



**Narodowy
Instytut
Onkologii**

im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

Autoreferat

dr n. med. Mateusz Spalek

*[...] sed quo magis veritas propagetur et lux eius, qua salus humani generis
continetur, clarius effulgeat.*

Warszawa 2022

1. Imię i nazwisko: Mateusz Jacek Spałek

Streszczenie przebiegu kariery:

Jestem absolwentem Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (SUM), który ukończyłem w 2012 roku uzyskując tytuł zawodowy lekarza. Już w trakcie studiów podejmowałem liczne aktywności naukowe, biorąc czynny udział w konferencjach o randze ogólnopolskiej i międzynarodowej. Za przedstawione prace naukowe otrzymałem cztery nagrody oraz cztery wyróżnienia, w tym I miejsce na międzynarodowej konferencji *International Health Science Conference*, która odbyła się w Kownie w 2011 roku. Pełniłem funkcję członka Komisji Rewizyjnej Studenckiego Towarzystwa Naukowego SUM, Elektora SUM oraz Przewodniczącego Studenckiego Koła Naukowego Patomorfologii. Aktywnie działałem w ramach Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland pełniąc funkcje na szczeblu regionalnym oraz krajowym, aż do funkcji Sekretarza Generalnego IFMSA-Poland.

W sierpniu/wrzeźniu 2011 roku odbyłem staż w *The Royal Marsden NHS Foundation Trust* w Londynie na oddziale *Clinical Oncology - Radiotherapy GI Unit*, a w lipcu 2012 roku miesięczne praktyki w szpitalu *American University of Beirut Medical Center* w Bejrucie. W roku 2012/2013 odbyłem staż podyplomowy w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie. Jednocześnie ukończyłem studia podyplomowe *Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych* na Akademii Leona Koźmińskiego w Warszawie. W 2013 roku zostałem zatrudniony w Zakładzie Teleradioterapii Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie na stanowisku młodszego asystenta-rezydenta, gdzie w latach 2013-2018 realizowałem program szkolenia specjalizacyjnego w dziedzinie radioterapii onkologicznej. Ponadto, w roku 2015 zostałem wybrany na członka Komitetu Młodych Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (*The Young ESTRO Committee*) jako jedyny reprezentant Europy Środkowo-Wschodniej.

Po zakończeniu szkolenia specjalizacyjnego zostałem zatrudniony na stanowisku starszego asystenta w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (KNTMKiC NIO-PIB). W 2019 roku uzyskałem tytuł specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej, po czym objąłem stanowisko asystenta naukowego. W 2020 roku Rada

Naukowa NIO-PIB nadała mi stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, przyznając jednocześnie wyróżnienie za cykl publikacji pod tytułem *Wpływ przedoperacyjnej radioterapii na obszar miednicy na tolerancję późniejszej chemioterapii u chorych na raka odbytnicy* (promotor: dr hab. n. med. Lucjan Wyrwicz). Moja praca doktorska została dwukrotnie nagrodzona, pierwszy raz w 2020 roku podczas XXIII Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (nagroda za najlepszy doktorat) oraz drugi raz w 2021 roku przez Komisję Konkursową NIO-PIB (II miejsce w konkursie na najlepszą pracę doktorską obronioną i wyróżnioną przed Radą Naukową NIO-PIB).

W 2020 roku zostałem awansowany na stanowisko adiunkta w KNTMKiC NIO-PIB. W tym samym roku ukończyłem studia podyplomowe *Biostatystyka - podstawy statystyki w badaniach medycznych* na Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 2021 roku rozpocząłem studia podyplomowe *Master of Business Administration - Zarządzanie w Ochronie Zdrowia* na Collegium Humanum w Warszawie.

Od 2015 roku intensywnie działam w strukturach Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (*European Society for Radiotherapy and Oncology*, ESTRO) z siedzibą w Brukseli, gdzie pełniłem lub wciąż pełnię stanowiska w komitetach stałych, uczestniczę w spotkaniach odbywających się w Belgii lub innych europejskich miastach, a także biorę udział w wielu aktywnościach towarzystwa, w tym organizacji corocznych konferencji ESTRO.

Do moich najistotniejszych osiągnięć naukowych zaliczam zaprojektowanie i przeprowadzenie dwóch niekomercyjnych badań klinicznych nowych schematów leczenia przedoperacyjnego chorych na miejscowo zaawansowane mięsaki tkanek miękkich realizowanych w NIO-PIB, których wyniki zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach o dużym współczynniku oddziaływania (*impact factor*, IF). W momencie pisania niniejszego autoreferatu mój sumaryczny IF wynosi 178,211.

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne:

06/2012	Tytuł zawodowy lekarza
06/2013	Absolwent studiów podyplomowych <i>Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych</i>
04/2019	Tytuł specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej
04/2020	Stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu nadany przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie Tytuł rozprawy: <i>Wpływ przedoperacyjnej radioterapii na obszar miednicy na tolerancję późniejszej chemioterapii u chorych na raka odbytnicy</i> Promotor: dr hab. n. med. Lucjan Wyrwicz
06/2020	Absolwent studiów podyplomowych <i>Biostatystyka – podstawy statystyki w badaniach medycznych</i>

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych:

10/2012 - 11/2013	Lekarz stażysta	Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
12/2013 - 12/2018	Młodszy asystent - rezydent	Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
04/2015 - nadal	Członek Stałego Komitetu Młodych (<i>The Young ESTRO Committee</i>)	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii z siedzibą w Brukseli

12/2018 - 12/2019	Starszy asystent	Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
12/2019 - 08/2020	Asystent naukowy	Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, później Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
09/2020 - nadal	Adiunkt	Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

4. Opis najważniejszych osiągnięć naukowych lub artystycznych, o których mowa w art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Osiągnięcie naukowe, które przedkładam ubiegając się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne składa się z **ośmiu artykułów** opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych w latach 2020 – 2021 stanowiące cykl powiązanych tematycznie publikacji naukowych dotyczących **charakterystyki i optymalizacji wykorzystania radioterapii w leczeniu chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich i kości (MTMiK)**. W skład cyklu wchodzi dwie prace przeglądowe oraz sześć prac oryginalnych (trzy analizy kohortowe

jednoośrodkowe, jedna analiza wieloośrodkowa oraz dwa prospektywne niekomercyjne badania kliniczne).

Sumaryczna wartość współczynnika wpływu (*impact factor*, IF) cyklu wynosi **48,871** uwzględniając jedną pracę przyjętą do druku w *Therapeutic Advances in Medical Oncology*.

Indywidualny wkład w powstanie każdej z prac oceniałem wykorzystując **taksonomię CRediT** (konceptualizacja, sterowanie przepływem danych, analiza formalna, pozyskiwanie funduszy, przeprowadzenie analiz i eksperymentów, metodologia, zarządzanie projektem, zasoby, oprogramowanie, nadzór, walidacja, wizualizacja, przygotowanie manuskryptu, edycja i rewizja manuskryptu; <https://casrai.org/credit/>) oraz punktację zawartą w **oświadczeniach współautorów** każdej z prac wchodzących w skład cyklu (załącznik nr 7).

W celu oceny proporcji mojego wkładu do średniej wpływu pozostałych współautorów dla poszczególnych prac przedstawiłem także **współczynnik wkładu autora**. Współczynnik wkładu autora (*Author Contribution Index*, ACI) obliczyłem na podstawie wzoru zaproponowanego w publikacji Boyer S, Ikeda T, Lefort MC, Malumbres-Olarte J, Schmidt JM. *Percentage-based Author Contribution Index: a universal measure of author contribution to scientific articles*. Res Integr Peer Rev. 2017 Nov 3;2:18. doi: 10.1186/s41073-017-0042-y.

IF podałem wykorzystując corocznie aktualizowane dane przez *Clarivate Analytics Journal Citation Reports*. Punkty MEiN (Ministerstwa Nauki i Edukacji) podałem zgodnie z obowiązującym wykazem na rok 2021.

Charakterystyka i optymalizacja wykorzystania radioterapii w leczeniu chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich i kości:

- I. Spalek MJ**, Kozak K, Czarnecka AM, Bartnik E, Borkowska A, Rutkowski P. *Neoadjuvant Treatment Options in Soft Tissue Sarcomas*. Cancers (Basel). 2020 Jul 26;12(8):2061. doi: 10.3390/cancers12082061.

Charakter pracy: przeglądowa

Autor korespondencyjny: Mateusz Spalek

IF (2020): 6,639

MEiN (2021): 140

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (idea napisania pracy, wybór tematyki, zawężenie tematyki, określenie celu pracy), metodologia (opracowanie strategii

wyszukiwania i pozyskiwania informacji), przeprowadzenie analiz (interpretacja i uporządkowanie danych), zasoby (przegląd literatury i pozyskanie danych), przygotowanie manuskryptu (pierwsza wersja), wizualizacja (przygotowanie większości tabel i rycin), zarządzanie projektem (koordynacja pracy zespołu).

Udział procentowy: 55%

ACI: 6,13

- II. Spalek MJ, Rutkowski P. *Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak: Hypofractionated Radiotherapy in Soft Tissue Sarcomas as a Valuable Option in the Environment of Limited Medical Resources and Demands for Increased Protection of Patients*. Front Oncol. 2020 Jun 5;10:993. doi: 10.3389/fonc.2020.00993.**

Charakter pracy: przeglądowa

Autor korespondencyjny: Mateusz Jacek Spalek

IF (2020): 6,244

MEiN (2021): 100

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (idea napisania pracy, wybór tematyki, określenie celu pracy), metodologia (strategia poszukiwania danych), przygotowanie manuskryptu oraz wykonanie edycji i rewizji manuskryptu po otrzymaniu recenzji, wizualizacja (przygotowanie tabel), zarządzanie projektem (nadzór nad pracami).

Udział procentowy: 85%

ACI: 5,63

- III. Sobiborowicz A*, Spalek MJ* (*wkład równorzędny), Czarnecka AM, Rutkowski P. *Definitive Radiotherapy in the Management of Non-Resectable or Residual Retroperitoneal Sarcomas: Institutional Cohort Analysis and Systematic Review*. Cancer Control. 2021 Jan-Dec;28:1073274820983028. doi: 10.1177/1073274820983028.**

Charakter pracy: oryginalna

Autor korespondencyjny: Mateusz Jacek Spalek

IF (2020): 3,302

MEiN (2021): 100

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (idea napisania pracy, wybór tematu i zakresu, określenie celu pracy), sterowanie przepływem danych (zarządzanie danymi), analiza formalna (interpretacja uzyskanych danych), przeprowadzenie analiz

(obliczenia statystyczne), metodologia (wybór metod badawczych), zarządzanie projektem (koordynacja prac zespołu), zasoby (pozyskanie danych z elektronicznej dokumentacji medycznej oraz systemu planowania radioterapii), wizualizacja (przygotowanie części rycin, tabel i suplementów), przygotowanie manuskryptu, edycja i rewizja manuskryptu.

Udział procentowy: 41% (równorzędny z pierwszą autorką)

ACI: 2,06

- IV. Spalek MJ**, Poleszczuk J, Czarnecka AM, Dudzisz-Śledź M, Napieralska A, Matysiakiewicz J, Chojnacka M, Raciborska A, Sztuder A, Maciejczyk A, Szulc A, Skóra T, Cybulska-Stopa B, Winiecki T, Kaźmierska J, Tomasik B, Fijuth J, Rutkowski P. *Radiotherapy in the Management of Pediatric and Adult Osteosarcomas: A Multi-Institutional Cohort Analysis*. Cells. 2021 Feb 10;10(2):366. doi: 10.3390/cells10020366.

Charakter pracy: oryginalna

Autor korespondencyjny: Mateusz Jacek Spalek

IF (2020): 6,6

MEiN (2021): 140

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (opracowanie koncepcji pracy oraz założeń i jej celu), sterowanie przepływem danych (koordynacja pozyskiwania danych ze swojego oraz z innych ośrodków, przygotowanie danych do analizy statystycznej), analiza formalna (interpretacja danych), przeprowadzenie analiz i eksperymentów (opracowanie części statystyki opisowej), metodologia (opracowanie metodologii poza częścią statystyczną), zarządzanie projektem (zaproszenie innych ośrodków, koordynacja działań, korespondencja, wysyłanie uwag i próśb o korekty po walidacji), zasoby (ekstrakcja danych z własnego ośrodka), wizualizacja (przygotowanie tabel i suplementów), przygotowanie manuskryptu, edycja i rewizja manuskryptu. Co więcej, leczyłem część chorych wchodzących w skład kohorty.

Udział procentowy: 40%

ACI: 11,16

- V. Spalek MJ**, Czarnecka AM, Rutkowski P. *The Management of Radiation-Induced Sarcomas: A Cohort Analysis from a Sarcoma Tertiary Center*. J Clin Med. 2021 Feb 10;10(4):694. doi: 10.3390/jcm10040694.

Charakter pracy: oryginalna

Autor korespondencyjny: Mateusz Jacek Spalek

IF (2020): 4,241

MEiN (2021): 140

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (opracowanie idei i celów pracy), analiza formalna (interpretacja uzyskanych danych), przeprowadzenie analiz i eksperymentów (wykonałem obliczenia statystyczne), metodologia (opracowanie metodologii, w tym zaplanowanie analiz statystycznych), zarządzanie projektem (koordynacja pracy zespołu), zasoby (pozyskanie danych z elektronicznej dokumentacji medycznej), wizualizacja (przygotowanie tabel, rycin i suplementów), przygotowanie manuskryptu, edycja i rewizja manuskryptu.

Udział procentowy: 82%

ACI: 9,28

- VI. Spalek MJ**, Kosela-Paterczyk H, Borkowska A, Wągradzki M, Szumera-Ciećkiewicz A, Czarnecka AM, Castaneda-Wysocka P, Kalinowska I, Poleszczuk J, Dąbrowska-Szewczyk E, Cieszanowski A, Rutkowski P. *Combined Preoperative Hypofractionated Radiotherapy With Doxorubicin-Ifosfamide Chemotherapy in Marginally Resectable Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase 2 Clinical Trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021 Jul 15;110(4):1053-1063. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.019.

Charakter pracy: oryginalna

Autor korespondencyjny: Mateusz Jacek Spalek

IF (2020): 7,038

MEiN (2021): 140

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (określenie potrzeby optymalizacji leczenia chorych na granicznie resekcyjne mięsaki tkanek miękkich, wstępne założenia, opracowanie koncepcji badania klinicznego, sformułowanie hipotezy badawczej), sterowanie przepływem danych (gromadzenie i przetwarzanie danych, nadzór nad bezpieczeństwem danych, koordynacja międzyinstytucyjnego przepływu danych), analiza formalna (interpretacja uzyskanych wyników), pozyskiwanie funduszy (fundusze na prezentację wyników na międzynarodowych konferencjach), przeprowadzenie analiz i eksperymentów (pełnienie funkcji głównego badacza, statystyka opisowa), metodologia (określenie punktów oceny końcowej, udział w opracowaniu metod statystycznych), zarządzanie projektem (uzyskanie zgody komisji bioetycznej, zarejestrowanie badania w międzynarodowych rejestrach, koordynacja

pracy zespołu badawczego), zasoby (leczenie większości chorych), wizualizacja (przygotowanie tabel i suplementów), przygotowanie manuskryptu, edycja i rewizja manuskryptu.

Udział procentowy: 36%

ACI: 6,82

- VII. Spalek MJ**, Borkowska AM, Telejko M, Wągradzki M, Niebyłowska D, Uzar A, Białobrzaska M, Rutkowski P. *The Feasibility Study of Hypofractionated Radiotherapy with Regional Hyperthermia in Soft Tissue Sarcomas*. Cancers (Basel). 2021 Mar 16;13(6):1332. doi: 10.3390/cancers13061332.

Charakter pracy: oryginalna

Autor korespondencyjny: Mateusz Jacek Spalek

IF (2020): 6,639

MEiN (2021): 140

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (określenie problemu, projekt badania klinicznego, sformułowanie hipotezy badawczej), sterowanie przepływem danych (gromadzenie i przetwarzanie danych, nadzór nad bezpieczeństwem danych, koordynacja międzyjednostkowego przepływu danych), analiza formalna (interpretacja uzyskanych danych), przeprowadzenie analiz i eksperymentów (pełnienie funkcji głównego badacza, przeprowadzenie analiz statystycznych), metodologia (określenie punktów oceny końcowej, opracowanie metod analizy statystycznej), zarządzanie projektem (uzyskanie zgody komisji bioetycznej, zarejestrowanie badania w międzynarodowych rejestrach, koordynacja pracy zespołu badawczego), zasoby (leczenie chorych), wizualizacja (przygotowanie abstraktu graficznego, ryciny, tabel i suplementów), przygotowanie manuskryptu, edycja i rewizja manuskryptu.

Udział procentowy: 60%

ACI: 10,5

- VIII. Spalek MJ**, Teterycz P, Borkowska A, Poleszczuk J, Rutkowski P. *Stereotactic Radiotherapy for Soft Tissue And Bone Sarcomas: Real-World Evidence*. Therapeutic Advances in Medical Oncology. doi: 10.1177/17588359211070646 (praca przyjęta do druku, w trakcie publikacji)

Charakter pracy: oryginalna

Autor korespondencyjny: Mateusz Jacek Spalek

IF (2020): 8,168

MEiN (2021): 140

Mój wkład w powstanie pracy: konceptualizacja (określenie problemu, sformułowanie hipotezy badawczej), sterowanie przepływem danych (stworzenie projektu bazy danych, gromadzenie i przetwarzanie danych, nadzór nad bezpieczeństwem danych), analiza formalna (interpretacja uzyskanych danych), przeprowadzenie analiz i eksperymentów (współudział w analizach statystycznych), metodologia (określenie punktów oceny końcowej, opracowanie metod analizy statystycznej), zarządzanie projektem (koordynacja pracy zespołu badawczego), oprogramowanie (projektowanie formularzy do zbierania danych), zasoby (leczenie około połowy chorych stanowiących bazę), wizualizacja (przygotowanie rycin, tabel i suplementów), przygotowanie manuskryptu, edycja i rewizja manuskryptu.

Udział procentowy: 72%

ACI: 10,13

Omówienie celu naukowego prac wchodzących w skład cyklu (*Charakterystyka i optymalizacja wykorzystania radioterapii w leczeniu chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich i kości*), osiągniętych wyników oraz potencjału ich wykorzystania

Wstęp

MTMiK to heterogenna grupa nowotworów wywodząca się z tkanki łącznej (mezenchymy), które rzadko występują u ludzi. Biorąc pod uwagę najnowsze osiągnięcia diagnostyki molekularnej, obecnie wyróżniamy kilkadziesiąt podtypów MTMiK, a ich liczba z roku na rok stale rośnie.

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) najczęściej występują na kończynach, tułowie, rejonie głowy i szyi oraz w przestrzeni zaotrzewnowej. Ulokowanie **mięsaków kości** uzależnione jest od podtypu histopatologicznego. Kostniakomięsaki najczęściej lokalizują się w obrębie kości długich, chrzęstniakomięsaki w miejscach występowania chrząstek stawowych, natomiast mięsak Ewinga może rozwinąć się w praktycznie każdej lokalizacji anatomicznej.

Większość podtypów MTMiK charakteryzuje agresywny wzrost miejscowy oraz potencjał do rozwoju przerzutów odległych, w szczególności do płuc. Z uwagi na duże zróżnicowanie przy jednoczesnym rzadkim występowaniu tych nowotworów, postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno być podejmowane wyłącznie w wyselekcjonowanych ośrodkach dedykowanych MTMiK, a dobór metod leczenia ustalany na posiedzeniach

wielodyscyplinarnych z udziałem chirurga-onkologa, onkologa klinicznego, onkologa-radioterapeuty, radiologa, patomorfologa oraz innych specjalistów.

Najistotniejszą metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowane MTMiK jest radykalny zabieg operacyjny, natomiast leczenie choroby przerzutowej opiera się o chemioterapię lub inhibitory kinaz tyrozynowych. Różnorodność sytuacji klinicznych, do których zalicza się między innymi graniczną resekcyjność lub nieresekcyjność miejscowo zaawansowanego mięsaka bądź stadium oligometastatyczne, stwarza konieczność racjonalnego wykorzystywania dostępnych metod leczenia w określonej sekwencji.

Od wielu lat podejmowane są próby ustalenia **optymalnych schematów leczenia MTMiK** łączące zabiegi operacyjne z dynamicznie rozwijającą się radioterapią i terapią systemową. Przykładowo, połączenie radioterapii okołoperacyjnej z miejscową resekcją MTM oszczędzającą kończynę pozwala na uzyskanie skuteczności miejscowej wyższej niż 90%, dzięki czemu chory unika okaleczającej amputacji (Haas et al., 2012; Rosenberg et al., 1982; Yang et al., 1998). Innym przykładem może być poprawa przeżyć całkowitych u chorych na zlokalizowane kostniakomięsaki przy zastosowaniu okołoperacyjnej chemioterapii (Carrle & Bielack, 2006).

Niemniej jednak, pomimo intensywnego leczenia miejscowego oraz nowych opcji leczenia systemowego, wyniki leczenia chorych na miejscowo zaawansowane i przerzutowe MTMiK pozostają niezadowolające (Lochner et al., 2020; Zagars et al., 2003).

Rola i potrzeba optymalizacji wykorzystania radioterapii w leczeniu chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich i kości

Wykorzystanie radioterapii w leczeniu chorych na MTM zaczęło zwiększać się w latach 70-tych ubiegłego wieku, gdy zostały opublikowane pierwsze doniesienia dotyczące możliwości zastosowania leczenia oszczędzającego kończynę w postaci radioterapii skojarzonej z operacją zamiast stosowanej rutynowo amputacji. Wyniki pierwszego badania klinicznego z losowym doбором chorych porównującego grupę chorych po amputacji kończyny (n=16) do grupy chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu (n=27) nie wykazały istotnych różnic w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia pomiędzy grupami pomimo wystąpienia czterech wznów miejscowych w grupie chorych po leczeniu oszczędzającym (Rosenberg et al., 1982). Co ważne, jedynym czynnikiem wpływającym na ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej był uzyskany margines resekcji. W kolejnym badaniu klinicznym potwierdzono wcześniejsze obserwacje dotyczące skuteczności skojarzenia oszczędzającego

kończynę zabiegu operacyjnego z pooperacyjną radioterapią z pól zewnętrznych (Yang et al., 1998). Chorzy byli losowo przydzielani do grupy z radioterapią pooperacyjną oraz grupy bez takiego leczenia. U chorych napromienianych nie zaobserwowano żadnego przypadku wznowy miejscowej, podczas gdy w grupie chorych po wyłącznej resekcji odsetek niepowodzeń miejscowych wyniósł 22%. Wyniki tych badań potwierdziły zasadność stosowania chirurgicznego leczenia oszczędzającego w skojarzeniu z okołooperacyjną radioterapią.

Współcześnie okołooperacyjna **radioterapia pełni istotną rolę** w leczeniu chorych na zlokalizowane MTM, poza resekcyjnymi MTM w stopniu IA i IB, gdzie szeroka resekcja wydaje się być postępowaniem wystarczającym (von Mehren et al., 2018). Stosowane schematy leczenia nie uległy znaczącym zmianom od ostatnich dwudziestu lat. Jedynymi istotnymi modyfikacjami były wprowadzenie technik wysokokonformalnych z modulacją intensywności dawki jako standardu postępowania w miejsce powszechnie wykorzystywanej statycznej techniki radioterapii trójwymiarowej konformalnej oraz zmiana paradygmatu sekwencji leczenia z preferencji radioterapii pooperacyjnej na przedoperacyjną (Salerno et al., 2021).

Niezmiennie pozostały rekomendacje dotyczące frakcjonowania sugerujące stosowanie konwencjonalnych dawek frakcyjnych rzędu 1,8-2,0 Gy oraz brak zaleceń dotyczących skojarzenia radioterapii z chemioterapią lub innymi metodami leczenia okołooperacyjnego. W przypadku innych nowotworów o podobnej wrażliwości na promieniowanie jak MTM, takich jak rak piersi, odbytnicy, stercza czy płuca, obecnie preferuje się stosowanie schematów hipofrakcjonowanych. Co więcej, w raku odbytnicy schemat hipofrakcjonowany w połączeniu z intensywną przedoperacyjną chemioterapią okazał się być lepszy w zakresie przeżyć wolnych od niepowodzenia leczenia związanego z chorobą niż konwencjonalnie frakcjonowana radiochemioterapia (Bujko et al., 2016). W literaturze opublikowano wyniki badań z hipofrakcjonowaną radioterapią przedoperacyjną w leczeniu chorych, jednakże brak jest badań z losowym doбором chorych porównujących schematy hipofrakcjonowane do konwencjonalnie frakcjonowanych. Niestety, z uwagi na rzadkość i heterogenność MTM, przeprowadzenie badania klinicznego z losowym doбором chorych przy założeniu średnich różnic w uzyskanym efekcie jest wyjątkowo trudne lub wręcz niemożliwe. Stąd, w rzadkich nowotworach postępowanie powinno być indywidualizowane, a rekomendacje mogą opierać się zarówno o wyniki mniejszych jednoramiennych badań klinicznych, rejestrów prospektywnych oraz danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (praktyka kliniczna oparta o dostępne dowody, *evidence-based practice*).

O ile rola okołooperacyjnego napromieniania ma już ugruntowaną rolę w leczeniu chorych na zlokalizowane MTM, to wciąż pozostaje wiele scenariuszy klinicznych, gdzie wykorzystanie radioterapii wymaga dalszych badań oraz optymalizacji.

Brak jest prospektywnych badań klinicznych ukierunkowanych na leczenie chorych na **granicznie resekcyjne lub nieresekcyjne MTM**. Ta grupa chorych stanowi ogromne wyzwanie terapeutyczne z uwagi na trudności w zastosowaniu konwencjonalnych schematów leczenia (niezadowalająca skuteczność, dolegliwości związane z miejscowo zaawansowanym guzem, zmiany objętości guza w trakcie długiej konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii) oraz wysokie ryzyko uzyskania nieadekwatnych marginesów po próbie resekcji. Zalecanym postępowaniem jest samodzielna radioterapia przedoperacyjna lub skojarzenie przedoperacyjnej radioterapii z chemioterapią, jednakże mnogość możliwych sekwencji leczenia, a także brak możliwości zastosowania leczenia systemowego u części chorych, skłaniają ku poszukiwaniu bardziej optymalnych sposobów postępowania (von Mehren et al., 2018).

Odrębną grupę MTM stanowią **mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej (RPS)**, gdzie rola radioterapii pozostaje niejasna. W przeciwieństwie do MTM kończyn i tułowia, głównym problemem klinicznym u chorych na RPS pozostaje wysoki odsetek wznów miejscowych po leczeniu chirurgicznym. Potencjalne zastosowanie radioterapii ogranicza duża objętość napromieniania z powodu zwykle znacznego zaawansowania miejscowego RPS oraz sąsiedztwo wielu promienioczułych narządów krytycznych, w szczególności pętli jelita cienkiego. Wyniki niedawno opublikowanego międzynarodowego badania III fazy z losowym doбором chorych (EORTC-62092: STRASS), w którym brałem udział jako współbadacz, nie wykazały korzyści z dołączenia radioterapii przedoperacyjnej u chorych na RPS w zakresie poprawy skuteczności miejscowej (Bonvalot et al., 2020). Niemniej jednak, wytyczne dopuszczają zastosowanie radioterapii okołooperacyjnej w wyselekcjonowanych przypadkach, w szczególności RPS nawrotowych lub nieresekcyjnych. Dynamiczny rozwój technik radioterapii i metod weryfikacji obrazowej stosowanych przed każdą frakcją pozwolił na uzyskanie o wiele większej precyzji dostarczania przepisanej dawki do objętości tarczowej przy minimalizacji dawki otrzymywanej przez sąsiadujące narządy krytyczne. Otworzyło to możliwość wykorzystania radioterapii do **leczenia radykalnego wybranych chorych na nawrotowe lub nieresekcyjne RPS** o ograniczonej objętości. Szczególnie perspektywiczne wydaje się wykorzystanie technik radioterapii stereotaktycznej. W dostępnym piśmiennictwie

dane dotyczące wyników napromieniania chorych na RPS są skąpe i opierają się głównie o opisy przypadków oraz starsze techniki radioterapii.

W przypadku mięsaków kości, radioterapia jest standardową składową skojarzonego leczenia chorych na mięsaka Ewinga. Rola radioterapii w leczeniu chorych na kostniakomięsaki i chrzęstniakomięsaki pozostaje dyskusyjna z uwagi na ich względną promieniooporność. Radykalne lub uzupełniające napromienianie może być rozważone w sytuacji niedoszczętnego usunięcia guza pierwotnego lub jego nieoperacyjności. Większość dostępnych w literaturze retrospektywnych analiz kohortowych przedstawia wyniki leczenia chorych na miejscowo zaawansowane lub przerzutowe mięsaki kości z wykorzystaniem starszych technik radioterapii fotonowej lub stosunkowo nielicznych grup chorych poddanych radioterapii hadronowej.

Inną trudną sytuacją kliniczną stanowi rozpoznanie **mięsaka indukowanego uprzednią radioterapią** (*radiation induced sarcoma*, RIS). Zgodnie z badaniami epidemiologicznym, u chorych napromienianych skumulowane ryzyko rozwoju RIS w piętnastoletnim okresie obserwacji wynosi 3,2 przypadku na 1000 napromienianych chorych (Yap et al., 2002). Zapadalność na RIS w ostatnich dekadach stale wzrasta (Thijssens et al., 2005). RIS stanowią około 3-6% wszystkich rozpoznawanych MTMiK, stąd, z uwagi na rzadkość ich występowania, dane dotyczące optymalnego sposobu ich leczenia praktycznie nie istnieją. Z tego powodu każdy przypadek RIS stanowi bardzo duże wyzwanie terapeutyczne. Jedyną metodą umożliwiającą wyleczenie jest doszczętny zabieg operacyjny (Gladdy et al., 2010). RIS rozwijają się często w lokalizacjach, w których wykonanie takiej resekcji jest trudne, takich jak klatka piersiowa lub miednica. Rola okołoperacyjnej radioterapii, która mogłaby potencjalnie poprawić skuteczność miejscową, pozostaje nieustalona.

Z uwagi na postępy w leczeniu systemowym oraz opiece okołoonkologicznej, u części chorych na MTMiK obserwowane są wieloletnie przeżycia. Kolejną sytuacją kliniczną wspólną dla chorych na MTM i mięsaki kości jest rozpoznanie **choroby w stadium ograniczonego rozsiewu** (*oligometastatic disease*, OMD) oraz sytuacji klinicznej określanej jako **oligoprogresja** (*oligoprogressive disease*, OPD) (Guckenberger et al., 2020). OMD jest stadium pomiędzy pełnym rozsiewem choroby a stadium zlokalizowanym, gdzie istnieje możliwość podjęcia próby radykalnego leczenia miejscowego wybranych ognisk przerzutowych z intencją wyleczenia. O OPD mówimy, gdy obserwujemy ograniczoną progresję niewielkiej objętości lub liczby przerzutów przy dotychczas skutecznym leczeniu systemowym. W obu opisanych sytuacjach chorzy mogą odnieść korzyść po zastosowaniu metod leczenia miejscowego, do których należy między innymi **radioterapia stereotaktyczna**

(*stereotactic radiotherapy*, SRT). SRT to uznana metoda leczenia zarówno nowotworów pierwotnych, takich jak rak płuca, jak i przerzutów odległych do różnych narządów (Okunieff et al., 2006; Palma et al., 2020; Sebastian et al., 2018). Zasada metody opiera się na podaniu przepisanej dawki na ściśle określoną objętość z maksymalnym oszczędzeniem okolicznych tkanek, zazwyczaj w jednej lub kilku frakcjach. W przypadku OMD SRT może pozwolić na próbę uzyskania długoterminowej skuteczności miejscowej

Podsumowując, połączenie rzadkości i heterogenności MTMiK z dynamicznym rozwojem onkologii stwarza konieczność stałej analizy oraz **optymalizacji metod terapeutycznych wykorzystywanych w leczeniu tych nowotworów**, szczególnie w przypadku nowotworów miejscowo zaawansowanych i przerzutowych. W przedstawionym poniżej cyklu prac starałem się uzyskać odpowiedzi na poruszone wcześniej zagadnienia oraz przedstawić wyniki własnych, innowacyjnych badań dotyczących nowych możliwości leczenia chorych na MTMiK z wykorzystaniem radioterapii jako głównej jego składowej.

Szczegółowe omówienie prac wchodzących w skład cyklu

Ad I. Współczesne opcje leczenia neoadjuwantowego chorych na mięsaki tkanek miękkich

W pierwszej pracy z opisywanego cyklu skupiłem się na analizie **dostępnych opcji leczenia neoadjuwantowego chorych na MTM** wraz z dostępnymi dowodami, które stają się preferowanym sposobem postępowania z uwagi na szereg korzyści klinicznych. Główną metodą pozostaje konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia przedoperacyjna (1,8-2 Gy do 45-50,4 Gy) z długą przerwą do operacji, w niektórych sytuacjach klinicznych skojarzona z chemioterapią opartą o antracykliny. Niemniej jednak, podejmowane są próby modyfikacji wspomnianego schematu frakcjonowania wykorzystujące wyższe dawki frakcyjne, jak i obejmujące pozostałe aspekty napromieniania. Pierwszym z analizowanych aspektów był sposób wyznaczania objętości tarczowych. W określeniu objętości guza (*gross tumor volume*, GTV) i elektywnej objętości marginesu klinicznego (*clinical target volume*, CTV) standardem pozostaje fuzja tomografii komputerowej do planowania leczenia z rezonansem magnetycznym. Podjęte w badaniach klinicznych próby redukcji objętości rozległych marginesów elektywnych nie przyniosły jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej korzyści i bezpieczeństwa takiego postępowania. Kolejnym dyskusyjnym zagadnieniem była technika napromieniania. Niegdyś powszechnie stosowaną statyczną trójwymiarową radioterapię konformalną zastąpiły techniki wysokokonformalne z modulacją intensywności dawki.

Pozwoliły one na lepszą ochronę narządów krytycznych (skóra, kości, stawy) przy utrzymaniu wysokiej skuteczności miejscowej, przez co powinny być rutynowo stosowane w leczeniu okołoperacyjnym chorych na MTM. Ważnym aspektem związanym z radioterapią jest także wybór frakcjonowania. W literaturze pojawiły się doniesienia sugerujące możliwość zastosowania umiarkowanie lub znacznie **hipofrakcjonowanych schematów radioterapii** przedoperacyjnej, które cechowała bardzo dobra skuteczność miejscowa przy braku wzrostu odsetka wczesnych i późnych powikłań związanych z leczeniem, które stanowią główną potencjalną barierę przy stosowaniu dawek frakcyjnych wyższych niż 2 Gy. Podkreśliłem, że w świetle obowiązujących wytycznych, niezależnie od sytuacji klinicznej, rekomendowane są schematy konwencjonalnie frakcjonowane, a hipofrakcjonowanie powinno być stosowane w ramach prospektywnych badań klinicznych lub badań obserwacyjnych w ośrodkach referencyjnych dla leczenia MTM.

Kolejną omówioną przeze mnie metodą leczenia jest **chemioterapia neoadjuwantowa**. Brak jest badań klinicznych z losowym doбором chorych potwierdzających korzyść z stosowania chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowane MTM. Niemniej jednak, dowody pośrednie oraz rekomendacje wskazują na zasadność podawania schematów opartych o kombinację **antracykliny z ifosfamidem** w przypadku mięsaków o wysokim ryzyku rozwoju przerzutów odległych. Co ważne, zaawansowane mięsaki o niskim stopniu złośliwości oraz wybrane podtypy histopatologiczne MTM (mięsak nabłonkowy, pozaszkieletowy chrząstniakomięsak śluzowaty, mięsak jasnokomórkowy, odosobniony guz włóknisty, mięsak pęcherzykowaty) są **chemiooporne** i takich sytuacjach klinicznych zastosowanie chemioterapii nie przyniesie korzyści. Stało się to jedną z przyczyn do poszukiwania nowych metod leczenia i w rezultacie rozpoczęcia badania klinicznego SINDIR opisanego w pracy nr VII.

Omówiłem także możliwości i istniejące dowody na **kojarzenie radioterapii neoadjuwantowej z chemioterapią**. Takie połączenie wydaje się być szczególnie obiecujące w przypadku granicznie resekcyjnych i nieresekcyjnych MTM. Jednakże, nie ustalono dotychczas optymalnych schematów postępowania. Z tego powodu zainicjowałem rozpoczęcie badania klinicznego II fazy łączącego hipofrakcjonowaną radioterapię z chemioterapią w leczeniu chorych na granicznie resekcyjne MTM, którego wyniki stanowią część niniejszego cyklu prac.

Odrębną kategorię leczenia systemowego stanowi **leczenie ukierunkowane molekularnie**. W przypadku rozsiaanych MTM wykazano skuteczność stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz przeciwciała monoklonalnego wiążącego się z czynnikiem wzrostu

śródbłónka naczyniowego w kolejnych liniach leczenia po chemioterapii. Podejmowano także próby wykorzystania leków z tej grupy w leczeniu neoadjuwantowym samodzielnie lub w skojarzeniu z radioterapią. Dostępne wyniki badań wczesnych faz są obiecujące, chociaż zaobserwowano również występowanie niespodziewanych, poważnych toksyczności związanych z leczeniem systemowym.

W publikacji poruszyłem także interesujący temat **promieniuczulaczy**. Jednym z nich są doguzowo podawane nanocząsteczki tlenku hafnu, które w istotny sposób zwiększały odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych po neoadjuwantowej radioterapii w badaniu klinicznym II/III fazy z losowym doбором chorych NCT02379845, w którym miałem okazję uczestniczyć jako współbadacz. Inną metodą uwrażliwiania MTM na promieniowanie może być hipertermia lokalna lub regionalna. Istniejące dowody z badania klinicznego III fazy z losowym doбором chorych NCT00003052 wykazały istotną korzyść w czasie przeżycia wolnym od progresji oraz lepszy odsetek odpowiedzi ze strony guza w grupie chorych otrzymujących neoadjuwantową chemioterapię skojarzoną z hipertermią regionalną w stosunku do chorych otrzymujących wyłącznie leczenie systemowe. Co ważne, w literaturze brak jest dowodów na korzyść połączenia hipertermii z radioterapią neoadjuwantową w leczeniu chorych na MTM, pomimo doniesień sugerujących możliwą korzyść z takiego skojarzenia (Brizel et al., 1996; de Jong et al., 2012; Lindner & Issels, 2011). Ten fakt stanowił dla mnie podstawę do opracowania i rozpoczęcia kolejnego badania klinicznego II fazy wykorzystującego hipertermię jako składową leczenia. Wyniki tego badania są częścią opisywanego cyklu prac.

Pozostałe części pracy opisują sposoby oceny odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe, zarówno radiologiczne (preferowana ocena w badaniu rezonansu magnetycznego) oraz patologiczne, perspektywy zastosowania biomarkerów predykcyjnych oraz obiecujące kierunki badań. Całość pracy podsumowałem podziałem na poszczególne sytuacje kliniczne w leczeniu neoadjuwantowym chorych na MTM oraz zainicjowałem powstanie **konsensusu między współautorami publikacji** dotyczącego preferowanych metod postępowania w każdej z nich, co zostało przedstawione w formie czytelnej tabeli (tab. 1, wersja przetłumaczona na język polski).

Tabela 1. Opcje leczenia neoadjuwantowego chorych na mięsaki tkanek miękkich w różnych sytuacjach klinicznych: konsensów autorów pracy

Sytuacja kliniczna u chorego na zlokalizowanego mięsaka tkanek miękkich	Zalecane metody leczenia neoadjuwantowego	Metody niezalecane
Wysoki stopień złośliwości	Radioterapia Chemioterapia Radioterapia + chemioterapia Chemioterapia + hipertermia	-
Miejscowo zaawansowane o niskim stopniu złośliwości	Radioterapia ¹ Radioterapia ¹ + hipertermia ²	Chemioterapia
Granicznie resekcyjne i nieresekcyjne	Radioterapia ¹ + chemioterapia Radioterapia ¹	Hipertermia ³
Chemiooporne podtypy histopatologiczne	Radioterapia Radioterapia + hipertermia ² Radioterapia + leczenie ukierunkowane molekularnie ² Leczenie ukierunkowane molekularnie ^{2,4}	Chemioterapia
Indukowane radioterapią lub wznowy w uprzednio napromienianej objętości	Chemioterapia Chemioterapia + hipertermia Radioterapia + hipertermia ² Radioterapia	Radioterapia w przypadku szybkiej wznowy lub znacznej toksyczności późnej

¹ Do rozważenia schematy hipofrakcjonowane; ² Leczenie eksperymentalne (badania kliniczne); ³ Zwykle poza możliwościami z powodów technicznych; ⁴ Rutynowo wyłącznie we włókniakomięsakach guzowatych skóry

Praca uwypukliła **niezwykłą złożoność sytuacji klinicznych**, w których zastosowanie mogą mieć różne metody leczenia przedoperacyjnego oraz podkreśliła konieczność optymalizacji

wykorzystania radioterapii wraz z metodami towarzyszącymi w leczeniu neoadjuwantowym chorym na MTM.

Ad 2. Pandemia SARS-CoV-2: hipofrakcjonowana radioterapia u chorych na mięsaki tkanek miękkich jako wartościowa opcja leczenia w warunkach ograniczonego dostępu do systemu ochrony zdrowia i konieczności większej ochrony chorych

Druga praca stanowiąca część cyklu stanowi kontynuację poprzedniego przeglądu piśmiennictwa i skupia się wyłącznie na **roli hipofrakcjonowanej radioterapii w leczeniu chorych na MTM**. Klinika w której pracuję ma duże doświadczenie w stosowaniu hipofrakcjonowanej radioterapii przedoperacyjnej u chorych na MTM, jednakże metoda ta wykorzystywana jest w nielicznych ośrodkach na świecie (Koseła-Paterczyk et al., 2014). Pandemia COVID-19 niespodziewanie stworzyła szereg wyzwań dla systemów ochrony zdrowia, które wymusiły wprowadzenie radykalnych działań. Znacząco zwiększyło się zainteresowanie alternatywnymi sposobami frakcjonowania, które mogłyby skrócić ogólny czas leczenia chorego w sytuacji, gdzie każdy dodatkowy dzień terapii narażałby go na infekcję SARS-CoV-2, związaną z nią chorobę przy jednoczesnym zaburzeniach układu odpornościowego oraz konieczność przerwania leczenia onkologicznego. Kontynuując poszukiwanie danych dotyczących wykorzystania schematów hipofrakcjonowanych w literaturze, postanowiłem wykazać, że tego rodzaju leczenie jest **jedną z cennych opcji** w czasach pandemii i istnieją dowody, które przeczą stwierdzeniu o wyłącznie eksperymentalnym charakterze takiej radioterapii.

Hipofrakcjonowanie, poza oczywistą korzyścią w postaci skrócenia czasu leczenia, posiada także **uzasadnienie radiobiologiczne** w postaci prawdopodobnie niskiej lub bardzo niskiej wartości współczynnika alfa/beta dla MTM, podobnie jak w przypadku raka stercza lub piersi. Współczynnik alfa/beta mówi między innymi o wrażliwości komórek nowotworowych na zmianę dawki frakcyjnej, a im niższa jego wartość, tym większa korzyść ze stosowania wysokich dawek frakcyjnych.

W obszernej tabeli stanowiącej część publikacji zebrałem **istniejące doniesienia opisujące wyniki zastosowania konwencjonalnie frakcjonowanych i hipofrakcjonowanych schematów napromieniania przedoperacyjnego** chorych na MTM. Pomimo że brak jest badań III fazy porównujących te dwa rodzaje frakcjonowania, dostępne dane wskazują na

porównywalne rezultaty zarówno dotyczące skuteczności miejscowej, jak i ryzyka potencjalnych toksyczności.

Ad 3. Rola radykalnej radioterapii w leczeniu chorych na nieresekcyjne lub resztkowe mięsaki przestrzeni zaotrzewnowej: jednośrodkowa analiza kohortowa i przegląd systematyczny

Kolejna praca z cyklu skupiła się na **RPS**. Standardem postępowania w przypadku tej rzadkiej podgrupy MTM jest resekcja wielonarządowa. Rola radioterapii okołoperacyjnej jest nieustalona. Jak wspomniałem we wstępie, badanie kliniczne z losowym doбором chorych nie wykazało korzyści z zastosowania przedoperacyjnej radioterapii przed resekcją pierwotnych RPS w stosunku do chorych nienapromienianych (Bonvalot et al., 2020). Korzyść w czasie wolnym od wznowy wewnątrzbrzuszej wykazano jedynie w podgrupie chorych na tłuszczakomięsaki. Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie STRASS dotyczyło **wyłącznie chorych na pierwotne RPS**, a kryteria włączenia do badania były wyjątkowo wybiórcze. Istniejące wytyczne dopuszczają zastosowanie przedoperacyjnej radioterapii u chorych na RPS, w szczególności w przypadku wznowy (Salerno et al., 2021; von Mehren et al., 2018). Samodzielna radioterapia jest zarezerwowana dla sytuacji, w których nie ma możliwości przeprowadzenia doszczętnego zabiegu operacyjnego. Radioterapia rejonu jamy brzusznej stanowi **duże wyzwanie** z uwagi na obecność szeregu promienioczułych narządów krytycznych, takich jak pętle jelita cienkiego, dwunastnica, żołądek i wątroba, co znacznie ogranicza możliwość podania wysokiej dawki całkowitej niezbędnej do uzyskania akceptowalnej skuteczności miejscowej. Wprowadzenie radioterapii sterowanej obrazem, SRT oraz technik kontroli ruchu otworzyło zupełnie nowe możliwości leczenia nowotworów zlokalizowanych wewnątrzbrzuszu, włączając w to RPS. Z uwagi na rzadką sytuację radykalnego leczenia promieniami nieresekcyjnych lub resztkowych RPS, dane dotyczące sposobu i wyników takiego leczenia są skąpe. Jako cel pracy postawiliśmy sobie **analizę kohorty chorych na pierwotne lub nawrotowe nieresekcyjne bądź resztkowe RPS, którzy otrzymali radykalną radioterapię**. Dodatkowo przeprowadziliśmy **przegląd systematyczny dostępnych danych w tym zakresie w oparciu o rekomendacje PRISMA** (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher et al., 2009).

Po przeszukaniu bazy elektronicznej dokumentacji medycznej, zidentyfikowaliśmy 14 chorych, którzy spełnili wspomniane kryteria włączenia do analizy. Najczęstsze rozpoznanie stanowił mięśniakomięsak gładkokomórkowy (43%). Siedmiu chorych było napromienianych

z powodu nawrotowego nieresekcyjnego RPS, czterech z powodu pierwotnie nieresekcyjnego RPS, a trzech pozostałych otrzymało radioterapię na zmianę resztkową po chirurgii. Większość chorych była leczona z wykorzystaniem technik wysokokonformalnych, dwóch otrzymało radioterapię statyczną trójwymiarową, a jeden chory został poddany SRT. Mediana dawki całkowitej wyniosła 61 Gy i była zbliżona do mediany dawki całkowitej przeliczonej na dawkę ekwiwalentną we frakcjach 2 Gy (65 Gy). Odpowiedź na leczenie ocenialiśmy według kryteriów RECIST oraz Choi. **U większości chorych (sześciu według RECIST i dziewięciu według Choi) uzyskano częściową odpowiedź ze strony napromienianego guza.** Mediana czasu obserwacji wyniosła 24 miesiące. **Długotrwałą odpowiedź** utrzymującą się kolejno 12 i 24 miesiące stwierdzono u dziesięciu i sześciu chorych. Mediana czasu kontroli miejscowej choroby osiągnęła 28 miesięcy, a całkowity czas przeżycia 42 miesiące. Radioterapię RPS cechowała bardzo dobra tolerancja – nie zaobserwowaliśmy zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym według skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Stosując kryteria PRISMA, zidentyfikowaliśmy **jedenaście badań**, które spełniły kryteria włączenia. W analizowanych publikacjach nie opisano poważnej wczesnej toksyczności radykalnej radioterapii RPS. W przypadku toksyczności późnej, w dwóch pracach opisano wystąpienie odległych powikłań popromiennych w postaci martwicy skóry (4 stopień według CTCAE) oraz innych poważnych toksyczności 3 stopnia. Dane dotyczące skuteczności miejscowej sugerowały długoterminową korzyść podjętych prób radykalnego napromieniania, jednakże nie są one porównywalne z uwagi na odmienne sytuacje kliniczne i stosowane metody radioterapii. Ponadto brak jest grupy kontrolnej poddanej wyłącznie obserwacji, która również jest akceptowalną strategią w przypadku RPS.

Wyniki tej analizy kohortowej należy interpretować z ostrożnością z uwagi na jej retrospektywny charakter, niewielką próbę oraz heterogenność rozpoznań i metod leczenia. Niemniej jednak, uzyskane przez nas dane są spójne z tymi, które wynikają z przeglądu piśmiennictwa. Całość sugeruje **skuteczność i bezpieczeństwo stosowania radykalnej radioterapii u wybranych chorych na nieresekcyjne RPS.**

Ad 4. Rola radioterapii w leczeniu dzieci i chorych dorosłych na kostniakomięsaki: wieloośrodkowa analiza kohortowa

Kolejna praca z cyklu dotyczyła zbadania **wykorzystania i zmiany roli radioterapii w leczeniu chorych na kostniakomięsaki**, rzadkie pierwotne nowotwory kości uważane za

promieniooporne. Radioterapia nie jest rutynowo stosowaną metodą w tej grupie chorych, a nieliczne wskazania dotyczą leczenia paliatywnego oraz zmian nieresekcyjnych lub nieradykalnie wyciętych. Wyniki napromieniania chorych na kostniakomięsaki są bardzo rzadko opisywane w literaturze, pomimo znacznego postępu w technikach radioterapii. Wysunąłem hipotezę, że ewolucja, jaka dokonała się w radioterapii oraz wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych pojęć OMD i OPD spowodowało zmianę roli radioterapii w leczeniu chorych na kostniakomięsaki w ostatnich dwóch dekadach. Do celów pracy należało zbadać wykorzystanie radioterapii w leczeniu tej grupy chorych (dzieci i dorosłych) w ostatnich 20 latach oraz identyfikacja czynników związanych z lepszą odpowiedzią na napromienianie.

W celu uzyskania dużej i reprezentatywnej grupy chorych **zaprosiłem do współpracy sześć innych polskich ośrodków**, w których napromieniano chorych na kostniakomięsaki. We współpracy z Zakładem Matematyki Onkologicznej utworzyliśmy centralny system zbierania danych w postaci zanonimizowanych formularzy. Uprawnieni badacze z siedmiu ośrodków wprowadzali do systemu dane dotyczące charakterystyki guza pierwotnego, wskazań do radioterapii, stosowanych technik i dawek, toksyczności leczenia, jednoczesnego leczenia systemowego, odpowiedzi w badaniach obrazowych oraz aktualnego statusu chorych.

Do analizy włączono **126 chorych z siedmiu ośrodków**, z których większość była leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Warszawie. Trzydziestu czterech chorych miało mniej niż 18 lat. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła aż 109 miesięcy. Większość (61%) chorych była leczona z intencją paliatywną z powodu przerzutów lub wznowy miejscowej. Pozostałe wskazania obejmowały leczenie radykalne nieresekcyjnej choroby zlokalizowanej (7%), leczenie neoadjuwantowe (2%), leczenie adjuwantowe po doszczętnym wycięciu (2%), leczenie adjuwantowe po nieradykalnej resekcji (12%), OMD (15%) oraz OPD (1%). Najczęściej napromieniano zmiany zlokalizowane w miednicy (23%), klatce piersiowej (23%) oraz kręgosłupie (21%).

Stwierdziłem występowanie **istotnych statystycznie różnic w wykorzystaniu technik radioterapii pomiędzy dwoma dekadami** (2000-2010 oraz 2011-2021) zarówno w leczeniu z intencją paliatywną, jak i radykalną. Co więcej, zaobserwowałem wzrost mediany dawki całkowitej wyrażonej w ekwiwalentach frakcji 2 Gy u chorych leczonych z intencją paliatywną. Opisane toksyczności wczesne obejmowały głównie odczyny skórne i śluzówkowe typowe dla danej lokalizacji anatomicznej.

Uzyskane **odsetki najlepszej odpowiedzi na napromienianie były bardziej niż zadowalające** (całkowita odpowiedź 11%, częściowa odpowiedź 7%, stabilizacja choroby 72%, progresja 10%). Progresja w napromienianej objętości w dowolnym punkcie czasowym wystąpiła po 20% przeprowadzonych radioterapii. Mediana czasu do progresji miejscowej wyniosła 5,3 roku. W analizie jednoczynnikowej napromienianie z intencją paliatywną wpływało na ryzyko progresji miejscowej. W analizie wieloczynnikowej intencja leczenia oraz jednoczesowe stosowanie leczenia systemowego były związane z wyższym ryzykiem progresji w napromienianej objętości, podczas gdy wyższa dawka frakcyjna zmniejszała ryzyko takiego zdarzenia. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji miejscowej napromienianej zmiany wyniosła 10 miesięcy. W analizie jednoczynnikowej obecność przerzutów odległych oraz napromienianie z intencją paliatywną zwiększały ryzyko progresji miejscowej lub zgonu, natomiast wyższa dawka całkowita wyrażonej w ekwiwalentach frakcji 2 Gy to ryzyko zmniejszała. W analizie wieloczynnikowej paliatywna intencja leczenia oraz napromienianie z powodu OMD/ODP było związane z wyższym ryzykiem progresji miejscowej lub zgonu.

W podgrupie chorych leczonych z intencją radykalną, **progresję w objętości napromienianej stwierdzono u 20% chorych**. Wykazano istnienie różnic pomiędzy poszczególnymi wskazaniami do radykalnej radioterapii pomiędzy chorymi, u których wstąpiła progresja miejscowa a tymi, u których do niej nie doszło.

Mediana całkowitego czasu przeżycia dla analizowanej kohorty chorych wyniosła ponad 3 lata. Przeżycie całkowite różniło się pomiędzy podgrupami chorych leczonych z intencją paliatywną a radykalną oraz chorych w lepszym i gorszym stanie ogólnym w trakcie radioterapii.

Niniejsza analiza wieloośrodkowa wykazała **ewolucję wykorzystania radioterapii u chorych na kostniakomięsaki, od leczenia stricte paliatywnego do prób leczenia radykalnego z dobrym efektem miejscowym**. Co więcej, **grupa wskazań do radioterapii rozszerzyła się o zupełnie nowe sytuacje kliniczne, takie jak OMD i OPD**. Uzyskane 80% skuteczności miejscowej w ostatnim badaniu kontrolnym dają przesłanki do próby podważenia hipotezy o znacznej promieniooporności komórek kostniakomięsaka. Wyniki wykonanych analiz jedno- i wieloczynnikowych sugerują **zależność pomiędzy skutecznością miejscową a dawką całkowitą i wyższą dawką frakcyjną**. Niniejsza praca sugeruje konieczność **redefinicji roli radioterapii w leczeniu chorych na kostniakomięsaki**, szczególnie zmiany nieresekcyjne oraz z przerzutami wymagającymi intensywnego leczenia miejscowego (OMD, OPD).

Ad 5. Postępowanie u chorych na mięsaki indukowane radioterapią: jednoośrodkowa analiza kohortowa

RIS rozpoznaje się jeszcze rzadziej niż pozostałe MTMiK, jednakże zapadalność na te nowotwory rośnie, prawdopodobnie z uwagi na dłuższe przeżycia chorych na nowotwory i upływanie czasu, jaki niezbędny jest do rozwoju tego niezwykle poważnego powikłania napromieniania. Jak wspomniałem we wstępie, **rola leczenia okołoooperacyjnego chorych na zlokalizowane RIS jest niejasna**, pomimo tego, że większość z rozpoznawanych RIS stanowią guzy zaawansowane miejscowo, gdzie **w analogicznej sytuacji rozpoznania pierwotnego MTM chory byłby zakwalifikowany do okołoooperacyjnej radioterapii.**

Przeanalizowałem materiał z naszego Instytutu pod kątem metod i wyników leczenia chorych na RIS. Zidentyfikowałem 58 chorych spełniających przyjętą definicję RIS. Większość stanowili chorzy na MTM (79%), u pozostałych rozpoznano mięsaka kości (21%). Znacząca większość (95%) guzów było mięsakami **o wyższym stopniu złośliwości i agresywnym podtypie histopatologicznym**, w którym przeważał nieodróżniony mięsak pleomorficzny. Najczęstszymi lokalizacjami RIS były klatka piersiowa oraz miednica. Czterdziestu ośmiu chorych z analizowanej kohorty zakwalifikowano do leczenia z intencją radykalną, gdzie ostatecznie u 39 wykonano resekcję, jeden chory był radykalnie napromieniony, a ośmiu nie zostało poddanych żadnej z metod leczenia radykalnego z uwagi na progresję po neoadjuwantowej chemioterapii lub radiochemioterapii. W podgrupie chorych, u których wykonano resekcję, 23 otrzymało okołoooperacyjną chemioterapię, **dziesięciu okołoooperacyjną radioterapię, trzech ratunkową radioterapię z powodu wznowy**, dwunastu paliatywną chemioterapię i pięciu paliatywną radioterapię z powodu wznowy lub przerzutów odległych. U 18 chorych niepoddanych ostatecznie leczeniu radykalnemu, **dwóch otrzymało paliatywną radioterapię**, a 15 chemioterapię.

U 16 chorych zaobserwowano rozwinięcie nowych przerzutów odległych, zaś aż u 18 wznowę miejscową po zastosowanym leczeniu radykalnym. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 15 miesięcy, natomiast całkowitego czasu przeżycia 21 miesięcy. W analizie jednoczynnikowej radykalna intencja leczenia oraz lokalizacja RIS w obrębie piersi i kończyny górnej były związane z niższym ryzykiem zgonu. W podgrupie chorych poddanych leczeniu radykalnemu **nie stwierdziłem wpływu uzyskanych marginesów chirurgicznych oraz leczenia okołoooperacyjnego na ryzyko zgonu.**

Z niniejszej pracy wynika, że **radioterapia okołoperacyjna oraz paliatywna są stosunkowo rzadko stosowane w leczeniu chorych na RIS**. Z jednej strony może wynikać to z braku dowodów na korzyść ze skojarzenia ponownego napromieniania z zabiegiem operacyjnym, z drugiej zaś z obaw przed ryzykiem wystąpienia znacznej toksyczności przy ponownym leczeniu promieniami uprzednio napromienionej objętości. Co więcej, ponowna radioterapia może stanowić dla części chorych dużą barierę psychologiczną. Warto zauważyć, że pomimo słabości niniejszej pracy związanych z jej retrospektywnym charakterem, w dokumentacji medycznej **nie znalazłem wzmianek o występowaniu zdarzeń niepożądanych opisujących znaczną toksyczność ponownego napromieniania**. W analizowanej grupie chorych aż dziesięciu nie zostało zakwalifikowanych do próby leczenia radykalnego z powodu **zbyt dużego zaawansowania miejscowego choroby**. Ci chorzy mogliby być potencjalnymi kandydatami do próby ponownej radioterapii. Z tego powodu **zainicjowałem rozpoczęcie badania klinicznego II fazy z wykorzystaniem umiarkowanie hipofrakcjonowanej neoadjuwantowej radioterapii z hipertermią** NCT04398095, do którego włączani byli chorzy na mięsaki indukowane radioterapią oraz wznowy mięsaków w uprzednio napromienionej objętości. Rekrutacja do badania jest już zamknięta z uwagi na osiągnięcie wymaganej liczby chorych i zbierane są dane dotyczące późnej toksyczności zaproponowanego schematu leczenia.

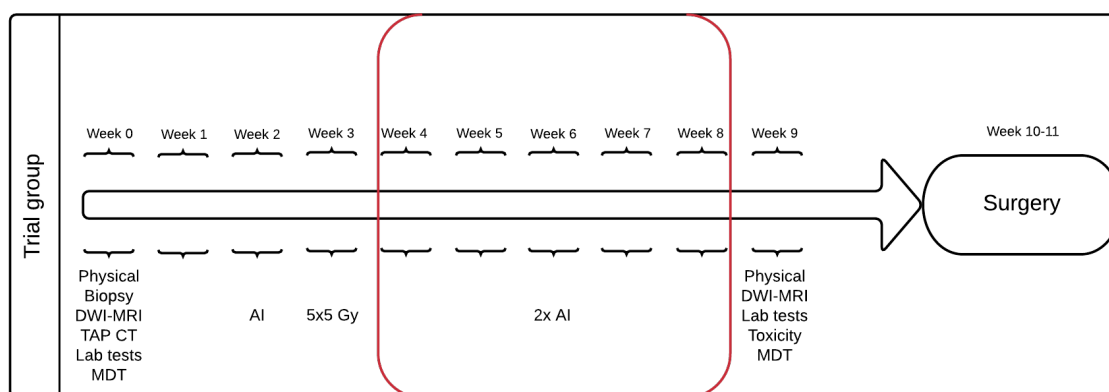
Ad 6. Przedoperacyjna hipofrakcjonowana radioterapia skojarzona z chemioterapią opartą o schemat doksorubicyna-ifosfamid w leczeniu chorych na granicznie resekcyjne mięsaki tkanek miękkich: wyniki badania klinicznego II fazy

Dwie kolejne prace prezentują wyniki **dwóch autorskich niekomercyjnych badań klinicznych**, które dotyczyły leczenia chorych na granicznie resekcyjne i nieresekcyjne miejscowo zaawansowane MTM. **W obydwu badaniach byłem ich inicjatorem, osobą projektującą, głównym badaczem, koordynatorem procesu leczenia, a także prezentującym częściowe i pełne wyniki na międzynarodowych konferencjach w formie ustnych prezentacji (ESTRO, ASTRO, ESHO).**

Przygotowania do rozpoczęcia pierwszego badania prowadziłem w roku 2016. Badanie **rozpoczęło się w roku 2017 i zostało zakończone na przełomie 2019 i 2020 roku**. Proces zbierania i analizy danych trwał kolejne kilka miesięcy.

W pierwszym badaniu zweryfikowałem postawioną hipotezę dotyczącą poprawy efektywności leczenia przedoperacyjnego chorych na granicznie resekcyjne MTM poprzez zastosowanie skojarzenia hipofrakcjonowanej radioterapii 5x 5 Gy z chemioterapią opartą o schemat dokсорubicyna-ifosfamid (AI). Jest to pierwsze w literaturze prospektywne badanie kliniczne ukierunkowane wyłącznie na tę grupę chorych. Zostało ono zarejestrowane na Clinicaltrials.gov pod numerem NCT03651375, UN-RESARC. **Celem pracy była ocena badanego schematu (rys. 1) w zakresie poprawy odsetka oszczędzających operacji doszczętnych makro- i mikroskopowo (R0).** Wymaganą wielkość próby (n=39) obliczyłem zakładając poprawę odsetka resekcji R0 z 45 % (dane literaturowe i doświadczenie kliniki) na 70% z uwzględnieniem dodatkowego 15% ryzyka wypadnięcia z badania (n=45).

Rys. 1. Schemat skojarzenia radioterapii 5x5 Gy z chemioterapią w ramach badania UN-RESARC



Do badania włączono 46 chorych na miejscowo zaawansowane granicznie resekcyjne MTM. Większość MTM była zlokalizowana na kończynach dolnych. Mediana największego wymiaru guza wyniosła 17,4 cm. Jeden chory nie został poddany radioterapii z powodu złej tolerancji pierwszego kursu chemioterapii i został skierowany na amputację. Całość leczenia przedoperacyjnego ukończono u 42 na 46 chorych. U kolejnej chorej przerwano leczenie według schematu UN-RESARC z powodu złej tolerancji kolejnego kursu chemioterapii i także skierowano ją na amputację. Dwóch chorych zmarło w trakcie leczenia przedoperacyjnego, pierwszy poza naszym ośrodkiem z powodu ciężkiej pancytopenii z wstrząsem septycznym po chemioterapii, drugi z powodu epizodu toksycznego nadużycia alkoholu.

Trzech chorych zostało poddanych amputacji kończyny, dwóch z powodu złej tolerancji chemioterapii i braku możliwości kontynuowania leczenia według protokołu (jak wyżej), trzeci

z powodu śródoperacyjnie stwierdzonego masywnego nacieku naczyń bez możliwości rekonstrukcji. Uzyskane wyniki resekcji podzielono na dwie grupy – R0 (sukces) oraz inne niż R0 (brak sukcesu, także amputacje, zgony i inne zdarzenia uniemożliwiające ukończenie leczenia). Stosując metodę analizy zgodnie z zamiarem leczenia, **odsetek resekcji R0 wyniósł 71,7% (95% przedział ufności 58,7-100%)**. Interesująco przedstawiały się wyniki oceny odpowiedzi patologicznej – pomimo znacznej objętości guza, aż u dziesięciu chorych odsetek barwiących się komórek nowotworowych w materiale pooperacyjnym był niższy niż 1%.

Toksyczność chemioterapii była typowa dla zastosowanej kombinacji leków i nie odstawała od dostępnych danych literaturowych. Wczesna tolerancja napromieniania była bardzo dobra – nie zanotowałem toksyczności według CTCAE wyższej niż stopień 2. Odsetek poważnych zaburzeń gojenia się rany pooperacyjnej wyniósł 34%.

W momencie publikacji mediana czasu obserwacji osiągnęła 24 miesiące. Wśród chorych poddanych resekcji en bloc stwierdzono **trzy przypadki wznowy miejscowej (7%)**. Szacowany dwu- i trzyletni całkowity czas przeżycia wyniósł 67% i 53%. Czternastu chorych zmarło, a główną przyczyną zgonu był rozsiew choroby. W analizie jednoczynnikowej jedynym czynnikiem związanym z wyższym ryzykiem zgonu była wielkość guza.

Wyniki tego pionierskiego badania potwierdziły **skuteczność zaproponowanego przeze mnie schematu w poprawie wyników leczenia miejscowego chorych na granicznie resekcyjne MTM**. Badaną kombinację stosujemy u wybranych chorych leczonych wielodyscyplinarnie w naszej Klinice. Na podstawie wyników projektu planowane jest kolejne badanie kliniczne z wykorzystaniem techniki LATTICE („kratownicy”). Ponadto, wykorzystując materiał uzyskany z guzów, zrealizowaliśmy jeden grant wewnętrzny NIO-PIB, a dwa kolejne (grant wewnętrzny oraz grant Narodowego Centrum Nauki PRELUDIUM BIS) są w trakcie realizacji – detale opisałem w dalszej części autoreferatu.

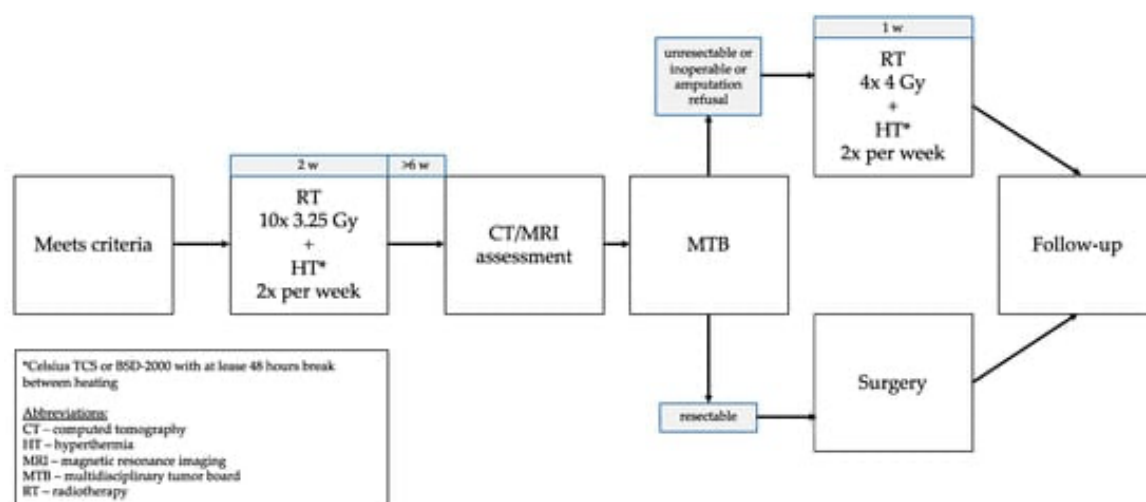
Ad 7. Badanie kliniczne wykonalności schematu opartego o hipofrakcjonowaną radioterapię skojarzoną z hipertermią w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich

Przygotowań do drugiego badania dokonałem w roku 2017. Pierwszy chorych został zrekrutowany w **połowie 2018 roku**. Rekrutacja została zamknięta **pod koniec 2020 roku**.

W drugim zaprojektowanym i przeprowadzonym przeze mnie badaniu II fazy NCT03989596 SINDIR, **grupę docelową stanowili chorzy na granicznie resekcyjne i niesekcyjne MTM,**

którzy nie byli kandydatami do chemioterapii przedoperacyjnej. Jak wykazałem w poprzednim badaniu, chemioterapia skojarzona z hipofrakcjonowaną radioterapią może być skuteczną metodą postępowania w tej trudnej grupie chorych na MTM, jednakże nie zawsze istnieje możliwość lub uzasadnienie jej podania. Do takich sytuacji zaliczamy chemiooporny podtyp histopatologiczny, zaawansowane miejscowo MTM o niskim stopniu złośliwości oraz przeciwwskazania do podania cytostatyków (np. schorzenia współistniejące, stan ogólny). Inną metodą, która może podwyższyć skuteczność miejscową radioterapii bez istotnego zwiększania ryzyka toksyczności jest lokalna lub regionalna hipertermia. Jak wspomniałem w omówieniu pierwszej pracy z cyklu, połączenie chemioterapii neoadjuwantowej z hipertermią przyniosło chorym na miejscowo zaawansowane MTM istotną korzyść w czasie przeżycia wolnym od progresji oraz lepszy odsetek odpowiedzi ze strony guza w stosunku do chorych otrzymujących samą chemioterapię. Promienioczułające działanie hipertermii zostało potwierdzone w wielu rodzajach względnie promienioopornych nowotworów złośliwych, takich jak czerniak, jednakże nie było stosowane jako część leczenia przedoperacyjnego MTM. Stąd wysunąłem hipotezę, że **skojarzenie umiarkowanie hipofrakcjonowanej radioterapii z hipertermią regionalną to wykonalny i wstępnie skuteczny schemat leczenia chorych na granicznie resekcyjne i nieresekcyjne zlokalizowane MTM, którzy nie są kandydatami do chemioterapii przedoperacyjnej.** Celem pracy była walidacja wykonalności zaproponowanego schematu leczenia (rys. 2).

Rys. 2. Schemat leczenia w badaniu klinicznym SINDIR



Metoda opierała się na połączeniu dziesięciu frakcji radioterapii (10x 3,25 Gy) z czterema sesjami hipertermii regionalnej, która była realizowana z wykorzystaniem urządzeń do hipertermii pojemnościowej (Celsius TCS) oraz radiowej (BSD-2000). W przypadku

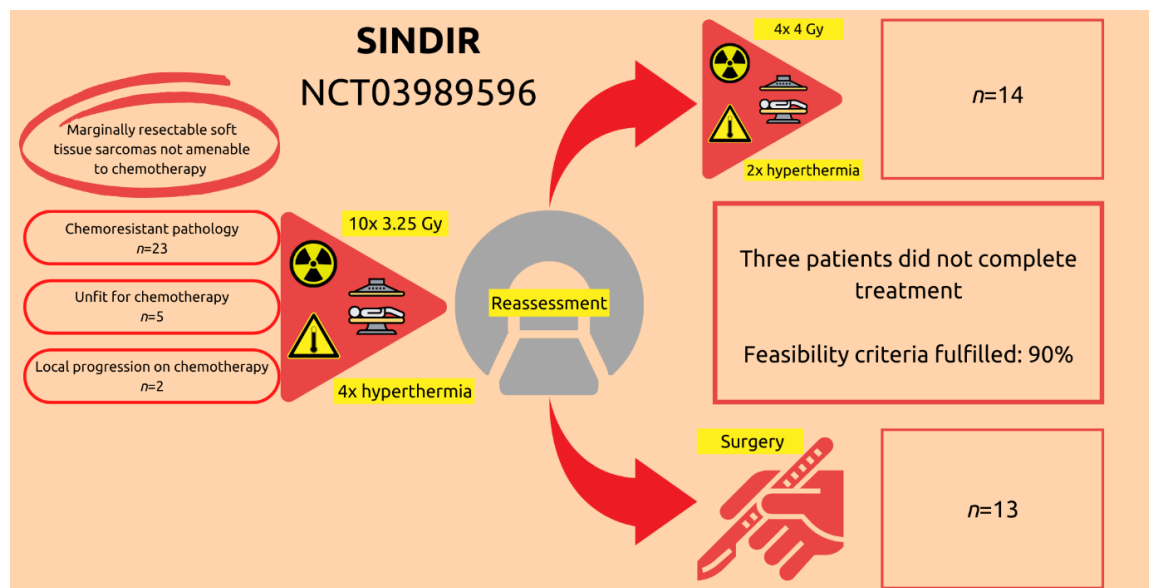
operacyjności MTM w badaniach obrazowych wykonanych po około sześciu tygodniach od zakończenia radioterapii z hipertermią chory był poddawany zabiegowi radykalnego usunięcia guza. Gdy zmiana była nieoperacyjna, stosowano drugi etap radioterapii skojarzonej z hipertermią (4x 4 Gy i dwie sesje hipertermii). **Za pierwszorzędowy punkt oceny końcowej obrałem wykonalność schematu leczenia (*feasibility*).** Schemat zostałby uznany za wykonalny, gdy u 80% chorych włączonych do badania zostaną spełnione wszystkie następujące kryteria:

- ukończenie całego leczenia zgodnie z protokołem; za niepowodzenie uznawano permanentne zakończenie leczenia niezależnie od powodu, włączając w to wycofanie zgody, utratę z obserwacji i progresję w trakcie leczenia przedoperacyjnego;
- akceptowalna tolerancja hipertermii z dopuszczalną redukcją dostarczanej energii cieplnej lub czasowych przerw, całkowite przerwanie było traktowane jako niepowodzenie;
- ukończenie radioterapii bez nieplanowych przerw.

Użyłem metody Wilsona do obliczenia przedziałów ufności dla proporcji. Dokładny 95% przedział ufności dla szacowanego odsetka wykonalności 80% (23 z 30 chorych) nie zawierał (60-80%) wartości 50%, uznanej za poziom przypadkowości. Zaplanowałem włączenie 30 chorych do badania, co udało się osiągnąć w wyznaczonych ramach czasowych.

Podsumowanie graficzne wyników zostało przedstawione na rys. 3 (abstrakt graficzny pochodzący z publikacji). **Kryteria wykonalności spełniono u 90% chorych, także wynik badania klinicznego można uznać za pozytywny.**

Rys. 3. Wyniki badania klinicznego SINDIR



Nie zaobserwowałem poważnych toksyczności związanych z leczeniem. W chwili publikacji badania mediana czasu obserwacji wynosiła 13 miesięcy. U jednego chorego doszło do szybkiej wznowy choroby po niedoszczętnej mikroskopowo operacji. U dwóch chorych stwierdzono rozsiew choroby, który był przyczyną zgonu jednego z nich. Jednoroczny czas do progresji miejscowej oraz czas przeżycia wolny od progresji miejscowej wyniosły odpowiednio 97% i 93%. Jednoroczny czas przeżycia specyficzny dla mięsaka oraz czas przeżycia wolny od progresji wyniosły odpowiednio 97% i 88%.

Przeprowadzone przeze mnie kolejne pionierskie badanie kliniczne **otworzyło zupełnie nowe możliwości dalszych badań nad optymalizacją radioterapii przedoperacyjnej u chorych na MTM z wykorzystaniem hipertermii jako pierwsze prospektywne badanie kliniczne w tej sytuacji klinicznej**. Podobnie jak schemat UN-RESARC, SINDIR jest stosowany w KNTMKiC u wybranych chorych jako kolejna opcja terapeutyczna.

Ad 8. Radioterapia stereotaktyczna u chorych na mięsaki tkanek miękkich i kości: dane z rzeczywistej praktyki klinicznej

Ostatnia praca z cyklu, która została przyjęta do publikacji w czasopiśmie *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, dotyczyła SRT u chorych na zaawansowane MTMiK. SRT jest jedną ze skutecznych metod leczenia miejscowego niektórych nowotworów pierwotnych (np. wczesny niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz przerzutów odległych. Szczególnymi wskazaniami do SRT wydają się być OMD i OPD. Przerzuty do płuc, nieresekcyjne wznowy miejscowe lub ograniczona progresja podczas leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych to częste sytuacje kliniczne u chorych na MTMiK. Dawniej stwierdzenie nawet bardzo ograniczonego rozsiewu lub niewielkiej progresji w trakcie leczenia systemowego było wskazaniem do paliatywnej radioterapii i zmiany linii leczenia systemowego. Współcześnie, dzięki wykorzystaniu nowoczesnej radioterapii, w tym SRT, mamy zupełnie nowe możliwości postępowania. Niestety, z uwagi na rzadkość MTMiK dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa SRT w tych nowotworach są skąpe.

Badania w tym temacie rozpocząłem już w roku 2017, co potwierdzają trzy międzynarodowe doniesienia konferencyjne: CTOS 2017, *Young Scientists' Forum* 2017 oraz *Future Health Summit* 2017.

Celem pracy była ocena wykorzystania oraz wyników SRT w tej grupie chorych oraz identyfikacja czynników predykcyjnych na podstawie doświadczeń NIO-PIB w Warszawie. Co ważne, leczyłem znaczny odsetek chorych, których planowałem poddać analizie.

Zidentyfikowałem aż 141 chorych, którzy byli napromieniani z wykorzystaniem SRT (233 procedury) z powodu MTMiK w NIO-PIB w latach 2010-2021, co stanowi **największą lub jedną z największych kohort** w dostępnej literaturze. Mediana czasu obserwacji wyniosła 21 miesięcy. Większość (83%) stanowili chorzy na MTM, pozostali chorzy mieli rozpoznanego mięsaka kości (17%). Najczęściej stosowaną techniką była technika łukowa. Osiemdziesiąt cztery SRT zastosowano z powodu OMD, 127 z powodu oligoprogresji, a 22 procedury miały na celu leczenie choroby zlokalizowanej (ognisko pierwotne lub wznowa). Najczęstszą lokalizacją dla SRT były płuca (57%). Mediana dawki całkowitej w ekwiwalentach dawek frakcyjnych 2 Gy wyniosła 96 Gy, a mediana średniej dawki całkowitej w leczonej objętości 107 Gy przy założeniu wartości współczynnika alfa/beta dla MTMiK 4 Gy. Ponad połowa chorych otrzymywała chemioterapię tuż przed, w trakcie lub tuż po SRT. **Po 35% SRT uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie, natomiast u 60% zaobserwowano stabilizację leczonej zmiany. Dane dotyczące toksyczności wskazywały na bardzo dobrą tolerancję takiego leczenia, pomimo tego, że 17 procedur stosowano po uprzednim napromienianiu tej samej objętości w przeszłości.**

Progresja w napromienianej objętości w dowolnym punkcie czasowym wystąpiła po 19 SRT wykonanych u 15 chorych, co świadczy o **bardzo wysokiej skuteczności miejscowej tego rodzaju leczenia**. Zidentyfikowanym predyktorem dłuższego czasu do progresji miejscowej i czasu przeżycia wolnego od progresji miejscowej była SRT przerzutów do płuc, natomiast sytuacja odwrotna miała miejsce w przypadku SRT mięsaków kości i niższej podanej dawki całkowitej. SRT oligoprzerzutów i przerzutów do płuc były predykcyjne dla dłuższego całkowitego czasu przeżycia, zaś predyktorem krótszego czasu przeżycia było SRT mięsaka kości.

Wyniki tej analizy pokazały, że SRT może być z powodzeniem stosowana u chorych na zaawansowane MTMiK jako **cenna opcja terapeutyczna, szczególnie w leczeniu OMD i przerzutów do płuc**. Korzystny profil toksyczności i duża dostępność sprzętu umożliwiającego realizację SRT w krajach rozwiniętych otwiera kolejne, zupełnie nowe pole dla radioterapii chorych na te rzadkie nowotwory.

Wnioski wynikające z osiągnięcia naukowego, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 lit. b ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

1. Mnogość sytuacji klinicznych u chorych na MTM stwarza konieczność indywidualnego doboru optymalnego schematu leczenia neoadjuwantowego, którego najważniejszą składową stanowi radioterapia. Napromienianie można skojarzyć z chemioterapią, hipertermią lub leczeniem ukierunkowanym molekularnie.
2. Schematy radioterapii hipofrakcjonowanej w leczeniu przedoperacyjnym chorych na zlokalizowane MTM cechuje wysoka skuteczność miejscowa przy braku wzrostu ryzyka powikłań związanych z napromienianiem. Mogą być stosowane o wybranych chorych w warunkach praktyki klinicznej w ośrodkach referencyjnych dla MTM. Ich niewątpliwą zaletą jest krótszy czas leczenia, co miało i wciąż ma niebagatelne znaczenie w sytuacji światowej pandemii SARS-CoV-2.
3. Pomimo braku dowodów z prospektywnych badań klinicznych, radioterapia może być skuteczną metodą leczenia radykalnego chorych na nieresekcyjne RPS. Nowoczesne techniki radioterapii efektywnie przełamują dawne ograniczenia związane z wewnątrzbrzuszną lokalizacją tych nowotworów.
4. Radioterapia stanowi także efektywną metodę leczenia chorych na kostniakomięsaki, pomimo powszechnie przyjętego poglądu o ich promieniooporności. W ciągu ostatnich dwóch dekad nastąpiła ewolucja w zakresie napromieniania tych nowotworów uwzględniająca nowoczesne techniki radioterapii, jak i nowoprzyjęte definicje OMD i OPD.
5. Radioterapia jest rzadko wykorzystywaną metodą leczenia okołooperacyjnego chorych na RIS, pomimo ich częstego znacznego zaawansowania miejscowego i wysokiego stopnia złośliwości. U niewielkiej grupy chorych powtórnie napromienianych nie zaobserwowano jednak istotnych toksyczności, co daje podstawy do wątpienia w słuszność braku kwalifikacji do radioterapii okołooperacyjnej chorych na zlokalizowane RIS.
6. Połączenie hipofrakcjonowanej radioterapii 5x 5 Gy z chemioterapią AI to wstępnie skuteczna metoda leczenia chorych na granicznie resekcyjne MTM, co znalazło potwierdzenie w przeprowadzonym badaniu klinicznym II fazy. Pomimo znacznego zaawansowania miejscowego zmian pierwotnych u ponad 70% udało się przeprowadzić doszczętny zabieg operacyjny.

7. Skojarzenie umiarkowanie hipofrakcjonowanej radioterapii 10x 3,25 Gy z hipertermią regionalną wydaje się obiecującym schematem leczenia przedoperacyjnego lub radykalnego (po dołączeniu drugiego etapu leczenia 4x 4 Gy z hipertermią) chorych na granicznie resekcyjne lub nieresekcyjne zlokalizowane MTM, którzy nie są kandydatami do chemioterapii przedoperacyjnej. Takie połączenie cechuje dobra tolerancja i wykonalność w warunkach realnej praktyki klinicznej. Wyniki przeprowadzonego badania klinicznego II fazy dostarczają pierwszych w literaturze dowodów na możliwość stosowania takiej kombinacji metod w ramach leczenia przedoperacyjnego lub radykalnego chorych na MTM.
8. SRT to wartościowa metoda leczenia chorych na zaawansowane MTMiK, którą cechuje wysoka skuteczność miejscowa i dobra tolerancja. Jest cenną opcją leczenia chorych, u których stwierdzono OMD i OPD.

Potencjał wykorzystania wyników

Prace, z których składał się cykl, wskazały na **rosnące wykorzystanie radioterapii w leczeniu chorych na MTMiK, ale także konieczność jej optymalizacji i indywidualizacji w różnych sytuacjach klinicznych**. Wyniki przeprowadzonych badań prospektywnych i analiz kohortowych otwierają zupełnie nowe kierunki zarówno badań naukowych w tym zakresie, jak i możliwość wykorzystania wyników w praktyce klinicznej.

Wyniki cyklu prac mogą stanowić podstawę do:

- poszukiwania dalszych metod optymalizacji leczenia chorych na MTMiK – wykonane przeze mnie badania eksplorowały część istotnych zagadnień, ale także uwypukliły potrzebę dalszych działań w tym zakresie,
- szerszego zastosowania radioterapii hipofrakcjonowanej w leczeniu przedoperacyjnym chorych na MTM – na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa oraz przeprowadzonych prospektywnych badań klinicznych,
- wykorzystania badanych schematów leczenia skojarzenia radioterapii z chemioterapią lub hipertermią w praktyce klinicznej u wybranych chorych wraz z gromadzeniem uzyskanych wyników w formie prospektywnych rejestrów, a także stanowić podstawę do opracowania nowych badań wyższych faz lub z modyfikacjami stosowanych kombinacji,
- wzrostu wykorzystania radioterapii w leczeniu chorych na mięsaki uważane dotychczas za promieniooporne (kostniakomięsaki), trudne w napromienianiu z uwagi na lokalizację

(RPS) lub wcześniej uważanych wyłącznie za kandydatów do leczenia paliatywnego (SRT w OMD i OPD oraz przy zmianach nieresekcyjnych).

Co więcej, wyniki przeprowadzonych badań prospektywnych zostały wykorzystane w dwóch grantach wewnętrznych i jednym grantie Narodowego Centrum Nauki, co opisałem w dalszych częściach autoreferatu. Badania obrazowe z badania UN-RESARC są przedmiotem wielośrodkowej analizy z wykorzystaniem sztucznej inteligencji poprzez współpracę Zakładu Radiologii NIO-PIB z Katedrą Sztucznej Inteligencji Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie.

5. Informacja o uczestniczeniu w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych lub odbyciu staży naukowych w instytucjach naukowych, w tym zagranicznych, lub prowadzeniu badań naukowych lub prac rozwojowych w uczelniach lub instytucjach naukowych, w tym zagranicznych

A. Uczestniczenie w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych

Uczestniczyłem lub uczestniczę w pracach następujących zespołów badawczych:

- Kierownik grantu wewnętrznego Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, SN/GW20/2017, 59700 PLN: *Leczenie w sposób skojarzony dorosłych chorych na nieresekcyjne lub granicznie resekcyjne mięsaki kończyn i tułowia przy zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii, hipofrakcjonowanej radioterapii i radykalnego leczenia chirurgicznego – badanie kliniczne II fazy*. Zakres tematyczny grantu obejmował badania translacyjne związane z moim badaniem klinicznym (między innymi analizę zmian hipoksji guza pierwotnego po leczeniu neoadjuwantowym w postaci czynnika indukowanego hipoksją 1), wyniki zostały przedstawione na konferencji ASTRO 2021.
- Współrealizator grantu wewnętrznego NIO-PIB, SN/GW06/2020, 300000 PLN: *Znaczenie prognostyczno-predykcyjne biomarkerów molekularnych podczas leczenia w sposób skojarzony dorosłych chorych na nieresekcyjne lub granicznie resekcyjne mięsaki kończyn i tułowia*.
- Współrealizator grantu Narodowego Centrum Nauki w ramach konkursu PRELUDIUM BIS edycji 35, 2019/35/O/NZ2/03761, 532800 PLN: *Charakterystyka molekularna odpowiedzi*

*na neoadjuwantową chemioradioterapię u chorych na miejscowo zaawansowane mięsaki tkanek miękkich. W ramach realizacji grantu pełnię funkcję **promotora pomocniczego** mgr Klaudii Bobak.*

- Kierownik projektu w ramach konkursu OnkoGranty IV Polskiej Ligii Walki z Rakiem *Onkologia w czasach pandemii*, 9100 PLN: *Polepszenie dostępu do zdalnych konsultacji lekarskich i badań kontrolnych u chorych w trakcie napromieniania.*
- Kierownik grantu w projekcie LIDER XII Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, 1497400 PLN: *Personalizacja radioterapii wysokonformalnej z wykorzystaniem mobilnych laserowych technik skanowania i druku przestrzennego.* Dofinansowanie zostało przyznane w październiku 2021 r., obecnie rozpoczynam pierwszy etap projektu. Wniosek grantowy był drugim najlepiej ocenionym projektem na całej liście rankingowej.
- Kierownik projektu w konkursie MINIATURA Narodowego Centrum Nauki, 49940 PLN: *Ocena możliwości wykorzystania modeli analizy obrazów tomografii komputerowej w monitorowaniu odpowiedzi na immunoterapię i radioterapię stereotaktyczną chorych z przerzutami czerniaka do płuc.* Dofinansowanie przyznano w listopadzie 2021 r.

B. Praca w międzynarodowych zespołach badawczych oraz prowadzenie badań i prac rozwojowych w innych instytucjach naukowych, w tym zagranicznych

Leczenie przerzutów do kości

Bardzo aktywnie angażowałem się i angażuję się w międzynarodową działalność naukową w zespołach badawczych oraz współpracuję z innymi jednostkami naukowymi i stowarzyszeniami, także tymi zlokalizowanymi poza Polską. Pierwszą grupę tematyczną stanowią działania oraz związane z nimi publikacje dotyczące leczenia chorych na nowotwory złośliwe z przerzutami do kości. Zainicjowałem **nawiązanie współpracy z Kliniką Radioonkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Zurychu** (*Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich*), która zaowocowała włączeniem NIO-PIB do **akademickiego badania klinicznego z losowym doborem chorych dotyczącego nowej metody leczenia bolesnych przerzutów do kości kręgosłupa z wykorzystaniem SRT** (*Clinical Trial Comparing Dose-intensified SBRT With Conventional Radiation Therapy for Spinal Metastases*, DOSIS, NCT03056495). Pełnię funkcję głównego badacza w zakresie swojej jednostki. Dodatkowo w ramach swojej pracy w ESTRO zostałem **członkiem zespołu przygotowującego europejskie wytyczne radioterapii powikłanych i niepowikłanych przerzutów do kości** pod kierownictwem prof. Petera Hoskina. W ramach trwającej ponad

półtorej roku współpracy przygotowaliśmy dwa manuskrypty z rekomendacjami, które zostały wysłane do czasopisma *Radiotherapy and Oncology* – obecnie trwa proces recenzji, publikacja jest spodziewana w 2022 roku.

Edukacja i badania naukowe w radioterapii

W ramach pracy w *The Young ESTRO Committee*, aktywnie uczestniczyłem w **zespole oceniającym jakość kształcenia profesjonalistów związanych z radioterapią** (onkologów-radioterapeutów, fizycy medyczni, elektroradiolodzy, radiobiolodzy) europejskich w krajach, co znalazło odzwierciedlenie w publikacji w czasopiśmie *Clinical and Translational Radiation Oncology* (doi: 10.1016/j.ctro.2018.02.001). Zostałem zaproszony do udziału w pracach **zespołu przygotowującego nową wersję europejskich wytycznych kształcenia onkologów-radioterapeutów** *ESTRO Core Curriculum*, co zaowocowało ich opublikowaniem w *Radiotherapy and Oncology* (doi: 10.1016/j.radonc.2019.08.013). Część wyżej opisanych działań przełożyłem na grunt krajowy i realizowałem także w ramach **utworzonej z moim znaczącym udziałem Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej**. Rezultatami pracy sekcji są dwie prace dotyczące programu specjalizacji w radioterapii onkologicznej oraz warunków pracy i dalszego kształcenia młodych onkologów-radioterapeutów przedstawiane w trakcie konferencji ASTRO 2019 w Chicago, a następnie opublikowane w *Journal of Cancer Education* (doi: 10.1007/s13187-021-01998-0 oraz doi: 10.1007/s13187-020-01702-8). W okresie pierwszych dwóch fali pandemii COVID-19 w ramach *The Young ESTRO Committee* zbadaliśmy wpływ zaistniałej sytuacji na temat zdalnego prowadzenia badań naukowych w radioterapii. Rezultaty naszych prac opublikowaliśmy w *Clinical and Translational Radiation Oncology* (doi: 10.1016/j.ctro.2020.06.006).

Jakość życia i pracy profesjonalistów w dziedzinie radioterapii

Niedocenianym, ale niezwykle ważnym aspektem pracy osób związanych z onkologią są **towarzyszące zjawiska psychologiczne oraz kwestia wypalenia zawodowego**. Kontynuując pracę w *The Young ESTRO Committee* uczestniczyłem w szeroko zakrojonych badaniach tych zjawisk w środowisku profesjonalistów związanych z radioterapią (nazwa projektu: PRO BONO). Wyniki były prezentowane zarówno na ASTRO 2019 w formie ustnej prezentacji, jak i podczas ESTRO 2020. Całość prac zaowocowała powstaniem czterech publikacji, dwóch w *Radiotherapy and Oncology* (doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.033 i doi: 10.1016/j.radonc.2020.05.017), jednej w *Physics and Imaging in Radiation Oncology* (doi:

10.1016/j.phro.2020.07.001) oraz kolejnej w *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology* (doi: 10.1016/j.tipsro.2020.07.001). Kontynuację prac zespołu stanowił **następny projekt o podobnej tematyce**, a mianowicie aspektach DEI (ang. *diversity, equity and inclusion*, pol. różnorodność, sprawiedliwość i włączanie). Badania nad tym zjawiskiem wśród europejskich profesjonalistów związanych z radioterapią nie były dotychczas prowadzone. Wyniki prac zostały przedstawione w trakcie konferencji ESTRO 2021, a następnie wysłane w postaci manuskryptu do czasopisma *Radiotherapy and Oncology*, gdzie obecnie trwa proces recenzji.

Badanie nad wybranymi grupami chorych na nowotwory tkanek miękkich i kości

Uczestniczyłem w **nawiązywaniu i realizacji współpracy z licznymi ośrodkami leczącymi chorych na nowotwory tkanek miękkich i kości na całym świecie**. We współpracy z innymi zespołami pod przewodnictwem prof. Ricka Haasa uczestniczyłem w **analizie wyników leczenia promieniami chorych na odosobnione guzy włókniste (*solitary fibrous tumors, SFT*)**. Wyniki wieloośrodkowego badania kohortowego zostały opublikowane w czasopiśmie *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* (doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.024). Po **zainicjowaniu przeze mnie współpracy z Narodowym Instytutem Raka w Mediolanie (*Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*)** NIO-PIB został włączony do **badania klinicznego związanego z leczeniem chorych na struniaki kości krzyżowej (*Sacral Chordoma: Surgery Versus Definitive Radiation Therapy in Primary Localized Disease, SACRO, NCT02986516*)**. Jestem współautorem pracy opublikowanej w ramach tego projektu (*European Journal of Surgical Oncology*, doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.028). Dodatkowo, w ostatnim roku (2021) brałem udział we współpracy dotyczącej:

- międzynarodowego projektu badawczego dotyczącego pozaszkieletowych chrzęstniakomięsaków śluzowatych, abstrakt *Efficacy of perioperative radiotherapy in extraskeletalmxoid chondrosarcoma with confirmed NR4A3mutation* został wysłany na konferencję ESTRO 2022;
- walidacji nowej skali predykcyjnej wczesnej i późnej wznowy odosobnionych guzów włóknistych, w ramach współpracy przygotowano prezentację plakatu na konferencję CTOS 2021, a obecnie wysłano manuskrypt z wynikami analizy do czasopisma *European Journal of Cancer*;
- nowych, międzynarodowych retrospektywnych i prospektywnych badań w ramach Transatlantyckiej i Australazyjskiej Grupy Roboczej Mięsaków Przestrzeni Zaotrzewnowej

(*Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group, TARPSWG*), gdzie pełnię funkcję członka komitetu ds. badań klinicznych, opracowałem koncepcję i protokół dotyczący badania wykorzystania SRT w leczeniu RPS oraz brałem udział w opracowaniu protokołu badania oceniającego zasadność stosowania radioterapii przedoperacyjnej u chorych na nawrotowe RPS,

- badań nad metodami leczenia miejscowego kostniakomięsaków w Europie jako członek Europejskiego Konsorcjum Kostniakomięsaków (*European Consortium on Osteosarcoma*) w ramach projektu FOSTER (*Fight Osteosarcoma Through European Research*).

Badania dotyczące leczenia wspomagającego w onkologii

Jako członek Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Leczenia Wspomagającego w Onkologii (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC*), biorę udział w **pracach zespołów roboczych Onkodermatologii, Hemostazy i Oздrowieńców (z podgrupą Onkologii Sportowej)**. W ramach zespołu Onkodermatologii uczestniczę jako ekspert w konsensusie delfickim dotyczącym rekomendacji postępowania i leczenia popromiennego zapalenia skóry. Prace w zespole Hemostazy zaowocowały przygotowaniem manuskryptu pracy dotyczącej profilaktyki pierwotnej zdarzeń zatorowo-zakrzepowych związanych z nowotworem u chorych ambulatoryjnych, który obecnie jest w trakcie recenzji.

C. Staże naukowe i dodatkowe formy edukacji

Jestem absolwentem **dwóch kierunków studiów podyplomowych**:

- *Prowadzenie i monitorowanie badań klinicznych*, Akademia Leona Koźmińskiego w Warszawie, 10/2012-06/2013.
- *Biostatystyka - podstawy statystyki w badaniach medycznych*, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, 10/2019-06/2020.

Obecnie jestem **w trakcie studiów podyplomowych** *Master of Business Administration - Zarządzanie w Ochronie Zdrowia* na Collegium Humanum w Warszawie.

W trakcie swojej kariery odbyłem **staże** w następujących jednostkach:

- The Royal Marsden NHS Foundation Trust, The Department of Radiotherapy, Wielka Brytania, Londyn, 01/08-02/09/2011.
- Technische Universität München, Niemcy, Monachium, 22-27/07/2012.
- American University of Beirut Medical Center, Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Bejrut, Liban, 06/08-31/08/2012.

Ukończyłem **liczne zagraniczne kursy:**

- *Evidence Based Radiation Oncology – A Clinical Refresher Course with a Methodological Basis*, ESTRO School, Warna, Bułgaria, 05-10/10/2014.
- *Target Volume Determination – From Imaging To Margins*, ESTRO School, Budapeszt, Węgry, 04-07/10/2015.
- *Basic clinical radiobiology*, ESTRO School, Budapeszt, Węgry, 27/02-02/03/2016.
- *Re-irradiation: background, state-of-the-art and perspectives for clinical practice*, ESTRO School, Turyn, Włochy, 29/04-03/05/2016.
- *Varian EC101EU - Eclipse Basic Operations*, Cham, Szwajcaria, 20-23/03/2017.
- *Varian EC102EU - Eclipse in Clinical Practice*, Cham, Szwajcaria, 24/03/2017.
- *Interdisciplinary pre-meeting on integration of multimodality imaging in radiation oncology to improve target definition and modified dose prescription*, ESTRO School, Wiedeń, Austria, 05-09/05/2017.
- *Clinical practice and implementation of image-guided stereotactic body radiotherapy*, ESTRO School, Budapeszt, Węgry, 03-07/09/2017.
- *Interdisciplinary: Combined SBRT and Targeted Immune Therapies: Biological and Clinical Perspectives*, ESTRO School, Barcelona, Hiszpania, 20/04/2018.
- *Multidisciplinary management of non- melanoma skin cancer*, ESTRO School, Bruksela, Belgia, 07-09/11/2019.
- *4th ESO-ESMO-RCE Clinical Update on Rare Adult Solid Cancers*, ESO-ESMO-RCE, Mediolan, Włochy, 29/11-01/12/2019.

6. Opis pozostałych osiągnięć naukowych lub artystycznych, niewymienionych w pkt. 4.

A. Inne obszary działalności naukowej

Jako młody, ale także bardzo aktywny naukowiec i klinicysta, staram się wielokierunkowo poszerzać swoje horyzonty i rozwijać swoje zainteresowania. W trakcie swojej specjalizacji oraz już po jej otrzymaniu **uczestniczyłem i uczestniczę w realizacji kilkunastu zadań planu naukowego NIO-PIB**. Główne domeny mojej działalności naukowej opisałem poniżej.

Mięsaki tkanek miękkich i kości

Poza pracami wchodzącymi w skład cyklu, brałem także udział w **niekomercyjnym badaniu klinicznym LIPOMYX** NCT03816475 dotyczącym leczenia chorych na tłuszczakomięsaki śluzowate, którego wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *Journal of Clinical Medicine*

(doi: 10.3390/jcm9082471). Jestem **autorem i współautorem prac dotyczących mięsaków tkanek miękkich i kości publikowanych w czasopismach zagranicznych oraz krajowych**, do których należą między innymi publikacje w *Cancers* (doi: 10.3390/cancers13102390, doi: 10.3390/cancers13122981 oraz doi: 10.3390/cancers12082112), *Journal of Clinical Medicine* (doi: 10.3390/jcm10102200), *Nowotwory Journal of Oncology* (doi: 10.5603/NJO.2020.0056) oraz *Oncology in Clinical Practice* (doi: 10.5603/OCP.2018.0044, doi: 10.5603/OCP.2018.0049 oraz doi: 10.5603/OCP.2018.0050). Co więcej, jestem współautorem **rozdziału w książce Chirurgia onkologiczna. Tom 2**, pod red. Arkadiusza Jeziorskiego, Piotra Rutkowskiego, Wojciecha M. Wysockiego, wydawnictwo PZWL, 2019, rozdział *Mięsaki tkanek miękkich* (Piotr Rutkowski, Marcin Zdzienicki, Hanna Kosęła-Paterczyk, Mateusz Spalek), ISBN 9788320056457, a także współautorem rozdziałów dotyczących radioterapii mięsaków tkanek miękkich w książce będącej w trakcie publikacji. Na zaproszenie Polskiej Grupy Mięsakowej uczestniczę w **pisanu wytycznych leczenia chorych na złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych w przebiegu nerwiakowłókniakowości typu 1**.

Nowotwory skóry

Innym obszarem moich zainteresowań jest czerniak oraz rzadkie nowotwory skóry. W swoim dorobku posiadam **doniesienia konferencyjne, publikacje i referaty związane z tą grupą chorób**, z których mogę wyróżnić publikacje w czasopismach *International Journal of Molecular Sciences* (doi: 10.3390/ijms22094759, doi: 10.3390/ijms22126305 oraz doi: 10.3390/ijms22105077), *Cancers* (doi: 10.3390/cancers12113131) oraz *Oncotarget* (doi: 10.18632/oncotarget.27642). Jestem **autorem i współautorem rozdziałów w książkach dotyczących leczenia chorych na czerniaki**: *Biblioteka Chirurga Onkologa. Tom 12. Dermatochirurgia*, pod red. Piotra Rutkowskiego i Witolda Owczarka, wydawnictwo Via Medica, 2018, rozdział *Rola radioterapii w zaawansowanych czerniakach* (Mateusz Spalek), ISBN 9788366145320; *Biblioteka Chirurga Onkologa. Tom 18. Skojarzone leczenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego*, pod red. Arkadiusza Jeziorskiego, Andrzeja Kaweckiego, Piotra Rutkowskiego i Marka Harata, wydawnictwo Via Medica, 2020, rozdział *Czerniak* (Monika Dudzisz-Śledź, Tomasz Mandat, Mateusz Spalek), ISBN 9788366645349; *Czerniak. Współczesne podejście*, pod red. Piotra Rutkowskiego, wydawnictwo, PZWL, 2021, rozdział *Wielospecjalistyczne leczenie przerzutów czerniaka do mózgowia* (Mateusz Spalek, Aneta Borkowska, Hanna Kosęła-Paterczyk), ISBN 9788320062922. Jestem także jednym ze współautorów **polskiego konsensusu dotyczącego leczenia przerzutów do mózgowia u chorych na czerniaka** (doi: 10.5603/NJO.2019.0018).

Przerzuty do kości

Aktywnie uczestniczę w **posiedzeniach i konferencjach związanych z wielodyscyplinarnym leczeniem chorych na nowotwory złośliwe z przerzutami do kości ze szczególnym uwzględnieniem przerzutów do kręgosłupa**. W ramach tej działalności wygłaszałem liczne referaty na konferencjach krajowych oraz zagranicznych (Czechy, Ukraina). Uczestniczyłem także w nagraniu webinarium edukacyjnych dla lekarzy jako jeden z czterech zaproszonych ekspertów. Ponadto jestem **autorem rozdziału w książce** *Praktyczne aspekty radioterapii raka piersi*, pod red. Anny Niwińskiej, wydawnictwo 90 Consulting Radosław Lipiński, 2020, rozdział *Radioterapia stereotaktyczna pojedynczych przerzutów do kości* (Mateusz Spalek), ISBN 9788395743207.

Leczenie skórnych odczynów popromiennych

Oprócz wspomnianych w punkcie 5.B działań w ramach zespołu roboczego Onkodermatologii MASCC, **przygotowałem i opublikowałem dwie prace przeglądowe z wysoką liczbą cytowań dotyczące dwóch sytuacji klinicznych związanych z powikłaniami skórnymi napromieniania** – twardziny indukowanej radioterapią w czasopiśmie *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (doi: 10.1111/jdv.12704) oraz przewlekłego popromiennego zapalenia skóry w *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (doi: 10.2147/CCID.S94320).

Rak odbytnicy

Kontynuując pracę nad tematyką związaną z moją pracą doktorską, uczestniczyłem w opracowaniu **metaanalizy dotyczącej radioterapii 5x 5 Gy w leczeniu chorych na nisko położone raki odbytnicy**, której wyniki zostały opublikowane w *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* (doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.077). Przed obroną pracy doktorskiej, brałem udział we współtworzeniu innych prac dotyczących raka odbytnicy, z których najważniejsze zostały przyjęte do *Annals of Oncology* (doi: 10.1093/annonc/mdz186), *Radiotherapy and Oncology* (doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.004) oraz *European Journal of Surgical Oncology* (doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.233).

Hipertermia onkologiczna

Jako **członek zespołu hipertermii onkologicznej NIO-PIB** uczestniczę w rozwoju tej techniki leczenia skojarzonego w Instytucie. Poza zaprojektowaniem i przeprowadzeniem wskazanego

w punkcie 4 badania klinicznego SINDIR, jestem **także projektantem i głównym badaczem w badaniu klinicznym dotyczącym przedoperacyjnej radioterapii skojarzonej z hipertermią w leczeniu chorych na RIS oraz wznowy MTM w uprzednio napromienianej objętości** (*Radiotherapy With Hyperthermia in Recurrent and Radiation-Induced Sarcomas*, HOT, NCT04398095). Wyniki analizy cząstkowej były prezentowane przeze mnie w formie prezentacji ustnej na konferencji *13th International Congress of Hyperthermic Oncology*. Wstępne wyniki badania HOT będą prezentowane w trakcie konferencji ESTRO 2022 w postaci ustnej prezentacji. W ramach swojego zainteresowania hipertermią onkologiczną, przeprowadziłem także **analizę jej wykorzystania i wyniki leczenia u chorych na czerniaki**. Rezultaty badań prezentowałem na konferencji *33RD Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology* oraz IX Zjeździe Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej.

B. Badania kliniczne

Najlepszym możliwym leczeniem onkologicznym dla chorego jest udział w prospektywnym badaniu klinicznym. Jest to niezwykle ważny obszar moich zainteresowań naukowo-klinicznych ze szczególnym naciskiem położonym na niekomercyjne badania kliniczne, obszar stosunkowo słabo rozwinięty w Polsce. Stąd staram się aktywnie **uczestniczyć w projektowaniu oraz prowadzeniu badań klinicznych**. Brałem lub biorę udział w badaniach:

- *Hypofractionated Radiotherapy With Sequential Chemotherapy in Marginally Resectable Soft Tissue Sarcomas of Extremities or Trunk Wall (UN-RESARC)*, badanie niekomercyjne, główny badacz, NCT03651375.
- *Individualized hypofractionated radiotherapy with hyperthermia in in primary unresectable or marginally resectable soft tissue and bone sarcomas (SINDIR)*, badanie niekomercyjne, główny badacz, NCT03989596.
- *Hyperthermia and radiOtherapy in the Treatment for in-field recurrent and radiation-induced soft tissue and bone sarcomas (HOT)*, badanie niekomercyjne, główny badacz, NCT04398095.
- *A multicenter randomized, open-label phase II/III study, to compare the efficacy of NBTXR3, implanted as intratumor injection and activated by radiotherapy, versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft tissue sarcoma of the extremity and trunk wall*, badanie komercyjne, współbadacz, NCT02379845.

- *Sacral Chordoma: Surgery Versus Definitive Radiation Therapy in Primary Localized Disease (SACRO)*, badanie niekomercyjne, główny badacz w NIO-PIB, NCT02986516.
- *Hypofractionated radiotherapy in locally advanced myxoid liposarcomas of extremities or trunk wall*, badanie niekomercyjne, współbadacz, NCT03816475.
- *Dose-intensified Image-guided Fractionated Radiosurgery for Painful Spinal Metastases (DOSIS) versus Conventional Radiation Therapy: a Phase II Randomised Controlled Trial*, badanie niekomercyjne, główny badacz w NIO-PIB, NCT02800551.
- *EORTC-62092-22092-STBSG-ROG: A phase III randomized study of preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with Retroperitoneal sarcomas (RPS), STRASS*, badanie niekomercyjne, współbadacz, NCT01344018.
- *Phase I/II Study of PDR001 in Patients With Advanced Malignancies*, badanie komercyjne, współbadacz, NCT02404441.
- *Surgery With or Without Neoadjuvant Chemotherapy in High Risk RetroPeritoneal Sarcoma (STRASS2)*, badanie niekomercyjne, współbadacz, NCT04031677.
- *Study of DCC-3014 in Patients With Advanced Tumors and Tenosynovial Giant Cell Tumor*, badanie komercyjne, współbadacz, NCT03069469.
- *Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*, badanie komercyjne, współbadacz, NCT03969004.
- *A Study to Evaluate APX005M in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma*, badanie komercyjne, współbadacz, NCT04337931.

C. Działalność recenzencka i edytorska

Dokonałem 72 recenzji 61 manuskryptów prac naukowych zarejestrowanych i zweryfikowanych przez portal Publons dla czasopism: *Annals of Palliative Medicine*, *Annals of Surgical Oncology*, *Asian Journal of Research in Cardiovascular Diseases*, *BMJ*, *BioMed Research International*, *Cancer Management and Research*, *Cancer Medicine*, *Cancers*, *Clinical and Translational Radiation Oncology*, *Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology*, *Current Oncology*, *Dermatology and Therapy*, *Dermatopathology*, *Diagnostics*, *Gland Surgery*, *International Journal of Molecular Sciences*, *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *Journal of Clinical Medicine*, *Journal of Medical Education and Training*, *Journal of Oncology*, *Journal of the*

European Academy of Dermatology and Venereology, OncoTargets and Therapy, Oncology Research and Treatment, Polish Annals of Medicine, Precision Cancer Medicine, Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, Saudi Medical Journal, Therapeutic Advances in Gastroenterology, Therapeutic Radiology and Oncology, Translational Cancer Research, World Journal of Surgical Oncology.

We wrześniu 2021 roku zostałem wyróżniony jako recenzent miesiąca w czasopiśmie *Gland Surgery* (IF 2,953).

Jestem członkiem Rady Redakcyjnej (*Editorial Board*) czasopisma *Current Problems in Cancer: Case Reports* oraz Rady Recenzentów (*Reviewer Board*) czasopism *Current Problems in Cancer: Case, Cancers* i *Journal of Clinical Medicine*.

Brałem udział w ocenie abstraktów na następujące konferencje:

- ESTRO 36 (*Clinical track: Skin cancer / malignant melanoma, Clinical track: Sarcoma, Clinical track: Elderly*).
- ESTRO 37 (*Clinical track: Skin cancer / malignant melanoma, Clinical track: Sarcoma, Clinical track: Elderly*).
- ESTRO 38 (*Clinical track: Elderly, Clinical track: Skin cancer / malignant melanoma*).
- ESTRO 2020 (*Clinical track: Skin cancer / malignant melanoma, Clinical track: Elderly*).
- ESTRO 2021 (*Clinical: Elderly, Clinical: Skin cancer / malignant melanoma*).
- ESTRO 2022 (*Clinical: Mixed sites/palliation*).
- *13th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers*.

D. Nagrody i stypendia

Zostałem wyróżniony kilkunastoma nagrodami oraz stypendiami:

- I miejsce za pracę *Technologia dynamicznej wielolukowej radioterapii RapidArc - prezentacja metody*, nagroda za prezentację podczas konferencji BioMedTech Silesia 2010, Zabrze, 2010.
- Wyróżnienie za pracę *Światelko w tunelu, czyli zagadka doświadczenia śmierci klinicznej*, za prezentację podczas V Międzynarodowej Konferencji Naukowej Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy, Białystok, 2010.
- Wyróżnienie za pracę *Analiza wczesnej tolerancji radioterapii wysokimi dawkami promieniowania u chorych na raka stercza*, za prezentację podczas V Międzynarodowej i XLIX Międzywydziałowej Konferencji Naukowej Studentów Uczelni Medycznych, Katowice, 2010.

- I miejsce za pracę *The evaluation of usefulness of the volumetric modulated arc therapy for treatment of mediastinal tumors*, nagroda za prezentację podczas *International Health Science Conference*, Kowno, 2011.
- III miejsce za pracę *Wysokiej klasy cyklotron – niezbędna część nowoczesnego centrum naukowo-medycznego*, nagroda za prezentację podczas konferencji BioMedTech Silesia 2011, Zabrze, 2011.
- III miejsce za pracę *Ocena przydatności techniki wielolukowej RapidArc w leczeniu pozapłucnych nowotworów zlokalizowanych w obrębie klatki piersiowej*, nagroda za prezentację podczas VI Międzynarodowej Konferencji Naukowej Studentów Uczelni Medycznych i Młodych Lekarzy, Katowice, 2011.
- Wyróżnienie za pracę *Próba oceny wybranych metod odwapniania żeber przygotowanych do analizy mikroskopowej*, za prezentację podczas VI Międzynarodowej Konferencji Naukowej Studentów Uczelni Medycznych i Młodych Lekarzy, Katowice, 2011.
- Wyróżnienie za pracę *Cyklotron jako niezbędny sprzęt dla nowoczesnej kliniki onkologii*, za prezentację podczas VI Międzynarodowej Konferencji Naukowej Studentów Uczelni Medycznych i Młodych Lekarzy, Katowice, 2011.
- Wyróżnienie w Konkursie Studencki Nobel 2012 na Najlepszego Studenta RP, Katowice, 2012.
- Laureat Regionalny w Konkursie Studencki Nobel 2012 na Najlepszego Studenta RP, Katowice, 2012.
- Stypendium Rektora dla najlepszych studentów, Katowice, 2011-2012.
- Edukacyjny grant ESTRO dla 20 wybranych radioterapeutów z całej Europy będących w trakcie szkolenia specjalizacyjnego, 2014.
- *10th European Breast Cancer Conference Fellowship Grant*, Amsterdam, 2016.
- *Ambassador Solidarity Fund - ESTRO 35*, 2016.
- *Young Trialist Grant ECCO 2017*.
- *ESTRO Educational Grant (TTG) 2017*.
- III miejsce za pracę *Impact of pelvis irradiation on toxicity of further oxaliplatin-based chemotherapy in rectal cancer* na konferencji na *Young Scientists' Forum*, Poznań, listopad 2017.
- I miejsce za pracę *Preoperative hypofractionated radiotherapy with sequential chemotherapy in primary unresectable or marginally resectable high grade soft tissue*

sarcomas of extremities or trunk wall: an interim analysis of prospective phase II clinical trial na konferencji *Young Scientists' Forum*, Poznań, listopad 2018.

- *Travel Grant - 4th ESO-ESMO-RCE Clinical Update on Rare Adult Solid Cancers*, Mediolan, 2019.
- Nagroda za najlepszy doktorat przyznana przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w roku 2020, Kraków, 2020.
- Nagroda za najlepszą pracę doktorską obronioną i wyróżnioną przed Radą Naukową NIO-PIB w 2020 roku - II miejsce, Warszawa, 2021.

E. Członkostwo i działalność w towarzystwach naukowych

Działalność w towarzystwach naukowych stanowiła i stanowi integralną część mojej kariery i rozwoju naukowego. Jej początki sięgają czasów studenckich, gdzie pełniłem funkcję przewodniczącego Studenckiego Koła Naukowego Patomorfologii, a następnie członka Komisji Rewizyjnej Studenckiego Towarzystwa Naukowego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego.

Najważniejszym osiągnięciem i jednocześnie wyzwaniem w tej kategorii **jest praca w ESTRO**. W roku 2015 zostałem wybrany **na członka *The Young ESTRO Committee* jako jedyne reprezentanta Europy Środkowo-Wschodniej**. Moja kadencja została przedłużona na kolejne trzy lata w roku 2019. W ramach pracy w Komitecie odbywałem regularne jedno lub dwudniowe spotkania w Brukseli, zwykle dwa razy do roku oraz liczne spotkania w formie zdalnej. Działalność ta pozwoliła mi na zainteresowanie koleżanek i kolegów z Zachodu problemami, z jakimi stykają się profesjonaliści związani z radioterapią w Polsce oraz okolicznych krajach, a także włączać polskie placówki do uczestnictwa w badaniach prowadzonych przez ESTRO. Oprócz działalności organizacyjno-edukacyjnej, w ramach *The Young ESTRO Committee* brałem udział w pracach naukowych opisanych wyżej w autoreferacie – opublikowane prace opatrzone są podwójną afiliacją.

W trakcie swojej pracy dla ESTRO uczestniczyłem między innymi w:

- *ESTRO Core Curriculum Revision Team* (wspomniana wyżej grupa robocza przygotowująca uaktualnienie rekomendacji dla programu edukacyjnego w radioterapii onkologicznej).
- *ESTRO Newsletter Team* (napisałem kilka artykułów dla newsletteru ESTRO).
- *ESTRO Strategy Meeting Team* (zostałem zaproszony do udziału w pracach nad wizją ESTRO 2030, co pozwoliło mi uczestniczyć w kreowaniu kierunku rozwoju stowarzyszenia

na następne dziesięciolecie, zostałem wymieniony w pracy doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.031).

Jako obserwator z nadania *The Young ESTRO Committee* byłem członkiem *Advisory Committee on Radiation Oncology Practice*. Od roku 2019 jestem członkiem Rady Edukacji ESTRO (*Education Council*).

Dzięki swojej działalności w ESTRO uzyskałem niezbędną wiedzę i motywację do przełożenia części swoich działań na grunt krajowy. Po okresie przygotowań i starań, **wraz z grupą Koleżanek i Kolegów z mojej inicjatywy w 2019 roku Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (PTRO) powołało do życia Sekcję Młodych, której zostałem Współprzewodniczącym**. Wydarzenie to zostało entuzjastycznie odnotowane przez ESTRO jako przykład skutecznych działań zmierzających ku konsolidacji środowiska i poprawy jakości kształcenia w radioterapii w Europie Środkowej.

W 2020 roku zostałem wybrany na **członka komitetu ds. badań klinicznych TARPSWG**. W 2021 roku **dołączyłem także do MASCC**, gdzie biorę udział w pracach zespołów roboczych Onkodermatologii, Hemostazy i Ozdrowieńców (z podgrupą Onkologii Sportowej). Od 2015 roku jestem członkiem **Europejskiego Towarzystwa Badań i Leczenia Nowotworów** (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC*), gdzie działam w ramach grup *EORTC Radiation Oncology Group, Young Radiation Oncology Group, Sarcoma Group oraz Melanoma Group*. W grudniu 2021 roku **zostałem wybrany jako członek Rady Naukowej Radioterapii Onkologicznej EORTC** (*Young-Early Career Investigator, Radiation Oncology Scientific Council, Y-ECI-ROSC*).

Dodatkowo, poza ESTRO, PTRO, TARPSWG, MASCC i EORTC, jestem członkiem **innych towarzystw**:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne.
- Polskie Towarzystwo Hipertermii Onkologicznej.
- Europejskie Towarzystwo Hipertermii Onkologicznej.
- Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej.
- Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

F. Konferencje, doniesienia i referaty

Jako młody naukowiec brałem udział w **licznych konferencjach, zjazdach, sympozjach i kongresach międzynarodowych oraz krajowych, gdzie wygłosiłem ponad 100 doniesień zjazdowych w formie prezentacji ustnych i plakatowych**. Zgodnie z analizą

bibliometryczną, streszczenia 65 z nich zostały opublikowane w materiałach konferencyjnych. Co więcej, miałem okazję wygłosić ponad 40 zaproszonych referatów (wykładów) na krajowych i zagranicznych wydarzeniach naukowych.

Przewodniczyłem lub współprzewodniczyłem sesjom w trakcie konferencji:

- Współprzewodniczący sesji *The Young Radiation Oncologists Group* podczas *EORTC Groups' Annual Meeting (EGAM)*, Bruksela, marzec 2015.
- Współprzewodniczący sesji *Partial Organ Irradiation* podczas ESTRO 37, Barcelona, kwiecień 2018.
- Współprzewodniczący debaty *Can early-regression-guided adaptive RT (eRG-ART) improve the pathological response in neo-adjuvant treatments* podczas ESTRO 38, Mediolan, kwiecień 2019.
- Przewodniczący sesji *Make the best use of online resources and meetings for remote (net)working* podczas ESTRO 2021, Madryt, sierpień 2021.
- Przewodniczący sesji *Project from A to Z in a hot or new topic Where do you start? And how to publish?* podczas ESTRO 2021, Madryt, sierpień 2021.
- Współprzewodniczący sesji *Multidisciplinary approach / multidisciplinary teams* podczas *4th spondylooncology symposium: multidisciplinary management and treatment in spinal oncology – the winning strategy*, Brno, listopad 2021.

7. Opis osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę lub sztukę.

A. Osiągnięcia dydaktyczne i edukacyjne

W trakcie studiów i podczas pierwszych lat swojej specjalizacji pełniłem funkcję **edytora portalu MEDTube**, gdzie tworzyłem i tłumaczyłem opisy do edukacyjnych filmów medycznych.

Jestem **promotorem pomocniczym** mgr Klaudii Bobak realizującej pracę doktorską w ramach grantu NCN PRELUDIUM BIS edycji 35, 2019/35/O/NZ2/03761: *Charakterystyka molekularna odpowiedzi na neoadjuwantową chemioradioterapię u chorych na miejscowo zaawansowane mięsaki tkanek miękkich*.

W latach 2016-2017 prowadziłem **zajęcia z radioterapii dla studentów I i II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**.

Nieprzerwanie od roku 2016 jestem **wykładowcą w ramach kursów Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego**, gdzie uczestniczę w kształceniu specjalistów onkologii

klinicznej, chirurgii onkologicznej oraz ortopedii i traumatologii narządu ruchu w zakresie radioterapii czerniaków, mięsaków i onkologii narządu ruchu (kilkanaście wykładów).

Reaktywowałem Studenckie Koło Naukowe Radioterapii Grej oraz byłem jego opiekunem w latach 2016-2019. Po ukończeniu specjalizacji i rozpoczęciu pracy w KNTMKiC pomagam nadzorować pracę Koła Naukowego *Onkosfera*. Byłem **opiekunem pracy** prezentowanej w trakcie *16th Warsaw International Medical Congress: A 52- year old patient with unresectable sarcoma - a spectacular response to the new treatment protocol (RT+HT)*. Współpraca ze studentami zaowocowała powstaniem publikacji w czasopismach z IF (doi: 10.3390/jcm10102200, doi: 10.3390/ijms22105077, doi: 10.3390/ijms22094759) oraz doniesieniami zjazdowymi na krajowych i międzynarodowych konferencjach.

Ponadto uczestniczyłem w **nagraniach serii podcastów i webinarów** dotyczących wielodyscyplinarnego leczenia chorych na przerzuty do kręgosłupa. W ramach współpracy pomiędzy Sekcjami Młodych Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wygłosiłem wykład edukacyjny dotyczący radioterapii stanów nagłych dla lekarzy specjalizujących się w onkologii klinicznej.

Swoją **działalność edukacyjną prowadzę także na arenie międzynarodowej**, między innymi w postaci zaangażowania w ESTRO School. Od 2015 r. pełnię rolę tutora w warsztatach z konturowania w ramach projektu FALCON (*Fellowship in Anatomic delineation and CONtouring*). Pomagałem prowadzić kilka warsztatów z nauki konturowania w różnych lokalizacjach anatomicznych (*ESTRO Online Workshop - Prostate Cancer*, wrzesień 2015; *ESTRO Contouring Workshop – Spine SBRT*, maj 2017; *ESTRO Online Workshop - Pediatric Radiation Oncology*, listopad 2017; *ESTRO Online Workshop – Spine SBRT*, czerwiec 2018 ; *ESTRO Contouring Workshop - Image guided adaptive brachytherapy in vaginal cancer*, kwiecień 2019). W ramach współpracy z ESTRO School byłem dwukrotnym uczestnikiem warsztatów edukacyjnych dla edukatorów i nauczycieli w radioterapii o nazwie *Teachers' Retreat* (Wiedeń 2017, Mediolan 2019).

B. Osiągnięcia organizacyjne

Pierwsze zetknięcie z działalnością organizacyjną miałem w trakcie studiów medycznych, gdzie pełniłem **lokalne i krajowe** funkcje w ramach Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland, w tym **Sekretarza Generalnego** stowarzyszenia.

Brałem udział w **komitetach organizacyjnych** następujących międzynarodowych konferencji:

- *ESTRO 36 Scientific Programme Committee.*
- *ESTRO 38 Scientific Programme Committee.*

- *ESTRO AGORA Meeting.*

W trakcie konferencji ESTRO 36 w Wiedniu pełniłem funkcję **organizatora i przewodniczącego** całego bloku sesji Young Track.

Byłem członkiem **naukowych komitetów doradczych** konferencji:

- *ESTRO 36 Scientific Advisory Group.*
- *ESTRO 37 Scientific Advisory Group.*
- *ESTRO 38 Scientific Advisory Group.*
- *ESTRO 2020 Scientific Advisory Group.*
- *ESTRO 2021 Scientific Advisory Group.*

Jak wspomniałem już wyżej, w 2019 r. byłem jednym z **założycieli Sekcji Młodych** Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej i od tego czasu pełnię funkcję jej Współprzewodniczącego.

Dodatkowo, w swoim miejscu pracy:

- W trakcie swojego szkolenia specjalizacyjnego pełniłem nadzór nad grafiką lekarzy-rezydentów.
- Jestem autorem kilku protokołów leczenia, między innymi napromieniania chorych na mięsaki tkanek miękkich, mięsaki Ewinga, mięsaki prążkowanokomórkowe.
- Byłem członkiem Zespołu ds. Akredytacji COI oraz członkiem Zespołu ds. kontroli dokumentacji medycznej COI.
- Zostałem powołany na Koordynatora Zespołu Radioterapii Stereotaktycznej i Neuroortopedii NIO-PIB (w trakcie realizacji pierwszego zadania – organizacja wspólnych posiedzeń z Kliniką Nowotworów Układu Nerwowego dotyczących wielodyscyplinarnego leczenia chorych na nowotwory złośliwe z przerzutami do kręgosłupa).

C. Osiągnięcia popularyzatorskie

Jestem autorem **artykułów popularyzujących podstawową wiedzę na temat badań klinicznych, onkologii i radioterapii**, zarówno dla lekarzy innych specjalności, przedstawicieli profesji medycznych, jak i pacjentów. Wybrane z nich to:

- *Radioterapia – to warto wiedzieć!* <https://www.byczdrowym.info/uklad-trawienny/radioterapia-to-warto-wiedziec/> [dostęp 01/01/2022]
- Cykl doniesień na temat podstaw badań klinicznych w onkologii [dostęp 01/01/2022]:

- *Nie taki diabeł straszny jak go malują, czyli słów kilka o badaniach klinicznych, cz. I* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/33894-nie-taki-diabel-straszny-jak-go-maluja-czyli-slow-kilka-o-badaniach-klinicznych-cz-i/>
- *Jak nie utonąć w morzu formalności, czyli uwarunkowania prawne badań klinicznych, cz. II* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/33918-jak-nie-utonac-w-morzu-formalnosci-czyli-uwarunkowania-prawne-badan-klinicznych-cz-i/>
- *Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej – co każdy powinien o nich wiedzieć? Cz. III* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/33935-zasady-dobrej-praktyki-klinicznej-co-kazdy-powinien-o-nich-wiedziec-cz-i/>
- *Świadoma zgoda pacjenta na udział w badaniu klinicznym, cz. IV* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/33965-swiadoma-zgoda-pacjenta-na-udzial-w-badaniu-klinicznym-cz-iv/>
- *Obowiązki i rola badacza oraz współbadaczy w badaniu klinicznym, cz. V* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/33983-obowiazki-i-rola-badacza-oraz-wspolbadaczy-w-badaniu-klinicznym-cz-v/>
- *Badania kliniczne – czy przynoszą nam korzyści? Cz. VI* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/34008-badania-kliniczne-czy-przynosza-nam-korzysci-cz-vi/>
- *Zdarzenia niepożądane w badaniach klinicznych, cz. VII* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/34036-zdarzenia-niepozadane-w-badaniach-klinicznych-cz-vi/>
- *Jak znaleźć pracę w badaniach klinicznych? Cz. VIII* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/34053-jak-znalezc-prace-w-badaniach-klinicznych-cz-vi/>
- *Jak znaleźć badanie kliniczne dla (mojego) pacjenta? Cz. IX* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/34085-jak-znalezc-badanie-kliniczne-dla-mojego-pacjenta-cz-ix/>
- *Badania kliniczne w onkologii, cz. X* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/34095-badania-kliniczne-w-onkologii-cz-x/>
- *Jak nie zginąć w świecie nauki, czyli o rodzajach badań naukowych* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/35107-jak-nie-zginac-w-swiecie-nauki-czyli-o-rodzajach-badan-naukowych/> [dostęp 01/01/2022]

- *Jak nie popełniać błędów w pracach naukowych*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35144-jak-nie-popelnia-bledow-w-pracach-naukowych/> [dostęp 01/01/2022]
- *Jak i gdzie szukać odpowiedzi na pytania kliniczne?*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35387-jak-i-gdzie-szukac-odpowiedzi-na-pytania-kliniczne> [dostęp 01/01/2022]
- *Najważniejsze zmiany i szanse rozwoju programów lekowych*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35865-najwazniejsze-zmiany-i-szanse-rozwoju-programow-lekowych/> [dostęp 01/01/2022]
- *Programy lekowe – wszystko, co należy o nich wiedzieć cz. 1*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35757-programy-lekowe-wszystko-co-nalezy-o-nich-wiedziec-cz-1/> [dostęp 01/01/2022]
- *Programy lekowe – wszystko, co należy o nich wiedzieć cz. 2*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35795-programy-lekowe-wszystko-co-nalezy-o-nich-wiedziec-cz-2/> [dostęp 01/01/2022]
- *Im dalej w las tym ciemniej? O metaanalizach, ryzyku, szansach i nie tylko*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35442-im-dalej-w-las-tym-ciemniej-o-metanalizach-ryzyku-szansach-i-nie-tylko/> [dostęp 01/01/2022]
- *Nierozłączne trio – lekarz, naukowiec i ekonomista, czyli o analizach ekonomicznych w ochronie zdrowia* <https://www.kardiolog.pl/publikacje/35338-nierozlaczne-trio-lekarz-naukowiec-i-ekonomista-czyli-o-analizach-ekonomicznych-w-ochronie-zdrowia/> [dostęp 01/01/2022]
- *Wykorzystanie danych naukowych w codziennej praktyce lekarza*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35283-wykorzystanie-danych-naukowych-w-codziennej-praktyce-lekarza/> [dostęp 01/01/2022]
- *W gąszczu trudnych pojęć związanych z onkologią*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35224-w-gaszczu-trudnych-pojec-zwiazanych-z-onkologia/> [dostęp 01/01/2022]
- *Jakość życia pacjenta – gdzie jest granica leczenia „za wszelką cenę”?*
<https://www.kardiolog.pl/publikacje/35189-jakosc-zycia-pacjenta-gdzie-jest-granica-leczenia-za-wszelka-cene/> [dostęp 01/01/2022]
- *Putrescyna – nowa nadzieja na terapię padaczki wielolekoopornej*
<http://www.racjonalista.pl/index.php/s,38/k,16/r,1> [dostęp 01/01/2022]

- Artykuły encyklopedyczne: <https://wylecz.to/eksperci/lek-mateusz-spalek/> [dostęp 01/01/2022]

Na zaproszenie organizatorów prowadziłem wykład podczas międzynarodowej pacjenckiej konferencji *International Kidney Cancer Coalition Conference* dotyczący podstaw i roli radioterapii w leczeniu chorych na raka nerki (*Different types of radiotherapy*).

Wygłosiłem **wykład plenarny dotyczący współpracy wielodyscyplinarnej** na zaproszenie *2nd Interdisciplinary Doctoral School Seminar* dla doktorantów wydziałów technicznych o tytule *Targeting future: the revolution in radiation therapy*.

W ramach *ESTRO Cancer Foundation* brałem **aktywny udział w rocznych przygotowaniach do kampanii promującej postać i osiągnięcia Marii Skłodowskiej-Curie** (<https://mariecurielegacy.org/marie-curie-legacy>) oraz radioterapii jako skutecznej i bezpiecznej metody leczenia nowotworów. Projekt został wyróżniony jako jeden z pięciu kandydatów do *European Health Award 2018* (<https://www.ehfg.org/archive/2018/eha>).

Udzieliłem wywiadu radiowego dotyczącego tematu niechęci młodych lekarzy do specjalizowania się w dziedzinach onkologicznych:

(<https://audycje.tokfm.pl/podcast/86751,Dlaczego-mlodzi-lekarze-nie-garna-sie-do-specjalizacji-z-onkologii>).

D. Działalność społeczna

W trakcie studiów medycznych aktywnie działałem w ramach Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland, pełniąc funkcje lokalne i krajowe, do **Sekretarza Generalnego** stowarzyszenia włącznie. Koordynowałem akcje ukierunkowane na promocję zdrowia i nauki, takie jak *Candlelight Memorial 2010*, *World AIDS Day 2010*, *Antitobacco 2011*, czy też *World Brain Awareness Week 2011*. W latach 2012-2016 pełniłem funkcję Elektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Jestem **delegatem na Okręgowy Zjazd Lekarzy VII kadencji 2018-2022** Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie. W ramach działalności w Izbie pełnię funkcję **członka Zespołu ds. monitorowania naruszeń w ochronie zdrowia** na okres VIII kadencji 2018 – 2022.

Jestem **członkiem Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Mięsaki i Czerniaki Sarcoma**. Aktywnie uczestniczę w wydarzeniach organizowanych przez Stowarzyszenie, między innymi w Onkobiegu. **Opracowałem materiały edukacyjne** dla chorych związane z radioterapią nowotworów tkanek miękkich, kości i skóry, które prezentowane są na wyświetlaczach zlokalizowanych w poczekalniach NIO-PIB.

E. Dane naukometryczne

IF: 178,211

MEiN: 4304

Liczba cytowań według *Web of Science*: 362 (bez autocytowań: 326)

Liczba cytowań według *Scopus*: 402 (bez autocytowań: 305)

Indeks Hirscha według *Web of Science*: 9

Indeks Hirscha według *Scopus*: 9

Referencje

- Bonvalot, S., Gronchi, A., Péchoux, C. L., Swallow, C. J., Strauss, D., Meeus, P., Coevorden, F. van, Stoldt, S., Stoeckle, E., Rutkowski, P., Rastrelli, M., Raut, C. P., Hompes, D., Paoli, A. D., Sangalli, C., Honoré, C., Chung, P., Miah, A., Blay, J. Y., ... Haas, R. L. (2020). Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(10), 1366–1377. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30446-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30446-0)
- Brizel, D. M., Scully, S. P., Harrelson, J. M., Layfield, L. J., Dodge, R. K., Charles, H. C., Samulski, T. V., Prosnitz, L. R., & Dewhirst, M. W. (1996). Radiation Therapy and Hyperthermia Improve the Oxygenation of Human Soft Tissue Sarcomas. *Cancer Research*, 56(23), 5347–5350.
- Bujko, K., Wyrwicz, L., Rutkowski, A., Malinowska, M., Pietrzak, L., Kryński, J., Michalski, W., Olędzki, J., Kuśnierz, J., Zając, L., Bednarczyk, M., Szczepkowski, M., Tarnowski, W., Kosakowska, E., Zwoliński, J., Winiarek, M., Wiśniowska, K., Partycki, M., Bęczkowska, K., ... Polish Colorectal Study Group. (2016). Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: Results of a randomized phase III study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(5), 834–842. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062>

- Carrle, D., & Bielack, S. S. (2006). Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *International Orthopaedics*, 30(6), 445–451. <https://doi.org/10.1007/s00264-006-0192-x>
- de Jong, M. A. A., Oldenburg, S., Bing Oei, S., Griesdoorn, V., Kolff, M. W., Koning, C. C. E., & van Tienhoven, G. (2012). Reirradiation and hyperthermia for radiation-associated sarcoma. *Cancer*, 118(1), 180–187. <https://doi.org/10.1002/cncr.26252>
- Gladdy, R. A., Qin, L.-X., Moraco, N., Edgar, M. A., Antonescu, C. R., Alektiar, K. M., Brennan, M. F., & Singer, S. (2010). Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(12), 2064–2069. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1728>
- Guckenberger, M., Lievens, Y., Bouma, A. B., Collette, L., Dekker, A., deSouza, N. M., Dingemans, A.-M. C., Fournier, B., Hurkmans, C., Lecouvet, F. E., Meattini, I., Romero, A. M., Ricardi, U., Russell, N. S., Schanne, D. H., Scorsetti, M., Tombal, B., Verellen, D., Verfaillie, C., & Ost, P. (2020). Characterisation and classification of oligometastatic disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology*, 21(1), e18–e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1)
- Haas, R. L. M., Delaney, T. F., O’Sullivan, B., Keus, R. B., Le Pechoux, C., Olmi, P., Poulsen, J.-P., Seddon, B., & Wang, D. (2012). Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: Why, when, and where? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84(3), 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.062>
- Koseła-Paterczyk, H., Szacht, M., Morysiński, T., Ługowska, I., Dziewirski, W., Falkowski, S., Zdzienicki, M., Pieńkowski, A., Szamotulska, K., Switaj, T., & Rutkowski, P.

- (2014). Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 40(12), 1641–1647. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.05.016>
- Lindner, L. H., & Issels, R. D. (2011). Hyperthermia in soft tissue sarcoma. *Current Treatment Options in Oncology*, 12(1), 12–20. <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0144-6>
- Lochner, J., Menge, F., Vassos, N., Hohenberger, P., & Kasper, B. (2020). Prognosis of Patients with Metastatic Soft Tissue Sarcoma: Advances in Recent Years. *Oncology Research and Treatment*, 43(11), 613–619. <https://doi.org/10.1159/000509519>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Okunieff, P., Petersen, A. L., Philip, A., Milano, M. T., Katz, A. W., Boros, L., & Schell, M. C. (2006). Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung metastases. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 45(7), 808–817. <https://doi.org/10.1080/02841860600908954>
- Palma, D. A., Olson, R., Harrow, S., Gaede, S., Louie, A. V., Haasbeek, C., Mulroy, L., Lock, M., Rodrigues, G. B., Yaremko, B. P., Schellenberg, D., Ahmad, B., Senthil, S., Swaminath, A., Kopeck, N., Liu, M., Moore, K., Currie, S., Schlijper, R., ... Senan, S. (2020). Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(25), 2830–2838. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>

- Rosenberg, S. A., Tepper, J., Glatstein, E., Costa, J., Baker, A., Brennan, M., DeMoss, E. V., Seipp, C., Sindelar, W. F., Sugarbaker, P., & Wesley, R. (1982). The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: Prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Annals of Surgery*, 196(3), 305–315.
<https://doi.org/10.1097/00000658-198209000-00009>
- Salerno, K. E., Alektiar, K. M., Baldini, E. H., Bedi, M., Bishop, A. J., Bradfield, L., Chung, P., DeLaney, T. F., Folpe, A., Kane, J. M., Li, X. A., Petersen, I., Powell, J., Stolten, M., Thorpe, S., Trent, J. C., Voermans, M., & Guadagnolo, B. A. (2021). Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical Radiation Oncology*, 11(5), 339–351.
<https://doi.org/10.1016/j.prro.2021.04.005>
- Sebastian, N. T., Xu-Welliver, M., & Williams, T. M. (2018). Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Contemporary insights and advances. *Journal of Thoracic Disease*, 10(Suppl 21), S2451–S2464.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.52>
- Thijssens, K. M. J., van Ginkel, R. J., Suurmeijer, A. J. H., Pras, E., van der Graaf, W. T. A., Hollander, M., & Hoekstra, H. J. (2005). Radiation-induced sarcoma: A challenge for the surgeon. *Annals of Surgical Oncology*, 12(3), 237–245.
<https://doi.org/10.1245/ASO.2005.03.041>
- von Mehren, M., Randall, R. L., Benjamin, R. S., Boles, S., Bui, M. M., Ganjoo, K. N., George, S., Gonzalez, R. J., Heslin, M. J., Kane, J. M., Keedy, V., Kim, E., Koon, H., Mayerson, J., McCarter, M., McGarry, S. V., Meyer, C., Morris, Z. S., O'Donnell, R. J., ... Scavone, J. L. (2018). Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice

- Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 16(5), 536–563. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0025>
- Yang, J. C., Chang, A. E., Baker, A. R., Sindelar, W. F., Danforth, D. N., Topalian, S. L., DeLaney, T., Glatstein, E., Steinberg, S. M., Merino, M. J., & Rosenberg, S. A. (1998). Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(1), 197–203. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.197>
- Yap, J., Chuba, P. J., Thomas, R., Aref, A., Lucas, D., Severson, R. K., & Hamre, M. (2002). Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 52(5), 1231–1237. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02799-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02799-7)
- Zagars, G. K., Ballo, M. T., Pisters, P. W. T., Pollock, R. E., Patel, S. R., Benjamin, R. S., & Evans, H. L. (2003). Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: An analysis of 1225 patients. *Cancer*, 97(10), 2530–2543. <https://doi.org/10.1002/cncr.11365>

.....
(podpis wnioskodawcy)