

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Management multidisciplinar și factori prognostici în tumorile primare ale sistemului nervos central

---

Doctorand **Andrada - Crina Bologa**

---

Conducător de doctorat Prof.dr. **Patriciu Achimaș-Cadariu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

|   |    |
|---|----|
| <b>INTRODUCERE</b>  | 13 |
| <b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>  | 15 |
| <b>1. Tumorile primare ale sistemului nervos central – aspecte generale</b>                                     | 17 |
| <b>2. Tumorile sistemului nervos central la copii</b>   | 19 |
| 2.1 Particularități ale radioterapiei pediatrice  | 20 |
| 2.1.1 Iradierea cranio-spinală  | 21 |
| <b>3. Tumorile sistemului nervos central la adulți</b>  | 25 |
| 3.1 Management multidisciplinar în tumorile gliale  | 26 |
| 3.2 Factori prognostici   | 28 |
| <b>4. Efectele radioterapiei asupra țesutului cerebral</b>  | 31 |
| 4.1 Efecte neurocognitive post-radioterapie   | 32 |
| <b>5. Inovații tehnologice și asigurarea calității în radioterapia tumorilor sistemului nervos central</b>      | 35 |
| 5.1 Aplicații ale inteligenței artificiale (AI) în radioterapie   | 35 |
| 5.2 Asigurarea și managementul calității în radioterapie  | 36 |
| <b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>  | 39 |
| <b>6. Studiul 1 – Tomoterapia pentru iradierea cranio-spinală</b>   | 41 |
| 6.1 Introducere   | 41 |
| 6.2 Material și metode  | 42 |
| 6.2.1 Strategie de căutare și criterii de includere   | 42 |
| 6.2.2 Colectarea și analiza datelor   | 43 |
| 6.3 Rezultate   | 44 |
| 6.3.1 Aspecte tehnice   | 44 |
| 6.3.2 Tomoterapia helicală comparată cu alte tehnici  | 46 |
| 6.4 Discuții  | 51 |
| <b>7. Studiul 2. Dinamica și factorii predictivi pentru toxicități hematologice în iradierea cranio-spinală</b> | 53 |
| 7.1 Introducere   | 53 |
| 7.2 Material și metode  | 54 |
| 7.3 Rezultate   | 55 |
| 7.3.1 Pacienți, tehnică   | 55 |
| 7.3.2 Toxicități  | 56 |
| 7.3.3 Predictorii ai toxicității  | 57 |
| 7.4 Discuții  | 59 |
| <b>8. Studiul 3- Evaluarea măsurilor de asigurare a calității în radioterapia pediatrică</b>                    | 61 |
| 8.1 Introducere   | 61 |
| 8.2 Material și metode  | 62 |
| 8.3 Rezultate   | 63 |
| 8.3.1 Resurse și infrastructură   | 63 |
| 8.3.2 Peer review   | 64 |
| 8.4 Discuții  | 66 |
| <b>9. Studiul 4 – Factori prognostici în tumorile cerebrale maligne la adulți</b>                               | 69 |
| 9.1 Introducere   | 69 |
| 9.2 Material și Metode  | 70 |
| 9.3 Rezultate   | 70 |
| 9.4 Discuții  | 74 |
| <b>10. Studiul 5. Biomarkeri imagistici ai radiosensibilității cerebrale</b>                                    | 75 |
| 10.1 Introducere  | 75 |
| 10.2 Material și Metode   | 76 |

|   |           |
|---|-----------|
| 10.3 Rezultate  | 76        |
| 10.3.1 Pacienți   | 76        |
| 10.3.2 Biomarkeri imagistici în dinamică  | 78        |
| 10.3.3 Factori predictivi   | 79        |
| 10.4 Discuții   | 80        |
| <b>11. Studiul 6. Conturaj automat bazat pe rezonanță magnetică folosind algoritmi de învățare profundă: acuratețe și impact dozimetric</b> | <b>83</b> |
| 11.1 Introducere  | 83        |
| 11.2 Material și metode   | 84        |
| 11.2.1 Pacienți, conturaj și evaluare geometrică  | 84        |
| 11.2.2 Elaborarea și compararea planurilor de iradiere  | 85        |
| 11.2.3 Analiza statistică   | 86        |
| 11.3 Rezultate  | 86        |
| 11.3.1 Fezabilitate și flux de lucru  | 86        |
| 11.3.2 Analiza geometrică   | 87        |
| 11.3.3 Comparația histogramelor doză-volum și analiza gamma   | 90        |
| 11.4 Discuții   | 91        |
| <b>12. Concluzii generale</b>   | <b>95</b> |
| <b>13. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>  | <b>97</b> |
| <b>REFERINȚE</b>  | <b>99</b> |

## INTRODUCERE

Tumorile primare ale sistemului nervos central (SNC) sunt entități tumorale rare și diverse, care necesită o abordare multidisciplinară și complexă. La adulți cele mai frecvente leziuni tumorale de la nivel cerebral sunt tumorile secundare, metastazele, tumorile primare fiind considerate boli rare. Acestea sunt, în schimb, cele mai frecvente tumori solide la copii, și al doilea cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la aceștia, după malignitățile hematologice. Totodată, cancerul la copii în general sunt, la rândul lor, boli rare. Atât la adulți, cât și la copii, tumorile maligne ale SNC presupun o morbiditate și mortalitate crescută, cu opțiuni terapeutice limitate, iar supraviețuitorii sunt de multe ori afectați de toxicități care pot avea un impact considerabil asupra calității vieții. Rezultatele terapeutice modeste în cazul unor anumite categorii tumorale se datorează atât agresivității intrinseci, particularităților anatomice și fiziologice ale țesutului nervos și ale creierului, cât și cercetării deficitare în domeniu, la nivel mondial. Există o serie de provocări în cercetarea tumorilor cerebrale și dezvoltării de terapii noi, precum numărul redus de pacienți eligibili de a fi incluși în trialuri clinice, dar și interesul mai redus al industriei de a investi în această direcție, fiind vorba despre boli rare. De exemplu, în prezent, sunt de două-trei ori mai multe trialuri clinice disponibile pentru alte tipuri de cancer, cum ar fi cel de sân sau pulmonar, decât cele ce vizează tumorile SNC. Cele mai pragmatice studii în domeniu sunt cele internaționale, multicentrice, astfel compensând parțial dificultățile de a recruta un număr suficient de pacienți diagnosticați cu aceasta patologie rară. La nivel European există multiple consorții academice care își centralizează resursele și expertiza pentru a studia aceste tumori, precum grupuri de lucru afiliate organizațiilor europene de profil, printre care și Societatea Europeană de Oncologie Pediatrică- SIOPE, Organizația Europeană de Cercetare și Tratament al Cancerului- EORTC, care dezvoltă programe și proiecte cu includerea afecțiunilor rare precum cancerul pediatric și tumorile sistemului nervos central la adulți, de altfel sub-reprezentate în alte sectoare de cercetare. Tratamentul acestor boli este unul complex și prin excelență multidisciplinar, având ca principali piloni terapeutici neurochirurgia, radioterapia și tratamentele oncologice sistemice. Aceste patologii ar trebui manageriate, în mod ideal, în centre specializate, de către specialiști cu

expertiză în domeniul acestor boli rare (*în special prin prisma populației afectate -copii, adolescenți și adulți tineri*); specialiști care, în prezent, sunt nelipsit înconjurați și asistați de tehnologie.

Progresele tehnologice din radioterapie au adus beneficii remarcabile, resimțite de fiecare pacient în parte, prin optimizarea tratamentelor, cu îmbunătățirea rezultatelor și reducerea efectelor secundare, având impact direct asupra calității vieții din timpul- și în urma tratamentului. Noile tehnici de iradiere, precum cea cu intensitate modulată (IMRT/VMAT, tomoterapie helicală), hadron-terapia, împreună cu ghidajul imagistic și includerea tehnicilor avansate de imagistică în radioterapie (ex. MR-LINAC), capacitatea de management a mișcării și radioterapia adaptativă în timp real, alături de aparatura în continuă perfecționare, permit tratamente precise și țintite, maximizând eficiența radiațiilor terapeutice și minimizând riscul de toxicități. De asemenea, integrarea inteligenței artificiale în radioterapie este în prim plan, cu aplicații la nivelul fiecărui pas din fluxul de lucru, având potențialul de a facilita activitățile zilnice, a reduce încărcătura de muncă a clinicianului (medic, fizician, tehnician, dozimetrist), a îmbunătăți calitatea tratamentelor, iar la nivel de servicii de sănătate, poate duce la reducerea costurilor pe termen lung. Pentru a menține standardele îngrijirii pacienților cu tumori cerebrale la nivele ridicate și a le oferi tratamente corecte și eficiente, toate procedurile (din toate specialitățile implicate în managementul acestor boli) trebuie să fie supuse unor procese riguroase de asigurarea calității. În radioterapie, această specialitate profund tehnologizată, cu tratamente complexe atât clinic cât și tehnic, și cunoscuta heterogenitate clinician-dependentă privind implementarea ghidurilor terapeutice, măsurile de asigurare a calității sunt obligatorii și esențiale pentru fiecare pas al pregătirii și livrării planului de tratament, cu atât mai mult când ne confruntăm cu patologii rare și complexe.

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **1. Studiul 1 – Tomoterapia pentru iradierea cranio-spinală**

#### **1.1 Introducere**

Tomoterapia helicală (HT) este una din metodele folosite pentru a administra radioterapie rotațională prin modularea intensității, ghidată imagistic, înalt conformațională, cu potențial de a oferi diverse avantaje, în special pentru ținte complexe și mari, cum ar fi axul cranio-spinal. Acest review sistematic de literatură prezintă diferite aspecte ale iradierii cranio-spinale utilizând HT, inclusiv rezultate terapeutice, toxicități și probleme tehnice. Am evaluat avantajele și dezavantajele acestei tehnici și am comparat-o cu toate celelalte tehnici precum radioterapia 3D conformațională (3DCRT), radioterapia cu modulare de intensitate și/sau volumetrică (IMRT/IMAT-VMAT) și protono-terapia. Scopul acestui studiu a fost să oferim o imagine de ansamblu asupra acestei teme, pentru a facilita luarea de decizii în practica clinică, în special în departamente care dispun de mai multe tehnici.

#### **1.2 Material și metode**

Am efectuat o căutare extensivă în multiple baze de date, inclusiv PubMed, PubMed Central, Embase și Cochrane (ultima căutare- 27 Noiembrie 2021). Termenii utilizați au fost "tomotherapy" AND "craniospinal" și am inclus toate articolele care au conținut date referitoare la iradierea cranio-spinală planificată sau livrată folosind tomoterapia helicală, inclusiv raportări de cazuri, serii de cazuri clinice, studii dozimetrice "in silico" sau raportări ale fezabilității tehnice. Am exclus alte review-uri sau meta-analize, abstracte de conferință, scrisori și editorial, precum și capitole de carte, ghiduri sau articole în alte limbi decât limba Engleză.

#### **1.3 Rezultate**

Cincizeci și șase de lucrări au fost întrunit criteriile de includere. Populația de pacienți a fost adultă în 9 studii, pediatrică în 26 de studii și mixtă în 14 studii. Pacienții tratați cu tomoterapie helicală au avut rezultate clinice și toxicități similare specifice bolii ca și pacienții tratați utilizând alte tehnici. În comparație cu orice altă tehnică, HT oferă o acoperire mai bună

a țintei, omogenitate și conformitate în 23, 34 și 22 de rapoarte. Tomoterapia a arătat o mai bună cruțare a organelor la risc pentru tiroidă, parotide, cohlee, ochi, inimă și esofag, însă dozele au fost mai mare în toate raportările în cazul glandei mamare. Timpul de tratament a fost raportat a fi mai lung pentru tomoterapie în majoritatea studiilor (valoarea mediană pentru HT = 11 min, VMAT = 5,49 min, 3DCRT = 1,46 min).

#### **1.4 Concluzii**

Tomoterapia oferă o bună acoperire a axului cranio-spinal, cu omogenitate și conformitate îmbunătățite în comparație cu alte tehnici, dar cu o mai lungă durată de tratament. Rezultatul clinic și toxicitatea sugerează că utilizarea tomoterapiei pentru CSI este eficientă și sigură. Decizia utilizării acestei tehnici sau a unei alte alternative trebuie personalizată, ținând cont de avantaje și dezavantaje și de caracteristicile pacientului.

## **2. Studiul 2. Dinamica și factorii predictivi pentru toxicități hematologice în iradierea cranio-spinală**

### **2.1 Introducere**

Iradierea craniospinală (CSI) este o tehnică complexă de radioterapie (RT) adesea necesară pentru tratarea bolilor maligne predispuse să disemineze în lichidul cefalorahidian, cum ar fi anumite tumori ale sistemului nervos central (SNC), cazuri selectate de malignități hematologice sau alte tipuri rare de cancer atât la copii, cât și la adulți, inclusiv metastaze leptomeningeale. În timpul CSI este iradiat un volum mare de măduvă osoasă hemato-formatoare (MOH), cu risc de complicații severe, cum ar fi infecții sau hemoragii ce ar putea duce la întreruperi ale radioterapiei, cu posibila compromitere a rezultatelor terapeutice. Scopul acestui studiu este de a raporta incidența și dinamica toxicității hematologice la pacienții pediatrici supuși iradierii cranio-spinale cu fotoni, precum și de a identifica factori predictivi clinici și dozimetrici pentru apariția și severitatea acestor reacții adverse.

### **2.2 Material și metode**

Au fost incluși pacienții pediatrici ( $\leq 18$  ani) iradiați la nivelul axului cranio-spinal în perioada 2011-2023 într-un centru terțiar de cancer. Datele clinice au fost extrase retrospectiv din fișele medicale iar parametri sanguini au fost colectați la momentul inițial și săptămânal, până la patru săptămâni după terminarea RT. Substructurile măduvei hematogene au fost conturate și au fost extrași parametri doză-volum. Am folosit testul Wilcoxon pentru a compara datele cantitative, testul Chi pătrat pentru datele calitative și curbele ROC pentru pragurile doză/volum.

### **2.3 Rezultate**

Au fost incluși 51 de pacienți. Toxicitatea severă (gradul 3-4) a fost înregistrată după cum urmează: 2% anemie, 8% trombocitopenie, 25% leucopenie, 24% neutropenie. Nouăzeci și opt la sută dintre pacienți au avut limfopenie (gradul 1-4) la un moment dat. Factor de creștere granulocitar a fost necesar în 29% din cazuri, 50% au avut o infecție și 8% au necesitat o transfuzie de sânge. Dmean  $> 3,6$ Gy și V15Gy  $> 10,6\%$  pentru oasele pelvine au fost asociate cu un risc mai mare de a dezvolta orice toxicitate  $\geq G3$ . Dmean  $> 30-35$ Gy la nivelul coloanei vertebrale toracice și lombare a fost predictiv pentru anemia și trombocitopenia G3-4, iar coloana cervicală Dmean  $> 30$ Gy a fost asociată cu neutropenia  $\geq G3$ .

### **2.4 Concluzii**

Toxicitatea hematologică este un efect secundar acut frecvent al CSI, severitatea crescând cu doze medii mai mari încasate de către MOH și volume mai mari de măduvă hematogenă primind 30 sau 35 Gy. Cu toate acestea, toxicitatea nu a dus la abandonarea tratamentului sau la complicații amenințătoare de viață în cohorta noastră. Validarea suplimentară a constatărilor noastre este necesară în cohorte mai mari și independente.

### **3. Studiul 3- Evaluarea măsurilor de asigurare a calității în radioterapia pediatrică**

#### **3.1 Introducere**

Ansamblu de proceduri prin care se menține un nivel optim al calității tratamentelor în radioterapie se numește asigurarea calității în radioterapie (radiotherapy quality assurance, RTQA). Având în vedere că tumorile maligne la copii precum și tumorile cerebrale la adulți sunt boli rare, care necesită expertiză pentru a fi tratate corect, procedurile de RTQA sunt esențiale, atât în context clinic uzual, cât și în contextul trialurilor clinice. Platforma QUARTET, afiliată SIOP Europe și EORTC, reprezintă o resursă de expertiză în radioterapia pediatrică la nivel european și are ca principale responsabilități evaluarea centrelor în care sunt tratați pacienți din trialuri clinice de radioterapie pediatrică și facilitarea review-urilor fiecărui plan individual de tratament, de către experți. Acest studiu descrie profilul centrelor ce oferă servicii de radioterapie pediatrică și descrie rezultatele evaluărilor planurilor de radioterapie, cu accent pe managementul structurilor vertebrale la pacienții pre-pubertari, un subiect controversat care necesită investigații suplimentare.

#### **3.2 Material și metode**

Colectarea informațiilor privind infrastructura și personalul departamentelor de radioterapie se colectează online, prin chestionare, în vederea verificării unor condiții minimale. Am extras datele conținute în chestionarele referitoare la studiile clinice de radioterapie pediatrică afiliate QUARTET și am efectuat o analiză descriptivă referitoare la profilul instituțiilor participante. De asemenea, realizat o analiză descriptivă a cazurilor verificate prin procesul de peer review, iar pentru evaluarea complianței la în privința vertebrelor, am inclus toți pacienții pre-pubertari cu volume țintă în proximitatea vertebrelor și am colectat informații privitoare la conturaj și parametri de doză/volum.

#### **3.3 Rezultate**

Șaizeci și șase de centre din 20 de țări au fost aprobate să participe la studiile afiliate QUARTET. Majoritatea (61) sunt centre de referință pentru radioterapia pediatrică, cu personal și aparate dedicate. În total, 263 de cazuri din 56 de instituții din 15 țări au fost trimise spre evaluare. Tehnicile folosite au fost IMRT/VMAT (50.2%), 3DCRT (28,1%) și radioterapie cu protoni (20,5%). La prima evaluare 62,4% din cazuri au urmat protocolul, cu variații acceptabile. Planurile care au rămas inacceptabile s-au datorat conturajului volumului țintă și/sau acoperirii dozei. Deviațiile justificate (n=22) s-au datorat cel mai adesea compromisurilor acoperirii PTV-ului în zonele în care au existat conflicte între cruțarea organelor la risc și volumele țintă.

Referitor la analiza managementului vertebrelor, au fost incluși 101 copii pre-pubertari cu vertebre în apropierea volumului țintă. Din cele 96 de cazuri evaluate de experți, a existat o rată de respingere de 23% (n=22) din cauza deviațiilor inacceptabile ale conturajului vertebral (n=6) sau dozimetriei (n=16). O a doua evaluare independentă a identificat o complianță generală în conturajul vertebral de 10% pentru VBs\_Adj și 9% pentru VBs\_NAdj\_S/I. Omogenitatea dozei a fost corespunzătoare în 40% din cazuri pentru VBs\_Adj, cu gradienti acceptabili în 50% din cazurile de fotoni, dar numai 15% din cazurile de protoni.

#### **3.4 Concluzii**

Există o diversitate privind infrastructura și personalul specializat din centrele de radioterapie care tratează copii, cu majoritatea centrelor fiind centre de referință pentru radioterapia pediatrică, cu volum de lucru mare, aparatură și tehnici moderne și personal specializat și dedicat radioterapiei pediatrică. Complianța la protocoale și calitatea tratamentelor este variabilă, cu multiple deviații în conturaj și dozimetrie, în ciuda ghidurilor disponibile. Observațiile noastre referitoare la calitatea radioterapiei se reflectă și rapoartele anterioare privind complianța la protocoale și subliniază importanța peer review-ului atât pentru copii, cât și pentru adulți. Rămâne de văzut în ce măsură variabilitatea între centrele de tratament, conturaje și tratamente influențează rezultatele terapeutice și toxicitățile, prin urmărirea pe termen lung a acestor pacienți.

## **4. Studiul 4 – Factori prognostici în tumorile cerebrale maligne la adulți**

### **4.1 Introducere**

Tumorile maligne primare ale sistemului nervos central reprezintă un grup heterogen de tumori rare, clasificate în funcție de tipul histologic și gradul de malignitate în mai multe entități cu prognostic și tratament diferit. Tumorile cu grad înalt de malignitate, gr. III și IV, sunt foarte agresive, iar supraviețuirea pacienților este una de scurtă durată, în cazul Glioblastomului fiind în medie 15 luni. Scopul acestui studiu este de a identifica factorii prognostici clinici și paraclinici la pacienții cu tumori cerebrale maligne primare, în special în populația pacienților cu glioblastom, pentru a facilita stratificarea și selectarea pacienților în vederea unui tratament personalizat.

### **4.2 Material și Metode**

În acest studiu retrospectiv am inclus toți pacienții adulți (>18 ani) tratați pentru tumori cerebrale primare într-un centru terțiar de oncologie între 2015-2022. Dintre acestea, o cohortă alcătuită din pacienți diagnosticați cu Glioblastom au fost selectați în vederea unei analize detaliate. Datele clinice au fost colectate din bazele de date electronice și foi de observații, iar datele de radioterapie au fost colectate din sistemele de planning locale. Pentru corelații au fost calculați coeficienții Spearman, iar pentru identificarea de factori prognostici am folosit regresii Cox, analize uni- și multi-variate cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics v.26. Testul Mann-Whitney U a fost utilizat pentru date non-parametrice și testul T pentru date normal distribuite.

### **4.3 Rezultate**

În total, 400 de pacienți adulți au fost tratați pentru tumori cerebrale maligne în perioada de 7 ani selectată. Majoritatea acestora au fost diagnosticați cu Gliom (87%), din care astrocitoamele au fost cele mai frecvente (316 pacienți). Vârsta mediană de diagnostic a fost 58 de ani (18.6-83), cu o ușoară predominanță masculină (52%). Cei mai mulți (16.5%) au avut un indice Karnofsky (IK) de 80-90%, și mutația IDH a fost prezentă la 33% din cei testați. Promoterul genei MGMT a fost hipermetilat la 17 pacienți, mutația genei EGFR a fost prezentă la 2 pacienți. Din totalul de pacienți diagnosticați cu gliom, 66% au fost diagnosticați cu glioblastom (grad IV), din care 192 pacienți au avut suficiente date clinice și de supraviețuire pentru analiză. Supraviețuirea mediană a fost 13.6 luni, respectiv supraviețuirea fără progresie 5.8 luni de la diagnostic. Tratatamentul multidisciplinar al acestor pacienți a inclus rezecția chirurgicală- 65% totală. Principalii factori prognostici pozitivi identificați au fost indicele Karnofsky mare, vârsta mai tânără, rezecția completă și regimul de fracționare standard, cu doze totale mai mari. Șaptesprezece pacienți au fost re-iradiați la recidivă, având supraviețuire semnificativ mai bună. Douăzeci-și-șase de pacienți au fost diagnosticați cu un al doilea cancer și au avut o supraviețuire mai bună decât cei cu unic diagnostic glioblastomul, deși nesemnificativ statistic.

### **4.4 Concluzii**

Pacienții din cohorta selectată au prezentat varietate largă de tumori cerebrale, cu rezultate terapeutice și factori prognostici similari cu cei raportați în literatură, dar și potențiali noi factori identificați, care însă necesită investigație suplimentară și validare pe grupuri mai mari de pacienți, cu includerea mai multor informații privind profilul molecular/genetic tumoral.

## **5. Studiul 5. Biomarkeri imagistici ai radiosensibilității cerebrale**

### **5.1 Introducere**

Radioterapia este parte integrantă a tratamentului multimodal al tumorilor cerebrale, fiind esențială în atingerea controlului local. Totodată, presupune multiple riscuri de apariție a efectelor adverse, iar cele tardive pot fi detrimentale în special în cazul supraviețuitorilor de lungă durată. Unul dintre aceste efecte este declinul neuro-cognitiv, cu afectarea memoriei, funcțiilor emoționale, capacitatea de învățare și pot influența calitatea vieții. Există multe structuri cu rol în cogniție, precum hipocampusul, amigdala, talamusul, nucleii bazali și anumite părți ale cortexului.

Nu se cunoaște însă în ce măsură aceste structuri sunt sensibile la iradiere, cum se traduc aceste modificări morfologice la nivel imagistic IRM și care sunt dozele limită pentru apariția acestor efecte. În acest studiu am urmărit modificările structurale ale organelor la risc cerebral apărute în urma radioterapiei, analizându-le pe baza imaginilor IRM în dinamică. De asemenea,

am căutat factori predictivi ai apariției acestor modificări. Identificarea acestor biomarkeri imagistici poate ajuta la dezvoltarea de strategii de cruțare a acestor structuri la risc și pot facilita intervenția precoce privind combaterea efectelor adverse tardive, astfel reducând morbiditatea cronică și îmbunătățind calitatea vieții.

## **5.2 Material și Metode**

În acest studiu retrospectiv am inclus pacienți tratați pentru gliome într-un centru terțiar de cancer între 2018-2022. Am selectat pacienții care aveau date clinice și imagistice suficiente pentru analiză. Secvențele T1-IRM achiziționate la interval de 3, 6, 9 luni, 1 și 2 ani de la tratament au fost importate în sistemul de planning pentru radioterapie. Am conturat manual un set de 18 structuri subcorticale pentru fiecare din scanările IRM fuzionate rigid cu CT-ul de simulare pe baza căruia a fost calculat și administrat planul de tratament. Pentru fiecare structură a fost notat volumul inițial (baseline) și volumele în dinamică, la 3luni, 6 luni, 9 luni, 1 an și 2 ani. Corelațiile au fost testate prin calcularea coeficientului Spearman ( $\rho$ ) iar comparațiile între diferite grupuri au fost făcute cu ajutorul testului Wilcoxon pereche, cu semnificație statistică pentru  $p < 0,05$ .

## **5.3 Rezultate**

În total, 40 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere. Douăzeci de tumori au fost pe partea stângă, 18 pe partea dreaptă, 1 subtentorial și 1 pe linie mediană. Media vârstei la diagnostic a fost de 47 de ani. Toți au beneficiat de rezecție chirurgicală pre-radioterapie. Radioterapia a fost convențională, normo-fracționată (1.8-2Gy/fr) în 67.5% din cazuri, iar restul au fost tratați cu scheme hipofracționate de radioterapie ( $>2.67$ Gy/fr). Pe parcursul celor 2 ani de urmărire, majoritatea structurilor au prezentat fluctuații în volum. O parte din acestea au înregistrat o ușoară creștere în volum, urmată de scăderea progresivă. Diferențe semnificativ din punct de vedere statistic însă au fost înregistrate doar pentru câteva organe la risc. Per total, amplitudinea modificărilor volumetrice nu a fost semnificativ asociată cu niciunul dintre doza mediană echivalentă, doza pe fracțiune, vârsta pacientului sau etalarea radioterapiei. Totuși, o corelație a fost observată între dinamica volumelor hipocampului și a putamenului cu Dmean, cu pierderea a 0.55% din volumul hipocampului cu fiecare Gy suplimentar adăugat Dmean ( $\rho = -0.293$ ,  $p = 0.054$ ) și 0.45% scădere în volumul putamenului pentru fiecare 1 Gy în plus la Dmean ( $\rho = -0.373$ ,  $p = 0.018$ ).

## **5.4 Concluzii**

În cohorta noastră de pacienți am identificat un model particular de evoluție post-iradiere ale organelor de interes, cu ușoară creștere în volum ca efect acut, urmată de atrofie progresivă, dependentă de doză. Rezultatele noastre pun bazele unor ipoteze de lucru ce trebuie explorate și validate în studii subsecvente, cu includerea prospectivă a testărilor neuro-cognitive în dinamică, în paralel cu imagistica IRM.

# **6. Studiul 6. Conturaj automat bazat pe rezonanță magnetică folosind algoritmi de învățare profundă: acuratețe și impact dozimetric**

## **6.1 Introducere**

Reducerea riscului de efecte adverse ale radioterapiei la nivelul sistemului nervos central include măsuri de reducere ale dozelor fizice de iradiere, iar cruțarea țesuturilor sănătoase se bazează pe conturajul corect al organelor la risc (OAR). În timp ce conturarea manuală este consumatoare de timp și supusă variabilității inter și intra-observator, segmentarea automată ar putea optimiza fluxurile de lucru și armoniza practica. În acest studiu am evaluat acuratețea și impactul dozimetric al unui algoritm de învățare profundă (deep learning), bazat pe imagistică de rezonanță magnetică, utilizat pentru delimitarea organelor la risc de la nivelul creierului.

## **6.2 Material și metode**

Treizeci de pacienți adulți cu tumori cerebrale au fost selectați retrospectiv și reconturați manual. Am obținut două seturi suplimentare de structuri: AI (generat de algoritmul de inteligență artificială) și Aledit (contururile automate corectate manual). Pentru 15 cazuri selectate, planuri de radioterapie identice au fost optimizate pentru fiecare set de structuri, folosind tehnica VMAT. Am calculat coeficientul de conformalitate (Dice score, DSC) și distanța



medie dintre suprafețe (MSD) pentru compararea geometrică a conturajelor și am folosit analiza gamma și comparația DVH pentru evaluarea dozimetrică a planurilor generate pentru fiecare set de structuri. Testul Wilcoxon a fost folosit pentru datele pereche, coeficientul Spearman ( $\rho$ ) pentru corelații și diagramele Bland-Altman pentru nivelul acordului dintre observatori.

### **6.3 Rezultate**

Conturajul automat a fost semnificativ mai rapid decât cel manual (1,13/20min,  $p<0,01$ ). DSC și MSD mediane au fost de 0,73/ 0,96 mm pentru AI și 0,82/0,57 mm pentru Aledit. DSC a fost corelat semnificativ cu dimensiunea structurii ( $\rho=0,76$ ,  $p<0,001$ ), cu un DSC mai mare pentru structurile mari. Coeficientul gamma median a fost de 74,2% (71-80,7) pentru Plan\_AI și 82,2% (75,05-86,2) pentru Plan\_Aledit, fără nicio corelație cu DSC sau MSD. Dmean\_AI a fost ușor mai mare decât Dmean\_Ref (+0,59Gy,  $p<0,01$ ). Diferența de doză a fost moderat corelată cu DSC. Graficul Bland-Altman a arătat o discrepanță minimă (0,1/0) între AI și referința Dmean/Dmax.

### **6.4 Concluzii**

Algoritmii de autosegmentare bazați pe inteligență artificială/algoritmi deep learning pot fi o unealtă prețioasă în generarea rapidă a unor conturaje de calitate înaltă, astfel reducând variabilitatea inter-observator și simplificând procedurile de lucru în vederea obținerii unui plan de tratament de calitate clinic acceptabilă.

## **7. Concluzii generale, originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

În procesul de cercetare desfășurat în cadrul acestui proiect, am atins câteva din problemele importante pentru managementul pacienților cu tumori primare ale sistemului nervos central. Am evaluat fezabilitatea și impactul noilor tehnologii și tehnici în radioterapie, pentru a înțelege mai bine avantajele pe care le prezintă în practică; am cercetat factori prognostici și biomarkeri ce influențează rezultatele terapeutice și apariția toxicităților, pentru o mai bună stratificare și selecționare a pacienților și oferirea unui tratament personalizat; și am evaluat rolul măsurilor de asigurare a calității în radioterapie și potențialul acestora de a reduce riscul de erori și a optimiza tratamentele.

## **CUVINTE CHEIE**

Tumori maligne ale sistemului nervos central; Tumori cerebrale; Radioterapie; Radioterapie pediatrică; Iradiere cranio-spinală; Asigurarea calității în radioterapie; Inteligență artificială; Toxicități; Imagistică de rezonanță magnetică; Factori prognostici; Cancer.

---

PHD THESIS SUMMARY

# Multidisciplinary management and prognostic factors in primary tumors of the central nervous system

---

Ph.D. student **Andrada - Crina Bologa**

---

PhD Supervisor Prof.dr. **Patriciu Achimaş-Cadariu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ŞI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CONTENTS

|  |    |
|--|----|
| <b>INTRODUCTION</b>  | 13 |
| <b>CURRENT STATE OF SCIENCE</b>  | 15 |
| <b>1. Primary tumors of the central nervous system – general aspects</b>                                   | 17 |
| <b>2. Central nervous system tumors in children</b>  | 19 |
| 2.1 Particularities of pediatric radiotherapy  | 20 |
| 2.1.1 Craniospinal irradiation   | 21 |
| <b>3. Central nervous system tumors in adults</b>  | 25 |
| 3.1 Multidisciplinary management of glial tumors   | 26 |
| 3.2 Prognostic factors   | 28 |
| <b>4. Radiotherapy effects on brain tissue</b>   | 31 |
| 4.1 Radiation-induced neuro-cognitive toxicities   | 32 |
| <b>5. Technological innovations and quality assurance in radiotherapy of central nervous system tumors</b> | 35 |
| 5.1 Applications of artificial intelligence (AI) in radiotherapy   | 35 |
| 5.2 Quality assurance in radiotherapy  | 36 |
| <b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>   | 39 |
| <b>6. Study 1 – Tomotherapy for cranio-spinal irradiation</b>  | 41 |
| 6.1 Introduction   | 41 |
| 6.2 Material and methods   | 42 |
| 6.2.1 Search strategy and inclusion criteria   | 42 |
| 6.2.2 Data collection and analysis   | 43 |
| 6.3 Results  | 44 |
| 6.3.1 Technical aspects  | 44 |
| 6.3.2 Helical tomotherapy compared to other techniques   | 46 |
| 6.4 Discussions  | 51 |
| <b>7. Study 2. Dynamics and predictors for hematological toxicities in craniospinal irradiation</b>        | 53 |
| 7.1 Introduction   | 53 |
| 7.2 Material and methods   | 54 |
| 7.3 Results  | 55 |
| 7.3.1 Patients, technique  | 55 |
| 7.3.2 Toxicities   | 56 |
| 7.3.3 Predictors of toxicity   | 57 |
| 7.4 Discussions  | 59 |
| <b>8. Study 3- Assessment of quality assurance measures in paediatric radiotherapy</b>                     | 61 |
| 8.1 Introduction   | 61 |
| 8.2 Material and methods   | 62 |
| 8.3 Results  | 63 |
| 8.3.1 Resources and infrastructure   | 63 |
| 8.3.2 Peer review  | 64 |
| 8.4 Discussions  | 66 |
| <b>9. Study 4 – Prognostic factors in malignant brain tumors in adults</b>                                 | 69 |
| 9.1 Introduction   | 69 |
| 9.2 Material and methods   | 70 |
| 9.3 Results  | 70 |
| 9.4 Discussions  | 74 |
| <b>10. Study 5. Imaging biomarkers of brain radiosensitivity</b>   | 75 |
| 10.1 Introduction  | 75 |
| 10.2 Material and methods  | 76 |
| 10.3 Results   | 76 |
| 10.3.1 Patients  | 76 |
| 10.3.2 Dynamics of imaging biomarkers  | 78 |
| 10.3.3 Predictive factors  | 79 |
| 10.4 Discussions   | 80 |

|   |    |
|---|----|
| <b>11. Study 6. Automatic contouring based on magnetic resonance using deep learning algorithms: accuracy and dosimetric impact</b> | 83 |
| 11.1 Introduction   | 83 |
| 11.2 Material and methods   | 84 |
| 11.2.1 Patients, contouring and geometric accuracy  | 84 |
| 11.2.2 Treatment planning and comparison  | 85 |
| 11.2.3 Statistical analysis   | 86 |
| 11.3 Results  | 86 |
| 11.3.1 Feasibility and workflow   | 86 |
| 11.3.2 Geometric analysis   | 87 |
| 11.3.3 DVH comparison and gamma analysis  | 90 |
| 11.4 Discussions  | 91 |
| <b>12. General Conclusions</b>  | 95 |
| <b>13. Originality and novelty of the thesis</b>  | 97 |
| <b>REFERENCES</b>   | 99 |

## INTRODUCTION

Primary tumors of the central nervous system (CNS) are rare and diverse and require a multidisciplinary and complex approach. Most of the brain tumors seen in adults are metastases, with primary tumors occurring exceptionally. These are, on the other hand, the most common solid tumors, and the second most common type of cancer diagnosed in children, after hematological malignancies. Still, childhood cancers are by definition considered rare diseases.

In both adults and children, malignant CNS tumors are characterized by increased morbidity and mortality, with limited therapeutic options, and survivors are often affected by toxicities that can have a considerable impact on their quality of life. The modest therapeutic results in certain tumor types are due to both the intrinsic tumor aggressiveness and anatomical and physiological peculiarities of the nervous tissue and brain, as well as to the deficient research in the field, worldwide. There are a number of challenges in brain tumor research and the development of new therapies, such as fewer patients eligible to be included in clinical trials, but also less interest on the industry side in investing in such rare diseases. For example, there are currently two to three times more clinical trials available for other cancers, such as breast or lung, than those for CNS tumors. The most pragmatic studies in the field are international, multicentric, thus partially compensating for the difficulties of recruiting a sufficient number of patients diagnosed with this rare pathology. At a European level, there are multiple academic consortia that pool their resources and expertise to study these tumors, such as working groups affiliated to European organizations, including the European Society of Paediatric Oncology - SIOPE, the European Organization for Research and Treatment of Cancer- EORTC, which develops programs and projects including rare diseases such as pediatric cancers and central nervous system tumors in adults, otherwise under-represented in other research sectors. The treatment of these diseases is complex and multidisciplinary par excellence, having as main therapeutic pillars neurosurgery, radiotherapy and systemic oncological treatments. The treatment of these pathologies should ideally be done in specialized centers, by specialists with expertise in the field of these rare diseases, (*especially in terms of the affected population - children, adolescents and young adults*) - specialists who are currently constantly surrounded and assisted by technology.

Technological advances in radiotherapy have brought remarkable benefits, felt by each patient, by optimizing treatments, improving results and reducing side effects, having a direct impact on the quality of life during and after treatment. New irradiation techniques, such as intensity-modulated imaging (IMRT/VMAT, helical tomotherapy), hadron-therapy, together with image guidance and the inclusion of advanced imaging techniques in radiotherapy (e.g. MR-LINAC), motion management and real-time adaptive radiotherapy, along with the constantly

evolving equipment, allows precise and targeted treatments, maximizing the effectiveness of therapeutic radiation and minimizing the risk of toxicities. Also, the integration of artificial intelligence in radiotherapy is at the forefront, with applications at every step of the workflow, with the potential to facilitate daily activities, reduce the workload of the clinician (doctor, physicist, technician, dosimetrist), improve the quality of treatments and, at the level of health services, and on the long-term could increase cost efficiency. In order to maintain standards of care for patients with brain tumors at high levels and provide them with proper and effective treatments, all procedures (from all specialties and disciplines involved in the management of these diseases) must undergo rigorous quality assurance processes. In addition, this highly technological specialty, with complex treatments both clinically and technically, and the well-known clinician-dependent heterogeneity regarding the implementation of therapeutic guidelines, quality assurance measures are mandatory and essential for each step of the preparation and delivery of the treatment plan, especially in the context of the rare and complex cases of brain tumors.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **1. Study 1 – Tomotherapy for craniospinal irradiation**

#### **1.1 Introduction**

Helical Tomotherapy (HT) is a method of delivering rotational IMRT offering various advantages, notably for complex and large targets such as the cranio-spinal axis. This systematic literature review reports on main clinical outcomes and toxicities in patients with various cancer types that received craniospinal axis irradiation (CSI) using HT and offers a comprehensive comparison between HT and other radiotherapy techniques. The aim of this study was to provide an overview of this topic to facilitate decision-making in clinical practice, especially in departments that have several techniques available.

#### **1.2 Material and methods**

We conducted an extensive literature search across multiple databases, including PubMed, PubMed Central, Embase and Cochrane (last search- November 27, 2021). The terms used were "tomotherapy" AND "craniospinal" and we included all articles that contained data related to craniospinal irradiation planned or delivered using helical tomotherapy, including case reports, clinical case series, dosimetric "in silico" studies or reports of technical feasibility. We excluded other reviews or meta-analyses, conference abstracts, letters and editorials, as well as book chapters, guides or articles in languages other than English.

#### **1.3 Results**

Fifty-six papers met the inclusion criteria. The patient population was adult in 9 studies, pediatric in 26 studies, and mixed in 14 studies. Patients treated with helical tomotherapy had similar clinical outcomes and disease-specific toxicities as patients treated using other techniques. Compared to any other technique, HT offered better target coverage, homogeneity and conformity in 23, 34 and 22 reports. Tomotherapy showed better organ-at-risk sparing for the thyroid, parotids, cochlea, eyes, heart and esophagus. Beam-OnTime (BOT) was reported to be longer for Tomotherapy in most studies (Median BOT: HT = 11 min, VMAT = 5.49 min, 3DCRT = 1.46 min).

#### **1.4 Conclusions**

Helical Tomotherapy offers good cranio-spinal axis coverage with improved homogeneity and conformity compared to other techniques, but with a considerably longer treatment time. Clinical outcome and toxicities suggest using Tomotherapy for CSI is efficient and safe.

## **2. Study 2. Dynamics and predictive factors for hematological toxicities in craniospinal irradiation**

### **2.1 Introduction**

Craniospinal irradiation (CSI) is a complex radiotherapy (RT) technique required for treating specific brain tumors and some hematologic malignancies. With large volumes of hematogenous bone marrow (BM) being irradiated, CSI could cause acute hematologic toxicity, leading to treatment interruptions or severe complications. We report on the dynamics and dose/volume predictors of hematologic toxicity during CSI.

### **2.2 Material and methods**

Pediatric patients ( $\leq 18$  years) undergoing CSI in a tertiary cancer center were included. Medical records were retrospectively reviewed for clinical data and blood parameters were collected at baseline and weekly, until four weeks after the end of RT. The BM substructures were contoured, and dose-volume parameters were extracted. We used Wilcoxon rank-sum test to compare quantitative data, Chi square test for qualitative data and ROC curves for dose/volume thresholds.

### **2.3 Results**

Fifty-one patients were included. Severe toxicities (Grade 3-4) were recorded as follows: 2% anemia, 8% thrombocytopenia, 25% leukopenia, 24% neutropenia. Ninety-eight percent of patients had lymphopenia (grade 1-4) at some point. Twenty-nine percent required granulocyte-colony stimulating factor, 50% had an infection and 8% required a blood transfusion. Dmean  $> 3.6$  Gy and V15Gy  $> 10.6\%$  for Pelvic Bones were associated with a higher risk of developing any  $\geq G3$  toxicities. Dmean  $> 30-35$  Gy to the Thoracic and Lumbar spine was predictive for G3-4 anemia and thrombocytopenia, and Cervical Spine Dmean  $> 30$  Gy was associated with  $\geq G3$  neutropenia.

### **2.4 Conclusions**

CSI was well tolerated, without life-threatening complications in our cohort, but hematologic toxicity was frequent, with severity increasing with higher mean doses delivered to the hematogenous BM and larger volumes of BM receiving 30-35 Gy.

## **3. Study 3 - Evaluation of quality assurance measures in pediatric radiotherapy**

### **3.1 Introduction**

The set of procedures by which an optimal level of quality of radiotherapy treatments is maintained is called radiotherapy quality assurance (RTQA). Given that malignant tumors in children, as well as brain tumors in adults are rare diseases that require specialized expertise, RTQA procedures are essential, both in the usual clinical context and in the context of clinical trials. The QUARTET platform, a collaborative project between SIOP Europe and EORTC, is a resource of expertise in pediatric radiotherapy across Europe, which facilitates the evaluation and approval of centers where pediatric radiotherapy is performed within clinical trials and enables prospective case reviews performed by experts. This study describes QUARTET's experience with center approvals and reviews, with focus on the management of vertebral structures in pre-pubertal patients, a controversial topic that requires further investigation.

### **3.2 Material and methods**

Information on infrastructure and personnel is collected through online questionnaires sent to centers delivering pediatric radiotherapy. We extracted the data contained in the questionnaires for QUARTET-affiliated pediatric radiotherapy clinical trials and carried out a descriptive analysis of the profile of the participating institutions. We also conducted an evaluation of individual case reviews, and assessed the protocol compliance regarding the vertebrae for all prepubescent patients with target volumes in the vicinity of the vertebrae.

### **3.3 Results**

Sixty-six centers in 20 countries were approved to participate in QUARTET-affiliated studies during the inclusion period. Fifty-nine are photon centers and 7 proton centers. Most (61) are reference centers for pediatric radiotherapy with dedicated staff. In total, 263 cases from 56 institutions in 15 countries were reviewed. The techniques used were IMRT/VMAT (50.2%), 3DCRT (28.1%) and proton radiation therapy (20.5%). In the first assessment, 62.4% of cases were meeting the protocol requirements, with only acceptable variations. Plans that remained unacceptable were due to target volume contouring and/or dose coverage. Justified deviations (n=22) were most often due to dose compromises in areas where there were conflicts between organ sparing at risk and target volumes.

Regarding the analysis of vertebrae management, 101 prepubertal children with vertebrae near the target volume were included. Of the 96 cases evaluated by experts, there was a rejection rate of 23% (n=22) due to unacceptable deviations in vertebral contour (n=6) or dosimetry (n=16). A second independent review identified overall compliance in vertebral contouring of 10% for VBs\_Adj and 9% for VBs\_NAdj\_S/I. Dose homogeneity was within limits in 40% of cases for VBs\_Adj, with acceptable gradients in 50% of photon cases but only 15% of proton cases. Visual evaluation "slice by slice" identified that for most adjacent vertebrae, gradients were in the lateral direction (57%), and supero-inferior for nonadjacent vertebrae (61.0% VB\_NAdj\_S/ 57.0% VB\_NAdj\_I).

### **3.4 Conclusions**

There is variability in infrastructure and specialized staff in radiotherapy centers that treat children. Protocol compliance and quality of the treatments also varies, with multiple deviations in contouring and dosimetry identified, despite available guidelines. Our observations on the quality of radiotherapy mirror previous reports on protocol compliance and the importance of peer review for both children and adults and underline the importance of these procedures to ensure uniform and correct treatment for all patients.

## **4. Study 4 – Prognostic factors in malignant brain tumors in adults**

### **4.1 Introduction**

Tumors of the central nervous system are a heterogeneous group of rare tumors, classified according to histological type and degree of malignancy in several entities, with different prognosis and treatment. Patients with aggressive gr. III and IV have poor survival, in the case of Glioblastoma being on average 15 months. The aim of this study is to identify clinical and biological prognostic factors in patients with primary malignant brain tumors, especially in the glioblastoma population, to facilitate stratification and selection of patients for a more precise, personalized treatment.

### **4.2 Material and Methods**

In this retrospective study, we included all adult patients (>18 years) treated for primary brain tumors in a tertiary oncology center between 2015-2022. Of these, a cohort of patients diagnosed with glioblastoma were selected for a detailed analysis. Clinical data was collected from the patient's records, and radiotherapy data was collected from treatment planning systems. For correlations, Spearman coefficients were calculated, and for identifying prognostic factors we used Cox regressions, uni- and multi-variate analyzes using IBM SPSS Statistics v.26. The Mann-Whitney U test was used for non-parametric data and the T-test for normally distributed data.

### **4.3 Results**

In total, 400 adult patients were treated for malignant brain tumors during the selected 7-year period. Most of them were diagnosed with gliomas (87%), of which astrocytomas were the most common (316 patients). The median age at diagnosis was 58 years (18.6-83), with a slight predominance of males (52%). Most (16.5%) had a Karnofsky index (IK) of 80-90%, and IDH1 mutation was present in 33% of those tested. The MGMT gene promoter was hypermethylated in 17 patients, mutation of the EGFR gene was present in 2 patients.

Of the total number of patients diagnosed with gliomas, 66% were diagnosed with glioblastoma (grade IV), of which 192 patients had sufficient clinical and survival data for analysis. Median survival was 13.6 months, and progression-free survival was 5.8 months after diagnosis.

Multidisciplinary treatment of these patients included surgical resection—65% of which were total. The main positive prognostic factors identified were the high Karnofsky index, younger age, gross total resection and standard fractionation with higher total radiation doses. Seventeen patients were re-irradiated upon relapse, with significantly better survival. Twenty-six patients were diagnosed with a second cancer and had a slightly better survival than those with a single glioblastoma diagnosis, although not statistically significant.

#### **4.4 Discussions**

Patients included in the study presented with a wide variety of brain tumors, with therapeutic outcomes and prognostic factors similar to those reported in the literature, but also potential new factors identified, which require further investigation and validation in larger groups of patients.

### **5. Study 5. Imaging biomarkers of brain radiosensitivity**

#### **5.1 Introduction**

Radiation therapy is an integral part of the multimodal treatment of brain tumors and is essential in achieving local control. However, it carries the risks of adverse effects, late ones being potentially detrimental, especially in the case of long-term survivors. One of these effects is neuro-cognitive decline, with impaired memory, emotional functions, and learning disability, all which could influence quality of life. There are many structures involved in cognition, such as the hippocampus, amygdala, thalamus, basal nuclei, and parts of the cortex.

However, it is not yet fully understood to what extent these structures are sensitive to irradiation, what morphological changes characterize them, which are the visible signs on standard or advanced MRI imaging, and what are the dose constraints above which these effects appear. In this study we tracked the dynamics of structural changes of brain structures following radiotherapy, based on MRI imaging. We also looked for predictive factors for the occurrence of these changes. Identifying these imaging biomarkers can help develop sparing strategies and facilitate early intervention to mitigate late adverse effects, thereby reducing chronic morbidity and improving quality of life.

#### **5.2 Material and Methods**

We included patients treated for gliomas in a tertiary cancer center between 2018-2022. We selected patients who had sufficient clinical and imaging data for analysis. T1-MRI sequences acquired at 3, 6, 9 months, 1 and 2 years after treatment were imported into the radiotherapy planning system. We manually contoured a set of 18 subcortical structures for each of the MRI scans, rigidly fused with the simulation CT (based on which the treatment plan was calculated and delivered). Dosimetric data were extracted from dose-volume histograms of the delivered plan, and for each structure the initial volume (baseline) and volumes in dynamics were noted, at 3 months, 6 months, 9 months, 1 year and 2 years. Correlations were tested by calculating the Spearman coefficient ( $\rho$ ) and comparisons between different groups were made using the paired Wilcoxon test, with statistical significance for  $p < 0.05$ .

#### **5.3 Results**

In total, 40 patients met the inclusion criteria. Twenty tumors were on the left side, 18 on the right side, 1 infratentorial and 1 on the midline. The mean age at diagnosis was 47 years. All underwent pre-radiotherapy surgical resection. Radiotherapy regimens were normo-fractionated (1.8-2Gy/fr) in 67.5% of cases, and the rest were hypofractionated ( $>2.67$ Gy/fr). During the 2 years of follow-up, most structures showed fluctuations in volume. Some of them registered a slight increase in volume, followed by a gradual decrease. Statistically significant differences, however, were only recorded for a few organs at risk at certain times. Overall, the magnitude of volumetric changes was not significantly associated with any median EQD2, dose per fraction, patient age, or radiotherapy duration. A correlation was observed between the dynamics of Hippocampal and Putamen volumes with Dmean, with loss of 0.55% of Hippocampal volume with each additional Gy added Dmean ( $\rho = -0.293$ ,  $p = 0.054$ ) and 0.45% decrease in Putamen volume for every additional 1 Gy at Dmean ( $\rho = -0.373$ ,  $p = 0.018$ ).

#### **5.4 Conclusions**



In our cohort of patients, we identified a particular pattern of post-irradiation evolution of the organs of interest, with a slight increase in volume as an acute effect, followed by progressive, dose-dependent atrophy. Our results lay the foundation for working hypotheses to be explored and validated in subsequent studies, with the prospective inclusion of neurocognitive testing in dynamics, in parallel with MRI imaging.

## **6. Study 6. Automatic contouring based on magnetic resonance using deep learning algorithms: accuracy and dosimetric impact**

### **6.1 Introduction**

Radiotherapy-induced toxicity can be detrimental to patients being treated for brain tumors, and sparing healthy tissue relies on proper organs-at-risk (OAR) delineation. While manual contouring is time-consuming and subject to inter- and intra-observer variability, automated segmentation could optimize workflows and harmonize practice. In this study, we evaluated the accuracy and dosimetric impact of a deep-learning, MRI-based algorithm for automatic segmentation of OARs in the brain.

### **6.2 Material and methods**

Thirty adult patients with primary brain tumors were retrospectively selected and manually recontoured. We obtained two additional sets of structures: AI (generated by the artificial intelligence-based software) and Aledit (manually corrected automatic contours). For 15 selected cases, identical radiotherapy plans were optimized for each set of structures, using the VMAT technique. We calculated the conformality coefficient (Dice score, DSC) and mean distance between surfaces (MSD) for the geometric comparison, and we used gamma analysis and DVH comparison for the dosimetric evaluation. The Wilcoxon test was used for paired data, the Spearman coefficient ( $\rho$ ) for correlations, and the Bland-Altman diagrams for the level of agreement between observers.

### **6.3 Results**

Automatic contouring was significantly faster than manual (1.13/20min,  $p < 0.01$ ). The median DSC and MSD were 0.73/0.96 mm for AI and 0.82/0.57 mm for Aledit. DSC was significantly correlated with structure size ( $\rho = 0.76$ ,  $p < 0.001$ ), with a higher DSC for large structures. The median gamma coefficient was 74.2% (71–80.7) for Plan\_AI and 82.2% (75.05–86.2) for Plan\_Aledit, with no correlation with DSC or MSD. Dmean\_AI was slightly higher than Dmean\_Ref (+0.59Gy,  $p < 0.01$ ). The dose difference was moderately correlated with DSC. The Bland-Altman graph showed a minimal discrepancy (0.1/0) between AI and the Dmean/Dmax reference.

### **6.4 Discussions**

The AI-model showed good accuracy for large structures, but developments are required for smaller OARs. Auto-segmentation was significantly faster, and the generated plans were clinically acceptable, with minor dosimetric differences caused by geometric variations.

## **7. General conclusions, originality and innovative contributions of the thesis**

In the research process carried out within this project, we tackled some of the important issues for the management of patients with primary tumors of the central nervous system. We assessed the feasibility and impact of new technologies and techniques in radiotherapy, to better understand the advantages they present in practice; we researched prognostic factors and biomarkers influencing therapeutic outcomes and occurrence of toxicities to better stratify and select patients and deliver personalized treatments; and assessed the role of quality assurance measures in radiotherapy and their potential to reduce the risk of errors and optimize therapies. Despite the limitations, such as the retrospective and mono-institutional design or the small

number of patients included in some of our studies, the results presented provide valuable information, meant to guide the specialists involved in the treatment of these patients. More, our work paves the way towards other potential research studies which might answer questions left unsolved. New research directions are outlined, such as identifying the link between radiotherapy, brain substructures and neurocognitive deficits, including functional testing and radiomics, implementation of artificial intelligence at multiple levels in radiotherapy, in addition to automatic contouring, and the potential for developing comprehensive quality assurance programs for specific patient groups, such as pediatric and brain tumor patients.

## **KEYWORDS**

Malignant tumors of the central nervous system; Brain tumors; Radiotherapy; Pediatric radiation therapy; Craniospinal irradiation; Quality assurance in radiotherapy; Artificial intelligence; Toxicities; Magnetic resonance imaging; Prognostic factors; Cancer.