I. Streszczenie w języku polskim

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.

Radioterapia (RT) jest jedną z podstawowych metod leczenia nowotworów mózgowia. Roczna liczba nowych rozpoznań guzów pierwotnych mózgu (PBT) w Polsce wynosi ok. 3 tysiące, co stanowi ok. 2% ogółu nowotworów u obu płci, a średni wiek diagnozy przypada między 50 a 60 rokiem życia. Przerzuty do mózgu (BM) stwierdzane są 4-krotnie częściej niż PBT i występują one u około 15–20% dorosłych chorych na nowotwory złośliwe o różnych lokalizacjach pierwotnych. W ostatnich latach mocno zwraca się uwagę na pogorszenie jakości życia po RT mózgowia w aspekcie funkcji neurokognitywnych, za które odpowiada hipokamp. Wstępne wyniki badań sugerują, że promieniowanie jonizujące może uszkodzić nerwowe komórki macierzyste w obrębie hipokampa doprowadzając do ich apoptozy, a w konsekwencji pogorszenia funkcji poznawczych. Hipokamp jest parzystą strukturą układu limbicznego zlokalizowaną w przyśrodkowych płatach skroniowych śródmózgowia. Ochrona hipokampa podczas RT mózgowia ma na celu zapobieganie powikłaniom z jego strony, a tym samym może przyczynić się do poprawy jakości życia pacjentów.

Celem pracy była analiza możliwości ochrony hipokampa (HA) podczas RT mózgowia z wykorzystaniem nowoczesnej techniki RT stosowanej w Zakładzie Radioterapii (ZR) w Białostockim Centrum Onkologii (BCO) im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Celem szczegółowym była analiza prawidłowości definiowania lokalizacji hipokampa na skanach rezonansu magnetycznego (MRI) na potrzeby planowania RT mózgowia z procedurą ochrony hipokampa (HA) oraz analiza możliwości zastosowania procedury

ochrony hipokampa podczas RT mózgowia w ZR BCO w trzech wybranych sytuacjach klinicznych:

a) u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) poddanych profilaktycznemu napromienianiu mózgowia (PCI)
b) u chorych na PBT
c) u chorych ze stwierdzonymi BM.

W pierwszym etapie badania wykorzystano obrazy 10 wirtualnych tomografii komputerowych (TK) mózgowia do planowania RT z fuzją obrazów MRI mózgowia w sekwencji T1- zależnej co 1-mm w systemie *Oncentra Masterplan* firmy Elekta. W badaniu szczegółowo opisano odmienności w konturowaniu lewego i prawego hipokampa (odpowiednio LH i RH) przez dziesięciu lekarzy, które dotyczyły: trójwymiarowej lokalizacji, kształtu, objętości i wielkości hipokampa. Największe różnice zaobserwowano w pierwszych trzech zakonturowanych przypadkach hipokampów, które charakteryzowały się większą objętością niż w pozostałych siedmiu przypadkach. Objętość LH w konturach ponad połowy hipokampa była nieco większa niż RH. Najwięcej różnic w lokalizacji hipokampa zaobserwowano w okolicy rogu tylnego komory bocznej, natomiast duża liczba konturów hipokampa pokrywała się w pobliżu pnia mózgu i rogu przedniego komory bocznej.

W drugiej części rozprawy doktorskiej przeanalizowano możliwość zastosowania procedury HA w trzech grupach klinicznych:

1. W grupie 15 chorych na DRP z zakonturowanymi obustronnie hipokampami, zaplanowanych do PCI do dawki całkowitej 25 Gy w 10 frakcjach. Oceniano możliwość podania niższej dawki promieniowania jonizującego w obrębie hipokampów z zastosowaniem techniki Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) w porównaniu z konformalną RT 3D (3D CRT). PCI techniką VMAT z HA zapewniły wysoką konformalność planu oraz homogenność dawki w obrębie mózgowia u wszystkich pacjentów. Odnotowano istotną

statystycznie różnicę nawet o 40% ($p < 0,00001$) w dawce średniej (D mean) promieniowania jonizującego na hipokamp podczas planowania PCI techniką VMAT w porównaniu do 3D-CRT.

2. W grupie 16 pacjentów z PBT z zakonturowanym co najmniej jednym hipokampem zaplanowanych do RT na ograniczony obszar mózgowia do dawki całkowitej 54-60 Gy w 30 frakcjach techniką VMAT. Poddano analizie możliwość oszczędzenia hipokampa kontralateralnego lub obustronnie u pacjentów w zależności od sytuacji klinicznej chorego oraz lokalizacji guza, odległości hipokampa od guza lub obrzęku około guza mózgu. Pacjenci z guzem lub obrzękiem zlokalizowanym bliżej hipokampa (średnio do 1 cm - 2 cm) wymagali bardziej wyrafinowanego planowania RT, aby osiągnąć akceptowalny kompromis między pokryciem PTV a osiągnięciem niższej dawki promieniowania na hipokamp. Zauważono zależność pomiędzy lokalizacją PBT w płacie skroniowym lub skroniowo-ciemieniowym na podwyższenie D mean na ochraniany hipokamp (wartość $p < 0,005$).

3. W grupie 10 pacjentów z BM z zakonturowanym co najmniej jednym hipokampem zaplanowanych do radioterapii całego mózgu (WBRT) do dawki całkowitej 30 Gy w 10 frakcjach z jednoczesnym podwyższeniem dawki promieniowania jonizującego (*simultaneus infield boost,* SIB) na każdy z 1-3 BM do dawki całkowitej 60 Gy w 10 frakcjach techniką VMAT. Poddano analizie możliwość zastosowania HA kontrlateralnie lub obustronnie u pacjentów w zależności od sytuacji klinicznej chorego oraz lokalizacji czy liczby BM. W tej grupie chorych nie stwierdzono istotnej różnicy w D mean i maksymalnej (D max) przypadających na osłaniany hipokamp u pacjentów z jednym BM w porównaniu z pacjentami z dwoma lub trzema BM. Ponadto D max była niższa (ale nieistotnej statystycznie) w obszarze oszczędzanego hipokampa u pacjentów z BM zlokalizowanym poza płatem skroniowym w porównaniu do lokalizacji BM w tym płacie.

Na podstawie przeprowadzonego badania wysunięto następujące wnioski:

1. Prawidłowość graficznego definiowania lokalizacji hipokampa na skanach MRI na potrzeby planowania RT mózgowia z HA poprawiała się z każdym kolejnym zakonturowanym przypadkiem, co wskazuje na konieczność szkolenia lekarzy radioterapeutów onkologicznych przed wdrożeniem przez nich procedury HA podczas planowania RT w obszarze mózgowia
2. 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.
3. Zastosowanie techniki VMAT w celu wdrożenia procedury 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 w ZR BCO w celu realizacji procedury HA podczas PCI.
4. Analiza możliwości zastosowania procedury HA podczas RT mózgowia w grupie chorych na PBT wykazała, że planowanie RT 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 RT w obszarze mózgowia z procedurą HA u chorych z PBT.
5. Lokalizacja PBT w płacie skroniowym lub skroniowo-ciemieniowym oraz obszerny obrzęk wokół guza pogarsza możliwość zastosowania procedury HA podczas planowania RT w obszarze mózgowia, co wskazuje, że kwalifikacja pacjentów do procedury HA powinna odbywać się już na etapie kwalifikacji do RT w obszarze mózgowia.
6. Analiza możliwości zastosowania procedury HA podczas RT mózgowia w grupie chorych z BM zaplanowanych do SIB-WBRT wykazała, że zastosowanie VMAT

umożliwia spełnienie kryteriów dozymetrycznych odnośnie dawek terapeutycznych w obszarze mózgowia oraz BM z zachowaniem dawek tolerancji na OaR, w tym hipokampa, co wskazuje na możliwość zrealizowania procedury HA techniką VMAT w ZR BCO w grupie chorych z BM.

7. Lokalizacja BM w płacie skroniowym może utrudnić realizację procedury HA (przy braku możliwości zachowania optymalnych dawek na objętości tarczowe), co należy uwzględnić przy kwalifikacji chorych z BM do planowania SIB-WBRT z HA.
8. Realizacja RT z wdrożeniem procedury HA wymaga zastosowania wysokospecjalistycznej techniki RT, tj. VMAT, co wydłuża czas planowania RT. Fakt ten należy uwzględnić w organizacji pracy w ZR BCO.

Wysublimowana technika RT, jaką jest VMAT pozwala na uzyskanie niższej dawki promieniowania jonizującego w obrębie centralnie zlokalizowanej struktury mózgowia, jaką jest hipokamp z jednoczesnym zachowaniem restrykcji dozymetrycznych na ściśle wytyczone obszary do napromieniania. W porównaniu z 3D CRT, technika VMAT wymaga bardziej złożonego procesu planowania RT oraz większego nakładu pracy wykwalifikowanych zespołów lekarzy i fizyków.