



UNI WERSYTET
O P O L S K I

Prof. dr hab. inż. Tadeusz Janas
ZESPÓŁ BADAŃ EGZOSOMÓW I
LIPOSOMÓW
INSTYTUT BIOLOGII
ul. Kominka 6, 6a, 45-032 Opole
tel. +48 77 401 60 50
fax. +48 77 401 60 51
tadeusz.janas@uni.opole.pl

Opole, 9.05.2023

Recenzja rozprawy habilitacyjnej

osiągnięcia naukowego dr n.med. Macieja Jakuba Pelaka

„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”

Charakterystyka osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie zatytułowane: „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” opisane jest w pięciu pracach eksperymentalnych: **P1, P2, P3, P4, P5** (wszystkie przypisane są do dyscypliny: nauki medyczne):

P1. 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, 140 pkt.

Udział Habilitanta 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.

P2: 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, 100 pkt.

Udział Habilitanta 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.

P3. 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, 140 pkt.

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

P4. Pelak MJ, Flechl B, Mumot M, Galalae R, Tubin S, Hug E, Lütgendorf-Caucig C (2021). The value of SSSTR2 receptor-targeted PET/CT in proton irradiation of grade I meningioma.

Cancers 13, 4707. doi: /10.3390/cancers13184707, IF = 6.575, 140 pkt.

Udział Habilitanta 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.

P5: 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 SSSTR 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, 100 pkt.

Udział Habilitanta 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.

Strona

W trzech pracach dr Maciej Pelak jest pierwszym autorem, w jednej z nich także autorem korespondencyjnym. Dr Pelak jest także autorem korespondencyjnym w jednej z dwóch prac, w których nie jest pierwszym autorem. Z oświadczeń dr Pelaka oraz współautorów nt ich merytorycznego udziału w publikacjach wynika, że cztery (z pięciu) prac wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego powstały ze znaczącym wkładem Habilitanta.

Zgodnie z analizą bibliometryczną łączna punktacja MNiSW przedstawionego cyklu składającego się z wyżej wymienionych pięciu prac wynosi 620 pkt, a sumaryczny współczynnik oddziaływania Impact Factor: 28.584 pkt. Indeks Hirscha dla wszystkich prac opublikowanych przez Habilitanta wynosi 3.

Głównym tematem badawczym przedstawionego przez Habilitantkę do oceny dzieła jest optymalizacja procedur planowania leczenia i analiza wczesnych wyników w zakresie skuteczności i powikłań po zastosowaniu terapii protonowej i jonowej w leczeniu nowotworów głowy i szyi (prace P1, P2, P3) oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (prace P4, P5). Radioterapia protonowa jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną radioterapii onkologicznej, gdyż protony przyspieszone do energii terapeutycznych 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 warstwach ośrodka, na których znajdują się najczęściej skóra, tkanka łączna i inne obszary krytyczne, a większość dawki jest oddawane na precyzyjnie ustalonej głębokości do około 15 cm, co odpowiada głęboko położonym guzom. Warunkiem zastosowania terapii protonowej jest brak możliwości podania wymaganej dawki promieniowania za pomocą radioterapii fotonowej ze względu na nieakceptowalne ryzyko wystąpienia poważnych powikłań. Dlatego największą grupą nowotworów o bezwzględnych wskazaniach do terapii protonowej są guzy podstawy czaszki i okolicy przykręgosłupowej.

W pracy **P1** dokonano retrospektywnego podsumowania wyników leczenia 35 chorych na raka gruczołowo-torbielowatego (w regionie głowy i szyi) za pomocą terapii protonowej realizowanej wiązką skanującą. Wyniki wykazały wysoką skuteczność protonoterapii, większość niepowodzeń miała charakter przerzutów odległych, a niskie ryzyko poważnych komplikacji po protonoterapii stanowi dodatkowy argument dla stosowania tej metody. Zastosowanie łagodnego hipofrakcjonowania w terapii protonowej, polegającego na podaniu większych dawek frakcyjnych (po 2.5-3.5 Gy/frakcję) w mniejszej liczbie, było przedmiotem analizy zawartej w pracy **P2**. W pracy tej dokonano retrospektywnej analizy 139 chorych leczonych protonoterapią z powodu nowotworów głowy i szyi, miednicy oraz w innych lokalizacjach tkanek miękkich. Wykazano, iż łagodne hipofrakcjonowanie cechuje się nie gorszym profilem bezpieczeństwa niż schematy konwencjonalne, a sam proces leczenia jest znacznie krótszy. Przekłada się to na możliwość leczenia o 60% więcej chorych w skali roku. Leczenie nowotworów głowy i szyi terapią jonami ciężkimi (jonami węgla) było przedmiotem analizy zawartej w pracy **P3**. Terapia jonami ciężkimi jest metodycznie bardziej trudna w porównaniu z terapią fotonową i protonową z uwagi m. inn. na złożoność przeliczania dawki fizycznej na biologiczną. Do analizy włączono 30 chorych na niepłaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi leczonych schematami do dawek całkowitych rzędu 65.6 - 76.8 GyE (gdzie GyE jest równoważnikiem Greja). Dawkę analizowano 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. Wnioski z analizy pozwoliły na aktualizację wytycznych w zakresie standardowych dawek tolerancji.

Oponiaki to wywodzące się z opon mózgowych, najczęściej występujące wewnątrzczaszkowe nowotwory człowieka. Zastosowanie metod medycyny nuklearnej w protonoterapii oponiaków było tematem pracy **P4**, w której do badań doświadczalnych włączono 30 chorych na oponiaki. Wszyscy otrzymali leczenie protonoterapią a następnie wyznaczono lekarzom specjalistom radioterapii o różnych poziomach doświadczenia, zadanie zdefiniowania obszaru guza u chorych. W pierwszej serii do dyspozycji mieli oni wyłącznie badania przed- i pooperacyjne MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) wraz z ich zanonimizowanymi opisami. W drugiej serii oprócz MRI lekarze dysponowali dodatkowo badaniami PET/CT (połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową) z wykorzystaniem analogów somatostatyny. W połowie przypadków PET/CT przyczyniło się do odkrycia nowych zmian nowotworowych, nie dostrzeżonych przez obserwatorów w MRI. Na podstawie wyników badania zdefiniowano kryteria selekcji pacjentów, dla których zawsze wykonuje się badanie PET/CT z analogami somatostatyny. 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. W prospektywnej pracy **P5** uwzględniono 22 chorych na oponiaki leczonych protonoterapią. U 2/3 chorych dysponowano diagnozą histopatologiczną oponiaka, natomiast u pozostałych diagnoza miała charakter radiologiczno-kliniczny. Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie jednakową dawką protonów 54 Gy RBE (RBE - względna efektywność biologiczna). 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. Standardowe parametry ilościowe badania PET/CT skorelowano z obrazem klinicznym i radiologicznym. W średnim okresie obserwacji 35 miesięcy nie odnotowano żadnego przypadku progresji radiologicznej i klinicznej, a badanie wykazało ograniczoną przydatność PET/CT z analogami somatostatyny w celu określenia rokowania chorych.

Przedstawione przez Habilitanta osiągnięcie naukowe (prace P1-P5) stanowią znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne.

Charakterystyka dorobku naukowego poza głównymi osiągnięciami badawczymi

Po uzyskaniu w 2015 roku stopnia naukowego doktora nauk medycznych, Habilitant opublikował 4 artykuły nie wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej. Prace te powstały w latach 2016-2022; są to publikacje wieloautorskie. Habilitant jest także współautorem 19 doniesień konferencyjnych, 2 prac poglądowych i 1 opisu przypadku. Od 2018 roku Habilitant pracuje w austriackim ośrodku terapii protonowej MedAustron.

Działalność dydaktyczna i konferencyjna

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, Habilitant uczestniczyła czynnie w 12 konferencjach naukowych. Prowadził zajęcia dydaktyczne na Śląskim Uniwersytecie Medycznym oraz na Fachhochschule Wiener Neustadt, Austria.

Wniosek końcowy

Optymalizacja procedur planowania leczenia i analiza wczesnych wyników w zakresie skuteczności i powikłań po zastosowaniu terapii protonowej i jonowej w leczeniu nowotworów głowy i szyi oraz nowotworów ośrodkowego układu nerwowego jest ważnym zagadnieniem z punktu widzenia medycznego. Przedstawione przez Habilitanta osiągnięcie naukowe stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne w rozumieniu Art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z tym popieram wniosek o nadanie dr Maciejowi Pelakowi stopnia naukowego doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki medyczne.



Prof. dr hab. inż. Tadeusz Janas