

dr n. med. Maciej Harat
Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera
Uniwersytet Mikołaja Kopernika

Autoreferat

1. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

2008r. - dyplom ukończenia studiów medycznych na kierunku lekarskim Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (CM UMK) i uzyskanie tytułu lekarza medycyny

2015r. - dyplom lekarza specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej

2016r. - dyplom doktora nauk medycznych na Wydziale Lekarskim, CM UMK; rozprawa doktorska pt. "Analiza porównawcza radioterapii glejaków wielopostaciowych planowanej z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej i rezonansu magnetycznego".

2. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2008-2009r.- staż lekarski podyplomowy, 10 Wojskowy Szpital Kliniczny w Bydgoszczy

2009-2015r.- rezydentura z radioterapii onkologicznej w Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

2011-2016r.- studia doktoranckie na Wydziale Lekarskim w Katedrze i Klinice Onkologii i Brachyterapii CM UMK

2015r.- asystent w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy

2016r.- asystent w Oddziale Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy

2017r.- adiunkt w Katedrze i Klinice Onkologii i Brachyterapii CM UMK

2018r.- koordynator Pracowni Radiochirurgii i Radioterapii Nowotworów Ośrodkowego Układu Nerwowego Centrum Onkologii w Bydgoszczy

3. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2017 r. poz. 1789):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Na osiągnięcie naukowe dotyczące zagadnienia: **“Ocena czynników rokowniczych u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym leczonych radioterapią”** składa się monotematyczny cykl czterech publikacji w czasopismach naukowych o łącznym Impact Factor wynoszącym **IF= 9.026 (85 pkt. MNiSW)**

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

1. Autorzy: Maciej Harat, Bogdan Małkowski, Izabela Wiatrowska, Roman Makarewicz, Krzysztof Roszkowski.

data wydania: 2018 Vol. 8, Article 756, s. 1-8. doi: 10.3389/fneur.2017.00756

Tytuł oryginału: Relationship between glioblastoma dose volume parameters measured by dual time point fluoroethylthyrone-PET and clinical outcomes.

Czasopismo: Frontiers in Neurology (IF 3.508, MNiSW: 30.000)

2. Autorzy: Maciej Harat, Bogdan Małkowski, Krzysztof Roszkowski.
Data wydania: 2019 Mar 4;14(1):37. doi: 10.1186/s13014-019-1241-0

Tytuł oryginału: "Prognostic value of subventricular zone involvement in relation to tumour volumes defined by fused MRI and O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET imaging in glioblastoma multiforme". Czasopismo: Radiation Oncology (IF 2.862, MNiSW: 30.000)

3. Autorzy: Maciej Harat, Maciej Blok, Aleksandra Harat, Dorota Soszyńska

Data wydania: 2019 Volume 2019:12 strony 2215—2224. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S200818>

Tytuł oryginału: "The impact of adjuvant radiotherapy on molecular prognostic markers in gliomas". Czasopismo: OncoTargets and Therapy (IF 2.656 MNiSW: 25.000)

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Nowotwory pochodzenia glejowego (glejaki) są najczęstszymi pierwotnymi złośliwymi nowotworami mózgu. Wśród glejaków najczęściej rozpoznawanym jest glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme, GBM, WHO IV), który stanowi ok. 40-50% rozpoznań. Radioterapia jest rutynowo stosowaną metodą leczenia glejaków o wysokim stopniu złośliwości (WHO III i WHO IV) niezależnie od zakresu resekcji oraz glejaków niskiego stopnia złośliwości o wysokim ryzyku nawrotu. Według powszechnie stosowanej klasyfikacji RPA (Recursive Partitioning Analysis) dotyczącej GBM do czynników prognostycznych związanych z przeżyciem należą wiek, stopień sprawności, zakres pierwotnej resekcji i status metylacji promotora genu MGMT.

Standardem radioterapii w leczeniu GBM jest zastosowanie technik radioterapii konformalnej lub intensywnej modulacji dawki promieniowania (IMRT) w oparciu o rezonans magnetyczny mózgu (MRI). Obszar tarczowy stanowi guz w MRI z dodatkowym marginesem 1-2 cm w zależności od stopnia złośliwości dodawanym rutynowo z uwagi na ograniczenia MRI w wykrywaniu nacieku glejaków.

W leczeniu glejaków wielopostaciowych najczęściej stosowanym schematem jest protokół Stuppa, który bazuje na połączeniu radioterapii z chemioterapią temozolomidem. Temozolomid podawany jest w dawce 75mg/m^2 przez 6 tygodni łącznie z radioterapią. Radioterapia stosowana jest do dawki całkowitej 60Gy w 30 frakcjach. Następnie kontynuowane jest leczenie uzupełniające temozolomidem przez 6 miesięcy w cyklach 5 dniowych co 28 dni w dawce $150\text{-}200\text{mg/m}^2$. Stosując schemat Stuppa w badaniu klinicznym 3 fazy osiągnięto poprawę mediany przeżycia (14.6 vs 12.1 miesiąca) oraz poprawę odsetka dwuletniego przeżycia (26.5% vs

10.4%) w stosunku do samodzielnej radioterapii. Ostateczna analiza wykazała również poprawę przeżyć pięcioletnich (10% vs. 2%). Schemt Stuppa stosuje się od 2005 roku, a rokowanie wciąż pozostaje złe. Dotychczasowe próby eskalacji dawki promieniowania poprzez podniesienie dawki całkowitej w radioterapii frakcjonowanej lub poprzez dodanie jednorazowej dawki w technice radiochirurgii stereotaktycznej pozostały bez wpływu na przeżycie, równocześnie do niepowodzenia leczenia wciąż najczęściej dochodzi w obszarze napromienianym, co budzi zainteresowanie badawcze w obliczu nowych technik obrazowania i wiedzy o biologii nowotworów glejowych.

Celem moich badań była ocena czynników rokowniczych w GBM w odniesieniu do radioterapii i poszukiwanie ewentualnych możliwości poprawy skuteczności radioterapii glejaków wielopostaciowych.

Na moje osiągnięcie naukowe składają się badania, które stanowią kontynuację prac prowadzonych przeze mnie w ramach studiów doktoranckich, których celem było porównanie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z badaniem MRI w diagnostyce glejaków wielopostaciowych. Większość GBM charakteryzuje się zwiększonym wychwytem (O-2-18F-fluoro-ethyl)-L-tyrozyny (FET), który może być obrazowany w badaniu PET i wykorzystany w planowaniu leczenia. Przyjmuje się, że do najwyższego wychwytu FET w glejakach o wysokim stopniu złośliwości dochodzi ok. 10-15 minuty po podaniu dożylnym. Zmienna kinetyka wychwytu FET w różnych pod względem złośliwości i budowy molekularnej częściach tego samego guza może powodować zmiany w objętości guza rejestrowane przez PET w czasie. Stanowi to podstawę do pierwszej pracy z cyklu publikacji pt. **„Relationship between glioblastoma dose volume parameters measured by dual time point fluoroethylthyrosine-PET and clinical outcomes”** opublikowanej w czasopiśmie *Frontiers in Neurology* (IF 3.508) postawiłem hipotezę, że znaczne części guza ujawnione w metodzie dwóch punktów czasowych tj. dtp FET PET są traktowane właśnie dawkami poniżej 60 Gy, co może prowadzić do wcześniejszej progresji w tych obszarach. W związku z tym przeanalizowałem objętości guza uwidocznione przez dtp FET PET, które zostały napromienione mniejszą dawką niż 60Gy, zbadałem czas do progresji w stosunku do tych objętości i

oceniłem lokalizację nawrotu w stosunku do obszarów napromienionych pełną dawką.

Analizy przeprowadzono na grupie 29 pacjentów z histologicznym potwierdzeniem GBM, stanem sprawności WHO 0 - 2, nie leczonych wcześniej radioterapią, w wieku 18 lat lub starszy, w stanie sprawności wg Karnofsky'ego > 60, zakwalifikowanych do leczenia wg protokołu Stuppa. Wszyscy pacjenci byli leczeni techniką IMRT. Wykazałem, że obszar wysokiej dawki (minimum 60Gy) w żadnym wypadku nie obejmował całego guza widocznego w dtp FET PET. Dawka 60Gy podawana była średnio na 50% objętości guza w PET. Nawroty były istotnie częstsze w obszarze niedopromienienia (<60Gy) (test chi-kwadrat, $p = 0,004$). Im większa objętość guza w PET nie została napromieniona pełną dawką 60Gy tym szybciej dochodziło do progresji choroby (ρ Spearmana 0,417; $p = 0,038$). Objętość niższej dawki w obrębie guza może być odpowiedzialna za krótszy czas przeżycia bez progresji. Wysoka częstość miejscowych nawrotów w obszarze napromienianym, ograniczenia w definiowaniu obszarów nowotworu w oparciu wyłącznie o MRI oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że podawanie tzw. dawki subletalnej może wspomagać progresję guza. Walker już w 1979 wykazał poprawę mediany przeżycia u chorych z GBM poddanych radioterapii do dawki całkowitej 60Gy w stosunku do dawki 55Gy (42 vs 36 tygodni). Jednak stosując techniki konformalne z uwagi na ochronę narządów krytycznych rutynowo dopuszczamy w marginesie dawki w granicach 57Gy. Nie wykonując jednak badania dtp FET PET nie mamy pewności czy jest to obszar aktywnego metabolicznie guza czy zdrowej tkanki mózgowej. Pomimo tego, że jest to stosunkowo niewielka i retrospektywna analiza, jest to pierwsze badanie wskazujące na związek suboptymalnej dawki z rokowaniem w odniesieniu do obszarów dtp FET PET, przeprowadzone na homogennej grupie chorych. Z pracy tej wynika, że planowanie radioterapii w oparciu o dtp FET PET i objęcie całości guza dawką minimalną 60Gy może poprawić wyniki leczenia, stanowić nowy czynnik prognostyczny lub co bardziej prawdopodobne podstawę do nowych badań nad eskalacją dawki z zastosowaniem dtp FET PET.

W poprzednich badaniach braliśmy pod uwagę objętość obszarów PET w rokowaniu miejsca nawrotu i związek dawki z czasem do progresji. Biologiczna objętość guza określona przez dtp FET PET koreluje z miejscem progresji, ale według najlepszej naszej wiedzy, prognostyczny wpływ parametrów dtp FET PET u

pacjentów z GBM nie został jeszcze określony. Postawiliśmy hipotezę, że obrazowanie dtp FET PET w połączeniu z innymi uznanymi jak stan sprawności czy nowszymi jak naciek stref okołokomorowych czynnikami pozwoli dokładniej dobrać podgrupy pacjentów z różnymi wynikami radiochemioterapii. Wiek, stan sprawności Karnofsky'ego (KPS) i zasięg operacji mają uznaną wartość prognostyczną w GBM, a ostatnio opisane biomarkery prognostyczne, w tym metylacja promotora genu MGMT, mutacje genu dehydrogenazy izocytrynianowej oraz zajęcie strefy okołokomorowej (SVZ) mają również wpływ na rokowanie. Zajęcie stref okołokomorowych w GBM wiąże się z gorszym rokowaniem. Dotychczas próby wyjaśnienia tych wyników pochodzą z badań przedklinicznych i opierają się na koncepcji zlokalizowanych w tej strefie komórek macierzystych glejaka. Równocześnie zależność między objętością guza przed radioterapią, a wynikiem klinicznym pozostaje niepewna. Rokowanie w oparciu o parametry obrazowania pozostaje wyzwaniem, szczególnie gdy nie są dostępne czynniki molekularne i genetyczne. Objętość guza w dtp FET PET, która jest większa niż guz w MRI może być kolejnym czynnikiem dającym informacje o rokowaniu. Celem kolejnego badania z monotematycznego cyklu pt. **"Prognostic value of subventricular zone involvement in relation to tumour volumes defined by fused MRI and O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET imaging in glioblastoma multiforme"** opublikowanej w Radiation Oncology (IF 2.862) była ocena wartości obszarów wyznaczonych w badaniu dtp FET PET przed radioterapią w rokowaniu przeżycia. Poddaliśmy analizie trzydziestu pięciu pacjentów z wykonanymi dwoma skanami PET w 5-15 i 50-60 minucie po dożylnym podaniu FET w celu określenia objętości guza i zajęcia SVZ przed rozpoczęciem radiochemioterapii. Związki pomiędzy markerami progresji klinicznej, objętościami nowotworu w MRI i dtp FET PET, lub zajęciem stref SVZ, a czasem wolnym od progresji choroby (PFS) oraz całkowitym przeżyciem (OS) oceniono w analizach jedno i wieloczynnikowych. W naszym badaniu zakres resekcji guza oceniony na podstawie MRI nie był związany z wynikami leczenia. Choć nieistotnie statystycznie, dtp FET PET wykrył więcej infiltracji stref okołokomorowych (SVZ) niż MRI (60% vs. 51%, $p = 0,25$), a infiltracja SVZ była związana z gorszym przeżyciem ($p < 0,03$) w analizie jednoczynnikowej. Jednak objętości guza wyznaczone w PET były większe w grupie z infiltracją SVZ ($p < 0,002$). Przeżywalność była krótsza u pacjentów z większymi objętościami guzów w MRI, większymi objętościami nowotworów wyznaczonych w

dtp FET PET i gorszym stanem ogólnym wg Karnofsky'ego (KPS). Ostatecznie w analizie wieloczynnikowej tylko objętości guza wyznaczone w dtp FET PET i KPS miały znaczenie rokownicze ($p < 0,03$). Kinetyka (szybkość narastania wychytu FET) i inne parametry wychwyty PET (jak wartość SUV) nie były związane z wynikami leczenia. Objętości guza wyznaczone na podstawie dtp FET PET mogą być przydatne do przewidywania gorszego rokowania. Badanie potwierdza, że objętość guza przed radioterapią, a nie makroskopowy zabieg w rozumieniu usunięcia wzmocnienia kontrastowego w MRI jest czynnikiem determinującym wyniki leczenia. Obecność infiltracji SVZ jest powiązana z większymi objętościami guza w PET, niezależna wartość infiltracji SVZ jako markera prognostycznego przed radiochemioterapią nie została potwierdzona. Wyniki tego badania poddają, więc w wątpliwość, aby nacieki stref okołokomorowych był faktycznym czynnikiem rokowniczym. Według mojej wiedzy, jest to pierwsze badanie, wskazujące, że to objętość, w badaniu FET PET w dwóch punktach czasowych, a nie obecność guza w SVZ była faktycznym czynnikiem determinującym gorsze rokowanie. Co więcej, guz nie naciekający SVZ w MRI może faktycznie dochodzić do tego obszaru, gdy jest zdefiniowany w dtp FET PET. Poddaje to pod wątpliwość dotychczasowe badania dotyczące nacieku SVZ jeśli jego lokalizacja była wyznaczona wyłącznie na podstawie MRI.

Trzecią pozycją w cyklu publikacji jest praca pt. „ **The impact of adjuvant radiotherapy on prognostic molecular markers in gliomas**“ opublikowana w OncoTargets and Therapy (IF 2.656). Podstawą do zajęcia się tą problematyką były obserwacje dotyczące znaczenia zaburzeń molekularnych w skuteczności radiochemioterapii. Równocześnie do badań motywowały mnie wątpliwości czy dążyć do uzyskania profilu molekularnego w momencie nawrotu glejaka wielopostaciowego przy wynikach molekularnych dostępnych z pierwotnej resekcji. Badania nad znaczeniem zaburzeń molekularnych w rokowaniu glejaków są tak istotne, że stały się podstawą do zmian w klasyfikacji glejaków w 2016r. Zmiany te uwzględniają obecność mutacji w genie IDH1 i IDH2.

Dysponując dużym materiałem chorych z oznaczoną metylacją promotora genu MGMT, mutacjami IDH1 i IDH2 oraz kodelecją 1p/19q oceniłem czy w grupie tej dochodzi do zmian w oznaczonym wcześniej profilu molekularnym oraz przeanalizowałem czynniki kliniczne, które mogą mieć wpływ na zmianę profilu

molekularnego. Badanie przeprowadziłem na 486 pacjentach z guzami glejowymi mózgu (WHO II, III i IV), którzy poddani byli reoperacji z powtórnie ocenionym profilem zmian molekularnych. W czasie trzech lat obserwacji 45 pacjentów poddanych było reoperacji i uzyskano ponowny profil molekularny. Ta grupa pacjentów była poddana szczegółowej analizie. Zmiany w profilu molekularnym wystąpiły u 20 pacjentów (44%). Co najmniej jedna cecha molekularna zmieniła się z czasem u 89% pacjentów z pierwotnymi glejakami WHO III. Status mutacji IDH1 i IDH2 oraz kodelecji 1p/19q zmieniał się, choć rzadko. W wieloczynnikowej regresji logistycznej przeanalizowałem wpływ wieku, stopnia złośliwości, czasu do nawrotu, lokalizacji guza i leczenia przed nawrotem na wystąpienie zmian molekularnych. Tylko radioterapia adiuwantowa stosowana samodzielnie była niezależnie powiązana ($p = 0,02$) ze zmianami w profilu molekularnym. Z badania wynika, że biomarkery molekularne zmieniają się w glejakach w przebiegu choroby, najczęściej dotyczy to metylacji promotora genu MGMT. Glejaki anaplastyczne były najczęściej niestabilne genetycznie, a gdy wystąpiły zmiany, miały one niekorzystny charakter predykcyjny do terapii systemowych. Zaobserwowano utratę kodelecji 1p/19q u 50% chorych w momencie nawrotu glejaka anaplastycznego. Warto podkreślić, że materiał pierwotny i nawrotowy oceniał ten sam diagnosta stosując identyczną metodologię uznaną za wiarygodną. Ponadto, w badaniu wykazałem, że guzy nawrotowe w glejakach anaplastycznych zmieniają się pod względem molekularnym, a glejaki wielopostaciowe rzadziej zmieniają swój profil. Glejaki wielopostaciowe prezentowały ten sam profil molekularny w momencie nawrotu w 80%. Wyniki mogą wskazywać, że to nie selekcja klonów niewrażliwych na leczenie (o niekorzystnym profilu molekularnym) powoduje nawrót GBM. Próba wyjaśnienia tych wyników może być hipoteza, że komórki, które nie zostały letalnie uszkodzone podczas radiochemioterapii (np. z powodu błędu w definiowaniu obszaru tarczowego) są rezerwuarem molekularnie identycznych zmian w guzach nawrotowych. Jednak jest to jedynie próba zrozumienia wyników, a nie dowód na taki mechanizm nawrotu. Jest to jedna z największych grup glejaków analizowanych pod kątem zmian w biomarkerach molekularnych w przebiegu choroby. Zmiany te związane są z uzupełniającą radioterapią, co może być ważne dla zindywidualizowanego planowania leczenia w trakcie przebiegu choroby. Wyniki mogą sugerować, że warto rozważyć również terapię systemową w momencie pierwotnej diagnozy, gdy wykryto zaburzenia molekularne wskazujące na wrażliwość na chemioterapię. Wydaje się to

zgodne z wynikami badania EORTC, gdzie uzyskano dłuższe przeżycie u chorych poddanych wczesnej adiuwantowej chemioterapii PCV w stosunku do leczenia odroczonego. Wciąż w praktyce dość często stosowana jest strategia odraczania leczenia systemowego do czasu nawrotu, chociaż uzyskane wyniki wskazują, że w glejakiach o niskim stopniu złośliwości warto zastosować leczenie temozolomidem, a w glejakiach z obecną kodelecją 1p/19q leczenie PCV.

Wyniki, które przedstawiłem w cyklu publikacji pt. **“Ocena czynników rokowniczych u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym leczonych radioterapią”** mają wpływ na rozwój medycyny, gdyż wskazują, że badanie dtp FET PET czyli wykonane w dwóch punktach czasowych może dokładniej niż MRI, ale także FET PET wykonany metodą statyczną zobrazować obszary, które nie otrzymały pełnej dawki promieniowania. Równocześnie wykazałem, że wraz ze wzrostem objętości obszarów niedopromienionych uwidocznionych w dtp FET PET czas do progresji choroby jest krótszy, a całe objętości guza wyznaczone w dtp FET PET są niezależnym czynnikiem rokowniczym u chorych kwalifikowanych do radiochemioterapii wg schematu Stuppa. Dodatkowo wykazują, że znane czynniki molekularne, przede wszystkim metylacja promotora genu MGMT ulegają zmianie po radioterapii. Badania przedstawione w cyklu mogą wskazywać, że badanie FET PET w dwóch punktach czasowych może być rozważane jako badanie wskazujące obszar, który powinien zostać poddany radioterapii. Wyniki te mogą wyjaśniać przyczyny niepowodzeń badań nad eskalacją dawki, przez co dawać podstawy do prowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych.

Poza monotematycznym cyklem publikacji jestem współautorem 13 prac składających się na cztery kategorie tematyczne (**Łączny IF 11,766**). Jestem autorem 8 oryginalnych prac badawczych (IF=10,818), z czego **w 5 jestem pierwszym autorem (IF=9,107)**. W jednej pracy autorzy mają równy wkład. Ponadto jestem

autorem 3 prac poglądowych bez IF, jednej popularno-naukowej i jednej pracy kazuistycznej z IF=0,947.

Moje zainteresowania badawcze to przede wszystkim leczenie stereotaktyczną radiochirurgią zmian położonych wewnątrzczaszkowo, wykorzystanie obrazowania w ocenie stopnia zaawansowania chorób nowotworowych oraz onkologia w rozumieniu zdrowia publicznego. Ponadto opisałem w pracach poglądowych wykorzystanie nowych technologii w leczeniu onkologicznym.

4.1 Radiochirurgia stereotaktyczna zmian śródczaszkowych

Opublikowałem 4 prace dotyczące stereotaktycznej radiochirurgii zmian śródczaszkowych (**IF 2,884, MNiSW 55**), z czego w 3 pracach byłem pierwszym autorem (**IF 2,669, MNiSW 40**). Na dorobek w tym zakresie składają się dwie prace badawcze, jedna praca poglądowa oraz jedna kazuistyczna.

Pierwsze badanie, którego byłem współautorem pt. „**Preliminary results of linac-based radiosurgery in arteriovenous malformations and cerebral tumours in the Oncology Centre in Bydgoszcz**” jest analizą wczesnych wyników leczenia i dotyczy początków stosowania radiochirurgii stereotaktycznej w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Pozwoliło ono w sposób retrospektywny ocenić wstępną skuteczność i bezpieczeństwo techniki zaimplementowanej w moim ośrodku. Dotyczyło to zastosowania radiochirurgii na akceleratorze liniowym, co w latach 2009-2010 było postępowaniem nowatorskim w skali kraju, a w szczególności w zakresie leczenia malformacji tętniczo-żylnych (AVM). Grupę stanowiło 78 pacjentów leczonych z AVM, oponiakami, przerzutami, nerwiakami nerwu słuchowego i nawracającymi glejakami anaplastycznymi. Okres obserwacji wynosił 18 miesięcy. Kontrolę wzrostu guza lub AVM uzyskano we wszystkich przypadkach po 6 miesiącach, a regresję radiologiczną obserwowano w 20 przypadkach po 12 miesiącach. Najlepsze wyniki zanotowano w AVM, oponiakach i nerwiakach. Nie było żadnych trwałych deficytów ani powikłań wymagających hospitalizacji.

Uczestnicząc w analizie powyższych wyników zainteresowała mnie częstość i dynamika obrzęku, który występuje po leczeniu stereotaktyczną radiochirurgią. Kolejne badania pt. „**Evaluation of brain edema formation defined by MRI after LINAC-based stereotactic radiosurgery**” ukierunkowałem na ocenę tego powikłania

i razem z zespołem przeanalizowałem 107 pacjentów poddanych leczeniu i kontrolowanych regularnie MRI. W zróżnicowanej grupie pod względem dawek i rozpoznai 17% pacjentów rozwinęło lub doświadczyło nasilenia obrzęku po leczeniu. Objętość obrzęku była maksymalna po 6 miesiącach od radiochirurgii. Obrzęk po radiochirurgii korelował z umiejscowieniem guza i był 5 razy bardziej prawdopodobny u pacjentów z uszkodzeniami powyżej tzw. linii frankfurckiej. Nie znalazłem związku między rozwojem obrzęku, a wiekiem, wielkością guza, dawką i diagnozą ($p = 0,07$). Obrzęk wokół guza związany z radiochirurgią jest dobrze znanym, ale rzadko analizowanym powikłaniem radiochirurgii. Co interesujące w naszym badaniu wykazaliśmy większy związek z lokalizacją niż diagnozą czy dawką podaną na zmianę. Pomimo wszystkich ograniczeń badania było to jedno z liczniejszych pod względem grupy badań analizujących kliniczne czynniki wpływające na występowanie tego powikłania.

W pracy kazuistycznej pt. **„Large in-mask motion during frameless radiosurgery of a brain metastasis”** opisałem ograniczenia technologiczne stosowanej ówczśnie w naszym ośrodku metody radiochirurgii, które mogły wiązać się z poważnymi błędami w trakcie napromieniania i wskazują na potrzebę monitorowania ułożenia i ruchomości czaszki w trakcie napromieniania. Obecnie Centrum Onkologii wykorzystuje już nową technologię pozwalającą na kontrolę ułożenia w trakcie napromieniania z precyzją do 0,5 mm.

Praca pogładowa pt. **„Radiochirurgia zmian śródczaszkowych”** dotyczy moich zainteresowań technologią stosowaną w radiochirurgii oraz jest przeglądem wyników leczenia przedstawianych w piśmiennictwie.

4.2 Obrazowanie w ocenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej

Wykorzystanie obrazowania w ocenie stopnia zaawansowania chorób nowotworowych jest szerokim zagadnieniem, a w moich dotychczasowych pracach badawczych byłem autorem trzech prac (**łączny IF 7,385 i MNiSW 85**).

Różnice w obrazowaniu MRI i FET-PET stanowiły podstawę prospektywnego badania, którego jestem pierwszym autorem pt. **„Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence : a prospective study”** opublikowanego w *Radiotherapy and Oncology* (**IF 4.328**). Niektóre fragmenty GBM charakteryzują się kinetyką wychwytu FET typową dla glejaków o niskim stopniu złośliwości. Ta obserwacja

skłoniła mnie do zbadania, w jaki sposób podwójna ocena FET PET (dual time point, dtp FET PET) wpływa na pomiar objętości guza, czy wybór obrazu w którym guz jest największy poprawia wartość rokowniczą PET w ocenie miejsca nawrotu i zwiększa precyzję w definiowaniu miejsc nacieku. Do badania włączyłem 35 pacjentów, którzy poddani byli radioterapii zgodnie z protokołem Stuppa. Przeanalizowałem objętości guza w PET wyznaczone metodą statyczną, osobno w każdym punkcie czasowym (10 i 60 minut po podaniu FET) oraz łączną objętość utworzoną z badań w dwóch punktach czasowych i objętość na podstawie MRI w sekwencji T1 z kontrastem.

Objętości guza wyznaczone z użyciem dtp FET PET mierzone 10 minut po wstrzyknięciu radioznacznika (mediana $37,3 \text{ cm}^3$) były większe niż obszary zmierzone 60 minut od podania FET (mediana $27,7 \text{ cm}^3$) i nie pokrywały się. Objętości glejaka wielopostaciowego wyznaczone w dtp FET PET i zsumowane były większe niż wyznaczone w jednym punkcie czasowym i znacznie większe niż odpowiadające im objętości na podstawie MRI. Najczęściej (tj. w 74% przypadków) nawroty lokalizowały się właśnie w objętości utworzonej na podstawie obrazów z dwóch punktów czasowych PET. Rzadziej lokalizowały się w kontakcie z pierwotnym obrazem guza z badania statycznego PET i jeszcze rzadziej z badania MRI. Badanie te wykazują, że metabolizm glejaka wielopostaciowego jest niejednorodny. Guz ten składa się z części, zachowującej się w badaniu FET PET jak glejaki o niższym stopniu złośliwości widocznych 50-60 minut od podania FET, a nie widocznych w punkcie czasowym 5-15 minut od podania FET. Większa część glejaka wielopostaciowego wykazuje zwiększony wychwyt we wczesnej fazie, a w czasie spada jej objętość tak, że nie widoczna jest po 50-60 minutach. Średnia odległość od granicy guza w MRI do granicy guza w sumie obrazów PET wyniosła 10 mm w trzech wymiarach. Do pokrycia u wszystkich chorych obrazów PET należałoby stosować margiens 35mm do MRI. Rzeczywista objętość GBM w oparciu o obrazowanie jakim w tej chwili dysponujemy jest widoczna w badaniu PET dynamicznym albo w badaniu w dwóch punktach czasowych i zsumowaniu obrazów. Brak możliwości precyzyjnego wyznaczenia objętości guza w MRI wyjaśnia dlaczego dotychczas tak wyznaczana objętość nie zawsze korelowała z przeżyciem i nie była powszechnie uznanym czynnikiem rokowniczym. Wyższa dokładność diagnostyczna standardowo (w jednym punkcie czasowym) wykonanego badania FET PET była uzasadnieniem zastosowania tej techniki do wyznaczania objętości docelowej glejaków. Mimo to, tak wykonany FET PET nie odgrywa decydującej roli w

planowaniu radioterapii, ponieważ w dotychczas przeprowadzonych badaniach wyniki w odniesieniu do przeżycia były rozbieżne. Nasze badanie wskazuje na pewne kwestie metodologiczne, w jaki sposób pozyskiwanie danych poprzez pomiar w dwóch punktach czasowych może poprawić precyzję PET w tym wskazaniu i w konsekwencji wyniki radioterapii. Wykonanie PET w dwóch punktach czasowych i implementacja tej metody do planowania radioterapii otwiera nowe możliwości wykorzystania dtp FET PET w planowaniu radioterapii w ramach dalszych badań klinicznych

W pracy pt. **„Zastosowanie rezonansu magnetycznego w ocenie stopnia zaawansowania pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego”** jestem pierwszym autorem i była to retrospektywna analiza 176 pacjentów. Wykonanie MRI przed zabiegiem operacyjnym wciąż nie jest w Polsce szeroko stosowaną praktyką, a naciek raka gruczołu krokowego poza torebkę stercza jest jednym z najczęstszych wskazań do pooperacyjnej radioterapii. Celem pracy było określenie czy stosowanie MRI w ocenie stopnia zaawansowania pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego wykazało istotny wpływ na zmianę stopnia zaawansowania choroby w stosunku do badań powszechniejszych w praktyce urologicznej jak TRUS, PSA i skala Gleasona, niezależnie od grupy ryzyka wg NCCN. Wykazałem, że MRI w ponad połowie przypadków zmienia stopień zaawansowania w każdej grupie ryzyka wg NCCN, oraz obu grupach ryzyka zajęcia węzłów chłonnych wg Roacha, ale najczęściej wpływa na zmianę stopnia zaawansowania w grupie T2 z poziomem PSA poniżej 30 ng/ml. Nie udało się określić dokładnych wartości parametrów powszechnych w praktyce klinicznej takich jak PSA i stopień złośliwości guza, pozwalających jednoznacznie pominąć to badanie.

W kolejnej pracy dotyczącej badań oceniających stopień zaawansowania choroby nowotworowej byłem autorem o równym udziale w powstaniu pracy z pierwszym autorem . Badania pt. **„The Sum of Tumour-to-Brain Ratios Improves the Accuracy of Diagnosing Gliomas Using 18F-FET PET”** dotyczyły wartości obrazowania dtp FET PET w diagnostyce różnicowej glejaków. Celem tej pracy była ocena wartości wychwytu FET, które najlepiej wskazywały na ostateczny wynik histopatologiczny guza. Przeanalizowaliśmy grupę 46 chorych, u których wykonano badanie PET przed zabiegiem operacyjnym. Badanie potwierdza wartość dtp FET PET w nieinwazyjnym określaniu stopnia złośliwości glejaka i wspiera wartość metody dwóch punktów czasowych nie tylko w planowaniu radioterapii, ale również

w diagnostyce. Parametr sumy wartości wychwytu względnego (stosunek wychwytu w guzie do wychwytu w drugiej półkuli mózgu) z obu badań wykonanych po 10 i 60 minucie wykazuje największą dokładność, czułość i wartość predykcyjną ujemną dla różnicowania złośliwości nowotworów glejowych mózgu.

4.3 Zdrowie publiczne w onkologii

Zagadnienia z pogranicza zdrowia publicznego i onkologii stanowią kolejną tematykę moich zainteresowań naukowych. Jestem współautorem 2 prac badawczych i 1 pogładowej w tym zakresie (IF 1,496 MNiSW 33).

Analiza efektywności kosztowej jest coraz szerzej stosowana w onkologii, ponieważ wybór metody leczenia powinien opierać się nie tylko na wynikach klinicznych, ale także na wiarygodnych danych dotyczących efektywności kosztowej. Badania, w których uczestniczyłem pt. **„Whole breast irradiation vs. APBI using multicatheter brachytherapy in early breast cancer – simulation of treatment costs based on phase 3 trial data“** dotyczyły analizy kosztów przyspieszonej radioterapii części piersi (APBI) we wczesnym raku piersi. Rak piersi jest drugim najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie, w zdecydowanej większości przypadków zdiagnozowanych we wczesnych stadiach klinicznych. Ze względu na dużą częstość występowania raka piersi jego leczenie pochłania znaczną część budżetów na leczenie onkologiczne. Lista technik stosowanych w przyspieszonym napromienianiu częściowym piersi obejmuje APBI z 3D-CRT lub IMRT, APBI z zastosowaniem brachyterapii śródmiąższowej lub brachyterapii balonowej i śródoperacyjnego APBI. W oparciu o dane z badania 3 fazy i dane z własnych doświadczeń zidentyfikowaliśmy źródła kosztów i przeprowadziliśmy symulację w perspektywie 5 lat. W analizie minimalizacji kosztów wykazaliśmy, że APBI jest kosztowo efektywną strategią postępowania z perspektywy płatnika publicznego w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. Zastosowanie APBI może wiązać się ze znaczną redukcją wydatków na leczenie raka piersi również w dłuższej perspektywie nawet przy założeniu wzrostu kosztów procedury.

Praca pt. **„Stany zagrożenia życia i nagłe zachorowania w Polsce na podstawie biernego badania korelacyjnego porównującego bezpośrednio przyczyny wyjazdów ambulansów według przyczyn ICD-10 : analiza head to head danych z WSPR Bydgoszcz vs. WSPR Konin”** bazuje na danych za rok 2010r. z dwóch stacji pogotowia ratunkowego. Dane dotyczą przyczyn interwencji zespołów

ratownictwa medycznego. Celem pracy było określenie najczęstszych przyczyn wzywania zespołów wyjazdowych pogotowia ratunkowego na miejsce zdarzenia według klasyfikacji ICD-10. Z badań wynika, że nowotwory należą do najrzadszych przyczyn wyjazdów ambulansów nieprzekraczając 1% wezwań i odsetek ten jest podobny pomiędzy badanymi stacjami ratownictwa medycznego.

Kolejna praca, której byłem współautorem dotycząca zagadnień zdrowia publicznego to praca pogładowa pt. **„Uznanie czynników środowiskowych jako determinant zdrowia i choroby.”** Czynniki środowiskowe kreują w dużej mierze zapadalność na choroby nowotworowe. W pracy przedstawiono min. wybrane czynniki wpływające na powstawanie nowotworów, a jej celem było przeanalizowanie pojęcia zdrowia i choroby od czasów starożytnych do współczesności, szczególnie w aspekcie szeroko pojętych czynników środowiskowych determinujących zdrowotność jednostki i populacji.

4.4 Wykorzystanie nowych technologii w leczeniu onkologicznym.

Cykl ten stanowią dwie publikacje pogładowe (MNiSW 4). W pracy pt. „Przekrój działań na rzecz rozwoju onkologii - przeszłość i teraźniejszość.” przedstawione zostały istotne wydarzenia, które wpłynęły na kształt współczesnej onkologii – chirurgii, radioterapii, chemioterapii, wykrywania nowotworów i biologii molekularnej oraz wybrane aspekty dalszego rozwoju nauk w zakresie leczenia nowotworów. W pracy popularno-naukowej pt. „Celna terapia“ opisałem zastosowanie i miejsce radioterapii śródoperacyjnej w leczeniu najczęstszych nowotworów.

Marek Flarek