



Narodowy Instytut Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

AUTOREFERAT

Dr n. med. Piotr Wojcieszek

Zakład Brachyterapii

Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Oddział w Gliwicach

Dane osobowe

Imię i Nazwisko: Piotr Wojcieszek

Wykształcenie

1994-1998 II Liceum Ogólnokształcące w Zabrze

1998-2004 Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, Wydział Lekarski w Zabrze

Specjalizacje

2011 Specjalizacja II stopnia z Radioterapii Onkologicznej

Stopień naukowy doktora nauk medycznych

2013 Obrona rozprawy doktorskiej „Ocena skuteczności i tolerancji radioterapii stereotaktycznej nerwiaków nerwu przedstonkowo-ślimakowego”, Centrum Onkologii MSC w Warszawie, Oddział w Gliwicach. Promotor: prof. dr hab. n. med. Rafał Tarnawski. Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Piotr Bażowski, prof. dr hab. n. med. Leszek Miszczyk.

Przebieg pracy zawodowej

2004-2005 Staż Podyplomowy w Szpitalu Miejskim w Zabrze

2004-2005 Wolontariusz w III Katedrze i Klinicznym Oddziale Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca

2005 Wolontariusz w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach

2005-2008 Młodszy Asystent w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach

2008-2010 Lekarz w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach

2011-2013 Lekarz w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach

2013-2015 Asystent naukowo-badawczy w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach

Od 2014 Konsultant ds. Brachyterapii Beskidzkie Centrum Onkologii im. Św. Jana Pawła II w Bielsku Białej

Od 2015	Adiunkt naukowo-badawczy w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach
2017-2019	p.o. Kierownika w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach
Od 2019	Kierownik w Zakładzie Brachyterapii Centrum Onkologii IMSC w Warszawie, oddział w Gliwicach

Inne

Od 2019	Przewodniczący Zarządu Polskiego Towarzystwa Brachyterapii
Od 2019	Członek Komisji Egzaminacyjnej Państwowego Egzaminu Specjalistycznego w dziedzinie Radioterapia Onkologiczna
Od 2021	Członek Komisji do Spraw Procedur i Audytów Klinicznych zewnętrznych przy Ministrze Zdrowia

Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 219 ust.1 pkt. 2 Ustawy o stopniach i tytułach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki:

Monotematyczny cykl 6 publikacji na temat: „Skuteczność leczącej dawki promieniowania w aspekcie jej intensywności w pooperacyjnej, definitywnej i ratującej brachyterapii chorych na nowotwory złośliwe”.

Wszystkie prace zostały opublikowane po obronie doktoratu.

Ich łączny IF wynosi 14,336, MNiSW = 340

1. **Wojcieszek P**, Szlag M, Głowacki G, Cholewka A, Gawkowska-Suwińska M, Kellas-Ślęczka S, Białas B, Fijałkowski M.

Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure.

Radiother Oncol. 2016 Jun;119(3):405-10.

2. Chyrek AJ, Bielęda GMB, Burchardt WM, Chicheł A, **Wojcieszek PA**.

Adjuvant interstitial three-dimensional pulse-dose-rate-brachytherapy for lip squamous cell carcinoma after surgical resection.

J Contemp Brachytherapy. 2019 Apr;11(2):116-121.

3. Kellas-Ślęczka S, Białas B, Fijałkowski M, **Wojcieszek P**, Szlag M, Cholewka A, Wesołowski M, Ślęczka M, Krzysztofiak T, Larysz D, Kołosa Z, Trzaska K, Pruefer A.

Nineteen-year single-center experience in 76 patients with penile cancer treated with high-dose-rate brachytherapy.

Brachytherapy. 2019 Jul-Aug;18(4):493-502.

4. Kellas-Ślęczka S, Białas B, Fijałkowski M, **Wojcieszek P**, Szlag M, Cholewka A, Ślęczka M, Kołosa Z.

Interstitial high-dose-rate brachytherapy in locally advanced and recurrent vulvar cancer. J Contemp Brachytherapy. 2016 Feb;8(1):32-40.

5. Szlag M, **Wojcieszek P**, Kellas-Ślęczka S, Krysiak K, Cholewka A, Stąpór-Fudzińska M, Krzysztofiak T, Fijałkowski M.

Individual multi-catheter mould technique in high-dose-rate brachytherapy - personalized approach in treating multifocal angiosarcoma of the face. J Contemp Brachytherapy. 2019 Aug;11(4):337-342.

6. Rovirosa A, Zhang Y, Chargari C, Cooper R, Bownes P, **Wojcieszek P**, Stankiewicz M, Hoskin P, Van der Steen-Banasik E, Segedin B, Najjari D, Pötter R, Tanderup K, Van Limbergen E;

Endometrial Task Group in the Gynecological Cancer Working Group; GEC-ESTRO Working Group. Exclusive 3D-brachytherapy as a good option for stage-I inoperable endometrial cancer: a retrospective analysis in the gynaecological cancer GEC-ESTRO Working Group. Clin Transl Oncol. 2021 Jul 16.

Cele naukowe prac zgłoszonych jako dorobek własny do oceny wraz z osiągniętymi wynikami i ich konsekwencjami utylitarnymi.

Pracę w Oddziale Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowym Instytucie Badawczym w Gliwicach rozpocząłem najpierw jako wolontariusz, potem, niezwłocznie po zdaniu Lekarskiego Egzaminu Państwowego, jako młodszy asystent, podejmując specjalizację z radioterapii onkologicznej. Jednocześnie, kontynuując zainteresowanie badaniami naukowymi, które wyniosłem z kół Studenckiego Towarzystwa Naukowego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, zająłem się zagadnieniem powtórnego napromieniania chorych na nawrotowe nowotwory złośliwe w obszarze głowy i szyi. Przyniosło to pierwsze międzynarodowe doniesienie zjazdowe, które zaprezentowałem w 2007 roku w postaci plakatu na konferencji EGRO/DEGRO¹ w Salzburgu i rok później w Barcelonie na konferencji ECCO/ESTRO² w 2008 roku. W tym samym czasie prof. Rafał Tarnawski ukierunkował moje zainteresowanie naukowe na radioterapię stereotaktyczną wykorzystującą dawki ablacyjne w leczeniu definitywnym nerwiaków nerwu przedsionkowo-ślimakowego, która stała się tematem mojej rozprawy doktorskiej (obrona w 2013 roku). Od 2011 roku po uzyskaniu stopnia specjalisty radioterapii onkologicznej pracuję na stanowisku lekarza w Zakładzie Brachyterapii NIO-PIB³, oddział w Gliwicach.

Od kilkunastu lat w brachyterapii notowany jest postęp technologiczny polegający na wykorzystaniu nowoczesnych metod obrazowania w planowaniu dawki terapeutycznej pochodzącej ze źródeł promieniotwórczych. Dotyczy to zwłaszcza brachyterapii śródtkankowych jako metod leczenia chorych na tzw. wczesnego raka piersi i raka gruczołu krokowego. Dzięki nowoczesnemu wyposażeniu i zaangażowaniu personelu Zakładu Brachyterapii którym kieruję od 2017 roku, wzrosła trzykrotnie liczba chorych leczonych z powodu raka stercza. Na ten efekt złożyło się kilka przyczyn: do planowania leczenia wprowadzony został jednolity protokół określający obszar tarczowy z marginesem, narządy krytyczne oraz parametry frakcjonowania dawki umożliwiające, zgodnie z najnowszymi doniesieniami naukowymi, zmniejszenie liczby zabiegów z trzech do dwóch u chorych poddawanych brachyterapii samodzielnej lub ratującej oraz z dwóch do jednego u chorych leczonych w skojarzeniu z teleradioterapią. Upowszechnienie wiedzy na ten temat, dzięki moim licznym wystąpieniom, nie tylko dla onkologów, ale i urologów przyczyniło się w Polsce do poprawy sytuacji chorych ze wznową miejscową raka stercza. Ponadto w trakcie pierwszych kilku lat pracy w Zakładzie Brachyterapii wykonałem samodzielnie ponad 500 zabiegów brachyterapii *3D real-time* u chorych na raka stercza.

Równolegle rozwijałem swoje doświadczenie i umiejętności w wykorzystaniu brachyterapii śródtkankowej chorych na nowotwory głowy i szyi, prącia, nowotwory ginekologiczne i raka piersi. W tym samym czasie rozszerzyłem swoje zainteresowania o brachyterapię dojamową (rak szyjki

¹ Österreichische Gesellschaft für Radioonkologie, Radiobiologie und Medizinische Radiophysik/Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

² European Cancer Organisation/European Society of Radiation Oncology

³ Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy

i trzonu macicy) oraz kontaktową (rak skóry). Dzięki zatrudnieniu w zespole Zakładu technika stomatologii biegłego w wykonywaniu indywidualnych aplikatorów źródeł promieniowania liczba leczonych tą techniką chorych na raka skóry zwiększyła się około trzykrotnie (ponad 300 przypadków rocznie). W 2017 roku zostałem powołany do pełnienia obowiązków kierownika Zakładu Brachyterapii, a dwa lata później decyzją Rady Naukowej Instytutu w Warszawie powierzono mi w pełni to stanowisko. Pod moim kierownictwem liczba chorych leczonych w Zakładzie Brachyterapii NIO-PIB Oddziału w Gliwicach przekroczyła 1000 rocznie w porównaniu do 600-700 chorych leczonych we wcześniejszych latach.

Jako kierownik Zakładu Brachyterapii podjąłem współpracę z Centrum Badań Translacyjnych naszego Instytutu, co zaowocowało udziałem w dwóch grantach:

- Aktywacja białka STING skojarzona z czynnikiem antynaczyniowym jako nowe rozwiązanie terapii przeciwnowotworowej. Nr umowy: UMO-2018/31/B/NZ5/01825 Konkurs NCN OPUS 16;
- Kombinacja radioterapii z imikwimodem i sunitynibem jako nowa strategia terapeutyczna omijająca niektóre mechanizmy radio-oporności mikrośrodowiska nowotworowego grant SONATA 14 nr UMO-2018/31/D/NZ5/01754).

Od 2018 roku jako współredaktor (section editor) jestem członkiem redakcji *Journal of Contemporary Brachytherapy*, międzynarodowego czasopisma z listy Science Citation Reports (SCR) oraz MNiSW (IF= 1,656, MNiSW 70, Index Copernicus 158,47). Już w 2014 roku zostałem recenzentem tego czasopisma, gdzie w latach 2014-2021 byłem autorem 20 recenzji. Jako redaktor nadzorowałem recenzje 10 zgłoszonych manuskryptów, 7 opublikowanych. Jako ekspert w dziedzinie brachyterapii ratującej byłem również autorem 3 recenzji dla *Radiotherapy and Oncology* oraz jedną dla *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. We wrześniu 2019 roku zostałem wybrany na przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Brachyterapii (PTB).

W 2013 roku prezentowałem pierwsze ustne doniesienie zjazdowe w Nowym Orleanie na dorocznym spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii (ABS). Dotyczyło ono wykorzystania brachyterapii wysokiej mocy dawki w leczeniu wznowy miejscowej raka stercza po pierwotnym leczeniu promieniowaniem jonizującym. Efektem tych działań były kolejne prezentacje ustne na renomowanych kongresach np. ESTRO w Wiedniu czy zaproszenie w roli eksperta na ESTRO w Barcelonie. Ostatecznie wyniki moich badań ukazały się w jednym z ważniejszych czasopism z dziedziny radioterapii, *Radiotherapy and Oncology* w 2016 roku. Moje badania zostały dostrzeżone przez GEC⁴ ESTRO Committee i od 2019 roku jestem członkiem (*core member*) grupy roboczej UroGEC, w której odpowiadam za działania w obszarze brachyterapii ratującej stercza.

Mój dorobek obejmuje 24 prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych, w tym 20 z listy Science Citation Reports (SCR). Dwadzieścia prac zostało opublikowanych po doktoracie, w tym 16 w czasopismach z listy filadelfijskiej. Piętnaście prac było oryginalnymi pełnotekstowymi

⁴ Groupe Européen de Curiethérapie

artykułami naukowymi a jedna to opis przypadku. Sumaryczny współczynnik oddziaływania, impact factor (IF) wynosi 48,753, a wg punktacji MNiSW 1078, z czego IF=14,336 (MNiSW = 340) dotyczy cyklu prac zgłoszonych do oceny na stopień doktora habilitowanego. Wskaźnik cytowań (IC) za Web of Science wynosi 106 (97 bez autocytowań), wg Scopus IC=105 (94 bez autocytowań), a indeks Hirscha=5 (wg Web of Science i Scopus, bez autocytowań IH=5). Dorobek naukowy uzupełnia ponad 30 doniesień na konferencjach międzynarodowych, których streszczenia podlegały recenzji i publikacji w renomowanych czasopismach

z listy filadelfijskiej. Również wielokrotnie prezentowałem wyniki moich badań na konferencjach krajowych.

Charakterystyka 6 prac zgłoszonych jako cykl habilitacyjny

Cykl sześciu moich opublikowanych prac zgłaszam jako dorobek naukowy do wniosku o nadanie tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych. Dotyczy on wyników leczenia nowotworów złośliwych przy użyciu brachyterapii. W moich badaniach oceniałem przydatność i skuteczność brachyterapii jako metody leczenia ratującego lub oszczędzającego narząd w celu uniknięcia niejednokrotnie rozległych czy okaleczających zabiegów operacyjnych. Wymaga ona wysoce konformalnego, przestrzennego planowania rozkładu dawki w celu zaoszczędzenia tkanek zdrowych w narządach krytycznych oraz osiągnięcia optymalnego efektu letalnego w komórkach napromienianego nowotworu.

Za najistotniejszą pracę naukową w moim dorobku uznaję pracę dotyczącą ratującej brachyterapii HDR w leczeniu wznowy raka stercza po pierwotnej radioterapii. Ryzyko niepowodzenia pierwotnego leczenia dotyczy nawet jednej trzeciej wszystkich leczonych chorych i u części z nich będzie to wznowa miejscowa.

Wybór tego problemu klinicznego wynikał z faktu istnienia niewielu danych w tym zakresie. Pomimo, że złotym standardem leczenia pozostawała prostatektomia ratująca, w Polsce w wielu ośrodkach urologicznych nie wykonywano jej standardowo. Wiązało się to z trudnościami okołozabiegowymi (trudny do zdefiniowania obszar anatomiczny, zwłóknienia po radioterapii) oraz możliwością powikłań (utrudnione gojenie w obszarze poddanym radioterapii). Drugą, znacznie szerzej stosowaną, opcją terapeutyczną była farmakoterapia (najczęściej blokada androgenowa). Jest to leczenie obciążone powikłaniami oraz niepowodzeniem w momencie wystąpienia oporności kastracyjnej, co jest niekorzystne dla chorych ze wznową zlokalizowaną w gruczole krokowym. Należy podkreślić, że w pierwszej i drugiej dekadzie XXI wieku leki stosowane w drugiej linii leczenia hormonalnego raka stercza nie były łatwo dostępne w naszym kraju.

W Polsce brachyterapią ratującą zajmowały się ośrodki w Warszawie, Poznaniu, Gliwicach i Krakowie. W późniejszym okresie zaczęły dołączać inne ośrodki wykonujące procedurę implantów

czasowych techniką śródtkankową. Wielu chorych było kwalifikowanych do tego leczenia na podstawie wzrostu poziomu PSA⁵, nie wykonywano wówczas rutynowo biopsji stercza celem potwierdzenia wznowy.

Własne badania nad tym zagadnieniem rozpocząłem w 2012 roku. Wstępnie analizą objąłem 68 chorych poddanych brachyterapii HDR⁶ z powodu wznowy raka stercza po radioterapii. U wszystkich chorych potwierdzona wznowa raka w biopsji stercza była ograniczona do gruczołu krokowego, a żaden chory nie miał wcześniej przeprowadzonej prostatektomii. Schemat leczenia obejmował trzy implantacje śródtkankowe co 14 dni, dawką frakcyjną 10 Gy do łącznej dawki całkowitej 30 Gy (w sumie 28 dni leczenia). Wyniki tych badań prezentowałem w 2013 roku na dorocznym kongresie ABS⁷ w Nowym Orleanie. Kolejnym etapem było sprawdzenie rokowania chorych, u których wykonano wszystkie planowane implantacje, a średnie V100 wynosiło >80%. Parametr ten określa odsetek objętości obszaru tarczowego objęty zadaną dawką. Jest istotny w ocenie planu leczenia brachyterapią. W grupie znalazło się 61 mężczyzn. Tę pracę prezentowałem ustnie w 2014 roku na konferencji Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej w Wiedniu. Również w 2014 roku przedstawiłem wyniki analizy późnych powikłań ze strony układu moczowego i ich związku z interwencją urologiczną u chorych poddanych brachyterapii ratującej. Jako pierwszy autor prezentowałem pracę na kongresie SIU w Glasgow.

Po dobrym przyjęciu powyższej pracy podjąłem decyzję o ponownym przeprowadzeniu poszerzonej, retrospektywnej analizy dotychczas leczonych pacjentów i publikacji wyników w renomowanym czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji i metodyki analizy. Przejrzałem wszystkie historie choroby, szczegółowo dostępne plany leczenia oraz aktualizowałem obserwacje chorych. Następnie przeprowadziłem analizę statystyczną i przeprowadziłem interpretację wyników. Napisałem manuskrypt. Prowadziłem korespondencję odnośnie poprawek, a następnie je wprowadziłem. Osobiście zajmowałem się leczeniem chorych i wprowadzaniem zmian w protokole leczenia.

W analizowanej grupie znalazło się 83 mężczyzn leczonych ratującą brachyterapią HDR, kolejno od kwietnia 2008 do grudnia 2012. Schemat leczenia był tożsamy z tym opisanym powyżej. Odpowiadał całkowitej dawce biologicznie równoważnej 98,6 Gy lub 78 Gy (Equivalent Dose in 2 Gy fractions - EQD2) dla α/β równego 1,5 lub 3 Gy. Dawka biologicznie efektywna (Biologically Effective Dose - BED) wyniosła odpowiednio 230 Gy i 130 Gy. Jako punkty końcowe wybrałem całkowite przeżycie, przeżycie specyficzne dla jednostki chorobowej, przeżycie wolne od wznowy biochemicznej (kryterium Phoenix tj. nadir + 2 ng/ml), przeżycie wolne od rozsiewu choroby oraz przeżycie wolne od choroby (metoda Kaplana-Meiera, estymacja 3 i 5 letnia). Czas przeżycia liczyłem od ostatniej frakcji leczenia, a czas do wystąpienia odczynu popromiennego od pierwszego dnia leczenia. Ponadto dla czasu wolnego od wznowy biochemicznej i całkowitego przeżycia przyjąłem potencjalne czynniki predykcyjne (zgodnie z piśmiennictwem) tj. wiek,

⁵ Prostate-Specific Antigen - antygen specyficzny dla stercza

⁶ High-dose rate – wysoka moc dawki

⁷ American Brachytherapy Society - Amerykańskie Towarzystwo Brachyterapii

maksymalne PSA przed leczeniem, odróżnicowanie nowotworu (Skala Gleasona), stosowanie blokady androgenowej, biologicznie efektywną dawkę pierwotną, nadir PSA, czas do nadir PSA oraz czas do wznowy po leczeniu pierwotnym. Do analizy tych czynników użyłem modelu Coxa, przyjmując $p < .05$ jako statystycznie istotne.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy. Całkowite przeżycia 3 i 5 letnie wyniosły odpowiednio 93% i 86%. Przeżycie specyficzne dla raka stercza wyniosło 87 % (5-letnie). Przeżycie wolne od wznowy biochemicznej raka wyniosło 76% i 67% (odpowiednio po 3 i 5 latach), a 5-letnie przeżycie wolne od przerzutów raka 79%. Pojedynczym czynnikiem predykcyjnym był czas osiągnięcia nadiru PSA ($p = .006$; HR-0.995; 95% CI 0.991–0.999).

Toksyczność leczenia była niska. U jedenastu chorych (13%) obserwowano powikłania późne ze strony układu moczowego w stopniu 3 wg RTOG⁸. U pięciu chorych (6%) obserwowano powikłania późne ze strony odbyticy w stopniu 1.

Oryginalnym elementem tego opracowania było wykazanie, że brachyterapia HDR jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem ratującym chorych ze wznową miejscową raka stercza po przebytych definitywnym leczeniu promieniami i że efektywność takiego leczenia była możliwa dzięki eskalacji intensywności dawki promieniowania w technice brachyterapii HDR. Pomimo, że materiał kliniczny był oceniany retrospektywnie, to jego unikalną cechą była największa liczebność i długi czas obserwacji - powyżej 40 miesięcy (w literaturze dostępne było wówczas 6 prac analizujących grupy od 7 do 52 chorych z medianą obserwacji od 13 do 60 miesięcy).

Praca ta była cytowana wielokrotnie m.in. w meta analizie MASTER (European Urology), w metaanalizie opublikowanej w Strahlentherapie und Onkologie, badaniu GETUG-AFU 31 oraz w innych pracach autorów amerykańskich i europejskich. Zostałem również zaproszony jako wykładowca w sesji dotyczącej leczenia ratującego chorych ze wznową raka stercza na konferencji ESTRO w Barcelonie w 2018 roku. Przedstawiłem wówczas uaktualnienie wyników powiększając grupę badaną do 150 chorych. W 2019 roku na konferencji ESTRO w Mediolanie mój zespół przedstawił pracę z uaktualnionymi danymi 83 pierwszych przypadków, u których mediana obserwacji przekroczyła 60 miesięcy. W tym samym roku przedstawiłem w prezentacji ustnej w sesji prac oryginalnych na konferencji ABS w Miami dokładną analizę 150 chorych leczonych schematem 3x10 Gy. Aktualnie zmieniliśmy schemat frakcjonowania dawki, dodaliśmy nowoczesne obrazowanie w oparciu o PET-TK zwiększając prawie dwukrotnie liczbę chorych leczonych z powodu wznowy raka stercza w Zakładzie Brachyterapii (z 17-20/rok do 35/rok). Moje liczne prezentacje i wystąpienia na konferencjach onkologicznych (m.in. IV Kongres Onkologii Polskiej, VIII i IX kongres Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej), urologicznych (IV Mazowieckie Dni Urologiczne, II i III Śląski Dzień Urologii) i edukacyjnych przyczyniły się do wzrostu zainteresowania tą metodą leczenia wznowy miejscowej raka stercza.

⁸ Radiation Therapy Oncology Group

Wraz z nabywanym doświadczeniem klinicznym poszerzyłem moje zainteresowania naukowe. Dotyczyły wykorzystania brachyterapii śródtkankowej jako leczenia oszczędzającego w obszarach wymagających konformalnego rozkładu dawki z równoczesną intensyfikacją dawki fizycznej w obszarze guza. To umożliwiało przeprowadzenie skutecznego leczenia uzupełniającego i uniknięcie okaleczającego zabiegu chirurgicznego oraz co istotne z radiobiologicznego punktu widzenia, skrócenie całkowitego czasu leczenia. Jest to istotne zwłaszcza w leczeniu promieniami raka płaskonabłonkowego.

W przypadku raka wargi krytycznym elementem zabiegu chirurgicznego, uznanego za podstawową metodę terapeutyczną, jest jego nieradykalność, która wymaga dalszego leczenia uzupełniającego. Rekomendacje w tym zakresie są dość ogólne i nie podają optymalnego sposobu takiego leczenia, choć doświadczenie kliniczne i możliwości logistyczne często przemawiają za zastosowaniem brachyterapii śródtkankowej. Powyższe zagadnienia skłoniły mnie do podjęcia współpracy naukowej z Zakładem Brachyterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Mój wkład polegał na omówieniu koncepcji analizy, napisaniu manuskryptu w języku angielskim, ustrukturyzowaniu poszczególnych części pracy, a zwłaszcza redagowaniu dyskusji.

We wspólnym opracowaniu poddaliśmy analizie retrospektywną grupę 20 chorych na raka wargi leczonych chirurgicznie, a następnie uzupełniająco brachyterapią śródtkankową PDR z powodu wąskich (<5 mm) lub zajętych przez komórki raka marginesów chirurgicznych. U chorych stosowano dwa seanse PDR⁹, dawka na puls 0,8 - 1 Gy/h do dawki całkowitej 50 Gy. Odpowiadało to dawce biologicznie efektywnej równej 65 Gy, dla $\alpha/\beta = 10$ Gy.

Mediana obserwacji wyniosła 34,5 miesiąca. W tym okresie u żadnego pacjenta nie zaobserwowano miejscowej wznowy raka. Pięcioletnie przeżycie wolne od choroby wyniosło 95% (u jednego pacjenta obserwowano wznowę raka w węzłach chłonnych szyi, czyli poza objętością tarczową stosowanej brachyterapii). Nasilenie ostrego odczynu popromiennego było niskie i nie przekroczyło stopnia 2 wg skali RTOG (1 chory - łuszczenie naskórka na mokro). U wszystkich chorych obserwowano włóknienie tkanki podskórnej (stopień 1), u jednej czwartej depigmentację (stopień 1), a u trzech chorych (15%) teleangiektazje (stopień 2). U dwóch chorych rozwinęło się owrzodzenie (stopień 4), u jednej pacjentki prawdopodobnie na tle tocznia rumieniowatego rozpoznanego po zakończeniu leczenia, a jednego mężczyzny ze względu na brak współpracy z personelem. W obydwu przypadkach zastosowano z sukcesem chirurgiczne leczenie tych powikłań.

Wnioski z tego badania klinicznego pozwoliły stwierdzić, że brachyterapia śródtkankowa PDR jest koniecznym uzupełnieniem nieradykalnego zabiegu chirurgicznego chorych na raka wargi, ponieważ istotnie wpływa na skuteczność całego leczenia i jest bezpieczna w zakresie powikłań. Dodatkowym jej atutem jest również fakt, że we wcześniejszych innych publikacjach dotyczących brachyterapii w obszarze wargi raportowano tylko niewielki odsetek chorych leczonych adjuwantowo (3,6-26%), a w przypadku tej pracy wszyscy chorzy zostali poddani adjuwantowej brachyterapii PDR po nieradykalnym zabiegu.

⁹ Pulse-dose rate – pulsacyjna moc dawki.

Eskalacja intensywności dawki promieniowania jest również istotna w leczeniu raka prącia. U chorych z rakiem naciekającym wskazana jest penektomia. Jest to zabieg istotnie okaleczający mężczyznę pod względem fizycznym jak i psychicznym. Doświadczenia Zakładu Brachyterapii w Gliwicach w leczeniu raka prącia oszczędzającym narząd sięgają końca lat 90. ubiegłego wieku. Jednocześnie w Gliwicach stosujemy brachyterapię HDR w odróżnieniu od większości opublikowanych badań, w których używano brachyterapię LDR¹⁰. Mój własny wkład polegał na leczeniu chorych włączonych do badania oraz redagowaniu manuskryptu publikacji.

W pracy analizowaliśmy retrospektywnie grupę 76 mężczyzn leczonych z powodu raka prącia. Jedna trzecia chorych była leczona adjuwantowo po tumorektomii, 16 pacjentów (21%) z powodu wznowy. Dawka frakcyjna wynosiła 3-3,5 Gy, dwa razy dziennie z przerwą 6 h, dawka całkowita wahała się w przedziale 45-54 Gy. Maksymalny czas leczenia wyniósł 16 dni.

Mediana czasu obserwacji pacjentów po leczeniu wyniosła 76 miesięcy. W tym okresie odnotowano 22 niepowodzenia miejscowe (u 19 z 70 pacjentów leczonych śródkankowo i u 3 z 6 leczonych kontaktowo), a 10-letnie przeżycie bez wznowy miejscowej dotyczyło 66% przypadków. Przerzuty odległe wystąpiły u 12 chorych (16%). Odsetki całkowitego przeżycia po upływie 5 i 10 lat wynosiły odpowiednio 76% i 58%, a przeżycia specyficznego dla raka prącia, odpowiednio 85% i 78%. Dwie trzecie przypadków po 10 latach zachowało narząd. Nie obserwowano ostrych odczynów popromiennych w stopniu większym niż 2. Również odczyny późne były na ogół słabo nasilone (depigmentacja, teleangiektazje), u dwóch chorych (2,6%) obserwowano owrzodzenia, które ustąpiły po 12-15 tygodniach, a u jednego chorego doszło do zwężenia cewki moczowej.

Brachyterapię śródkankową HDR uznano za skuteczną metodę leczenia raka prącia pozwalającą na 10-letnie oszczędzenie narządu u nawet dwóch trzecich chorych. Ten sukces leczniczy wynikał z eskalacji intensywności dawki w obszarze leczonym. Całkowity czas leczenia nie przekroczył niewiele ponad dwa tygodnie. W przypadku teleradioterapii jak i brachyterapii HDR stosowanej w innych wskazaniach

i umiejscowieniach nowotworów tak duża intensywność dawki leczącej jest trudna lub nawet niemożliwa do osiągnięcia, ze względu na większe objętości tarczowe i sąsiedztwo struktur krytycznych.

Prace odnośnie analizy wyników brachyterapii śródkankowej były prowadzone od 2015, kiedy wstępna analiza 55 chorych na raka prącia leczonych brachyterapią śródkankową HDR została przedstawiona na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii w Orlando. Prezentacje moich doświadczeń wśród lekarzy zajmujących się nowotworami urologicznymi przełożyły się na zwiększenie świadomości lekarzy urologów i onkologów odnośnie możliwości leczenia chorych narażonych na ryzyko okaleczających zabiegów lub jedynie leczenie objawowe. Obecnie obserwujemy wzrost liczby chorych na

¹⁰ Low-dose-rate – niska moc dawki

raka prącia (około 8-10/rok) kierowanych do Zakładu Brachyterapii Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach. W 2019 roku na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Brachyterapii przedstawiliśmy końcową analizę grupy chorych na raka prącia. W 2021 roku byłem inicjatorem powstania projektu dotyczącego leczenia raka prącia brachyterapią w ramach grupy roboczej UroGEC¹¹.

Kolejna praca dotyczy brachyterapii śródtkankowej HDR w leczeniu raka sromu. Problem terapeutyczny jest tu podobny jak w doniesieniach włączonych do oceny mojego dorobku. Rak sromu w I i II stopniu klinicznym FIGO jest najczęściej dość powierzchownie zlokalizowanym, stosunkowo łatwym do wycięcia guzem, jednak w przypadkach miejscowo zaawansowanych (III-IVA) lub wznowach miejscowych zabieg operacyjny powinien być bardzo okaleczający albo jest niemożliwy do przeprowadzenia. Istotnym problemem są również choroby współistniejące, które mogą być przeciwwskazaniem do znieczulenia i operacji. To doprowadziło do podjęcia własnych badań w zakresie leczenia raka sromu w naszym Zakładzie Brachyterapii u chorych na raka o wysokim zaawansowaniu miejscowym na wznowę miejscową po operacji.

Materiał kliniczny to przypadki 14 kobiet leczonych w latach 2004-2014. Podzielone zostały na dwie grupy: I – pierwotny, nieoperowany rak sromu FIGO¹² III-IVA (6 pacjentek) oraz grupa II - wznowa raka sromu po zabiegu operacyjnym (8 pacjentek). Mediana wieku w różniła się w obu grupach i wyniosła 79,5 lat (zakres: 64 - 88) dla grupy I oraz 57 lat (zakres: 45-85) dla grupy II. Schemat leczenia dopuszczał stosowanie teleradioterapii, jednak w większości przypadków były to krótkie schematy hipofrakcjonowane typu „short” (20 Gy w 5 frakcjach w czasie 7 dni) zwłaszcza w grupie I. Brachyterapia śródtkankowa HDR polegała na podaniu dawki frakcyjnej 3-3,7 Gy dwa razy dziennie z przerwą 6 h (w dzień implantacji 5 Gy) do dawki całkowitej 20-44 Gy (samodzielna brachyterapia; EQD2 - 35-50 Gy) lub 15-24 Gy (boost; EQD2 - 16-28 Gy). Całkowity czas leczenia wynosił od 5 do 16 dni.

U wszystkich kobiet zaobserwowano przejściowe zahamowanie progresji raka. W grupie I pięć kobiet zmarło w ciągu 18 miesięcy od zakończenia leczenia. U trzech chorych obserwowano wznowę miejscową, u jednej progresję węzłową, a u kolejnej rozsiew choroby. W grupie II z czterech chorych, które miały rozpoznaną wznowę miejscową lub regionalną, trzy pacjentki zmarły. Różnice w przeżyciu były obserwowane w zależności od objętości V₁₀₀, jeśli przekraczała 11 cm³, to wiązało się to z gorszym rokowaniem. Uwagę zwraca jednak to, że w przypadku większych guzów parametry planu, mimo że spełniające wymogi protokołu, mają mniejszą intensywność dawkowania. W grupie I stosunek V₁₅₀ do V₁₀₀ wynosi 41%, a V₂₀₀ do V₁₀₀ wynosi 21%. Z kolei w grupie II stosunek V₁₅₀ do V₁₀₀ wynosi 51%, a V₂₀₀ do V₁₀₀ wynosi 24%. U dwóch kobiet z grupy II obserwowano późny odczyn ze strony tkanki podskórnej w stopniu 3 (martwica). Trzeba jednak pod uwagę wziąć krótki czas obserwacji chorych z grupy

¹¹ Grupa robocza brachyterapii nowotworów urologicznych przy GEC ESTRO

¹² Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

I (większość kobiet zmarła przed upływem 18 miesięcy, co uniemożliwia długookresową ocenę odczynów późnych).

W 2016 roku na Światowym Kongresie Brachyterapii w San Francisco przedstawiliśmy pracę odnośnie wykorzystania brachyterapii źródłkankowej HDR w leczeniu nowotworów ginekologicznych. Z kolei praca opisująca wyniki leczenia raka sromu wzbudziła zainteresowanie środowiska ginekologicznego oraz była cytowana dziesięciokrotnie mimo jej retrospektywnego charakteru.

Moim następnym obszarem zainteresowania klinicznego i naukowego jest wykorzystanie brachyterapii powierzchniowej w leczeniu nowotworów skóry. Metoda ta pozwala na eskalację intensywności dawki na stosunkowo niedużej głębokości od powierzchni skóry, a jednocześnie zapewnia wysoką konformalność rozkładu dawki. Pomimo szerokiego zastosowania chirurgii w leczeniu raków skóry brachyterapię można z powodzeniem stosować u chorych obciążonych, w zaawansowanym wieku, czy w miejscach powłok ciała wymagających skomplikowanych zabiegów plastycznych czy rekonstrukcyjnych. Chociaż skuteczność napromieniania jest niższa niż chirurgii w leczeniu raka skóry, to brachyterapia HDR w odróżnieniu od napromieniania przy użyciu fotonów z wiązek zewnętrznych ma niższą dawkę integralną w tkankach zdrowych, a w odróżnieniu od promieniowania elektronowego rozkład dawki można łatwiej dopasować do różnokształtnych powierzchni i objętości nacieków nowotworowych.

Pierwszym doniesieniem omawiającym wykorzystanie eskalacji intensywności dawki przy użyciu brachyterapii powierzchniowej było wystąpienie ustne na konferencji ESTRO w 2017 roku. Retrospektywna analiza objęła 98 chorych leczonych w latach 2008-09, u których napromieniano 167 targetów raków podstawnocomórkowych skóry. Uzyskano 94% 5-letnie przeżycia bez wznowy. Jedynym, statystycznie istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko niepowodzenia brachyterapii była lokalizacja w okolicy małżowiny usznej/przewodu słuchowego zewnętrznego.

W tym samym roku powiększyłem bazę danych do 238 chorych (leczonych od 2008 do 2011 roku), u których napromieniano 320 raków podstawnocomórkowych skóry, co pozwoliło na bardziej szczegółową analizę materiału. Dzięki temu mogłem przedstawić, na 59 dorocznej konferencji ASTRO w San Diego, wyniki leczenia 23 chorych u których leczono w sumie 63 ogniska raka skóry w obrębie twarzy. 5-letnie przeżycie bez wznowy wyniosło, podobnie jak poprzednio, 94%.

Kolejna praca, przyjęta na konferencję ABS w Miami w 2019 roku, dotyczyła wykorzystania brachyterapii powierzchniowej do leczenia chorych po zabiegu chirurgicznym podstawnocomórkowego raka skóry. W grupie tej znalazło się 62 pacjentów leczonych uzupełniająco lub z powodu wznowy po zabiegu chirurgicznym, a 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez wznowy wyniosło 90 % (mediana obserwacji 4,8 roku). Leczenie było dobrze tolerowane. Tylko w pojedynczych przypadkach obserwowano powikłania późne w stopniu 3 skali RTOG.

Doświadczenia zebrane dzięki dużej liczbie chorych leczonych przy użyciu brachyterapii powierzchniowej pozwalały nam podejmować wyzwania do napromieniania wielu ciekawych przypadków. Opublikowaliśmy, na przykład, opis brachyterapii HDR dość rzadkiego przypadku naczyńniakomięsaka skóry twarzy. Mój wkład polegał na omówieniu koncepcji leczenia, prowadzeniu terapii, współpracy z I autorem w pisaniu manuskryptu w j. angielskim oraz redagowaniu poszczególnych części pracy. W tym przypadku unikalne było przeprowadzenie brachyterapii ratującej u chorego ze wznową naczyńniakomięsaka po licznych reoperacjach oraz radioterapii. Stosując następujący schemat dawkowania: dawka całkowita 48 Gy w 12 frakcjach podanych w 19 dni uzyskaliśmy wyleczenie wznowy zlokalizowanej na prawym policzku chorego. Następnie powtórzyliśmy powyższe leczenie napromieniając wznowę policzka lewego u tego samego chorego. Uzyskaliśmy częściową regresję nowotworu oraz poprawę stanu psychofizycznego pacjenta, pomimo dość nasilonego ostrego odczynu popromiennego skóry. Przypadki takiego leczenia naczyńniakomięsaków są bardzo rzadko publikowane w czasopismach naukowych.

Ostatnio, we współpracy z kolegami z Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, przeprowadziliśmy porównawczą analizę dwóch schematów frakcjonowania brachyterapii wykorzystywanych w naszych ośrodkach do leczenia raka podstawnokomórkowego. Schemat „gliwicki” wykorzystywał dawkę frakcyjną 5 Gy podawaną 2 razy w tygodniu do dawki całkowitej 45 Gy (29 dni leczenia), natomiast w schemacie „poznańskim” taka sama dawka frakcyjna była stosowana codziennie do dawki całkowitej 50 Gy (12 dni leczenia). Wstępne wyniki zostały przedstawione na IX zjeździe Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej w Łodzi w 2019 roku. Wnioski z tego badania, które jest przygotowywane do publikacji, zmieniły i ujednoliciły sposób napromieniania chorych w obu ośrodkach.

Doświadczenia zebrane przeze mnie pomogły w nawiązaniu współpracy w grupie roboczej Nowotworów Głowy i Szyi oraz Skóry GEC ESTRO. Dzięki temu powstał film pt. *How We Treat Skin Cancer*, który miał premierę w Budapeszcie na corocznych warsztatach GEC ESTRO i pokazywał tam aspekty naszej techniki wykonywania wycisków. Był również pokazywany w klinice Gemelli w Rzymie (europejski kurs brachyterapii w obszarze głowy i szyi), Gliwicach (zebranie naukowe), w trakcie prezentacji zdalnej na Uniwersytecie Nawarry w Pampelunie oraz na spotkaniu Australijsko-Azjatyckiej Grupy Brachyterapii.

Obecnie w Zakładzie Brachyterapii w Gliwicach leczymy rocznie około 300-350 chorych na raka skóry. Jest to liczba trzykrotnie większa w porównaniu z okresem sprzed 2017 roku. Od 2020 roku jestem również członkiem Zespołu Leczenia Czerniaka i Nowotworów Skóry NIO-PIB, oddział w Gliwicach, kierowanym przez profesor Grażynę Kamińską-Winciorek. Dzięki powołaniu tego zespołu poziom opieki dermatoonkologicznej w tym oddziale NIO podniósł się. Jednocześnie w Zakładzie Brachyterapii wdrożona została dermoskopia, której zastosowanie do oceny ewolucji zmian w obrębie guza i skóry zdrowej w trakcie brachyterapii HDR będzie głównym zagadnieniem przewodu doktorskiego mojego asystenta lek. Tomasza Krzysztofiaka, a ja zostałem powołany na współpromotora dysertacji doktorskiej.

Wykorzystanie unikalnych cech brachyterapii pozwalającej na eskalację intensywności dawki ma od dawna miejsce zwłaszcza w leczeniu kobiet z rozpoznanymi nowotworami ginekologicznymi. Brachyterapia dojamowa stosowana jest od ponad stu lat, jednak w ostatnich dwóch dekadach doszło do rozwoju tej metody, zwłaszcza w leczeniu nieoperacyjnego raka szyjki macicy. Wpłynęła na to dostępność obrazowania rezonansem magnetycznym oraz połączenia brachyterapii dojamowej i śródtkankowej. Stało się tak dzięki wysiłkom grupy GYN¹³ GEC ESTRO. Obecnie grupa ta rozpoczęła badania nad nieoperacyjnym rakiem trzonu macicy. Dzięki mojej działalności w ESTRO, a zwłaszcza GEC ESTRO zostaliśmy zaproszeni do udziału już w pierwszym etapie prac, czyli włączenia własnego materiału klinicznego do wielośrodkowej analizy retrospektywnej przypadków z rozpoznanym rakiem trzonu macicy w stopniu FIGO I. Były to chore, które z różnych przyczyn nie zostały zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego, więc poddano je leczeniu radykalnemu za pomocą samodzielnej brachyterapii. Do analizy włączono

62

pacjentki

z siedmiu europejskich ośrodków w 6 krajach, a polskie pacjentki leczone w Zakładzie Brachyterapii w Gliwicach stanowiły drugą najliczniejszą grupę tj. dziewięć chorych. Sześćdziesiąt sześć procent chorych miało rozpoznane zaawansowanie choroby w stopniu IA (FIGO 2009), pozostałe w stopniu IB. U ponad 60% chorych rozpoznano stopień złośliwości G1, u 16% G2, a u 11% G3. U pozostałych chorych dane te nie były dostępne. Wszystkie chore miały przeprowadzoną diagnostykę obrazową przed leczeniem, chociaż u większości (44 pacjentki) było to USG. Najchętniej stosowanym aplikatorem był tzw. Y, inaczej aplikator Rottego (74% aplikacji), następnie aplikator Norman-Simon (zmodyfikowana metoda Heymana – 16%) oraz standardowy tandem ginekologiczny (10%). Wszystkie chore miały zaplanowany rozkład dawki 3D w oparciu o tomografię komputerową. Pięćdziesiąt pięć chorych było leczonych brachyterapią HDR, pozostałe PDR. Mediana dawki ekwiwalentnej frakcjonowaniu 2Gy (EQD2Gy, α/β - 4,5 Gy) dla D90CTV (dawka obejmująca 90% CTV) wyniosła 58,9 Gy. Mediana EQD2 (α/β - 3 Gy) dla D2cm3 (dawka w 2 cm3 – oceniana dla narządów krytycznych) w odbytnicy wyniosła 33,4 Gy, w pęcherzu moczowym 31,9 Gy, a w esicy 14,9 Gy. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,5 miesiąca. W 94,5% przypadków nie obserwowano wznowy miejscowej ani przerzutów do węzłów chłonnych regionalnych, natomiast ryzyko przerzutów odległych oraz rozsiewu raka do węzłów chłonnych paraaortalnych było znamienne statystycznie związane z zaawansowaniem choroby IA vs IB. Prognozowane 2 i 5-letnie przeżycie związane z chorobą dotyczyło odpowiednio 93% i 80% przypadków. Wpływ na całkowite przeżycie miało zaawansowanie miejscowe (2- i 5-letnie przeżycie dla IA vs IB wyniosło odpowiednio 97% i 89% vs 77% i 65%). Mimo to zaawansowanie miejscowe nie miało wpływu na czas przeżycia bez choroby. U większości chorych nie obserwowano późnego odczynu popromiennego ze strony pęcherza moczowego (2 chore zgłaszały odczyn $\geq$ stopień 2), odbytnicy i esicy (po 1 pacjentce miało odczyn w stopniu 1). Powikłania

¹³ Grupa robocza nowotworów ginekologicznych przy GEC ESTRO

późne w stopniu 3 obserwowano ze strony pęcherza moczowego u 1 chorej oraz pochwy, również u 1 chorej. Należy jednak podkreślić, że w 25% przypadków brak było danych odnośnie toksyczności leczenia.

Miejscowa eskalacja intensywności dawki przy użyciu brachyterapii dojamowej u pacjentek z nieoperacyjnym rakiem trzonu macicy w stopniu I daje dobre wyniki leczenia. Mimo, że ta opinia oparta jest o wnioski pochodzące z analizy retrospektywnej, to jednak dobra współpraca międzynarodowa i wielośrodkowa daje nadzieję na kontynuację badań na ten temat (grupa GYN GEC ESTRO pracuje obecnie nad kolejnymi projektami dotyczącymi raka trzonu macicy).

Podsumowując moje badania nad skutecznością leczącej dawki promieniowania w obszarze brachyterapii, chciałbym podkreślić ich najważniejsze aspekty utylitarne. Coraz szersze stosowanie brachyterapii ratującej HDR u mężczyzn z rozpoznaną wznową miejscową raka stercza po definitywnej radioterapii radykalnej pozwoliło leczyć takich chorych, równocześnie zapewniając dalsze badania, także w ramach współpracy międzynarodowej. Badania nad brachyterapią śródtkankową umocniły wskazania do jej dalszego stosowania. W przypadku raka wargi, brachyterapia może być z powodzeniem stosowana jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego, a u chorych z rakiem prącia, takie leczenie jest szansą na zachowanie narządu. Również u pacjentek z rakiem sromu istotny jest brak konieczności wykonania okaleczającego zabiegu chirurgicznego. Wykorzystanie intensywności leczenia brachyterapią powierzchniową pozwala leczyć chorych z nowotworami skóry, nawet pacjentów ze złym rokowaniem. Dzięki udziałowi w międzynarodowym projekcie GYN GEC dotyczącym brachyterapii dojamowej nieoperacyjnego raka trzonu macicy pomogłem określić skuteczność takiego leczenia, co w perspektywie czasu powinno wpłynąć na wytyczne leczenia takich chorych.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-klinicznych

Głowacki G, Majewski W, **Wojcieszek P**, Tukiendorf A, Bodusz D, Wozniak G, Miszczyk L. Daily image-guidance in prostate cancer radiotherapy - implications for treatment margins. *Neoplasma*. 2015;62(2):326-31. doi: 10.4149/neo_2015_039. PMID: 25591599.

Moje doświadczenia kliniczne zebrane w trakcie pracy z chorymi na raka gruczołu krokowego doprowadziły do podjęcia współpracy naukowej z kolegami z Zakładu Radioterapii Centrum Onkologii - Instytutu w Gliwicach. Eskalacja intensywności dawki ma istotny wpływ na wyniki leczenia, zwłaszcza u chorych z nowotworami o niskim współczynniku alfa/beta. Jest to wspólny mianownik między brachyterapią HDR a radioterapią stereotaktyczną wykorzystującą dawki radioablacyjne (>5Gy na frakcję) w leczeniu raka stercza. Początkowo poddaliśmy analizie chorych leczonych konwencjonalną radioterapią z pól zewnętrznych. Naszym zamiarem była ocena międzyfrakcyjnej ruchomości gruczołu krokowego

celem wyznaczenia marginesów dla klinicznego obszaru tarczowego (tj. stercza) w procesie planowania teleradioterapii. W badaniu wzięło udział 50 pacjentów poddanych radioterapii z powodu raka stercza. Na podstawie ponad 8000 codziennych pomiarów przesunięcia izocentrum z wykorzystaniem systemu kontroli obrazowaniem (IGRT 2D-2D kV) wyznaczone zostały marginesy dla trzech sytuacji: brak IGRT, IGRT do struktur kostnych, IGRT do znacznika w sterczu. Wyniki wskazały brak konieczności korekty marginesów

w trakcie leczenia. Jednak IGRT okazało się niezbędne, żeby zmniejszyć marginesy dla klinicznego obszaru tarczowego. Praca ta istotnie wpłynęła na planowanie leczenia w Zakładzie Radioterapii COI Gliwice. Coraz szersze stosowanie kontroli radioterapii obrazowaniem, a także zmniejszanie marginesów doprowadziło do kontynuacji badań nad eskalacją dawki promieniowania jonizującego w obszarze stercza.

Głowacki G, Majewski W, **Wojcieszek P**, Grabinska K, Chawinska E, Bodusz D, Wozniak G, Urbanczyk H, Kaletka A, Miszczyk L. Acute toxicity of robotic ultrahypofractionated radiotherapy CyberKnifeTM in prostate cancer patients. *Neoplasma*. 2015;62(4):674-82. doi: 10.4149/neo_2015_081. PMID: 26144843.

Kolejnym krokiem, w którym istotne były doświadczenia wyniesione z brachyterapii wysokiej mocy dawki, było zastosowanie pozaczaszkowej radiochirurgii w leczeniu chorych na raka stercza. W 2015 roku opublikowaliśmy wyniki analizy wczesnej toksyczności leczenia techniką CyberKnife. Materiał kliniczny zawierał 132 przypadki raka stercza zdiagnozowane w niskiej i pośredniej grupie ryzyka. Pacjenci leczeni byli zgodnie ze schematem Stanford tj. 7,25 Gy na frakcję do dawki całkowitej 36,25 Gy, co drugi dzień przez 10 dni. Leczenie było bardzo dobrze tolerowane. W 90% przypadków nie obserwowaliśmy powikłań ze strony układu moczowego w stopniu drugim i więcej. Tylko 3 chorych (2%) zgłaszało ostry odczyn popromienny ze strony układu moczowego w stopniu 3. Również toksyczność ze strony układu moczowego była niska. Wyniki tej pracy pozwoliły nam na kontynuację badań. Porównaliśmy następnie wyniki leczenia CyberKnife z konwencjonalną radioterapią oraz z brachyterapią HDR. W chwili obecnej te dane oczekują na aktualizację. Należy dodać, że wstępne wyniki tej analizy były prezentowane ustnie na Światowym Kongresie Brachyterapii w San Francisco w 2016 roku.

Głowacki G, Majewski W, **Wojcieszek P**, Grabinska K, Wozniak G, Miszczyk L. Ultrahypofractionated CyberKnifeTM based stereotactic radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with prostate cancer - acute toxicity evaluation in two phase II prospective studies. *Neoplasma*. 2017;64(4):599-604. doi: 10.4149/neo_2017_421. PMID: 28699351.

To również przykład owocnej współpracy z kolegami z Zakładu Radioterapii w Gliwicach, w której poddaliśmy analizie porównawczej wyniki dwóch prospektywnych badań drugiej fazy przeprowadzonych w naszym ośrodku. Pierwszą grupę stanowiło 109 przypadków raka stercza leczonych przy użyciu

ultrahipofrakcjonowania w oparciu o technikę CyberKnife. W drugim ramieniu znalazło się 107 pacjentów leczonych z powodu raka gruczołu krokowego przy użyciu radioterapii konwencjonalnej. Celem analizy było określenie różnic w nasileniu ostrego odczynu popromiennego ze strony układu moczowo-płciowego i pokarmowego. Okazało się, że chorzy leczeni przy użyciu CyberKnife mieli mniej nasilony ostry odczyn popromienny w porównaniu z chorymi z grupy leczonej konwencjonalnym napromienianiem. Dzięki pracom w dziedzinie ultrahipofrakcjonowania udało się pokazać, że ten sposób leczenia jest możliwy również

w warunkach polskich oraz zainicjować odejście od schematów konwencjonalnych.

Paprocka J, Kijonka M, **Wojcieszek P**, Pęcka M, Emich-Widera E, Sokół M. Melatonin and Angelman Syndrome: Implications and Mathematical Model of Diurnal Secretion. *Int J Endocrinol*.

2017;2017:5853167. doi: 10.1155/2017/5853167. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29379523; PMCID: PMC5742894.

Paprocka J, Kijonka M, Borys D, Emich-Widera E, **Wojcieszek P**, Sokół M. Mathematical evaluation of melatonin secretion in hypoxic ischemic encephalopathy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2018 Dec;39(5):391-400. PMID: 30664345.

W tym samym czasie nawiązałem współpracę z kolegami z Zakładu Fizyki Medycznej Instytutu w Gliwicach. Było to związane z moim zainteresowaniem się modelowaniem matematycznym wydzielania melatoniny u dzieci. Wynikiem tego były dwie prace, które powstały we współpracy z Katedrą Neurologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Dzięki nawiązanej współpracy byłem kilkakrotnie wykładowcą na kursie CMKP dla lekarzy w trakcie specjalizacji z neurologii dziecięcej, gdzie prezentowałem temat pt. „Radioterapia OUN”.

Kijonka M, Borys D, Psiuk-Maksymowicz K, Gorczewski K, **Wojcieszek P**, Kossowski B, Marchewka A, Swierniak A, Sokol M, Bobek-Billewicz B. Whole Brain and Cranial Size Adjustments in Volumetric Brain Analyses of Sex- and Age-Related Trends. *Front Neurosci*. 2020 Apr 3;14:278. doi:

10.3389/fnins.2020.00278. PMID: 32317915; PMCID: PMC7147247.

Kolejnym projektem do którego zostałem zaproszony przez kolegów z Zakładu Fizyki Medycznej, była analiza wolumetryczna obrazów rezonansu magnetycznego OUN mieszkańców Górnego Śląska. Do współpracy zaproszono również pracowników Politechniki Śląskiej. Jest to część szerszego projektu zajmującego się maszynową analizą obrazów wykorzystywanych w diagnostyce i leczeniu nowotworów złośliwych. W projekcie tym odpowiadałem za część lekarską oraz pisanie manuskryptu.

Pozostałe projekty naukowe:

Innym przykładem na dalsze naukowe rozwijanie dziedziny brachyterapii jest współpraca nawiązana z Centrum Badań Translacyjnych NIO-PIB Oddziału w Gliwicach. Owocem tego są dwa granty naukowe:

- Aktywacja białka STING skojarzona z czynnikiem antynaczyniowym jako nowe rozwiązanie terapii przeciwnowotworowej. Nr umowy: UMO-2018/31/B/NZ5/01825 Konkurs NCN OPUS 16;
- Kombinacja radioterapii z imikwimodem i sunitynibem jako nowa strategia terapeutyczna omijająca niektóre mechanizmy radio-oporności mikrośrodowiska nowotworowego grant SONATA 14 nr UMO-2018/31/D/NZ5/01754.

W wyniku zebranych doświadczeń opublikowano dwie prace naukowe w czasopismach z listy MEiN.

Jarosz-Biej M, Smolarczyk R, Cichoń T, Drzyzga A, Czapla J, Urbaś Z, Pilny E, Matuszczak S, **Wojcieszek P**. Brachytherapy in a Single Dose of 10Gy as an "in situ" Vaccination. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 28;21(13):4585. doi: 10.3390/ijms21134585. PMID: 32605154; PMCID: PMC7369911.

Praca ta wykazała, że wysokie, ablacyjne dawki brachyterapii HDR działają podobnie do miejscowej „szczepionki” przeciwnowotworowej. Na mysim modelu doświadczalnym z wykorzystaniem linii komórkowej czerniaka złośliwego przeprowadzono napromienianie z wykorzystaniem dawki 2Gy, 5Gy, 10Gy oraz 15Gy. Okazało się, że w guzach napromienionych dawką ≥ 5 Gy zmniejsza się istotnie unaczynienie. Jednak ważniejszy wydaje się spadek liczby makrofagów fenotypu M2 (stymulujące wzrost guza). Jednocześnie wyłącznie dla dawki 10Gy istotnie zwiększyła się ilość limfocytów T CD8, podczas gdy dla dawki 15Gy spadła (przy jednoczesnym wzroście ilości limfocytów NK). Może to wskazywać na to, że traktowanie dawki ablacyjnej w sposób stochastyczny może być niedokładne, ponieważ powyżej pewnego poziomu dawki frakcyjnej promieniowania jonizującego dochodzi do mniej korzystnych zjawisk komórkowych i immunologicznych.

Drzyzga A, Cichoń T, Czapla J, Jarosz-Biej M, Pilny E, Matuszczak S, **Wojcieszek P**, Urbaś Z, Smolarczyk R. The Proper Administration Sequence of Radiotherapy and Anti-Vascular Agent-DMXAA Is Essential to Inhibit the Growth of Melanoma Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 4;13(16):3924. doi: 10.3390/cancers13163924. PMID: 34439079; PMCID: PMC8394873.

Z kolei ta praca dotyczyła sekwencji podania czynnika antywaskularnego (DMXAA) wraz z napromienianiem (brachyterapia HDR). Do modelu doświadczalnego wykorzystano myszy oraz linię komórkową czerniaka złośliwego. W wyniku analizy okazało się, że największy wpływ na regresję guza ma

sekwencja brachyterapia, a następnie DMXAA, natomiast w sekwencji odwrotnej, jak i wykorzystując samodzielnie obydwie metody cytotoksyczne odpowiedź guza była mniejsza. Najsilniejszy wpływ sekwencji brachyterapia+DMXAA miał to związek z mniejszym unaczynieniem guza, większą ilością cytotoksycznych makrofagów oraz limfocytów NK. Cytometria przepływowa potwierdziła silną odpowiedź immunologiczną tej sekwencji cytotoksycznej. Należy podkreślić, że sekwencja DMXAA+brachyterapia nie zwiększała liczby komórek odpornościowych.

Dzięki udanej współpracy z zespołem Centrum Badań Translacyjnych przygotowywane są kolejne projekty, m.in. z wykorzystaniem linii komórkowych.

Szlag M, Kellas-Ślęczka S, **Wojcieszek P**, Stankiewicz M, Cholewka A, Pruefer A, Krzysztofiak T, Lelek P, Stąpór-Fudzińska M, Ślosarek K. Advanced dose calculation algorithm in superficial brachytherapy - the impact of tissue inhomogeneity on treatment plan dosimetry. J Contemp Brachytherapy. 2021 Aug;13(4):441-446. doi: 10.5114/jcb.2021.106541. Epub 2021 May 28. PMID: 34484359; PMCID: PMC8407266.

Postęp w planowaniu rozkładu dawki w brachyterapii jest związany z dostępnością komputerów o coraz większej mocy obliczeniowej. Dzięki temu w codziennej praktyce klinicznej można z powodzeniem stosować coraz lepsze i wierniejsze algorytmy obliczania rozkładu dawki promieniowania. W tej pracy razem z fizykami medycznymi z Pracowni Planowania Brachyterapii oceniliśmy nowy algorytm ACE. Uwzględnia on niejednorodność tkanek oraz promieniowanie rozproszone. Jest to istotne zwłaszcza w brachyterapii kontaktowej. Wykorzystując istniejące plany brachyterapii, które powstały w oparciu o starszy algorytm TG-43, udowodniliśmy, że różnice w fizycznym rozkładzie dawki promieniowania wynikające z obliczeń według dwóch algorytmów są istotne.

Krzysztofiak T, Kamińska-Winciorek G, Tukiendorf A, Suchorzepka M, **Wojcieszek P**. Basal Cell Carcinoma Treated with High Dose Rate (HDR) Brachytherapy-Early Evaluation of Clinical and Dermoscopic Patterns during Irradiation. Cancers (Basel). 2021 Oct 16;13(20):5188. doi: 10.3390/cancers13205188. PMID: 34680336; PMCID: PMC8534166.

Praca analizuje zmiany dermoskopowe w rakach podstawnocomórkowych skóry poddanych brachyterapii kontaktowej. Pacjenci byli leczeni według protokołu Zakładu Brachyterapii NIO-PIB w Gliwicach tj. 9x5Gy, trzy razy w tygodniu do dawki całkowitej 45 Gy podanej w czasie 3 tygodni. Zdjęcia dermoskopowe były wykonywane w dniu 0, a następnie po każdej frakcji napromieniania. Analiza jednoczynnikowa wykazała, że liczba cech charakterystycznych dla raka podstawnocomórkowego zmniejsza się z każdą frakcją. Z kolei analiza wieloczynnikowa wykazała, że odpowiedź na promieniowanie była większa u starszych pacjentów.

Praca dydaktyczna, organizacyjna i popularyzująca naukę

2010-2014	współpracownik Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego Prewencję Nowotworów (kampania edukacyjna o raku szyjki macicy, raku piersi oraz szkodliwości palenia tytoniu).
Od 2012	Wykładowca na kursach CMKP: Brachyterapia nowotworów, Planowanie leczenia, Nowotwory OUN, nowotwory wieku dziecięcego, mięsaki, nowotwory skóry i czerniak, Kurs wprowadzający IV: Planowanie Radioterapii i Brachyterapii, Nowotwory układu moczowo-płciowego, Nowotwory głowy i szyi.
2013	Członek Komitetu Organizacyjnego Konferencji 30 lat HDR w Polsce
2013	Prowadzący sesję raka stercza w ramach ESTRO Forum w Barcelonie
Od 2014	Współpracownik Zakładu Fizyki Medycznej Instytutu Fizyki im. Augusta Chełkowskiego na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego. Recenzent 3 prac inżynierskich i 4 magisterskich.
2015-2017	Adiunkt w Zakładzie Fizyki Medycznej Instytutu Fizyki im. Augusta Chełkowskiego na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego; prowadzący wykłady: Podstawy Radioterapii, Radioterapia z Elementami Onkologii Klinicznej, Teleradioterapia, Wybrane Zagadnienia z Anatomii Człowieka oraz zajęcia: Laboratorium Fizyki Medycznej.
Rok akademicki 2017/2018	Opiekun w ramach Pracowni Magisterskiej; zakończona obroną pracy w języku angielskim pt. Influence of the applicator's geometry on the contact dose in brachytherapy of the nasal skin cancer.
2018	Członek Komitetu Naukowego i Organizacyjnego Konferencji Szkoleniowej dla Lekarzy „Nie Czekaj Badaj” na temat diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy
Od 2019	Członek Komisji Egzaminacyjnej Państwowego Egzaminu Specjalistycznego w dziedzinie Radioterapia Onkologiczna
2019	Członek Komitetu Naukowego i Organizacyjnego Konferencji Szkoleniowej dla Lekarzy „Nie Czekaj Badaj” (druga edycja) na temat diagnostyki i leczenia raka szyjki macicy
2019	Wykładowca na kursie GEC ESTRO - „Brachyterapia Nowotworów Głowy i Szyi” – Policlinico Gemelli, Rzym

Od 2020	Członek Zespołu Leczenia Czerniaka i Nowotworów Skóry NIO-PIB w Gliwicach
2020	Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego VII Konferencji Polskiego Towarzystwa Brachyterapii w Katowicach
2021	Przewodniczący Komitetu Naukowego i Organizacyjnego Konferencji Online Recurrence After Radical Treatment: Prostate Cancer Edition
2021	Prowadzący sesję: State-of-the-art in prostate cancer, ESTRO 2021, Madryt
Od 2021	Członek Komisji do Spraw Procedur i Audytów Klinicznych zewnętrznych przy Ministrze Zdrowia

Działalność w towarzystwach naukowych

Przewodniczący Zarządu Polskiego Towarzystwa Brachyterapii

Polskie Towarzystwo Onkologiczne

Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej

Europejskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej

Członek grup roboczych UroGEC, H&N and Skin oraz BrachyHERO przy Komitecie GEC ESTRO

Staże zagraniczne

2010 staż obserwacyjny w Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum w Grazu

Nagrody

2007 ESTRO Travel Grant

2019 Nagroda Dyrektora COI Oddziału w Gliwicach za zwiększenie zakresu działalności leczniczej i osiągnięcia naukowe o charakterze międzynarodowym