

# **AUTOREFERAT**

**dr n. med. Joanna Socha**

**Zakład Radioterapii**

**Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie**

**Warszawa 2022**

## **1. Imię i nazwisko**

Joanna Socha

Numer ORCID (Open Researcher and Contributor ID): 0000-0002-3758-5511

Web of Science Researcher ID: AAH-7032-2019

<https://publons.com/researcher/3293103/joanna-socha/>

## **2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej**

27.06.2006    Dyplom Lekarza - Wydział Lekarski, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach (aktualnie: Śląski Uniwersytet Medyczny);

12.06.2013    Dyplom Doktora Nauk Medycznych - Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Praca doktorska pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Lucyny Kępki, na temat:

**Toksyczność i wyniki przyspieszonej, hipofrakcjonowanej konformalnej radioterapii skojarzonej z chemioterapią u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej**

Rozprawa doktorska przyjęta z wyróżnieniem.

29.10.2013    Dyplom specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej - Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi.

## **3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych**

### **3.1. zatrudnienie w jednostkach naukowych**

2008 - 2013    Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (aktualnie: Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Warszawie), Zakład Radioterapii: szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie radioterapii onkologicznej, młodszy asystent;

2017 - nadal    Wojskowy Instytut Medyczny, Zakład Radioterapii, starszy asystent.

### **3.2. zatrudnienie pozostałe**

- 2006 - 2007    Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. NMP w Częstochowie: staż podyplomowy;
- 2007 - nadal    Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. NMP w Częstochowie, Zakład Radioterapii: asystent, starszy asystent;
- 2009 - 2010    Hospicjum „Dar serca”, Częstochowa.

## **4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce**

### **Cykl publikacji powiązanych tematycznie**

#### **a. Tytuł osiągnięcia naukowego**

**"Wyznaczanie klinicznych objętości tarczowych w radioterapii chorych na nowotwory przewodu pokarmowego".**

#### **b. Wykaz publikacji składających się na osiągnięcie naukowe**

Osiągnięcie zostało udokumentowane cyklem publikacji powiązanych tematycznie, na który składają się cztery publikacje oryginalne z pierwszym autorstwem, opublikowane w latach 2016-2019 w czasopismach indeksowanych przez Instytut Filadelfijski.

**Łączna wartość bibliometryczna publikacji, zgodnie z rokiem wydruku:**

***Impact Factor* (IF): 13.434 (według bazy *Journal Citation Reports*); punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 235 punktów.**

#### **Publikacja nr 1.**

**Socha J**, Wołąkiewicz G, Wasilewska-Teśluk E, Janiga P, Kondraciuk T, Majewska A, Oleński K, Kępka L. Clinical target volume in postoperative radiotherapy for gastric cancer: identification of major difficulties and controversies. *Clin Transl Oncol* 2016;18(5):480-8.

**Praca oryginalna, IF - 2.353; MNiSW - 15 punktów.**

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy i projektu badania, wyborze właściwej metodyki badawczej, przeprowadzeniu warsztatów dla lekarzy, będących wyjściowym etapem pracy, zebraniu i interpretacji uzyskanych

wyników, analizie statystycznej, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (w tym opracowaniu i przygotowaniu rycin), prowadzeniu polemiki z recenzentami oraz korespondencji z redakcją. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy szacuję na 70%.

#### **Publikacja nr 2.**

**Socha J**, Michalak M, Wołąkiewicz G, Kępka L. Nodal areas of potential geographic error in adjuvant radiotherapy for biliary tract cancer. *Radiother Oncol* 2017; 125, 365-73.

**Praca oryginalna, IF - 4.942; MNiSW - 40 punktów.**

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wyborze właściwej metodyki badawczej, zebraniu i interpretacji uzyskanych wyników, analizie statystycznej, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (w tym opracowaniu i przygotowaniu rycin) i prowadzeniu polemiki z recenzentami. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy szacuję na 80%.

#### **Publikacja nr 3.**

**Socha J**, Surdyka D, Kępka L. Nodal CTV selection according to primary tumour location and pT stage for biliary tract cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63:822-828.

**Praca oryginalna, IF - 1.283; MNiSW - 40 punktów.**

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wyborze właściwej metodyki badawczej, zebraniu i interpretacji uzyskanych wyników, analizie statystycznej, analizie piśmiennictwa, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu (w tym opracowaniu i przygotowaniu rycin), prowadzeniu polemiki z recenzentami oraz korespondencji z redakcją. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy szacuję na 80%.

#### **Publikacja nr 4.**

**Socha J**, Pietrzak L, Zawadzka A, Paciorkiewicz A, Krupa A, Bujko K. A systematic review and meta-analysis of pT2 rectal cancer spread and recurrence pattern: Implications for target design in radiation therapy for organ preservation. *Radiother Oncol* 2019; 133:20-27.

**Praca oryginalna, IF - 4.856; MNiSW - 140 punktów.**

Mój udział w powstaniu tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wyborze właściwej metodyki badawczej, leczeniu części chorych, przygotowaniu przeglądu piśmiennictwa, zebraniu i interpretacji uzyskanych wyników, analizie statystycznej, przygotowaniu oraz korekcie manuskryptu, prowadzeniu polemiki z recenzentami oraz korespondencji z redakcją. Mój udział procentowy w powstaniu tej pracy szacuję na 60%.

**W załączeniu przedkładam:**

- wersje elektroniczne i drukowane powyższych publikacji (załącznik nr 5);
- wymagane oświadczenia współautorów każdej z prac o indywidualnym wkładzie autorskim (załącznik nr 6);
- analizę bibliometryczną publikacji potwierdzoną przez Bibliotekę Naukową Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie (załącznik nr 7).

**c. omówienie celu naukowego cyklu wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania**

Wyznaczanie objętości tarczowych, tj. obszarów, które powinny być objęte dawką terapeutyczną napromieniania, jest jedną z najważniejszych i jednocześnie najtrudniejszych umiejętności radioterapeuty, stanowiącą kluczowy element przygotowania leczenia promieniami. Wokół tej problematyki koncentruje się znaczna część moich dotychczasowych zainteresowań klinicznych i badawczych, jak również dydaktycznych. Prezentowany w ramach osiągnięcia naukowego cykl prac dotyczący wyznaczania klinicznych objętości tarczowych w radioterapii chorych na nowotwory przewodu pokarmowego jest częścią większego cyklu prac mojego autorstwa bądź współautorstwa, opublikowanych w czasopismach indeksowanych przez Instytut Filadelfijski w latach 2013 - 2019, o łącznym IF 30.282, MNiSW 480 punktów. Pozostałe prace, nieujęte w niniejszym cyklu, dotyczą tematyki wyznaczania objętości tarczowych i narządów krytycznych w radioterapii chorych na raka płuca; przedstawione są one szczegółowo w punkcie 5B.

## **Wstęp. Podstawy kliniczne i naukowe osiągnięcia**

Radioterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego. Wykorzystywana jest jako leczenie uzupełniające, przedoperacyjne bądź definitywne, a jej podstawowym celem, zależnie od jej miejsca w sekwencji leczenia onkologicznego, jest uzyskanie bądź zwiększenie prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia przy akceptowalnym ryzyku powikłań. Cel ten może zostać osiągnięty pod warunkiem podania dawki terapeutycznej promieniowania do określonej objętości tarczowej przy jednoczesnym maksymalnym ograniczeniu dawek otrzymywanych przez tkanki prawidłowe (narządy / struktury krytyczne).

### *Ewolucja technik planowania i realizacji radioterapii*

Postęp, który w ciągu kilku ostatnich dekad dokonał się w diagnostyce obrazowej i informatyce oraz wprowadzenie do szerokiej praktyki klinicznej nowoczesnych technologii w radioterapii, poprzez precyzyjną lokalizację anatomiczną objętości napromienianych i wysoce konformalne napromienianie, pozwoliły na znaczącą poprawę wyników leczenia promieniami. Do lat 80-ych ubiegłego wieku planowanie radioterapii odbywało się w oparciu o anatomię kostną możliwą do uwidocznienia w dwuwymiarowych rentgenogramach, pola napromieniane ustalane były zatem bez możliwości wglądu w struktury tkanek miękkich. Położenie guza mogło być ustalone wyłącznie pośrednio - na podstawie ograniczeń kostnych, przestrzeni powietrznych oraz z wykorzystaniem rentgenogramów po podaniu środków kontrastowych. Radioterapia realizowana była przy użyciu kilku współpłaszczyznowych (koplanarnych) wiązek, względnie jednorodną dawką w całym napromienianym obszarze, praktycznie bez możliwości znaczącego ograniczenia dawki w narządach krytycznych. Taka technika radioterapii określana jest jako radioterapia 2D. Rosnący dostęp do tomografii komputerowej (CT, *Computed Tomography*) w latach 90-tych, a następnie do rezonansu magnetycznego (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*), umożliwił znacznie bardziej precyzyjną trójwymiarową lokalizację anatomiczną zasięgu choroby nowotworowej i wyznaczanie na tej podstawie objętości napromienianych oraz narządów krytycznych. Pociągnęło to za sobą konieczność zwiększenia precyzji planowania leczenia promieniami, aby w jak największym stopniu dostosować rozkład dawki do wyznaczonych objętości tarczowych, przy jednoczesnej minimalizacji dawek radioterapii w tkankach zdrowych. Przyspieszacze liniowe zyskały wówczas

wyposażenie w postaci kolimatorów wielolistkowych, umożliwiających stosowanie pól o skomplikowanych kształtach, a systemy obrazowania portalowego pozwoliły na poprawę odtwarzalności pozycji terapeutycznej pacjenta, a tym samym dalsze zwiększenie konformalności leczenia. Systemy komputerowego planowania leczenia pozwoliły na wyrażenie rozkładu dawki w formie izodoz, czyli linii łączących punkty o tej samej dawce oraz na przedstawienie go w formie histogramu dawka-objętość, czyli wykresu zależności objętości napromienianych tkanek od dawki, który opisuje jaka część objętości danej tkanki pochłonie określoną dawkę radioterapii. Technika radioterapii wykorzystująca powyższe możliwości w celu dokładnego dopasowania kształtu izodozy terapeutycznej do objętości tarczowej z szybkim spadkiem dawki poza tą objętością, to radioterapia konformalna 3D (3D-CRT, *3-Dimensional Conformal Radiation Therapy*). Jej wykorzystanie pozwala na podanie potencjalnie wyższych dawek w objętościach napromienianych, tym samym zwiększając prawdopodobieństwo wyleczenia i/lub na zmniejszenie dawek w narządach krytycznych leżących w bezpośrednim sąsiedztwie guza, zmniejszając prawdopodobieństwo powikłań. Kolejnym krokiem zmierzającym do dalszej poprawy konformalności radioterapii było wprowadzenie techniki radioterapii z modulacją intensywności wiązki (IMRT, *Intensity-Modulated Radiation Therapy*). W technice tej optymalny rozkład dawki uzyskuje się różnicując intensywność (fluencję) wiązki, zwykle poprzez jej podział na mniejsze segmenty o modulowanym natężeniu, dającym odpowiedni ich wkład w całkowitą fluencję. W praktyce, najczęściej wykorzystuje się w tym celu kolimatory wielolistkowe lub binarne sprzężone z poruszającym się stołem terapeutycznym. Dodatkowo, w zaawansowanych odmianach tej techniki (VMAT, *Volumetric Modulated Arc Therapy*) modulacja intensywności wiązki następuje równocześnie z obrotem głowicy aparatu wokół pacjenta. Technika IMRT/VMAT pozwala uzyskać większą konformalność rozkładu dawki niż 3D-CRT, szczególnie w odniesieniu do objętości o skomplikowanych, nieregularnych kształtach, z oszczędzeniem narządów zdrowych, wprowadzając ostry gradient dawki na obrzeżach zarówno objętości napromienianych, jak i narządów krytycznych. Tym samym, radioterapia z wykorzystaniem techniki IMRT/VMAT jest znacznie bardziej podatna na błędy geometryczne, których skutkiem może być podanie niepełnej dawki terapeutycznej do objętości napromienianej [1]. W sytuacji kiedy technika radioterapii zakłada napromienianie w danym momencie tylko części danej objętości napromienianej (tj. poszczególnych segmentów), koniecznością jest uwzględnienie w

planowaniu i realizacji radioterapii jej niezamierzonej anatomicznej ruchomości (np. ruchów oddechowych bądź połykowych), tzw. radioterapia 4D, radioterapia z bramkowaniem oddechowym (*gating*) bądź ze śledzeniem oddechowym (*tracking*). Niezbędna jest również kontrola położenia objętości napromienianych, zmiany ich wymiarów i kształtu w trakcie radioterapii w stosunku do wartości z etapu planowania leczenia, co jest realizowane w technice radioterapii sterowanej obrazem (IGRT, *Image Guided Radiation Therapy*), najczęściej za pomocą kilowoltowej stożkowej tomografii komputerowej sprzężonej z aparatem terapeutycznym lub tomografii megawoltowej, używającej tego samego źródła promieniowania co aparat terapeutyczny.

### *Koncepcja objętości tarczowych w radioterapii*

W kontekście rosnącej precyzji planowania i realizacji radioterapii, wybór i prawidłowe wyznaczenie objętości napromienianych ma kluczowe znaczenie dla wyników leczenia, ponieważ przy ostrym gradiencie dawki poza objętościami tarczowymi błąd geograficzny, to jest nieuwzględnienie całości bądź części danej objętości w planowaniu leczenia, skutkuje niską dawką w tym obszarze, a tym samym zmniejszeniem prawdopodobieństwa wyleczenia. Międzynarodowa Komisja ds. Jednostek Promieniowania i Pomiarów (ICRU, *International Commission on Radiation Units and Measurements*) odniosła się do problemu spójności i zgodności w wyznaczaniu obszarów do napromieniania już w Raporcie 29 z 1978r. [2], dotyczącym radioterapii 2D. W erze 3D-CRT raport ten zastąpiony został przez Raport 50 z 1993r. [3], a następnie jego suplement - Raport 62, z 1999r. [4]. Dokumenty te zawierały opis koncepcji i procedur w zakresie konturowania objętości związanych z guzem nowotworowym i narządami krytycznymi, z uwzględnieniem marginesów na mikroskopowe szerzenie się guza, a także na ruchomość anatomiczną guza i narządów krytycznych oraz błąd pozycjonowania chorego na aparacie terapeutycznym. Wraz z coraz szerszym zastosowaniem technik IMRT/VMAT, konieczna stała się nowa aktualizacja, uwzględniająca nowe możliwości oferowane przez te techniki. Opublikowany w 2010r., aktualnie obowiązujący Raport 83 [5], dotyczący technik IMRT/VMAT, podkreśla wagę prawidłowego wyznaczania objętości związanych z guzem i z narządami krytycznymi, będącego obligatoryjnym krokiem w procesie planowania leczenia, i definiuje następujące objętości:



1. objętości związane z guzem nowotworowym

- a. makroskopowa objętość nowotworu (GTV, *Gross Tumor Volume*), czyli zakres i lokalizacja makroskopowej choroby nowotworowej, ustalona na podstawie dostępnych metod badania fizykalnego i anatomicznej (CT, MR) lub czynnościowej (PET-CT, *Positron Emission Tomography–Computed Tomography*) diagnostyki obrazowej. Objętość ta może dotyczyć zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutów węzłowych bądź odległych, w zależności od sytuacji klinicznej;
- b. kliniczna objętość tarczowa (CTV, *Clinical Target Volume*), obejmująca GTV i/lub subkliniczny obszar szerzenia się choroby nowotworowej, jak naciekanie mikroskopowe otaczających tkanek zdrowych oraz rozsiew poprzez sieć naczyń limfatycznych do regionalnych węzłów chłonnych;
- c. planowana objętość tarczowa (PTV, *Planning Target Volume*), uwzględniająca marginesy w stosunku do CTV: IM (*Internal Margin*) wynikający z ruchomości fizjologicznej (np. związanej z oddychaniem) i anatomicznej (związanej ze zmianą rozmiarów lub kształtu bloku tkanek, np. w zależności od wypełnienia pęcherza moczowego lub jelit) oraz SM (*Set-up Margin*) uwzględniający niepewności geometryczne (m.in. związane z odtwarzalnością ułożenia pacjenta czy geometrią wiązki). CTV powiększona o IM tworzy ITV - *Internal Target Volume*, objętość tarczową uwzględniającą deformacje CTV oraz jego wewnątrzfrakcyjne i międzyfrakcyjne przesunięcia;
- d. leczona objętość (TV, *Treated Volume*), t.j. objętość objęta izodozą, której przyjęta wartość zapewnia osiągnięcie celu radioterapii tj. uzyskania miejscowego wyleczenia przy akceptowalnym ryzyku powikłań.

2. objętości związane ze strukturami / narządami krytycznymi

- a. narząd / struktura krytyczna (OAR, *Organ At Risk*), czyli narząd bądź struktura, zlokalizowana w obszarze napromienianym, której napromienianie określoną dawką wiąże się z ryzykiem rozwoju istotnych powikłań leczenia, a zatem wpływająca na planowanie leczenia promieniami oraz zakres przepisywanych dawek;
- b. planowana objętość OAR (PRV, *Planning Organ At Risk Volume*), uwzględniająca marginesy w stosunku do OAR, wynikające z ruchomości anatomicznej i fizjologicznej oraz niepewności geometrycznych

związanych m.in. z odtwarzalnością pozycjonowania chorego czy geometrią wiązki;

- c. pozostała objętość ryzyka (RVR, *Remaining Volume at Risk*), czyli pozostała zobrazowana objętość w obrębie ciała pacjenta, po odjęciu OARs i CTV. Raportowanie dawek w tej objętości ma zarówno wykluczyć obecność obszarów wysokiej dawki poza wyznaczonymi innymi objętościami, jak również może być wykorzystywana do szacowania ryzyka odległych skutków ubocznych radioterapii, jak nowotwory wtórne.

GTV, CTV i OAR, czyli - odpowiednio - objętość makroskopowej (GTV) i subklinicznej (CTV) choroby nowotworowej oraz objętość napromienianych narządów zdrowych (OAR), wpływających na planowanie i limitujących dawkę radioterapii, są koncepcjami biologiczno-anatomiczno-klinicznymi, a ich wyznaczanie, co do zasady, nie może być zależne od stosowanych technik planowania i realizacji radioterapii. ITV, PTV i PRV, które są konstruktami geometrycznymi, zależnymi od stosowanych technik napromieniania, mają zapewnić podanie adekwatnej dawki do odpowiednich CTV z uwzględnieniem dawek tolerancji OAR.

Wyznaczenie GTV opiera się o badanie kliniczne oraz diagnostykę obrazową, natomiast CTV, dotycząca choroby subklinicznej, musi opierać się na znajomości biologii i przebiegu klinicznego konkretnego typu nowotworu, uwzględniać jego zaawansowanie miejscowe i regionalne oraz lokalizację anatomiczną, stanowiąc tym samym poważne wyzwanie dla radioterapeuty. W ciągu ostatnich kilku lat dane dotyczące ryzyka mikroskopowego rozprzestrzeniania się choroby nowotworowej w obrębie otaczających tkanek zdrowych oraz drogami chłonnymi do regionalnych węzłów chłonnych dla różnych typów nowotworów i lokalizacji anatomicznych są zbierane i analizowane, i na tej podstawie opracowywane są rekomendacje dotyczące zakresów CTV w poszczególnych sytuacjach klinicznych [6-9].

#### Wyznaczanie klinicznych objętości tarczowych w radioterapii nowotworów przewodu pokarmowego - aktualny stan wiedzy i dostępne zalecenia dla praktyki klinicznej

Rekomendacje dotyczące wyznaczania CTV u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego opublikowano dotychczas dla przedoperacyjnej radioterapii zaawansowanego miejscowo raka odbytnicy [10-12], definitywnej radioterapii raka kanału i brzegu odbytu [11,13], uzupełniającej pooperacyjnej radioterapii raka trzustki

[14] oraz definitywnej i przedoperacyjnej radioterapii raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego [15]. Brak jest wytycznych dotyczących wyznaczania CTV w uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej u chorych na raka żołądka oraz chorych na raka dróg żółciowych, jak również u chorych na wczesnego raka odbytnicy, leczonych z intencją zachowania narządu. Radioterapia jest tymczasem integralną składową leczenia onkologicznego u tych chorych.

#### Miejsce radioterapii w leczeniu chorych na raka żołądka

U chorych na raka żołądka radioterapia stosowana jest w leczeniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym, wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią.

Wskazania do radiochemioterapii uzupełniającej po pierwotnym leczeniu operacyjnym obejmują: zaawansowanie pT3–4 N0 M0, każde T N1–3 M0 oraz resekcje nieradykalne mikroskopowo (R1) lub makroskopowo (R2) niezależnie od stopnia zaawansowania [16]. W przypadku zaawansowania pT3N0M0 (według Klasyfikacji TNM nowotworów złośliwych, wydanie ósme 2017r [17]), kwalifikację do leczenia należy rozważyć indywidualnie analizując dodatkowo: rodzaj wykonanej limfadenektomii, zakres i ilość usuniętych węzłów chłonnych oraz dodatkowe czynniki ryzyka (G3, resekcja D1, nacieki okołonerwowe, zatory w naczyniach krwionośnych i /lub limfatycznych, wiek<50) [18], a także stopień referencyjności ośrodka, w którym przeprowadzono operację.

Po przedoperacyjnej chemioterapii [19,20] chorzy kwalifikowani są do radioterapii w przypadku zabiegu operacyjnego nieradykalnego mikroskopowo lub makroskopowo, niezależnie od zaawansowania ypT oraz ypN. Chorzy, którzy byli pierwotnie kwalifikowani do chemioterapii okołoperacyjnej [19,20], w przypadku resekcji nieradykalnej mikroskopowo lub makroskopowo nie kontynuują chemioterapii pooperacyjnej, lecz są kwalifikowani do radiochemioterapii uzupełniającej zgodnie ze schematem Macdonalda INT01162 [16]. Brak dotychczas danych z badań prospektywnych potwierdzających wartość takiego postępowania, jednak ze względu na znacząco gorsze rokowanie związane z obecnością zajętych marginesów resekcji radiochemioterapia pooperacyjna jest w tych przypadkach rekomendowanym postępowaniem [18].

### Miejsce radioterapii w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych

Podstawową metodą leczenia chorych na raka dróg żółciowych jest leczenie operacyjne. Znaczne ryzyko zarówno przerzutów odległych jak i nawrotu miejscowo-regionalnego, nawet po optymalnym zabiegu operacyjnym, powoduje konieczność stosowania leczenia uzupełniającego - przede wszystkim chemioterapii, lecz również radioterapii. Progresja miejscowo-regionalna u tych chorych, poza szeregiem objawów związanych z obstrukcją dróg żółciowych, może również prowadzić do zgonu z powodu zapalenia dróg żółciowych, perforacji i krwotoków. Akceptowalna toksyczność i obiecująca skuteczność nowoczesnych schematów skojarzonej radiochemioterapii uzupełniającej, potwierdzone w badaniu prospektywnym II fazy [21], a także wyniki meta-analizy potwierdzające skuteczność leczenia uzupełniającego [22], przyczyniły się do szerszego stosowania radioterapii w tym wskazaniu. Według aktualnych zaleceń ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) i ESMO (*European Society for Medical Oncology*) wskazaniem do uzupełniającej radioterapii jest resekcja nieradykalna mikroskopowo (R1) niezależnie od stopnia zaawansowania [23,24], natomiast po resekcjach R0 radioterapię stosuje się w przypadku zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (każde T N+ M0) [24]. Radioterapia w leczeniu uzupełniającym po zabiegu operacyjnym stosowana jest wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią.

### Miejsce radioterapii w leczeniu chorych na wczesnego raka odbytnicy

Obserwacja bez leczenia chirurgicznego (*watch-and-wait*) w przypadku całkowitej regresji raka po przedoperacyjnej radio(chemio)terapii jest coraz częściej rutynowo proponowana chorym jako opcja postępowania alternatywna do całkowitego wycięcia mezorektum. Obecnie stosowane są dwa podejścia do obserwacji bez chirurgii. W pierwszym przypadku chorzy ze wskazaniami do przedoperacyjnej radio(chemio)terapii ze względu na znaczne wyjściowe zaawansowanie miejscowo-regionalne, u których po leczeniu przedoperacyjnym stwierdzono całkowitą regresję kliniczną, są następnie poddawani obserwacji. W drugim przypadku, chorzy na wczesnego raka odbytnicy, którzy nie mieliby wskazań do leczenia przedoperacyjnego, mogą otrzymać takie leczenie i zostają poddani obserwacji jeśli dochodzi do całkowitej klinicznej regresji guza. To właśnie podejście stosowane jest najczęściej u chorych z nisko umiejscowionym rakiem odbytnicy we wczesnych

stopniach zaawansowania, u których niemożliwa jest pierwotnie resekcja przednia. Zabieg operacyjny - w tym przypadku amputacja brzuszno-kroczoowa - wiąże się z poważnym okaleczeniem, jakim jest konieczność wyłonienia trwałej stomii. U tych chorych radioterapia przedoperacyjna może więc być stosowana z intencją zachowania narządu.

### **Cele badań będących przedmiotem cyklu publikacji**

Decyzja o tym, które obszary bądź struktury należy włączać w obszar klinicznych objętości tarczowych (CTV) powinna być oparta na dowodach naukowych, dotyczących zarówno kierunków szerzenia się nacieków mikroskopowych, jak również lokalizacji nawrotów miejscowych i regionalnych. Brak aktualnych ścisłych rekomendacji grup eksperckich dotyczących wyznaczania CTV w uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej u chorych na raka żołądka oraz chorych na raka dróg żółciowych, jak również u chorych na wczesnego raka odbytnicy, leczonych z intencją zachowania narządu, skłonił mnie do podjęcia szczegółowych badań dotyczących tej problematyki.

### **Celem pracy było zatem:**

1. Ustalenie źródła największych trudności i kontrowersji dotyczących wyznaczania CTV w pooperacyjnej radioterapii chorych na raka żołądka oraz ocena przydatności dedykowanych kursów i warsztatów poświęconych wyznaczaniu CTV i ich skuteczności w zakresie poprawy odtwarzalności i zgodności konturowania;
2. Ustalenie lokalizacji najczęstszych błędów geograficznych w radioterapii uzupełniającej chorych na raka dróg żółciowych oraz ustalenie zasad wyznaczania CTV węzłowego u tych chorych w zależności od stopnia zaawansowania guza pierwotnego;
3. Ustalenie zasad wyznaczania CTV u chorych na wczesnego raka odbytnicy (cT2) leczonych z intencją zachowania narządu oraz ocena wpływu proponowanego sposobu wyznaczania CTV na dawki w narządach zdrowych oraz objętości napromieniane.

## **Omówienie publikacji składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe**

### **Publikacja nr 1.**

**Socha J**, Wołąkiewicz G, Wasilewska-Teśluk E, Janiga P, Kondraciuk T, Majewska A, Olearski K, Kępka L. Clinical target volume in postoperative radiotherapy for gastric cancer: identification of major difficulties and controversies. Clin Transl Oncol 2016;18(5):480-8.

**Praca oryginalna; IF - 2.353; MNiSW - 15 punktów.**

Jedynie opublikowane rekomendacje dotyczące wyznaczania obszarów napromienianych w pooperacyjnej radioterapii raka żołądka pochodzą z epoki radioterapii 2D, planowanej w oparciu o ograniczenia kostne widoczne na rentgenogramach [25,26]. Przełożenie ich na realia radioterapii planowanej i realizowanej w systemie 3D-CRT lub IMRT/VMAT jest bardzo trudne, co skutkuje dużą zmiennością i brakiem odtwarzalności i zgodności konturowania pomiędzy poszczególnymi radioterapeutami, nawet specjalizującymi się w radioterapii nowotworów przewodu pokarmowego. Co więcej, brak zgodności utrzymuje się nawet po szkoleniach w tym zakresie i pomimo konturowania według ustalonych protokołów, w oparciu o atlasy anatomii radiologicznej [27].

**Celem pracy** było ustalenie źródła największych trudności i kontrowersji dotyczących wyznaczania CTV w pooperacyjnej radioterapii chorych na raka żołądka oraz ocena przydatności dedykowanych kursów i warsztatów poświęconych wyznaczaniu CTV i ich skuteczności w zakresie poprawy odtwarzalności i zgodności konturowania.

Projekt badania zakładał:

1. zgromadzenie wielośrodkowej grupy badawczej 20 radioterapeutów;
2. przygotowanie i opracowanie testowego przypadku klinicznego chorego na raka żołądka po pierwotnym zabiegu operacyjnym:
  - kompletna historia choroby, wyniki diagnostycznych badań przedoperacyjnych (gastroskopia, wynik histopatologiczny materiału z biopsji guza, diagnostyczna CT przedoperacyjna z kontrastem - opis i skany CT do dyspozycji członków grupy badawczej, opis zabiegu operacyjnego, wynik histopatologiczny

pooperacyjny, pooperacyjna CT z kontrastem oraz CT do planowania radioterapii - obie serie skanów CT do dyspozycji członków grupy badawczej);

- wyznaczenie "referencyjnego" CTV dla powyższego przypadku klinicznego;

3. przeprowadzenie czteroetapowej części warsztatowej badania:

- etap 1: wyznaczenie CTV dla testowego przypadku klinicznego przez każdego z członków grupy badawczej, na podstawie przygotowanych danych (j.w.), zgodnie z własną wiedzą i doświadczeniem oraz protokołem ośrodka macierzystego;
- etap 2: kurs (część teoretyczna) i warsztaty (część praktyczna) dotyczące definiowania objętości tarczowych w radioterapii chorych na raka żołądka;
- etap 3: wyznaczenie CTV dla tego samego testowego przypadku klinicznego, w kilku zespołach składających się z członków grupy badawczej, na podstawie wiadomości z kursu i warsztatów;
- etap 4: prezentacja na forum grupy badawczej i analiza różnic w konturowaniu pomiędzy poszczególnymi członkami grupy oraz w porównaniu do CTV "referencyjnego", przed i po kursie/warsztatach;

4. część ankietowa, ankiety wypełniane przez uczestników grupy badawczej:

- informacje podstawowe, dotyczące poziomu doświadczenia członków grupy badawczej (staż pracy w radioterapii, doświadczenie w leczeniu chorych na raka żołądka, poziom referencyjności ośrodka macierzystego);
- informacje szczegółowe, dotyczące wyznaczania CTV dla testowego przypadku klinicznego przed i po kursie/warsztatach (pytania otwarte o "główne trudności" w wyznaczaniu CTV i ich przyczyny, pytania szczegółowe o pięć zidentyfikowanych w trakcie warsztatów - etap 4 - głównych problemów: kopuła przepony, przednia ściana brzucha, kikut dwunastnicy, wybór stacji węzłowych do napromieniania elektywnego, dolna granica CTV);

5. zebranie i analiza danych według uprzednio opracowanego protokołu:

- dane obrazowe - obszary i objętości CTV wyznaczone przed i po kursie/warsztatach przez członków grupy badawczej oraz referencyjne; analiza na podstawie zdefiniowanych wcześniej parametrów:
  - indeks zgodności (CI, *concordance index*): zdefiniowany jako część (wyrażona w procentach) powierzchni lub objętości pokrywająca się z powierzchnią/objętością referencyjną, obliczany dla poszczególnych

obszarów i objętości CTV dla każdego członka grupy badawczej/zespołu;

- indeks rozbieżności (DI, *discordance index*): zdefiniowany jako część (wyrażona w procentach) powierzchni lub objętości niepokrywająca się z powierzchnią/objętością referencyjną, obliczany dla poszczególnych obszarów i objętości CTV dla każdego członka grupy badawczej/zespołu;
  - analiza zarówno CI jak i DI ze względu na wprost proporcjonalny wpływ całkowitej powierzchni/objętości konturowanej przez uczestnika/grupę na poprawę CI. DI wnosi wówczas dodatkowe informacje o zbyt rozległych konturowanych obszarach.
- dane ankietowe - zdefiniowany protokół analizy danych w arkuszu MS-Excel.

Badanie zostało zrealizowane z udziałem grupy 20 radioterapeutów z 11 polskich ośrodków onkologicznych o różnym poziomie referencyjności - od ośrodków klinicznych (uniwersyteckich bądź instytutów naukowych) do ośrodków regionalnych. Po przeprowadzonym kursie/warsztatach odnotowano poprawę CI i DI dla wszystkich ocenianych parametrów, znamienne statystycznie dla okolicy przedniej ściany brzucha i kikuta dwunastnicy. Średnia wartość CI wyniosła 49.33% (odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*] 14.74) dla całkowitej objętości CTV wyznaczonej przed kursem/warsztatami i 59.74% (SD 14.74) po kursie/warsztatach,  $p = 0.39$ . Średnia wartość DI wyniosła 17.45% (SD 4.92) dla całkowitej objętości CTV wyznaczonej przed- i 12.74% (SD 7.49) po kursie/warsztatach,  $p = 0.17$ . Najniższa zgodność dotyczyła okolicy kopuły przepony i kikuta dwunastnicy. Stwierdzono poprawę (zmniejszenie rozbieżności) po kursie/warsztatach, znamienne statystycznie dla okolicy przedniej ściany brzucha (DI = 25.59% przed- vs 15.14% po kursie,  $p = 0.04$ ) i kikuta dwunastnicy (DI = 11.03% przed- vs 7.56% po kursie,  $p = 0.03$ ). Średnia odległość pomiędzy referencyjną dolną granicą CTV a granicą wyznaczoną przez uczestników wyniosła 2,73 cm przed- i 2,0 cm po kursie/warsztatach,  $p = 0.73$ .

Za największą trudność w wyznaczaniu CTV 75% respondentów uznało wyznaczanie elektrywnych obszarów węzłowych, szczególnie okołoaortalnych, krezkowych i wnęki wątroby - na problem ten wskazywano zarówno przed jak i po kursie/warsztatach. Przed kursem/warsztatami za przyczynę tych trudności, poza ograniczonym doświadczeniem w tej dziedzinie, uznano głównie:



- brak rekomendacji i oficjalnych wytycznych co do stacji węzłowych które powinny być włączane do CTV;
- sprzeczne dane z dostępnych atlasów radiologicznych co do granic poszczególnych grup węzłowych;
- brak w rutynowej praktyce wykorzystania informacji z diagnostycznej przedoperacyjnej CT, w tym brak fuzji obrazów z CT do planowania i ich korelacji z danymi chirurgicznymi i histopatologicznymi.

Po kursie wymieniano dwie przyczyny nadal występujących trudności w tym zakresie:

- sprzeczne dane z dostępnych atlasów radiologicznych co do granic poszczególnych grup węzłowych;
- utrwalone przekonanie o konieczności limitowania objętości napromienianej ze względu na ryzyko toksyczności.

Drugą podstawową trudnością wskazywaną przez respondentów zarówno przed jak i po kursie było ustalenie dolnej granicy CTV. Przed kursem za główną przyczynę wymieniano ograniczone doświadczenie w tej dziedzinie, natomiast po kursie: odmienne zalecenia w protokołach zakładowych niż prezentowane w trakcie kursu/warsztatów i brak dostatecznej znajomości anatomii radiologicznej jamy brzusznej.

Wyniki badania wskazały na przydatność kursów dotyczących wyznaczania objętości tarczowych połączonych z warsztatami praktycznymi, ponieważ uzyskano poprawę zarówno CI jak i DI po kursie, a za brak znamienności statystycznej odpowiadać może w części niewielka liczebność grupy badanej, co stanowiło jedno z ograniczeń badania.

Stwierdzono że źródło największych subiektywnych trudności i kontrowersji stanowi elektywny obszar węzłowy, w tym głównie kwestia granic poszczególnych grup węzłowych, co sugeruje konieczność opracowania atlasu grup węzłowych jamy brzusznej, na wzór atlasów istniejących dla innych lokalizacji (głowa i szyja, miednica) oraz oficjalnych rekomendacji dotyczących zasad ich włączania do CTV w zależności od sytuacji klinicznej. Te ostatnie precyzować powinny także kwestię dolnej granicy CTV, rozpoznawanej jako jedna z trudności i kontrowersji również przez innych autorów [27,28].

Ocena obiektywnych wskaźników zgodności wskazała na okolicę kopuły przepony i kikut dwunastnicy jako źródła największej niepewności. Najniższy współczynnik CI uzyskany dla kopuły przepony, zarówno przed jak i po kursie, świadczy o

konieczności uwzględnienia w rekomendacjach tej okolicy, która obejmowana była rutynowo w tradycyjnych polach 2D, natomiast w erze 3D-CRT budzi uzasadnione kontrowersje, ponieważ ryzyko jej zajęcia zależy zarówno od lokalizacji guza jak i stopnia zaawansowania miejscowego choroby, a możliwość jej wyłączenia może wpłynąć znacząco na zmniejszenie toksyczności leczenia. Brak było dotychczas badań wskazujących na wagę tego problemu i konieczność sprecyzowania odnośnych zaleceń. Ciekawym wynikiem był bardzo niski CI dla okolicy kikuta dwunastnicy, nie wymienianej przez respondentów jako jedna z trudności przed kursem. Po kursie stanowiła ona problem dla 20% respondentów, jednocześnie uzyskano poprawę zgodności (wzrost CI) i znamienne statystycznie zmniejszenie rozbieżności (poprawę DI) po kursie. Świadczy to o braku świadomości istotności tej struktury dla prawidłowego wyznaczenia CTV, na co dopiero informacje z kursu i warsztatów zwróciły uwagę uczestników. Problem ten nie był dotychczas opisywany w literaturze. Kolejny - również nie opisywany w literaturze - problem uwzględniania w CTV przedniej ściany brzucha, zwrócił uwagę uczestników na konieczność integracji informacji z przedoperacyjnej diagnostycznej CT z lokalizacją guza pierwotnego w stosunku do struktur i narządów sąsiednich oraz pozwolił wykazać że wykorzystanie informacji z przedoperacyjnych badań obrazowych jest jedną z najprostszych, najskuteczniejszych i łatwo dostępnych metod poprawy odtwarzalności i zgodności konturowania.

#### **Wnioski:**

- posługując się obiektywnymi wskaźnikami zgodności, badanie wykazało dwa niepublikowane dotychczas źródła niepewności i kontrowersji w wyznaczaniu CTV w radioterapii pooperacyjnej chorych na raka żołądka: okolicę kopuły przepony i kikuta dwunastnicy, skutkujące dużą zmiennością i brakiem odtwarzalności i zgodności konturowania;
- elektywny obszar węzłowy, w tym głównie kwestia granic poszczególnych grup węzłowych, została zidentyfikowana jako źródło największych trudności subiektywnych w wyznaczaniu CTV;
- dedykowane kursy i warsztaty dotyczące definiowania objętości tarczowych pozwalają na poprawę odtwarzalności i zgodności konturowania;
- zidentyfikowane w badaniu źródła trudności i kontrowersje powinny stać się głównym przedmiotem prac nad oficjalnymi rekomendacjami dotyczącymi

zasad definiowania CTV w radioterapii pooperacyjnej chorych na raka żołądka.

**Publikacja nr 2 oraz Publikacja nr 3.**

**Socha J**, Michalak M, Wołąkiewicz G, Kępka L. Nodal areas of potential geographic error in adjuvant radiotherapy for biliary tract cancer. *Radiother Oncol* 2017; 125, 365-73.

**Praca oryginalna, IF - 4.942; MNiSW - 40 punktów.**

oraz

**Socha J**, Surdyka D, Kępka L. Nodal CTV selection according to primary tumour location and pT stage for biliary tract cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63:822-828.

**Praca oryginalna, IF - 1.283; MNiSW - 40 punktów.**

Radioterapia pooperacyjna stosowana jest u chorych na raka dróg żółciowych w celu poprawy wyleczalności miejscowo-regionalnej. Skuteczność radioterapii jest jednak ograniczona w sytuacji gdy napromieniane objętości nie są adekwatne do rzeczywistego zasięgu mikroskopowej choroby nowotworowej, tzn. gdy dochodzi do błędów geograficznych. Z drugiej strony, zbyt duża objętość napromieniana wiąże się z podawaniem wyższych dawek na narządy zdrowe, pogarszając tym samym indeks terapeutyczny radioterapii. Co więcej, toksyczność radioterapii może zmniejszyć szansę na adekwatną realizację jednoczasowego leczenia systemowego, będącego warunkiem skuteczności leczenia uzupełniającego. Brak jest opublikowanych zaleceń dotyczących sposobu wyznaczania objętości tarczowych u tych chorych, w tym możliwości bezpiecznego ich ograniczania, tymczasem spersonalizowanie objętości tarczowych i dostosowanie ich do miejscowego zaawansowania choroby i jej lokalizacji w obrębie dróg żółciowych może prowadzić do zmniejszenia toksyczności leczenia bez ryzyka błędów geograficznych.

**Celem dwóch powyższych prac** było ustalenie lokalizacji najczęstszych błędów geograficznych w radioterapii uzupełniającej chorych na raka dróg żółciowych

(publikacja nr 2) oraz ustalenie zasad wyznaczania CTV węzłowego u tych chorych w zależności od stopnia zaawansowania guza pierwotnego (publikacja nr 3).

W celu ustalenia lokalizacji najczęstszych błędów geograficznych przeprowadziłam przegląd systematyczny piśmiennictwa, wyszukując opublikowane badania kliniczne dotyczące pooperacyjnej radioterapii chorych na raka dróg żółciowych, w których zawarto informacje na temat stacji węzłowych włączanych do CTV oraz artykuły zawierające dane chirurgiczno-patologiczne dotyczące lokalizacji zajętych węzłów chłonnych bądź nawrotów węzłowych u tych chorych. Stacje węzłowe były definiowane według JSHBPS (*Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*) [29]. Opracowałam skalę dotyczącą częstości włączania poszczególnych stacji węzłowych do CTV (FI - *frequency of inclusion*) oraz skalę ryzyka zajęcia poszczególnych stacji węzłowych bądź nawrotu w ich obrębie (uwzględniającą raportowane odsetki chorych z ich zajęciem: <5%, 5–9.9%, 10–14.9%, ≥15% oraz liczbę badań w których dana stacja była raportowana). Ustalone na tej podstawie ryzyko zajęcia poszczególnych stacji węzłowych bądź nawrotu w ich obrębie zestawiałam z częstością włączania poszczególnych stacji węzłowych do CTV w aktualnej praktyce klinicznej, uzyskując w ten sposób lokalizację stacji węzłowych nie włączanych do CTV mimo istotnego ryzyka zajęcia/nawrotu - co może prowadzić do niewyleczenia oraz lokalizację niepotrzebnie włączanych stacji węzłowych (tj. włączanych mimo niskiego ryzyka zajęcia/nawrotu) - co prowadzi do nadmiernej toksyczności radioterapii.

Wykazałam, że do stacji węzłowych nie włączanych do CTV mimo wysokiego ryzyka nawrotu należą:

- dla raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych zlokalizowanego w prawym płacie wątroby: węzły chłonne okołoaortalne (ryzyko bardzo wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV) i krezkowe górne (ryzyko wysokie, FI: 0 = nigdy nie włączane do CTV);
- dla raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych zlokalizowanego w lewym płacie wątroby bądź przywnękowo: węzły chłonne żołądkowe lewe (ryzyko bardzo wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV), krzywizny mniejszej żołądka (ryzyko wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV), okołoaortalne (ryzyko bardzo wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV) i krezkowe górne (ryzyko wysokie, FI: 0 = nigdy nie włączane do CTV);

- dla raka proksymalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: węzły chłonne okołoaortalne (ryzyko wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV);
- dla raka środkowego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: węzły chłonne okołoaortalne (ryzyko wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV) i kręzkowe górne (ryzyko pośrednie, FI: 0 = nigdy nie włączane do CTV);
- dla raka dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych: węzły chłonne okołoaortalne (ryzyko wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV), kręzkowe górne (ryzyko bardzo wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV) i trzustkowo-dwunastnicze przednie (ryzyko wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV);
- dla raka pęcherzyka żółciowego: węzły chłonne okołoaortalne (ryzyko bardzo wysokie, FI: niskie = rzadko włączane do CTV), kręzkowe górne (ryzyko wysokie, FI: 0 = nigdy nie włączane do CTV) i trzustkowo-dwunastnicze tylne (ryzyko bardzo wysokie, FI: umiarkowane - nie włączane do CTV systematycznie).

Węzły chłonne pnia trzewnego były włączane do CTV w rakach środkowego i dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ryzyko bardzo niskie, FI: wysokie) bez uzasadnienia.

W celu ustalenia zasad wyznaczania CTV węzłowego w pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka dróg żółciowych w zależności od stopnia zaawansowania guza pierwotnego przeprowadziłam przegląd systematyczny piśmiennictwa i meta-analizę, mające ustalić ryzyko zajęcia poszczególnych stacji węzłowych w funkcji zaawansowania pT guza pierwotnego, dla poszczególnych lokalizacji w obrębie dróg żółciowych. Ryzyko zajęcia nie mniejsze niż 5% przyjął jako uzasadniające włączenie danej stacji węzłowej do CTV. Meta-analiza została przeprowadzona zgodnie z rekomendacjami MOOSE (*recommendations for the reporting of Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology*) [30].

Wykazałam, że:

- ryzyko zajęcia węzłów chłonnych pnia trzewnego wynosi poniżej 5% dla raka dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych niezależnie od stopnia zaawansowania (skumulowane ryzyko = 1.1%, 95% CI 0.1–3.0), raka pęcherzyka żółciowego pT1-2 (skumulowane ryzyko = 0.0%, 95% CI 0.0–16.0) i raka środkowego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych

(skumulowane ryzyko = 4.1%, 95% CI 0.0–15.5; dla tego odcinka brak jest danych dla poszczególnych stopni zaawansowania) - w tych lokalizacjach nie ma konieczności włączania do CTV tej stacji węzłowej;

- ryzyko zajęcia węzłów chłonnych okołoaortalnych jest bardzo wysokie (skumulowane ryzyko: 11.5 - 31.8% w zależności od lokalizacji w obrębie dróg żółciowych), powinny one być włączane do CTV we wszystkich lokalizacjach z wyjątkiem raka dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych w stopniu zaawansowania pT1-2 (skumulowane ryzyko = 2.2%, 95% CI 0.0–14.5);
- ryzyko zajęcia węzłów chłonnych kręzkowych górnych jest wysokie lub bardzo wysokie (skumulowane ryzyko: 5.7 - 33.3% w zależności od lokalizacji w obrębie dróg żółciowych), powinny one być włączane do CTV we wszystkich lokalizacjach z wyjątkiem: raka dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych w stopniu zaawansowania pT1-2 (skumulowane ryzyko = 2.2%, 95% CI 0.0–14.5), raka pęcherzyka żółciowego pT1-2 (skumulowane ryzyko = 1.2%, 95% CI 0.0–10.6) i raka proksymalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (skumulowane ryzyko = 4.8%, 95% CI 0.8–12.0; dla tego odcinka brak jest danych dla poszczególnych stopni zaawansowania);
- u chorych na raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych zlokalizowanego w lewym płacie wątroby bądź przywnękowo do CTV powinny być włączane węzły chłonne żołądkowe lewe (skumulowane ryzyko = 15.2%, 95% CI 9.5–21.9), krzywizny mniejszej żołądka i okołowpustowe prawe (skumulowane ryzyko dla obu grup = 14.1%, 95% CI 9.2–19.9).

### **Wnioski (z dwóch powyższych prac):**

1. Lokalizacja najczęstszych błędów geograficznych w radioterapii uzupełniającej chorych na raka dróg żółciowych dotyczy:
  - a. pominięcie (niewłączanie do CTV):
    - węzłów chłonnych okołoaortalnych i kręzkowych górnych, których ryzyko zajęcia jest wysokie lub bardzo wysokie dla większości lokalizacji w obrębie dróg żółciowych, a w praktyce klinicznej nie są one nigdy lub prawie nigdy włączane do CTV;

- dodatkowo:
  - w rakach dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych zlokalizowanych w lewym płacie wątroby bądź przywnękowo: węzłów chłonnych żołądkowych lewych, krzywizny mniejszej żołądka i okołopustowych prawych;
  - w rakach dystalnego odcinka dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych: węzłów chłonnych trzustkowo-dwunastniczych przednich;
  - w rakach pęcherzyka żółciowego: węzłów chłonnych trzustkowo-dwunastniczych tylnych.
- b. nieuzasadnione włączenie do CTV:
  - węzłów chłonnych pnia trzewnego, dla dystalnego i środkowego odcinka dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych.
- 2. w zależności od stopnia zaawansowania do CTV należy włączać:
  - a. węzły chłonne okołoaortalne we wszystkich lokalizacjach z wyjątkiem raka dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych w stopniu zaawansowania pT1-2;
  - b. węzły chłonne krezkowe górne we wszystkich lokalizacjach z wyjątkiem: raka dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych w stopniu zaawansowania pT1-2, raka pęcherzyka żółciowego pT1-2 i raka proksymalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych;
  - c. węzły chłonne żołądkowe lewe, krzywizny mniejszej żołądka i okołopustowe prawe dla raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych zlokalizowanego w lewym płacie wątroby bądź przywnękowo;
  - d. węzły chłonne pnia trzewnego, z wyjątkiem: raka dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych niezależnie od stopnia zaawansowania, raka pęcherzyka żółciowego pT1-2 i raka środkowego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

## Podsumowanie

W ramach publikacji nr 2 ustalone zostało ryzyko błędów geograficznych na podstawie surowych odsetków zajęcia/nawrotów w poszczególnych stacjach węzłowych, natomiast istotnym aspektem pozostającym poza zakresem tej publikacji była zależność pomiędzy stopniem zaawansowania guza pierwotnego a ryzykiem

zajęcia poszczególnych stacji węzłowych. Problem ten został podjęty jako temat publikacji nr 3, której wyniki dały podstawę do stworzenia opartej na dowodach naukowych (skumulowane odsetki zajęcia poszczególnych stacji węzłowych, ustalone przy pomocy metod meta-analitycznych) definicji CTV węzłowego.

O innowacyjności i wartości powyższych badań oraz ich znaczeniu dla praktyki klinicznej świadczy fakt, że są one pierwszymi tego typu publikacjami dostarczającymi informacji niezbędnych do prawidłowego wyznaczenia węzłowych objętości tarczowych w radioterapii chorych na raka dróg żółciowych, pozwalając uniknąć błędów geograficznych mogących skutkować niewyleczeniem bądź nadmierną toksycznością radioterapii.

#### **Publikacja nr 4.**

**Socha J**, Pietrzak L, Zawadzka A, Paciorkiewicz A, Krupa A, Bujko K. A systematic review and meta-analysis of pT2 rectal cancer spread and recurrence pattern: Implications for target design in radiation therapy for organ preservation. *Radiother Oncol* 2019; 133:20-27.

**Praca oryginalna, IF - 4.856; MNiSW - 140 punktów.**

Opublikowane rekomendacje odnośnie wyznaczania objętości tarczowych w raku odbytnicy dotyczą raka zaawansowanego miejscowo i zakładają napromienianie rozległego obszaru - od promontorium do dna miednicy. Implementacja tych rekomendacji w leczeniu chorych na wczesnego raka odbytnicy, gdzie radioterapia stosowana jest z intencją zachowania narządu, prowadzi do stosowania zbyt dużych objętości napromienianych i była od dawna kwestionowana [31,32], ponieważ u chorych z wczesnym rakiem odbytnicy zwykle nie stwierdza się zajęcia węzłów chłonnych, a nacieki śródścienne i w obrębie mezorektum są najprawdopodobniej ograniczone do bezpośredniego sąsiedztwa guza pierwotnego. Mniejsze i spersonalizowane objętości tarczowe dostosowane do stopnia zaawansowania choroby i lokalizacji guza w obrębie odbytnicy (odległości od brzegu odbytu) mogą zmniejszyć toksyczność, jednocześnie nie pogarszając wyników leczenia, muszą być one jednak oparte na dowodach naukowych i uwzględniać zarówno kierunki szerzenia się choroby mikroskopowej jak i lokalizację nawrotów po leczeniu z zachowaniem narządu. Brak było jednak dotychczas zaleceń dotyczących definiowania CTV u



chorych na wczesnego raka odbytnicy, ich ustalenie stało się zatem przedmiotem mojej kolejnej pracy.

**Celem pracy** było ustalenie zasad wyznaczania CTV u chorych na wczesnego raka odbytnicy (cT2) leczonych z intencją zachowania narządu oraz ocena wpływu proponowanego sposobu wyznaczania CTV na dawki w narządach zdrowych oraz objętości napromieniane.

Metodologia pracy zakładała:

1. przeprowadzenie przeglądu systematycznego piśmiennictwa i meta-analizy, mających ustalić dla guzów pT2: częstość i zakres mikroskopowego rozprzestrzeniania się nacieków w kierunku dystalnym w ścianie jelita (DIS - *distal intramural spread*) i w mezorektum (DMS - *distal mesorectal spread*; do węzłów chłonnych mezorektum z uwzględnieniem obecności depozytów pozawęzłowych), częstość mikroskopowego rozprzestrzeniania się nacieków w kierunku proksymalnym drogą limfatyczną oraz ryzyko zajęcia węzłów chłonnych bocznych w zależności od lokalizacji guza w stosunku do załamka otrzewnej, a także ryzyko i lokalizację izolowanych nawrotów regionalnych (tj. bez współistniejących nawrotów śródściennych) u chorych po leczeniu oszczędzającym;
2. opracowanie zasad wyznaczania CTV na podstawie wyników uzyskanych w pierwszym etapie pracy (wyniki meta-analizy);
3. przygotowanie planów leczenia z uwzględnieniem nowych zasad wyznaczania CTV dla grupy 8 kolejnych chorych, poddanych uprzednio radioterapii z intencją zachowania narządu z CTV wyznaczonymi według zaleceń dla guzów zaawansowanych (jedyne dostępne dotychczas zalecenia) [10], a następnie przeprowadzenie porównawczej analizy kliniczno-dozymetrycznej z oceną parametrów objętościowych oraz rozkładu dawki w planach leczenia wykonanych dla tych dwóch sposobów wyznaczania CTV, celem oceny wpływu nowego sposobu wyznaczania CTV na dawki w narządach zdrowych oraz objętości napromieniane. Dawka planowana: 50 Gy w 25 frakcjach po 2 Gy, normalizowana do średniej w PTV.

Wyniki poszczególnych etapów badania:

1. Przegląd systematyczny i meta-analiza:

- skumulowany odsetek chorych z DMS > 1cm wynosi 1,9% (95% CI: 0,4–5,4%), maksymalny odnotowany zasięg DMS to 1,3 cm;
  - skumulowany odsetek chorych z DIS > 0.5cm wynosi 4,7% (95% CI: 1,3–11,5%), maksymalny odnotowany zasięg DIS to 0,8 cm;
  - skumulowany odsetek chorych z proksymalnym rozprzestrzenianiem się nacieków mikroskopowych drogą limfatyczną wynosi 5,0% (95% CI: 2,6–8,4%) dla wszystkich chorych i 6,0% (95% CI: 3,0–10,4%) dla chorych z guzem zlokalizowanym poniżej załamka otrzewnej
  - skumulowane ryzyko nawrotów w węzłach bocznych wynosi 8,2% (95% CI: 6,7–9.9%) dla guzów poniżej załamka otrzewnej i 0% dla wyżej położonych guzów
  - izolowane nawroty regionalne odnotowano u 1.0% chorych (95% CI: 0,5–1,7%) poddanych procedurze watch-and-wait i 2.1% (95% CI: 1,2–3,4%) u chorych po przedoperacyjnej radioterapii z miejscowym wycięciem guza.
2. proponowane zasady wyznaczania CTV u chorych na wczesnego raka odbytnicy (cT2) leczonych z intencją zachowania narządu:
- granica dolna - 1,5 cm dystalnie od dolnego bieguna guza aby uwzględnić rozprzestrzenianie się mikroskopowych nacieków raka wzdłuż mezorectum w kierunku dystalnym; w guzach nisko leżących - 1,0 cm dystalnie od dolnego bieguna guza aby uwzględnić rozprzestrzenianie się mikroskopowych nacieków raka w ścianie jelita w kierunku dystalnym;
  - granica górna - poziom S2/S3 (większość nawrotów lokalizuje się poniżej tej granicy);
  - granica boczna - z objęciem węzłów bocznych dla guzów, których dolny biegun zlokalizowany jest poniżej bądź na poziomie załamka otrzewnej; w guzach położonych powyżej załamka otrzewnej - powyżej mezorektum (brak konieczności objęcia węzłów bocznych).
3. wyniki analizy planów leczenia:
- u wszystkich chorych guz zlokalizowany był poniżej załamka otrzewnej, u wszystkich do CTV zostały zatem włączone węzły boczne;
  - dolna granica CTV "proponowanego" zlokalizowana była średnio 0,9 cm (zakres: 0,5 cm – 1,5 cm) wyżej niż w planach z CTV "standardowym";
  - górna granica CTV "proponowanego" zlokalizowana była średnio 2,5 cm (zakres: 1,0 cm – 2,5 cm) niżej niż w planach z CTV "standardowym";

- średnia objętość PTV "proponowanego" wyniosła 1152cm<sup>3</sup> (zakres: 938 cm<sup>3</sup> – 1393 cm<sup>3</sup>), podczas gdy średnia objętość PTV "standardowego" wyniosła 1401cm<sup>3</sup> (zakres: 1169 cm<sup>3</sup> – 1645 cm<sup>3</sup>);
- średnia względna redukcja objętości PTV wyniosła 18% (zakres: 13% – 22%);
- zastosowanie proponowanych zasad wyznaczania CTV pozwoliło na znaczne zmniejszenie dawki otrzymywanej przez narządy zdrowe w porównaniu do stosowanych wcześniej zasad "standardowych":
  - kanał odbytu: średnia względna redukcja objętości kanału odbytu otrzymującej dawkę  $\geq 50\text{Gy}$  (V50) wyniosła 46% (zakres 6% – 100%);
  - jelito cienkie: średnia względna redukcja objętości jelita cienkiego otrzymującej dawkę  $\geq 45\text{Gy}$  (V45) wyniosła 69% (zakres 11% – 100%);
  - opuszkę prącia: średnia względna redukcja dawki w 70% objętości opuszki prącia (D70) wyniosła 31% (zakres 8% – 79%);
  - pochwę: średnia względna redukcja objętości pochwy otrzymującej dawkę  $\geq 50\text{Gy}$  (V50) wyniosła 72%;
  - jądra: średnia względna redukcja dawki średniej w jądrach wyniosła 19% (zakres 6% – 26%);
  - oraz kości – adekwatnie do obniżenia górnej granicy CTV.

## **Wnioski**

Chorzy z wczesnym rakiem odbytnicy leczeni z intencją zachowania narządu wymagają napromieniania mniejszych objętości CTV, niż stosowane w radioterapii przedoperacyjnej guzów zaawansowanych miejscowo. Zaproponowano zasady wyznaczania CTV u tych chorych. Zastosowanie ich w planowaniu leczenia pozwoliło na znaczną redukcję PTV oraz uzyskanie korzystniejszych parametrów dawka-objętość w narządach zdrowych w porównaniu do stosowanych wcześniej zasad "standardowych", tj. rekomendowanych dla guzów zaawansowanych.

O innowacyjności i wartości tej pracy oraz jej znaczeniu dla praktyki klinicznej świadczy fakt, że zostałam zaproszona do zaprezentowania jej w formie ustnego wystąpienia na międzynarodowej konferencji GEC ESTRO/ ICONE annual meeting, która odbyła się w dniu 27.04.2019r w Mediolanie.

## **PODSUMOWANIE NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ BADAWCZYCH ZAWARTYCH W CYKLU PRAC I NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI Z CYKLU PUBLIKACJI**

Prace wchodzące w skład cyklu publikacji, poświęcone zagadnieniu wyznaczania objętości tarczowych w radioterapii nowotworów przewodu pokarmowego, wnoszą istotny wkład w dotychczasową wiedzę w tej dziedzinie, ale przede wszystkim mają niezwykle istotny wymiar praktyczny: brak wytycznych dotyczących wyznaczania CTV w uzupełniającej radioterapii pooperacyjnej chorych na raka żołądka oraz chorych na raka dróg żółciowych, jak również chorych na wczesnego raka odbytnicy leczonych z intencją zachowania narządu, skutkować mógł dotychczas stosowaniem nieadekwatnych objętości tarczowych, mogącym prowadzić bądź to do błędów geograficznych i związanego z tym ryzyka niewyleczenia, bądź to - w sytuacjach stosowania zbyt rozległych objętości napromienianych - do nadmiernej toksyczności, zmniejszającej zysk terapeutyczny z radioterapii.

### **Najważniejsze wnioski z przedmiotowego cyklu publikacji obejmują:**

1. Dwa niepublikowane dotychczas źródła niepewności i kontrowersji w wyznaczaniu CTV w radioterapii pooperacyjnej chorych na raka żołądka, skutkujące dużą zmiennością i brakiem odtwarzalności i zgodności konturowania, stanowią: okolica kopuły przepony i kikut dwunastnicy, z kolei elektywny obszar węzłowy, w tym głównie kwestia granic poszczególnych grup węzłowych, stanowi źródło największych trudności subiektywnych w wyznaczaniu CTV. Kwestie te powinny stać się głównym przedmiotem prac nad oficjalnymi rekomendacjami w tym zakresie. Dedykowane kursy i warsztaty dotyczące definiowania objętości tarczowych pozwalają na poprawę odtwarzalności i zgodności konturowania w radioterapii chorych na raka żołądka. Organizacja i prowadzenie tego typu warsztatów stanowi od kilku lat stały element mojej działalności naukowo-dydaktycznej.
2. Najczęstsze błędy geograficzne w radioterapii chorych na raka dróg żółciowych dotyczą węzłów chłonnych okołoaortalnych i krezkowych górnych, które mimo wysokiego ryzyka zajęcia nie są rutynowo włączane do CTV. Kierując się stopniem zaawansowania guza pierwotnego i lokalizacją nowotworu w obrębie dróg żółciowych, węzły te należy włączać do CTV we wszystkich lokalizacjach, z wyjątkiem: raka dystalnego odcinka

zwnątrzwątrobowych dróg żółciowych w stopniu zaawansowania pT1-2 (węzły chłonne okołoaortalne) oraz: raka dystalnego odcinka zwnątrzwątrobowych dróg żółciowych w stopniu zaawansowania pT1-2, raka pęcherzyka żółciowego pT1-2 i raka proksymalnego odcinka zwnątrzwątrobowych dróg żółciowych (węzły chłonne kręzkowe górne). Węzły chłonne pnia trzewnego włączane są do CTV rutynowo niezależnie od sytuacji klinicznej, tymczasem - kierując się stopniem zaawansowania guza pierwotnego i lokalizacją nowotworu w obrębie dróg żółciowych - nie ma konieczności ich obejmowania u chorych na raka dystalnego odcinka zwnątrzwątrobowych dróg żółciowych niezależnie od stopnia zaawansowania, raka pęcherzyka żółciowego pT1-2 i raka środkowego odcinka zwnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Węzły chłonne żołądkowe lewe, krzywizny mniejszej żołądka i okołopustowe prawe powinny być włączane do CTV dla raka dróg żółciowych wwnątrzwątrobowych zlokalizowanego w lewym płacie wątroby bądź przywnękowo.

3. Chorzy na wczesnego raka odbytnicy leczeni z intencją zachowania narządu wymagają napromieniania mniejszych objętości CTV, niż stosowane w radioterapii przedoperacyjnej guzów zaawansowanych miejscowo. Zaproponowano zasady wyznaczania CTV u tych chorych (granica dolna - zależnie od położenia guza w stosunku do dolnego zasięgu mezorektum: 1,5 cm dystalnie od dolnego brzegu guza - margines na rozprzestrzenianie się mikroskopowych nacieków raka wzdłuż mezorektum lub 1,0 cm dystalnie od dolnego brzegu guza - margines na rozprzestrzenianie się mikroskopowych nacieków raka w ścianie jelita; granica górna - poziom S2/S3; granica boczna - z objęciem węzłów bocznych dla guzów, których dolny biegun zlokalizowany jest poniżej bądź na poziomie załamka otrzewnej, w guzach położonych powyżej załamka otrzewnej - powięź mezorektum, bez objęcia węzłów bocznych) i udowodniono że ich zastosowanie w planowaniu leczenia pozwala na znaczną redukcję dawek w narządach zdrowych.

## **Piśmiennictwo**

1. Jaffray DA, Yan D, Wong JW. Managing geometric uncertainty in conformal intensity modulated radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:4-19.
2. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. ICRU Report 29. International Commission on Radiation Units and Measurements: Bethesda, Maryland; 1978.
3. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beamtherapy. ICRU Report 50. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1993.
4. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1999.
5. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. *J ICRU* 2010;10:1–106.
6. Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. *DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. Radiother Oncol* 2014;110:172-81.
7. Grégoire V, Evans M, Le QT, et al. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3-24.
8. Nestle U, De Ruyscher D, Ricardi U, et al. ESTRO ACROP guidelines for target volume definition in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2018;127:1-5.
9. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015;114:3-10.
10. Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, et al. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2016;120:195-201.
11. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824–30.
12. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1129–42.
13. Ng M, Leong T, Chander S, et al. Australian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity- modulated radiotherapy in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;5:1455–62.
14. Goodman KA, Regine WF, Dawson LA, et al. Radiation Therapy Oncology Group consensus panel guidelines for the delineation of the clinical target volume in the postoperative treatment of pancreatic head cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:901-8.
15. Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, et al. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:911-20.

16. Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med* 2001;345:725-30.
17. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017. Springer International Publishing.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer, v. 1.2019; www.nccn.org.
19. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
20. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1697-1708.
21. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB et al. SWOG S0809: A phase II Intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2617–22.
22. Horgan AM, Amir E, Walter Tet al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:1934–40.
23. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37:1-13.
24. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v28-v37.
25. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283–93.
26. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:187–95.
27. Jansen EPM, Nijkamp J, Gubanski M, Lind PA, Verheij M. Interobserver variation of clinical target volume delineation in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:1166–70.
28. Chung HT, Shakespeare TP, Wynne CJ, Lu JJ, Mukherjee RK, Back MF. Evaluation of a radiotherapy protocol based on INT0116 for completely resected gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1446–53.
29. Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa Set al. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:181–96.
30. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. A proposal for reporting. *JAMA* 2000;283:2008–12.
31. Marijnen CA. Organ preservation in rectal cancer: have all questions been answered? *Lancet Oncol* 2015;16:e13–22.
32. Pares O, Santiago I, Greco C, Heald R. Total mesorectal irradiation: the “Next Step” in the multidisciplinary management of rectal adenocarcinoma? *Dis Colon Rectum* 2016;59:1222–6.

**5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej**

**5.1. Analiza bibliometryczna sporządzona przez Bibliotekę Naukową Wojskowego Instytutu Medycznego w dniu 16.02.2022r. (załącznik nr 7)**

Punktowa ocena dorobku naukowego zgodnie z analizą bibliometryczną:

**Łączna punktacja (bez cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe):**

**IF = 100.510;**

**MNiSW = 2196;**

**w tym po uzyskaniu stopnia doktora:**

**IF = 93.921;**

**MNiSW = 2110.**

**Łączna punktacja jako pierwszy autor (bez cyklu prac):**

**IF = 46.450;**

**MNiSW = 1233.**

**Liczba cytowań z bazy Web of Science z 16.02.2022r.: 164, bez autocytowań: 159**

**Indeks Hirsha z bazy Web of Science : 6**

**Liczba cytowań z bazy Scopus z 16.02.2022r.: 184**

**Indeks Hirsha z bazy Scopus : 7**

**DOROBEK OGÓŁEM** (przed i po uzyskaniu stopnia doktora, bez uwzględnienia cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe)

<b>Rodzaj publikacji</b>	<b>Liczba prac</b>	<b>Wskaźnik IF</b>	<b>Punktacja MNiSW / MEiN</b>
Publikacje	26	81.947	1 721
Rozdziały w monografiach	6	-	30
Redakcja monografii	1	-	5
Prace popularno – naukowe i inne	4	-	-
Wystąpienia zjazdowe krajowe	4	-	-
Wystąpienia zjazdowe międzynarodowe	12	-	-
Listy do redakcji czasopism	3	18.563	440
<b>Razem</b>	<b>56</b>	<b>100.510</b>	<b>2 196</b>



## **5.2. Publikacje naukowe nie wchodzące w skład prezentowanego osiągnięcia naukowego, omówienie głównych kierunków badawczych nie wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego**

Poza cyklem czterech prac składających się na prezentowane osiągnięcie naukowe, w kręgu moich zainteresowań naukowych znalazły się następujące zagadnienia:

1. Wyznaczanie objętości tarczowych i narządów krytycznych w radioterapii chorych na raka płuca  
(4 prace oryginalne, łączny **IF 16.848, MNiSW 245 punktów**);
2. Radioterapia przedoperacyjna chorych na raka odbytnicy, w tym leczenie z intencją zachowania narządu  
(4 prace oryginalne i 2 listy do redakcji czasopism, łączny **IF 45.049, MNiSW 920 punktów**);
3. Radioterapia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca  
(3 prace oryginalne, 3 prace przeglądowe i 1 list do redakcji czasopisma, łączny **IF 26.111, MNiSW 535 punktów**);
4. Radioterapia w leczeniu przerzutów do mózgu i pierwotnych nowotworów mózgu  
(1 praca oryginalna i 3 prace przeglądowe, łączny **IF 10.836, MNiSW 195 punktów**);
5. Przyspieszona radioterapia hypofrakcjonowana w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej  
(2 prace oryginalne, łączny **IF 0.880, MNiSW 22 punkty**);
6. Pozostałe prace  
(5 prac przeglądowych, w tym 2 prace o charakterze wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach układu pokarmowego, łączny **IF 0.786, MNiSW 238 punktów**).

Publikacje dotyczące powyższych zagadnień powstały we współpracy z następującymi instytucjami naukowymi, uczelniami i ośrodkami krajowymi i zagranicznymi:

### **Instytucje krajowe**

- Wojskowy Instytut Medyczny
  - Zakład Radioterapii
  - Klinika Kardiologii
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Warszawie
  - Zakład Radioterapii I
  - Zakład Fizyki Medycznej
  - Zakład Bioinformatyki i Biostatystyki
  - Zakład Brachyterapii
- Polish Colorectal Study Group
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie
  - Zakład Radioterapii
  - Zakład Diagnostyki Obrazowej
- Mazowieckie Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruzlicy w Otwocku
- Częstochowskie Centrum Onkologii, Zakład Radioterapii
- Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej, Zakład Radioterapii
- Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu, Zakład Radioterapii
- Podkarpackie Centrum Onkologii w Brzozowie, Zakład Radioterapii
- Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie, Zakład Radioterapii
- Tarnowski Ośrodek Onkologiczny, Zakład Radioterapii
- Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach, Zakład Radioterapii
- Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Radioterapii

### **Instytucje zagraniczne**

- IAEA International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria
  - Applied Radiation Biology and Radiotherapy Section
- Department of Oncology and Hematology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

## **Omówienie głównych kierunków badawczych nie wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego**

### **1. Wyznaczanie objętości tarczowych i narządów krytycznych w radioterapii chorych na raka płuca**

Prezentowany w ramach osiągnięcia naukowego cykl prac dotyczący wyznaczania klinicznych objętości tarczowych w radioterapii nowotworów przewodu pokarmowego jest częścią większego cyklu prac mojego autorstwa bądź współautorstwa, opublikowanych w czasopismach indeksowanych przez Instytut Filadelfijski w latach 2013 - 2022, o **łącznym IF 30.282, MNiSW 480 punktów**.

Trzy prace nie wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego, z moim pierwszym lub ostatnim autorstwem (o **łącznym IF 10.568, MNiSW 105 punktów**), dotyczą tematyki wyznaczania objętości tarczowych w radioterapii chorych na raka płuca:

[1] Olszyna-Serementa M\*, **Socha J\***, Wierchowski M, Kępka L. Patterns of failure after postoperative radiotherapy for incompletely resected (R1) non-small cell lung cancer: Implications for radiation target volume design. *Lung Cancer* 2013; 80 (2): 179-184.

(\*wkład współautorów jednakowy)

**IF 3.737, MNiSW 35.0**

Celem pracy było ustalenie lokalizacji nawrotów miejscowo-regionalnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po resekcjach nieradykalnych mikroskopowo (R1) i uzupełniającej radioterapii oraz wyników leczenia tych chorych (przeżycie całkowite - OS, *overall survival*), w zależności od obecności naciekania pozatorebkowego (ECE, *extracapsular extension*) w zajętych węzłach chłonnych oraz od sposobu wyznaczania objętości napromienianych (zastosowania bądź pominięcia elektrywnych obszarów węzłowych - ENI, *elective nodal irradiation*). Grupę badaną stanowiło 80 chorych po resekcjach R1, 37 ECE (+) i 43 ECE (-). Chorzy nie mieli wykonywanego badania PET-CT, ani - w większości - diagnostyki węzłów chłonnych metodą EBUS czy mediastinoskopii przed operacją. Udowodniono, że pomijanie ENI u chorych pN0-1 bez ECE, czyli z pozawęzłową lokalizacją R1, skutkuje nieakceptowalnie wysokim odsetkiem nawrotów lokoregionalnych (3-letni odsetek 7,7% z ENI vs 20,8% bez ENI), w tym izolowanych nawrotów węzłowych (3-letni

odsetek 9,1% z ENI vs 16,3% bez ENI). Aktualizowane 3-letnie OS w całej grupie chorych wyniosło 36,3% (mediana OS: 30 miesięcy); w grupie chorych ECE(+): 31,4% , mediana 24 miesiące vs 40,4% w grupie ECE (-), mediana 31 miesięcy.

Wnioski: Radioterapia jest skuteczną metodą leczenia uzupełniającego NDRP po resekcjach R1. Elektywny obszar węzłowy powinien być włączany do objętości napromienianej u chorych pN0-1 bez ECE, czyli z pozawęzłową lokalizacją R1, szczególnie jeśli przed operacją nie wykonano oceny węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami.

[2] Kępka L, **Socha J.** PET-CT use and the occurrence of elective nodal failure in involved field radiotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review. *Radiother Oncol* 2015; 115 (2): 151-156.

**IF 4.817, MNiSW 40.0**

Celem pracy było ustalenie czy zastosowanie PET-CT zmniejsza ryzyko nawrotu węzłowego w obszarach elektywnych (ENF, *elective nodal failure*) po radioterapii z pominięciem elektywnego napromieniania obszarów węzłowych (ENI, *elective nodal irradiation*) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa ustalono ryzyko ENF u chorych napromienianych z pominięciem ENI po wykonaniu PET-CT (2158 chorych) lub bez PET-CT (1487 chorych). Stwierdzono 136 (6,3%) przypadków ENF u chorych napromienianych po PET-CT i 98 (6,6%) przypadków ENF u chorych bez PET-CT,  $p = 0,74$ . Tym samym, udowodniono że zastosowanie PET-CT nie zmniejsza ryzyka ENF u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca napromienianych z pominięciem ENI.

[3] Kępka L, **Socha J.** Addressing the challenge of proper delineation of lymph node stations in modern radiotherapy of lung cancer. *J Radiat Res* 2018; 59 (4): 521-523.

**IF 2.014, MNiSW 30.0**

Celem pracy była analiza różnic pomiędzy opublikowanymi atlasami dotyczącymi wyznaczania granic stacji węzłowych w radioterapii chorych na raka płuca i ocena ich wpływu na węzłowe objętości tarczowe stosowane w praktyce klinicznej. Podstawowe różnice wynikają z rozbieżności pomiędzy dwiema stosowanymi powszechnie klasyfikacjami grup węzłowych (Mountain-Dressler vs IASLC, *International Association for the Study of Lung Cancer*). Dwa atlasy stacji węzłowych opracowane według klasyfikacji IASLC również różnią się między sobą, a

niektóre z tych różnic (głównie w zakresie stacji 5 i 10L), przekładają się w istotny sposób na definiowanie elektrywnych objętości napromienianych, mogą także wpływać na decyzje terapeutyczne, gdyż skutkują odmienną klasyfikacją stopnia zaawansowania klinicznego raka płuca. Kwestie te omówione są szczegółowo w niniejszej pracy, z punktu widzenia praktyki klinicznej we współczesnej radioterapii raka płuca.

Czwarta praca, z moim pierwszym autorstwem, dotyczy wyznaczania struktur serca i naczyń wieńcowych, jako narządów krytycznych w radioterapii chorych na raka płuca:

[4] **Socha J**, Rygielska A, Uziębło-Życzkowska B, Chałubińska-Fendler J, Jurek A, Maciorowska M, Mielniczuk M, Pawłowski P, Tyc-Szczepaniak D, Krzesiński P, Kępka L. Contouring cardiac substructures on average intensity projection 4D-CT for lung cancer radiotherapy: A proposal of a heart valve contouring atlas. *Radiother. Oncol.* 2022; 167: 261-268.

**IF 6.280, MNiSW 140.0**

Szczegóły dotyczące tej pracy przedstawiam niżej - pkt. 5.4.2.2.

## **2. Radioterapia przedoperacyjna chorych na raka odbytnicy, w tym leczenie z intencją zachowania narządu**

[1] **Socha J**, Kępka L, Michalski W, Paciorek K, Bujko K. The risk of distant metastases in rectal cancer managed by a watch-and-wait strategy. A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2020; 144: 1-6.

**IF 5.252, MNiSW 140.0**

Celem pracy było zbadanie czy zastosowanie obserwacji bez chirurgii (watch-and-wait) u chorych na raka odbytnicy i związane z nią ryzyko odrostu miejscowego (LR, *local regrowth*) nie zwiększa ryzyka przerzutów odległych. Przeprowadzono przegląd systematyczny i meta-analizę, aby oszacować zakres dodatkowego ryzyka przerzutów odległych u chorych z LR w stosunku do chorych z utrzymującą się całkowitą regresją kliniczną. Następnie, znając zakres dodatkowego ryzyka w grupie z LR, oszacowano potencjalne dodatkowe ryzyko przerzutów odległych w całej grupie chorych poddawanych procedurze watch-and-wait. Ustalono że dodatkowe ryzyko

przerzutów odległych wynikające z pominięcia leczenia operacyjnego u tych chorych wynosi od 0 do 6.5%.

[2] Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, Cencelewicz A, Spalek M, Polkowski W, Jankiewicz M, Styliński R, Bębenek M, Kapturkiewicz B, Maciejczyk A, Sadowski J, Zygulska J, Zegarski W, Jankowski M, Las-Jankowska M, Toczko Z, Żelazowska-Omiotek U, Kępka L, **Socha J**, Wasilewska-Tesluk E, Markiewicz W, Kładny J, Majewski A, Kapuściński W, Suwiński R, Bujko K; Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation vs. 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019; 30 (8): 1298–1303.

**IF 14.196, MNiSW 200.0**

Szczegóły dotyczące tej pracy przedstawiam niżej - pkt. 5.4.2.6.

[3] **Socha J**, Kairevice L, Kępka L, Michalski W, Spalek M, Paciorek K, Bujko K. Should short-course neoadjuvant radiotherapy be applied for low-lying rectal cancer? a systematic review and meta-analysis of the randomized trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020; 108 (5): 1257-1264.

**IF 7.038, MNiSW 140.0**

Szczegóły dotyczące tej pracy przedstawiam niżej - pkt. 5.4.1.2.

[4] Jankowski M, Pietrzak L, Rupiński M, Michalski W, Hołdakowska A, Paciorek K, Rutkowski A, Olesiński T, Cencelewicz A, Szczepkowski M, Zegarski W, Reszke J, Richter P, Wawok P, Małecki K, Bębenek M, Szelachowska J, Mazurek M, Gisterek I, Polkowski W, Jankiewicz M, Styliński R, **Socha J**, Bujko K. Watch-and-wait strategy in rectal cancer: Is there a tumour size limit? Results from two pooled prospective studies. *Radiother. Oncol.* 2021 : Vol. 160, s. 229-235.

**IF 6.280, MNiSW 140.0**

Szczegóły dotyczące tej pracy przedstawiam niżej - pkt. 5.4.2.5.

[5] **Socha J**, Bujko K. Should a minimum 8-week interval between preoperative radiotherapy and surgery become the standard of care? No, it shouldn't. *Br J Surg* 2020; 107(7): e211-e212.

**IF 6.939, MNiSW 200.0**

W niniejszym liście do redakcji podjęto problem wydłużania odstępu od zakończenia radioterapii do leczenia operacyjnego u chorych na raka odbytnicy. Skomentowano wyniki meta-analizy, które posłużyły jej autorom do sformułowania

zalecenia wydłużenia tego odstępu do co najmniej 8 tygodni w rutynowym postępowaniu [Ryan i wsp., Br J Surg. 2019;106:1298-1310]. Wskazano na ryzyko błędu systematycznego, wynikającego z uwzględnienia w tej meta-analizie badań retrospektywnych i przeprowadzono własną meta-analizę badań z losowym doбором chorych, porównujących wyniki leczenia z długim *versus* z krótkim odstępem do operacji. Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w przeżyciach bez nawrotu (OR 0,96; 95% CI: 0,74 – 1,24; p = 0,74), podważając powyższe zalecenie.

[6] **Socha J**, Bujko K. Does Total Neoadjuvant Treatment Improve Overall Survival in Rectal Cancer? No, It Does Not. Ann Surg Oncol. 2021; 28(Suppl 3): 797-800. **IF 5.344, MNiSW 100.0**

W niniejszym liście do redakcji skomentowano wyniki meta-analzy, porównującej skuteczność przedoperacyjnej długotrwałej chemioterapii skojarzonej z przedoperacyjną radioterapią albo chemioradioterapią (tzw. całkowite leczenie neoadjuwantowe; TNT – *total neoadjuvant treatment*), w porównaniu z samą przedoperacyjną chemioradioterapią [Kong i wsp., Ann Surg Oncol. 2021;28:7476–7486]. Wskazano na nieprawidłowości metodologiczne i wynikające z nich ryzyko błędu systematycznego. Przeprowadzono własną meta-analizę, wykorzystując inną metodologię i nie potwierdzono poprawy przeżycia całkowitego po zastosowaniu TNT (HR 0,89; 95% CI: 0,75–1,06;; p = 0.18).

### **3. Radioterapia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca**

[1] Gliński K, **Socha J**, Wasilewska-Tesluk E, Komosinska K, Kepka L. Accelerated Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Full Dose Chemotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I/II Study. Radiother Oncol 2020;148:174-180.

**IF 6.280, MNiSW 140.0**

Szczegóły dotyczące tej pracy przedstawiam niżej - pkt. 5.4.2.3.

[2] Kepka L, **Socha J**. Response to "Hypofractionated Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Is Split-Dose Chemotherapy Safer Than Full Dose Chemotherapy?" Radiother Oncol 2021; 154: e14.

**IF 6.280, MNiSW 140.0**

Niniejszy list do redakcji jest odpowiedzią na list Iqbal i wsp. [Radiother Oncol 2021; 154: e13], dotyczący potencjalnych przyczyn toksyczności związanej ze stosowaniem przyspieszonej hipofrakcjonowanej radioterapii jednocześnie z chemioterapią według schematu j.w.

[3] **Socha J**, Wasilewska-Teśluk E, Stando R, Kuncman L, Kepka L. Duration of acute esophageal toxicity in concomitant radio-chemotherapy for non-small cell lung cancer with different fractionation schedules. Br J Radiol 2021; 94 (1128): 20210776, 1-10.

**IF 3.039, MNiSW 70.0**

Szczegóły dotyczące tej pracy przedstawiam niżej - pkt. 5.4.2.4.

[4] **Socha J**, Kołodziejczyk M, Kępka L. Wyniki radioterapii planowanej na podstawie badania PET-CT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Pneumonol Alergol Pol. 2013; 81 (1): 30-39.

**IF: nie indeksowane, MNiSW 5.0**

Celem pracy była ocena wpływu zastosowania badania PET-CT na wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania klinicznego, poddanych radykalnej radioterapii. Porównano wyniki w grupie chorych napromienianych w oparciu o PET-CT z wynikami grupy historycznej chorych leczonych wcześniej w tej samej instytucji według tego samego schematu napromieniania, jednak bez wykorzystania badania PET-CT. Mediany przeżycia 50 chorych w grupie z PET-CT i 173 chorych w porównywanej grupie historycznej wyniosły 17 miesięcy. Odsetki 3-letniego przeżycia wyniosły w grupie współczesnej i historycznej odpowiednio 33% i 19%,  $p = 0,1$ . W grupie 50 chorych z PET-CT leczonych z ominięciem napromieniania elektywnego śródpiersia, wystąpiły 3 (6%) przypadki izolowanej wznowy regionalnej (bez współistniejącego nawrotu miejscowego). Brak wydłużenia mediany przeżycia w związku z zastosowaniem PET-CT wskazuje na ograniczoną korzyść z tego badania w poprawie wyników radioterapii w grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania klinicznego. Jednakże wykazana liczbowo poprawa przeżycia 3-letniego chorych napromienianych na podstawie PET-CT świadczy o możliwości wyselekcjonowania grupy chorych mogących osiągnąć długoletnie przeżycie. Odsetek izolowanych nawrotów regionalnych u chorych z PET-CT leczonych z ominięciem napromieniania



elektywnego śródpiersia wydaje się znaczący, jego praktycznego znaczenia nie należy lekceważyć, ponieważ opcje terapeutyczne w przypadku wystąpienia nawrotu u chorych na NSCLC są zwykle bardzo ograniczone.

[5] Kępka L, **Socha J**. PET-CT limitations in early stage non-small cell lung cancer: to whom more aggressive approach in radiotherapy and surgery should be directed? J Thorac Dis 2015; 7 (11): 1887-1890.

**IF 1.649, MNiSW 20.0**

Celem tej pracy (redakcyjny artykuł wstępny) było omówienie badania dotyczącego częstości "ukrytych", tj. rozpoznawanych dopiero w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym, przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania cT1-T2aN0, diagnozowanych przedoperacyjnie z zastosowaniem PET-CT. Centralna lokalizacja i wielkość guza pierwotnego okazały się najistotniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia ukrytych przerzutów węzłowych. Podstawowym przesłaniem komentarza redakcyjnego było podkreślenie, że w obliczu ograniczeń współczesnej diagnostyki obrazowej jak również wobec niskiej negatywnej wartości predykcyjnej inwazyjnych metod diagnostycznych, wybór opcji terapeutycznych - zakresu zabiegu operacyjnego czy decyzji co do radioterapii stereotaktycznej vs konformalnej radioterapii z uwzględnieniem pewnego zakresu napromieniania elektywnego, powinien opierać się również na charakterystyce guza pierwotnego, nie tylko na wynikach obrazowych i inwazyjnych badań diagnostycznych.

[6] Kępka L, **Socha J**, Rucińska M, Wasilewska-Teśluk E, Komosińska K. Sequencing postoperative radiotherapy and adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: unanswered questions on the not evidence-based approach. J Thorac Dis 2016; 8 (7): 1381-1385.

**IF 2.365, MNiSW 20.0**

Celem tej pracy (redakcyjny artykuł wstępny) było omówienie badania dotyczącego sekwencji pooperacyjnej radioterapii (PORT) w stosunku do chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA-pN2. PORT stosowana była jako pierwsza metoda leczenia, następową chemioterapię otrzymało 41% chorych. Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych były znamienne statystycznie wyższe u chorych, którzy otrzymali również chemioterapię, niż w przypadku samodzielnej PORT. W komentarzu

redakcyjnym omówiono argumenty za i przeciw stosowaniu PORT w pierwszej kolejności (przed chemioterapią), z uwzględnieniem radiobiologicznych przesłanek sugerujących potencjalny zysk z wcześniejszego włączenia PORT, podkreślając jednak że najważniejszą kwestią jest uniknięcie zbędnej zwłoki z włączeniem adjuwantowej chemioterapii, będącej leczeniem o udowodnionej korzyści klinicznej, związanej z poprawą przeżycia u tych chorych.

[7] Kępa L., **Socha J.** Dose and fractionation schedules in radiotherapy for non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2021; 10 (4): 1969-1982.

**IF 6.498, MNiSW 140.0**

Celem tej pracy przeglądowej było omówienie aktualnego stanu wiedzy na temat sposobu frakcjonowania oraz dawek radioterapii stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w różnych sytuacjach klinicznych.

#### **4. Radioterapia w leczeniu przerzutów do mózgu i pierwotnych nowotworów mózgu**

[1] **Socha J**, Kępa L, Ghosh S, Roa W, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Guedes de Castro D, Hentati D, Fidarova E. Outcome of treatment of recurrent glioblastoma multiforme in elderly and/or frail patients. J Neurooncol. 2016; 126 (3): 493-498.

**IF 2.980, MNiSW 30.0**

Szczegóły dotyczące tej pracy przedstawiam niżej - pkt. 5.4.1.1.

[2] Kępa L, **Socha J**, Sas-Korczynska B. Radiotherapy for brain metastases from small-cell lung cancer in distinct clinical indications and scenarios. J Thorac Dis. 2021; 13 (5): 3269-3278.

**IF 2.895, MNiSW 70.0**

Celem tej pracy przeglądowej było omówienie możliwości współczesnych technik radioterapii u chorych na drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu oraz sposobów kojarzenia radioterapii z leczeniem systemowym u tych chorych. Analizę przeprowadzono dla różnych możliwych sytuacji klinicznych: przerzuty do mózgu synchroniczne w stosunku do ogniska pierwotnego, metachroniczne przerzuty do mózgu po przeprowadzonym pierwotnie profilaktycznym napromienianiu mózgowia (PCI, *prophylactic cranial irradiation*)

lub bez wcześniejszego PCI, a także bezobjawowe przerzuty do mózgu rozpoznane w ramach diagnostyki przed PCI.

[3] **Socha J**, Rychter A, Kepka L. Management of brain metastases in elderly patients with lung cancer. *J Thorac Dis* 2021;13(5):3295-3307.

**IF 2.895, MNiSW 70.0**

Celem tej pracy przeglądowej było omówienie problemów klinicznych związanych z leczeniem starszych chorych z przerzutami raka płuca do mózgu. Przedstawiono współczesne możliwości terapeutyczne i przeanalizowano wpływ klinicznych czynników związanych z podeszłym wiekiem na wyniki leczenia i rokowanie tych chorych.

[4] **Socha J**, Kępka L. Prophylactic cranial irradiation for small-cell lung cancer: how, when and for whom? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12 (4): 505-517.

**IF 2.066, MNiSW 25.0**

Celem tej pracy przeglądowej było przedstawienie aktualnych dowodów naukowych dotyczących roli profilaktycznego napromieniania mózgowia (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zarówno w postaci ograniczonej jak i rozległej. Omówiono zalecane schematy PCI w zależności od stopnia zaawansowania, techniki radioterapii oraz aspekty radiobiologiczne PCI. Przybliżono kwestię wczesnej i późnej neurotoksyczności PCI i jego wpływu na jakość życia chorych. Przedstawiono także potencjalne zastosowanie i możliwości nowych technologii w radioterapii w celu ograniczania negatywnych skutków neurologicznych PCI. Omówiono problem stosowania PCI w szczególnych sytuacjach klinicznych, jak np. u chorych starszych czy w gorszym stanie sprawności, a także kwestię leczenia nawrotów po PCI.

## **5. Przyspieszona radioterapia hypofrakcjonowana w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej**

[1] **Socha J**, Guzowska A, Tyc-Szczepaniak D, Szczesna A, Kępka L. Hypofractionated conformal radiotherapy in combination with chemotherapy in limited disease small cell lung cancer patients. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014; 82 (2): 105-115.

**IF: nie indeksowane, MNiSW 7.0**

Celem pracy była ocena wyników i toksyczności hypofrakcjonowanej konformalnej radioterapii (RT) u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej, z uwzględnieniem wartości „wczesnej” RT, tzn. rozpoczętej przed podaniem trzeciego kursu chemioterapii (CHT). Przeprowadzono retrospektywną ocenę wyników leczenia 100 kolejnych chorych na DRP-LD, leczonych według schematu hypofrakcjonowanej RT skojarzonej z CHT i porównano je z wynikami grupy historycznej 117 chorych napromienianych w tym samym ośrodku według schematu konwencjonalnej lub hiperfrakcjonowanej RT. Aktualizowany odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) wyniósł 39,4%, mediana 24 miesiące w grupie badanej vs 26,0% i 18 miesięcy w grupie historycznej,  $p = 0,02$ . W grupie chorych leczonych według schematu hypofrakcjonowanej RT, trzyletnie OS dla chorych którzy otrzymali  $\leq 3$  kursy CHT (22 chorych), wyniosło 30,0%, mediana 14 miesięcy vs 42,2% i 28 miesięcy dla 78 chorych, którzy otrzymali  $> 3$  kursy CHT,  $p = 0,03$ . Analiza wielowariantowa wykazała trend w kierunku zmniejszenia ryzyka LRF przy zastosowaniu „wczesnej” RT: RR = 0,43 (95% CI: 0,17 – 1,04),  $p = 0,06$ . Popromienne zapalenie przełyku w stopniu 3 stwierdzono u 5% chorych, odnotowano trzy zgony związane z leczeniem. Skrócenie leczenia przez zastosowanie hipofrakcji pozwoliło zatem na uzyskanie dobrych wyników leczenia przy niewielkiej toksyczności. Decydujący wpływ na przeżycie chorych miała realizacja całej zaplanowanej CHT.

[2] Socha J, Guzowska A, Tyc-Szczepaniak D, Wierzchowski M, Sprawka A, Szczesna A, Kępa L. Accelerated hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer: comparison with the results of conventionally fractionated radiotherapy. JBUON 2015; 20 (1): 146-157.

**IF 0.880, MNiSW 15.0**

Celem pracy było porównanie wyników przyspieszonej hypofrakcjonowanej radioterapii (100 chorych) w stosunku do konwencjonalnej radioterapii (82 chorych) u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej. Porównano retrospektywnie przeżycia całkowite (OS, *overall survival*), ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego (LRFR, *locoregional failure risk*) i toksyczność. Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w toksyczności pomiędzy tymi schematami. Trzyletnie odsetki OS wyniosły dla przyspieszonej hypofrakcjonowanej

radioterapii i konwencjonalnej radioterapii odpowiednio: 39,4%, mediana 24 miesiące i 19,1%, mediana 18 miesięcy,  $p = 0,004$ . Trzyletnie odsetki LRFR wyniosły odpowiednio: 34,0% i 47,3%,  $p = 0,12$ . Dodatkowa korzyść w OS i LRFR wiązała się za zastosowaniem "wczesnej" przyspieszonej hypofrakcjonowanej radioterapii. Przyspieszona hypofrakcjonowana radioterapia pozwala na poprawę wyników leczenia w stosunku do konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii, wczesne jej zastosowanie prowadzi do dalszej poprawy przeżycia i zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowo-regionalnego, bez ryzyka nadmiernej toksyczności.

## 6. Pozostałe prace

[1] Zółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, **Socha J**. Recurrent cervical cancer - therapeutic options. *Ginekol Pol.* 2012; 83 (7): 527-531.

**IF 0.786, MNiSW 15.0**

Celem tej pracy przeglądowej była analiza możliwości terapeutycznych u chorych z nawrotem miejscowo-regionalnym raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania (wyjściowo) IB2-IVA, po uprzednim leczeniu radykalnym radiochemioterapią i brachyterapią. U chorych tych, jeśli wznowa zlokalizowana jest w miednicy, istnieją możliwości leczenia radykalnego (z intencją wyleczenia), wiąże się to jednak ze znacznym ryzykiem pogorszenia jakości życia w związku z zastosowaniem powtórnej radioterapii/brachyterapii i/lub rozległego okaleczającego zabiegu operacyjnego.

[2] Kępka L, **Socha J**. New trends and developments in radiotherapy of digestive system cancer. *Medical problems* 2015; 51 (4): 41-46.

**IF: nie indeksowane, MNiSW 3.0**

Celem tej pracy przeglądowej była analiza możliwości i wskazań do radioterapii w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego. Omówiono zastosowanie radioterapii w leczeniu adjuwantowym i neoadjuwantowym nowotworów, dla których podstawową metodą leczenia jest zabieg operacyjny oraz możliwości radioterapii w leczeniu definitywnym, samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią. Przedstawiono zastosowanie nowych technik radioterapii w leczeniu raka wątrobowo-komórkowego czy przerzutów do wątroby oraz współczesne podejście do problemu choroby oligometastatycznej.

[3] **Socha J.** Adjuvant radiation therapy after immediate implant-based breast reconstruction NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 12–17.

**IF: nie indeksowane, MNiSW 100.0**

Celem tej pracy przeglądowej było omówienie problemów związanych z uzupełniającą radioterapią chorych na raka piersi poddanych podskórnej mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją, w zależności od sposobu rekonstrukcji.

[4] **Socha J**, Bujko K. Carcinoma of the anal canal and anal margin. Oncol Clin Pract. 2020; 16(6): 331-337.

**IF: nie indeksowane, MNiSW 100.0**

oraz

[5] Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, Reguła J, Mróz A, Hołdakowska A, **Socha J**, Krzakowski M. Rectal cancer (C20). Oncol Clin Pract. 2020; 16(6): 338-357.

**IF: nie indeksowane, MNiSW 20.0**

Dwie powyższe prace zawierają aktualne wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach kanału odbytu i odbytnicy. Opracowywanie wytycznych realizowane jest przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) przy współpracy innych towarzystw naukowych.

### **5.3. Prezentacje ustne i plakatowe podczas międzynarodowych i krajowych zjazdów naukowych**

Jestem autorem 12 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach zagranicznych oraz 4 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach krajowych, w formie ustnej lub jako prezentacje plakatowe. Szczegółowa lista doniesień zjazdowych przedstawiona jest w Załączniku nr 4: „Wykaz osiągnięć naukowych” oraz w Załączniku nr 7 (Analiza bibliometryczna).

Ponadto regularnie biorę czynny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach i zjazdach naukowych, prowadząc sesje naukowe, wygłaszając wykłady i referaty, których lista z lat 2013 - 2021 przedstawiona jest w Załączniku nr 7 (Analiza bibliometryczna) oraz w Załączniku nr 8: „Wykaz niepublikowanego dorobku naukowego”.

## 5.4. Udział w krajowych i międzynarodowych projektach badawczych

### 5.4.1. Projekty międzynarodowe

**5.4.1.1.** Jako członek grupy badawczej brałam udział w wielośrodkowym międzynarodowym projekcie badawczym pod kierunkiem IAEA (*International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria*): **"Treatment of recurrent glioblastoma multiforme in elderly and/or frail patients"**.

Ośrodki współpracujące:

- IAEA International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria
  - Applied Radiation Biology and Radiotherapy Section;
- Alberta Health Services-Cancer/University of Alberta, Department of Radiotherapy, Edmonton, Canada;
- Department of Radiotherapy & Oncology /Post Graduate Institute of Medical Education & Research (PGIMER), Chandigarh, India;
- N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Radiotherapy, Minsk, Belarus;
- Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Radiotherapy, Porto Alegre, Brazil;
- A C Camargo Hospital, Radiotherapy, Sao Paulo, Brazil;
- High Technology Medical Center University Clinic, Radiotherapy, Tbilisi, Georgia;
- Institut National de Cancer Salah Azaiz, Radiotherapy, Tunis, Tunisia;
- Warmińsko-Mazurskie Centrum Onkologii w Olsztynie.

Celem projektu była ocena możliwości terapeutycznych i wyników różnych metod leczenia u chorych starszych i w gorszym stanie sprawności, z nawrotem glejaka wielopostaciowego (GBM, *glioblastoma multiforme*). Grupę badaną stanowiło 84 chorych z nawrotem GBM, spośród 98 chorych z 12 krajów leczonych w ramach badania III fazy IAEA ([ClinicalTrials.gov Identifier: NCT1450449](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01450449)).

Wynikiem współpracy jest publikacja mojego pierwszego autorstwa:

**Socha J**, Kepka L, Ghosh S, Roa W, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Guedes de Castro D, Hentati D, Fidarova E. Outcome of treatment of recurrent glioblastoma multiforme in elderly and/or frail patients. *J Neurooncol.* 2016;126(3):493-8.

**Praca oryginalna, IF 2.980 ; MNiSW - 30.0 punktów.**

oraz

prezentacja plakatu na Konferencji ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) - ESTRO 34 Meeting & 3<sup>rd</sup> ESTRO Forum, 24-28 April 2015, Barcelona, Spain:

**Socha J**, Kepka L, Ghosh S, Roa W, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Guedes de Castro D, Hentati D, Fidarova E. Outcome of treatment of recurrent glioblastoma multiforme in elderly and/or frail patients. *Radiother Oncol* 2015; 115, Suppl.1, S407-408, PO-0811.

Stwierdzono poprawę przeżycia całkowitego (OS - *overall survival*) i przeżycia po progresji (PPS - *post-progression survival*) u chorych poddanych aktywnemu leczeniu w porównaniu do paliatywnego leczenia objawowego - mediana OS: 55 vs 30 tygodni,  $p < 0.0001$ ; mediana PPS: 23 vs 9 tygodni,  $p < 0.0001$ . U wyselekcjonowanych chorych w dobrym stanie sprawności powtórny zabieg operacyjny pozwala uzyskać najlepsze wyniki leczenia. U chorych w gorszym stanie sprawności aktywne leczenie również daje lepsze wyniki niż leczenie objawowe, nie ma jednak przewagi leczenia miejscowego (powtórny zabieg operacyjny bądź powtórna radioterapia) nad leczeniem systemowym.

**5.4.1.2.** W ramach współpracy wielośrodkowej z:

1. Department of Oncology and Hematology, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania;

2. Narodowym Instytutem Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Warszawie,

realizowałam jako współbadacz projekt: **"Is short-course neoadjuvant radiotherapy justified in low-lying rectal cancer?"** zarejestrowany w: PROSPERO International prospective register of systematic reviews: CRD42020161563.



Wynikiem współpracy jest publikacja mojego pierwszego autorstwa:

**Socha J**, Kairevice L, Kępka L, Michalski W, Spalek M, Paciorek K, Bujko K. Should short-course neoadjuvant radiotherapy be applied for low-lying rectal cancer? a systematic review and meta-analysis of the randomized trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2020; 108 (5): 1257-1264.

**Praca oryginalna, IF 7.038, MNiSW 140.0**

Celem badania było porównanie wyników jednoczasowej konwencjonalnie frakcjonowanej chemioradioterapii w stosunku do krótkiej radioterapii ( $5 \times 5$  Gy) jako leczenia przedoperacyjnego chorych na raka dolnego odcinka odbytnicy (dolny biegun guza  $< 5$  cm od brzegu odbytu). Przeprowadzono przegląd systematyczny i meta-analizę badań z losowym doбором chorych, porównujących te dwa sposoby leczenia, wykazując że odsetek nawrotów miejscowych po zastosowaniu jednoczasowej konwencjonalnie frakcjonowanej chemioradioterapii przedoperacyjnej nie różni się znacząco w porównaniu do krótkiej przedoperacyjnej radioterapii (OR = 0,87; 95% CI: 0,53–1,44;  $p = 0,59$ ).

Wyniki tej pracy stały się podstawą do modyfikacji zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dotyczących leczenia chorych z rakiem odbytnicy, zmieniając tym samym praktykę kliniczną.

#### 5.4.2. Projekty krajowe

5.4.2.1. Jestem kierownikiem projektu badawczego:

**ONKO-SERCE: Prospektywna ocena toksyczności kardiologicznej radioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem echokardiografii z techniką śledzenia markerów akustycznych dla poszczególnych struktur serca i segmentów lewej komory;** nr 20/WIM/2021, [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04867564](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04867564).

Projekt realizowany we współpracy z Kliniką Kardiologii WIM.

Jest to **prospektywne badanie obserwacyjne**, do którego włączani są kolejni chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, poddawani w Zakładzie Radioterapii WIM radioterapii radykalnej w skojarzeniu z chemioterapią lub bez. Pacjenci są leczeni standardowo według zatwierdzonych protokołów napromieniania, ale przed rozpoczęciem napromieniania, a następnie 1 miesiąc, 6 i 12 miesięcy po zakończeniu

radioterapii mają wykonywane badanie echokardiograficzne serca z zastosowaniem techniki śledzenia markerów akustycznych. Badanie ma odpowiedzieć na pytanie o wpływ dawki podanej na poszczególne struktury serca na ryzyko ich uszkodzenia wykazane w badaniu echokardiograficznym oraz na rozwój toksyczności kardiologicznej.

Badanie jest w toku, chorzy są włączani do badania od 01.05.2021. Zaplanowany okres prowadzenia badania wynosi 2 lata (włączenie i obserwacja chorych).

**5.4.2.2.** Kierowałam projektem realizowanym przez Zakład Radioterapii i Klinikę Kardiologii WIM, którego celem było:

- 1. opracowanie atlasu konturowania zastawek serca;**
- 2. ocena zgodności konturowania zastawek i pozostałych struktur serca i naczyń wieńcowych na tomografii 4D w rekonstrukcji uśrednionej faz oddechowych (Ave-4D-TK);**
- 3. ocena wpływu zgodności konturowania na dawki radioterapii w tych strukturach.**

Powyższe kwestie nie były dotychczas szczegółowo badane (brak opracowań w literaturze), a stanowiły podstawę do realizacji prospektywnego badania klinicznego omówionego powyżej (pkt. 5.4.2.1).

Wynikiem prac nad tym projektem jest publikacja mojego pierwszego autorstwa:

**Socha J**, Rygielska A, Uziębło-Życzkowska B, Chałubińska-Fendler J, Jurek A, Maciorowska M, Mielniczuk M, Pawłowski P, Tyc-Szczepaniak D, Krzesiński P, Kępka L. Contouring cardiac substructures on average intensity projection 4D-CT for lung cancer radiotherapy: A proposal of a heart valve contouring atlas. *Radiother. Oncol.* 2022; 167: 261-268.

**Praca oryginalna, IF 6.280, MNiSW 140.0**

Niniejszy atlas zastawek serca jest pierwszym tego typu opracowaniem w literaturze, niezwykle istotnym w kontekście rosnącego zainteresowania problematyką powikłań kardiologicznych radioterapii, które korelują z dawkami w poszczególnych strukturach serca, a nie w sercu jako całości. Powikłania radioterapii ze strony zastawek serca są słabo poznane, a opublikowane dotychczas atlasy konturowania struktur serca nie uwzględniały zastawek. Dodatkowo, dostępne atlasy struktur serca

zostały opracowane głównie dla chorych na raka piersi i nie zostały dotychczas zwalidowane na Ave-4D-TK, wykorzystywanej rutynowo do wyznaczania narządów krytycznych w radioterapii raka płuca. W niniejszej pracy udowodniono, że zgodność konturowania struktur serca na Ave-4D-TK jest porównywalna do uzyskiwanej z wykorzystaniem konwencjonalnej tomografii 3D.

**5.4.2.3. Jako główny badacz realizowałam wielośrodkowe badanie retrospektywne "Ocena czynników wpływających na nasilenie i czas trwania ostrego odczynu popromiennego ze strony przełyku w jednoczasowej radiochemioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca".**

Badanie było realizowane w Zakładzie Radioterapii WIM we współpracy z:

1. Samodzielnym Publicznym Zakładem Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko - Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie;
2. Kliniką Onkologii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko - Mazurskiego w Olsztynie;
3. Zakładem Radioterapii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach;
4. Zakładem Radioterapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Badanie zakończone i opublikowane:

**Socha J**, Wasilewska-Teśluk E, Stando R, Kuncman L, Kepka L. Duration of acute esophageal toxicity in concomitant radio-chemotherapy for non-small cell lung cancer with different fractionation schedules. Br J Radiol 2021; 94 (1128): 20210776, 1-10.

**Praca oryginalna, IF 3.039, MNiSW 70.0**

W opisanym powyżej (pkt. 5.4.2.3) prospektywnym badaniu klinicznym nad jednoczasową przyspieszoną hipofrakcjonowaną radiochemioterapią (AHRT-CHT) chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca częstość występowania ostrej toksyczności przełykowej (OTP) w stopniu  $\geq 3$  była podobna do odnotowywanej w badaniach nad konwencjonalnie frakcjonowaną jednoczasową radiochemioterapią (CFRT-CHT), jednak czas jej trwania był wydłużony. Celem niniejszej pracy była analiza czynników wpływających na nasilenie i czas trwania OTP oraz porównanie czasu trwania OTP u chorych leczonych z wykorzystaniem AHRT-CHT i CFRT-CHT. Dokonano retrospektywnej analizy danych klinicznych 76 chorych leczonych z

wykorzystaniem CFRT-CHT (60-66Gy/2Gy) w latach 2015-2020 i porównano je z danymi 92 chorych leczonych z wykorzystaniem AHRT-CHT (58,8Gy/2,8Gy) w ramach badania prospektywnego. Wykazano, że nasilenie OTP zależy od liczby cykli chemioterapii podanych jednocześnie z radioterapią, średniej dawki w przełyku oraz wieku chorych, natomiast czas trwania OTP w stopniu  $\geq 3$  zależy od sposobu frakcjonowania dawki radioterapii (mediana 30 dni w AHRT-CHT vs 7 dni w CFRT-CHT,  $p=0,0005$ ). Czas ten powinien być rutynowo raportowany w badaniach klinicznych oceniających różne schematy radio(chemio)terapii.

**5.4.2.4.** Uczestniczyłam jako współbadacz w opracowywaniu wyników polskiego wieloośrodkowego badania populacyjnego, mającego na celu wprowadzenie do rutynowego stosowania programu obserwacji bez chirurgii w skali całej populacji chorych na raka dolnego odcinka odbytnicy:

**"Organ-preserving Management in Patients With Complete or Near-complete Tumour Response After Preoperative Radio(Chemo)Therapy for Rectal Cancer", [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04095468](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04095468).**

Wynikiem tej współpracy jest publikacja:

Jankowski M, Pietrzak L, Rupiński M, Michalski W, Hołdakowska A, Paciorek K, Rutkowski A, Olesiński T, Cencelewicz A, Szczepkowski M, Zegarski W, Reszke J, Richter P, Wawok P, Małecki K, Bębenek M, Szelachowska J, Mazurek M, Gisterek I, Polkowski W, Jankiewicz M, Styliński R, **Socha J**, Bujko K. Watch-and-wait strategy in rectal cancer: Is there a tumour size limit? Results from two pooled prospective studies. *Radiother. Oncol.* 2021 : Vol. 160, s. 229-235.

**Praca oryginalna, IF 6.280, MNiSW 140.0**

Celem pracy była ocena częstości uzyskiwania całkowitej regresji klinicznej guza pierwotnego (cCR) oraz ustalenie czynników prognostycznych jej wystąpienia u chorych na raka odbytnicy leczonych w ramach polskiego wieloośrodkowego badania populacyjnego, mającego na celu wprowadzenie programu obserwacji bez chirurgii do rutynowego stosowania w skali całej populacji. Odsetek cCR wyniósł 14,9%. W analizie wielowariantowej wykazano, że objętość guza pierwotnego (lub, zastępczo, długość nacieku i odsetek zajętego obwodu jelita) oraz zajęcie węzłów chłonnych (cecha cN+) są czynnikami prognostycznymi uzyskania cCR.

## 5.5. Staże w instytucjach naukowych

W latach 2011 – 2013 odbywałam staż naukowy pod kierunkiem prof. Lucyny Kępki w Zakładzie Radioterapii, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (aktualnie: Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Warszawie).

Załączam poświadczenia odbytego stażu naukowego (Załączniki 9.1 a – c).

## 5.6. Uczestnictwo w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych

**5.6.1.** Jako członek zespołu badawczego brałam udział w polskim wieloośrodkowym prospektywnym badaniu klinicznym II fazy **"Przyspieszona, hipofrakcjonowana radioterapia skojarzona z jednoczasową pełnodawkową chemioterapią u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania klinicznego"**, [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02367443](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02367443), finansowanym przez Międzynarodową Agencję Energii Atomowej (IAEA, International Atomic Energy Agency): research contract no 18491.

Współpraca z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie.

Badanie zakończone i opublikowane:

Gliński K, **Socha J**, Wasilewska-Tesluk E, Komosinska K, Kepka L. Accelerated Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Full Dose Chemotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase I/II Study. *Radiother Oncol* 2020;148:174-180.

**Praca oryginalna, IF 6.280, MNiSW 140.0**

Włączono 92 chorych. Wyniki: Mediana OS wyniosła 38 miesięcy, 3-letnie OS 50%; mediana PFS wyniosła 25 miesięcy. Ostry odczyn popromienny ze strony przełyku w stopniu  $\geq 3$  odnotowano u 14% chorych. Ostry odczyn popromienny ze strony płuc w stopniu 3 odnotowano u 3,2% chorych, późny odczyn popromienny ze strony płuc w stopniu 3 odnotowano u 2,2% chorych. W ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia odnotowano dwa zgony toksyczne, pięć innych zgonów do których doszło w ciągu roku od zakończenia radioterapii, uznano również za potencjalnie związane z przebytym leczeniem. Wnioski: Uzyskano bardzo dobre

wyniki leczenia, jednak obserwowana toksyczność nakazuje ostrożność w stosowaniu tego schematu w rutynowej praktyce klinicznej. Nie należy stosować go u chorych z dużą objętością PTV lub z naciekiem obejmującym duże naczynia.

**5.6.2.** Uczestniczyłam jako członek zespołu badawczego w opracowywaniu wyników odległych polskiego wieloośrodkowego badania randomizowanego porównującego przedoperacyjną radiochemioterapię, czyli napromienianie długie dawką 50 Gy we frakcjach po 1,8 lub 2 Gy z jednoczasową chemioterapią, z napromienianiem krótkim 5x5Gy z 3 kursami chemioterapii konsolidującej wg schematu FOLFOX4 lub DeGramonta i operacją wykonywaną około 4 tygodnie od zakończenia chemioterapii:

**"The Randomised Study of Preoperative Radiotherapy With Consolidating Chemotherapy for Unresectable Rectal Cancer", [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00833131](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00833131)**, finansowanym z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr N N403 580538, pozyskanego w drodze konkursu krajowego (38 konkurs projektów badawczych).

Wynikiem tej współpracy jest publikacja:

Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, Cencelewicz A, Spalek M, Polkowski W, Jankiewicz M, Styliński R, Bębenek M, Kapturkiewicz B, Maciejczyk A, Sadowski J, Zygulska J, Zegarski W, Jankowski M, Las-Jankowska M, Toczko Z, Żelazowska-Omiotek U, Kępka L, **Socha J**, Wasilewska-Tesluk E, Markiewicz W, Kładny J, Majewski A, Kapuściński W, Suwiński R, Bujko K; Polish Colorectal Study Group. Long-course preoperative chemoradiation vs. 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019; 30(8):1298–1303.

**Praca oryginalna, IF 14.196 ; MNiSW - 200.0 punktów.**

Po 3-letniej obserwacji wykazano poprawę przeżycia całkowitego (OS - *overall survival*) u chorych napromienianych schematem krótkim, przy braku różnic w odsetkach resekcji radykalnych, kontroli miejscowej i przeżycia bez progresji choroby (DFS, *disease-free survival*). Celem analizy po okresie 7-letniej obserwacji była ocena wyników odległych, aby ustalić czy poprawa OS utrzymuje się po dłuższym czasie obserwacji oraz ocena toksyczności późnej. Grupę badaną stanowiło 515 chorych z 39 polskich ośrodków: 261 w ramieniu z krótką radioterapią i 254 w ramieniu z radiochemioterapią. Różnica w przeżyciach całkowitych okazała się nieznamienna statystycznie: współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 0,90; 95% CI 0,70–1,15; p =

0.38; po 8 latach OS wynosiło 49% w obu ramionach; podobnie różnica w DFS: HR 0,95; 95% CI 0,75–1,19;  $p = 0,65$ ; po 8 latach DFS wynosiło 43% w ramieniu z krótką radioterapią i 41% w ramieniu z radiochemioterapią. Odsetek powikłań późnych w obu ramionach nie różnił się statystycznie:  $p = 0,66$ ; odsetek powikłań w stopniu  $\geq 3$  wynosił 11% w ramieniu z krótką radioterapią i 9% w ramieniu z radiochemioterapią.

Załączam dokumenty potwierdzające pozyskanie w trybie konkursowym finansowania powyższych projektów badawczych (Załącznik 9.2 i 9.3).

### **5.7. Realizowane projekty naukowo-badawcze / projekty naukowe własne**

Od 2017r kieruję własnym projektem naukowym, będącym innowacyjną formą kształcenia, nazwaną **Akademią Radioterapii TARGET**, tj. cyklicznymi kursami z praktycznego zastosowania radioterapii, skierowanymi do lekarzy radioterapeutów oraz specjalizujących się w radioterapii onkologicznej.

Tematyka naukowa projektu jest bezpośrednim wyrazem moich głównych zainteresowań naukowo-badawczych, dotyczących wyznaczania objętości tarczowych w radioterapii, integrującym ich wymiar naukowy ze ściśle praktycznym zastosowaniem w codziennej praktyce klinicznej radioterapeuty.

Akademia Radioterapii TARGET to jedyny w Polsce projekt naukowo-szkoleniowy obejmujący cykl szkoleń praktycznych dotyczących wyznaczania objętości tarczowych w radioterapii, realizowany pod moim kierownictwem przez lekarzy Zakładu Radioterapii WIM oraz współpracujących specjalistów i ekspertów w dziedzinie radioterapii, również z innych polskich ośrodków naukowych.

Za realizację tego projektu otrzymałam w 2019r. Nagrodę indywidualną II stopnia Dyrektora Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Szczegóły projektu przedstawione są w Załączniku nr 4: „Wykaz osiągnięć naukowych”.

## 5.8. Redakcja monografii lub podręcznika. Rozdziały w podręcznikach

### 5.8.1. Jestem współredaktorem monografii:

Radioterapia dla onkologów nieradioterapeutów. Pod redakcją: Lucyny Kęпки, **Joanny Sochy**. Wydawnictwo MEMUAR / TARGET, Żarki Letnisko 2020.  
p-ISBN: 978-83-925041-5-3

### 5.8.2. Jestem autorem następujących rozdziałów w powyższej monografii:

[1] **Socha J.** Rak żołądka. W: Radioterapia dla onkologów nieradioterapeutów. Pod redakcją: Lucyny Kęпки, Joanny Sochy. Żarki Letnisko : Wydawnictwo MEMUAR / TARGET, 2020, s. 101-105.

[2] **Socha J.** Rak trzustki. Rak dróg żółciowych. W: Radioterapia dla onkologów nieradioterapeutów. Pod redakcją: Lucyny Kęпки, Joanny Sochy. Żarki Letnisko : Wydawnictwo MEMUAR / TARGET, 2020, s. 106-110.

[3] **Socha J.** Nowotwory skóry. W: Radioterapia dla onkologów nieradioterapeutów. Pod redakcją: Lucyny Kęпки, Joanny Sochy. Żarki Letnisko : Wydawnictwo MEMUAR / TARGET, 2020, s. 176-182.

[4] **Socha J.**, Czeremsińska B. Rak piersi. W: Radioterapia dla onkologów nieradioterapeutów. Pod redakcją: Lucyny Kęпки, Joanny Sochy. Żarki Letnisko : Wydawnictwo MEMUAR / TARGET, 2020, s. 82-91.

[5] Czeremsińska B., **Socha J.** Rak przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. W: Radioterapia dla onkologów nieradioterapeutów. Pod redakcją: Lucyny Kęпки, Joanny Sochy. Żarki Letnisko : Wydawnictwo MEMUAR / TARGET, 2020, s. 92-100.

### 5.8.3. Jestem autorem rozdziału w podręczniku "Praktyczne aspekty radioterapii raka piersi", pod redakcją prof. dr hab. n. med. Anny Niwińskiej:

[6] **Socha J.** Radioterapia uzupełniająca po mastektomii z jednoczasową rekonstrukcją piersi z użyciem implantów. W: Praktyczne aspekty radioterapii raka piersi. Pod redakcją Anny Niwińskiej. Warszawa : 90 Consulting Radosław Lipiński, 2020, s. 59-65.

### 5.8.4. Ponadto jestem współautorem rozdziałów w dwóch podręcznikach, których publikacja jest aktualnie w toku:

[1] Potemski P, **Socha J.**, Bujko K. Nowotwory układu pokarmowego. W: Krzakowski M, Potemski P, Wysocki P (red.). Onkologia kliniczna. Via Medica, Warszawa.

[2] Bujko K, Suwiński R, Wydmański J, **Socha J.** Kliniczna radioterapia: Przewód pokarmowy (żołądek, trzustka wątroba, drogi żółciowe, okrężnica, odbytnica, kanał



odbytu). W: Dziadziuszko R., Fijuth J., Skłodowski K. (red.). Radioterapia. ViaMedica, Warszawa.

Załączam zaświadczenia wydawców o przyjęciu tych rozdziałów do druku (Załącznik 8.2 i 8.3).

## 5.9. Zalecenia i wytyczne

Jestem współautorem aktualnych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach kanału odbytu i odbytnicy. Opracowywanie wytycznych realizowane jest przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) przy współpracy innych towarzystw naukowych:

[1] **Socha J.**, Bujko K. Rak kanału i rak brzegu odbytu. Onkol. Prakt. Klin. – Eduk. 2020 : T. 6, nr 6, s. 438-444.

[2] Bujko K., Potemski P., Rutkowski A., Reguła J., Mróz A., Hołdakowska A., **Socha J.**, Krzakowski M. Rak odbytnicy (C20). Onkol. Prakt. Klin. – Eduk. 2020 : T. 6, nr 6, s. 445-465.

## 5.10. Recenzje publikacji w czasopismach krajowych i zagranicznych

Dla czasopisma International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (IF = 7.038):

1. Chin RI, Roy A, Pedersen KS, et al. Clinical Complete Response in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Short-Course Radiation Therapy and Nonoperative Management. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2022 Mar 1;112(3):715-725.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.10.004>.

Dla czasopisma Cancers (IF = 6.639):

2. Inagaki T, Doi H, Ishida N. Escalated maximum dose in the planning target volume improves local control in stereotactic body radiation therapy for T1-2 lung cancer.

Dla czasopisma Scientific Reports (IF = 4.379):

3. Xu Cheng, Tianyu Ma, Chongyu Su, Zhidong Liu. Selection of postoperative radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer based on the number of positive lymph nodes.
4. Taeryool Koo, Kwang-Ho Cheong, Kyubo Kim et al. Variation in clinical target volume delineation in postoperative radiotherapy for biliary tract cancer

Dla czasopisma Journal of Cancer Research and Clinical Oncology Dla czasopisma Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (IF = 3.332):

5. Pinto JC, Pereira AD, Pimenta A et al. Low rectal cancer treatment strategies – a cohort study.

Dla czasopisma Journal of Thoracic Disease (IF = 2.895):

6. Bergsma DP, Moravan MJ, Suri JS et al. Patterns of recurrence after intracranial stereotactic radiosurgery for brain-only metastases from non-small cell lung cancer and the impact of upfront thoracic therapy with synchronous presentation.

Dla czasopisma Advances in Clinical and Experimental Medicine (IF = 1.727):

7. Prognostic impact of micrometastases in patients with esophageal cancer

Dla czasopisma Journal of International Medical Research (IF = 1.671):

8. Xian Feng, Hu Xin. The effect of lung stereotactic body radiotherapy on the immune system in unresectable lung cancer patients

Dla czasopisma Contemporary oncology Współczesna onkologia

9. Modern era radiotherapy does not increase the risk of cardiovascular mortality and in breast cancer patients

Dla czasopisma Journal of Cancer Metastasis and Treatment (JCMT):

10. Wartena R, Brandsma D, Belderbos J. Are memantine, methylphenidate and donepezil effective in sparing cognitive functioning after brain irradiation? J Cancer Metastasis Treat 2018;4:59.

<https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.66>;

11. Dumane VA, Tseng TC, Sheu RD et al. Training and evaluation of a knowledge-based model for automated treatment planning of multiple brain metastases. *J Cancer Metastasis Treat* 2019;5:42.

<https://doi.org/10.20517/2394-4722.2019.08>

#### **5.11. Członkostwo w towarzystwach naukowych**

Jestem członkiem następujących towarzystw naukowych:

1. ESTRO (*European Society for Radiotherapy and Oncology*) - od 2009r.,
2. PTRO (Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej) - od 2013r.

### **6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę**

#### **6.1. Osiągnięcia dydaktyczne i naukowe**

##### **Działalność w zakresie dydaktyki przeddyplomowej**

Od 2019 roku prowadzę zajęcia dydaktyczne dla studentów kierunku lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z zakresu radioterapii onkologicznej.

##### **Działalność w zakresie dydaktyki podyplomowej**

W latach 2014-2020 opracowałam i wygłosiłam wykłady w ramach doskonalących kursów specjalizacyjnych dla lekarzy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z radioterapii onkologicznej oraz obowiązkowych kursów specjalizacyjnych dla lekarzy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z onkologii klinicznej i radioterapii onkologicznej.

Zakres wykładów prowadzonych przeze mnie na kursach dla radioterapeutów w znacznej części zgodny był z tematyką moich głównych zainteresowań naukowo-badawczych, tj. dotyczył wyznaczania objętości tarczowych w radioterapii nowotworów przewodu pokarmowego.

Poniżej przedstawiam tytuły i numery kursów specjalizacyjnych CMKP, w których pełniłam rolę wykładowcy:

1. Kurs doskonalący zalecany przez Konsultanta Krajowego dla lekarzy specjalizujących się w radioterapii onkologicznej pt.: **"Radioterapia chorych na raka przewodu pokarmowego i płuca - warsztaty radioterapeutyczne"**. Numer kursu: **1-727/0-51-008-2014**. SP ZOZ MSW z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie; 22.05.2014 - 24.05.2014r.

**Tematy przeprowadzonych przeze mnie wykładów:**

**1.1. Rak przełyku. Zasady definiowania objętości tarczowych.**

**1.2. Rak żołądka. Zasady definiowania objętości tarczowych.**

**1.3. Rak trzustki. Zasady definiowania objętości tarczowych.**

2. Kurs doskonalący zalecany przez Konsultanta Krajowego dla lekarzy specjalizujących się w radioterapii onkologicznej pt.: **"Radioterapia chorych na raka przewodu pokarmowego i płuca - warsztaty radioterapeutyczne"**. Numer kursu: **1-727/0-51-007-2014**. SP ZOZ MSW z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie; 11.09.2014 - 13.09.2014r.

**Tematy przeprowadzonych przeze mnie wykładów:**

**2.1. Rak przełyku. Zasady definiowania objętości tarczowych.**

**2.2. Rak żołądka. Zasady definiowania objętości tarczowych.**

**2.3. Rak trzustki. Zasady definiowania objętości tarczowych.**

3. Kurs specjalizacyjny przeznaczony dla lekarzy realizujących moduł specjalistyczny z onkologii klinicznej (zakwalifikowani do specjalizacji po 01.10.2014 r.), pt.: **"Podstawy radioterapii i radiobiologii w onkologii klinicznej"**. Numer kursu: **01-754/3-07-028-2019**. Wojskowy Instytut Medyczny, Zakład Radioterapii; 02.12.2019 - 04.12.2019r.

**Tematy przeprowadzonych przeze mnie wykładów:**

**3.1. Podstawy radiobiologii i ich praktyczne zastosowanie w radioterapii (schematy frakcjonowania, działanie promieniowania na zdrowe tkanki).**

**3.2. Radioterapia w leczeniu raka piersi.**

4. Kurs specjalizacyjny wprowadzający, przeznaczony dla lekarzy specjalizujących się według modułowych programów specjalizacji (zakwalifikowanych do specjalizacji po 01.10.2014) w zakresie radioterapii onkologicznej, pt.: " Kurs wprowadzający IV: Planowanie teleradioterapii i brachyterapii". Numer kursu: 01-727/3-04-001-2020. Wojskowy Instytut Medyczny, Zakład Radioterapii; 13.01.2020 - 17.01.2020r.

**Tematy przeprowadzonych przeze mnie wykładów:**

- 4.1. Podział nowotworów pod względem promieniowrażliwości.**
- 4.2. Zasady frakcjonowania dawki dla różnych rodzajów nowotworów złośliwych (podstawy radiobiologii).**
- 4.3. Skutki radioterapii w tkankach zdrowych.**
- 4.4. Zasady kojarzenia teleradioterapii i brachyterapii.**
- 4.5. Zasady określania obszarów zainteresowania według 62 i 83 protokołu ICRU.**
- 4.6. Zasady planowania i specyfikacji frakcjonowania dawki w planowaniu 3D, IMRT, technikach stereotaktycznych.**
- 4.7. Podstawy radioterapii raka piersi.**

## **6.2. Osiągnięcia organizacyjne**

Jako kierownik naukowy i organizacyjny prowadziłam następujące kursy połączone z warsztatami praktycznymi:

1. Radioterapia chorych na raka przewodu pokarmowego i płuca - warsztaty radioterapeutyczne, Warszawa, 21-23.09.2017.
2. Radioterapia chorych na nowotwory głowy i szyi oraz OUN - warsztaty radioterapeutyczne, Warszawa, 23-25.11.2017.
3. Radioterapia chorych na nowotwory głowy i szyi - warsztaty radioterapeutyczne, Warszawa, 22-24.02.2018.
4. Radioterapia chorych na raka przewodu pokarmowego i płuca - warsztaty radioterapeutyczne, Warszawa, 10-12.05.2018.
5. Radioterapia chorych na raka piersi oraz chorych na nowotwory ginekologiczne - warsztaty radioterapeutyczne, Warszawa 07-09.06.2018.

6. Socha J. Radioterapia chorych na nowotwory głowy i szyi - warsztaty radioterapeutyczne, Warszawa 28-30.03.2019.
7. Socha J. Radioterapia chorych na raka piersi oraz chorych na nowotwory ginekologiczne - warsztaty radioterapeutyczne, Warszawa 12-14.12.2019.

### 6.3. Działalność popularyzująca naukę

W ramach zaangażowania w działania na rzecz uruchomienia Centrum Leczenia Nowotworów Piersi (BCU, *Breast Cancer Unit*) przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. NMP w Częstochowie, wzięłam aktywny udział w konferencji Częstochowskie Dni Kobiet - BCU dla Częstochowy "Profilaktyka, diagnostyka i leczenie schorzeń nowotworowych piersi, obecne możliwości", która odbyła się 20.10.2018r. Wygłosiłam prezentację ustną/wykład pt.: **"Wskazania i nowe metody radioterapii w nowotworach piersi "**.

W ramach popularyzacji wśród pacjentów wiedzy na temat zasad, możliwości, przebiegu i działań niepożądanych radioterapii, opublikowałam w Hospicyjnym Kwartalniku Dar Serca (Częstochowa 2017, nr 5, vol.1) artykuł pt.: **"Radioterapia - fakty i mity"**, będący próbą rozwiania wątpliwości, obalenia niektórych mitów oraz udzielenia odpowiedzi na najczęściej zadawane przez chorych pytania dotyczące radioterapii.

### 6.4. Nagrody i wyróżnienia

1. **Joanna Socha.** Nagroda indywidualna II stopnia Dyrektora Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, za osiągnięcia dydaktyczne w roku akademickim 2018/2019; 09.10.2019r., Warszawa.
2. **Joanna Socha.** Nagroda indywidualna III stopnia Dyrektora Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, za oryginalne osiągnięcie naukowe w roku akademickim 2019/2020; 30.09.2020r., Warszawa.

## **7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej**

W latach 2013-2021 (po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych i tytułu specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej) uczestniczyłam w następujących kursach, konferencjach i szkoleniach, podnoszących moje kwalifikacje zawodowe:

### **7.1. Kursy i konferencje krajowe**

1. VI Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej „Wyzwania w onkologii – od profilaktyki do leczenia”, 14-16.11.2013r, Poznań;
2. Warsztaty radioterapii raka stercza, 29-30.06.2016r, Łódź;
3. Konferencja "Best of ASTRO 2016", 2-3.12.2016r, Gliwice;
4. Konferencja "III Jurajskie Spotkania Onkologiczne", 17.11.2017r, Częstochowa;
5. Konferencja "Nowotwory ginekologiczne", 19.05.2018r, Ustroń;
6. Konferencja naukowo-szkoleniowa "3R: Radioterapeuci radioterapeutom mówią o radioterapii", 15-17.11.2018r, Warszawa;
7. Akademia Raka Piersi, 19.11.2018r, Warszawa;
8. Akademia Młodego Radioterapeuty, 21-23.03.2019r, Jurata;
9. Akademia Raka Piersi, 08.04.2019r, Łódź;
10. I Konferencja naukowo-szkoleniowa "Rak piersi - wybrane, najbardziej kontrowersyjne zagadnienia", 24-25.05.2019r, Jurata;
11. IV Konferencja Rak piersi - onkologia i plastyka, 20-21.09.2019r, Poznań;
12. Akademia Raka Piersi, 30.09.2019r, Kraków;
13. IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, 18-19.10.2019r, Łódź;
14. Konferencja naukowo-szkoleniowa "4R: Radioterapeuci radioterapeutom mówią o radioterapii i radiobiologii", 21-23.11.2019r, Warszawa;
15. Akademia Raka Piersi, 29.11.2019r, Białystok;
16. Akademia Raka Piersi, 02.12.2019r, Warszawa;
17. Warsztaty z konturowania w raku płuca, 05.12.2019r, Warszawa;
18. VIII Zimowe Forum Onkologiczne, 17-18 stycznia, 2020r, Zakopane;
19. II Konferencja naukowo-szkoleniowa „Rak piersi – nowe wyzwania w zakresie radioterapii i programów lekowych”, 11-12 września 2020, Warszawa;

20. XXVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej i XXXVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa PTCHO 11-12 września 2020, Kraków;
21. Warsztaty „Radioterapia chorych na raka stercza”, 17-18 marca 2021, Warszawa;
22. Konferencja naukowo-szkoleniowa "4R: Radioterapeuci radioterapeutom mówią o radioterapii i radiobiologii", 26-27.11.2021r, Warszawa.

#### **7.2. Kursy i konferencje zagraniczne**

1. ESTRO 33 Congress, 4-8 April 2014, Vienna, Austria;
2. ESTRO 34 Meeting & 3<sup>rd</sup> ESTRO Forum, 24-28 April 2015, Barcelona, Spain;
3. ESTRO 35 Congress, 29 April - 3 May 2016, Turin, Italy;
4. ESTRO 36, May 5-9, 2017, Vienna, Austria;
5. ESTRO 38, 26 April 2019 - 30 April 2019, Milan, Italy;
6. GEC ESTRO/ ICONE annual meeting, 27.04.2019, Milan, Italy;
7. Multidisciplinary Management of Breast Cancer, 27-30 October 2019, Budapest, Hungary;
8. ESTRO 2020 On-line Congress, 28 November - 01 December 2020;
9. ESTRO 2021, 27-31 August 2021, Madrid, Spain.

**W większości z powyższych kursów i konferencji mój udział miał charakter czynny, obejmujący prezentacje ustne lub plakatowe, brałam również udział bierny w licznych warsztatach i sesjach edukacyjnych.**

*Joanna Szele*