

AUTOREFERAT

Dr n. med. Maciej Jakub Pelak

Dane osobowe

Imiona i nazwisko: Maciej Jakub Pelak

Wykształcenie

2019-2020	Studia podyplomowe z zarządzania w ochronie zdrowia, Uniwersytet Ekonomiczny w Katowicach
2004-2010	Uniwersytet Medyczny w Lublinie, I Wydział Lekarski
2000-2004	II Liceum Ogólnokształcące im. Hetmana Jana Zamoyskiego w Lublinie

Specjalizacje lekarskie

2017	Specjalizacja z radioterapii onkologicznej
------	--

Stopień naukowy doktora nauk medycznych

2015	Nadany przez Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (ob. NIO-PIB), na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena roli predykcyjnej i prognostycznej indoleamino-2,3-dioksygenazy (IDO) oraz receptorów dla transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β R1) i interferonu gamma (CD119) u chorych na czerniaka”
------	---

Przebieg pracy zawodowej

2018-obecnie	Lekarz specjalista radioterapii, kierujący grupą roboczą nowotworów głowy i szyi w MedAustron Ionentherapiezentrum, Wiener Neustadt, Austria
2017-2018	Lekarz - młodszy asystent (od 11/2017 - asystent) w Zentrum für Protonentherapie, Paul Scherrer Institut, Villigen, Szwajcaria
2016-2017	Lekarz rezydent w Oddziale Radioterapii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego im. Prof. Kornela Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
2011-2016	Lekarz rezydent w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, o. Gliwice (ob. NIO - PIB)
2010-2011	Lekarz stażysta w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie

Nagrody, wyróżnienia, stypendia

2015	Wyróżnienie rozprawy doktorskiej „Ocena roli predykcyjnej i prognostycznej indoleamino-2,3-dioksygenazy (IDO) oraz receptorów dla transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β R1) i interferonu gamma (CD119) u chorych na czerniaka” przez Radę Naukową Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
2014-2015	Grant Fundacji im. Jakuba Hr. Potockiego na realizację projektu pt. „Ocena roli IDO, TGF-beta i IFN-gamma w czerniaku: współwystępowanie, związek z charakterystyką kliniczno-patologiczną i znaczenie rokownicze.” Rola: Główny wykonawca.
2013-2016	Trzykrotne stypendia Fundacji im. Jakuba Hr. Potockiego na prezentację doniesień zjazdowych z dziedziny onkologii przez młodych badaczy na konferencjach zagranicznych (2013: International Association for the Study of Lung Cancer, Sydney, Australia; 2015: American Association for Cancer Research, Nowy Jork, USA oraz 2016: European Association of Neuro-Oncology, Mannheim, Niemcy).
2009	Nagroda za najlepszą pracę w sesji na VII Międzynarodowej Konferencji Studenckich Kół Naukowych, Starogard Gdański 10-11.07.2009.

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

Monotematyczny cykl 5 oryginalnych publikacji na temat: „Terapia protonowa i jonowa w leczeniu nowotworów OUN oraz głowy i szyi: optymalizacja procedur planowania leczenia i analiza wczesnych wyników w zakresie skuteczności i powikłań.”

1. **Pelak MJ**, Flechl B, Hug E, Galalae R, Konrath L, Gora J, Fossati P, Lütgendorf-Caucig C, Tubin S, Fossati P, Konstantinovic R, Mock U, Fussl C and Georg P (2022). Normofractionated and moderately hypofractionated proton therapy: comparison of acute toxicity and early quality of life outcomes. *Front. Oncol.* 12:962697. doi: 10.3389/fonc.2022.962697, IF = 5.738
2. Grosshagauer S, Fossati P, Schafasand M, Carlino A, Poljanc K, Radakovits T, Stock M, Hug E, Georg P, **Pelak M**, Góra J (2022). Organs at risk dose constraints in carbon ion radiotherapy at MedAustron: translations between LEM and MKM RBE models and preliminary clinical results. *Radiother. Oncol.* 175:73-78. doi: 10.1016/j.radonc.2022.08.008. IF = 6.901
3. Lütgendorf-Caucig C, **Pelak M**, Flechl B, Georg P, Fossati P, Stock M, Traub-Weidinger T, Marosi C, Haberler C, Zechmeister-Machhart G, Hermsmeyer L, Hug E, Staudenherz A (2022). The trends and significance of SSTR PET/CT added to MRI in follow-up imaging of low-grade meningioma treated with fractionated proton therapy. *Strahlenther. Onkol.* [online first]. doi: 10.1007/s00066-022-02010-4, IF = 4.033
4. **Pelak MJ**, Flechl B, Mumot M, Galalae R, Tubin S, Hug E, Lütgendorf-Caucig C (2021). The value of SSTR2 receptor-targeted PET/CT in proton irradiation of grade I meningioma. *Cancers* 13, 4707. doi: /10.3390/cancers13184707, IF = 6.575
5. **Pelak MJ**, Walser M, Bachtiry B, Hrbacek J, Lomax AJ, Kliebsch UL, Beer J, Pica A, Malyapa R, Weber DC (2020). Clinical outcomes of head and neck adenoid cystic carcinoma patients treated with pencil beam-scanning proton therapy. *Oral Oncol.* 107:104752. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104752, IF = 5.337

Wszystkie prace zostały opublikowane po obronie rozprawy doktorskiej. Ich sumaryczny impact factor (IF) wynosi **28.58**, pkt. MEiN **620**, liczba cytowań wg bazy Web of Science 8 (bez autocytowań - **5**), wg bazy Scopus - **10** (bez autocytowań - **7**); z czego prac, w których jestem pierwszym lub korespondującym autorem - **21.68**, pkt. MEiN **480**, liczby cytowań tych prac identyczne z wyżej wymienionymi.

Działalność dydaktyczna, ekspercka i popularyzująca naukę:

2022	Wykładowca w ramach kursu specjalizacyjnego CMKP „Nowotwory głowy i szyi”
------	---

2022-obecnie	Wykładowca przedmiotu „Patologia” w ramach studiów magisterskich w Fachhochschule Wiener Neustadt
2021-obecnie	Członek zespołu eksperckiego ds. protonoterapii w Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT)
2021-obecnie	Organizator staży obserwacyjnych i warsztatów z terapii protonowej i jonowej dla lekarzy z Polski w MedAustron Ionentherapiezentrum, Wiener Neustadt
2016-2017	Wykładowca i organizator zajęć przedmiotu „Radioterapia” w ramach studiów licencjackich na kierunku elektroradiologia w Oddziale Radioterapii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego im. Prof. Kornela Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Członkostwo w towarzystwach naukowych

Österreichische Gesellschaft für Radio-Onkologie (ÖGRO)

Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)

European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (PTRO)

European Society of Oncologic Imaging (ESOI)

Dorobek naukowy

Na mój łączny opublikowany dorobek naukowy, uwzględniając streszczenia doniesień konferencyjnych, składa się 25 pozycji, z czego 19 zostało opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Wszystkie oprócz jednej zostały opublikowane w czasopiśmie z listy Web of Science Master Journal List (daw. lista filadelfijska). Szczegółowy podział dorobku naukowego, którego jestem współautorem:

- 10 publikacji oryginalnych (w 8 z nich jestem pierwszym lub korespondującym autorem) o łącznym IF = 35.12, pkt. MEiN 755. Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora zostało opublikowanych 8 spośród nich (IF = 30.97, pkt. MEiN 715).
- 2 prace poglądowe i 1 opis przypadku, pkt MEiN łącznie 20.
- 19 doniesień zjazdowych na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych, z czego 12 było opublikowanych w suplementach recenzowanych czasopiśmie naukowych. W 12 spośród nich byłem autorem prezentującym.

Wskaźnik cytowań (IC) za Web of Science wynosi 56 (51 bez autocytowań), wg Scopus IC=56 (50 bez autocytowań), a indeks Hirscha=3 (wg Web of Science i Scopus, bez autocytowań IH=3)

Biografia z uwzględnieniem kierunków pracy naukowej

Urodziłem się w Lublinie, gdzie uczęszczałem do II Liceum Ogólnokształcącego im. Hetmana Jana Zamoyskiego, tam też zdałem w 2004 roku egzamin maturalny. W latach 2004-2010 studiowałem na Akademii Medycznej w Lublinie (od 2008 r. - Uniwersytet Medyczny w Lublinie) na I Wydziale Lekarskim.

Od IV roku studiów zacząłem interesować się onkologią jako szeroką dyscypliną. Pierwsze kroki w pracy naukowej w tej dziedzinie poczyniłem pod kierunkiem prof. Pawła Krawczyka z Katedry i Kliniki Pulmonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie. Początkowym obszarem zainteresowań była wchodząca wówczas dopiero do zastosowania klinicznego w Polsce i na świecie terapia celowana inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Prowadzone przez zespół Prof. Krawczyka prace w których uczestniczyłem skupiały się na badaniach translacyjnych korelujących parametry molekularne nowotworów z wynikami ich leczenia. Na V i VI roku studiów byłem przewodniczącym studenckiego koła naukowego przy Klinice Pulmonologii, Onkologii i Alergologii UM. W tym okresie wygłosiłem swoje pierwsze doniesienia konferencyjne związane z tą tematyką oraz byłem współautorem jednego opisu przypadku chorego leczonego TKI¹.

Po ukończeniu studiów rozpocząłem staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie; na wybór miejsca odbywania stażu istotny wpływ miała możliwość kontynuowania tam pracy i rozwoju naukowego jako szpitalu uniwersyteckiego. Cenne doświadczenia w zakresie wykorzystywania metod badań podstawowych (immunohistochemia, hybrydyzacja in situ) nabyte podczas pracy naukowej w ramach Studenckiego Koła Naukowego wykorzystałem do rozpoczęcia pierwszego samodzielnego projektu naukowego polegającego na ocenie charakterystyki molekularnej guzów płuc i przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Projekt realizowałem w Katedrze i Klinice Neurochirurgii UM w Lublinie pod kierunkiem dr n. med. Bożeny Jarosz i prof. Tomasza Trojanowskiego. Zwieńczeniem jego realizacji były: pierwsze w karierze zagraniczne doniesienie konferencyjne (Praga 2014) oraz pierwszoautorska publikacja w recenzowanym czasopiśmie naukowym². W czasie stażu podyplomowego odbyłem również kilkumiesięczny, współfinansowany ze środków UE kurs z zakresu biostatystyki i bioinformatyki, realizowany na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Często pojawiająca się w opisach poszczególnych publikacji moja rola jako badacza odpowiedzialnego za wykonanie obliczeń statystycznych jest bezpośrednim efektem doświadczenia nabytego na w/w szkoleniu.

Niezwłocznie po ukończeniu stażu podyplomowego rozpocząłem szkolenie specjalizacyjne w ramach rezydentury z radioterapii onkologicznej w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach (późn. NIO-PIB). W miarę uzyskiwanego doświadczenia i odbywanych stażów specjalizacyjnych w klinikach narządowych instytutu moje zainteresowania skupiły się z jednej strony na leczeniu nowotworów ośrodkowego układu nerwowego oraz regionu głowy i szyi, z drugiej zaś na zastosowaniu metod medycyny nuklearnej - przede wszystkim pozytronowej tomografii emisyjnej (PET/CT) - w radioterapii i ocenie dodatkowych informacji, jakich mogą one dostarczać. Efektem naukowego zainteresowania tym tematem były projekty naukowe, zarówno w roli głównego badacza jak i współbadacza, oceniające rolę PET w niedrobnokomórkowym raku płuca, raku żołądka oraz oponiakach. Wyniki tych badań w pierwszym z wymienionych wskazań zostały wygłoszone na konferencjach

¹ Krawczyk P, Remiszewski W, Pelak M et al (2009). Evident clinical response to erlotinib as third-line treatment in EGFR FISH (+) male smoker patient with adenocarcinoma of the lung. Am J Case Rep.10: 166-171

² Pelak M, Jarosz B, Strączyńska-Niemiec A et al (2013). The presence and clinical implications of a-2,6-galactose-linked sialic acids in non-small-cell lung cancer brain metastases — preliminary study. Pol Histochem Cytobiol. 52:104-111.

naukowych, zaś dane o raku żołądka i oponiaków także opublikowane³. Publikacje z tego zakresu, w których jestem pierwszym i korespondującym autorem zostaną omówione w rozdziale dotyczącym aktywności badawczej spoza zasadniczego osiągnięcia naukowego.

W lutym 2014 roku po raz pierwszy zainteresowałem się tematyką terapii protonowej. W tym okresie w Polsce jej zastosowanie było ograniczone do nowotworów gałki ocznej, natomiast w lokalizacjach pozagałkowych nie była jeszcze stosowana. Z podstawami tej dziedziny radioterapii miałem możliwość zapoznać się na kursie The European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Na kursie zwrócił moją uwagę wybitnie rozwojowy charakter protonoterapii wyrażający się z jednej strony brakiem silnych dowodów naukowych wskazujących na przewagę terapii protonowej nad fotonową w wielu lokalizacjach narządowych, z drugiej zaś jednak dużą liczbą nowo budowanych ośrodków i intensywnym rozwojem oferowanych urządzeń.

W 2015 roku zaprojektowałem i zrealizowałem projekt naukowy pt. Ocena roli predykcyjnej i prognostycznej indoleamino-2,3-dioksygenazy (IDO) oraz receptorów dla transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β R1) i interferonu gamma (CD119) u chorych na czerniaka”. Badanie to przeprowadziłem pod kierunkiem prof. Dariusza Lange w Zakładzie Patologii Nowotworów COI o. Gliwice. Projekt był objęty dofinansowaniem Fundacji im. Jakuba Hr. Potockiego w Warszawie. W czasie jego realizacji pełniłem rolę głównego wykonawcy, jego zwieńczeniem zaś była obrona przeze mnie rozprawy doktorskiej z wyróżnieniem oraz publikacja wyników w recenzowanym czasopiśmie naukowym⁴; wspomniana praca była łącznie 15-krotnie cytowana.

W 2016 roku zmieniłem miejsce odbywania specjalizacji na Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. Kornela Gibińskiego SUM w Katowicach, gdzie pod kierunkiem prof. Sergiusza Nawrockiego skończyłem specjalizację. W ośrodku tym miałem także okazję prowadzić zajęcia z przedmiotu radioterapia dla studentów studiów licencjackich.

W 2017 r. otrzymałem propozycję pracy w szwajcarskim centrum terapii protonowej PSI Villigen, którą przyjąłem i w lipcu tego roku rozpocząłem. Jesienią 2017 r. uzyskałem w Polsce tytuł specjalisty radioterapii onkologicznej, który został uznany w Szwajcarii. W PSI ukierunkowałem swoje zainteresowania kliniczne na leczenie protonami nowotworów głowy i szyi oraz podstawy czaszki, a także ośrodkowego układu nerwowego. Do tych pierwszych zaliczały się przede wszystkim struniaki i nowotwory ślinianek, natomiast w zakresie neuro-onkologii spektrum leczonych chorych w PSI obejmowało glejaki i oponiaki podstawy czaszki.

W 2018 roku przeniósłem się do MedAustron - jedyne austriackiego ośrodka terapii protonowej, od 2019 roku wykorzystującego także jony węgla jako jeden z 4 w Europie. Tam też pracuję do chwili obecnej jako specjalista radioterapii, dodatkowo od 2022 roku pełnię w MedAustron funkcję kierującego grupą narządową nowotworów głowy i szyi. Jestem ponadto członkiem grup roboczych neuro-onkologii i nowotworów tkanek miękkich. Ponadto w trakcie pobytu w MedAustron kontynuuję rozwijanie dotychczasowych zainteresowań z zakresu współdziałania medycyny nuklearnej i radioterapii we współpracy z austriackimi zakładami medycyny nuklearnej (Klinikum Ottakring Wiedeń, Uniklinik St. Pölten, AKH Wiedeń). Efektem prac nad tym zagadnieniem oraz wynikami leczenia protonami nowotworów, przede wszystkim z wymienionych grup narządowych jest zapoczątkowany w 2020 roku cykl publikacji, stanowiących podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego - szczegółowo opisanych w kolejnym rozdziale niniejszego autoreferatu.

³ Grabińska K, Pelak M, Wydmański J et al (2015). Prognostic value and clinical correlations of 18-fluorodeoxyglucose metabolism quantifiers in gastric cancer. World J Gastroenterol. 21: 5901-5909.

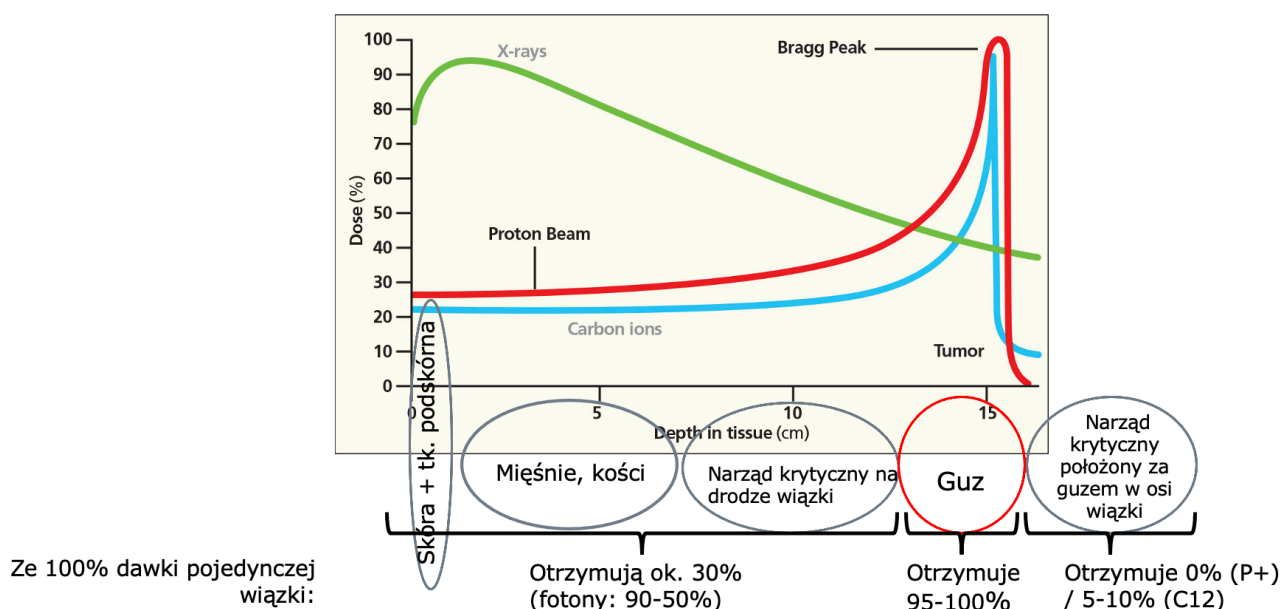
⁴ Pelak M, Śnietura M, Lange D et al (2015). The prognostic significance of indoleamine-2,3- dioxygenase and the receptors for transforming growth factor β and interferon γ in metastatic lymph nodes in malignant melanoma. Pol J Pathol. 66: 376-382.

W 2019 roku rozpocząłem dwusemestralne studia podyplomowe na kierunku „Zarządzanie w ochronie zdrowia” na Uniwersytecie Ekonomicznym w Katowicach. W pracy dyplomowej, której tematem było przygotowanie analizy interesariuszy wybranego przez siebie zakładu opieki zdrowotnej, na analizowaną przez siebie jednostkę wybrałem hipotetyczne polskie centrum radioterapii jonowej. Praca jest przygotowana dla rzeczywistych założeń i porusza m.in. zagadnienia związane z zapewnieniem optymalnego dostępu chorych do terapii jonowej oraz narzędzi, za pomocą których organy nadzorujące ochronę zdrowia, w tym radioterapię i onkologię w Polsce mogą optymalizować wykorzystanie zasobów centrum. Studia ukończyłem w czerwcu 2020 r. z wynikiem bardzo dobrym.

Od 2022 roku pełnię funkcję wykładowcy z przedmiotu patologia we współpracującej z MedAustron wyższej szkole technicznej Fachhochschule Wiener Neustadt.

Charakterystyka ogólna przedmiotu osiągnięcia naukowego

Radioterapia protonowa jest aktualnie jedną z najdynamiczniej rozwijających się dziedzin radioterapii onkologicznej. Protony przyspieszone do energii terapeutycznych (typowo 230-250 MeV) charakteryzują się korzystnym klinicznie kształtem krzywej rozkładu dawki na głębokości. W odróżnieniu od fotonów X, elektronów lub promieniowania gamma nie oddają one maksimum energii w pierwszych centymetrach ośrodka, na których znajdują się najczęściej skóra, tkanka łączna i inne obszary krytyczne. W przypadku protonów lub jonów dawka dla każdej wiązki (można stosować ich wiele lub w trybie ciągłym, analogicznie do odpowiednio statycznej radioterapii IMRT oraz technik łukowych VMAT) wynosi od 20 do 40% maksimum. 100% dawki z każdej pojedynczej wiązki jest oddawane na precyzyjnie ustalonej głębokości do około 15 cm, co odpowiada głęboko położonym guzom. Kolejną istotną klinicznie różnicą jest brak dawki wyjściowej w osi wiązki po osiągnięciu obszaru tarczowego. Charakterystykę terapeutycznej wiązki protonowej przedstawiono na rys. 1.



Rys. 1. Przebieg krzywej zależności dawki od głębokości dla różnych rodzajów promieniowania.

Źródło: Scripps MD Anderson Cancer Center + modyfikacja własna.

Początkowo, w obliczu braku zaawansowanych systemów planowania leczenia, najbardziej oczywistym zastosowaniem wydawało się być leczenie nowotworów siatkówki i innych głębiej położonych guzów gałki ocznej. Zmiany te były dostępne w badaniu klinicznym, mały obszar tarczowy mógł być optymalnie leczony jedną wiązką promieni a głębokość jego położenia możliwa do oszacowania metodą refraktometrii. Stąd pierwsze ośrodki dysponujące energiami protonów rzędu 60 MeV leczyły pacjentów już w latach 70 i 80. (ITEF Moskwa, Clatterbridge w Wielkiej Brytanii). Wiele dekad było jednak potrzebnych, aby osiągnąć poziom zaawansowania technologicznego umożliwiający leczenie głęboko położonych nowotworów wymagających trójwymiarowego planowania z wykorzystaniem tomografii komputerowej. Pierwsze ośrodki leczące chorych zlokalizowanymi poza narządem wzroku powstały w latach 90.; były to m.in. Loma Linda w USA (1990 r.), PSI Villigen w Szwajcarii (1996 r.) oraz Kashiwa

w Japonii (1998 r.). XXI wiek przyniósł znaczący, szybki wzrost liczby nowych placówek, co związane było z pojawieniem się komercyjnie oferowanych systemów integrujących cyklotron, kilka stanowisk terapeutycznych i system planowania leczenia.

W Polsce terapia protonowa jest dostępna w Centrum Cyklotronowym Bronowice Instytutu Fizyki Jądrowej PAN w Krakowie: od 2011 roku realizowana jest terapia protonowa nowotworów gałki ocznej, przede wszystkim czerniaka siatkówki. Po uruchomieniu nowoczesnego cyklotronu 230 MV i dwóch obrotowych ramion typu *gantry* w 2016 roku stało się możliwe leczenie protonami ogromnej większości nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku. Od tamtego czasu do koszyka świadczeń refundowanych dodano 8 grup nowotworów, w których chorzy odnoszą korzyść kliniczną względem terapii fotonowej. Wyszczególniono je w tabeli nr 1.

Lp	Kod ICD-10 i opis wskazania
1.	Nowotwory podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej wieku dorosłego: struniak i chrzestniakomięsak, kod ICD-10: C41 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy) oraz mięsaki tkanek miękkich i kości wieku dziecięcego, kod ICD-10: C41 i C49 (przypadki o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy okołooonowej).
2.	Nowotwory zatok obocznych nosa: czerniak złośliwy, nerwiak węchowy zarodkowy, rak gruczołowo-torbielowy, rak śluzowo-naskórkowy, rak niezróżnicowany, kody ICD-10: C30, C31 (stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy).
3.	Nowotwory wieku dziecięcego wymagające napromieniowania osi mózgowo-rdzeniowej, kody ICD-10: C-71 (nowotwory zarodkowe: rdzeniak płodowy i inne PNET, szyszyniak zarodkowy, złośliwy wyściółczak z udokumentowanym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego, rak splotu naczyniówkowego).
4.	Wysoko zróżnicowane glejaki (WHO G1 i G2) ICD: C71 (przypadki wymagające radioterapii o przewidywanej znacznej korzyści oszczędzenia narządów krytycznych w stosunku do radioterapii fotonowej).
5.	Nowotwory wieku dziecięcego podstawy czaszki i okolicy okołordzeniowej: struniak lub chrzestniakomięsak (ICD-10: C41),
6.	Nowotwory wieku dorosłego o lokalizacji okołooonowej, podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej: mięsaki tkanek miękkich i kości (ICD-10: C41 lub C49),
7.	Rak gruczołowo-torbielowaty gruczołów ślinowych (ICD-10: C06) wymagający radioterapii w okolicy podstawy czaszki – stan po leczeniu operacyjnym i brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy,
8.	Nawrót miejscowy nowotworów obszaru głowy i szyi po radykalnej radioterapii wymagający ponownego napromieniania z intencją radykalną (ICD-10: C07, C08, C09, C10, C11).

Tabela 1. Aktualnie obowiązująca lista wskazań refundacyjnych do terapii protonowej poza obszarem gałki ocznej w Polsce.

Przy poszukiwaniu dowodów naukowych uzasadnienia zastosowania terapii protonowej w poszczególnych lokalizacjach zwraca uwagę prawie całkowity brak randomizowanych badań porównawczych terapii protonowej pomiędzy RT protonową a fotonową. Tym niemniej, na podstawie dotychczasowej praktyki istniejących ośrodków oraz innego rodzaju dowodów naukowych można wyróżnić wskazania bezwzględne i względne do zastosowania protonoterapii. Wskazania bezwzględne obejmują nowotwory, dla których istnieje, leżący w obrębie wysokich dawek całkowitych promieniowania, wyraźnie zaznaczony próg rozgraniczający dobrą i niedostateczną skuteczność radioterapii pod względem miejscowej wyleczalności. Kluczowym

warunkiem zaliczenia danego wskazania do tej grupy jest brak możliwości podania wymaganej dawki promieniowania za pomocą RT fotonowej ze względu na nieakceptowalne ryzyko wystąpienia powikłań stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia lub pogarszających jego jakość w stopniu zbliżonym do śmierci. W aktualnej praktyce klinicznej ośrodków prowadzących leczenie protonami, do wspomnianych zdarzeń niepożądanych zalicza się:

- Uszkodzenie pnia mózgu (ryzyko śmierci w mechanizmie utraty neurologicznej kontroli oddechu oraz zachłystowego zapalenia płuc związanego z zaburzeniem koordynacji odruchu przełykania);
- Obustronną ślepotę;
- Obustronną głuchotę;
- Uszkodzenie rdzenia kręgowego grożące para- lub tetraplegią;
- Perforację jelit (ryzyko ciężkiego zapalenia otrzewnej).

Na podstawie powyższej listy można oczekiwać, iż największą grupą nowotworów o bezwzględnych wskazaniach do terapii protonowej są guzy podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej, w szczególności o niepłaskonabłonkowym typie histologicznym, gdzie eskalacja dawki promieniowania jest konieczna do uzyskania satysfakcjonujących - pod względem szansy miejscowego wyleczenia - wyników. Przykładami takich jednostek chorobowych są struniaki, chrzęstniakomięsaki, nowotwory złośliwe z gruczołów ślinowych. Większość systemów ochrony zdrowia dysponujących terapią protonową i jonową refunduje koszty leczenia tych nowotworów za jej pomocą pomimo braku bezpośrednich badań porównawczych. Za uzasadnienie posłużyły przede wszystkim, klasyfikowane jako drugi najwyższy po przeglądzie systematycznym randomizowanych badań klinicznych poziom dowodzenia wg Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, pojedyncze badania obserwacyjne z dramatycznym efektem w stosunku do danych historycznych. Przykładem takiej jednostki chorobowej jest rak torbielowato-gruczolowy, będący tematem wiodącym jednej i znaczącym w dwóch spośród pięciu publikacji, stanowiących moje osiągnięcie naukowe.

Znacznie więcej różnic w finansowaniu leczenia pomiędzy poszczególnymi systemami ochrony zdrowia obserwujemy dla tzw. wskazań względnych. Jest to grupa nowotworów, dla których można mówić o porównywalnej wyleczalności przy pomocy tak terapii protonowej jak i fotonowej, natomiast główną korzyścią dla chorego z zastosowania terapii protonowej powinno być zmniejszone ryzyko efektów ubocznych. W tym wypadku mowa jednak o powikłaniach znacznie mniej dramatycznych niż wymienione we wskazaniach bezwzględnych, niezaprzeczalnie jednak mogących prowadzić do ograniczenia jakości życia, zwłaszcza u chorych z jednostkami charakteryzującymi się dobrym rokowaniem i długim czasem przeżycia po leczeniu onkologicznym. Przykładem są nowotwory wieku dziecięcego (uzasadnienie stosowania protonoterapii: redukcja ryzyka nowotworów wtórnych wyindukowanych promieniowaniem jonizującym, zaburzeń wzrostu niewykształconych organów i inne), rak gruczołu krokowego w grupie niskiego i pośredniego ryzyka (ograniczenie powikłań ze strony pęcherza i jelit) oraz nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, takie jak glejaki o korzystnym rokowaniu oraz oponiaki, w szczególności w I stopniu zaawansowania wg WHO. W tych dwóch ostatnich grupach korzyść dla chorego wynika z ograniczenia objętości mózgowia otrzymującej niskie dawki promieniowania, co może prowadzić do redukcji późnych deficytów poznawczych (zwłaszcza, gdy redukcja dawki dotyczy obszarów neurogenezy) a także, w przypadku oponiaków okolicy podstawy czaszki, ryzyka utraty słuchu lub pogorszenia wzroku. Głównym ograniczeniem w finansowaniu leczenia we wskazaniach względnych jest słaba jakość danych, z których wynika przewaga terapii protonowej: niedostatecznie długi okres obserwacji chorych leczonych terapią protonową nie pozwalający w pełni wiarygodnie ocenić niektórych powikłań późnych (przede wszystkim nowotworów wtórnych), brak bezpośrednich badań porównawczych, sprzeczne dane

w literaturze dotyczące definicji dawek ryzyka których przekroczenie powoduje znaczny wzrost ryzyka późnych powikłań (przykładem są dawki tolerancji dla hipokampów). W konsekwencji można zaobserwować znaczną różnorodność w zakresie podejścia do finansowania protonoterapii w tych wskazaniach: od pełnej refundacji do jej praktycznie zupełnego braku; w niektórych zaś systemach podejmowane są próby wygenerowania dowodów uzasadniających stosowanie leczenia. Przykładami takich działań jest rutynowe stosowanie planowania porównawczego między terapią fotonową i protonową w szeregu wskazań z decyzją na podstawie hipotetycznego modelu NTCP i jego późniejszej walidacji (Holandia) lub finansowanie leczenia wyłącznie w ramach dedykowanych prospektywnych badań porównawczych do czasu uzyskania ich wyników potwierdzających lub negujących przewagę terapii protonowej nad fotonową (Dania). Nowotworami stanowiącymi wskazanie względne są oponiaki, które są tematem dwóch spośród pięciu prac zgłoszonych przeze mnie jako osiągnięcie naukowe.

W odróżnieniu od terapii protonowej, leczenie jonami ciężkimi pozostaje aktualnie niedostępne w Polsce. Z względu na znaczne koszty rozwoju, budowy i utrzymania ośrodków, terapia jest obecnie dostępna w zaledwie 12 lokalizacjach na świecie w tym trzech w Europie. Idea wykorzystania promieniowania wysokoenergetycznego w radioterapii jest obecna od lat 40. XX wieku – pierwsze próby podejmowano zaledwie 6 lat po odkryciu neutronu przez Chadwicka. Pierwsze badanie kliniczne z wykorzystaniem jonów helu opublikowano w 1957 roku. W latach 70. i 80. badano możliwość zastosowania innych rodzajów jonów (He^+ , Ne^+ , C^+ oraz neutronów). Wszystkie te cząstki charakteryzują się wysokim liniowym transferem energii (LET) i związaną z nim zwiększoną w porównaniu do promieniowania fotonowego i protonowego zdolnością do indukowania uszkodzeń komórek w torze poruszania się cząstki. Lata 80. przyniosły badania porównawcze w zastosowaniu promieniowania wysokoenergetycznego (przede wszystkim neutronowego) w nowotworach promienioopornych typów histologicznych z dramatyczną poprawą wyleczalności miejscowej w stosunku do promieniowania fotonowego. Pierwszy dedykowany klinicznie ośrodek wykorzystujący jony węgla (dotychczasowe były placówkami *stricto* eksperymentalnymi) uruchomiono w Japonii w 1994 r. Tworzenie na większą skalę nowych ośrodków utrudnia, poza znacznymi kosztami i kłopotliwą w rozwoju technologią (dopiero od 2018 roku jest oferowany jakikolwiek gotowy komercyjnie system analogiczny do rozwiązań dla protonoterapii) też słabo dostępny kliniczny know-how. O ile bowiem terapia protonowa jest bardzo podobna do fotonowej w zakresie schematów frakcjonowania, bezpieczeństwa w zakresie kojarzenia z leczeniem systemowym, pomijalnego wpływu promieniowania wtórnego, modelu radiobiologicznego, a przede wszystkim pod względem dawek tolerancji na narządy krytyczne, o tyle w tych aspektach różnice pomiędzy terapią fotonową a leczeniem jonami ciężkimi są znaczne. Standardy w tym zakresie w dużej części nie są publikowane w literaturze, a stanowią doświadczenie wewnętrzne ośrodków, które do aktualnych schematów postępowania doszły metodą prób i analiz faktycznych powikłań. Terapia jonami ciężkimi w aspekcie powikłań i dawek tolerancji na narządy krytyczne jest tematem jednej z pięciu prac, zgłaszanych przeze mnie jako osiągnięcie naukowe.

Szczegółowy opis prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Publikacje wchodzące w skład monotematycznego cyklu pt. „Terapia protonowa i jonowa w leczeniu nowotworów OUN oraz głowy i szyi: optymalizacja procedur planowania leczenia i analiza wczesnych wyników w zakresie skuteczności i powikłań.” stanowiącego osiągnięcie wynikające z art. 219 ust.1 pkt. 2 Ustawy o stopniach i tytułach naukowych oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki można podzielić na dwie podgrupy tematyczne:

1. Terapia protonowa i jonowa nowotworów głowy i szyi
2. Zastosowanie metod medycyny nuklearnej w protonoterapii oponiaków

Terapia protonowa i jonowa nowotworów głowy i szyi

1. **Pelak MJ**, Walser M, Bachtiary B, Hrbacek J, Lomax AJ, Kliebsch UL, Beer J, Pica A, Malyapa R, Weber DC (2020). Clinical outcomes of head and neck adenoid cystic carcinoma patients treated with pencil beam-scanning proton therapy. Oral Oncol. 107:104752. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104752, IF = 5.337

Rak gruczołowo-torbielowaty (adenoid cystic carcinoma, ACC) jest stosunkowo rzadką jednostką chorobową w regionie głowy i szyi, stanowiącą zaledwie 1% wszystkich chorób nowotworowych w tej okolicy. Wywodzi się on z gruczołów ślinowych, zarówno dużych (przysusznica, ślinianka podżuchowowa) jak i małych, przez co jest spotykany w wielu pierwotnych lokalizacjach w obszarze głowy i szyi (jama nosa, nosowa część gardła, gruczoł łzowy i inne). Charakteryzuje się on zbiorem cech znacząco odróżniających go od najczęściej występującego w regionie głowy i szyi raka płaskonabłonkowego. Pierwszą z tych właściwości jest, za wyjątkiem litego podtypu histologicznego, stosunkowo powolny wzrost. W konsekwencji zmiany nowotworowe potrafią osiągać znaczne rozmiary i zasięg naciekania w chwili, gdy dają już objawy kliniczne, przez które przeprowadzana jest diagnostyka. U znacznej części chorych z zaawansowaną miejscowo chorobą objawy wynikają z nacieku na nerwy czaszkowe - neurotropizm ACC stanowi charakterystyczną cechę tego nowotworu. Jest to także pierwsza z przyczyn korzyści z zastosowania terapii protonowej - nawet w sytuacji braku makroskopowego nacieku nerwów czaszkowych, należy je uwzględnić w elektywnej objętości napromienianej, co już przy typowo stosowanych dawkach 54-60 Gy potrafi często wygenerować trudności z zaoszczędzeniem narządów krytycznych na podstawie czaszki (ślimak). Korzyść jest jeszcze większa w sytuacji choroby miejscowo zaawansowanej, gdzie kolejne charakterystyczne właściwości ACC zwiększają skalę trudności leczenia zabiegowego i radioterapii. W aspekcie chirurgicznym dotyczy to typowego dla ACC znacznego zasięgu mikroskopowego naciekania, zazwyczaj od 15 do 20 mm od granic makroskopowego guza, przez co nierzadko nawet rozległe zabiegi operacyjne nie prowadzą do osiągnięcia wolnych od nacieku nowotworu marginesów. Przekłada się to z kolei na znaczne objętości obszarów tarczowych do leczenia promieniami. Kolejną, niezwykle istotną dla zastosowania terapii protonowej właściwością jest znaczna promieniooporność ACC. Powszechnie stosowane dla raka płaskonabłonkowego dawki 66 Gy dla leczenia po zabiegu R1 bez choroby resztkowej i 70 Gy w radioterapii definitywnej są dla ACC niewystarczające. Próby poprawy efektu radioterapii poprzez dodanie do leczenia jednoczesowej chemioterapii - ponownie w odróżnieniu od danych dla raka płaskonabłonkowego - nie przyniosły jednoznacznie pozytywnych wyników, stąd w ogromnej większości ośrodków chemioterapia nie

jest stosowana. W praktyce klinicznej stosowane są dawki rzędu 70 Gy dla choroby niedoszczętnie mikroskopowo usuniętej oraz 74-76 Gy dla przypadków z obecnością nacieku widocznego w badaniach obrazowych. Uzyskanie jednocześnie optymalnego pokrycia dawką obszaru guza i/lub nacieku nerwów czaszkowych i niezbędnej ochrony licznych i skupionych w niewielkiej przestrzeni narządów krytycznych w obrębie podstawy czaszki jest często niemożliwe nawet dla nowoczesnych technik fotonowych, co czyni ACC jednym z „flagowych” zastosowań protonoterapii.

W pracy dokonałem retrospektywnego podsumowania wyników leczenia chorych na ACC za pomocą protonoterapii realizowanej wiązką skanującą. Do analizy włączono 35 chorych leczonych w latach 1997-2017 (90% chorych leczonych w okresie 2010-2017). W grupie znajdowali się chorzy zarówno napromieniani wyłącznie elektywnie po operacjach R0 i R1, jak i pacjenci z makroskopową chorobą resztkową i nieoperacyjną. Mediana przepisanej dawki w tych dwóch grupach wynosiła odpowiednio 70 Gy RBE i 75.6 Gy RBE. Liczność pacjentów w obu grupach była zbliżona; warto jednak podkreślić, iż zaledwie 14.7% chorych przeżyło zabieg mikroskopowo radykalny, zaś u 58.6% rozpoznano kliniczne lub patologiczne stadium miejscowego zaawansowania T4. W kontekście istotnego odsetka chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą wyniki wykazały wysoką skuteczność protonoterapii. Mediana obserwacji wyniosła 30 miesięcy, odsetek przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego wyniósł 80%, od przerzutów odległych - 74.3%, a od jakiejkolwiek progresji choroby - 62.9%. Odsetek wczesnych i późnych powikłań G3 wyniósł odpowiednio 14.1% i 6.1%; nie stwierdzono różnic w zakresie nasilenia odczynów pomiędzy leczeniem adjuwantowym a definitywnym pomimo różnic w dawkach. Szczegółowa analiza czynników ryzyka i charakteru niepowodzeń leczenia wskazała trzy istotne obserwacje, mające w mojej opinii istotny wpływ na standardy postępowania w ACC. Większość niepowodzeń miała charakter przerzutów odległych, które występowały znacznie wcześniej po zakończeniu leczenia niż wznowy miejscowe (mediana 10 vs 36 miesięcy, $p = 0.02$). Może być to pomocne w definiowaniu częstości rekomendowanych badań kontrolnych po leczeniu. Druga z różnic dotyczyła korelacji wieku i charakteru niepowodzenia. 8 z 9 przypadków wystąpienia przerzutów odległych miało miejsce u chorych poniżej 55 roku życia. Wiek chorych miał również znamieny wpływ na ryzyko wznowy miejscowej: wszyscy chorzy ze wznową miejscową ale bez przerzutów odległych mieli powyżej 63 lat. Wykazano znamiennej różnicę w wieku chorych ze wznowami miejscowymi w porównaniu do pacjentów z rozsiewem (61.3 vs 42.3, $p = 0.005$). Obserwacje te mogą uzasadniać stosowanie agresywnych metod leczenia ACC u starszych chorych w dobrym stanie ogólnym, ponieważ w sytuacji obniżonego ryzyka przerzutów odległych ich całkowite przeżycie i jakość życia zależą w decydującym stopniu od kontroli miejscowej. W tym kontekście niskie ryzyko poważnych komplikacji po protonoterapii zachęca do jej stosowania. Ostatnia z istotnych obserwacji dotyczy porównania wyników chorych leczonych pooperacyjnie i definitywnie. W żadnym z analizowanych punktów końcowych przeżycia nie stwierdzono znamienych różnic. W moim odczuciu stanowi to silne uzasadnienie dla rezygnacji z zabiegu operacyjnego w sytuacji, gdy byłby on obarczony istotnym ryzykiem trwałego kalectwa (porażenie nerwu twarzowego i innych nerwów czaszkowych, enukleacja) a ze względu na zaawansowanie choroby nie można byłoby oczekiwać ani wysokiej szansy uzyskania niezajętych mikroskopowo marginesów, ani zaoszczędzenia choremu adjuwantowej radioterapii.

Mój udział w pracy polegał na zainicjowaniu jej powstania, stworzeniu bazy danych chorych, zebraniu i kategoryzacji parametrów klinicznych, analizie charakteru niepowodzeń, wykonaniu obliczeń statystycznych, formułowaniu wniosków oraz przygotowaniu i korektach manuskryptu.

2. **Pelak MJ, Flechl B, Hug E, Galalae R, Konrath L, Gora J, Fossati P, Lütgendorf-Caucig C, Tubin S, Fossati P, Konstantinovic R, Mock U, Fussl C and Georg P (2022).** Normofractionated and moderately hypofractionated proton therapy: comparison of acute toxicity and early quality of life outcomes. *Front. Oncol.* 12:962697. doi: 10.3389/fonc.2022.962697, IF = 5.738

W aspekcie praktycznego wykorzystania w praktyce klinicznej, terapia protonowa jest bardzo zbliżona do leczenia fotonami. Do wspólnych cech należą wskazania i możliwość leczenia zarówno adjuwantowego, neoadjuwantowego i radykalnego, zasady łączenia z chemioterapią, stosowane modele radiobiologiczne: liniowo-kwadratowy (LQ) oraz LQ-L dla wysokich dawek frakcyjnych oraz wiążące się z tym dawki przepisywane na obszary tarczowe i narządy krytyczne. Istotnym podobieństwem są również schematy frakcjonowania. Dla leczenia adjuwantowego i neoadjuwantowego z reguły stosuje się dawki od 1.8 do 2 Gy na frakcję, szczególnie w przypadkach gdy leczenie jest kojarzone z jednoczasową chemioterapią. W terapii fotonowej, w sytuacji, gdy mamy do czynienia z niewielkim objętościowo obszarem tarczowym i dysponujemy możliwością optymalnej jego wizualizacji w obrazowaniu sterującym leczeniem można stosować wysokie dawki frakcyjne rzędu 5-7 Gy, tzw. oligofrakcjonowanie. Ze względu na kryterium objętości będące najważniejszym wyznacznikiem chorych, u których oligofrakcjonowanie jest skuteczne i bezpieczne, kwalifikuje się do niego stosunkowo niewielka grupa pacjentów. W obrębie głowy i szyi są to m.in. pojedyncze zmiany przerzutowe (choroba oligometastatyczna) lub ograniczone wielkościowo wznowy węzłowe po przebytej radioterapii. W innych lokalizacjach przykładami są wznowy miejscowe o małej objętości, rak stercza lub oponiaki dostatecznie oddalone od krytycznych narządów zdrowych. W tych lokalizacjach terapia protonowa jest z powodzeniem stosowana u wybranych chorych. Stosunkowo niewiele danych jest natomiast dostępnych dla protonoterapii schematami tzw. łagodnego hipofrakcjonowania wykorzystującymi dawki promieniowania po 2.5-3.5 Gy/frakcję. Byłyby one wskazane w sytuacjach, kiedy występuje spodziewana korzyść ze skrócenia czasu leczenia (wznowy po normofrakcjonowanej radioterapii gdzie należy domniemywać większą niż pierwotnie promieniooporność napromienianej zmiany, niektóre typy histologiczne nowotworów o zwiększonej promieniooporności) ale u chorych z objętościami obszarów tarczowych nie pozwalających na zastosowanie radiochirurgii lub oligofrakcjonowania. Łagodne hipofrakcjonowanie nie jest powszechne w protonoterapii ze względu na obawy przed efektami ubocznymi (niepewność co do biologicznej skuteczności dawki na końcu peaku Bragga, istnieją liczne przesłanki iż może być wyższa niż domyślnie określana na 1.1).

W pracy dokonaliśmy retrospektywnej analizy 139 chorych leczonych protonoterapią z powodu nowotworów głowy i szyi, miednicy oraz w innych lokalizacjach tkanek miękkich, z czego ponad 60% chorych (85 pacjentów) stanowiła pierwsza z wymienionych grup. Celem było porównanie chorych leczonych schematem normo- i hipofrakcjonowanym w zakresie wczesnych odczynów (zastosowano skalę CTCAE 4.03) i samooceny jakości życia (wg skal EORTC-QLQ: ogólnej C30 dla wszystkich chorych i skal dedykowanych dla danych układów, w grupie chorych na NGiSz był to moduł HN35) ocenianych na początku i końcu terapii oraz 3 mies. po jej zakończeniu. Celem badania było wykazanie, iż łagodne hipofrakcjonowanie cechuje się nie gorszym profilem bezpieczeństwa niż schematy konwencjonalne (non-inferiority). W grupie nowotworów głowy i szyi porównano wyżej wymienione parametry u 63 pacjentów leczonych protonoterapią frakcjonowaną konwencjonalnie (nFx) i 22 chorych po leczeniu hipofrakcjonowanym (hypoFx). Średnia dawka całkowita i frakcyjna wynosiła odpowiednio 70 Gy RBE (zakres: 60-76 Gy RBE) i 2 Gy (1.8 - 2.3 Gy RBE) w grupie nFx oraz 66 Gy RBE (54-77.1 Gy RBE) i 3 Gy RBE (2.57 - 3.1 Gy RBE). Obydwie grupy różniły się objętością tarczową CTV, która była większa w grupie nFx: (mediana 267 cm³ vs 128 cm³) oraz odsetkiem chorych u których

protonoterapia stanowiła leczenie ratunkowe po niepowodzeniu wcześniejszej radioterapii (26.9% dla nFx vs 86.4% dla hypoFx). Pomimo tych odmienności w profilu chorych stwierdzono brak różnic między schematami w ogromnej większości analizowanych parametrów. W zakresie powikłań, znamienne różnice wystąpiły w profilu odczynów skórnych, bez jednoznacznej przewagi żadnego ze schematów frakcjonowania: w grupie hypoFx stwierdziliśmy większy odsetek chorych z odczynem G3 niż dla nFx (9% vs 2%), ale zarazem większy odsetek chorych w tej grupie nie miał żadnego odczynu (27.3% vs 3.2%) a mniejszy - odczyny G1-G2 (63.7% vs 95.2%). W analizie jakości życia stwierdzono liczne różnice w wyjściowych ocenach chorych na niekorzyść grupy hypoFx, czego należało się spodziewać zważywszy na większy odsetek chorych powtórnie napromienianych. Różnice stwierdziliśmy jedynie w zakresie utraty apetytu pomiędzy rozpoczęciem a zakończeniem leczenia (mediana różnic +33 pkt. dla nFx i 0 dla hypoFx) oraz w ocenie bólu pomiędzy końcem terapii a kontrolą 3 mies. (-25 pkt. dla nFx i -8.3 pkt. dla hypoFx). Co istotne, dla ani jednej ze skal nie wykazano znamiennych statystycznie różnic we względnych wartościach ocenianych między stanem wyjściowym a kontrolą 3 mies. po leczeniu. Wnioski z pracy uważam za istotne dla środowiska ośrodków terapii protonowej; szczególnie tych, które ze względu na istotne obciążenie muszą podejmować strategie dążące do skrócenia czasu oczekiwania na terapię. Różnica w całkowitym czasie leczenia pomiędzy schematami, jakie stosujemy równoważnie, np. dla leczenia wznów miejscowych NGiSz nie kwalifikujących się do leczenia oligofrakcjonowanego w schemacie konwencjonalnym 70 Gy w 35 frakcjach i 66 Gy w 22 frakcjach wynosi 2.5 tygodnia (skrócenie o 37%). Przekłada się to na możliwość przeleczenia o 60% więcej chorych w skali roku na jednym słocie czasowym. Kolejnym etapem prac jest porównanie lepiej wystandaryzowanych grup chorych obejmujące również powikłania późne i wyniki onkologiczne leczenia; badania te są już przez realizowane w MedAustron.

Mój udział w pracy polegał na zainicjowaniu jej powstania, opracowaniu koncepcji badania, stworzeniu bazy danych, wyborze metod i wykonaniu analizy statystycznej, interpretacji wyników, przygotowaniu manuskryptu, tabel i grafik.

3. Grosshagauer S, Fossati P, Schafasand M, Carlino A, Poljanc K, Radakovits T, Stock M, Hug E, Georg P, **Pelak M**, Góra J (2022). Organs at risk dose constraints in carbon ion radiotherapy at MedAustron: translations between LEM and MKM RBE models and preliminary clinical results. *Radiother. Oncol.* 175:73-78. doi: 10.1016/j.radonc.2022.08.008. IF = 6.901

Jak nadmieniono we wstępie, terapia jonami ciężkimi charakteryzuje się znacznymi odmiennosiami od terapii fotonowej i protonowej. Obydwa te rodzaje promieniowania mają niskie LET i zbliżoną skuteczności biologicznej, stąd korzystają ze wspólnych modeli biologicznych, dawek tolerancji na narządy krytyczne, schematów frakcjonowania. Dla jonów ciężkich nie występuje normofrakcjonowanie (nie ma ono uzasadnienia, ponieważ ze względu na uszkodzenie komórek przez promieniowanie o wysokim LET w mechanizmie przede wszystkim katastrofalnych pęknięć dwuniciowych nie występuje efekt naprawy uszkodzeń subletalnych) a dawek frakcyjnych nie można przeliczać za pomocą modelu liniowo-kwadratowego. Istotnym problemem dla systemów planowania leczenia jest natomiast złożoność przeliczania dawki fizycznej na biologiczną. Ze względu na dużą zmienność w zależności od głębokości nie tylko względnej dawki fizycznej ale także LET (wzrasta wraz z głębokością) nie można używać stałego przelicznika 1.1 tak jak dla protonów - konieczne jest przeliczanie dawki dla każdego woksela. Aktualnie dla CIRT funkcjonują dwa sposoby frakcjonowania kojarzone z krajami, których ośrodki je jako pierwsze opracowały i przyjęły. W Niemczech standardową dawką frakcyjną dla CIRT jest 3 GyE/frakcję podawane 5 razy w tygodniu. Stosowane dawki całkowite wahają się od 66 do 72 GyE, 5 dni w tygodniu, zaś przyjętym tam modelem radiobiologicznym, na podstawie którego je opracowano jest LEM1 (local effect model) oraz jego późniejsze modyfikacje. W ośrodku w Wiener Neustadt przyjęto jako domyślny, podobnie jak w trzecim europejskim centrum CNAO Pavia we Włoszech, drugi ze stosowanych schematów - tzw. frakcjonowanie japońskie. Uzasadnieniem tego były przede wszystkim liczne doniesienia literaturowe sugerujące znacznie zwiększoną skuteczność onkologiczną tych schematów w porównaniu z niemieckimi. Dawki frakcyjne wahają się w zależności od jednostki onkologicznej od 4.1 do 4.8 GyE na frakcję, stała jest natomiast liczba frakcji (16) i ilość frakcji w tygodniu (4). Schematy japońskie korzystają z kinetycznego modelu mikrodozymetrycznego (microdisimetric kinetic model, MKM). W dostępnym w literaturze surowym przeliczeniu dawek preskrybowanych oraz dawek tolerancji pomiędzy obydwoma modelami obserwujemy wyższe o ok. 10-15% wartości dla modelu LEM1. Zagadnienie to jest przedmiotem bieżących analiz w europejskich ośrodkach posiadających zaimplementowany w systemie planowania wyłącznie model LEM1, ale chcących leczyć chorych tymi samymi schematami, co centra japońskie. Do chwili obecnej nie istnieje możliwość planowania leczenia równolegle w dwóch modelach radiobiologicznych. Kluczowymi kwestiami pozostają więc określenie, czy dotychczas opisane w literaturze przeliczenia pomiędzy dawkami w LEM1 i MKM zawsze mają stały charakter oraz czy i które wartości dawek tolerancji na narządy krytyczne (zalecenia literaturowe określają z reguły dwie wartości dawek w objętości) wynikające z obydwu tych modeli są równorzędnie istotne klinicznie.

Terapia jonami węgla jest w MedAustron praktykowana od 2019 roku. W 2021 r. zespół fizyki medycznej wraz z dostawcą oprogramowania do planowania leczenia opracował możliwość przeliczania zaplanowanej w modelu LEM1 dawki do modelu MKM. Dysponując tym narzędziem na doświadczalnych stacjach roboczych postanowiliśmy przeanalizować translacje pomiędzy tymi dwoma modelami i ich ewentualne implikacje kliniczne. Do analizy włączyliśmy 30 chorych na niepląskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi leczonych japońskimi schematami CIRT do dawek całkowitych rzędu 65.6 - 76.8 GyE. Dawkę analizowaliśmy dla następujących narządów krytycznych, często będących istotnym problemem klinicznym w terapii protonowej i jonowej

nowotworów głowy i szyi: nerwów wzrokowych, skrzyżowania nerwów wzrokowych, płatów skroniowych oraz pnia mózgu. Wyniki przeliczenia dawki pozwoliły wygenerować kilka wniosków mających istotne przełożenie na praktykę kliniczną. Dla drogi wzrokowej nie zaobserwowaliśmy u chorych powikłań i dotyczyło to także pacjentów, u których z uwagi na sytuację kliniczną (ucisk lub bezpośredni kontakt guza) byliśmy zmuszeni zdecydować o istotnym przekroczeniu dawki tolerancji (o 10-17 GyE) na jeden z nerwów wzrokowych, nie chcąc dopuścić do krytycznego niedopromienienia objętości GTV. Pozwoliło nam to na aktualizację naszych wytycznych w zakresie standardowych dawek tolerancji w wymienionej wyżej sytuacji klinicznej. Interesujące wyniki zaobserwowaliśmy w zakresie dawki na płaty skroniowe. Dane literaturowe określają dawki tolerancji dla kilku (najczęściej dwóch) objętości. W naszej analizie powikłania (martwica tkanki mózgowej, po jednym przypadku I i II stopnia ciężkości wg CTCAE) wystąpiły dla 2 z 4 chorych, u których przekroczono dawkę tolerancji dla objętości 1 cm³ w modelu MKM; dla modelu LEM tylko u jednego z tych chorych nominalna dawka była przekroczona. Dla objętości 5 cm³ dawkę tolerancji przekroczono u dwóch chorych w obydwu modelach i jednego z nich obserwowano powikłanie. Drugi z pacjentów ze zmianami w OUN miał dochowane dawki tolerancji zarówno w LEM1, jak i MKM. Ostatnia i najbardziej interesująca obserwacja dotyczyła dawek tolerancji w pniu mózgu. Powikłania pod postacią zmian ogniskowych wychwytyjących kontrast w MRI w pniu mózgu wystąpiły u 2 chorych. U obydwu z nich doszło do przekroczenia dawek tolerancji w MKM dla objętości 0.7 cm³ przy jednoczesnym spełnieniu ograniczeń dla modelu LEM1, a sytuacja taka wystąpiła jeszcze u dwóch innych pacjentów bez zdarzeń niepożądanych. U chorych tych przelicznik pomiędzy dawkami LEM1:MKM wyniósł prawie 1 zamiast 1.26 dla pozostałych chorych. Poszukując przyczyny tych odchyłeń stwierdziliśmy, iż u pacjentów tych stosowano leczenie ze zbyt małą różnorodnością użytych wiązek promieniowania (pod względem kątów i płaszczyzn, w jakich były od siebie odchylone), co spowodowało nakładanie się dystalnych brzegów wiązek w tym samym miejscu. Pozwala to wywnioskować, iż model LEM1 niedoszacowuje dawki biologicznej jonów węgla w obrębie peaka Bragga na końcu wiązki, zaś w celu optymalnej ochrony narządów zdrowych należy dążyć do spełnienia dawek tolerancji w obydwu modelach. Od czasu opracowania wyników badania, dawki w modelu MKM są w mojej instytucji rutynowo weryfikowane po wykonaniu planu w LEM1; ponadto zmieniono podejście w zakresie ustawienia wiązek promieniowania. Kolejnym krokiem planowanym w najbliższej przyszłości jest oparcie planowania bezpośrednio o LET wyliczany indywidualnie dla każdego woksela w systemie planowania.

Mój udział w pracy polegał na opracowaniu parametrów klinicznych w bazie danych, prowadzeniu diagnostyki różnicowej opisywanych powikłań radiologicznych (wyjściowo podejrzewane były wznovy) i analizy przestrzennej powikłań radiologicznych w stosunku do podanej dawki promieniowania, współtworzenia części klinicznej manuskryptu oraz poprawek do niego.

Zastosowanie metod medycyny nuklearnej w protonoterapii oponiaków

1. **Pelak MJ**, Flechl B, Mumot M, Galalae R, Tubin S, Hug E, Lütgendorf-Caucig C (2021). The value of SSTR2 receptor-targeted PET/CT in proton irradiation of grade I meningioma. *Cancers* 13, 4707. doi: /10.3390/cancers13184707, IF = 6.575

Oponiaki to, wywodzące się z opon mózgowych, najczęściej występujące wewnątrzczaszkowe nowotwory człowieka. Ich rokowanie, częstość występowania w populacji a także szczegółowy sposób postępowania zależą w decydującym stopniu od stopnia złośliwości histologicznej wg WHO. Ogromna większość oponiaków to zmiany w I stopniu złośliwości wg WHO, klasyfikowane jako łagodne w katalogu ICD-O3. Cechują się one powolnym wzrostem, zupełnym brakiem możliwości dawania przerzutów odległych oraz dobrym rokowaniem w zakresie miejscowej wyleczalności. Postępowaniem z wyboru jest zabieg operacyjny, dający 95-97% szansy miejscowego wyleczenia dla przypadków, w których osiągnięto radykalność mikroskopową. W przypadku zmian nieoperacyjnych lub niedoszczętnie usuniętych zalecanym leczeniem jest radioterapia, dająca zbliżoną do operacji szansę na miejscową kontrolę nowotworu. Konwencjonalną dawką promieniowania jest 54 Gy w 27-30 frakcjach, dla małych zmian położonych w odpowiednio dużej odległości od narządów krytycznych rekomendowanym sposobem frakcjonowania jest radiochirurgia stereotaktyczna (14-16 Gy) lub SFRT (typowo 3x8 Gy). Protonoterapia znalazła zastosowanie w leczeniu oponiaków WHO G1 w lokalizacjach, w których występuje istotna przewaga dozymetryczna w stosunku do terapii realizowanej RT konwencjonalną: w okolicy podstawy czaszki, gdzie zmniejszenie dawki na nerwy wzrokowe może ograniczać ryzyko pogorszenia wzroku (szczególnie u pacjentów, u których już występują objawy w tym zakresie lub jednostronna ślepota) oraz sierpa mózgu (ze względu na kształt obszaru tarczowego znaczna redukcja dawki na otaczającą tkankę mózgową). Opisywane w literaturze wyniki leczenia protonami w oponiakach są bardzo dobre: 5-letnia kontrola miejscowa opisywana w publikacjach najdłużej czynnych ośrodków waha się od 95 do 100%. Ze względu na znaczny gradient dawki, ok. 4.5-5 Gy/mm, w tym także w osi wiązki, protonoterapia ma znaczną konformalność i bardzo ważnym staje się uniknięcie błędów konturowania, zarówno przeszacowujących jak i niedoszacowujących rozległość guza. Standardowym badaniem uzupełniającym do planowania leczenia jest MRI z kontrastem. Ma ono przewagę nad tomografią komputerową pod względem zdolności różnicowania tkanek miękkich. W pewnych sytuacjach klinicznych obrazy MRI są jednak trudne do oceny: dotyczy to różnicowania obrzęku opon mózgowych, zwłóknień i innych zmian pozabiegowych (tak jak oponiaki wychwytyują kontrast), zmniejszonej czułości MRI można natomiast oczekiwać dla zmian wewnątrzkościowych. Z pomocą przychodzi jedna z właściwości biologicznych oponiaków: bardzo częsta nadekspresja receptorów somatostatyny (SSTR2). Dobrze dostępnym narzędziem do jej wizualizacji jest PET/CT z wykorzystaniem analogów somatostatyny: DOTATATE, DOTATOC lub DOTANOC. Ich zastosowanie jako kolejnego badania uzupełniającego do planowania leczenia może poprawić pewność lekarzy w definiowaniu rzeczywistej rozległości guza.

Praca była badaniem doświadczalnym, do którego włączyliśmy 30 chorych na oponiaki WHO I. Wszyscy pacjenci byli po co najmniej jednym zabiegu operacyjnym (1/6 chorych po więcej niż jednym) i wszyscy otrzymali w naszym ośrodku leczenie protonoterapią. W badaniu dokonaliśmy anonimizacji pacjentów, a następnie wyznaczyliśmy 4 obserwatorów, lekarzom specjalistom radioterapii o różnych poziomach doświadczenia, zadanie zdefiniowania obszaru guza (GTV) u chorych. W pierwszej serii konturowania do dyspozycji mieli oni wyłącznie badania przed- i pooperacyjne MRI wraz z ich zanonimizowanymi opisami. Po ukończeniu tej części zadania obszary tarczowe zostały zapisane i zablokowane. W drugiej serii oprócz MRI lekarze

dysponowali dodatkowo badaniami PET/CT z wykorzystaniem analogów somatostatyny. Istotą badania była ocena zgodności zdefiniowanych obszarów tarczowych pomiędzy obserwatorami oraz w porównaniu do faktycznie przeleczonych obszarów tarczowych z dodatkowym badaniem PET/CT i bez niego, a także próba określenia konsekwencji klinicznych ewentualnych odchyłeń. Potwierdziliśmy znaczne powinowactwo oponiaków do znakowanych analogów somatostatyny, średni stosunek kontrastu SUV guza do tła wynosił 8:1, a zaledwie jeden przypadek został wykluczony z dalszych analiz ze względu na niski wychwyt. W 6 z 29 przypadków w serii z wykorzystaniem PET/CT obserwatorzy dostrzegli dodatkowe ogniska choroby, których żaden z nich nie zidentyfikował na podstawie samego badania PET/CT. U 4 chorych były to zmiany położone stosunkowo daleko od zasadniczego guza nowotworowego, które nie miały istotnego wpływu na definicję obszarów tarczowych - także w faktycznie zrealizowanych planach napromieniania pozostawiono je do dalszej obserwacji. W dwóch przypadkach natomiast zmiany były położone w pobliżu obszaru napromienianego i na drodze wiązek promieniowania - należało je włączyć w obszar tarczowy, ponieważ ich usunięcie lub powtórne napromienienie w przyszłości oceniono jako skrajnie trudne. Dla tych chorych nałożyliśmy wspólną część zdefiniowanych przez obserwatorów obszarów tarczowych na faktycznie zrealizowane plany napromieniania i stwierdziliśmy ich istotne niedopromienienie. W analizie zgodności ocenianej indeksem konformalności Sørensen–Dice stwierdziliśmy jego poprawę dla znamiennej statystycznie większości przypadków (23 z 29). Efekt występował zarówno w porównaniu pomiędzy obserwatorami, jak i w zakresie zgodności z faktycznie napromienionymi obszarami. Połowa spośród 6 przypadków z wyższym indeksem konformalności z użyciem samego MRI stanowiły te, w których PET/CT przyczyniło się do odkrycia nowych zmian nowotworowych, nie dostrzeżonych przez obserwatorów w MRI. Ponadto w wewnętrznej analizie wyników stwierdziliśmy zmniejszenie wpływu doświadczenia na zgodność obszarów tarczowych z faktycznie napromienionymi po zastosowaniu PET/CT: wartości indeksów konformalności dla lekarzy z mniejszym doświadczeniem w leczeniu oponiaków były istotnie większe niż dla serii obrysowanych wyłącznie na podstawie MRI. Na podstawie wyników badania zdefiniowaliśmy w MedAustron kryteria selekcji pacjentów, dla których zawsze wykonujemy badanie PET/CT z analogami somatostatyny: chorzy po więcej niż jednym zabiegu operacyjnym, powtórnie napromieniani, z oponiakami w II i III stopniu złośliwości wg WHO oraz istotnym komponentem wewnątrzkośnym oponiaka lub jego podejrzeniem. Ponadto PET/CT jest bezwzględnie wymagane do potwierdzenia diagnozy centralnych oponiaków podstawy czaszki, dla których nie dysponujemy badaniem histologicznym.

Mój udział w pracy polegał na zaprojektowaniu badania, wyborze przypadków oraz obserwatorów i zdefiniowaniu ich zadania, obliczeniu indeksów konformalności, wyborze metod i wykonaniu obliczeń statystycznych, stworzeniu manuskryptu i korespondencji z recenzentami oraz redakcją czasopisma.

2. Lütgendorf-Caucig C, **Pelak M**, Flechl B, Georg P, Fossati P, Stock M, Traub-Weidinger T, Marosi C, Haberler C, Zechmeister-Machhart G, Hermsmeyer L, Hug E, Staudenherz A (2022). The trends and significance of SSTR PET/CT added to MRI in follow-up imaging of low-grade meningioma treated with fractionated proton therapy. *Strahlenther. Onkol.* [online first]. doi: 10.1007/s00066-022-02010-4, IF = 4.033

Istotnym zastosowaniem badań PET/CT w onkologii, poza rolą w diagnostyce przed leczeniem, jest wykorzystanie w trakcie i po leczeniu do monitorowania odpowiedzi na leczenie. Niektóre radioznaczniki PET, gromadzące się selektywnie w komórkach o zwiększonym metabolizmie lub proliferacji, takie jak [^{18}F]F-fluorodeoksyglukoza (FDG) lub [^{18}F]F-fluoroetylotyrozyna (FET), mają ugruntowane zastosowanie kliniczne w monitorowaniu odpowiedzi na terapię. W niektórych chorobach (FDG w chłoniakach, FET w nowotworach OUN) wyniki badań PET/CT z ich wykorzystaniem mają decydujące znaczenie dla wyboru algorytmu postępowania w dalszej części leczenia/obserwacji. W innych chorobach, np. raku szyjki macicy lub guzach regionu głowy i szyi można się spodziewać zyskania przez nie takiej roli w najbliższym czasie ze względu na silne przesłanki ku temu w publikowanych aktualnie wynikach badań. O ile wspomniane radioznaczniki mają wprost proporcjonalny do obecności i agresywności nowotworu stopień wychwytu w badaniu PET/CT, o tyle radioznaczniki wiążące się z receptorami nie zawsze zachowują się podobnie jednoznacznie. Dla używanego w diagnostyce i kwalifikacji do leczenia nowotworów neuroendokrynnych (NET) [^{68}Ga]Ga-DOTATATE, rokowanie chorych jest odwrotnie proporcjonalne do poziomu aktywności określanego w badaniu PET/CT. Biologicznym wytłumaczeniem tego zjawiska jest utrata ekspresji receptorów na słabo zróżnicowanych nowotworach NET G3, gorszych prognostycznie i nie odpowiadających na leczenie analogami somatostatyny. Dla oponiaków, choroby charakteryzującej się powolną ale zarazem częstą i trwałą odpowiedzią na leczenie promieniowaniem, brak jest danych sugerujących, jakiego wzorca wiązania radioznacznika swoistego do receptorów SSTR można się spodziewać w okresie dłuższej obserwacji po leczeniu. Może to być zarówno zwiększone wiązanie odpowiadające repopulacji lub lepszemu zróżnicowaniu przetrwałych komórek, lub zmniejszone, będące wyrazem destrukcji komórek guza z ekspresją SSTR. Dostępne aktualnie dane dla oponiaków leczonych frakcjonowaną radio- lub protonoterapią wskazują na zmniejszone wiązanie radioznaczników w PET/CT, ale wyłącznie w okresie 6-miesięcznej obserwacji po leczeniu.

W prospektywnej pracy, realizowanej w ścisłej współpracy z Klinikami Medycyny Nuklearnej Szpitala Uniwersyteckiego w St. Pölten oraz AKH w Wiedniu uwzględniliśmy 22 chorych na oponiaki leczonych w MedAustron protonoterapią. U 2/3 chorych dysponowaliśmy diagnozą histopatologiczną oponiaka w stopniu I wg WHO, natomiast u pozostałych diagnoza miała charakter radiologiczno-kliniczny, tj. konieczne było spełnienie wszystkich kryteriów: 1) Typowy dla oponiaka obraz w MRI, 2) Podwyższony wychwyt [^{68}Ga]Ga-DOTATATE w PET/CT 3) Brak znacznie podwyższonego poziomu hormonów przysadki, sugerującego gruczolaka oraz 4) Niewielka dynamika wzrostu oznaczająca niskie prawdopodobieństwo choroby w II/III stopniu zaawansowania wg WHO. Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie jednakową dawką protonów - 54 Gy RBE. Do standardowych w monitorowaniu po leczeniu chorych na oponiaki badań MRI dodano badanie PET/CT wykonywane po 6, 12, 24 i 36 miesiącach po leczeniu niezależnie od obrazu MRI (w rutynowej praktyce klinicznej PET/CT w oponiakach stosuje się tylko w razie wątpliwości diagnostycznych w MRI). W pracy ocenialiśmy standardowe parametry ilościowe badania PET/CT (SUV maksymalny i średni, objętość metaboliczną MTV, TLA [$\text{SUV}_{\text{sr}} * \text{MTV}$] oraz równomierność wiązania znacznika HI) oraz skorelowaliśmy je z obrazem klinicznym i radiologicznym. W średnim okresie obserwacji 35 miesięcy nie odnotowaliśmy żadnego

przypadku progresji radiologicznej i klinicznej, w analizie objętości zmiany określonej w MRI obserwowaliśmy medianę zmniejszenia objętości guzów o 9%. Warto w przy tej okazji dodać, iż w pracy objętość w MRI i PET obliczaliśmy na podstawie konturów 3D guzów w systemie planowania leczenia. Z uwagi na skomplikowane geometrycznie kształty oponiaków w tej lokalizacji jest to wartość bardziej precyzyjna niż obliczana na podstawie iloczynu wielkości w 3 wymiarach, wciąż stanowiącego metodę w pomiarach rekomendowanych w oficjalnych kryteriach RANO. Nie stwierdziliśmy znamiennych statystycznie trendów w zakresie objętości metabolicznej. Dla wszystkich pozostałych parametrów PET oprócz HI obserwowaliśmy znamienne częsty (średnio w 85% przypadków) spadek pomiędzy badaniem wyjściowym a 1. kontrolą. Znamienność trendu nie utrzymała się pomiędzy pierwszą a drugą kontrolą po leczeniu, bowiem u części pacjentów obserwowaliśmy niewielki wzrost parametrów PET. Odwrotnie zachowywał się indeks heterogenności: obserwowaliśmy stały wzrost HI, nieznamienny pomiędzy badaniem wyjściowym a pierwszą kontrolą, istotny zaś między pierwszą a drugą kontrolą. Co istotne, u znamiennej większości chorych obserwowaliśmy wyżej wymienione trendy w porównaniu pomiędzy badaniem wyjściowym a ostatnią wykonaną kontrolą. We wnioskach wskazaliśmy, że badanie wykazało ograniczoną przydatność PET/CT z analogami somatostatyny w celu określenia rokowania chorych. Ze względu na znakomite wyniki leczenia protonami oponiaków WHO I, niezbędna jest dalsza długotrwała obserwacja celem ustalenia, czy pacjenci, u których obserwowano wzrost parametrów PET, mają zwiększone ryzyko niepowodzenia leczenia w przyszłości.

Mój udział w pracy polegał na wyborze i analizie parametrów PET u chorych, wyborze metod i wykonaniu obliczeń statystycznych, formułowaniu wniosków, przygotowaniu i korektach manuskryptu oraz korespondencji z recenzentami i redakcją czasopisma.

Opis pozostałej działalności naukowej

Ze względu na krótki czas działalności instytucji, w której aktualnie pracuję (pierwsi chorzy leczeni pod koniec 2016 roku) i związany z tym krótki okres obserwacji pacjentów, moja działalność naukowa skupia się w grupie badawczej zajmującej się neuro-onkologią w MedAustron. Najistotniejsze opracowane i wygłoszone na konferencjach naukowych projekty tej grupy dotyczą głównie analizy skuteczności leczenia i częstości występowania powikłań po leczeniu protonami we wskazaniach względnych. Pierwszym z nich jest ocena skuteczności protonoterapii u chorych na oponiaki WHO I okolicy podstawy czaszki, stanowiący grupę o najdłuższym czasie obserwacji spośród chorych leczonych w moim ośrodku. Do oceny włączono grupę 100 pacjentów, u wszystkich chorych stwierdzono obecność makroskopowego guza (GTV). U 57% napromienianie miało charakter definitywny, tj. nie przebyli oni zabiegu operacyjnego w ogóle lub w okresie 12 miesięcy przed napromienianiem. Wszyscy chorzy byli napromieniani jednakową całkowitą dawką promieniowania 54 Gy RBE i u wszystkich stosowano jednakową definicję obszarów tarczowych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3 lata i w tym okresie zaobserwowano jedynie 2 wznowy miejscowe, obydwie w obszarze wysokiej dawki. Zaobserwowano jedynie 2 powikłania o ciężkości G3 wg CTCAE 4.03 - w jednym wypadku była to objawowa martwica OUN potwierdzona radiologicznie, w drugim - napady padaczki bez zmian radiologicznych w MRI. U 9% chorych obserwowaliśmy wychwytyjące kontrast zmiany popromienne w OUN, poza jednym wyżej wymienionym przypadkiem wszystkie miały stopień ciężkości G1-G2 CTCAE. W badaniu analizowaliśmy także jakość życia chorych i nie stwierdziliśmy jej znamienego pogorszenia wg wytycznych dla przyjętej skali (EORTC QLQ-C30)⁵.

Kolejną z prac dotyczących leczenia OUN poświęciliśmy szczegółowej analizie jednego z wyżej wymienionych powikłań - zmianom popromiennym w OUN, w różnych nomenklaturach określanych jako martwicę popromienną (z ang. *central nervous system necrosis*, ta nazwa występuje w aktualnej klasyfikacji powikłań CTCAE) lub popromienne obszary wzmocnienia kontrastowego (z ang. *radiation-induced contrast enhancement*, RICE). Powikłanie to budzi istotne kontrowersje w środowisku neuro-onkologii (pomimo braku bezpośrednich badań porównawczych panuje powszechne przekonanie, że występuje znacznie częściej po terapii protonowej niż fotonowej, a ponadto ma trwały i ciężki charakter) i w wielu wypadkach stanowi przyczynę, dla której chorzy nie są kierowani do protonoterapii, pomimo znacznej przewagi dozymetrycznej pod postacią redukcji niepotrzebnie napromienianej objętości OUN. Do badania włączyliśmy 421 chorych napromienianych w MedAustron na obszar OUN lub podstawy czaszki. Mediana dawki w 1% objętości OUN u chorych wynosiła 54 Gy, zaś mediana łącznej przepisanej dawki promieniowania 58 Gy. Całkowite ryzyko wystąpienia zmian popromiennych w OUN wyniosło 15% przy medianie okresu obserwacji 24 miesięcy. Obserwowano istotną zależność od łącznej dawki otrzymanego promieniowania: zmiany występowały istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych powtórным napromienianiem niż leczonych pierwotnie (27.1% vs 12.9%). Średni czas wystąpienia od przeprowadzonej protonoterapii to 12 miesięcy; tu także obserwowaliśmy zależność od przebytego poprzednio napromieniania (14.3 dla chorych leczonych pierwotnie vs 6 miesięcy u napromienianych powtórnie). Całkowite ryzyko wystąpienia powikłania w stopniu ciężkości G1/G2/G3 wyniosło 10.5%/3.1%/1.4%. W analizie jakości życia dopasowanych pod względem dawki par chorych (50 przypadków z i bez powikłania) stwierdziliśmy jej znamienne pogorszenie 12 miesięcy po pierwszym wystąpieniu zmian

⁵ Lütgendorf-Caucig C, Hug E, Pelak M et al. (2022). Proton irradiation (PT) for benign meningiomas, Grade I clinical experience of the first 100 patients from REGI-MA-002015. *Neuro-oncology*. 24;S2:ii33-ii33

radiologicznych w OUN, ale następnie z tendencją do poprawy i brakiem bezwzględnych różnic w ocenie po 24 miesiącach.⁶

W obydwu pracach odpowiadałem za całość analizy statystycznej, utrzymanie bazy danych i współtworzenie abstraktów i prezentacji. Obydwie prace były przedstawiane na prestiżowej konferencji europejskiego towarzystwa neuroonkologii (EANO) w 2022 roku w Wiedniu i planowana jest ich publikacja w najbliższym czasie.

Ostatnią wartą wymienienia współtworzoną przeze mnie pracą jest zestawienie wyników leczenia chorych z oponiakami uciskającymi struktury wzrokowe. Jest to stosunkowo częsta sytuacja kliniczna, i to właśnie redukcja dawki promieniowania na nerwy wzrokowe i ich skrzyżowanie jest najważniejszym uzasadnieniem zastosowania protonoterapii u tych chorych. Przeanalizowaliśmy wyniki 56 pacjentów leczonych z powodu oponiaków WHO I, u których obszary PTV pokrywały się z wyżej wymienionymi narządami krytycznymi. Zaburzenia widzenia ocenialiśmy u chorych przed rozpoczęciem leczenia, po jego zakończeniu oraz po 3, 6 i 12 mies. od jego zakończenia za pomocą subiektywnej skali VDS (visual disorder score) będącej częścią kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ-BN20. Stwierdziliśmy znamienne poprawę średniej oceny VDS po 12 mies. od zakończenia protonoterapii (21.4 vs 29.8 dla oceny wyjściowej). 90.4% chorych opisywało stabilizację lub poprawę, co przy istotnym wyjściowym nasileniu objawów stanowi silny dowód uzasadniający zastosowanie terapii protonowej u chorych. Przy medianie okresu obserwacji 23.6 mies. (zakres: 9-39) u żadnego z pacjentów nie doszło do progresji choroby. Praca została w październiku 2022 przyjęta do druku w recenzowanym czasopiśmie *Strahlentherapie und Onkologie*. W pracy odpowiadałem za obliczenia statystyczne i obserwację chorych.⁷

Moje zainteresowanie analizą metod medycyny nuklearnej i jej roli prognostycznej, a także znaczenia dla radioterapii zaczęło się już w 2013 roku, stąd w skład mojego dorobku publikacyjnego wchodzi trzy prace na ten temat nie odnoszące się do protonoterapii (dwie opublikowane już po uzyskaniu stopnia naukowego doktora). Obydwie są efektem mojej współpracy z NIO w Gliwicach i tamże zrealizowane. W pierwszej z nich, będącej dodatkową analizą materiału klinicznego z rozprawy doktorskiej dr n. med. Kingi Dębiec, ocenialiśmy czułość i specyficzność [¹⁸F]F-FDG PET/CT w wyjściowej ocenie raka żołądka u 111 chorych. Wyniosła ona odpowiednio 76.5% i 86.5%; zasadniczym pytaniem badawczym na jakie próbowaliśmy odpowiedzieć w pracy było określenie, w jakich okolicznościach u chorych na raka żołądka można się spodziewać zwiększonego ryzyka wyniku fałszywie ujemnego. Niewykrycie zmian węzłowych i przerzutowych może klinicznie skutkować wyborem zarówno zbyt agresywnych, jak i niedostatecznie skutecznych schematów postępowania u chorych. Stwierdziliśmy obniżoną czułość badania w wykrywaniu przerzutów w otrzewnej, przy stopniach zaawansowania miejscowego guza T1-T2, rozlanym typie histologicznym wg Laurena (i odpowiadających mu podtypach gruczolakoraka śluzowego i raka syngnetowatokomórkowego), co potwierdza dostępne dane literaturowe i wskazuje, u których chorych powinniśmy rozważać badanie PET/CT z użyciem innych radioznaczników, np. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46⁸.

⁶ Lütgendorf-Caucig C, Flechl B, Konrath L, Pelak M et al (2022). Low incidence of radiation-induced brain lesions and stable QoL following proton irradiation for CNS and Skull Base tumors - results from the prospective MedAustron register REGI-MA-002015. *Neuro-oncology*. 24;S2:ii9-ii9.

⁷ Flechl B, Konrath L, Hug E et al. (2022) Meningioma WHO I with involvement of the optical structures - does proton therapy lead to changes in the quality of life with regard to subjective visual performance? *Strahlenther Onkol*. [przyjęta do druku 18.10.2022]

⁸ Dębiec K, Wydmański J, ..., Pelak MJ. (2021) The application of 18F-FDG-PET/CT in gastric cancer staging and factors affecting its sensitivity. *Hellenic J Nucl Med*. 24: 12-20

Kolejną pracą zrealizowaną wspólnie z Zakładem Diagnostyki PET NIO Gliwice jest ocena roli prognostycznej badania PET/CT z wykorzystaniem [^{68}Ga]Ga-DOTATATE w oponiakach w II i III stopniu złośliwości wg WHO leczonych radioterapią. Występują one znacznie rzadziej niż choroba w stopniu I wg WHO a ponadto w ich leczeniu podstawą są rozległe zabiegi neurochirurgiczne, często z rekonstrukcją tkanek przeszczepami odległymi/tworzywami sztucznymi. W efekcie można znaleźć bardzo niewielu chorych z obecnością makroskopowego guza i wskazaniem do radioterapii. Do badania udało się ostatecznie włączyć 13 chorych leczonych radioterapią w NIO-PIB w Gliwicach. W badaniu wyznaczyliśmy parametry metaboliczne wg kilku alternatywnych progów wyznaczania obszarów zainteresowania (ROI): SUV ROI w wątrobie, SUV ROI w mięśniu biodrowo-lędźwiowym oraz indywidualnych progów wyznaczanych przez oprogramowanie na podstawie miejsca wykrycia największego gradientu SUV pomiędzy sąsiadującymi wokselami. Objętość metaboliczna wyznaczana na podstawie tego ostatniego algorytmu okazała się być najsilniejszym predyktorem przeżycia wolnego od progresji. Obserwacja ta potwierdza kilka poprzednio opisywanych obserwacji, w których zidentyfikowano objętość metaboliczną wyznaczoną wg algorytmu opartego na gradiencie jako najbardziej odpowiadającego pomiarowi referencyjnemu (fizyczny pomiar objętości materiału tkankowego).⁹ W obydwu pracach odpowiadałem za wybór i wykonanie obliczeń statystycznych, sformułowanie głównej hipotezy oraz wniosków, współtworzenie manuskryptu oraz korespondencję z recenzentami czasopisma; ponadto w publikacji w Indian Journal of Nuclear Medicine byłem pierwszym autorem.

Z aktualnych innowacyjnych projektów klinicznych prowadzonych przeze mnie w MedAustron, poza wymienionym w opisie głównego osiągnięcia naukowego rozwojem hipofrakcjonowanych schematów leczenia protonami, za najistotniejszy uważam rozpoczęcie od 2022 roku napromieniania wznów oponiaków po radioterapii za pomocą jonów ciężkich, zamiast stosowanej przez nas w latach 2017-2021 powtórnej RT protonami. W przygotowywanej przez nas publikacji wyników tej grupy stwierdziliśmy niezadowalającą kontrolę miejscową po leczeniu wznów oponiaków w stopniu II i III wg WHO, stąd zainteresowanie wykorzystaniem promieniowania o wysokim LET do próby przełamania promieniooporności guzów u tych chorych. Przez pierwsze 4 miesiące istnienia protokołu udało się nam napromienić już 10 chorych i liczba ta będzie się stale zwiększać; we wczesnych obserwacjach stwierdziliśmy znakomitą wczesną tolerancję leczenia (odczyny istotnie mniejsze niż u chorych leczonych protonami) pomimo skumulowanych dawek rzędu 110-120 Gy.

⁹ Pelak MJ, d'Amico A. (2019) The Prognostic value of pretreatment gallium-68 DOTATATE positron emission tomography/computed tomography in irradiated non-benign meningioma. Indian J Nucl Med. 34: 278-283

Opis działalności eksperckiej i popularyzującej naukę

Moja wiedza, doświadczenie oraz kompetencje z zakresu wciąż będącej nowością terapii protonowej i jonowej spotkały się z zainteresowaniem i uznaniem ze strony osób i instytucji pełniących rolę nadzorczą nad radioterapią i terapią protonową w Polsce. W 2021 roku zostałem, z inicjatywy Konsultanta Krajowego z Dziedziny Radioterapii Onkologicznej, włączony w skład zespołu eksperckiego przy Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji. Zadaniem zespołu było dopracowanie i zaopiniowanie zestawu 9 nowych wskazań refundacyjnych do terapii protonowej w Polsce, w szczególności: oszacowanie liczby chorych, zdefiniowanie zysku w stosunku do leczenia konwencjonalnego, w niektórych przypadkach opracowanie szczegółowych kryteriów kwalifikacji. Do finalnych konsultacji przed prawdopodobnym zatwierdzeniem skierowanych zostało 8 z nich, które wymienione są w tabeli nr 2. Przyjęcie nowych wskazań pozwoli, pod względem spektrum jednostek chorobowych w których refundowana jest protonoterapia, zrównać lub przekroczyć poziom jej dostępności dla chorych w Polsce w porównaniu do większości krajów zachodnich. Znaczny wzrost ilości refundowanych wskazań, a co za tym idzie, ilości chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii protonami, może także przyczynić się do decyzji o budowie nowych ośrodków - co powinno poprawić dostępność leczenia dla potrzebujących go pacjentów i zbudować bazę wiedzy o jego optymalnym wykorzystaniu.

Lp	Kod ICD-10 i opis wskazania
1.	Czaszkomogiaki dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.2);
2.	Mięsaki oczodołu dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C69.6);
3.	Chłoniaki oczodołu dzieci i dorosłych wymagające konsolidacyjnej radioterapii w przebiegu leczenia onkologicznego (C69.6);
4.	Oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego dzieci i dorosłych, stopień WHO I i II, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C70.0; C70.1; C70.9);
5.	Gruzołaki przysadki mózgowej dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C75.1)
6.	Nowotwory przewodu słuchowego zewnętrznego i ucha środkowego dzieci i dorosłych, stan po niedoszczętnym leczeniu operacyjnym lub brak możliwości leczenia operacyjnego guza pierwotnego lub wznowy (C43.2; C30.1);
7.	Chłoniak Hodgkina lub chłoniaki nieziarnicze dzieci i dorosłych wymagające napromieniania śródpiersia (C30-C39);
8.	Nowotwory złośliwe dzieci i wieku dorosłego, o różnej histopatologii wywodzące się z jamy nosowej, zatok przynosowych lub gardła, naciekające naturalne otwory i/lub kości podstawy czaszki (rozpoznanie na podstawie badania MR głowy i szyi) (różne)

Tabela 2. Lista rozszerzonych wskazań do terapii protonowej, planowanych do uwzględnienia w rozporządzeniu Ministra Zdrowia na przełomie 2022 i 2023 roku.

Oprócz licznych prezentacji prac naukowych na konferencjach (m.in. wszystkie oprócz poz. 3 spośród publikacji wchodzących w skład Osiągnięcia Naukowego były przeze mnie prezentowane na zjazdach znaczących międzynarodowych towarzystw naukowych, 3 z 4 ustnie) byłem w ostatnich latach wielokrotnie zapraszany jako ekspert do prezentacji wykładów przekrojowych na temat terapii protonowej i jonowej. W Polsce było to 5 wystąpień: trzykrotnie w NIO-PIB o. Gliwice, w tym raz w ramach obowiązkowego kursu CMKP w ramach kształcenia

specjalizacyjnego lekarzy z radioterapii onkologicznej oraz na dorocznych zjazdach PTO i PTFM w 2022 r, kolejne zaplanowane jest w Austrii w St. Pölten w listopadzie 2022 r. Drugim aspektem popularyzacji wiedzy o terapii protonowej i jonowej jest organizacja przeze mnie staży obserwacyjnych oraz cyklicznych 3-dniowych bezpłatnych warsztatów szkoleniowych z terapii protonowej i jonowej dla zainteresowanych lekarzy radioterapeutów i w trakcie odbywania tej specjalizacji. W ich trakcie szczegółowo, w języku polskim, prezentowane są zasady kwalifikacji chorych, różnice między obydwojema rodzajami promieniowania i prezentacja licznych przypadków klinicznych. W 2021 roku odbyła się ich pierwsza edycja, kolejna jest zaplanowana na listopad 2022. W warsztatach i stażach tych pełnię rolę głównego organizatora, wykładowcy oraz koordynatora pomiędzy wykładowcami (oprócz mnie są to fizycy medyczni oraz niepolskojęzyczni lekarze z MedAustron o znaczącej wiedzy i osiągnięciach w przedmiotowej dziedzinie).

Jako nauczyciel akademicki (w Austrii aktualnie posiadam ten status od 2022 roku ze względu na równoległe zatrudnienie w wyższej szkole zawodowej Fachhochschule Wiener Neustadt) legitymuję się realizacją programów nauczania dla studentów studiów licencjackich na kierunku elektroradiologia z przedmiotu radioterapia w roku akademickim 2016-2017 r. w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym in. K. Gibińskiego SUM w Katowicach, oraz z przedmiotu patologia dla studentów studiów magisterskich w Fachhochschule Wiener Neustadt od 2022 r.

Wykaz skrótów

ACC - ang. Adenoid-cystic carcinoma
AKH - niem. Allgemeines Krankenhaus
CIRT - Carbon ion radiotherapy
CMKP - Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
CNAO - wł. Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica
CTCAE - ang. Common toxicity criteria for adverse events
EANO - European Association of Neuro-Oncology
EORTC - ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAP1 - ang. Fibroblast-activation protein inhibitor
FDG - [¹⁸F]F-Fluorodeoksyglukoza
GTV - ang. Gross tumor volume
HI - ang. Homogeneity index
IDO - Indoleamino-2,3-dioksygenaza
IMRT - ang. Intensity-modulated radiotherapy
ITEF - ros. Institut Teoreticheskoy i Eksperimental'noy Fiziki
LET - ang. Linear energy transfer
LEM - ang. Local effect model
LQ(-L) - ang. Linear-quadratic(-linear)
MKM - ang. Microdosimetric kinetic model
NGiSz - Nowotwory głowy i szyi
NIO-PIB - Narodowy Instytut Onkologii - Państwowy Instytut Badawczy
NTCP - ang. Normal tissue complication probability
PAN - Państwowa Akademia Nauk
QLQ - ang. Quality of life questionnaire
PET - ang. Positron emission tomography
PNET - ang. Primitive neuro-ectodermal tumor
PSI - niem. Paul Scherrer Institut
RBE - Relative biological effectiveness
RICE - ang. Radiation-induced contrast enhancement
ROI - ang. Region of interest
SUM - Śląski Uniwersytet Medyczny
TGF-βR1 - ang. Transforming growth factor beta receptor type 1
VDS - ang. Visual disorder scale
VMAT - Volumetric-modulated arc therapy
WHO - ang. World Health Organisation