

IX. STRESZCZENIE

Rak płuca (RP) jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) odpowiada za około 13% tych rozpoznań. Charakteryzuje go agresywny, szybki wzrost, wysoki wskaźnik proliferacji komórkowej, krótki czas podwojenia masy guza oraz wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów. U chorych na DRP, pomimo uzyskania odpowiedzi na leczenie istnieje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgowia (BM). Szacuje się, że u 10-20% pacjentów z DRP przerzuty do mózgu występują w momencie rozpoznania, zaś podczas leczenia BM rozwiną się u 50-80% z nich.

Profilaktyczne napromienianie czaszki (PCI) jest standardem leczenia chorych z ograniczoną postacią DRP. Napromienianie mózgowia wiąże się z uszkodzeniem komórek układu nerwowego oraz pogorszeniem jakości życia pacjentów. Coraz częściej szczególny nacisk kładzie się na minimalizowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do możliwego pogorszenia jakości życia, zwłaszcza pogorszenia funkcji neuropoznawczych. Wyniki badań psychologicznych przeprowadzanych podczas badań klinicznych zaczynają dostarczać dowodów na niekorzystne skutki poznawcze, związane z dawką, jaką otrzymał hipokamp.

Hipokamp jest parzystą strukturą układu limbicznego zlokalizowaną w przyśrodkowych płatach skroniowych i śródmózgowiu. Apoptoza popromienna w tym obszarze może w konsekwencji doprowadzić do uszkodzenia funkcji poznawczych. Ochrona hipokampa podczas PCI ma na celu ograniczenie niekorzystnego wpływu promieniowania jonizującego na funkcje kognitywne, co może być istotne dla zapewnienia optymalnej jakości życia. Jak dotąd jako metodyczną ocenę funkcji poznawczych u pacjentów po PCI, wykorzystywano subiektywne testy psychologiczne.

Trwają poszukiwania innych obiektywnych metod oceny uszkodzenia funkcji poznawczych u pacjentów po PCI.

Cele pracy stanowiły:

1. Sprawdzenie, czy u chorych na DRP profilaktycznemu napromienianiu mózgowia (PCI) techniką 3D z ochroną hipokampa i bez ochrony hipokampa towarzyszą zmiany w zakresie funkcji poznawczych.

2. Ustalenie, czy i w jakim zakresie w efekcie PCI u pacjentów z DRP dochodzi do zmian w zakresie funkcji poznawczych.
3. Porównanie stopnia nasilenia zmian w zakresie funkcji poznawczych pomiędzy pacjentami poddanymi PCI pomiędzy podgrupami z ochroną hipokampa i bez ochrony hipokampa.
4. Ocena, czy ewentualne zmiany i ich nasilenie w zakresie funkcji poznawczych towarzyszących PCI zależą od wybranych czynników klinicznych, jak wiek, płeć i wykształcenie pacjentów.
5. Sprawdzenie, czy w ciągu 3 miesięcy od zakończenia PCI zmiany w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów z DRP postępują, utrzymują się na tym samym poziomie, czy wycofują się.

Badanie miało charakter prospektywny, a rekrutacja pacjentów odbywała się w okresie od 01.04.2019 r. do 29.01.2023 r. Nabór pacjentów był prowadzony w dwóch ośrodkach onkologicznych: w Wojewódzkim Wielospecjalistycznym Centrum Onkologii i Traumatologii im. Kopernika w Łodzi i w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Radomiu. Wstępnej ocenie poddanych zostało 133 chorych z rozpoznaniem DRP, którzy spełnili kryteria włączenia. Po zakończeniu rekrutacji i podsumowaniu danych, sumarycznie zostało wykluczonych 20 pacjentów i do analizy zostało ostatecznie włączonych 113 chorych.

U chorych którzy zostali zakwalifikowani do badania, pierwszym etapem leczenia była chemioterapia oparta o pochodne platyny. Pacjenci otrzymali RT jednoczasową lub sekwencyjną w obszarze klatki piersiowej oraz stwierdzono u nich co najmniej częściową odpowiedź kliniczną w regionie klatki piersiowej. Po jej potwierdzeniu zostało wykonane badanie MR mózgu z kontrastem celem wykluczenia zmian przerzutowych. Chorzy, u których rozpoznane zostały przerzuty do mózgu nie zostali zakwalifikowani do grupy badanej. Pacjenci bez przerzutów do mózgu, których stan ogólny pozwolił na przeprowadzenie PCI, po wyrażeniu zgody, zostali włączeni do badania własnego.

W tej grupie pacjentów z udziałem psychologa klinicznego przed rozpoczęciem radioterapii została przeprowadzona pierwsza część ankiety badawczej z oceną funkcji poznawczych w testach MoCA (Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych) i MMSE (Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego)

Pacjenci zakwalifikowani do PCI zostali przydzieleni do podgrupy napromienianej bez ochrony hipokampa (n=39), lub do podgrupy napromienianej z ochroną hipokampa (74). Chorzy w podgrupie bez ochrony hipokampa mieli wykonany

plan leczenia stworzony na bazie badania TK głowy z następową fuzją obrazów tomografii i MR w sekwencji T1 z kontrastem oraz sekwencji T2, wykonanego po zakończonej chemioterapii. U pacjentów z podgrupy z ochroną hipokampa plan leczenia został utworzony w ten sam sposób, ale podczas konturowania został wyrysowany dodatkowo hipokamp zgodnie z wytycznymi RTOG.

W procesie planowania leczenia w obu grupach, została zakonturowana objętość leczona. GTV i CTV stanowiło obszar mózgowie, w przypadku podgrupy z ochroną hipokampa - z pominięciem okolicy hipokampa. Planowany obszar do napromieniania – PTV (*planning target volume*) uzyskano automatycznie, powiększając CTV o odpowiedni margines do planowania leczenia wynoszący 3-5 mm. W każdej z analizowanych podgrup zdefiniowano standardowe narządy krytyczne: nerwy wzrokowe prawy i lewy, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, soczewki prawa i lewa, gałki oczne oraz pień mózgu.

Opierając się na protokole RTOG 0933 do zdefiniowanego regionu hipokampa dodawano 5 mm marginesu w celu uzyskania odpowiednich dawek podczas planowania RT tak, aby dawka maksymalna (D max) na hipokamp była mniejsza niż 16 Gy oraz 100% objętości hipokampa nie było pokryte dawką przekraczającą 9 Gy. Następnie u każdego pacjenta przygotowano kilka planów RT techniką IMRT lub VMAT. Chorzy w obu podgrupach zostali napromienieni do dawki całkowitej 25 Gy frakcjonowanej po 2.5 Gy, jedna frakcja dziennie, pięć frakcji w tygodniu.

Ponowna ocena funkcji poznawczych pacjentów wg skali MoCA i MMSE została przeprowadzona w pierwszym tygodniu po zakończeniu PCI (MoCA II i MMSE II), a kolejna około trzy miesiące po zakończeniu napromieniania (MoCA III i MMSE III).

Po ok 3 miesiącach od PCI pacjenci mieli wykonane kontrolne badanie obrazowe mózgu z kontrastem. U pacjentów pozostających w obserwacji po leczeniu w okresie dłuższym niż pierwotne założenia pracy, były wykonywane kolejne badania obrazowe, aż do uzyskania progresji w obszarze mózgowia lub śmierci pacjenta.

Pacjenci, u których nie stosowano ochrony hipokampa (mediana wieku 68 lat) byli starsi od pacjentów, u których tę ochronę stosowano (mediana 65 lat) ($p=0,035$). Podgrupy te nie różniły się znacząco pod względem płci i wykształcenia pacjentów.

W podgrupie pacjentów z ochroną hipokampa dawka średnia przypadająca na hipokamp lewy wynosiła 12,00 (11,30-13,00) Gy, natomiast dawka średnia przypadająca na hipokamp prawy 12,05 (11,40-12,80) Gy. Średnia objętość hipokampa w lewej półkuli

mózgu wyniosła 1,40 (1,00-2,20) cm³, natomiast średnia objętość hipokampa w prawej półkuli wynosiła 1,60 (1,00-2,30) cm³.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdolności kognitywnych ocenianych w skalach MoCA i MMSE między pacjentami z podgrupy z ochroną hipokampa i bez ochrony hipokampa w żadnym z punktów czasowych. W każdej z grup dochodziło jednak do istotnego statystycznie spadku zdolności kognitywnych w kolejnych punktach czasowych.

Analiza wykazała, że zdolności kognitywne pacjentów w grupie z ochroną hipokampa były przed rozpoczęciem RT wyższe od wyników tuż po zakończeniu RT ($p = 0,007$ dla wyników w skali MoCA; $p < 0,001$ dla wyników w skali MMSE) oraz od wyników uzyskanych 3 miesiące po zakończeniu RT ($p < 0,001$ dla wyników w skali MoCA; $p < 0,001$ dla wyników w skali MMSE). Analogiczne wyniki zaobserwowano w grupie bez ochrony hipokampa. Zdolności kognitywne pacjentów z tej grupy przed rozpoczęciem RT były wyższe niż te tuż po zakończeniu RT i 3 miesiące po zakończeniu RT zarówno w skali MoCA (odpowiednio: $p = 0,009$; $p < 0,001$ odpowiednio) i w skali MMSE (odpowiednio: $p < 0,040$; $p < 0,001$).

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa przyjęto, że utratę ≥ 2 punktów w skali MoCA lub MMSE pomiędzy pierwszym i ostatnim ocenianym punktem czasowym można uznać za istotne klinicznie pogorszenie funkcji poznawczych. Pacjenci, którzy spełnili to kryterium zostali zakwalifikowani do grupy z istotnym klinicznie pogorszeniem funkcji poznawczych, natomiast grupę bez istotnego pogorszenia zdolności kognitywnych stanowili pozostali pacjenci. Analiza wykazała, że podgrupa bez ochrony hipokampa doświadczyła istotnie częściej pogorszenia funkcji kognitywnych w skali MoCA ($p = 0,008$) i w skali MMSE ($p = 0,012$). Pacjenci z grupy z ochroną hipokampa statystycznie rzadziej doświadczali istotnych klinicznie spadków funkcji poznawczych w skali MoCA ($p = 0,003$). Takiej zależności nie zaobserwowano w skali MMSE ($p = 0,103$).

Analiza wykazała, że istotne klinicznie spadki funkcji poznawczych po RT rzadziej występowały u młodszych pacjentów. Korelacja między wiekiem pacjenta w momencie rozpoczęcia RT i zmianą oceny w skali MoCA była słaba, ujemna i istotna statystycznie ($R = -0,26$; $p = 0,005$).

Pacjenci, u których zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie funkcji neuropoznawczych w trakcie RT byli starsi w porównaniu do pacjentów, u których takie pogorszenie nie wystąpiło ($p = 0,028$). Wykazano istotną różnicę w wielkości spadku punktacji w skali MoCA pomiędzy grupami pacjentów z różnym poziomem

wykształcenia ($p = 0,001$). Wykazano, że pacjenci z wykształceniem wyższym rzadziej doświadczali istotnych klinicznie spadków w porównaniu do pacjentów z wykształceniem podstawowym ($p = 0,018$), zawodowym ($p = 0,016$) i średnim ($p = 0,013$). Analiza nie wykazała zależności pomiędzy płcią, a istotnym klinicznie spadkiem funkcji poznawczych ($p = 0,110$) ani spadkiem punktacji w skali MoCA ($p = 0,112$). Nie wykazano również zależności pomiędzy średnią dawką na hipokamp prawy, lewy i łącznej na hipokampy, a spadkiem zdolności kognitywnych (p odpowiednio 0,364, 0,382, 0,400) oraz między wyjściową objętością hipokampów, a spadkiem zdolności kognitywnych ($p = 0,785$).

W celu kompleksowej oceny wpływu statusu ochrony hipokampów na wystąpienie istotnego klinicznie pogorszenia zdolności kognitywnych w skorygowaniu o inne zmienne kliniczne przeprowadzono analizę wieloczynnikowej regresji logistycznej. W analizie regresji wykorzystano dane 113 pacjentów. Modelowaną zmienną był spadek o co najmniej 2 punkty w skali MoCA (grupa 1 – ze spadkiem o przynajmniej 2 punkty, grupa 2 – pozostali pacjenci).

Brak ochrony hipokampów okazał się istotnym statystycznie czynnikiem ryzyka wystąpienia znaczącego klinicznie pogorszenia zdolności kognitywnych przy uwzględnieniu poziomu wykształcenia, płci i wieku (iloraz szans: 4,98; 95% przedział ufności 1,83 do 13,52, $p = 0,002$). Kolejnym istotnym, niezależnym czynnikiem związanym z pogorszeniem zdolności kognitywnych było wykształcenie: pacjenci z wyższym wykształceniem mieli mniejszą szansę na wystąpienie pogorszenia zdolności kognitywnych względem pacjentów z wykształceniem podstawowym (iloraz szans: 0,06, 95% przedział ufności od 0,01 do 0,31, $p < 0,001$). Pozostałe czynniki uwzględnione w modelu (wiek, płeć) nie były istotne statystycznie.

W celu oceny wpływu zmiennych dozymetrycznych na wystąpienie istotnego klinicznie pogorszenia zdolności kognitywnych, przy uwzględnieniu istotnych zmiennych klinicznych, przeprowadzono analizę regresji logistycznej na podstawie danych 74 pacjentów z ochroną hipokampów. Suma objętości hipokampów i średnia dawka na hipokampy nie były istotnymi statystycznie predyktorami wystąpienia istotnego klinicznie pogorszenia zdolności kognitywnych (odpowiednio $p=0,095$; $p=0,742$). Również w tym modelu wykształcenie wyższe okazało się czynnikiem ochronnym, natomiast efekty wieku i płci pacjentów nie były istotne statystycznie.

Analiza nie wykazała różnic pomiędzy grupami z ochroną hipokampa lub bez ochrony hipokampa w długości przeżycia całkowitego ($p = 0,088$).

W analizie wieloczynnikowej żadna ze zmiennych nie okazała się istotnym statystycznie predyktorem długości przeżycia.

Z przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. W efekcie PCI u większości pacjentów z DRP dochodzi do pogorszenia funkcji poznawczych,
2. U pacjentów napromienianych z ochroną hipokampa, wyniki testów oceniających funkcje kognitywne zarówno bezpośrednio po zakończeniu radioterapii jak i po 3 miesiącach od jej zakończenia są korzystniejsze niż u pacjentów, u których podczas PCI nie jest ograniczana dawka na hipokamp.
3. U pacjentów z DRP napromienianych zarówno z ochroną hipokampa jak i bez ograniczenia dawki na hipokamp, w ciągu 3 miesięcy od zakończenia PCI obserwuje się dalsze pogorszenie wyników testów oceniających funkcje kognitywne.
4. Wystąpienie i stopień pogorszenia funkcji poznawczych u pacjentów z DRP w efekcie PCI wykazują związek z wiekiem i wykształceniem pacjentów, jednak nie zależą od ich płci.