

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

**„Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu
ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii
nowotworów obszaru miednicy.”**

lek. med. Łukasz Kuncman

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth

Zakład Radioterapii Katedry Onkologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź 2018

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Temat:

„Wykorzystanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego w celu ograniczenia toksyczności hematologicznej chemio-radioterapii nowotworów obszaru miednicy.”

Wstęp:

Rak odbytnicy jest szóstą wśród mężczyzn i dziewiątą wśród kobiet przyczyną zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce. Strategie leczenia chorych na raka odbytnicy w ostatnim czasie ewoluują. Obserwowane są tendencje do ograniczenia wskazań do przedoperacyjnej chemio-radioterapii (CRT)/radioterapii (RT) u chorych z pierwotnie operacyjnym rakiem odbytnicy. Z drugiej strony podejmowane są próby rezygnacji z leczenia zabiegowego i wdrażanie strategii „watch and wait” polegającej na samodzielnej chemio-radioterapii po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi. U chorych na raka odbytnicy przy stosowaniu operacji techniką całkowitego wycięcia mezorektum (*total mesorectum excision-TME*), CRT/RT przedoperacyjna nie wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego, natomiast pozwala uzyskać zmniejszenie częstości wznów miejscowych. Ograniczenie toksyczności chemio-radioterapii u chorych na raka odbytnicy jest ważne w celu poprawy indeksu terapeutycznego leczenia. Ponadto, u chorych na raka jelita grubego stosunek składników krwi obwodowej (neutrocytów do limfocytów, płytek krwi do limfocytów) jest czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym leczenia. Z tych względów ograniczenie toksyczności hematologicznej ma wzrastające znaczenie kliniczne.

Ograniczenie parametrów dawka-objętość szpiku kostnego jest technicznie możliwe przy wykorzystaniu dynamicznych technik napromieniania. Według wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dynamiczne techniki napromieniania nie są standardem w przedzabiegowej chemio-radioterapii/radioterapii w raku odbytnicy. Dowody na związek toksyczności hematologicznej z parametrami dawka-objętość szpiku kostnego mogą stanowić argument za stosowaniem tych technik w leczeniu napromienianiem.

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (RM) oraz przy użyciu pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET-TK) umożliwia podział całego szpiku kostnego (BMtot) na szpik kostny aktywny (BMact) i szpik kostny nieaktywny (BMinact). Według wytycznych NCCN przeprowadzenie badania RM jest zalecane u wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Badanie PET-TK jest wykonywane tylko w szczególnych przypadkach klinicznych. Powszechnie wykorzystanie obrazowania metodą

rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka odbytnicy, sprawia, że możliwość użycia tej metody diagnostycznej do konturowania obszaru BMact jest szczególnie zachęcające.

Receptor kinazy tyrozynowej 3 podobnej do Fms(Flt-3) należy do rodziny kinaz tyrozynowych PDGFR typu III. Flt-3 w połączeniu z ligandem dla Flt-3(Flt-3L) uczestniczy we wzroście i przeżyciu komórek progenitorowych szpiku kostnego. W badaniach przedklinicznych zaobserwowano korelację stopnia aplazji szpiku kostnego i dawki napromieniania ze stężeniem Flt-3L w osoczu krwi obwodowej.

Cel:

Celem pracy była ocena przydatności klinicznej konturowania obszarów BMact (na podstawie RM) oraz obszarów BMtot poprzez analizę wpływu parametrów dawka-objętość obszarów BMact i BMtot na toksyczność hematologiczną. Celami drugorzędnymi były ocena związku czynników kliniczny, techniki napromieniania i stężenia Flt-3L z parametrami dozymetrycznymi i toksycznością hematologiczną.

Materiał i metoda:

Do badania włączono chorych zakwalifikowanych do neoadjuwantowej CRT raka gruczołowego odbytnicy. U wszystkich pacjentów wykonano diagnostyczne badanie RM. Dla celów badania została wykonana fuzja obrazów RM i TK do planowania leczenia. Obszar BMtot, wyznaczony na podstawie badania TK, obejmował kości obszaru miednicy. Sekwencja T1-zależna obrazowania RM została użyta celem wyznaczenia obszaru BMact. Obszary w obrębie BMtot o sygnale zbliżonym lub nieznacznie wyższym od tkanki mięśniowej zostały oznaczone jako BMact. Analizę wpływu danych klinicznych, techniki napromieniania, stężenia Flt-3L na nadiry parametrów krwi obwodowej przeprowadzono w oparciu o test korelacji rang rho Spearmana lub test U-Mann Whitneya, w zależności od rodzaju danych. Nadiry określano jako procent wartości początkowej parametrów krwi obwodowej (nadir%). Stworzono modele regresji liniowej dla parametrów dawka-objętość (V5-V45BMtot i V5-V45BMact) i nadir% parametrów krwi obwodowej (limfocytów- ALCnadir%, neutrocytów- ANCNadir%, płytek krwi- PLTnadir%, krwinek czerwonych- RBCnadir%). Dane kliniczne i dozymetryczne istotne statystycznie w analizie jednoczynnikowej włączono do modeli regresji liniowej wieloczynnikowej z selekcją krokową metodą eliminacji wstecznej. Analizę poszerzono o analizę krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristics*) dla wystąpienia powikłań 3 stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) danych istotnych w analizie jednoczynnikowej. Oceniano zmienność Flt-3L w czasie za pomocą ANOVY

Friedmanna. W analizie statystycznej użyto oprogramowania IBM SPSS wersja 25. Za granicę istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki:

Do badania włączono 35 chorych (18 mężczyzn (M), 17 kobiet (K)). U dwóch pacjentów stwierdzono II, a u 33 III stopień klinicznego zaawansowania nowotworu według 7 edycji UICC TNM. U kobiet, w analizie jednoczynnikowej stwierdzono niższe wartości ALCnadir% oraz wyższe wartości parametrów dawka-objętość: V5BMtot, V30BMtot, V35BMtot. Nie zaobserwowano innych istotnych statystycznie związków między danymi klinicznymi (wiek, płeć, BMI, stan sprawności, czas trwania CRT) i ALCnadir%, ANCNadir%, PLTNadir%. Wolumetryczna modulowana łukowa technika napromieniania (VMAT) została zastosowana u 9 pacjentów, u 26 stosowano techniki statyczne napromieniania. Zastosowanie techniki VMAT korelowało z ograniczeniem wartości V20-V45BMtot i V20-V30BMact, V40BMact, V45BMact, natomiast nie wpływało na ALCnadir%, ANCNadir%, PLTNadir%, RBCnadir%.

Stężenie Flt-3L było istotnie statystycznie wyższe od wartości początkowej od 2. tygodnia chemio-radioterapii (w 2., 4. i 5/6. tygodniu CRT). Stężenia Flt-3L w 2., 4. i 5/6. tygodniu nie różniły się istotnie statystycznie między sobą. Nie zaobserwowano związku stężenia maksymalnego Flt-3L z parametrami dawka-objętość i nadir% parametrów krwi obwodowej.

Modele regresji liniowych jednoczynnikowych objaśniające ALCnadir% za pomocą parametrów V5-V20BMtot i V5-V30BMact były istotne statystycznie. Modele regresji liniowych jednoczynnikowych objaśniające PLTNadir% za pomocą parametrów V5-V10BMtot i V5-V20BMact były istotne statystycznie. W modelu regresji wieloczynnikowej objaśniającej ALCnadir% w ostatnim kroku selekcji istotna dla modelu pozostała płeć i wartość parametru V5BMact. W modelu regresji wieloczynnikowej objaśniającej PLTNadir% w ostatnim kroku selekcji istotna dla modelu pozostała wartość parametru V15BMact.

Powikłanie 3 stopnia według CTCAE w zakresie liczby limfocytów wystąpiło u 26 pacjentów. W analizie krzywych ROC początkowa liczba limfocytów (ALC0), jako jedyna zmienna, była predykcyjna ($p=0,007$) dla wystąpienia powikłania 3 stopnia według CTCAE i charakteryzowała się polem pod krzywą- $AUC=0,81$. Poziom $ALC0 \leq 1,81$ tys/ml pozwalał na predykcję wystąpienia powikłań 3 stopnia według CTCAE z czułością 73,1% i swoistością 77,8%.

Wnioski:

Konturowanie obszaru aktywnego szpiku kostnego (BMact) na podstawie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego ma potencjalną przydatność kliniczną, jednak zysk w stosunku do konturowania obszaru całego szpiku kostnego (BMtot) wydaje się niewielki. Parametry dawka-objętość, zarówno obszarów BMtot jak i BMact pozwalają na predykcję poziomu nadirów limfocytów i płytek krwi we krwi obwodowej (ALCnadir% i PLTnadir%). W analizie wieloczynnikowej parametry dawka-objętość obszaru BMact, w przeciwieństwie do parametrów obszaru BMtot pozostały istotne dla modeli predykcyjnych ALCnadir% i PLTnadir% w ostatnich krokach selekcji. Płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka wystąpienia niskiego nadiru limfocytów krwi obwodowej (ALCnadir%) w trakcie CRT chorych na raka odbytnicy.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Topic:

"The use of magnetic resonance imaging to reduce hematological toxicity of chemo-radiotherapy of pelvic region cancers."

Introduction:

Rectal cancer is the sixth among men and the ninth among women most frequent diagnosed cancer in Poland. The treatment strategies of patients with rectal cancer have recently evolved. There are tendencies to limit the indications for preoperative chemo-radiotherapy (CRT) / radiotherapy (RT) in patients with primary resectable rectal cancer. On the other hand, attempts have been made to omit surgery and to implement the "watch and wait" strategy, involving sole chemo-radiotherapy, when complete response is achieved. In patients with rectal cancer treated with total mesorectal excision (TME) surgery, preoperative CRT / RT does not affect the overall survival, but it allows to reduce local recurrences incidence. Reducing chemo-radiotherapy toxicity in patients with rectal cancer is important to improve the therapeutic index of treatment. In addition, in patients with colorectal cancer, the ratio of peripheral blood components (neutrophils to lymphocytes, platelets to lymphocytes) is a prognostic and predictive factor of treatment. For these reasons, the reduction of hematological toxicity is of increasing clinical significance.

It is technically feasible to reduce the dose-volume parameters of the bone marrow using dynamic irradiation techniques. According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, dynamic irradiation techniques are not a standard in preoperative chemo-radiotherapy (CRT) / radiotherapy (RT) in rectal cancer. Evidence for relationship between hematological toxicity and bone-marrow dose-volume parameters may be a reason for using these techniques in the irradiation. Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET-CT) allow to divide the entire (total) bone marrow (BM_{tot}) into the active bone marrow (BM_{act}) and the inactive bone marrow (BM_{inact}). According to the NCCN guidelines, the MRI is recommended for all patients with locally advanced rectal cancer. PET-CT examination is performed only in specific clinical cases. The widespread use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal cancer makes the additional use of this diagnostic method to contour the BM_{act} volume particularly encouraging.

The Fms-like tyrosine kinase 3 receptor (Flt-3) belongs to the PDGFR type III tyrosine kinase family. Flt-3 in conjunction with Flt-3 ligand (Flt-3L) participate in the growth and

survival of bone marrow progenitor cells. In preclinical studies, a correlation between bone marrow aplasia, irradiation dose and concentration of Flt-3L in peripheral blood plasma was observed.

Purpose:

The aim of the study was to assess clinical utility of contouring BMact volume (based on MRI) and BMtot volume by analyzing the impact of dose-volume parameters of BMact and BMtot volumes on hematological toxicity. The secondary objectives were to assess the relationship between clinical factors, irradiation techniques and Flt-3L plasma concentrations with dosimetric parameters and hematological toxicity.

Material and methods:

Patients with rectal adenocarcinoma, who were qualified to neoadjuvant CRT were enrolled to study. All patients underwent a diagnostic MRI examination. For the study purposes, a fusion of MRI and treatment planning CT images was performed. The BMtot area, determined on the basis of a CT scan, included bones in the pelvic region. The T1-weighted MRI sequence was used to determine the BMact area. Areas within the BMtot with a signal intensity similar or slightly higher than that of muscle tissue were contoured as BMact. The analysis of the influence of clinical data, irradiation technique, Flt-3L concentration on peripheral blood parameters nadirs was performed on the basis of the Spearman's rank correlation test or the U-Mann Whitney test, depending on the type of data. Nadirs were defined as a percentage of the initial value of peripheral blood parameters (nadir%). Linear regression models for dose-volume parameters (V5-V45BMtot and V5-V45BMact) and nadir% of peripheral blood parameters (lymphocytes - ALCnadir%, neutrocytes - ANCNadir%, platelets - PLTnadir%, red blood cells - RBCnadir%) were created. Clinical and dosimetric data, which were statistically significant in univariate analysis, were included in multivariate linear regression models with stepwise selection by retrograde elimination. The analysis was extended with the analysis of ROC (Receiver Operating Characteristics) curves for occurrence of grade 3 complication according to *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) of data significant in univariate analysis. Flt-3L variability was assessed over time using Friedmann's ANOVA. The IBM SPSS version 25 software was used in the statistical analysis. Values of $p < 0.05$ were assumed as a statistically significant.

Results:

Thirty-five patients (18 men, 17 women) were enrolled in the study. Two patients were in stage II, and 33 in stage III cancer, according to 7th edition of UICC TNM. In women, in the univariate analysis, lower ALCnadir% values and higher values of the dose-volume parameters: V5BMtot, V30BMtot, V35BMtot were found. There were no other statistically significant relationships between clinical data (age, sex, BMI, performance status, duration of CRT) and ALCnadir%, ANCnadir%, PLTnadir%. The volumetric modulated arc therapy (VMAT) was used in the treatment of 9 patients, static irradiation techniques in 26 patients. The use of the VMAT technique was correlated with the reduction of V20-V45BMtot and V20-V30BMact, V40BMact, V45BMact, while it did not affect ALCnadir%, ANCnadir%, PLTnadir%, RBCnadir%.

The concentration of Flt-3L was statistically significantly higher than the initial value from the second week of chemo-radiotherapy (in 2nd, 4th and 5th/6th week of CRT). Flt-3L concentrations in the 2nd, 4th and 5th/6th week did not differ significantly between one another. The maximum concentration of Flt-3L was not observed to be correlated with dose-volume parameters and nadir% of peripheral blood parameters. The univariate linear regression models explaining ALCnadir% using the V5-V20BMtot and V5-V30BMact parameters were statistically significant. The univariate linear regression models explaining PLTnadir% using the V5-V10BMtot and V5-V20BMact parameters were statistically significant. In the multivariate regression model explaining ALCnadir% in the last selection step, the gender and the value of the V5BMact parameter remained significant for the model. In the multivariate regression model explaining PLTnadir% in the last selection step, the value of the V15BMact parameter remained significant for the model.

Grade 3 complication according to CTCAE in the number of lymphocytes occurred in 26 patients. In the analysis of ROC curves, the initial number of lymphocytes (ALC0), as the only variable, was predictive ($p=0.007$) for the occurrence of grade 3 complication according to CTCAE. Level of ALC0 1,81 thousand/ml allowed for prediction of grade 3 complications according to CTCAE with a sensitivity of 73.1% and specificity of 77.8%.

Conclusion:

Contouring of the active bone marrow area (BMact) on the basis of magnetic resonance imaging has potential clinical utility, however, the gain in relation to the contouring of the whole bone marrow area (BMtot) seems to be small. The dose-volume parameters of both BMtot and BMact areas allow prediction of the level of nadirs of lymphocytes and platelets in the peripheral blood (ALCnadir% and PLTnadir%). In multivariate analysis, dose-volume

parameters of the BMact area, unlike the BMtot area parameters, remained significant for the predictive models of ALCnadir% and PLTnadir% in the last selection steps. Female gender is a risk factor for occurrence of low nadir of peripheral blood lymphocytes (ALCnadir%) during CRT in patients with rectal cancer.