domains, such as attention, working memory, and executive function,^{34,48,95,96} suggesting that language and other cognitive functions may share some common neural networks.⁶⁰

Beyond the AF, the brain exhibits other compensatory neuroplastic mechanisms in response to the tumor presence in order to preserve cognition. Concretely, changes are observed in both NAGM and NAWM. The concept of brain network reorganization as a compensatory mechanism is highly compelling and has also been explored in other cerebral damage processes, such as stroke. Although scarce, these studies appear to substantiate that both right and left-hemisphere brain lesions induce changes in GM networks and WM tracts, both ipsilateral and contralateral to the tumor-damaged regions, to support functional recovery of specific behaviors. This indicates that neuroplasticity is not confined solely to contralesional areas and is influenced by factors such as lesion location and lateralization.^{44,97,98} Nonetheless, studies with larger cohorts are needed to establish robust conclusions and investigate interindividual variability in neuroplastic responses further.

Role of Brain Networks in Cognitive Decline

It is worth noting the interesting identification of a positive association between neurite density within the DMN and Fronto-Parietal Network functional brain networks (refer to [Supplementary Table 2](#) for definitions) and memory performance in glioma patients.¹⁵ Brain tumor locations associated with CI often encompass GM and WM structures that overlap with these well-described functional networks. These include regions known as *hubs* or high-degree nodes, which are crucial for communication and information processing, as well as for ensuring an efficient cognitive functioning.^{99,100}

Our review also highlights that CI tends to be more prominent in gliomas infiltrating regions within the left hemisphere, affecting language, verbal memory and executive functioning. It is important to consider, though, that most neurocognitive tests require verbal comprehension and language production, which may introduce a bias, systematically identifying CI as predominantly associated with affected regions on the left hemisphere. However, left-lateralized gliomas seem to exhibit reduced functional connectivity in the aforementioned *hub* regions compared to right-hemisphere gliomas, regardless of tumor grade and treatment,⁵³ although further studies are needed to confirm this notion.

These findings underscore the importance of proper pre-surgery and intraoperative brain mapping to understand how the brain behaves under each specific function and cognitive requirement. Such mapping can help minimize long-term neurological deficits by guiding surgical interventions in a more precise way.

Impact of Adjuvant Therapies on Cognition

Few studies are focused on CI in long-term survivors following treatment with RT ($\pm$ CT). Most existing studies are cross-sectional, making it difficult to gain insights into neurocognitive alterations over time or to attribute these changes specifically to RT ($\pm$ CT). However, studies with extended follow-up period (over 10 years after treatment completion) suggest that RT ($\pm$ CT) treatment induces long-term cognitive toxicity, paired with brain atrophy and WM disruption.⁸² These findings highlight the importance of enhancing and advancing treatment approaches for brain tumor patients with an expected prolonged survival.

In recent years, emerging irradiation techniques with potentially lower cognitive toxicity – such as Proton Beam Radiation Therapy (PBRT) or hippocampal sparing (HS) – are being explored in glioma patients. PBRT offers improved normal-tissue sparing compared to photon-based therapy for brain malignancies by delivering maximum dose at the required depth, thus reducing irradiation of surrounding tissue.¹⁰¹ Currently, two ongoing trials are investigating the efficacy of PBRT in a subset of adult gliomas with grades 2-3 IDH mutations (NCT03180502, NCT05190172). On the other hand, HS emerges as a new potential tool for patients who require whole-brain RT to reduce cognitive toxicity. While HS in brain metastases may be associated with fewer cognitive symptoms,^{102,103} its applicability in glioma patients remains understudied. We should therefore await future studies that could demonstrate the applicability of these new RT techniques in glioma patients, specifically, to better understand how to protect cognition without impairing OS.

Limitations and Future Research Directions

Several critical limitations were identified across the reviewed literature. For instance, many reports fail to segregate results based on histological types or molecular characteristics, despite the known influence of these tumor features on cognition.^{104,105} Another constraint for inter-study comparisons is the high heterogeneity in the neuropsychological batteries used across studies. It is important to acknowledge that several studies included in this review used cognitive screening tests, such as the MMSE or MoCA. Such tools are generally considered only moderately sensitive and may lack the precision needed to detect subtle cognitive changes. Additionally, they are susceptible to learning and practice effects, with further limit their reliability. These shortcomings are especially relevant in the context of brain tumors, where neurocognitive issues can be subtle or confined to specific cognitive domains.^{6,106,107} As such, these limitations should be carefully considered when interpreting

findings from studies that rely exclusively on these screening measures. Disparities in MRI data, image processing methodologies, and data collection time points among the included studies might also partially explain the different findings observed. To address these challenges, the International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) addressed recommendations in 2011 to standardize neuropsychological tests employed in oncology patients.¹⁰⁸ This was followed by an analogous guide for neuroimaging studies in 2018, albeit focused on non-central nervous system cancer patients.¹⁰⁹ Moreover, it is important to highlight the considerable variability present in the cohorts of post-surgery and long-term follow-up studies. Some studies included patients with prior oncological treatments or recurrent tumors at the time of neuroimaging and/or neuropsychological assessments. This variability, along with differences in treatment protocols between studies, complicates the ability to draw definitive conclusions about the specific impact of surgery, RT, and/or CT on the structural brain changes reported. Therefore, more homogeneous studies are needed, with careful consideration of cohort variables that could act as potential confounding factors. Further, a key limitation inherent to this review is the exclusion of functional imaging studies, which offer valuable insights into the neural correlates of various cognitive processes. While these studies are important, the extensive number of available publications in this field, as well as their heterogeneity would have required a different and more complex analysis that was beyond the scope of this review. Additionally, many functional imaging protocols, especially those outside of motor- and language-related fMRI paradigms, lack standardization for clinical use at the individual level, limiting their applicability in routine clinical settings. Indeed, the need for further development of standardized protocols to quantify brain function in clinical brain mapping remains an unresolved challenge.

Despite this, we focused here on structural imaging methods, which provide highly reproducible and clinically applicable information about anatomical changes in patients with gliomas. These techniques are particularly valuable in neuro-oncology due to their capacity to detect precise morphological alterations and facilitate longitudinal tracking of tumor growth or treatment effects. Additionally, structural imaging is more time-efficient in clinical settings, requiring shorter acquisition durations compared to functional methods, which often demand extended scanning protocols to achieve reliable data. As standardized functional techniques continue to evolve, we believe that future research should aim to integrate both structural and functional imaging approaches, including also other neuroimaging techniques such as magnetoencephalography or combined MRI-EEG scans. Considering that learning-induced plasticity is a complex, dynamic, whole-brain process, multi-modal neuroimaging methods can be a powerful tool for understanding how the brain adapts in the presence of a tumor. However, to fully capture the impact of glioma on cognitive function, it is essential to integrate sensitive neuropsychological assessment with neuroimaging techniques.¹¹⁰ In particular, the adoption of a standardized set of neuropsychological tests and robust criteria for defining CI, such as those proposed

by the ICCTF¹⁰⁸ and other recent recommendations for the glioma population,⁶ is essential for objectively identifying relevant impairments. These definitions, complemented by well-designed studies that link cognitive outcomes to quality of life and functional scales, will be critically important for advancing the field. The future of glioma treatment lies in combining innovative technologies with personalized approaches, targeting specific biomarkers and focusing on minimizing toxicity to the nervous system. This multidisciplinary and collaborative approach, based on rigorous clinical trials incorporating both cognitive measures and protocol-driven advanced neuroimaging techniques to monitor treatment effects, will be key to developing new therapies that maximize oncological efficacy while preserving cognitive function and the well-being of neuro-oncological patients.

Supplementary material

Supplementary material is available online at *Neuro-Oncology Advances* (<https://academic.oup.com/noa>).

Keywords

cognitive impairment | glioma | neuroimaging | structural magnetic resonance imaging

Funding

This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III (Co-funded by European Regional Development Fund (ERDF). ERDF, a way to build Europe (Grant Number PI18/01253 to M.S.).

Conflict of interest statement

Marta Simó has participated in lectures from Pfizer and Takeda. Jordi Bruna has participated in advisory boards or lectures from Pfizer, Takeda, Boehringer-Ingelheim, and Novocure.

Authorship statement

Nuria Cayuela, Cristina Izquierdo, Lucía Vaquero, Estela Cámara, Jordi Bruna, and Marta Simó conceived the review. All authors took part in discussion, analysis, editing, and final approval of the manuscript.

Data availability

This is a review article based on data extracted from publicly accessible databases, including PubMed, PsycINFO, and ISI Web

of Knowledge. All references to the studies included in this review are provided within the manuscript.

Affiliations

Neurology Department, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Barcelona, Spain (N.C.); Department of Neuroscience, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (C.I.); Research Group in Digital Culture and Social Movements (Cibersomaguas), and Department of Experimental Psychology, Cognitive Processes and Speech Therapy, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain (L.V.); Center for Language Music and Emotion (CLaME) – Max Plank Institute of Empirical Aesthetics, New York University, New York, USA (L.V.); Music and Audio Research Lab (MARL), New York University, New York, USA (L.V.); Cognition and Brain Plasticity Group, IDIBELL, Barcelona, Spain (E.C., M.S.); Neuro-Oncology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-ICO l'Hospitalet, IDIBELL (Oncobell Program), Barcelona, Spain (J.B., M.S.)

References

- Bale TA, Rosenblum MK. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: an update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors. *Brain Pathol.* 2022;32(4):e13060.
- van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344–350.
- Caimcross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337–343.
- van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):813–823.
- Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2023;389(7):589–601.
- De Roock L, Gillebert CR, van Aert RCM, et al. Cognitive outcomes after multimodal treatment in adult glioma patients: a meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2023;25(8):1395–1414.
- van Kessel E, Emons MAC, Wajer IH, et al. Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: a retrospective cohort study prior to antitumor treatment. *Neurooncol Pract.* 2019;6(6):463–472.
- Chukwueke UN, Wen PY. Use of the response assessment in neuro-oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol.* 2019;8(1):CNS28.
- Lamichhane B, Luckett PH, Dierker D, et al. Structural gray matter alterations in glioblastoma and high-grade glioma-A potential biomarker of survival. *Neurooncol Adv.* 2023;5(1):vddad034.
- Oshima S, Hagiwara A, Raymond C, et al. Change in volumetric tumor growth rate after cytotoxic therapy is predictive of overall survival in recurrent glioblastoma. *Neurooncol Adv.* 2023;5(1):vddad084.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1006–1012.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e112.
- De Baene W, Rutten GM, Sitskoorn MM. Cognitive functioning in glioma patients is related to functional connectivity measures of the non-tumoural hemisphere. *Eur J Neurosci.* 2019;50(12):3921–3933.
- Stoecklein VM, Stoecklein S, Galie F, et al. Resting-state fMRI detects alterations in whole brain connectivity related to tumor biology in glioma patients. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1388–1398.
- Romero-García R, Suckling J, Owen M, et al. Memory recovery in relation to default mode network impairment and neurite density during brain tumor treatment. *J Neurosurg.* 2022;136(2):358–368.
- Kesler SR, Noll K, Cahill DP, Rao G, Wefel JS. The effect of IDH1 mutation on the structural connectome in malignant astrocytoma. *J Neurooncol.* 2017;131(3):565–574.
- Almairac F, Herbet G, Moritz-Gasser S, de Champfleury NM, Duffau H. The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Struct Funct.* 2015;220(4):1983–1995.
- Banerjee P, Leu K, Harris RJ, et al. Association between lesion location and language function in adult glioma using voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuroimage Clin.* 2015;9:617–624.
- Habets EJJ, Hendriks EJ, Taphoorn MJB, et al. Association between tumor location and neurocognitive functioning using tumor localization maps. *J Neurooncol.* 2019;144(3):573–582.
- Guarracino I, Pauletti G, Lus T, et al. Presurgical cognitive status in patients with low-grade glioma and epilepsy: testing the effects of seizures, antiepileptic medications, and tumor localization. *Brain Behav.* 2022;12(5):e2560.
- Incekara F, Satoer D, Visch-Brink E, Vincent A, Smits M. Changes in language white matter tract microarchitecture associated with cognitive deficits in patients with presumed low-grade glioma. *J Neurosurg.* 2018;130(5):1538–1546.
- Papagno C, Pascuzzo R, Ferrante C, et al. Deficits in naming pictures of objects are associated with glioma infiltration of the inferior longitudinal fasciculus: a study with diffusion MRI tractography, volumetric MRI, and neuropsychology. *Hum Brain Mapp.* 2023;44(10):4011–4027.
- Liu D, Liu Y, Hu X, et al. Alterations of white matter integrity associated with cognitive deficits in patients with glioma. *Brain Behav.* 2020;10(7):e01639.
- Zhang N, Xia M, Qiu T, et al. Reorganization of cerebro-cerebellar circuit in patients with left hemispheric gliomas involving language network: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(12):4802–4819.
- Hu G, Hu X, Yang K, et al. Restructuring of contralateral gray matter volume associated with cognition in patients with unilateral temporal lobe glioma before and after surgery. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(7):1786–1796.
- Jutten K, Mainz V, Gauggel S, et al. Diffusion tensor imaging reveals microstructural heterogeneity of normal-appearing white matter and related cognitive dysfunction in glioma patients. *Front Oncol.* 2019;9:536.
- Wefel JS, Noll KR, Rao G, Cahill DP. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro Oncol.* 2016;18(12):1656–1663.
- Price SJ, Allinson K, Liu H, et al. Less invasive phenotype found in isocitrate dehydrogenase-mutated glioblastomas than in isocitrate dehydrogenase wild-type glioblastomas: a diffusion-tensor imaging study. *Radiology.* 2017;283(1):215–221.
- Martin S, Williams KA, Saur D, Hartwigsen G. Age-related reorganization of functional network architecture in semantic cognition. *Cereb Cortex.* 2023;33(8):4886–4903.
- Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex.* 2008;44(8):1105–1132.

31. Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*. 2005;57(1):8–16.
32. Posner MI, Sheese BE, Oduldas Y, Tang Y. Analyzing and shaping human attentional networks. *Neural Netw*. 2006;19(9):1422–1429.
33. Skandalakis GP, Barrios-Martinez J, Kazim SF, et al. The anatomy of the four streams of the prefrontal cortex. Preliminary evidence from a population based high definition tractography study. *Front Neuroanat*. 2023;17:1214629.
34. Vavassori L, Venturini M, Zigiotto L, et al. The arcuate fasciculus: combining structure and function into surgical considerations. *Brain Behav*. 2023;13(8):e3107.
35. Faulkner JW, Wiltshire CE. Mapping eloquent cortex: a voxel-based lesion-symptom mapping study of core speech production capacities in brain tumour patients. *Brain Lang*. 2020;200:104710.
36. Noll KR, Bradshaw ME, Weinberg JS, Wefel JS. Relationships between neurocognitive functioning, mood, and quality of life in patients with temporal lobe glioma. *Psychooncology*. 2017;26(5):617–624.
37. Osborn AG, Louis DN, Poussaint TY, Linscott LL, Salzman KLT. 2021 world health organization classification of tumors of the central nervous system: what neuroradiologists need to know. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;43(7):928–937.
38. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(5):393–402.
39. Kamali A, Flanders AE, Brody J, Hunter JV, Hasan KM. Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Struct Funct*. 2014;219(1):269–281.
40. Wu YY, Chen KT, Chu YC, et al. Neuropsychological impairment in primary malignant brain tumor patients with awake craniotomy: a hospital-based registration study. *J Neurooncol*. 2023;164(2):483–491.
41. Gauthier LV, Taub E, Perkins C, et al. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke*. 2008;39(5):1520–1525.
42. Voytek B, Davis M, Yago E, et al. Dynamic neuroplasticity after human prefrontal cortex damage. *Neuron*. 2010;68(3):401–408.
43. Almairac F, Duffau H, Herbet G. Contralateral macrostructural plasticity of the insular cortex in patients with glioma: a VBM study. *Neurology*. 2018;91(20):e1902–e1908.
44. Manso-Ortega L, De Frutos-Sagastuy L, Gisbert-Munoz S, et al. Grey matter reshaping of language-related regions depends on tumor lateralization. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3852.
45. Yuan T, Zuo Z, Ying J, et al. Structural and functional alterations in the contralateral medial temporal lobe in glioma patients. *Front Neurosci*. 2020;14:10.
46. Herbet G, Lafargue G, Bonnetblanc F, Moritz-Gasser S, Duffau H. Is the right frontal cortex really crucial in the mentalizing network? A longitudinal study in patients with a slow-growing lesion. *Cortex*. 2013;49(10):2711–2727.
47. CocherEAU J, Lemaitre AL, Wager M, et al. Network-behavior mapping of lasting executive impairments after low-grade glioma surgery. *Brain Struct Funct*. 2020;225(8):2415–2429.
48. Hartung SL, Mandonnet E, de Witt Hamer P, et al. Impaired set-shifting from dorsal stream disconnection: insights from a European series of right parietal lower-grade glioma resection. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3337.
49. Puglisi G, Howells H, Sciortino T, et al. Frontal pathways in cognitive control: direct evidence from intraoperative stimulation and diffusion tractography. *Brain*. 2019;142(8):2451–2465.
50. Hendriks EJ, Habets EJJ, Taphoorn MJB, et al. Linking late cognitive outcome with glioma surgery location using resection cavity maps. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(5):2064–2074.
51. Niki C, Kumada T, Maruyama T, et al. Primary cognitive factors impaired after glioma surgery and associated brain regions. *Behav Neurol*. 2020;2020:7941689.
52. Ng S, Moritz-Gasser S, Lemaitre AL, Duffau H, Herbet G. Multivariate mapping of low-resilient neurocognitive systems within and around low-grade gliomas. *Brain*. 2024;147(8):2718–2731.
53. Saviola F, Zigiotto L, Novello L, et al. The role of the default mode network in longitudinal functional brain reorganization of brain gliomas. *Brain Struct Funct*. 2022;227(9):2923–2937.
54. Brown TJ, Bota DA, van Den Bent MJ, et al. Management of low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract*. 2019;6(4):249–258.
55. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1460–1469.
56. Bonifazi S, Passamonti C, Vecchioni S, et al. Cognitive and linguistic outcomes after awake craniotomy in patients with high-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;198:106089.
57. de Zwart B, Ruis C. An update on tests used for intraoperative monitoring of cognition during awake craniotomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024;166(1):204.
58. Erez Y, Assem M, Coelho P, et al. Intraoperative mapping of executive function using electrocorticography for patients with low-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(5):1299–1309.
59. Rossi M, Nibali MC, Torregrossa F, Bello L, Grasso G. Innovation in neurosurgery: the concept of cognitive mapping. *World Neurosurg*. 2019;131:364–370.
60. Gasa-Roque A, Rofes A, Simo M, et al. Understanding language and cognition after brain surgery - tumour grade, fine-grained assessment tools and, most of all, individualized approach. *J Neuropsychol*. 2023;18:158–182.
61. Ng JCH, See AAG, Ang TY, et al. Effects of surgery on neurocognitive function in patients with glioma: a meta-analysis of immediate post-operative and long-term follow-up neurocognitive outcomes. *J Neurooncol*. 2019;141(1):167–182.
62. Barzilai O, Ben Moshe S, Sitt R, et al. Improvement in cognitive function after surgery for low-grade glioma. *J Neurosurg*. 2018;130(2):426–434.
63. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. Fsl. *Neuroimage*. 2012;62(2):782–790.
64. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med*. 2002;8(9):955–962.
65. Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations. *J Clin Neurosci*. 2013;20(4):485–502.
66. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8(9):810–818.
67. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, et al. Cognitive functions in low-grade gliomas: disease and treatment effects. *J Neurooncol*. 2007;81(2):175–184.
68. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology*. 2002;59(1):40–48.
69. Lucassen PJ. Chemotherapy modulates specific aspects of cognition parallel to neurogenesis (commentary on Norka et al.). *Eur J Neurosci*. 2012;36(11):3519–3520.
70. Dietrich J, Prust M, Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience*. 2015;309:224–232.
71. Melendez DM, Nordquist RE, Vanderschuren L, van der Staay FJ. Spatial memory deficits after vincristine-induced lesions to the dorsal hippocampus. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231941.
72. Baumer BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1521–1532.
73. Park DY, Tom MC, Chen Y, et al. Cognitive function after concurrent temozolomide-based chemoradiation therapy in low-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2022;158(3):341–348.

74. Fisher BJ, Pugh SL, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of a temozolomide-based chemoradiation therapy regimen for high-risk, low-grade gliomas: long-term results of radiation therapy oncology group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;107(4):720–725.
75. Buckner JC, Chakravarti A, Curran WJ, Jr. Radiation plus chemotherapy in low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2016;375(5):490–491.
76. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):783–790.
77. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):535–541.
78. Wang M, Cairncross G, Shaw E, et al; Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Cognition and quality of life after chemotherapy plus radiotherapy (RT) vs. RT for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: radiation therapy oncology group trial 9402. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):662–669.
79. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, et al. AVAglio: phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther.* 2011;28(4):334–340.
80. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699–708.
81. Wefel JS, Armstrong TS, Pugh SL, et al. Neurocognitive, symptom, and health-related quality of life outcomes of a randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma (NRG/RTOG 0825). *Neuro Oncol.* 2021;23(7):1125–1138.
82. Cayuela N, Jaramillo-Jimenez E, Camara E, et al. Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors. *Neuro Oncol.* 2019;21(11):1470–1479.
83. Kocher M, Jockwitz C, Lohmann P, et al. Lesion-function analysis from multimodal imaging and normative brain atlases for prediction of cognitive deficits in glioma patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2373.
84. Voon NS, Manan HA, Yahya N. Remote assessment of cognition and quality of life following radiotherapy for glioma: deep-learning-based predictive models and MRI correlates. *J Neurooncol.* 2023;162(2):407–415.
85. Wang C, Cho NS, Dyk KV, et al. Characterization of cognitive function in survivors of diffuse gliomas using morphometric correlation networks. *Tomography.* 2022;8(3):1437–1452.
86. de Groot JD, van Dijken BRJ, van der Weide HL, Enting RH, van der Hoorn A. Voxel based morphometry-detected white matter volume loss after multi-modality treatment in high grade glioma patients. *PLoS One.* 2023;18(5):e0275077.
87. 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(2):297–304.
88. Nagtegaal SHJ, David S, Philipens MEP, et al. Dose-dependent volume loss in subcortical deep grey matter structures after cranial radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;26:35–41.
89. Nagtegaal SHJ, David S, van Grinsven EE, et al. Morphological changes after cranial fractionated photon radiotherapy: localized loss of white matter and grey matter volume with increasing dose. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021;31:14–20.
90. Alemany M, Velasco R, Simo M, Bruna J. Late effects of cancer treatment: consequences for long-term brain cancer survivors. *Neurooncol. Pract.* 2021;8(1):18–30.
91. Taylor JW, Weyer-Jamora C, Hervey-Jumper S. Molecularly determining cognition in glioma: new insights as the plot thickens. *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1671–1672.
92. Parsons MW, Sabsevitz DS. Cognitive issues in patients with IDH mutant gliomas: from neuroscience to clinical neuropsychology. *J Neurooncol.* 2023;162(3):525–533.
93. Acevedo-Vergara K, Perez-Florez M, Ramirez A, et al. Cognitive deficits in adult patients with high-grade glioma: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;219:107296.
94. Derks J, Kulik S, Wesseling P, et al. Understanding cognitive functioning in glioma patients: the relevance of IDH-mutation status and functional connectivity. *Brain Behav.* 2019;9(4):e01204.
95. Saito S, Baddeley A. Irrelevant sound disrupts speech production: exploring the relationship between short-term memory and experimentally induced slips of the tongue. *Q J Exp Psychol A.* 2004;57(7):1309–1340.
96. Mitolo M, Zoli M, Testa C, et al. Neuroplasticity mechanisms in frontal brain gliomas: a preliminary study. *Front Neurol.* 2022;13:867048.
97. Chen Y, Jiang Y, Kong X, et al. Common and unique structural plasticity after left and right hemisphere stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41(12):3350–3364.
98. Kourtidou E, Kasselimis D, Angelopoulou G, et al. The role of the right hemisphere white matter tracts in chronic aphasic patients after damage of the language tracts in the left hemisphere. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:635750.
99. Power JD, Schlaggar BL, Lessov-Schlaggar CN, Petersen SE. Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron.* 2013;79(4):798–813.
100. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2009;29(6):1860–1873.
101. Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, et al. Comparing intelligence quotient change after treatment with proton versus photon radiation therapy for pediatric brain tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1043–1049.
102. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810–3816.
103. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al; for NRG Oncology. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1019–1029.
104. Gehring K, Aaronson NK, Gundy CM, Taphoorn MJ, Sitskoorn MM. Predictors of neuropsychological improvement following cognitive rehabilitation in patients with gliomas. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(2):256–266.
105. Yamawaki R, Nankaku M, Umaba C, et al. Assessment of neurocognitive function in association with WHO grades in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;208:106824.
106. Robinson GA, Biggs V, Walker DG. Cognitive screening in brain tumors: short but sensitive enough? *Front Oncol.* 2015;5:60.
107. Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, but, or sensitivity. *J Clin Oncol.* 2003;21(19):3557–3558.
108. 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(7):703–708.
109. Deprez S, Kesler SR, Saykin AJ, et al. 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(3):223–231.
110. Simo M, Rodriguez-Fornells A, Navarro V, et al. Mitigating radiation-induced cognitive toxicity in brain metastases: more questions than answers. *Neurooncol Adv.* 2024;6(1):vdae137.

HIPÒTESI

2. HIPÒTESI

1. Els pacients llargs supervivents (≥ 2 anys des de la finalització de la radioteràpia sola o en combinació amb quimioteràpia) de tumors glials d'estirp oligodendrogial grau 2 i 3 (WHO 2007) presentaran una prevalença més elevada de deteriorament cognitiu i una major severitat com més temps hagi transcorregut des del tractament oncològic. A més, aquest deteriorament cognitiu associarà canvis morfomètrics cerebrals (volum de substància gris i leucoencefalopatia) a llarg termini.
2. Els llargs supervivents de gliomes amb sospita d'hidrocefàlia normotensiva induïda per la radioteràpia cerebral, presentaran una alta prevalença i severitat de deteriorament cognitiu, i aquest es correlacionarà amb canvis estructurals cerebrals i de volumetria de líquid cefalorraquidi. A més, l'addició d'una anàlisi volumètrica del líquid cefalorraquidi a les tècniques clàssiques de RM i al test d'infusió lumbar podrà millorar la identificació de pacients que es podran beneficiar de la col·locació d'una derivació ventriculoperitoneal.

OBJECTIUS

3. OBJECTIUS

Objectiu principal:

Identificar la prevalença i la severitat del deteriorament cognitiu així com la sospita d'hidrocefàlia normotensiva en pacients llargs supervivents de glioma tractats amb radioteràpia sola o combinada amb quimioteràpia, a partir de 2 anys després de la finalització del tractament.

Objectius secundaris:

1. Avaluar els canvis estructurals cerebrals en la substància gris i la substància blanca mitjançant anàlisis volumètriques longitudinals i escales qualitatives i correlacionar aquests canvis amb dèficits cognitius.
2. Classificar els pacients segons el temps transcorregut des de la finalització del tractament i examinar les diferències en els dèficits cognitius i els canvis cerebrals estructurals entre aquests grups de seguiment temporal.
3. Avaluar les característiques cognitives, de neuroimatge estructural i del test d'infusió lumbar per identificar predictors de resposta a la derivació ventriculoperitoneal en pacients amb sospita d'hidrocefàlia normotensiva post-radioteràpia.
4. Investigar si l'addició d'una anàlisi volumètrica del líquid cefalorraquidi a les característiques clàssiques de la RM i del test d'infusió millora l'eficàcia en la identificació de pacients que responen positivament al tractament amb derivació ventriculoperitoneal, augmentant l'eficàcia del maneig clínic i el pronòstic dels llargs supervivents.

MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

4. MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS

4.1. Treball 1: Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors

Nuria Cayuela, Esteban Jaramillo-Jiménez, Estela Càmara, Carles Majós, Noemí Vidal, Anna Lucas, Miguel Gil-Gil, Francesc Graus, Jordi Bruna, i Marta Simó

Neuro-Oncology. 2019. 21(11);1470-1479

DOI: 10.1093/neuonc/noz130

Factor d'impacte (JRC 2019): 10.247

Journal Citation Indicator (JCI 2019): 2.59

Quartil (JRC 2019): 1r quartil

Decil (JRC 2019): 1r decil

RESUM

Introducció. Identifiquem el deteriorament cognitiu i els canvis estructurals cerebrals observats amb RM en llargs supervivents de tumors oligodendroglials tractats només amb RT (21%) o amb QT (79%).

Mètodes. Els pacients amb tumors oligodendroglials (segons la classificació de la WHO 2007) que havien completat el tractament amb RT $\pm$ QT almenys dos anys abans de l'inici de l'estudi, es van classificar en tres grups segons el temps transcorregut des del final del tractament: Grup 1 = 2-5 anys (n=22), Grup 2 = 6-10 anys (n=13), i Grup 3 > 10 anys (n=13). Tots els pacients van realitzar una avaluació neuropsicològica transversal (n=48) i una anàlisi volumètrica longitudinal (SG; n=34) entre la RM postquirúrgica i l'últim seguiment. Els canvis en SB es van avaluar amb una escala qualitativa.

Resultats. No es van trobar diferències en les característiques del tumor o el tractament entre els grups. Sis de 22 pacients (27,3%) del Grup 1; 5/13 (38,5%) del Grup 2; i 9/13 (69,2%) del Grup 3 van presentar deteriorament cognitiu, considerat greu en 3/22 pacients (13,6%) del grup 1; 4/13 (30,8%) del Grup 2; i 6/13 (46,2%) del Grup 3. Els pacients dels Grups 2 i 3 van mostrar una atròfia significativa de la SG i més leucoencefalopatia que els del Grup 1. Els dèficits cognitius es van associar amb atròfia cerebral i canvis en la SB.

Conclusions. Els llargs supervivents de tumors oligodendroglials que van rebre tractament estàndard amb RT $\pm$ QT, principalment > 5 anys després de la seva finalització, presenten deteriorament cognitiu, especialment en memòria i funcions executives, associat a danys tardans en la SG i la SB. Això posa en relleu la necessitat de desenvolupar estratègies futures per a pacients amb tumors oligodendroglials i una supervivència esperada llarga.

Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors

Nuria Cayuela, Esteban Jaramillo-Jiménez, Estela Càmara, Carles Majós, Noemi Vidal, Anna Lucas, Miguel Gil-Gil, Francesc Graus, Jordi Bruna,* and Marta Simó*

Neuro-Oncology Unit, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute–Catalan Institute of Oncology (IDIBELL) (Oncobell program), Barcelona, Spain (N.C., C.M., N.V., A.L., M.G.-G., J.B., M.S.); Neuro-Oncology Unit, Colombian Neurological Institute, CES University, Medellín, Colombia (E.J.-J.); Cognition and Brain Plasticity Group, IDIBELL, Barcelona, Spain (E.C., M.S.); Department of Neurology, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS) Hospital Clínic, Barcelona, Spain (F.G.); Institute of Neurosciences, Department of Cell Biology, Physiology, and Immunology, Autonomous University of Barcelona, Biomedical Research Networking Center on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Bellaterra, Spain (J.B.)

Corresponding Author: Marta Simó, Neuro-Oncology Unit, Bellvitge University Hospital, Bellvitge Biomedical Research Institute–Catalan Institute of Oncology (IDIBELL), Feixa Llarga s/n, 08907. Barcelona, Spain (msimo@iconcologia.net)

*Jordi Bruna and Marta Simó should be considered co-senior authors.

Abstract

Background. We identify cognitive impairment and MRI structural brain changes in long-term oligodendroglial tumor survivors treated with radiation therapy (RT) alone (21%) or with chemotherapy (CT) (79%).

Methods. Oligodendroglial tumor patients (based on the World Health Organization [WHO] 2007 classification) who completed RT ± CT at least 2 years before the study initiation, were classified into 3 groups according to the time treatment was completed: Group 1 = 2–5 years ($n = 22$), Group 2 = 6–10 years ($n = 13$), and Group 3 >10 years ($n = 13$). All patients had a cross-sectional neuropsychological evaluation ($n = 48$) and a longitudinal volumetric analysis (gray matter [GM; $n = 34$]) between postsurgical and last follow-up MRI. White matter (WM) changes on MRI were assessed using a qualitative scale.

Results. There were no differences regarding tumor or treatment-related characteristics between groups. Six of 22 patients (27.3%) in Group 1; 5/13 (38.5%) in Group 2; and 9/13 (69.2%) in Group 3 had cognitive impairment that was considered severe in 3/22 patients (13.6%) in Group 1; 4/13 (30.8%) in Group 2; and 6/13 (46.2%) in Group 3. Patients in Groups 2 and 3 showed significant GM atrophy and more leukoencephalopathy than Group 1. Cognitive deficits were associated with brain atrophy and WM changes.

Conclusions. Long-term oligodendroglial tumor survivors who underwent standard RT ± CT treatment, mainly >5 years of its completion, present cognitive impairment, especially on memory and executive functions, associated with late GM and WM damage, thus highlighting the need of developing future strategies in patients with oligodendroglial tumor and long expected survival.

Key Points

1. Long-term oligodendroglial tumor survivors are at risk of developing cognitive impairment.
2. Late cognitive toxicity is associated with brain atrophy and white matter damage.

Importance of the Study

Oncological treatment significantly prolongs survival in oligodendroglial tumor patients. However its potential toxicity on cognition in long-term survivors is still unknown. Our study showed that WHO grades II and III oligodendroglial tumor patients after >5 years of treatment

completion, present cognitive impairment, that was considered severe in up to 38% of patients, accompanied by structural GM and WM damage, highlighting the need of developing future strategies in patients with long expected survival.

The recent standard treatment including chemotherapy (CT) (procarbazine, lomustine, and vincristine [PCV]) and cranial radiotherapy (RT) significantly improves overall survival and progression-free survival in World Health Organization (WHO) grades II and III oligodendrogliomas.^{1–3} Specifically, the 10-year overall survival rate with the standard treatment is nearly 80% for grade II and 60% for 1p/19q codeleted grade III oligodendrogliomas, a figure never observed before in malignant gliomas.^{2–4} Hence, the impact of long-term effects of oncological treatment, especially on cognitive functioning, in oligodendroglial tumor patients has become increasingly relevant. To date, only a few studies have focused on cognitive and structural brain changes in long-term glioma survivors.^{5–7} Overall, these studies showed that low grade glioma (LGG) survivors who received RT (mean follow-up of 12 y) in comparison with those who did not, exhibited cognitive deficits, mainly focused in executive functioning and visual memory, accompanied by global cortical atrophy and white matter (WM) changes in MRI. Still, these studies had small sample sizes and included a reduced number of oligodendroglial tumor patients, and none of them used a volumetric neuroimaging analysis to quantify brain changes over time.^{5–7}

The aim of our study was to examine cognitive deficits together with brain structural changes in a series of WHO grades II and III oligodendroglial tumor long-term survivors who were treated with RT $\pm$ CT.

Materials and Methods

Patients

Medical records were retrospectively reviewed from histologically confirmed grades II and III oligodendroglial tumors based on the WHO 2007 classification,⁸ diagnosed between 1994 and 2014 at the Bellvitge University Hospital-Catalan Institute of Oncology and Hospital Clinic of Barcelona. Patients were included if they were older than 18 years and had completed RT $\pm$ CT treatment $\geq$ 2 years before study initiation.

Exclusion criteria included the presence of cerebrovascular disease, gliomatosis cerebri, infratentorial location, previous history of other primary malignancies, previous exposure to RT and/or CT, previous or concurrent neurologic disorder, aphasia, or marked visual compromise. All patients were fluent Spanish speakers and provided written informed consent. This study was approved by the review board of both hospitals. Patients were split into 3 subgroups according to the length of follow-up since treatment was completed: Group 1 = 2–5 years, Group 2 = 6–10 years, and Group 3 >10 years.

Neuropsychological and Quality of Life Assessment

A cross-sectional neuropsychological assessment was done for all patients between November and December 2016 ($\geq$ 2 y from treatment completion). Patients were evaluated using a verbal memory test (Hopkins Verbal Learning Test-Revised [HVL-R]),⁹ a visuospatial abilities and visual memory test (Rey-Osterrieth Complex Figure Test [ROCF] Copy and Delayed Recall),¹⁰ a verbal fluency test (Controlled Oral Word Association), and a processing speed test (Trail Making Test [TMT] A-B).¹¹ If inadequate completion was noted due to moderate cognitive compromise, the Mini Mental State Examination (MMSE) was completed. Also used was the Beck Depression Inventory, a 21-item, self-report rating tool that measures characteristic attitudes and symptoms of depression.¹² Raw cognitive test scores were compared with the validated Spanish normative values, corrected for age and education, and converted into z-scores. Cognitive impairment was defined as mild if: (i) a single test z-score of all of the aforementioned was $\geq$ 2 standard deviations (SD) or (ii) 2 tests had z-scores $\geq$ 1.5 SD below the sample mean. Cognitive impairment was defined as severe if z-score was below 2 SD in at least 2 tests or an adjusted MMSE score was less than or equal to percentile 5.^{11,13,14}

Quality of life (QoL) was measured by a validated core QoL questionnaire (QLQ-C30 version 3.0)¹⁵ and a QoL questionnaire specifically for patients with brain tumors (QLQ-BN-20) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).¹⁶ The patients' individual raw score on each subscale of the EORTC QLQ-C30 and BN20 was calculated and responses linearly transformed to a scale ranging from 0 to 100 per patient in accordance with the official EORTC scoring manual (<http://groups.eortc.be/qol/manuals>). Reference and normative data adjustments were completed and scored using the standardized recommended approach of the EORTC.^{17,18} A comparison between global health status/QoL from the EORTC QLQ-C30 questionnaire¹⁹ and cognitive impairment (yes/no) were calculated through a chi-square test.

MRI Data and Image Processing for Volumetric Gray Matter Analysis

Longitudinal MRI (1.5 Tesla) analysis was performed from first postsurgical (baseline) to last follow-up MRI. First, tumor remnant and/or surgical cavity were identified and drawn in native space over the gadolinium enhanced (Gd-enhanced) T1-weighted imaging for each patient using MRIcron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/>)

mrinfo/mrinfo). Contrast-enhanced areas were identified as tumor masks. When there was no contrast-enhanced area, location of the tumor was determined using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images.

Then, a morphometric analysis was carried out using the SPM8 software package (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group) running on MATLAB v7 (Mathworks). Specifically, first, unified segmentation²⁰ with medium regularization and cost function masking was applied, in order to segment gray matter (GM) images and normalize the Gd-enhanced T1 image and the tumor mask for each patient into the Montreal Neurological Institute space.

GM, WM, and cerebrospinal fluid (CSF) were calculated after segmentation. Then, GM normalized images were modulated by total intracranial volume (GM + WM + CSF) at both evaluations (baseline and last MRI) in order to take into account potential differences in brain volume between patients. Additionally, and in order to avoid tumor-related confounding effects, T1-weighted native images were segmented using a similar described protocol into GM, WM, and CSF only from the tumor-free contralateral hemisphere. After applying an absolute threshold for masking around 0.5 for GM and correcting each MRI for each voxel size, GM volume in milliliters was extracted.

Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 software. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) for comparison among Groups (3) × Time (2) was used, using Bonferroni correction for post hoc analysis. Additionally, to study the association between cognitive deficits and GM volume changes, we carried out a Spearman's correlation analysis between the individual z-scores of the statistical significant neuropsychological tests and the individual GM volume loss (last MRI – baseline).

MRI Data and Image Processing for White Matter Analysis

We qualitatively evaluated the presence of WM hyperintensities on FLAIR images using a 4-point rating scale.²¹ Specifically, the assigned values for this rating scale were: 0 for no lesions, 1 for focal lesions, 2 for beginning confluence of lesions, and 3 for diffuse involvement of the entire regions with or without involvement of U fibers. A Mann–Whitney *U*-test was used for comparison between groups. Kendall's tau was calculated to correlate individual z-scores of the statistical significant neuropsychological tests with WM rating scores.

Results

Demographic and Clinical Characteristics

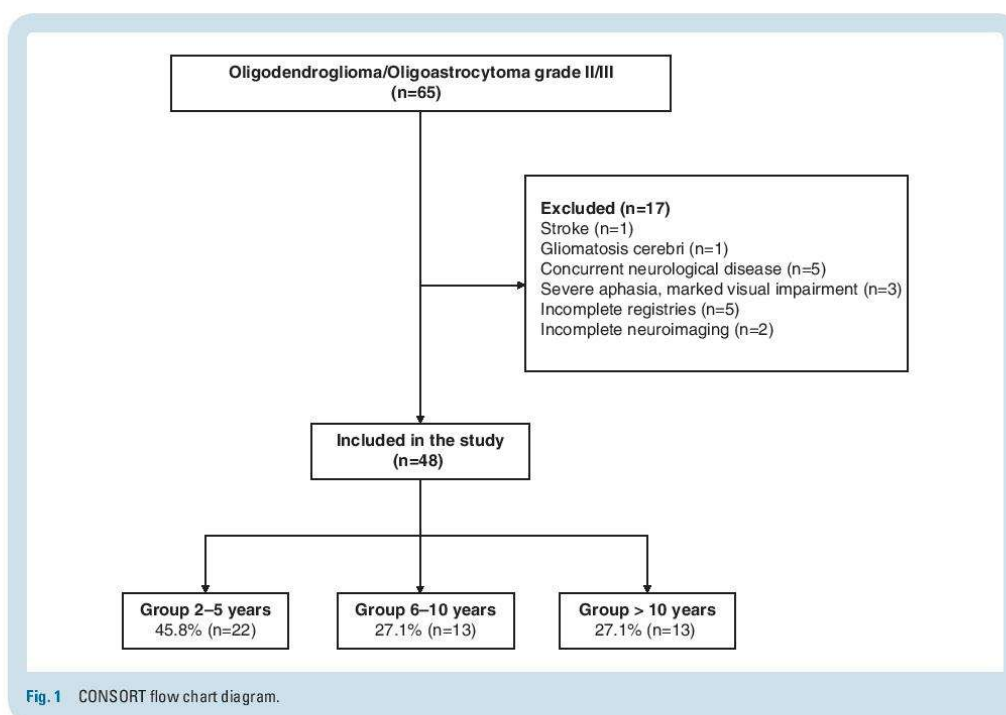
In a total of 242 oligodendroglial tumors diagnosed between 1994 and 2014, sixty-five patients were initially included; they were alive and older than 18 years and had completed RT ± CT treatment ≥2 years before the study initiation. After our exclusion criteria, 48 oligodendroglial tumor patients who completed RT alone (21%) or with CT (79%) were analyzed: 22 patients (45.8%) had completed treatment between 2 and 5 years (Group 1), 13 patients

(27.1%) between 6 and 10 years (Group 2), and 13 patients (27.1%) >10 years (Group 3) (Fig. 1). There were no relevant differences regarding demographic, clinical, or treatment characteristics between groups (Table 1). Level of education and previous history of vascular risk factors were similar between groups. Median age at diagnosis was 39 years (range, 20–71) and 30 patients (62%) were male. Nine (19%) oligodendroglial tumors were grade II and 39 (81%) grade III. Status of 1p/19q codeletion and isocitrate dehydrogenase (*IDH*) was determined in 37 patients. Twenty-eight (75.6%) showed a 1p/19q codeletion and *IDH* mutant. Only 1 patient showed an *IDH*-mutant and 1p/19q non-codeleted tumor and the other 8 patients showed an *IDH*-wildtype and 1p/19q non-codeleted tumor. In the other 11 patients (23%), 1p/19q codeletion and *IDH* status could not be retrospectively performed because of insufficient tumor material available. All patients underwent 3D conformal RT. The number of patients undergoing CT was similar between groups but there were differences concerning the schedule received. All patients in Group 3 received PCV regimen (6 weekly cycles of 60 mg/m² procarbazine [days 8–21], 110 mg/m² lomustine [day 1], and 1.4 mg/m² vincristine [days 8 and 29]), while in Groups 1 and 2 nearly half of patients received PCV and the other half adjuvant temozolomide (TMZ) (150–200 mg/m² × 5 days every 4 wk). Four patients (8.3%) had tumor progression, all of them ≥2 years before the study initiation and had clinical and radiological tumor stability at the time that neuropsychological assessment was done (*n* = 3 in Group 1 and *n* = 1 in Group 3). All of them received a second-line CT. Three underwent sequential first-line CT and RT and 1 was first treated with RT alone and received first-line CT at tumor progression. Three patients (2 in Group 1 and 1 in Group 2) who were previously treated with TMZ received PCV, and 1 patient (Group 3) initially treated with PCV received TMZ as second-line CT. This patient (Group 3) treated with PCV and TMZ received fotemustine as third-line CT. There were significantly more patients in Group 1 (95%) on anti-epileptic drugs compared with Group 2 (38%) and Group 3 (61%) (*P* < 0.01). Levetiracetam was the most common prescribed anti-epileptic drug (80%).

Neuropsychological Assessment and Quality of Life Measures

Table 2 and Figure 2 show the results of neuropsychological evaluation. Of the 48 patients included, 39 completed all tests in the neuropsychological battery: 19/22 (86.4%) in Group 1; 11/13 (84.6%) in Group 2; and 9/13 (69.2%) in Group 3. Four patients (2 in Group 1 and 2 in Group 3) did not complete the entire neuropsychological battery because of patients' refusal or fatigue. The remaining 5 patients (1 in Group 1; 2 in Group 2; and 2 in Group 3) completed only the MMSE because of severe cognitive impairment.

Six of 22 patients (27.3%) in Group 1; 5/13 (38.5%) in Group 2; and 9/13 (69.2%) in Group 3 met criteria for cognitive impairment. Group 3 showed significant cognitive impairment compared with Group 1 (*P* = 0.015). Specifically, Group 3 did worse in measure of visual memory (ROCF Delayed Copy) compared with Groups 1 and 2 (*P* = 0.001



and $P = 0.02$, respectively) and executive functioning (TMT A) compared with Group 1 ($P = 0.02$). Of the patients with cognitive impairment ($n = 20$), 3 in Group 1 (15%), 4 in Group 2 (20%), and 6 in Group 3 (30%) met criteria for severe cognitive impairment.

In QoL measures, clinical relevant and significant differences were found regarding hair loss and dyspnea between groups. Those in Group 3 had more dyspnea and were more bothered about hair loss than Group 1 ($P = 0.03$ and 0.01 , respectively). The other EORTC QLQ-C30 and QLQ-BN20 measures did not show significant differences between groups (see [Supplementary Table 1](#)). The presence of cognitive impairment was not associated with worse QoL score ($P = 0.52$).

Neuroimaging Data

Median time between the end of treatment (RT $\pm$ CT) and the last follow-up MRI was 3 years (range, 2–5 y) for Group 1; 7 years (range, 6–9 y) for Group 2; and 13 years (range, 10–14 y) for Group 3.

GM Volumetric Analysis

Concerning whole-brain analysis, Groups 2 and 3 exhibited a significant loss of absolute GM volume relative to baseline imaging ($F = 10.89$, $P = 0.003$; [Fig. 3A](#)) with a mean percent GM volume loss of 5.20% and 6.12% for Group 2 and Group 3, respectively. See [Supplementary Table 2](#).

When only the tumor-free contralateral hemisphere was analyzed, similar results were obtained. There was a positive correlation between GM absolute volume loss and performance on neuropsychological tests (for TMT A, $r = 0.45$, $P < 0.005$ and for ROCF Delayed Copy, $r = 0.46$, $P < 0.004$) ([Fig. 3B](#) and [C](#)).

White Matter Analysis

Median rating scale of WM hyperintensities using last posttreatment FLAIR images was 1 (0–2) for Group 1; 2 (1–3) for Group 2; and 2.5 (1–3) for Group 3, showing significantly more WM hyperintensities in Groups 2 and 3 than in Group 1 (Mann–Whitney U -test; $P = 0.026$ and $P = 0.008$, respectively). There was a negative correlation between WM scale score and performance on neuropsychological tests (for TMT A, $r = -0.28$, $P < 0.07$ and for ROCF delayed copy, $r = -0.36$, $P < 0.02$). Patients who scored worse in neuropsychological testing exhibited more leukoencephalopathy (higher rate in WM score). See [Supplementary Figure 1](#).

Discussion

Our study revealed that 38% of patients with WHO grades II and III oligodendroglial tumors and long-term survival (>5 y since treatment completion) met criteria for severe cognitive impairment. Although cognitive deficits were also reported in patients at <5 years of follow-up, no

Table 1 Clinical and treatment variables of patients with grade II or III oligodendroglioma according to length of follow-up

	Group 1 = 2–5 y (n = 22)	Group 2 = 6–10 y (n = 13)	Group 3 >10 y (n = 13)	P-value
Age, years at diagnosis (mean ± SD)	38.27 ± 9.73	43.08 ± 12.38	37.77 ± 11.68	ns
Sex				0.01 ^a
Male	18 (81.8)	8 (61.5)	4 (30.8)	
Female	4 (18.2)	5 (38.5)	9 (69.2)	
Employed, n	7 (31.8)	3 (23.1)	2 (15.4)	ns
KPS at study entry (median, range)	90 (50–100)	80 (50–100)	80 (50–100)	ns
First symptom				ns
Seizures	15 (68.2)	8 (61.5)	7 (53.8)	
Focal symptoms	3 (13.6)	2 (15.4)	1 (7.7)	
Nonfocal symptoms ^c	4 (18.2)	3 (23.1)	5 (38.5)	
WHO 2007 grade				ns
II	3 (13.6)	1 (7.7)	5 (38.5)	
III	19 (86.4)	12 (92.3)	8 (61.5)	
Tumor histology (WHO 2007)				ns
Oligodendroglioma	11 (50)	9 (69.2)	7 (53.8)	
Oligoastrocytoma	11 (50)	4 (30.8)	6 (46.2)	
Hemisphere location				ns
Right	12 (54.4)	8 (61.5)	8 (61.5)	
Left	10 (45.5)	5 (38.5)	5 (38.5)	
Lesion location				ns
Frontal	14 (63.6)	7 (53.8)	7 (53.8)	
Other lobes	4 (18.2)	4 (30.8)	3 (23.1)	
Two lobes	4 (18.2)	2 (15.4)	3 (23.1)	
1p/19q (n = 37), codeletion	15 (71.4)	9 (90)	4 (66.7)	ns
Surgery				ns
Gross total resection	7 (31.8)	7 (53.8)	5 (38.5)	
Partial resection	15 (68.2) ^d	6 (46.2)	8 (61.5)	
Total RT dose, Gy, median (range)	60 (50–60)	60 (50–60)	60 (48–60)	ns
First-line chemotherapy	18 (81.8)	11 (84.6)	9 (69.2)	ns
PCV	8 (44.4)	6 (54.5)	9 (100)	0.01 ^{a/b}
TMZ	10 (55.6)	5 (45.5)	0 (0)	
Total number of first-line CT cycles, median (range)				
PCV	4 (4–6)	4 (4–6)	5 (4–6)	0.04 ^a
TMZ	6 (4–12)	6 (6)	-	ns

One-way ANOVA test and Bonferroni post hoc test were used to compare group means. Kruskal–Wallis and chi-square were used to compare group medians and percentages. ^a Statistical differences between Group 1 and Group 3. ^b Statistical differences between Group 2 and Group 3. ^c Nonfocal symptoms: cognitive dysfunction (n = 1 in Group 3), vertigo (n = 2, one in Group 1 and one in Group 3), headache (n = 9, three patients in each group). ^d Biopsy in one patient. KPS, Karnofsky performance score; ns, no significant differences (P > 0.05).

structural brain abnormalities were observed. Following 5 years since treatment completion, nearly 40% of patients presented cognitive deficits (being severe in most of them) accompanied by an absolute GM volume loss (brain atrophy) and increased WM damage. After >10 years, more than two thirds of patients (69%) presented cognitive impairment especially focused on visual memory and executive functioning associated with GM atrophy and leukoencephalopathy. More important, cognitive

deterioration was strongly associated with GM volume loss and increased leukoencephalopathy in this population with expected long survival.

Previous longitudinal studies in long-term survivors of glioma, mostly LGG (20–45% oligodendroglioma), treated only with RT, showed no evidence of cognitive deterioration during the first 5–6 years following treatment.^{5,7,22–25} However, our study showed that oligodendroglial tumor patients suffered from cognitive impairment as soon as

Table 2 Neuropsychological results

	Group 1 = 2–5 y ^a	Group 2 = 6–10 y	Group 3 >10 y ^f	P value [*]
Cognitive impairment ^{a,b}	6 (27.3)	5 (38.5)	9 (69.2)	0.06^a
Mild	3 (13.64)	1 (7.69)	3 (23.08)	0.67
Severe	3 (13.64)	4 (30.77)	6 (46.15)	0.12
BDI ≥ 13 ^{a,c}	5 (22.7)	2 (16.7)	5 (45.5)	0.31
Phonemic fluency ^d				
COWA	0.31 (1.12)	0.19 (1.23)	−0.56 (1.44)	0.16
Visuospatial abilities ^d				
ROCF First Copy	1.4 (1.37)	1.4 (1.40)	1.3 (1.51)	0.98
Visual memory ^d				
ROCF Delayed Copy	0.95 (0.82)	−0.15 (0.52)	−1.06 (0.73)	0.001^{g,h}
Verbal memory ^d				
HVLt total recall	0.82 (1.05)	0.98 (1.34)	0.09 (1.70)	0.25
HVLt delayed recall	0.91 (0.97)	0.79 (1.74)	−0.53 (2.34)	0.06
HVLt delayed recognition	0.22 (0.85)	0.22 (0.66)	−0.43 (1.24)	0.15
Processing speed/executive functions ^d				
Trail Making Test A	−0.50 (1.14)	−0.70 (1.20)	−1.73 (1.04)	0.02^g
Trail Making Test B	−0.52 (1.31)	−0.81 (0.93)	−1.46 (0.98)	0.12

All results are z-score. ^{*}Between-group ANOVA P-value with Bonferroni as post hoc test, except for ^a(chi-square). ^a n (%); ^b5 patients (1 in Group 1, 2 in Group 2, and 2 in Group 3) completed only MMSE due to severe cognitive impairment; ^c3 patients were excluded from the analysis due to incomplete registries; ^d mean (SD); ^e 2 patients in Group 1 did not complete TMT B. ^f One patient of Group 3 did not complete HVLt-R and 1 patient in Group 3 did not complete ROCF (first Copy and Delayed Copy) and TMT A-B. ^g Statistical differences between the Group 1 and Group 3. ^h Statistical differences between Group 2 and Group 3. BDI, Beck Depression Inventory test; COWA, Controlled Oral Word Association Test; ROCF, Rey–Osterrieth Complex Figure; HVLt, Hopkins Verbal Learning Test.

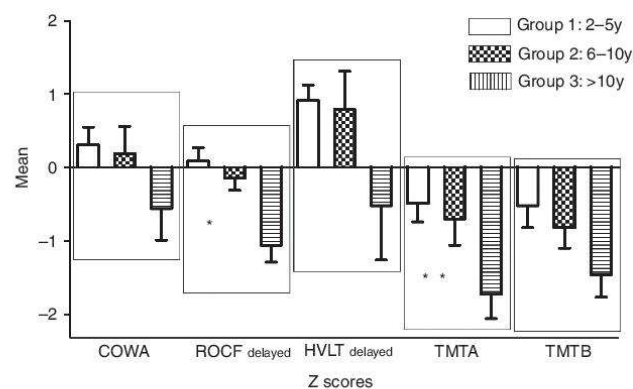


Fig. 2 Summary of neuropsychological results (mean $\pm$ SEM): *Statistically differences between the Group 1 vs Group 3 and Group 2 vs Group 3; ** Statistically differences between the Group 1 vs Group 3.

2 years following treatment. This difference between previous and our results may respond to the heterogeneity in the core set of neuropsychological tests and criteria for defining cognitive impairment used,¹¹ as well as to the fact that nearly all of our patients underwent RT (median dose 60 Gy vs 55 Gy in previous studies, because

we included grades II and III oligodendroglial tumors) but also CT. Conversely, in line with our findings, following >5 years since treatment completion previous studies in LGG reported a 53% rate of cognitive deterioration (12 y after diagnosis).⁵ In this sense, our work not only supports these findings showing a rate of 40–69% of cognitive

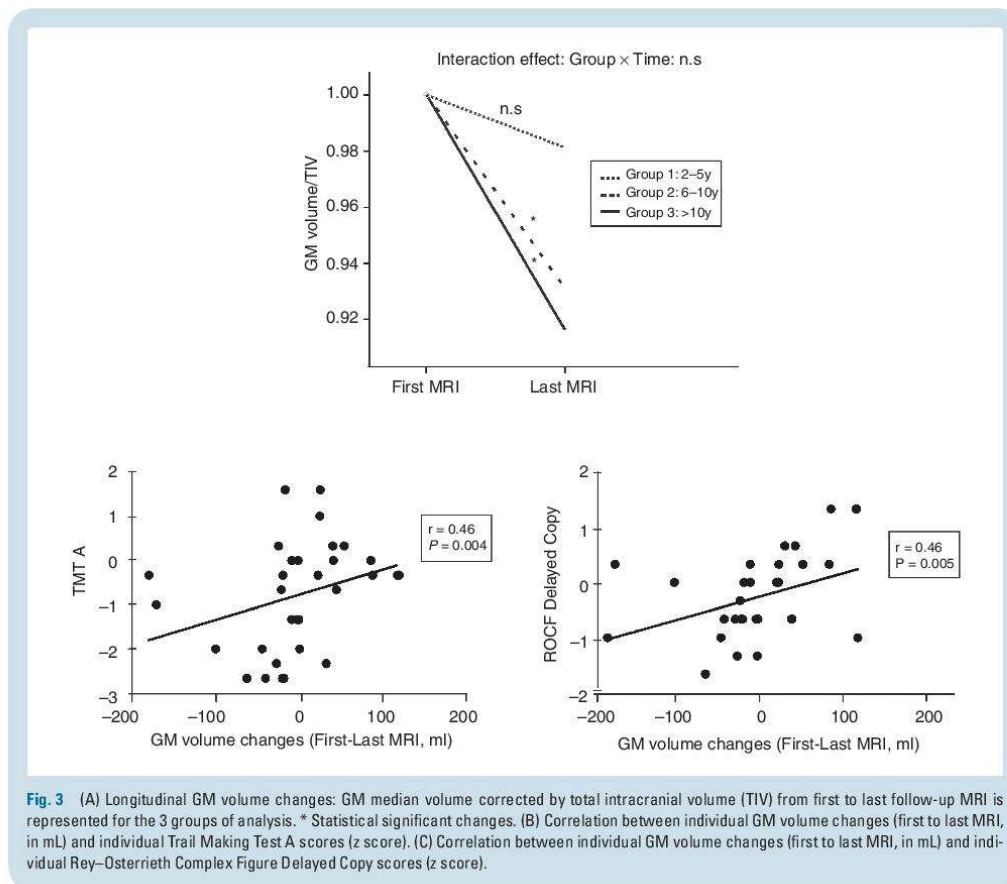


Fig. 3 (A) Longitudinal GM volume changes: GM median volume corrected by total intracranial volume (TIV) from first to last follow-up MRI is represented for the 3 groups of analysis. * Statistical significant changes. (B) Correlation between individual GM volume changes (first to last MRI, in mL) and individual Trail Making Test A scores (z score). (C) Correlation between individual GM volume changes (first to last MRI, in mL) and individual Rey–Osterrieth Complex Figure Delayed Copy scores (z score).

deterioration at >5 and >10 years following treatment, but also reports for the first time in an oligodendroglial tumor population a 38% rate of severe cognitive impairment in long-term survivors.

Concerning neuroimaging findings, our study showed that oligodendroglial tumor patients with >5 years of follow-up present significant brain atrophy at last MRI compared with postsurgical evaluation (done at a median of 8.5 mo since surgery when possible confounding effects of postoperative edema are no longer present). Moreover, these longitudinal GM changes showed a positive correlation with executive functioning and visual memory scores. Previous studies addressing this issue have the limitations that the follow-up was short (≤ 2 y) and no neuropsychological evaluation was done.²⁶ In contrast, several recent longitudinal studies conducted in glioblastoma populations, found GM volume loss during concomitant RT and TMZ treatment and nearly 1 year after cessation of treatment. Unfortunately, no neuropsychological evaluation and no longer follow-up were reported.^{27–29} Compared with oligodendroglioma, glioblastoma patients underwent concomitant CT treatment that might contribute to the early atrophy observed in these patients. Actually, concomitant

therapy is being evaluated for patients with WHO grade III astrocytoma (CATNON trial), a group of glioma tumors with longer expected survival than glioblastoma, thus highlighting the relevance of delineating the potential toxic effects of RT and CT on cognition.

In regard to WM changes, patients with >5 years of follow-up showed more leukoencephalopathy than patients at shorter follow-up. In line with our findings, one previous study conducted in an LGG population treated with RT alone showed that at 12 years after diagnosis, patients exhibited more WM hyperintensities than at 6 years.⁵ Our study not only corroborates these previous findings but also found that cognitive deficits (especially visual memory) correlate with leukoencephalopathy. Recently, the use of a more sensitive method to study WM microstructure, such as diffusion tensor imaging, evidenced early (<2 y) WM damage following RT in LGG.^{30,31} Although advanced neuroimaging techniques are able to detect earlier microstructure brain changes, no study with long-term follow-up has been published in the glioma population. Despite our findings of brain structural changes and cognitive impairment in long-term oligodendroglial tumor survivors, no differences between groups in most QoL measures or

depression were observed. Although little data exist on QoL in oligodendroglial tumor survivors,^{25,32,33} our results highlight the fact that QoL measures might not be appropriate to detect subtle changes in the cognitively impaired population.

The mechanisms involved in CT and RT cognitive toxicity have not been clearly elucidated. Preclinical studies demonstrated that RT has a detrimental effect on neuronal precursor cells, vascular endothelial cells, neuronal functioning, and WM integrity.^{34,35} On the other hand, CT-induced cognitive toxicity or what is also called "chemobrain" has been mostly described in non-CNS tumor patients.³⁶⁻³⁸ In the glioma population, 2 interesting studies, one focused on the LGG population and the other on mixed anaplastic oligodendrogliomas according to WHO 2007 criteria, showed that the addition of PCV to RT did not result in significantly higher rates of MMSE score decline. However, no more extended cognitive assessment was performed.^{25,39} Although less studied, it has been suggested that CT may provoke diverse cellular toxicity due to DNA damage, thus contributing to the activation of neurotoxic cytokines and hormonal dysregulation, promoting the inhibition of hippocampal neurogenesis, damaging oligodendrocytes and reducing brain vascularization and blood flow.^{40,41}

Our study presents some limitations. Due to its retrospective nature, neuropsychological evaluation at the time of tumor diagnosis was not done, thus it cannot be inferred whether there were longitudinal cognitive changes due to CT and/or RT. Additionally, the heterogeneity of our MRI data (different sites and imaging parameters) made the segmentation analysis difficult. In order to overcome the potential confounding effect of GM-WM boundaries, we decided to focus the volumetric analysis in only GM tissue.²⁶ On the other hand, in 11 patients (23%) 1p/19q and *IDH* status could not be analyzed because of insufficient tumor available. We are aware of the weakness of this missing molecular data, especially taken into account the imperative need of this parameter for the current diagnostic criteria (WHO 2016). As a result, we carefully reviewed the histologic samples of these patients, all showing morphological characteristics of pure oligodendroglial tumor. Therefore, they would be classified according to the current diagnostic criteria as oligodendrogliomas not otherwise specified.⁴² Finally, the particular contribution of RT and PCV on cognitive deficits cannot be ruled out. Interestingly, time to neurocognitive progression associated with RT plus CT (PCV or TMZ) is actually being addressed in 2 ongoing phase III trials on newly diagnosed 1p/19q codeleted anaplastic glioma (NCT00887146, NCT02444000). In addition, it would be of interest to validate our results with the incorporation of modern RT techniques that offer better dose distribution and selective avoidance of structures at risk.^{43,44}

In conclusion, our study shows that long-term oligodendroglial tumor survivors who underwent standard RT ± CT treatment are at risk of developing late cognitive toxicity, especially at >5 years following therapy, accompanied by brain atrophy and leukoencephalopathy. These findings highlight the need to improve and develop future treatment strategies for brain tumor patients with expected long survival.

Supplementary Material

Supplementary data are available at *Neuro-Oncology* online.

KeyWords

cognition | long-term survivors | neurotoxicity | oligodendroglioma | radiotherapy

Funding

This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the project PI18/01253 (Co-funded by European Regional Development Fund. ERDF, a way to build Europe). We thank CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflict of interest statement. Miguel Gil-Gil declares honoraria from Novartis, Pfizer, and Roche and participation on an advisory board for Daiichi. Dr Graus declares honoraria from MedLink Neurology for his work as associate editor. Dr Bruna declares honoraria from Boehringer.

Authorship statement. All authors take full responsibility for the data, analyses, interpretation, and conduct of the research and approved the final version of the manuscript. Specifically: N.C.: writing the draft manuscript; acquisition of data; analysis or interpretation of data; statistical analysis; drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content. E.J.: writing the draft of the manuscript; acquisition of data; analysis or interpretation of data; statistical analysis; drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content. E.C.: analysis or interpretation of data; drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content. C.M., N.V., A.L., M.G., F.G.: acquisition of data; drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content. J.B.: analysis or interpretation of data; study concept or design; drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; statistical analysis; study supervision or coordination. M.S.: analysis or interpretation of data; study concept or design; drafting/revising the manuscript for content, including medical writing for content; statistical analysis; study supervision or coordination.

References

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central

- nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl_4):iv1–iv86.
2. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344–350.
 3. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337–343.
 4. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344–1355.
 5. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 2009;8(9):810–818.
 6. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler HT, Lin M, Abrey LE. Cognitive functions in low-grade gliomas: disease and treatment effects. *J Neurooncol.* 2007;81(2):175–184.
 7. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology.* 2002;59(1):40–48.
 8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.
 9. González-Palau F, Franco M, Jiménez F, Parra E, Bernate M, Solís A. Clinical utility of the Hopkins Verbal Test–Revised for detecting Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Spanish population. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013;28(3):245–253.
 10. Palomo R, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, et al. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for the Rey-Osterrieth complex Figure (copy and memory) and free and cued selective reminding test. *Neurologia.* 2013;28(4):226–235.
 11. 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(7):703–708.
 12. Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique FJ, Dowrick CF. The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord.* 2000;57(1–3):261–265.
 13. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA.* 1993;269(18):2386–2391.
 14. Ingraham LJ, Aiken CB. An empirical approach to determining criteria for abnormality in test batteries with multiple measures. *Neuropsychology.* 1996;10(1):120–124.
 15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–376.
 16. Osoba D, Aaronson NK, Muller M, et al. The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires. *Qual Life Res.* 1996;5(1):139–150.
 17. Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, et al.; EORTC and the Quality of Life Cross-Cultural Meta-Analysis Group. The use of differential item functioning analyses to identify cultural differences in responses to the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res.* 2007;16(1):115–129.
 18. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual.* 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.
 19. Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol.* 2014;53(7):958–965.
 20. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage.* 2005;26(3):839–851.
 21. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al.; European Task Force on Age-Related White Matter Changes. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001;32(6):1318–1322.
 22. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al.; North Central Cancer Treatment Group. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):1175–1183.
 23. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, et al. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology.* 2003;60(7):1113–1118.
 24. Vigliani MC, Sichez N, Poisson M, Delattre JY. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(3):527–533.
 25. Wang M, Cairncross G, Shaw E, et al. Cognition and quality of life after chemotherapy plus radiotherapy (RT) vs. RT for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: radiation therapy oncology group trial 9402. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):662–669.
 26. Gommlich A, Raschke F, Wahl H, Troost EGC. Retrospective assessment of MRI-based volumetric changes of normal tissues in glioma patients following radio(chemo)therapy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;8:17–21.
 27. Petr J, Platcek I, Hofheinz F, et al. Photon vs. proton radiochemotherapy: effects on brain tissue volume and perfusion. *Radiother Oncol.* 2018;128(1):121–127.
 28. Prust MJ, Jafari-Khouzani K, Kalpathy-Cramer J, et al. Standard chemoradiation for glioblastoma results in progressive brain volume loss. *Neurology.* 2015;85(8):683–691.
 29. Prust MJ, Jafari-Khouzani K, Kalpathy-Cramer J, et al. Standard chemoradiation in combination with VEGF targeted therapy for glioblastoma results in progressive gray and white matter volume loss. *Neuro Oncol.* 2018;20(2):289–291.
 30. Chapman CH, Zhu T, Nazem-Zadeh M, et al. Diffusion tensor imaging predicts cognitive function change following partial brain radiotherapy for low-grade and benign tumors. *Radiother Oncol.* 2016;120(2):234–240.
 31. Chapman CH, Nagesh V, Sundgren PC, 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(5):2033–2040.
 32. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol.* 2014;116(1):161–168.
 33. Boele FW, Douw L, Reijneveld JC, et al. Health-related quality of life in stable, long-term survivors of low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):1023–1029.
 34. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: a review. *Front Oncol.* 2012;2:73.
 35. Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumors. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):52–64.
 36. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):192–201.
 37. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(7):967–982.

38. Matsuda T, Takayama T, Tashiro M, Nakamura Y, Ohashi Y, Shimoizuma K. Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients—evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer*. 2005;12(4):279–287.
39. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):535–541.
40. Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):729–741.
41. Hyrien O, Dietrich J, Noble M. Mathematical and experimental approaches to identify and predict the effects of chemotherapy on neuroglial precursors. *Cancer Res*. 2010;70(24):10051–10059.
42. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–820.
43. Yang Z, Zhang Z, Wang X, et al. Intensity-modulated radiotherapy for gliomas: dosimetric effects of changes in gross tumor volume on organs at risk and healthy brain tissue. *Onco Targets Ther*. 2016;9:3545–3554.
44. Chung C, Laperriere N. Radiation therapy and grade II/III oligodendroglial tumors. *CNS Oncol*. 2015;4(5):325–332.

4.2. Treball 2: Normal Pressure Hydrocephalus Following Cranial Radiation: Identification of Shunting Responders

Nuria Cayuela, Manuel Domínguez-Lizarbe, Gerard Plans, Montserrat Alemany, Juan José Sánchez, Begoña Andrés, Anna Lucas, Jordi Bruna, i Marta Simó

Cancers (Basel). 2023. 15(7):1949.

DOI: 10.3390/cancers15071949.

Factor d'impacte (JRC 2023): 4.55

Journal Citation Indicator (JCI 2023): 0.91

Quartil (JRC 2023): 1r quartil

RESUM

Introducció. Vam examinar les característiques cognitives, de RM i de la prova d'infusió de LCR per identificar predictors a la DVP en llargs supervivents de càncer amb sospita d'HNT després de la RT cranial.

Mètodes. Els pacients que van completar la RT cranial almenys 2 anys abans, amb sospita clínica d'HNT i un índex d'Evans ≥ 0.30 , van ser sotmesos a una avaluació cognitiva i volumètrica del LCR per RM (n = 36). Per a aquells als quals se'ls va col·locar una DVP (n = 14), vam explorar si l'addició d'una anàlisi volumètrica del LCR a les característiques clàssiques de la RM i el test d'infusió de LCR (Tap Test) permetria identificar millor els pacients que respondrien a la DVP.

Resultats. Gairebé el 80% dels pacients van presentar deteriorament cognitiu. El volum de LCR al diagnòstic d'HNT va ser significativament més gran en el grup que va respondre a la DVP (p = 0.04). L'addició del volum de LCR en el diagnòstic d'HNT va augmentar la precisió fins al 93%, amb un valor predictiu positiu i negatiu del 91% i 100%, respectivament.

Conclusions. L'addició d'una anàlisi quantitativa del volum de LCR per RM als criteris clàssics de RM i test d'infusió de LCR per a HNT, juntament amb una alta sospita clínica d'HNT, pot ajudar a identificar els pacients que respondran a la DVP, millorant així la gestió clínica i el pronòstic dels llargs supervivents.

Article

Normal Pressure Hydrocephalus Following Cranial Radiation: Identification of Shunting Responders

Nuria Cayuela ¹, Manuel Domínguez-Lizarbe ², Gerard Plans ³, Montserrat Alemany ³, Juan José Sánchez ⁴ , Begoña Andrés ³, Anna Lucas ^{3,5}, Jordi Bruna ^{3,†} and Marta Simó ^{3,6,*,†} 

¹ Neurology Department, Complex Hospitalari Moisès Broggi, 08970 Sant Joan Despí, Barcelona, Spain

² Neurology Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, 08916 Badalona, Barcelona, Spain

³ Neuro-Oncology Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-Institut Català d'Oncologia l'Hospitalet, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (Oncobell Program), 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁴ Institute for Diagnostic Imaging, Hospital Universitari de Bellvitge, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁵ Radiation Oncology Department, Hospital Universitari de Bellvitge-Institut Català d'Oncologia l'Hospitalet, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

⁶ Cognition and Brain Plasticity Group, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

* Correspondence: msimo@bellvitgehospital.cat

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Cayuela, N.; Domínguez-Lizarbe, M.; Plans, G.; Alemany, M.; Sánchez, J.J.; Andrés, B.; Lucas, A.; Bruna, J.; Simó, M. Normal Pressure Hydrocephalus Following Cranial Radiation: Identification of Shunting Responders. *Cancers* **2023**, *15*, 1949. <https://doi.org/10.3390/cancers15071949>

Academic Editors: Brenna C. McDonald, Diane Von Ah and Alexandre Chan

Received: 21 February 2023

Revised: 19 March 2023

Accepted: 22 March 2023

Published: 24 March 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Up to 50–90% of long-term cancer survivors will exhibit moderate to severe cognitive impairment following cranial radiotherapy (RT). It is common in this population to observe a ventricular dilatation disproportionate to the cerebral atrophy, which clinically manifests similar to normal pressure hydrocephalus (NPH). Previous studies demonstrated that early placement of a ventriculoperitoneal shunt (VPS) may be beneficial. Our study aimed to describe the cognitive, neuroimaging-MRI (cerebrospinal fluid-CSF volumetric analysis), and lumbar infusion test features of a cohort of cancer survivors ($n = 36$) with suspected post-RT NPH and identify which patients may benefit from a VPS. It was revealed that up to 81% of our cohort met the criteria for cognitive impairment. Additionally, we observed that the addition of a CSF volumetric analysis improved the identification of VPS responders (accuracy of 93%), thus enhancing the management and prognosis of long-term cancer survivors.

Abstract: Background: We examined cognitive, brain MRI, and lumbar infusion test (LIT) features to identify predictors of response to ventriculoperitoneal shunting (VPS) in long-term cancer survivors with suspected normal pressure hydrocephalus (NPH) following cranial radiotherapy (RT). Methods: Patients who completed cranial RT at least 2 years before with clinically suspected NPH and an Evans' index (EI) ≥ 0.30 underwent a cognitive and a cerebrospinal fluid (CSF) volumetric (MRI) analysis ($n = 36$). For those in whom VPS was placed ($n = 14$), we explored whether adding a CSF volumetric analysis to classical MRI and LIT (Tap Test) features would better identify VPS responders. Results: Nearly 80% exhibited cognitive impairment. The CSF volume at NPH diagnoses was significantly larger in the group of VPS responders ($p = 0.04$). The addition of CSF volume to NPH diagnoses increased accuracy to 93%, with a positive and negative predictive value of 91% and 100%, respectively. Conclusion: The addition of a quantitative MRI analysis of CSF volume to classical MRI and LIT NPH criteria, along with a high clinical suspicion of NPH, may help to identify VPS responders, thus improving the clinical management and prognosis of long-term survivors.

Keywords: cancer survivors; radiotherapy; normal pressure hydrocephalus; ventriculoperitoneal shunt; volumetric analysis

1. Introduction

Nowadays, cranial radiotherapy (RT), is still one of the mainstay treatments for brain tumour patients. Despite the poor prognosis of this population, some patients will achieve long-term overall survival. These include patients with low-grade or even high-grade primary brain tumours and patients with brain metastases with favourable clinical and molecular prognostic factors.

However, 50–90% of them will experience long-term cognitive deficits induced by cranial RT, impairing functional independence and quality of life [1–8]. Radiation-induced cognitive impairment is mainly characterized by deficits focused on attention, verbal and visual memory, visuospatial skills, and executive functions, and it can be disabling and permanent [9–12].

Typically, it has been considered that RT-induced neurotoxicity results from direct damage to neurons or glia or from disruption of the normal cerebral vasculature [13]. Radiologically, it is observed as cerebral atrophy, white matter (WM) damage, and ventricular dilatation [12–17]. The mechanisms of ventricular dilatation due to cranial RT are not yet fully understood. One of the postulated hypotheses is that cranial RT might induce the production of transforming growth factor β (TGF- β) leading to arachnoid granulation fibrosis and decreasing cerebrospinal fluid (CSF) drainage [17–19]. Ventricular dilatation is often disproportionate to the cerebral atrophy, and it manifests clinically like normal pressure hydrocephalus (NPH): insidiously progressive gait disturbance, urinary incontinence, and cognitive impairment.

Thiessen and DeAngelis in 1998 conducted a retrospective review of the potential benefit of ventriculoperitoneal shunting (VPS) in patients with RT-induced leukoencephalopathy ($n = 30$). They found that more than half of their patients experienced a favorable functional response after VPS, although only urinary incontinence achieved a statistically significant difference. Cognitive impairment showed minimal improvement, but it is important to note that only one third received formal neuropsychological testing [16]. Since then, only a few short series of patients or isolated clinical cases have been reported regarding hydrocephalus following cranial RT and the potential benefit of VPS, resulting in no consensus on its diagnosis and management [17,20,21].

In the absence of any standard criteria for NPH, a combination of clinical and neuroimaging features, such as Evans' Index (EI, the ratio of the maximum width of the frontal horns to the maximum width of the inner table of the cranium) and disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH), are relevant to support diagnoses [22–24]. Currently, EI measurements greater than 0.30 are considered hydrocephalus; the first step and the quickest way to demonstrate ventriculomegaly. Moreover, it seems to be a robust MRI finding preceding the onset of symptoms in idiopathic NPH [25]. In addition, to support the important role that neuroimaging plays in the diagnosis of NPH, in 2010, the concept of DESH (tight high convexity and enlarged sylvian fissures with ventriculomegaly) was introduced in idiopathic NPH guidelines, demonstrating a high positive predictive value (77%) in identifying shunt responsive idiopathic NPH patients [26]. Furthermore, the CSF tap test or CSF Drainage Test, as well as Lumbar Infusion Test (LIT), are mainly used to support the diagnosis when there is a high clinical suspicion and no typical MRI features are found due to their high false-negative rates [23].

Despite the fact that these assertions have been widely established in idiopathic NPH, there are still no clinical guidelines for secondary NPH. Secondary NPH, such as post-RT NPH, encompasses a diverse group of acquired hydrocephalus, with subarachnoid hemorrhage and traumatic brain injury being the most common causes. Interestingly, differences in outcome between idiopathic and secondary NPH have been observed, with substantially better outcomes for secondary than for idiopathic NPH following VPS [27–29].

Therefore, identifying those cancer survivors with RT-induced cognitive impairment and NPH who may benefit from VPS is crucial. While some predictors of VPS responsiveness, including the presence of DESH or a positive tap test, have been described in

idiopathic NPH, to the best of our knowledge, no reliable predictor of successful outcomes for shunting has been associated with secondary NPH.

Our study examines cognitive deficits, as well as neuroimaging and infusion test features, in a series of patients who have a previous history of cranial RT and progressive cognitive decline together with urinary incontinence and/or gait disturbance, in which post-RT NPH is suspected.

The aim of our study is to identify the clinical, neuroimaging, and infusion test characteristics of those patients with post-RT NPH who may benefit from VPS.

2. Materials and Methods

2.1. Patients

Medical records of patients with progressively worsening of one or more of the clinical triad symptoms of NPH (cognitive decline, urinary incontinence, and gait disturbance) who underwent cranial RT treatment at least 2 years before the study's initiation were retrospectively reviewed. We decided to use 2 years as a minimum interval of time from RT, to avoid selecting patients who might exhibit reversible cognitive deficits following RT [9]. Patients included in the study were over 18 years old and underwent both an MRI and LIT between January 2014 and July 2022 at the Hospital Universitari de Bellvitge-Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet. Exclusion criteria included previous exposure to RT and previous or concurrent neurological disorders such as aphasia or marked visual compromise that may complicate cognitive evaluation. All patients were right-handed and fluent Spanish speakers. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Universitari de Bellvitge (reference number PR330/21).

2.2. Neuropsychological Assessment

Patients were evaluated using a verbal memory test [Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R)] [30,31], a visuospatial abilities and visual memory test [Rey-Osterreith Complex Figure Test (ROCF) Copy and Delayed recall] [32], a verbal fluency test [Controlled Oral Word Association (COWA)] a processing-speed test [Trail Making Test (TMT) A-B] [33]. Raw cognitive test scores were compared with the validated Spanish normative values, corrected for age and education, and converted into z-scores. If inadequate completion was noted due to moderate cognitive compromise, the Mini-Mental State Examination (MMSE) was completed.

Cognitive impairment was defined as subjective memory complaints accompanied by an impairment in one or more cognitive domains that are greater than would be expected for the patient's age and educational level (one test scored ≥ 2 standard deviations (SD) below the sample mean or two tests scored ≥ 1.5 SD below the sample means) [33,34] and/or a MMSE score below 27 when the neuropsychological assessment was poorly completed [35].

2.3. Lumbar Infusion Test and Data Acquisition

LIT is a method used to measure the resistance of CSF outflow (Rout). It consists of inserting a lumbar cannula into the CSF space while the patient is lying horizontally on the left side, and then the examiner determines the opening CSF pressure (P_{op}). After that, through another lumbar cannula, following the constant infusion method, an artificial CSF (saline solution) is infused at a rate of 1.6 mL/min for about 20 min, until pressure reaches a plateau level (P_p) [36]. Rout is calculated by P_p minus P_{op} divided by infusion rate ($Rout = P_p - P_{op} / \text{infusion rate}$). The duration of the register is between 40–60 min. If the baseline pressure exceeds 50 mmHg or if the patient experiences headaches or neurological symptoms, the infusion test is interrupted. Following the infusion test, a CSF tap test is performed. It consists of removing 20–30 mL of CSF and after an interval of time (less than 72 h) evaluating improvement of gait, urinary incontinence, or cognitive symptoms [37]. Prior to performing the LIT, all patients were clinically evaluated using a score similar to that of Sorteberg et al. [38] (Table 1), according to our hospital protocol.

Clinical improvement after VPS placement was defined as an improvement in one or more items of this score as evaluated by a neuro-oncologist.

Table 1. Normal pressure hydrocephalus score: Gait, dementia, and urinary incontinence.

Gait		Dementia		Urinary Incontinence	
Wheelchair, bedridden	5	Institutionalized due to dementia. Patient may no longer survive without assistance	5	Permanent urinary catheter	5
Support of another person to walk	4	Severe dementia. Partial loss of independence	4	Constant incontinence	4
Support of a cane to walk	3	Moderate decreased memory and behaviour but independent patient	3	Occasional incontinence	3
Abnormal, but walking possible without support	2	Subjective feeling of decreased memory	2	Rare incontinence	2
Normal	1	None	1	None	1

2.4. MRI Data and Image Processing for Volumetric CSF Analysis

The MRI (1.5 Tesla) closer to the infusion test date was examined. Brain morphology was assessed, including: (a) EI (ratio of the maximum width of the frontal horns to the maximum width of the inner table of the cranium), for which measurements greater than 0.30 are considered hydrocephalus; (b) other features of DESH, that include tight high convexity or midline surfaces, an enlarged sylvian fissure associated with ventriculomegaly, and focal dilatation of sulci not attributable to atrophy [22–24,39].

We used the Fazekas scale to grade WM changes or leukoencephalopathy in both periventricular and deep WM areas [40]. Additionally, we performed a quantitative CSF volumetric analysis. First, if necessary, the remaining tumour and/or surgical cavity were identified and drawn in native space over the T1-weighted imaging for each patient using MRIcron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron> (accessed on 2 September 2019)). Then, a morphometric analysis was carried out using the SPM8 software package (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK) running on MATLAB (v7, Mathworks, Natick, MA, USA). Specifically, first, Unified Segmentation with medium regularization and cost function masking were applied to segment gray matter (GM), WM and CSF images and normalize the T1 image and the tumour mask for each patient into the Montreal Neurological Institute (MNI) space [41]. After segmentation, we calculated the volumes of GM, WM, and CSF. Next, we modulated the CSF normalized images by total intracranial volume (TIV) (GM + WM + CSF) to account for potential brain volume differences between patients.

All statistical analyses were conducted using SPSS 27.0 software (SPSS Inc., Chicago, IN, USA). We used U-Mann-Whitney, Chi-square, Student-t and log-rank tests to assess for group differences, depending on the nature of the variables, with a critical p threshold of 0.05. Additionally, a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to determine a cutoff of CSF volume with desirable levels of sensitivity and specificity to predict VPS responses.

3. Results

3.1. Demographic, Clinical, LIT and MRI Characteristics

A total of 50 patients (median time from cranial RT to study entry was 4 years, range 2–23 years) were screened: 36 patients (72%) had an EI ≥ 0.30 and 14 patients (28%) had an EI < 0.30 which were excluded from further analysis. All patients underwent a cytological examination of the CSF during LIT, which ruled out leptomeningeal carcinomatosis. Table 2 shows the characteristics of the entire cohort. Patients scored worse on gait disorder than on cognitive deficits or urinary incontinence. Almost half of our cohort received whole-brain RT and the other half partial-brain RT. Regarding MRI features, less than half of the patients exhibited DESH. All patients had a CSF opening pressure < 18 mmHg [22,27].

Mean Rout value was higher than 12 mmHg/mL/min (reference value for predicting shunt responsiveness in NPH patients) [42]. Twenty-two out of 36 patients (61.1%) had a Rout > 12 mmHg/mL/min, of which only 10 patients (10/36, 27.8%) also had a positive tap test.

Table 2. Clinical, treatment, magnetic resonance imaging and infusion test features ($n = 36$).

Age, years at diagnosis (mean $\pm$ SD)	56 $\pm$ 13.52
Years of education (mean $\pm$ SD)	13.33 $\pm$ 2.73
Level of education, n (%)	
Primary School	2 (5.6)
Lower Secondary School	26 (72.2)
Upper Secondary School	5 (13.9)
College	3 (8.3)
Gender, n (%)	
Male	18 (50)
Female	18 (50)
NPH clinical score, median (range)	
Gait abnormalities	4 (1–5)
Cognitive deficits	2 (1–3)
Urinary incontinence	2 (1–5)
Brain Tumour diagnoses, n (%)	
Primary	20 (55.6)
Metastases	8 (22.2)
Prophylactic cranial irradiation	8 (22.2)
Surgery, n (%)	23 (63.9)
Extent of surgical resection	
Gross total resection	12 (52.2)
Partial resection	11 (47.8)
RT type, n (%)	
Whole-brain RT	16 (44.4)
Partial-brain RT	18 (50)
Combination of cranial RT techniques	2 (5.6) ^a
Total cranial RT dose Gy, median (range)	50 (32–95)
Time between cranial RT and hydrocephalus suspicion (years), median (range)	4 (2–19)
MRI features	
Fazekas scale, median (range)	3 (1–3)
EI ratio (mean $\pm$ SD)	0.33 $\pm$ 0.03
Presence of DESH, n (%)	16 (44.4)
CSF volume/TIV, mL (mean $\pm$ SD) ^b	0.37 $\pm$ 0.06
LIT features:	
Time between cranial RT and LIT (years), median (range)	4 (2–20)
CSF opening pressure, mmHg (mean $\pm$ SD)	10.37 $\pm$ 3.63
ROUT, mmHg/mL/min (mean $\pm$ SD)	13.20 $\pm$ 4.18
Positive Tap Test, n (%)	15 (41.7)

CSF, cerebrospinal fluid; DESH, disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus; EI, Evans' Index; LIT, lumbar infusion test; MRI, magnetic resonance imaging; NPH, normal pressure hydrocephalus; Rout = $P_p - P_{op}$ /infusion rate; RT, radiotherapy; SD, standard deviation; TIV, total intracranial volume.

^a 1 patient received whole-brain RT and subsequently intensity-modulated radiation therapy due to an atypical radiation-induced meningioma. 1 patient received partial-brain RT and subsequently fractionated stereotactic radiosurgery due to a local recurrence. ^b 3 patients were not included due to MRI segmentation errors.

3.2. Neuropsychological Assessment

Table 3 shows the results of the neuropsychological evaluation. Of the 36 patients included, 26 (72.2%) completed all the tests included in the neuropsychological battery. Six patients only completed the MMSE test with a median score of 25 (range 13–29) and the other 4 patients refused to do cognitive testing due to fatigue.

Table 3. Neuropsychological results ($n = 32$).

Time between cranial RT and neuropsychological tests (years), median (range)	4 (2–23)
Cognitive impairment, n (%)	26 (81.3)
≥ 1 cognitive domain impaired	21 (80.8)
MMSE score < 27	5 (19.2)
Phonemic fluency, mean $\pm$ SD	
COWA	-1.02 ± 0.79
Visuospatial abilities, mean $\pm$ SD	
ROCF First Copy	1.10 ± 1.53
Visual memory, mean $\pm$ SD	
ROCF Delayed Copy	-0.08 ± 0.77
Verbal memory, mean $\pm$ SD	
HVLt total recall	-0.85 ± 1.01
HVLt delayed recall	-0.56 ± 1.33
HVLt delayed recognition	0.28 ± 1.64
Processing speed/executive functions, mean $\pm$ SD	
Trail Making Test A	-1.33 ± 0.83
Trail Making Test B	-1.51 ± 0.81

COWA, Controlled Oral Word Association Test; HVLt, Hopkins Verbal Learning Test; MMSE, Minimental State Examination; ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure; RT, radiotherapy; SD, standard deviation.

Overall, 26 out of 32 patients (81%) met the criteria for cognitive impairment, specially focused on executive functioning (Trail making test B) but also on processing speed (Trail making test A) and verbal fluency.

3.3. Ventriculoperitoneal Shunting

Patients with NPH suspicion who showed more than one of the clinical triad symptoms, an EI ≥ 0.30 and a pathological Rout value > 12 mmHg/mL/min, a criterion used by the neurosurgeons of our institution, were eligible for VPS placement. Twenty patients of our cohort met these criteria (20/36, 56%), but VPS was eventually ruled out in six patients due to either patient refusal ($n = 4$) or recurrence/disease progression ($n = 2$). As a result, a total of 14 out of 36 patients included (39%) underwent VPS placement.

Overall, 71% of patients (10/14) showed clinical improvement after VPS (with a median time between VPS and clinical assessment of three months, range 1–6 months). There were no differences regarding demographic, clinical, and LIT features between those who improved or not following VPS. Only RT doses resulted in significant differences between groups. This is explained by the fact that in the non-improvement group, there was one patient who had received more than 60 Gy of RT (initially having received partial-brain RT and subsequently fractionated stereotactic radiosurgery due to a local recurrence). When we repeated the analysis without this outlier, RT doses resulted in no significant differences ($p = 0.11$). Concerning neuroimaging features, neither the EI value nor the presence of DESH showed significant differences between groups. In contrast, CSF volume at NPH diagnoses was significantly larger in the improvement group than in the non-improvement group ($p = 0.04$) (See Figure 1). See Table 4 for characteristics.

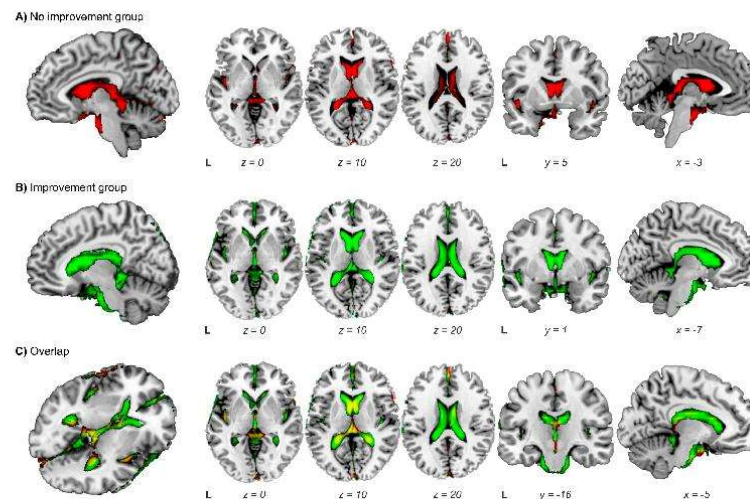


Figure 1. Representation on a standardized T1 template of the cerebrospinal fluid (CSF) volume of patients undergoing a ventriculoperitoneal shunt (VPS). CSF images were created from the sum of the individual CSF normalized images at NPH diagnoses. (A) In red: Group of patients with no clinical improvement post-VPS. (B) In green: Group of patients with clinical improvement post-VPS. (C) Overlap (in yellow) of the CSF volume of non-improvement (red) vs. improvement group (green). CSF volume at NPH diagnoses was higher in the improvement group (green) compared to the non-improvement group (red) ($p = 0.04$). L, left.

Table 4. Clinical, infusion test and magnetic resonance imaging features of patients with ventriculoperitoneal shunting ($n = 14$).

	Clinical Improvement Post-VPS ($n = 10$)	No Clinical Improvement Post-VPS ($n = 4$)	p Value
Age, years at diagnosis (mean $\pm$ SD)	57.60 $\pm$ 11.57	54.75 $\pm$ 16.70	0.72
Gender, n (%)			1.00
Male	5 (50)	2 (50)	
Female	5 (50)	2 (50)	
NPH clinical score, median (range)			
Gait abnormalities	4 (3–5)	4 (4–5)	0.17
Cognitive deficits	2 (1–2)	2 (2–3)	0.23
Urinary incontinence	2 (1–4)	3 (3–4)	0.16
Brain Tumour diagnoses, n (%)			0.11
Primary	3 (30)	4 (100)	
Metastases	4 (40)	0 (0)	
Prophylactic cranial irradiation	3 (30)	0 (0)	
Surgery, n (%)	5 (50)	4 (100)	0.22
Extent of surgical resection			0.42
Gross total resection	1 (25)	2 (50)	
Partial resection	4 (75)	2 (50)	
Total cranial RT dose Gy, median (range)	45 (25–60)	60 (60–95) ^a	0.02
MRI features			
EI (mean $\pm$ SD)	0.34 $\pm$ 0.04	0.37 $\pm$ 0.07	0.35
DESH, n (%)	6 (60)	1 (25)	0.56
CSF volume / TIV, mL (mean $\pm$ SD)	0.39 $\pm$ 0.08	0.30 $\pm$ 0.04	0.04
LIT features			
ROUT, mmHg/mL/min (mean $\pm$ SD)	17.32 $\pm$ 2.10	16.75 $\pm$ 1.72	0.62
Positive Tap Test, n (%)	5 (50)	1 (25)	0.58
Time between cranial RT and VPS (years) median (range)	4 (2–20)	8 (4–11)	0.33

CSF, cerebrospinal fluid; DESH, disproportionate enlarged subarachnoid space hydrocephalus; EI, Evans' index; LIT, lumbar infusion test; MRI, magnetic resonance imaging; NPH, normal pressure hydrocephalus; ROUT, Rout = $P_p - P_{op}$ /infusion rate; RT, radiotherapy; SD, standard deviation; TIV, total intracranial volume; VPS, ventriculoperitoneal shunting. ^a 1 patient received partial-brain RT and subsequently fractionated stereotactic radiosurgery due to a local recurrence.

Patients with post-RT NPH who did not undergo VPS, failed to show any clinical improvement compared to the VPS group ($p < 0.001$). In fact, during the 6-month follow-up evaluation, 14 out of 21 (67%) patients experienced a worsening of their NPH symptoms. One patient could not be evaluated because he died from pneumonia prior to the clinical follow-up.

3.4. Ventriculoperitoneal Shunting: Identification of Responders

We then explored the potential predictive factors of shunt responsiveness in our cohort. See Figure 2. Based on previous studies and idiopathic NPH guidelines, in which the presence of DESH or a positive tap test were considered supportive features for VPS [22–24,43]; we first analysed the predictive value of both in our cohort. We found that when we classified VPS patients based on these features, we could identify VPS responders with a positive predictive value (PPV) of 78%, a negative predictive value (NPV) of 40%, and a sensitivity and specificity of 70% and 50%, respectively. The classification accuracy was of 64.3% (Figure 2A).

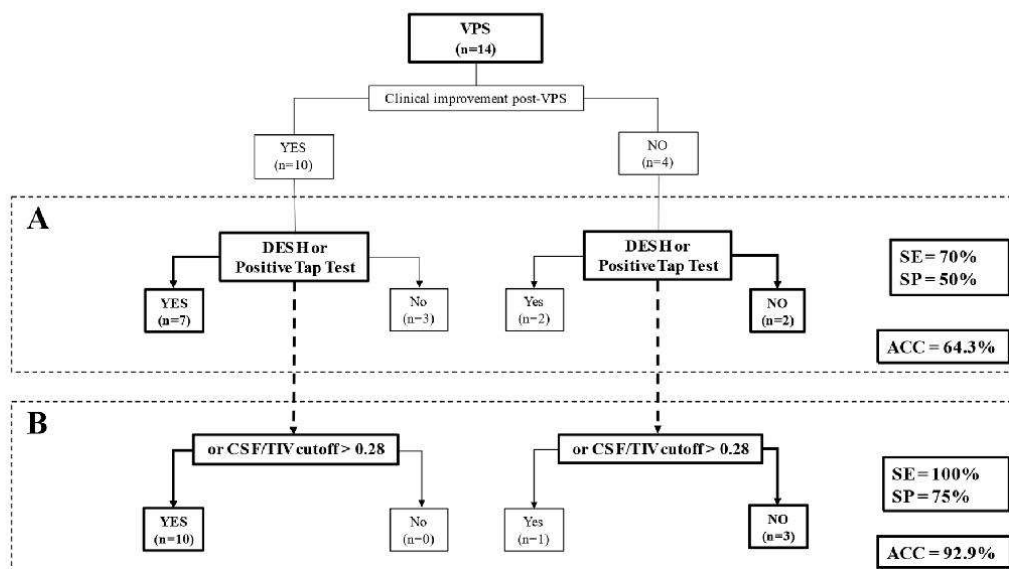


Figure 2. (A) Flow diagram of sensitivity (SE), specificity (SP) and classification accuracy (ACC) of considering the presence of disproportionate enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) or a positive tap test for clinical improvement after ventriculoperitoneal shunting (VPS) placement are shown. (B) Flow diagram of SE, SP and ACC of considering the presence of DESH or a positive tap test or cerebrospinal fluid (CSF)/total intracranial volume (TIV) cutoff > 0.28 for clinical improvement after VPS placement are shown.

Secondly, because CSF volume (CSF volume/TIV) resulted in the only significant differential factor between groups (clinical improvement post-VPS vs. no clinical improvement post-VPS) we added this variable to the analysis. After applying a ROC curve analysis to the variable CSF volume [area under the curve (AUC) = 0.88, $p = 0.034$], a cutoff of CSF volume of 0.280 mL was used. Thus, when we considered DESH or tap test together with a cutoff CSF volume of >0.280 mL, the identification of those patients who may benefit from VPS improved, with a PPV of 91% and NPV of 100%, and a sensitivity of 100% and a specificity of 75%. In that case, the classification accuracy increased to 92.9% (Figure 2B).

Interestingly, we observed that when only CSF volume was taken into account, without considering the presence of DESH or tap test result, we achieved the same accuracy (92.9%).

Finally, it is also worth pointing out that 29% of the patients (4/14) experienced complications after VPS placement. Three patients developed subdural collections (one patient also had VPS infection); two of whom required neurosurgical drainage and revision of the VPS. The other patient required a VPS repositioning due to poor abdominal position. However, all complications were successfully resolved.

4. Discussion

The present study describes the cognitive, neuroimaging, and CSF characteristics of the largest published series of cancer patients with suspected post-RT NPH, highlighting the use of CSF volumetrics to identify potential VPS responders.

Our work revealed that up to 81% ($n = 26/32$) of our cohort met the criteria for cognitive impairment, with more pronounced deficits focused on executive functioning, accompanied in most cases by severe leukoencephalopathy (median time since cranial RT of 4 years). These findings are consistent with previous studies of radiation-induced cognitive toxicity, including the retrospective study by Thiessen and DeAngelis [7,8,11,12,20]. The latter is by far the first study to report the cognitive profile of patients with RT-induced hydrocephalus; however, only one third of the 30 patients included underwent a complete neuropsychological battery, and the median time since cranial RT or the grade of leukoencephalopathy associated were not reported.

Considering that both cranial RT and NPH have a detrimental effect on WM integrity, especially in the frontal-subcortical structures [9,11,12,44–48], it can be challenging to distinguish between radiation-induced cognitive changes and cognitive deficits related to NPH. Previous small, but interesting diffusion tensor imaging studies showed that subcortical frontal WM fasciculi involved in executive functioning were compromised in idiopathic NPH compared to healthy controls, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease. It has been speculated that the presence of hydrocephalus could, through a mechanical effect, compress and disrupt these subcortical WM structures [47,48].

As found by Thiessen and DeAngelis [16], around 70% of our patients obtained a favourable functional response after VPS. Neither classical neuroimaging nor LIT taken as isolated features were useful enough to differentiate VPS responders from non-responders in our cohort. Interestingly, in the same line, previous studies as well as idiopathic NPH guidelines have concluded that LIT features, including CSF dynamics and tap test, may have false negative results. In fact, in idiopathic NPH, VPS placement is recommended for patients with a high clinical suspicion, accompanied by ventriculomegaly, who exhibit features of DESH, regardless of tap test results [22–24,38,44].

Bearing this in mind and considering that in our cohort VPS responders had a significantly higher CSF volume than non-responders ($p = 0.04$), we explored whether the addition of a quantitative MRI analysis of CSF volume to the classical NPH MRI criteria and tap test result might improve the identification of VPS responders. Specifically, we showed that CSF volumetric analysis, as add-on variable but also by itself, achieves a 92.9% accuracy in differentiating VPS responders from non-responders. Interestingly and in line with our results, several studies focusing on quantitative MRI CSF volumetric analysis in idiopathic NPH patients have been published in the past decade [49–51]. They agreed that the assessment of CSF volumetric could differentiate both NPH patients from other pathologies and between VPS responders from non-responders.

Our study presents some limitations. Firstly, it was a single-centre study; thus, multicentre and randomized studies are required to validate the results. Secondly, due to its retrospective nature, longitudinal cognitive testing was not performed following VPS, thus hampering the assessment of objective cognitive improvement after VPS. Additionally, the small number of NPH patients undergoing VPS placement ($n = 14$) may have impeded the achievement of significant differences between responders and non-responders, limiting the generalizability of the results obtained. Additionally, while the number of patients

who developed complications after VPS appeared considerable (29%), all of them were successfully managed with a favourable outcome.

5. Conclusions

In conclusion, our study has shown that the addition of a quantitative CSF MRI analysis in the study of patients with clinical suspicion of post-RT NPH could aid in identifying those who may benefit from VPS, thus improving the clinical management and prognosis of long-term cancer survivors. However, larger multicentre studies are needed to confirm the usefulness, accuracy, and applicability of this approach.

Author Contributions: All authors take full responsibility for the data, the analyses and interpretation, the conduct of the research and approved the final version of the manuscript. Specifically: N.C.: writing—original draft, conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology and visualization. M.D.-L., J.J.S., G.P., M.A., B.A., A.L.: Data curation and validation. J.B. and M.S.: Writing—review and editing, conceptualization, data curation, funding acquisition, investigation, methodology, visualization, validation, project administration, resources and supervision. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III (Co-funded by European Regional Development Fund. ERDF, a way to build Europe). Grant Number: PI18/01253 to M.S.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitari de Bellvitge (reference number PR330/21).

Informed Consent Statement: Informed consent was waived because of the retrospective nature of the study and the use of anonymous clinical data.

Data Availability Statement: Anonymized data for our analyses presented in this report are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the project PI18/01253 (Co-funded by European Regional Development Fund. ERDF, a way to build Europe). We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Slotman, B.; Faivre-Finn, C.; Kramer, G.; Rankin, E.; Snee, M.; Hatton, M.; Postmus, P.; Collette, L.; Musat, E.; Senan, S.; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 664–672. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Park, K.; Hwan Bae, G.; Kyung Kim, W.; Yoo, C.J.; Wan Park, C.; Kim, S.K.; Cha, J.; Wook Kim, J.; Jung, J. Radiotherapy for brain metastasis and long-term survival. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 8046. [[CrossRef](#)]
3. Buckner, J.C.; Shaw, E.G.; Pugh, S.L.; Chakravarti, A.; Gilbert, M.R.; Barger, G.R.; Coons, S.; Ricci, P.; Bullard, D.; Brown, P.D.; et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 1344–1355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Cairncross, G.; Wang, M.; Shaw, E.; Jenkins, R.; Brachman, D.; Buckner, J.; Fink, K.; Shouhami, L.; Laperriere, N.; Curran, W.; et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 337–343. [[CrossRef](#)]
5. Stupp, R.; Hegi, M.E.; Mason, W.P.; van den Bent, M.J.; Taphoorn, M.J.B.; Janzer, R.C.; Ludwin, S.K.; Allgeier, A.; Fisher, B.; Beanger, K.; et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a Randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 459–466. [[CrossRef](#)]
6. Sperduto, P.W.; Kased, N.; Roberge, D.; Xu, Z.; Shanley, R.; Luo, X.; Sneed, P.K.; Chao, S.T.; Weil, R.J.; Suh, J.; et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 419–425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Douw, L.; Klein, M.; Fagel, S.S.; vanden Heuvel, J.; Taphoorn, M.J.B.; Aaronson, N.K.; Postma, T.J.; Vandertop, W.P.; Mooij, J.J.; Boerman, R.H.; et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: Long-term follow-up. *Lancet Neurol.* **2009**, *8*, 810–818. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8. Chang, E.L.; Wefel, J.S.; Hess, K.R.; Allen, P.K.; Lang, F.F.; Kornguth, D.G.; Arbuckle, R.B.; Swint, J.M.; Shiu, A.S.; Maor, M.H.; et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A Randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* **2009**, *10*, 1037–1044. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Makale, M.T.; McDonald, C.R.; Hattangadi-Gluth, J.A.; Kesari, S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat. Rev. Neurol.* **2017**, *13*, 52–64. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Li, J.; Bentzen, S.M.; Renschler, M.; Mehta, M.P. 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. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Simó, M.; Vaquero, L.; Ripollés, P.; Jové, J.; Fuentes, R.; Cardenal, F.; Rodríguez-Fornells, A.; Bruna, J. Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors. *Brain Imaging Behav.* **2016**, *10*, 283–295. [\[CrossRef\]](#)
12. Cayuela, N.; Jaramillo-Jiménez, E.; Càmar, E.; Majós, C.; Vidal, N.; Lucas, A.; Gil-Gil, M.; Graus, F.; Bruna, J.; Simó, M. Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors. *Neuro. Oncol.* **2019**, *21*, 1470–1479. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Brown, W.R.; Blair, R.M.; Moody, D.M.; Thore, C.R.; Ahmed, S.; Robbing, M.E.; Wheeler, K.T. 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. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Giglio, P.; Gilbert, M.R. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist* **2003**, *9*, 180–188. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Haris, M.; Kumar, S.; Raj, M.K.; Das, K.J.M.; Sapru, S.; Behari, S.; Rathore, R.K.S.; Narayana, P.A.; Gupta, R.K. 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*, 140–150. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Thiessen, B.; DeAngelis, L.M. Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: Results of ventriculoperitoneal shunting. *Arch. Neurol.* **1998**, *55*, 705–710. [\[CrossRef\]](#)
17. Montano, N.; D'Alessandris, Q.G.; Bianchi, F.; Lauretti, L.; Doglietto, F.; Fernandez, E.; Maira, G.; Pallini, R. Communicating hydrocephalus following surgery and adjuvant radiochemotherapy for glioblastoma. *J. Neurosurg.* **2011**, *115*, 1126–1130. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Major, O.; Szeifert, G.T.; Fazekas, I.; Vitanovics, D.; Csonka, E.; Kocsis, B.; Bori, Z.; Kemeny, A.A.; Nagy, Z. Effect of a single high-dose gamma irradiation on cultured cells in human cerebral arteriovenous malformation. *J. Neurosurg.* **2002**, *97* (Suppl. 5), 459–463. [\[CrossRef\]](#)
19. Shao, C.; Prise, K.M.; Folkard, M. Signaling factors for irradiated glioma cells induced bystander responses in fibroblasts. *Mutat. Res.* **2008**, *638*, 139–145. [\[CrossRef\]](#)
20. DeAngelis, L.M.; Delattre, J.-Y.; Posner, J.B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* **1989**, *39*, 789–796. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Asai, A.; Matsutani, M.; Kohno, T.; Nakamura, O.; Tanaka, H.; Fujimaki, T.; Funada, N.; Matsuda, T.; Nagata, K.; Takakura, K. Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer* **1989**, *63*, 1962–1974. [\[CrossRef\]](#)
22. Nakajima, M.; Yamada, S.; Miyajima, M.; Ishii, K.; Kuriyama, N.; Kazui, H.; Kanemoto, H.; Suehiro, T.; Yoshiyama, K.; Kaeda, M.; et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol. Med. Chir.* **2021**, *61*, 63–97. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Relkin, N.; Marmarou, A.; Klinge, P.; Bergsneider, M.; McL Black, P. Diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **2005**, *57* (Suppl. 3), S4–S16. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Hashimoto, M.; Ishikawa, M.; Mori, E.; Kuwana, N. Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI): Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: A prospective cohort study. *Cereb. Fluid Res.* **2010**, *7*, 18. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Engel, D.C.; Adib, S.D.; Shuhmann, M.U.; Brendle, C. Paradigm-shift: Radiological changes in the asymptomatic Inph-patient to be: An observational study. *Fluids Barriers CNS* **2018**, *15*, 5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Craven, C.L.; Toma, A.K.; Mostafa, T.; Patel, N.; Watkins, L.D. The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Clin. Neurosci.* **2016**, *34*, 294–298. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Oliveira, L.M.; Nitrini, R.; Román, G.C. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dement. Neuropsychol.* **2019**, *13*, 133–143. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Kazui, H.; Miyajima, M.; Mori, E.; Ishikawa, M.; SINPHONI-2 Investigators. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): An open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 585–594. [\[CrossRef\]](#)
29. Tisell, M.; Tullberg, M.; Hellström, P.; Edsbacke, M.; Högfeldt, M.; Wikkelsö, C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J. Neurosurg.* **2011**, *114*, 1432–1438. [\[CrossRef\]](#)
30. Gonzalez-Palau, F.; Franco, M.; Jimenez, F.; Parra, E.; Bernate, M.; Solis, A. Clinical utility of the hopkins Verbal Test-Revised for detecting Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Spanish population. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2013**, *28*, 245. [\[CrossRef\]](#)
31. Sáez-Atxukarro, O.; Del Pino, R.; Peña, J.; Schretlen, D.J.; Ibarretxe-Bilbao, N.; Ojeda, N. Hopkins Verbal Test-revised: Normalization and standardization for Spanish population. *Rev. Neurol.* **2021**, *72*, 35–42. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

32. Palomo, R.; Casals-Coll, M.; Sanchez-Benavides, G.; Quintana, M.; Manero, R.M.; Rognoni, T.; Calvo, L.; Aranciva, F.; Tamayo, F.; Peña-Casanova, J. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): Norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and memory) and Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurologia* **2013**, *28*, 226–235. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Bondi, M.W.; Edmonds, E.C.; Jak, A.J.; Clark, R.L.; Delano-Wood, L.; McDonald, C.R.; Nation, D.A.; Libon, D.J.; Au, R.; Galasko, D.; et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates. *J. Alzheimers Dis.* **2014**, *42*, 275–289. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Wefel, J.S.; Vardy, J.; Ahles, T.; Schagen, S.B. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol.* **2011**, *12*, 703–708. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Blesa, R.; Pujol, M.; Aguilar, M.; Santacruz, P.; Bertran-Serra, I.; Hernández, G.; Sol, J.M.; Peña-Casanova, J.; NORMACODEM Group. NORMALisation of Cognitive and Functional Instruments for DEMentia. Clinical validity of the ‘mini-mental state’ for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* **2001**, *39*, 1150–1157. [\[CrossRef\]](#)
36. Katzman, R.; Hussey, F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* **1970**, *20*, 534–544. [\[CrossRef\]](#)
37. Wikkelso, C.; Hellstrom, P.; Klinge, P.M.; Tans, J.T. European iNPH Multicentre Study Group. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF tap test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2013**, *84*, 562–568. [\[CrossRef\]](#)
38. Sorteberg, A.; Eide, P.K.; Fremming, A.D. A prospective study on the clinical effect of surgical treatment of normal pressure hydrocephalus: The value of hydrodynamic evaluation. *Br. J. Neurosurg.* **2004**, *18*, 149–157. [\[CrossRef\]](#)
39. Halperin, J.J.; Kurlan, R.; Schwalb, J.M.; Cusimano, M.D.; Gronseth, G.; Gloss, D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2015**, *85*, 2063–2071. [\[CrossRef\]](#)
40. Fazekas, F.; Chawluk, J.B.; Alavi, A.; Hurting, H.I.; Zimmerman, R.A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *AJR Am. J. Roentgenol.* **1987**, *149*, 351–356. [\[CrossRef\]](#)
41. Ashburner, J.; Friston, K.J. Unified segmentation. *Neuroimage* **2005**, *26*, 839–851. [\[CrossRef\]](#)
42. Kim, D.J.; Kim, H.; Kim, Y.T.; Yoon, B.C.; Czosnyka, Z.; Park, K.W.; Czosnyka, M. Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness. *Neurol. Res.* **2015**, *37*, 332–340. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Ishii, K.; Soma, T.; Shimada, K.; Oda, H.; Terashima, A.; Kawasaki, R. Automatic volumetry of the cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* **2013**, *3*, 489–496. [\[CrossRef\]](#)
44. Marmarou, A.; Bergsneider, M.; Klinge, P.; Relkin, N.; Black, P.M. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* **2005**, *57*, S17–S28. [\[CrossRef\]](#)
45. Peterson, K.A.; Savulich, G.; Jackson, D.; Killikelly, C.; Pickard, J.D.; Sahakian, B.J. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* **2016**, *263*, 1669–1677. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Saito, M.; Nishio, Y.; Kanno, S.; Uchiyama, M.; Hayashi, A.; Takagi, M.; Kikuchi, H.; Yamasaki, H.; Shimomura, Y.; Iizuka, O.; et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* **2011**, *1*, 202–211. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Saito, A.; Kamagata, K.; Ueda, R.; Nakazawa, M.; Andica, C.; Irie, R.; Nakajima, M.; Miyajima, M.; Hori, M.; Taaka, F.; et al. Ventricular volumetry and free-water corrected diffusion tensor imaging of the anterior thalamic radiation in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neuroradiol.* **2020**, *47*, 312–317. [\[CrossRef\]](#)
48. Kanno, S.; Abe, N.; Saito, M.; Takagi, M.; Nishio, Y.; Hayashi, A.; Uchiyama, M.; Hanaki, R.; Kikuchi, H.; Hiraoka, K.; et al. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *J. Neurol.* **2011**, *258*, 1949–1957. [\[CrossRef\]](#)
49. Serulle, Y.; Rusinek, H.; Kirov, I.I.; Milch, H.; Fieremans, E.; Baxter, A.B.; McMenamy, J.; Jain, R.; Wisoff, J.; Golomb, J.; et al. Differentiating shunt-responsive normal pressure hydrocephalus from Alzheimer disease and normal aging: Pilot study using automated MRI brain tissue segmentation. *J. Neurol.* **2014**, *261*, 1994–2002. [\[CrossRef\]](#)
50. Moore, D.W.; Kovanlikaya, I.; Heier, A.; Raj, A.; Huang, C.; Chu, K.W.; Relkin, N. A pilot study of quantitative MRI measurements of ventricular volume and cortical atrophy for the differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurol. Res. Int.* **2012**, *2012*, 718150. [\[CrossRef\]](#)
51. Wu, D.; Moghekar, A.; Shi, W.; Blitz, A.M.; Mor, S. Systematic volumetric analysis predicts response to CSF drainage and outcome to shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur. Radiol.* **2021**, *31*, 4972–4980. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

Els dos treballs que conformen aquesta tesi doctoral se centren i subratllen l'impacte negatiu sobre la cognició a llarg termini derivada del tractament oncològic, incloent la RT cerebral i la QT. A més, analitzen les alteracions estructurals del cervell i la seva correlació amb el DC mitjançant tècniques avançades d'anàlisi morfomètrica de neuroimatge en pacients amb tumors cerebrals, especialment els gliomes.

Actualment, gràcies als avenços en els tractaments multimodals existents, les taxes de supervivència dels pacients amb gliomes han augmentat significativament. A més, és probable que les futures teràpies dirigides per als diferents subtipus histomoleculars de gliomes puguin portar a un augment de la supervivència i remissions a llarg termini. Això donarà lloc a una població creixent de supervivents que han d'enfrontar-se a les conseqüències a llarg termini dels tractaments oncològics, com ara el DC, amb el consegüent impacte negatiu en la seva autonomia i benestar general. En aquest context, esdevé essencial desenvolupar estratègies específiques per minimitzar l'impacte cognitiu dels tractaments en gliomes. La investigació en aquest àmbit és crucial per dissenyar intervencions efectives que millorin la qualitat de vida dels supervivents i els ajudin a mantenir una millor funcionalitat i benestar global.

5.1. Canvis cognitius i estructurals secundaris a la radioteràpia cerebral en pacients llargs supervivents de tumors oligodendroglials

En el primer estudi es revela que els pacients amb tumors oligodendroglials de graus 2 i 3 (WHO 2007) amb una supervivència a llarg termini de ≥ 2 anys des de la finalització del tractament presentaven criteris de DC. Passats els 5 anys des de la finalització del tractament, gairebé el 40% dels pacients presentaven dèficits cognitius (sovint severos) acompanyats de pèrdua absoluta de volum de SG (atròfia cerebral) i dany augmentat en la SB. Després de més de 10 anys, més de dos terços dels pacients (69%) mostraven DC, especialment en la memòria visual i les funcions executives, associat amb atròfia de la SG i leucoencefalopatia. Més important encara, el DC estava de forma significativa associat amb la pèrdua de volum de SG i l'augment de la leucoencefalopatia en aquesta població amb una supervivència esperada perllongada.

Els estudis longitudinals previs en gliomes llargs supervivents, principalment de baix grau (20-45% oligodendroglioma), tractats només amb RT, no mostraven evidències de DC durant els primers 5-6 anys després del tractament (105, 162, 163, 171-173). No obstant això, el nostre estudi va mostrar que els pacients amb tumors oligodendroglials patien DC tan aviat com 2 anys després del tractament. Aquesta diferència entre els resultats anteriors i els nostres pot respondre a la heterogeneïtat en el conjunt de proves neuropsicològiques i criteris utilitzats per definir el DC (238), així com al fet que gairebé tots els nostres pacients van rebre RT (dosi mitjana de 60 Gy vs. 55 Gy en estudis anteriors, ja que incloem tumors oligodendroglials de grau 3) però també QT. En canvi, en línia amb els nostres resultats, estudis previs en gliomes de baix grau després de >5 anys des de la finalització del tractament van informar una taxa de DC del 53% (12 anys després del diagnòstic) (163). En aquest sentit, el nostre treball no només corrobora aquests resultats mostrant una taxa de DC del 40-69% després de >5 i >10 anys del tractament, sinó que també descriu per primera vegada en una població amb tumors oligodendroglials una taxa del 38% de DC sever en llargs supervivents.

Pel que fa a les troballes de neuroimatge, el nostre estudi va evidenciar que els pacients amb tumors oligodendroglials amb més de 5 anys de seguiment presentaven una atrofia cerebral significativa. A més, aquests canvis longitudinals en la SG van mostrar una correlació positiva amb els resultats obtinguts en proves de funcions executives i memòria visual. Existeixen pocs estudis que correlacionin canvis en SG amb DC. Voon et al. (239) van correlacionar menors volums en el lòbul temporal esquerre, cos callós, cerebel i amígdala amb pitjors resultats cognitius en gliomes (grau 1-4). Encara que, van utilitzar tests breus de cribatge cognitiu i amb una mediana de seguiment curta (2,8 anys, rang 1-7). Wang et al. (240), van observar en gliomes grau 2-4, a uns cinc anys del tractament (RT-QT), que la disminució del gruix cortical es correlacionava amb DC. A més, suggereixen que la reorganització cortical després de la resecció del tumor podria prevenir que els llargs supervivents experimentin DC. Encara que, es tracta d'un estudi transversal amb una mostra petita (n= 24).

En relació als canvis en la SB, el nostre estudi mostra que els pacients amb més de 5 anys de seguiment tenien més leucoencefalopatia que els pacients amb seguiment més curt. En línia amb els nostres resultats, un estudi anterior realitzat en una població de gliomes de baix grau tractats només amb RT va mostrar que, a 12 anys després del diagnòstic, els pacients presentaven més leucoencefalopatia en comparació amb els que es trobaven a 6 anys post-RT (163). El nostre

estudi no només corrobora aquestes troballes anteriors en una cohort més homogènia de gliomes, sinó que també ha trobat que els dèficits cognitius (especialment en memòria visual) es correlacionen amb la leucoencefalopatia. Posteriorment Kocher et al. (241), mitjançant una anàlisi volumètrica confirma les nostres troballes en una població de gliomes grau 3-4 (n = 121). Recentment, l'ús d'un mètode més sensible per estudiar la microestructura de la SB, com és la DTI, ha evidenciat danys en la SB de forma precoç (<2 anys) després de la RT en gliomes de baix grau. Concretament, el dany del gir parahipocampal, una estructura de SB situada al lòbul temporal medial, es correlacionava amb pitjors resultats en la memòria verbal (113, 230). Tot i que aquests resultats es basen en cohorts petites i combinen dades de pacients amb gliomes de baix grau i tumors cerebrals benignes, estudis previs també han associat els canvis observats en DTI al gir parahipocampal amb altres formes de DC (242, 243). Es considera que les connexions entre el gir parahipocampal, l'hipocamp i altres àrees corticals, podrien explicar per què la memòria i el llenguatge depenen de la integritat dels lòbuls temporals medials (244). La DTI es presenta com un biomarcador d'imatge prometedora per predir el DC induït per la RT. No obstant això, fins ara no s'han publicat estudis amb seguiment a llarg termini en pacients amb gliomes, cosa que limita la comprensió de la seva aplicabilitat i el seu potencial com a eina predictiva en aquests pacients.

Cal remarcar de les nostres troballes, que malgrat trobar canvis estructurals cerebrals i DC en llargs supervivents de tumors oligodendroglials, no es van observar diferències entre grups en la majoria de mesures de qualitat de vida o depressió. Existeixen poques dades sobre qualitat de vida en supervivents de tumors oligodendroglials, però també evidencien que la majoria de les mesures de qualitat de vida es mantenen estables al llarg de la malaltia (162, 245, 246). Aquests resultats ressalten el fet que les mesures de qualitat de vida podrien no ser adequades per detectar canvis subtils en la població amb DC. Incorporar preguntes o escales que permetin als pacients valorar si un canvi concret en la seva qualitat de vida és significatiu per a ells podria ser una mesura per millorar aquestes avaluacions. Per altra banda, s'ha de tenir en compte que les mesures de qualitat de vida a nivell individual al llarg del temps, són més valuoses que l'escala d'avaluació en si mateixa. En aquest sentit, seran interessants els resultats, encara no disponibles, de l'assaig en fase III CATNON (103) basat en astrocitomes grau III i que compara l'ús de TMZ adjuvant versus TMZ concurrent. En aquest assaig els pacients completen qüestionaris

de qualitat de vida, en el moment basal, a les 4 setmanes després de finalitzar la RT i, posteriorment, cada 3 mesos durant 5 anys.

S'han de fer referència a algunes limitacions que presenta el nostre primer treball. A causa de la seva naturalesa retrospectiva, no es va realitzar una avaluació neuropsicològica longitudinal per a cada pacient, i per tant no podem inferir quins canvis cognitius són deguts a la QT o a la RT. A més, la heterogeneïtat de les nostres dades de RM (diferents intensitats de camp magnètic i resolucions) va dificultar l'anàlisi de segmentació. Per evitar l'efecte confusor potencial dels límits entre SG i SB, vam decidir centrar l'anàlisi volumètrica exclusivament en el teixit de SG, ja que la segmentació de la SB és més susceptible a errors derivats d'artefactes comuns de senyal d'hiperintensitat a la màscara d'hiperintensitats de la SB, com ara senyals atribuïbles a la SG, vòxels situats entre i dins dels ventricles, o vòxels localitzats al tronc de l'encèfal o al cerebel (247). D'altra banda, en 11 pacients (23%) no es va poder analitzar l'estat 1p/19q i IDH a causa d'una quantitat insuficient de tumor disponible. Com a resultat, vam revisar acuradament les mostres histològiques d'aquests pacients, i mostraven totes característiques morfològiques de tumor oligodendroglial pur. Per tant, serien classificats segons els criteris diagnòstics actuals (WHO 2021) (7) com a oligodendrogliomes no especificats d'una altra manera. Finalment, no podem diferenciar quina és la contribució particular de la RT i la QT amb l'esquema PCV sobre els dèficits cognitius. Tot i això, basant-nos en el coneixement actual, podríem inferir que la RT és probablement la principal responsable dels canvis detectats en la nostra cohort. La toxicitat cognitiva induïda per la RT ha estat àmpliament estudiada i documentada en la literatura, mentre que les dades sobre l'impacte cognitiu de la QT són més limitades. A més, disposem dels resultats dels assaigs RTOG 9802 (gliomes de baix grau) (161) i RTOG 9402 (oligodendrogliomes anaplàsics) (162) els quals no van mostrar diferències significatives en els resultats cognitius, tot i que avaluats només amb el MMSE, en afegir PCV al tractament amb RT. Aquesta qüestió, no obstant això, s'està abordant actualment en dos assaigs clínics en fase III en gliomes anaplàsics amb codeleció 1p/19q (NCT00887146, NCT02444000). Aquests assaigs són crucials per validar les nostres dades, ja que pretenen aclarir el temps de progressió neurocognitiva associat amb el tractament combinat de RT i QT (PCV o TMZ).

En conclusió, el nostre estudi mostra que els llargs supervivents de tumors oligodendroglials que han rebut tractament estàndard amb RT $\pm$ QT estan en risc de desenvolupar toxicitat cognitiva tardana, especialment a >5 anys després de la teràpia, acompanyada d'atròfia cerebral i

leucoencefalopatia. Aquests resultats subratllen la necessitat de millorar i desenvolupar estratègies de tractament futures per a pacients amb tumors cerebrals amb una esperada supervivència perllongada.

5.2. Canvis cognitius i estructurals associats a hidrocefàlia normotensiva postràdica en pacients llargs supervivents: aportació de l'anàlisi volumètrica de LCR

En el segon estudi es descriuen les característiques cognitives, de neuroimatge i de LCR de la sèrie més gran publicada de pacients amb càncer i sospita d'hidrocefàlia post-RT, ressaltant l'ús de la volumetria de LCR per identificar aquells pacients que respondran a la DVP. Aproximadament el 50% de la cohort eren tumors glials, però també vam incloure pacients amb altres tipus de tumors primaris cerebrals, així com metàstasis i d'altres que havien rebut RT cranial de forma profilàctica.

La hidrocefàlia post-RT s'hipotetitza que podria ser produïda per la producció de *Transforming Growth Factor-β* o TGF-β degut a la RT el que ocasionaria fibrosi de les granulacions aracnoidals i una disminució del drenatge del LCR. Quan la dilatació ventricular és desproporcionada respecte a l'atròfia cerebral, es manifesta clínicament de manera similar a la hidrocefàlia de pressió normal o HNT: alteracions progressives i insidioses de la marxa, incontinença urinària i DC (234, 248, 249). La combinació de característiques clíniques i de neuroimatge, com l'Índex d'Evans (proporció entre l'amplada màxima dels corns frontals i l'amplada màxima de la taula interna del crani; sent els valors superiors a 0,30 considerats indicatius d'hidrocefàlia) i la *Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus* (DESH)⁵, són rellevants per donar suport al diagnòstic (250-253). Actualment, la col·locació d'una DVP és l'únic tractament efectiu per a la HNT idiopàtica, amb taxes de millora estimades entre el 60-80% (254). No obstant això, una proporció de pacients pot no beneficiar-se de la cirurgia, i els riscos associats fan que sigui essencial una selecció acurada dels pacients candidats. A més, la decisió d'implantar una DVP

⁵ *Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH)*: es caracteritza en neuroimatge per la presència de ventriculomegàlia amb un convexitat alta estreta i fissures de Silvi amples en comparació amb altres espais subaracnoïdals, indicant una distribució anòmala de líquid cefalorraquidi associada a la hidrocefàlia normotensiva.

presenta reptes addicionals, especialment a causa de la presència de comorbiditats i altres malalties neurodegeneratives que poden presentar símptomes similars als de la HNT (255-257). Davant la necessitat de millorar la detecció dels pacients que podrien respondre favorablement a la col·locació d'una DVP, l'any 2010 s'introdueix el concepte de DESH en les guies de HNT idiopàtica. Aquest criteri ha demostrat un alt valor predictiu positiu (77%) per identificar els pacients que responen a la DVP (258). Així mateix, la prova d'extracció de LCR, Tap Test⁶, la prova de drenatge de LCR, així com la prova d'infusió lumbar, s'utilitzen principalment per donar suport al diagnòstic quan hi ha una alta sospita clínica i no es troben característiques típiques en la RM (259), a causa de les seves altes taxes de falsos negatius (251).

Tot i que aquestes afirmacions estan establertes en el context de la HNT idiopàtica, encara no s'han desenvolupat guies clíniques específiques per a la HNT secundària. La HNT secundària, que inclou casos com la HNT post-RT, engloba un conjunt divers d'hidrocefàlies adquirides, sent l'hemorràgia subaracnoidal i el traumatisme cranioencefàlic les causes més freqüents. És rellevant destacar que s'han observat diferències en els resultats clínics entre la HNT idiopàtica i la secundària, amb una resposta substancialment millor a la col·locació d'una DVP en pacients amb HNT secundària en comparació amb la idiopàtica (260, 261)

El nostre segon treball va revelar que fins el 81% (n = 26/32) de la nostra cohort complia els criteris de DC, amb dèficits més pronunciats centrats en el funcionament executiu, acompanyats en la majoria dels casos per una leucoencefalopatia severa (temps mitjà des de la RT cranial de 4 anys). Aquests resultats són coherents amb estudis anteriors sobre toxicitat cognitiva induïda per radiació, incloent l'estudi retrospectiu de Thiessen i DeAngelis (163, 235, 262-264). Aquest últim estudi fou pioner en descriure el perfil cognitiu de pacients amb hidrocefàlia induïda per RT recopilant dades clíniques rellevants per guiar la pràctica mèdica; tot i així, només un terç dels 30 pacients inclosos van realitzar una bateria neuropsicològica completa, i el temps mitjà des de la RT cranial o el grau de leucoencefalopatia associat no van ser reportats (237).

Considerant que tant la RT cranial com la hidrocefàlia post-RT tenen un efecte perjudicial sobre la integritat de la SB, especialment en les estructures fronto-subcorticals (170, 263-269), pot ser

⁶ *Tap Test*: Consisteix en retirar entre 20 i 50 mL de LCR (mitjançant la realització de la punció lumbar) per avaluar la resposta clínica en pacients amb sospita d'hidrocefàlia a pressió normal. Després de la punció, es realitza una valoració dels símptomes com la milloria de la marxa, la incontinència urinària o els símptomes cognitius.

complicat distingir entre els canvis cognitius induïts per la radiació i els dèficits cognitius relacionats amb la hidrocefàlia. Estudis anteriors en DTI, encara que amb cohorts petites, han mostrat que els fascicles subcorticals frontals implicats en el funcionament executiu es veuen compromesos en la hidrocefàlia idiopàtica en comparació amb controls sans, i també en pacients amb malaltia d'Alzheimer o de Parkinson. S'ha especulat que la presència d'hidrocefàlia podria, mitjançant un efecte mecànic, comprimir i actuar com a disruptor d'aquestes estructures subcorticals (267, 269).

En línia amb l'estudi de Thiessen i DeAngelis (237), al voltant del 70% dels nostres pacients van obtenir una resposta funcional favorable després de la DVP. Ni la presència de DESH en la RM ni el Tap Test com a característiques aïllades, van ser útils per diferenciar els pacients que responien dels que no responien a la DVP en la nostra cohort. En la mateixa línia, estudis anteriors així com les guies de maneig per a la hidrocefàlia idiopàtica han suggerit que les característiques del Tap Test, incloent els estudis dinàmics del LCR, podrien presentar resultats falsos negatius. De fet, en la hidrocefàlia idiopàtica, es recomana la col·locació de la DVP en pacients amb una alta sospita clínica, acompanyada de ventriculomegàlia i que presentin característiques radiològiques típiques, independentment dels resultats del Tap Test (250-252, 265, 270).

Tenint en compte això i considerant que en la nostra cohort els que responien a la DVP tenien un volum de LCR significativament superior respecte els que no responien ($p = 0.04$), vam explorar si afegir una anàlisi quantitativa del volum de LCR mitjançant RM als criteris clàssics de RM per a la hidrocefàlia idiopàtica i el resultat del Tap Test podria millorar la identificació dels pacients que responen a la DVP. Concretament, vam mostrar que l'anàlisi volumètrica de LCR, tant com a variable addicional com per si sola, aconsegueix una precisió del 92,9% en diferenciar els que responen a la DVP. De forma interessant i en línia amb els nostres resultats, diversos estudis centrats en l'anàlisi quantitativa de volum de LCR mitjançant RM en pacients amb hidrocefàlia idiopàtica s'han publicat en la passada dècada. Aquests estudis coincideixen en que l'avaluació del volum de LCR podria servir per diferenciar els pacients amb hidrocefàlia d'altres patologies que es presenten clínicament de forma similar, i alhora, identificar aquells que respondran a la DVP dels que no ho faran (231-233, 271).

El nostre estudi presenta algunes limitacions. Degut a la seva naturalesa retrospectiva, no es va realitzar una avaluació cognitiva longitudinal després de la DVP, cosa que dificulta la possibilitat

de valorar de manera objectiva la millora cognitiva associada a la DVP. A més, el nombre reduït de pacients amb hidrocefàlia que es van sotmetre a la DVP ($n = 14$) podria haver impedit l'assoliment de diferències significatives entre els que van respondre i els que no. Tot i així, cal posar en valor la dificultat inherent de dur a terme estudis prospectius o assajos clínics en aquesta cohort de pacients. El nombre de pacients amb hidrocefàlia post-RT és molt limitat, ja que es tracta d'una complicació relativament infreqüent en el context oncològic, i sovint es diagnostica en etapes avançades del procés terapèutic. A més, monitoritzar milers de pacients per esperar que desenvolupin aquesta complicació és poc viable a nivell logístic. Tot i aquestes limitacions, el nostre estudi aporta una contribució rellevant en un camp amb escassa evidència.

En conclusió, el nostre estudi ha demostrat que la incorporació d'una anàlisi quantitativa de LCR mitjançant RM en l'avaluació de pacients amb sospita clínica d'hidrocefàlia post-RT podria ser un mètode no invasiu per identificar aquells pacients que es podrien beneficiar de la DVP, millorant així la gestió clínica i el pronòstic dels llargs supervivents de càncer. No obstant això, calen estudis de major envergadura per confirmar la utilitat, la precisió i l'aplicabilitat d'aquest enfocament.

5.3. Impacte clínic dels presents estudis i futures direccions

Els dos estudis presentats en aquesta tesi ofereixen una visió complementària sobre les conseqüències a llarg termini del tractament radioteràpic en tumors cerebrals, especialment en gliomes, amb un enfoc específic en els canvis cognitius i estructurals cerebrals.

Els resultats del primer estudi posen de manifest els efectes tòxics de la RT ($\pm$ QT) sobre la cognició, així com la seva persistència i progressió al llarg del temps. Aquestes troballes posen en evidència la necessitat de dissenyar futures estratègies terapèutiques menys tòxiques i atenció personalitzada pels pacients amb tumors cerebrals, especialment per aquells en els que s'espera una llarga supervivència.

El segon estudi proporciona una valuosa contribució al maneig de pacients amb sospita d'hidrocefàlia post-RT, una complicació del tractament que afecta la cognició dels pacients a mig i llarg termini. L'impacte clínic d'aquest estudi radica en la seva capacitat per millorar la precisió en la identificació dels pacients amb hidrocefàlia post-RT que podrien beneficiar-se de la DVP. Incorporant anàlisis volumètriques de LCR en l'avaluació d'aquests pacients, es pot reduir la probabilitat de resultats falsament negatius de les proves que actualment es fan per decidir la

implantació de la DVP i assegurar que els pacients rebin el tractament més efectiu. Això no només millora la qualitat de vida dels pacients, sinó que també té implicacions per a l'eficiència del maneig clínic i l'assignació de recursos en el tractament de la hidrocefàlia post-RT.

Un dels grans reptes en la comparació dels nostres estudis amb altres publicats en la literatura, és la heterogeneïtat tant de les bateries neuropsicològiques, dels criteris per definir DC, i dels tests de qualitat de vida utilitzats. Per abordar aquest desafiament, la *International Cognition and Cancer Task Force* (ICCTF) va publicar unes recomanacions al 2011 per estandarditzar els tests neuropsicològics en pacients oncològics (238). Aquestes directrius són les que nosaltres vam seguir en els nostres dos estudis. Per una banda, es defineix el DC quan existeixen puntuacions iguals o inferiors a 1,5 desviacions estàndard (DE) respecte a la mitjana normativa en dues proves, i/o iguals o inferiors a 2 DE en una sola prova. Per altra banda, es proposa un conjunt bàsic de proves neuropsicològiques que avaluen funcions com l'aprenentatge i la memòria, la velocitat de processament, l'atenció i la funció executiva per millorar l'homogeneïtat dels mètodes d'estudi. Entre les proves recomanades s'inclouen el *Hopkins Verbal Learning Test Revised* (HVLT-R), el *Trail Making Test* (TMT), el *Controlled Oral Word Association* (COWA) de la *Multilingual Aphasia Examination* i recomanen complementar la bateria amb proves addicionals de capacitat de memòria de treball, segons les preferències dels investigadors.

En relació als resultats de qualitat de vida reportats pels pacients, s'ha de procurar que els instruments escollits siguin rellevants, així com la freqüència i el moment de les avaluacions i l'anàlisi, interpretació i comunicació dels resultats. Hi ha diverses iniciatives actuals (com el grup de treball *Response Assessment in Neuro-Oncology Patient-Reported Outcome* (RANO-PRO) i altres consorcis internacionals) que estan desenvolupant eines per millorar l'ús i la interpretació de les escales que mesuren els resultats aportats pels pacients amb tumors cerebrals (272-274). A més, el consorci *Setting International Standards of Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints in Cancer Clinical Trials – Innovative Medicine Initiative* (SISAQOL-IMI) desenvolupa recomanacions basades en consens per analitzar i interpretar dades aportades pels pacients en assajos clínics oncològics (275). Aquests esforços en l'harmonització de les eines d'avaluació cognitiva i de qualitat de vida són clau per abordar les limitacions actuals en la comparabilitat entre estudis.

Tant el primer com el segon estudi emfatitzen la utilització de tècniques de neuroimatge morfomètrica com a noves vies per explorar la interacció complexa entre els efectes del tractament i les funcions cerebrals. L'ús de la RM anatòmica convencional ha demostrat ser molt valuosa per al diagnòstic en la pràctica clínica habitual. No obstant això, amb l'evolució de tècniques automatitzades per a l'anàlisi de dades de RM estructural en les últimes dècades, es poden detectar petites diferències morfomètriques en l'estructura cerebral que podrien passar desapercebudes amb la simple observació visual, i faciliten una avaluació completa del cervell de manera objectiva i automatitzada. Aquest camp prometedori aporta informació valuosa per aprofundir en la comprensió de la interacció complexa entre el tractament oncològic i els resultats cognitius. Aquest coneixement podria facilitar el desenvolupament de tractaments més personalitzats i programes de neurorehabilitació adaptats, especialment en els llargs supervivents de càncer. La ICCTF al 2018 proporciona recomanacions de recerca i directrius per augmentar l'homogeneïtat dels mètodes de neuroimatge en l'àmbit del càncer i la cognició (276). Tot i ser un conjunt de recomanacions bàsiques i basades en pacients amb càncer sistèmic fora del SNC, encoratja a estandarditzar i protocol·litzar les tècniques i metodologies de processament en neuroimatge, per facilitar la comparació i la combinació de dades recollides entre institucions.

El futur en el tractament dels gliomes passa per la combinació de tecnologies innovadores amb abordatges personalitzats, dirigits a biomarcadors específics (biològics o de neuroimatge) i orientats a minimitzar la toxicitat en el sistema nerviós. Aquesta estratègia multidisciplinària i col·laborativa es fonamenta en estudis rigorosos que incorporin criteris estandarditzats per definir i avaluar el DC en moments clau del procés terapèutic, integrant escales funcionals i de qualitat de vida, així com tècniques avançades de neuroimatge estructural per monitoritzar els efectes dels tractaments. Aquest enfocament serà essencial per desenvolupar noves teràpies que maximitzin l'eficàcia oncològica, tot preservant la funció cognitiva i el benestar global dels pacients neurooncològics.

CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

1. Els tumors oligodendroglials que han rebut tractament amb RT $\pm$ QT tenen un risc significatiu de desenvolupar DC a llarg termini, especialment a partir dels 5 anys post-tractament, considerant-se DC sever en el 38% dels pacients. Aquest deteriorament es manifesta sobretot en dèficits en les funcions executives i en la memòria visual, i està associat de forma significativa amb canvis estructurals cerebrals com l'atròfia cerebral i la leucoencefalopatia.
2. Els efectes tòxics de la RT $\pm$ QT sobre la cognició posen en evidència la necessitat de millorar i desenvolupar futures estratègies de tractament per als pacients amb tumors cerebrals i una supervivència esperada perllongada.
3. L'anàlisi quantitativa del volum de LCR mitjançant RM és una eina valuosa per identificar pacients que podrien beneficiar-se d'una DVP. Això millora significativament la precisió diagnòstica i la presa de decisions clíniques en la gestió de complicacions post-tractament en supervivents de càncer.
4. La integració d'anàlisis morfomètriques avançades de RM permet una comprensió més profunda dels efectes del tractament del càncer sobre l'estructura cerebral. Aquesta metodologia no només pot ajudar a identificar els canvis estructurals associats amb el DC, sinó que també proporciona eines per optimitzar les estratègies terapèutiques futures.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Brain GBD, Other CNSCC. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(4):376-93.
2. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(12):68.
3. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol.* 2009;472:323-42.
4. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet.* 2012;205(12):613-21.
5. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1532-42.
6. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359(5):492-507.
7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
8. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology.* 2013;81(17):1515-22.
9. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):395-419.
10. Butowski NA. Epidemiology and diagnosis of brain tumors. *Continuum (Minneap Minn).* 2015;21(2 Neuro-oncology):301-13.
11. Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, Kinnersley B, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet.* 2017;49(5):789-94.
12. Le Rhun E, Seoane J, Salzet M, Soffietti R, Weller M. Liquid biopsies for diagnosing and monitoring primary tumors of the central nervous system. *Cancer Lett.* 2020;480:24-8.
13. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-86.

14. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M, Monje M, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):33.
15. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2559-65.
16. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392-401.
17. Brennum J, Maier CM, Almdal K, Engelmann CM, Gjerris M. Primo non nocere or maximum survival in grade 2 gliomas? A medical ethical question. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(2):155-64; discussion 64.
18. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1338-45.
19. Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgard G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*. 2012;308(18):1881-8.
20. Jakola AS, Skjalsvik AJ, Myrnes KS, Sjavik K, Unsgard G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1942-8.
21. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):774-82.
22. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-8.
23. van den Bent M, Stupp R, Mason W. Impact of the extent of resection on overall survival in newly diagnosed glioblastoma after chemo-irradiation with temozolamide: further analysis of EORTC study 26981. *Eur j Cancer Suppl*. 2005;3:134.
24. Press RH, Shafer SL, Jiang R, Buchwald ZS, Abugideiri M, Tian S, et al. Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: Stratification by validated prognostic classification. *Cancer*. 2020;126(14):3255-64.

25. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(3):549-56.
26. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2267-76.
27. Breen WG, Anderson SK, Carrero XW, Brown PD, Ballman KV, O'Neill BP, et al. Final report from Intergroup NCCTG 86-72-51 (Alliance): a phase III randomized clinical trial of high-dose versus low-dose radiation for adult low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2020;22(6):830-7.
28. Baumert BG, Stupp R. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2010;35:159-82.
29. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1521-32.
30. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1344-55.
31. Baumert BG, J PMJ, Keil VC, Galldiks N, Izycka-Swieszewska E, Timmermann B, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy for IDH-mutant WHO CNS grade 2 and 3 diffuse glioma. *Radiother Oncol*. 2025;202:110594.
32. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD011475.
33. Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman A, Morton J, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(4):403-26.
34. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583-8.
35. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027-37.

36. Kim JH, Jenrow KA, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J.* 2014;32(3):103-15.
37. Dietrich J, Kempermann G. Role of endogenous neural stem cells in neurological disease and brain repair. *Adv Exp Med Biol.* 2006;557:191-220.
38. Prager I, Patties I, Himmelbach K, Kendzia E, Merz F, Muller K, et al. Dose-dependent short- and long-term effects of ionizing irradiation on neural stem cells in murine hippocampal tissue cultures: neuroprotective potential of resveratrol. *Brain Behav.* 2016;6(10):e00548.
39. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002;8(9):955-62.
40. Lumniczky K, Szatmari T, Safrany G. Ionizing Radiation-Induced Immune and Inflammatory Reactions in the Brain. *Front Immunol.* 2017;8:517.
41. Hao P, Yang Z, So KF, Li X. A core scientific problem in the treatment of central nervous system diseases: newborn neurons. *Neural Regen Res.* 2024;19(12):2588-601.
42. Sabirzhanov B, Makarevich O, Barrett J, Jackson IL, Faden AI, Stoica BA. Down-Regulation of miR-23a-3p Mediates Irradiation-Induced Neuronal Apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10).
43. Zhang Y, Cheng Z, Wang C, Ma H, Meng W, Zhao Q. Neuroprotective Effects of Kukoamine a against Radiation-induced Rat Brain Injury through Inhibition of Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis. *Neurochem Res.* 2016;41(10):2549-58.
44. Xu M, Fan Q, Zhang J, Chen Y, Xu R, Chen L, et al. NFAT3/c4-mediated excitotoxicity in hippocampal apoptosis during radiation-induced brain injury. *J Radiat Res.* 2017;58(6):827-33.
45. Hladik D, Tapio S. Effects of ionizing radiation on the mammalian brain. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2016;770(Pt B):219-30.
46. Qin T, Guo L, Wang X, Zhou G, Liu L, Zhang Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive deficits in mice with radiation-induced brain injury by attenuating microglial pyroptosis and promoting neurogenesis via BDNF pathway. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):216.
47. Wu Q, Yu M, Wang Z, Ai X, Liu Z, Zeng J, et al. Alternate-day fasting for the protection of cognitive impairment in c57BL/6J mice following whole-brain radiotherapy. *Neurochem Int.* 2023;162:105463.
48. Hu B, Jin C, Li HB, Tong J, Ouyang X, Cetinbas NM, et al. The DNA-sensing AIM2 inflammasome controls radiation-induced cell death and tissue injury. *Science.* 2016;354(6313):765-8.

49. 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(7):e40844.
50. Parihar VK, Limoli CL. Cranial irradiation compromises neuronal architecture in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(31):12822-7.
51. Pellmar TC, Schauer DA, Zeman GH. Time- and dose-dependent changes in neuronal activity produced by X radiation in brain slices. *Radiat Res*. 1990;122(2):209-14.
52. Newton J, Brown T, Corley C, Alexander T, Trujillo M, McElroy T, et al. Cranial irradiation impairs juvenile social memory and modulates hippocampal physiology. *Brain Res*. 2020;1748:147095.
53. De Vincenti AP, Rios AS, Paratcha G, Ledda F. Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:135.
54. 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(23):9763-70.
55. 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(1):21-32.
56. Wu PH, Coultrap S, Pinnix C, Davies KD, Tailor R, Ang KK, et al. Radiation induces acute alterations in neuronal function. *PLoS One*. 2012;7(5):e37677.
57. 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(7):e588.
58. 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(1-2):178-84.
59. Berg TJ, Pietras A. Radiotherapy-induced remodeling of the tumor microenvironment by stromal cells. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 3):846-56.
60. 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(1-2):67-71.

61. 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(6):753-60.
62. Ali FS, Arevalo O, Zorofchian S, Patrizz A, Riascos R, Tandon N, et al. Cerebral Radiation Necrosis: Incidence, Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Future Opportunities. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(8):66.
63. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet.* 2009;374(9701):1639-51.
64. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157-88.
65. Hong JH, Chiang CS, Campbell IL, Sun JR, Withers HR, McBride WH. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(3):619-26.
66. Lee WH, Sonntag WE, Mitschelen M, Yan H, Lee YW. Irradiation induces regionally specific alterations in pro-inflammatory environments in rat brain. *Int J Radiat Biol.* 2010;86(2):132-44.
67. 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(3):457-67.
68. Chiang CS, Hong JH, Stalder A, Sun JR, Withers HR, McBride WH. Delayed molecular responses to brain irradiation. *Int J Radiat Biol.* 1997;72(1):45-53.
69. Schindler MK, Forbes ME, Robbins ME, Riddle DR. Aging-dependent changes in the radiation response of the adult rat brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):826-34.
70. Marinelli S, Basilico B, Marrone MC, Ragozzino D. Microglia-neuron crosstalk: Signaling mechanism and control of synaptic transmission. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;94:138-51.
71. Umpierre AD, Wu LJ. How microglia sense and regulate neuronal activity. *Glia.* 2021;69(7):1637-53.
72. Voshart DC, Oshima T, Jiang Y, van der Linden GP, Ainslie AP, Reali Nazario L, et al. Radiotherapy induces persistent innate immune reprogramming of microglia into a primed state. *Cell Rep.* 2024;43(2):113764.
73. Wang Y, Tian J, Liu D, Li T, Mao Y, Zhu C. Microglia in radiation-induced brain injury: Cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(6):e14794.
74. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for

supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol.* 2012;30(25):3065-70.

75. van den Bent MJ. Chemotherapy for low-grade glioma: when, for whom, which regimen? *Curr Opin Neurol.* 2015;28(6):633-938.

76. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):337-43.

77. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):344-50.

78. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.

79. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2762-71.

80. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66.

81. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017;390(10103):1645-53.

82. Jutras G, Belanger K, Letarte N, Adam JP, Roberge D, Lemieux B, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low-grade gliomas. *Curr Oncol.* 2018;25(1):e33-e9.

83. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist.* 2001;6(2):162-76.

84. el Saghir NS, Hawkins KA. Hepatotoxicity following vincristine therapy. *Cancer.* 1984;54(9):2006-8.

85. Irfan N, Samuel E, Rafi Ranjha F, Waheed A, Abu Bakar M, Usman S, et al. Toxicity Profile of Procarbazine Lomustine and Vincristine Chemotherapy in Low-Grade Glioma - Retrospective Review. *Cureus*. 2020;12(10):e11070.
86. Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*. 1994;73(10):2515-9.
87. Ramalho MJ, Andrade S, Coelho MAN, Loureiro JA, Pereira MC. Biophysical interaction of temozolomide and its active metabolite with biomembrane models: The relevance of drug-membrane interaction for Glioblastoma Multiforme therapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2019;136:156-63.
88. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, Leyvraz S, Lejeune F, Decosterd LA, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10(11):3728-36.
89. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
90. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4189-99.
91. Felsberg J, Thon N, Eigenbrod S, Hentschel B, Sabel MC, Westphal M, et al. Promoter methylation and expression of MGMT and the DNA mismatch repair genes MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 in paired primary and recurrent glioblastomas. *Int J Cancer*. 2011;129(3):659-70.
92. Ortiz R, Perazzoli G, Cabeza L, Jimenez-Luna C, Luque R, Prados J, et al. Temozolomide: An Updated Overview of Resistance Mechanisms, Nanotechnology Advances and Clinical Applications. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(4):513-37.
93. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res*. 2004;10(6):1871-4.
94. Su YB, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C, et al. Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):610-6.

95. Mutter N, Stupp R. Temozolomide: a milestone in neuro-oncology and beyond? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6(8):1187-204.
96. Satoer D, Visch-Brink E, Smits M, Kloet A, Looman C, Dirven C, et al. Long-term evaluation of cognition after glioma surgery in eloquent areas. *J Neurooncol.* 2014;116(1):153-60.
97. Talacchi A, Santini B, Savazzi S, Gerosa M. Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *J Neurooncol.* 2011;103(3):541-9.
98. van Kessel E, Berendsen S, Baumfalk AE, Venugopal H, Krijnen EA, Spliet WGM, et al. Tumor-related molecular determinants of neurocognitive deficits in patients with diffuse glioma. *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1660-70.
99. Acevedo-Vergara K, Perez-Florez M, Ramirez A, Torres-Bayona S, Dau A, Salva S, et al. Cognitive deficits in adult patients with high-grade glioma: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;219:107296.
100. Noll KR, Bradshaw ME, Weinberg JS, Wefel JS. Relationships between neurocognitive functioning, mood, and quality of life in patients with temporal lobe glioma. *Psychooncology.* 2017;26(5):617-24.
101. Nwachukwu CR, Youland RS, Chioreso C, Wetjen N, NageswaraRao A, Keating G, et al. Health related quality of life (HRQOL) in long-term survivors of pediatric low grade gliomas (LGGs). *J Neurooncol.* 2015;121(3):599-607.
102. Boone M, Roussel M, Chauffert B, Le Gars D, Godefroy O. Prevalence and profile of cognitive impairment in adult glioma: a sensitivity analysis. *J Neurooncol.* 2016;129(1):123-30.
103. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):813-23.
104. Boelders SM, Gehring K, Postma EO, Rutten GM, Ong LS. Cognitive functioning in untreated glioma patients: The limited predictive value of clinical variables. *Neuro Oncol.* 2024;26(4):670-83.
105. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, Furth AF, Ballman KV, Hammack JE, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):1175-83.
106. Kaleita TA, Wellisch DK, Cloughesy TF, Ford JM, Freeman D, Belin TR, et al. Prediction of neurocognitive outcome in adult brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2004;67(1-2):245-53.

107. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2519-24.
108. MacPherson SE, Allerhand M, Gharooni S, Smirni D, Shallice T, Chan E, et al. Cognitive Reserve Proxies Do Not Differentially Account for Cognitive Performance in Patients with Focal Frontal and Non-Frontal Lesions. *J Int Neuropsychol Soc*. 2020;26(8):739-48.
109. Allen D, Carlson BW, Carlson JR, Raynor RH, Neelon VJ. Assessing Discrepancies in Neurocognitive and Patient-Reported Measures of Brain Tumor Survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2020;47(1):E1-E12.
110. Giovagnoli AR, Casazza M, Ciceri E, Avanzini G, Broggi G. Preserved memory in temporal lobe epilepsy patients after surgery for low-grade tumour. A pilot study. *Neurol Sci*. 2007;28(5):251-8.
111. Bette S, Gradtke CV, Cammardella JH, Albertshauser J, Wiestler B, Barz M, et al. Perioperative neurocognitive functions in patients with neuroepithelial intracranial tumors. *J Neurooncol*. 2020;147(1):77-89.
112. Rossi M, Ambrogi F, Gay L, Gallucci M, Conti Nibali M, Leonetti A, et al. Is supratotal resection achievable in low-grade gliomas? Feasibility, putative factors, safety, and functional outcome. *J Neurosurg*. 2019;132(6):1692-705.
113. Chapman CH, Zhu T, Nazem-Zadeh M, Tao Y, Buchtel HA, Tsien CI, et al. Diffusion tensor imaging predicts cognitive function change following partial brain radiotherapy for low-grade and benign tumors. *Radiother Oncol*. 2016;120(2):234-40.
114. Nakajima R, Kinoshita M, Miyashita K, Okita H, Genda R, Yahata T, et al. Damage of the right dorsal superior longitudinal fascicle by awake surgery for glioma causes persistent visuospatial dysfunction. *Sci Rep*. 2017;7(1):17158.
115. Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, Hurria A, Jim H, McDonald BC, et al. Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(32):JCO1800140.
116. Orszaghova Z, Mego M, Chovanec M. Long-Term Cognitive Dysfunction in Cancer Survivors. *Front Mol Biosci*. 2021;8:770413.
117. Campanella F, Palese A, Del Missier F, Moreale R, Ius T, Shallice T, et al. Long-Term Cognitive Functioning and Psychological Well-Being in Surgically Treated Patients with Low-Grade Glioma. *World Neurosurg*. 2017;103:799-808 e9.

118. 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(9343):1361-8.
119. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Aaronson NK, Taphoorn MJ, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol*. 2003;54(4):514-20.
120. Caramanna I, de Kort JM, Brandes AA, Taal W, Platten M, Idbaih A, et al. Corticosteroids use and neurocognitive functioning in patients with recurrent glioblastoma: Evidence from European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial 26101. *Neurooncol Pract*. 2022;9(4):310-6.
121. Altshuler DB, Wang L, Zhao L, Miklja Z, Linzey J, Brezzell A, et al. BDNF, COMT, and DRD2 polymorphisms and ability to return to work in adult patients with low- and high-grade glioma. *Neurooncol Pract*. 2019;6(5):375-85.
122. Kirkman MA, Hunn BHM, Thomas MSC, Tolmie AK. Influences on cognitive outcomes in adult patients with gliomas: A systematic review. *Front Oncol*. 2022;12:943600.
123. Liu Y, Zhou R, Sulman EP, Scheurer ME, Boehling N, Armstrong GN, et al. Genetic Modulation of Neurocognitive Function in Glioma Patients. *Clin Cancer Res*. 2015;21(14):3340-6.
124. Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull*. 2003;61(1):1-24.
125. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler HT, Lin M, Abrey LE. Cognitive functions in low-grade gliomas: disease and treatment effects. *J Neurooncol*. 2007;81(2):175-84.
126. Correa DD, Kryza-Lacombe M, Zhou X, Baser RE, Beattie BJ, Beiene Z, et al. A pilot study of neuropsychological functions, APOE and amyloid imaging in patients with gliomas. *J Neurooncol*. 2018;136(3):613-22.
127. Butterbrod E, Sitskoorn M, Bakker M, Jakobs B, Fleischeuer R, Roijers J, et al. The APOE epsilon4 allele in relation to pre- and postsurgical cognitive functioning of patients with primary brain tumors. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1665-76.
128. Boelders SM, De Baene W, Postma E, Gehring K, Ong LL. Predicting Cognitive Functioning for Patients with a High-Grade Glioma: Evaluating Different Representations of Tumor Location in a Common Space. *Neuroinformatics*. 2024;22(3):329-52.
129. Yuan B, Zhang N, Yan J, Cheng J, Lu J, Wu J. Tumor grade-related language and control network reorganization in patients with left cerebral glioma. *Cortex*. 2020;129:141-57.

130. Sleurs C, Zegers CML, Compter I, Dijkstra J, Anten M, Postma AA, et al. Neurocognition in adults with intracranial tumors: does location really matter? *J Neurooncol.* 2022;160(3):619-29.
131. Taylor JW, Weyer-Jamora C, Hervey-Jumper S. Molecularly determining cognition in glioma: New insights as the plot thickens. *Neuro Oncol.* 2022;24(10):1671-2.
132. Kesler SR, Noll K, Cahill DP, Rao G, Wefel JS. The effect of IDH1 mutation on the structural connectome in malignant astrocytoma. *J Neurooncol.* 2017;131(3):565-74.
133. Price SJ, Allinson K, Liu H, Boonzaier NR, Yan JL, Lupson VC, et al. Less Invasive Phenotype Found in Isocitrate Dehydrogenase-mutated Glioblastomas than in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastomas: A Diffusion-Tensor Imaging Study. *Radiology.* 2017;283(1):215-21.
134. Parsons MW, Sabsevitz DS. Cognitive issues in patients with IDH mutant gliomas: from neuroscience to clinical neuropsychology. *J Neurooncol.* 2023;162(3):525-33.
135. Wefel JS, Armstrong TS, Pugh SL, Gilbert MR, Wendland MM, Brachman DG, et al. Neurocognitive, symptom, and health-related quality of life outcomes of a randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma (NRG/RTOG 0825). *Neuro Oncol.* 2021;23(7):1125-38.
136. Faulkner JW, Wilshire CE. Mapping eloquent cortex: A voxel-based lesion-symptom mapping study of core speech production capacities in brain tumour patients. *Brain Lang.* 2020;200:104710.
137. Santini B, Talacchi A, Squintani G, Casagrande F, Capasso R, Miceli G. Cognitive outcome after awake surgery for tumors in language areas. *J Neurooncol.* 2012;108(2):319-26.
138. Brown TJ, Bota DA, van Den Bent MJ, Brown PD, Maher E, Aregawi D, et al. Management of low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract.* 2019;6(4):249-58.
139. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1460-9.
140. Ng JCH, See AAQ, Ang TY, Tan LYR, Ang BT, King NKK. Effects of surgery on neurocognitive function in patients with glioma: a meta-analysis of immediate post-operative and long-term follow-up neurocognitive outcomes. *J Neurooncol.* 2019;141(1):167-82.
141. Cochereau J, Lemaitre AL, Wager M, Moritz-Gasser S, Duffau H, Herbet G. Network-behavior mapping of lasting executive impairments after low-grade glioma surgery. *Brain Struct Funct.* 2020;225(8):2415-29.

142. Barzilai O, Ben Moshe S, Sitt R, Sela G, Shofty B, Ram Z. Improvement in cognitive function after surgery for low-grade glioma. *J Neurosurg.* 2018;1-9.
143. Bonifazi S, Passamonti C, Vecchioni S, Trignani R, Martorano PP, Durazzi V, et al. Cognitive and linguistic outcomes after awake craniotomy in patients with high-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;198:106089.
144. de Zwart B, Ruis C. An update on tests used for intraoperative monitoring of cognition during awake craniotomy. *Acta Neurochir (Wien).* 2024;166(1):204.
145. Hartung SL, Mandonnet E, de Witt Hamer P, Klein M, Wager M, Rech F, et al. Impaired Set-Shifting from Dorsal Stream Disconnection: Insights from a European Series of Right Parietal Lower-Grade Glioma Resection. *Cancers (Basel).* 2021;13(13).
146. Hendriks EJ, Habets EJJ, Taphoorn MJB, Douw L, Zwinderman AH, Vandertop WP, et al. Linking late cognitive outcome with glioma surgery location using resection cavity maps. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(5):2064-74.
147. Niki C, Kumada T, Maruyama T, Tamura M, Kawamata T, Muragaki Y. Primary Cognitive Factors Impaired after Glioma Surgery and Associated Brain Regions. *Behav Neurol.* 2020;2020:7941689.
148. Herbet G, Lafargue G, Bonnetblanc F, Moritz-Gasser S, Duffau H. Is the right frontal cortex really crucial in the mentalizing network? A longitudinal study in patients with a slow-growing lesion. *Cortex.* 2013;49(10):2711-27.
149. Erez Y, Assem M, Coelho P, Romero-Garcia R, Owen M, McDonald A, et al. Intraoperative mapping of executive function using electrocorticography for patients with low-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163(5):1299-309.
150. Rossi M, Nibali MC, Torregrossa F, Bello L, Grasso G. Innovation in Neurosurgery: The Concept of Cognitive Mapping. *World Neurosurg.* 2019;131:364-70.
151. Gasa-Roque A, Rofes A, Simo M, Juncadella M, Rico Pons I, Camins A, et al. Understanding language and cognition after brain surgery - Tumour grade, fine-grained assessment tools and, most of all, individualized approach. *J Neuropsychol.* 2023.
152. Rao V, Bhushan R, Kumari P, Cheruku SP, Ravichandiran V, Kumar N. Chemobrain: A review on mechanistic insight, targets and treatments. *Adv Cancer Res.* 2022;155:29-76.
153. Lucassen PJ. Chemotherapy modulates specific aspects of cognition parallel to neurogenesis (commentary on Nokia et al.). *Eur J Neurosci.* 2012;36(11):3519-20.

154. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Proschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol.* 2006;5(7):22.
155. Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):729-41.
156. Chikara S, Nagaprashantha LD, Singhal J, Horne D, Awasthi S, Singhal SS. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Lett.* 2018;413:122-34.
157. Christie LA, Acharya MM, Parihar VK, Nguyen A, Martirosian V, Limoli CL. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2012;18(7):1954-65.
158. Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology.* 2012;21(11):1141-8.
159. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called "chemobrain" or "chemofog," the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(1):126-39.
160. Amani O, Mazaheri MA, Moghani MM, Zarani F, Choolabi RH. Chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer survivors: A systematic review of studies from 2000 to 2021. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024;7(2):e1989.
161. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, Hu C, Brachman DG, Buckner JC, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):535-41.
162. Wang M, Cairncross G, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Cognition and quality of life after chemotherapy plus radiotherapy (RT) vs. RT for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: radiation therapy oncology group trial 9402. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):662-9.
163. 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(9):810-8.
164. Dey D, Parihar VK, Szabo GG, Klein PM, Tran J, Moayyad J, et al. Neurological Impairments in Mice Subjected to Irradiation and Chemotherapy. *Radiat Res.* 2020;193(5):407-24.

165. Gan H, Zhang Q, Zhu B, Wu S, Chai D. Fluoxetine reverses brain radiation and temozolomide-induced anxiety and spatial learning and memory defect in mice. *J Neurophysiol.* 2019;121(1):298-305.
166. Park DY, Tom MC, Chen Y, Tewari S, Ahluwalia MS, Yu JS, et al. Cognitive function after concurrent temozolomide-based chemoradiation therapy in low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2022;158(3):341-8.
167. 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(1):75-85.
168. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist.* 2008;13(12):1285-95.
169. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist.* 2003;9(4):180-8.
170. 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(1):52-64.
171. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH, et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology.* 2002;59(1):40-8.
172. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ, Llanes-Macy S, Dunaway L, Castillo M, et al. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology.* 2003;60(7):1113-8.
173. Vigliani MC, Sichez N, Poisson M, Delattre JY. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(3):527-33.
174. Lawrie TA, Gillespie D, Dowswell T, Evans J, Erridge S, Vale L, et al. Long-term neurocognitive and other side effects of radiotherapy, with or without chemotherapy, for glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):CD013047.
175. Jalali R, Gupta T, Goda JS, Goswami S, Shah N, Dutta D, et al. Efficacy of Stereotactic Conformal Radiotherapy vs Conventional Radiotherapy on Benign and Low-Grade Brain Tumors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1368-76.
176. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, Bolla M, Menten J, Rutten EH, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase

III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer*. 1998;34(12):1902-9.

177. Reijneveld JC, Taphoorn MJB, Coens C, Bromberg JEC, Mason WP, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1533-42.

178. Taphoorn MJ, Henriksson R, Bottomley A, Cloughesy T, Wick W, Mason WP, et al. Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2166-75.

179. 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(22):3712-22.

180. 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(22):9329-38.

181. Zhang J, Li J, Zhu Y, Miao Z, Tian Y. Forced running exercise mitigates radiation-induced cognitive deficits via regulated DNA hydroxymethylation. *Epigenomics*. 2020;12(5):385-96.

182. 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(2):646-51.

183. Kahalley LS, Ris MD, Grosshans DR, Okcu MF, Paulino AC, Chintagumpala M, et al. Comparing Intelligence Quotient Change After Treatment With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1043-9.

184. Gross JP, Powell S, Zelko F, Hartsell W, Goldman S, Fangusaro J, et al. Improved neuropsychological outcomes following proton therapy relative to X-ray therapy for pediatric brain tumor patients. *Neuro Oncol*. 2019;21(7):934-43.

185. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):287-98.

186. 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(34):3810-6.

187. Brown PD, Gondi 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*. 2020;38(10):1019-29.

188. Verma V, Robinson CG, Rusthoven CG. Hippocampal-Sparing Radiotherapy for Patients With Glioblastoma and Grade II-III Gliomas. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):981-3.

189. Gui C, Vannorsdall TD, Kleinberg LR, Assadi R, Moore JA, Hu C, et al. A Prospective Cohort Study of Neural Progenitor Cell-Sparing Radiation Therapy Plus Temozolomide for Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2020;87(1):E31-E40.

190. Borghini A, Vecoli C, Labate L, Panetta D, Andreassi MG, Gizzi LA. FLASH ultra-high dose rates in radiotherapy: preclinical and radiobiological evidence. *Int J Radiat Biol*. 2022;98(2):127-35.

191. Montay-Gruel P, Acharya MM, Goncalves Jorge P, Petit B, Petridis IG, Fuchs P, et al. Hypofractionated FLASH-RT as an Effective Treatment against Glioblastoma that Reduces Neurocognitive Side Effects in Mice. *Clin Cancer Res*. 2021;27(3):775-84.

192. Montay-Gruel P, Acharya MM, Petersson K, Alikhani L, Yakkala C, Allen BD, et al. Long-term neurocognitive benefits of FLASH radiotherapy driven by reduced reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(22):10943-51.

193. Cramer CK, Cummings TL, Andrews RN, Stowd R, Rapp SR, Shaw EG, et al. Treatment of Radiation-Induced Cognitive Decline in Adult Brain Tumor Patients. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(5):42.

194. Naughton MJ, Case LD, Peiffer A, Chan M, Stieber V, Moore D, et al. Quality of life of irradiated brain tumor survivors treated with donepezil or placebo: Results of the WFU CCOP research base protocol 91105. *Neurooncol Pract*. 2018;5(2):114-21.

195. 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(10):1429-37.

196. Greene-Schloesser D, Payne V, Peiffer AM, Hsu FC, Riddle DR, Zhao W, et al. The peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR) alpha agonist, fenofibrate, prevents fractionated whole-brain irradiation-induced cognitive impairment. *Radiat Res*. 2014;181(1):33-44.

197. Xu X, Huang H, Tu Y, Sun J, Xiong Y, Ma C, et al. Celecoxib Alleviates Radiation-Induced Brain Injury in Rats by Maintaining the Integrity of Blood-Brain Barrier. Dose Response. 2021;19(2):15593258211024393.
198. Yan R, Sun S, Yang J, Long W, Wang J, Mu X, et al. Nanozyme-Based Bandage with Single-Atom Catalysis for Brain Trauma. ACS Nano. 2019;13(10):11552-60.
199. He H, Shi X, Wang J, Wang X, Wang Q, Yu D, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Aggregation of Nanozymes for Neuron Injury. ACS Appl Mater Interfaces. 2020;12(1):209-16.
200. Verma SK, Arora I, Javed K, Akhtar M, Samim M. Enhancement in the Neuroprotective Power of Riluzole Against Cerebral Ischemia Using a Brain Targeted Drug Delivery Vehicle. ACS Appl Mater Interfaces. 2016;8(30):19716-23.
201. Bandettini PA. What's new in neuroimaging methods? Ann N Y Acad Sci. 2009;1156:260-93.
202. Dell'Acqua F, Catani M. Structural human brain networks: hot topics in diffusion tractography. Curr Opin Neurol. 2012;25(4):375-83.
203. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage. 2000;11(6 Pt 1):805-21.
204. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. Neuroimage. 2005;26(3):839-51.
205. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(20):11050-5.
206. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. NMR Biomed. 2002;15(7-8):456-67.
207. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging. 2001;13(4):534-46.
208. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. Neuroimage. 2012;61(4):1000-16.
209. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion-symptom mapping. Nat Neurosci. 2003;6(5):448-50.
210. Zhang N, Yuan B, Yan J, Cheng J, Lu J, Wu J. Multivariate machine learning-based language mapping in glioma patients based on lesion topography. Brain Imaging Behav. 2021;15(5):2552-62.

211. Pemberton HG, Zaki LAM, Goodkin O, Das RK, Steketee RME, Barkhof F, et al. Technical and clinical validation of commercial automated volumetric MRI tools for dementia diagnosis-a systematic review. *Neuroradiology*. 2021;63(11):1773-89.
212. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36(5):268-72.
213. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6.
214. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjogren M, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22.
215. Petr J, Platzek I, Hofheinz F, Mutsaerts H, Asllani I, van Osch MJP, et al. Photon vs. proton radiochemotherapy: Effects on brain tissue volume and perfusion. *Radiother Oncol*. 2018;128(1):121-7.
216. Prust MJ, Jafari-Khouzani K, Kalpathy-Cramer J, Polaskova P, Batchelor TT, Gerstner ER, et al. Standard chemoradiation for glioblastoma results in progressive brain volume loss. *Neurology*. 2015;85(8):683-91.
217. Gommlich A, Raschke F, Wahl H, Troost EGC. Retrospective assessment of MRI-based volumetric changes of normal tissues in glioma patients following radio(chemo)therapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018;8:17-21.
218. Raschke F, Seidlitz A, Wesemann T, Lock S, Jentsch C, Platzek I, et al. Dose dependent cerebellar atrophy in glioma patients after radio(chemo)therapy. *Radiother Oncol*. 2020;150:262-7.
219. Nagtegaal SHJ, David S, Philipppens MEP, Snijders TJ, Leemans A, Verhoeff JJC. Dose-dependent volume loss in subcortical deep grey matter structures after cranial radiotherapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2021;26:35-41.
220. 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(2):297-304.
221. Karunamuni RA, Moore KL, Seibert TM, Li N, White NS, Bartsch H, et al. Radiation sparing of cerebral cortex in brain tumor patients using quantitative neuroimaging. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):29-34.

222. de Groot JD, van Dijken BRJ, van der Weide HL, Enting RH, van der Hoorn A. Voxel based morphometry-detected white matter volume loss after multi-modality treatment in high grade glioma patients. *PLoS One*. 2023;18(5):e0275077.
223. Connor M, Karunamuni R, McDonald C, Seibert T, White N, Moiseenko V, et al. Regional susceptibility to dose-dependent white matter damage after brain radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017;123(2):209-17.
224. Connor M, Karunamuni R, McDonald C, White N, Pettersson N, Moiseenko V, et al. Dose-dependent white matter damage after brain radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016;121(2):209-16.
225. Chawla S, Wang S, Kim S, Sheriff S, Lee P, Rengan R, et al. Radiation injury to the normal brain measured by 3D-echo-planar spectroscopic imaging and diffusion tensor imaging: initial experience. *J Neuroimaging*. 2015;25(1):97-104.
226. Hope TR, Vardal J, Bjornerud A, Larsson C, Arnesen MR, Salo RA, et al. Serial diffusion tensor imaging for early detection of radiation-induced injuries to normal-appearing white matter in high-grade glioma patients. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(2):414-23.
227. 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(3):140-50.
228. Raschke F, Wesemann T, Wahl H, Appold S, Krause M, Linn J, et al. Reduced diffusion in normal appearing white matter of glioma patients following radio(chemo)therapy. *Radiother Oncol*. 2019;140:110-5.
229. Zhu T, Chapman CH, Tsien C, Kim M, Spratt DE, Lawrence TS, et al. Effect of the Maximum Dose on White Matter Fiber Bundles Using Longitudinal Diffusion Tensor Imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(3):696-705.
230. 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(5):2033-40.
231. Serulle Y, Rusinek H, Kirov, II, Milch H, Fieremans E, Baxter AB, et al. Differentiating shunt-responsive normal pressure hydrocephalus from Alzheimer disease and normal aging: pilot study using automated MRI brain tissue segmentation. *J Neurol*. 2014;261(10):1994-2002.
232. Moore DW, Kovanlikaya I, Heier LA, Raj A, Huang C, Chu KW, et al. A pilot study of quantitative MRI measurements of ventricular volume and cortical atrophy for the differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res Int*. 2012;2012:718150.

233. Wu D, Moghekar A, Shi W, Blitz AM, Mori S. Systematic volumetric analysis predicts response to CSF drainage and outcome to shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*. 2021;31(7):4972-80.
234. Montano N, D'Alessandris QG, Bianchi F, Lauretti L, Doglietto F, Fernandez E, et al. Communicating hydrocephalus following surgery and adjuvant radiochemotherapy for glioblastoma. *J Neurosurg*. 2011;115(6):1126-30.
235. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*. 1989;39(6):789-96.
236. Asai A, Matsutani M, Kohno T, Nakamura O, Tanaka H, Fujimaki T, et al. Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer*. 1989;63(10):1962-74.
237. Thiessen B, DeAngelis LM. Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: results of ventriculoperitoneal shunting. *Arch Neurol*. 1998;55(5):705-10.
238. 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(7):703-8.
239. Voon NS, Manan HA, Yahya N. Remote assessment of cognition and quality of life following radiotherapy for glioma: deep-learning-based predictive models and MRI correlates. *J Neurooncol*. 2023;162(2):407-15.
240. Wang C, Cho NS, Dyk KV, Islam S, Raymond C, Choi J, et al. Characterization of Cognitive Function in Survivors of Diffuse Gliomas Using Morphometric Correlation Networks. *Tomography*. 2022;8(3):1437-52.
241. Kocher M, Jockwitz C, Lohmann P, Stoffels G, Filss C, Mottaghy FM, et al. Lesion-Function Analysis from Multimodal Imaging and Normative Brain Atlases for Prediction of Cognitive Deficits in Glioma Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2373.
242. Nakata Y, Sato N, Nemoto K, Abe O, Shikakura S, Arima K, et al. Diffusion abnormality in the posterior cingulum and hippocampal volume: correlation with disease progression in Alzheimer's disease. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(3):347-54.
243. Ito K, Sasaki M, Takahashi J, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, et al. Detection of early changes in the parahippocampal and posterior cingulum bundles during mild cognitive impairment by using high-resolution multi-parametric diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res*. 2015;231(3):346-52.

244. Lin YH, Dhanaraj V, Mackenzie AE, Young IM, Tanglay O, Briggs RG, et al. Anatomy and White Matter Connections of the Parahippocampal Gyrus. *World Neurosurg.* 2021;148:e218-e26.
245. Habets EJ, Taphoorn MJ, Nederend S, Klein M, Delgadillo D, Hoang-Xuan K, et al. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors. *J Neurooncol.* 2014;116(1):161-8.
246. Boele FW, Douw L, Reijneveld JC, Robben R, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Health-related quality of life in stable, long-term survivors of low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):1023-9.
247. Bahrani AA, Al-Janabi OM, Abner EL, Bardach SH, Kryscio RJ, Wilcock DM, et al. Post-acquisition processing confounds in brain volumetric quantification of white matter hyperintensities. *J Neurosci Methods.* 2019;327:108391.
248. Major O, Szeifert GT, Fazekas I, Vitanovics D, Csonka E, Kocsis B, et al. Effect of a single high-dose gamma irradiation on cultured cells in human cerebral arteriovenous malformation. *J Neurosurg.* 2002;97(5 Suppl):459-63.
249. Shao C, Prise KM, Folkard M. Signaling factors for irradiated glioma cells induced bystander responses in fibroblasts. *Mutat Res.* 2008;638(1-2):139-45.
250. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2021;61(2):63-97.
251. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
252. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N, Study of Ioni. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010;7:18.
253. Engel DC, Adib SD, Schuhmann MU, Brendle C. Paradigm-shift: radiological changes in the asymptomatic iNPH-patient to be: an observational study. *Fluids Barriers CNS.* 2018;15(1):5.
254. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(2 Dementia):579-99.

255. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS*. 2013;10(1):22.
256. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(6):778-81.
257. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*. 1999;90(2):221-6.
258. Craven CL, Toma AK, Mostafa T, Patel N, Watkins LD. The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci*. 2016;34:294-8.
259. Garcia-Armengol R, Domenech S, Botella-Campos C, Goncalves FJ, Menendez B, Teixidor P, et al. Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(11):2207-13.
260. Oliveira LM, Nitrini R, Roman GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(2):133-43.
261. Tisell M, Tullberg M, Hellstrom P, Edsbacke M, Hogfeldt M, Wikkelso C. Shunt surgery in patients with hydrocephalus and white matter changes. *J Neurosurg*. 2011;114(5):1432-8.
262. 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(11):1037-44.
263. 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(1):283-95.
264. Cayuela N, Jaramillo-Jimenez E, Camara E, Majos C, Vidal N, Lucas A, et al. Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors. *Neuro Oncol*. 2019;21(11):1470-9.
265. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.

266. Peterson KA, Savulich G, Jackson D, Killikelly C, Pickard JD, Sahakian BJ. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2016;263(8):1669-77.
267. Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, Nishio Y, Hayashi A, et al. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Neurol*. 2011;258(11):1949-57.
268. Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011;1(1):202-11.
269. Saito A, Kamagata K, Ueda R, Nakazawa M, Andica C, Irie R, et al. Ventricular volumetry and free-water corrected diffusion tensor imaging of the anterior thalamic radiation in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neuroradiol*. 2020;47(4):312-7.
270. Sorteberg A, Eide PK, Fremming AD. A prospective study on the clinical effect of surgical treatment of normal pressure hydrocephalus: the value of hydrodynamic evaluation. *Br J Neurosurg*. 2004;18(2):149-57.
271. Liden S, Farahmand D, Laurell K. Volumetric effect of shunt adjustments in normal pressure hydrocephalus: a randomized, double-blind trial. *J Neurosurg*. 2024;140(5):1493-500.
272. Dirven L, Armstrong TS, Blakeley JO, Brown PD, Grant R, Jalali R, et al. Working plan for the use of patient-reported outcome measures in adults with brain tumours: a Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) initiative. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):e173-e80.
273. Armstrong TS, Dirven L, Arons D, Bates A, Chang SM, Coens C, et al. Glioma patient-reported outcome assessment in clinical care and research: a Response Assessment in Neuro-Oncology collaborative report. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):e97-e103.
274. Peeters M, Ottenheijm G, Bienfait P, Eekers D, Gijtenbeek A, Hanse M, et al. Glioma patient-reported outcomes: patients and clinicians. *BMJ Support Palliat Care*. 2023;13(e1):e205-e12.
275. Pe M, Alanya A, Falk RS, Amdal CD, Bjordal K, Chang J, et al. Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints in Cancer Clinical Trials-Innovative Medicines Initiative (SISAQOL-IMI): stakeholder views, objectives, and procedures. *Lancet Oncol*. 2023;24(6):e270-e83.
276. 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(3):223-31.

