Lublin 09.09.2021

Zakład Radioterapii Katedry Onkologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Dr hab. n. med. Ludmiła Grzybowska-Szatkowska

Email-ludmilagrzybowskaszatkowska@umlub.pl

RECENZJA

PRACY DOKTORSKIEJ

lek. med. Moniki Konopki-Filippow

pt.

„Analiza możliwości osłony hipokampa podczas radioterapii mózgowia przy wykorzystaniu techniki VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*, łukowa technika dynamiczna z modulowaną intensywnością wiązki promieniowania jonizującego) w Białostockim Centrum Onkologii"

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, nowotwory mózgu są oznaczone alfanumerycznie jako C71, obejmując zmiany zlokalizowane w strukturach kresomózgowia, międzymózgowia, pnia mózgu oraz móżdżku. W Polsce w 2017 roku na pierwotne nowotwory mózgu zachorowało 2465 osób, z czego 1282 mężczyzn i 1183 kobiet. Przyjmuje się, że takie rozpoznanie dotyczy 2% nowotworów złośliwych w naszym kraju. U dzieci nowotwory mózgu stanowią ponad 15% zachorowań na nowotwory złośliwe. W strukturze zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku nowotwory pierwotne mózgu stanowiły 3% u mężczyzn i 2,8% u kobiet. Globalnie występuje rosnący trend rozpoznawania nowotworów pierwotnych mózgu. Występują one częściej w krajach rozwiniętych, niż w krajach rozwijających się. Najwyższe wskaźniki zachorowań obserwuje się w Europie i Ameryce Północnej, najniższe w Afryce.

Przerzuty do mózgu (BM) występują częściej u około 15–20% dorosłych chorych i u 0,5% dzieci. Wzrost występowania przerzutów do mózgu jest związane z wydłużeniem życia pacjentów onkologicznych wynikającego ze zwiększonej skuteczności leczenia wielu nowotworów. Mediana czasu od rozpoznania choroby nowotworowej do pojawienia się BM w ostatnich dekadach wydłużyła się blisko o 5 miesięcy. Zastosowanie leczenia skojarzonego radiochemioterapii w nowotworach pierwotnych mózgu spowodowało zarówno wydłużenie całkowitego przeżycia jak i czasu do progresji, W anaplastycznych gwiaździakach zastosowanie radioterapii podawanej na lożę po guzie z marginesem do dawki 59,4 Gy. w 33 frakcjach z uzupełniającą chemioterapią PCV przyniosło efekt w postaci dwukrotnego wydłużenia całkowitego przeżycia w stosunku do samodzielnej radioterapii.

Postęp w leczeniu chorych onkologicznych i związane z tym wydłużenie ich życia spowodowało nowe spojrzenie na efekty leczenia. Jakość życia pacjentów po zastosowanym leczeniu stała się bardzo ważnym elementem oceny zastosowanej terapii. Obecnie nie wystarczy uzyskać dobry wynik leczenia w postaci regresji choroby, ale powinien on wiązać się z dobrą jakością życia pacjenta.

Przedstawiona do oceny dysertacja doktorska lek. med. Moniki Konopki-Filippow pt. Analiza możliwości osłony hipokampa podczas radioterapii mózgowia przy wykorzystaniu techniki VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*, łukowa technika dynamiczna z modulowaną intensywnością wiązki promieniowania jonizującego) w Białostockim Centrum Onkologii, napisana pod kierunkiem *prof. dr hab. n. med. Ewy Sierko* jest opracowaniem przedstawiającym na 142 stronach problemy i możliwości związane z osłoną hipokampa u pacjentów poddawanych radioterapii centralnego układu nerwowego. Praca doktorska ma formę maszynopisu – książki.

Głównym celem pracy była analiza możliwości ochrony hipokampa podczas radioterapii mózgowia z wykorzystaniem nowoczesnej techniki radioterapii. Cele szczegółowe pracy to: analiza prawidłowości definiowania lokalizacji hipokampa na skanach MRI na potrzeby planowania radioterapii mózgowia z procedurą ochrony hipokampa oraz analiza możliwości zastosowania procedury ochrony hipokampa podczas radioterapii mózgowia. Doktorantka przeprowadziła powyższe analizy na grupie 35 pacjentów z podziałem na trzy podgrupy:

a) chorzy na raka drobnokomórkowego płuc poddani profilaktycznemu napromienianiu mózgowia (PCI),
b) chorzy na pierwotne nowotwory mózgowia (PBT),

c) chorzy ze stwierdzonymi przerzutami do mózgowia (BM).

Wobec wydłużenia życia pacjentów z chorobą nowotworową i tym samym nowego spojrzenia na leczenie onkologiczne problematyka związana z osłoną narządów krytycznych w tym hipokampa stała się bardzo ważnym aspektem w radioterapii. Odpowiednie zaplanowanie obszarów radioterapii zapewniające nieprzekraczanie dawki tolerancji narządów krytycznych wpływa na jakość życia pacjentów. Hipokamp, a szczególnie jego strefa okołoziarnista są odpowiedzialne za funkcje poznawcze. Napromienianie mózgowia w tym hipokampa wiąże się z pogorszeniem funkcji poznawczych, zaburzeniami procesu uczenia się i odtwarzaniem świeżo zapamiętanych informacji, czy funkcji wykonawczych – wyższych procesów poznawczych warunkujących zachowania w nowych i trudnych sytuacjach, co w konsekwencji prowadzi do pogorszenia jakości życia. Podjęta zatem tematyka dotycząca ochrony hipokampa jest jak najbardziej aktualna i wpisuje się w nowe trendy w leczeniu onkologicznym. Tym bardziej, że badania związane z ochroną hipokampa są nieliczne.

We wstępie doktorantka w sposób wyczerpujący przedstawia teoretyczne podstawy podjętego problemu. Nakreśla epidemiologię nowotworów pierwotnych jak i wtórnych mózgu, metody leczenia. W sposób wyczerpujący przedstawia rolę narządów krytycznych w radioterapii ze szczególnym uwzględnieniem hipokampa. Nakreśla problemy jakie mogą wynikać z ochrony hipokampa przy konieczności podania dawki terapeutycznej na mózgowie jednocześnie wskazując na możliwości jakie dają nowoczesne techniki radioterapii.

Badanie zostało podzielone na dwa etapy. W pierwszym etapie przeprowadzono analizę prawidłowości konturowania hipokampa z wykorzystaniem obrazów 10 wirtualnych TK lokalizacyjnych mózgowia. W każdym przypadku wykonywano fuzję obrazów MRI mózgowia w sekwencji T1 – zależnej, co 1 mm z obrazem TK do planowania radioterapii w systemie *Oncentra Masterplan* firmy Elekta. W celu oceny prawidłowości konturowania hipokampa 10 lekarzy manualnie zakonturowało prawy i lewy hipokamp na wirtualnych obrazach TK mózgowia z fuzją z MRI według rekomendacji przedstawionej w atlasie RTOG 0933. Analizie zostały poddane takie parametry jak: objętości zakonturowanych hipokampów, lokalizacji w stosunku do struktur mózgowia, procentowe wartości pokrycia zakonturowanych hipokampów przez poszczególnych lekarzy.

Wyniki przeprowadzonej analizy zostały zobrazowane przy pomocy TK i MRI wskazują na bardzo subiektywne podejście do konturowania hipokampa. Rozbieżności dotyczyły trójwymiarowej lokalizacji, kształtu, objętości oraz wielkości hipokampa. Największe rozbieżności w lokalizacji hipokampa dotyczyły okolicy rogu tylnego komory bocznej, a najmniejsze

w okolicy pnia mózgu oraz okolicy rogu przedniego komory bocznej. Największe odchylenia zaobserwowano w osi Y hipokampów. Rozbieżności w konturowaniu hipokampa malały w miarę ilości wykonywanych procedur.

Drugim obszarem podjętych badań była analiza możliwości zastosowania procedury ochrony hipokampa w trzech wydzielonych grupach chorych.

Analiza wszystkich planów radioterapii techniką VMAT z ochroną hipokampa w grupie pacjentów z DRP napromienianych profilaktycznie na mózgowie wykazała, że najwyższa średnia punktowa dawka dla wszystkich PTV (*planning target volume*) wyniosła 28,3 Gy., a dla hipokampów 19 Gy. Średnia D max dla hipokampów wyniosła 17,3 Gy. Średnia dawka ze wszystkich planów dla lewego hipokampa (LH) i prawego hipokampa (PH) wyniosła 14,5 Gy. Otrzymane dawki mieściły się w granicach występujących w literaturze podawanych przez innych badaczy.

Porównując dwie techniki radioterapii 3D CRT (*radioterapia konformalna techniką 3D* i VMAT doktorantka wykazała wpływ zastosowanej techniki na średnie dawki otrzymane w hipokampie. Różnica ta była istotna statystycznie ($p<0,00001$) na korzyść techniki VMAT, co uzasadnia stosowanie nowoczesnych technik oraz wskazuje na celowość i możliwości ochrony hipokampa.

Analizując możliwości zastosowania procedury ochrony hipokampów podczas radioterapii mózgowia u chorych z pierwotnymi guzami mózgowia wykazano, że plany radioterapii techniką VMAT z ochroną hipokampa miały homogenny rozkład dawki promieniowania jonizującego z pokryciem obszaru PTV izodozą 95%. Porównując średnią dawkę promieniowania jonizującego w zakonturowanym hipokampie w zależności od zastosowanej techniki radioterapii to była ona istotnie niższa w planach VMAT, niż planu 3D CRT ($p < 0,05$). W pracy wykazano istotną korelację pomiędzy lokalizacją guza mózgu i obrzękiem wokół guza, a średnią dawką promieniowania przypadającą na hipokamp ($p < 0,005$). Lokalizacja guza mózgu w płacie skroniowym lub skroniowo-ciemieniowym oraz większy obrzęk wokół guza wiązały się z wyższą dawką w hipokampie. Szczególne trudności z ochroną hipokampa i uzyskania średniej dawki w okolicach 17 Gy. mogą występować w przypadku położenia guza przy hipokampie z towarzyszącym obrzękiem.

Kolejna analiza dotyczyła możliwości zastosowania procedury ochrony hipokampów podczas radioterapii mózgowia u chorych z przerzutami do mózgu. Doktorantka przeanalizowała plany radioterapii mózgowia u 10 pacjentów z pojedynczym przerzutem (4 przypadki) lub z 2-3 przerzutami (6 przypadków). Na całe mózgowie podawano 30 Gy., a na zmiany przerzutowe 60 Gy. Średnia dawka na hipokamp wyniosła 12,65 Gy., średnia D max wyniosła 16,9

Gy. Lokalizacja przerzutów miała wpływ na dawkę w hipokampie. Położenie przerzutów w płacie skroniowym skutkowało wyższą D max w hipokampie.

Dyskusja napisana jest zwięźle i wyczerpująco, poparta aktualnym piśmiennictwem. Doktorantka porusza bardzo ważny problem, a mianowicie trudności w konturowaniu hipokampa. Zwraca uwagę, że trudności wynikają z wielu przyczyn takich jak zła widoczność hipokampa w obrazach radiologicznych jak i zbyt małe doświadczenie lekarzy w konturowaniu tych struktur. Doktorantka zwróciła uwagę, że jednym z ograniczeń które może decydować o małej ilości wykonywanych procedur z użyciem techniki VMAT i ochrony hipokampa jest czas poświęcany na przygotowanie planu terapii trwający od kilku do kilkunastu godzin. Jednym z metod eliminacji czynnika ludzkiego byłoby zastosowanie programów komputerowych jednak i one wymagają weryfikacji i ewentualnej modyfikacji przez radioterapeutę. Doktorantka porusza znaczenie zmniejszenia neurotoksyczności poprzez ochronę hipokampa ze szczególnym uwzględnieniem obszaru aktywnej neurogenezy - zakrętu zębatego – w przypadku radioterapii mózgowia u pacjentów napromienianych profilaktycznie na mózgowie w raku drobnokomórkowym płuca. W dyskusji poruszono również problem ograniczonej możliwości ochrony hipokampa przy guzach mózgu położonych w okolicy hipokampa, czy też w płatach skroniowych. Zastosowanie nowoczesnych wysoce specjalistycznych technik takich jak IMRT (*Intensity Modulated Arc Therapy)* lub VMAT umożliwia modulację intensywności wiązki promieniowania i tym samym zastosowania procedury ochrony hipokampa u chorych na pierwotne guzy mózgu czy zmiany przerzutowe. Doktorantka zwraca uwagę, że w przypadku nawet kilku przerzutów do mózgu radioterapia całego mózgowia powinna być zastępowana radioterapią stereotaktyczną, co zmniejsza neurotoksyczność jak i umożliwia lepszą ochronę hipokampa.

Na podstawie otrzymanych wyników Doktorantka sformułowała 8 wniosków z czego cztery uważam za najważniejsze. Do najważniejszych wniosków prezentowanej pracy należy zaliczyć:

1. W badaniu własnym zaobserwowano największe rozbieżności w definiowaniu lokalizacji hipokampa w okolicy rogu tylnego komory bocznej, co wskazuje, że szczególna uwaga podczas nauki konturowania tej struktury powinna być zwrócona na definiowanie tej okolicy hipokampa.
2. Zastosowanie techniki VMAT w celu wdrożenia procedury ochrony hipokampa (HA) podczas PCI umożliwiło zredukowanie D mean i D max na hipokamp o około 40% w stosunku do klasycznej techniki 3D CRT, co wskazuje, że technika VMAT powinna być stosowana

3. Analiza możliwości zastosowania procedury HA podczas RT mózgowia w grupie chorych na PBT wykazała, że planowanie radioterapii techniką VMAT umożliwia podanie znacznie niższej D mean promieniowania jonizującego w obszarze ochranianego hipokampa przy zachowaniu dawek terapeutycznych w obszarze targetu, co wskazuje na możliwość realizacji radioterapii w obszarze mózgowia z procedurą HA u chorych z PBT.
4. Lokalizacja PBT w płacie skroniowym lub skroniowo-ciemieniowym oraz obszerny obrzęk wokół guza pogarsza możliwość zastosowania procedury HA podczas planowania radioterapii w obszarze mózgowia, co wskazuje, że kwalifikacja pacjentów do procedury HA powinna odbywać się już na etapie kwalifikacji do radioterapii w obszarze mózgowia.

Piśmiennictwo jest dobrane odpowiednio do badanej tematyki, zawiera szeroki zakres pozycji łącznie z najnowszymi doniesieniami i składa się ze 183 pozycji.

Podsumowując przedstawiona do oceny rozprawa doktorska porusza dogłębnie ważną tematykę w radioterapii onkologicznej, szczególnie dla klinicysty, jaką jest ochrona narządów krytycznych. Praca w pełni spełnia wymogi pracy doktorskiej w zakresie nauk medycznych.

Wnioskuję zatem do Rady Naukowej Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie o dopuszczenie doktorantki, pani Moniki Konopki-Filippow do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej

dr hab. n. med. Ludmiła Grzybowska-Szatkowska

Ludmiła Grzybowska-Szatkowska