

Autoreferat:

1 Nazwisko, imię: Bogdan Małkowski

2 Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- Tytuł lekarza: Wojskowa Akademia Medyczna Łódź wydział lekarski
- dyplom specjalisty w dziedzinie medycyny nuklearnej -ocena bardzo dobra
- dyplom specjalisty w dziedzinie densytometrii klinicznej- ocena bardzo dobra
- stopień doktora nauk medycznych nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi 18.05.1993, tytuł rozprawy: Zastosowanie radioizotopowej dynamicznej angioscynygrafii wątroby do oceny zaburzeń perfuzji i określenia stopnia uszkodzenia mięszu wątroby w wybranych chorobach u dzieci, recenzenci: prof. dr hab. n. med Jan Chojnacki, prof. dr hab. n. med. Jan Kuydowicz
- dyplom specjalisty w dziedzinie densytometrii klinicznej- ocena bardzo dobra

3 Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu

- 1978-84: studia Wojskowa Akademia Medyczna – ukończone z pierwszą lokatą
- 1984 – 1985 staż podyplomowy Szpital Kliniczny WAM Łódź
- 1985-1986 WDW Augustów - lekarz
- 1986 - 2002 Zakład Medycyny Nuklearnej Wojskowej Akademii Medycznej – adiunkt
- 2002 - 2005 Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – adiunkt
- 2005 do chwili obecnej Zakład Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii im F. Łukaszczyka w Bydgoszczy – koordynator zakładu
- 2006 – 2008 Katedra Onkologii i Brachyterapii Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK Toruń
- 2008 do chwili obecnej Zakład Pozytonowej Tomografii Emisyjnej i Obrazowania Molekularnego Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK Toruń – po. Kierownik Zakładu.

4 Wskazane osiągnięcie o którym mowa w art. 16.2 ustawy

4,1 Tytuł osiągnięcia

Pozytonowa Tomografia Emisyjna w onkologii- nowe zastosowania wybranych znaczników.

Lp.	Publikacja	IF
1	(18)F-FLT PET/CT in Patients with Gastric Carcinoma. Małkowski B, Staniuk T, Srutek E, Gorycki T, Zegarski W, Studniarek M. Gastroenterol. Res. Pract. 2013; 2013:69-6423.	1,502
2	Comparison of FLT-PET/CT and CECT in gastric cancer diagnosis.T. Staniuk, Bogdan Małkowski, Ewa Śrutek, P. Szlęzak, Wojciech Zegarski. Abdom. Radiol.2016 : Vol. 41, nr 7, s. 1349-1356.	2,189
3	The sum of tumour-to-brain ratios improves the accuracy of diagnosing gliomas using ¹⁸ F-FET PET. Malkowski B, Harat M, Zyromska A, Wisniewski T, Harat A, Lopatto R, Furtak J. PLOS ONE 2015 Vol. 10 nr 10 e0140917	3,057
4	Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: a prospective study. M. Harat, Bogdan Małkowski, Roman Makarewicz. Radiother. Oncol. 2016 : Vol. 120, nr 2, s. 241-247.	4,817
5	The predictive role of interim PET after the first chemotherapy cycle and sequential evaluation of response to ABVD in Hodgkin's lymphoma patients— the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Observational Study. J. M. Zaucha*, B. Małkowski*, S. Chauvie, E. Subocz, J. Tajer, W. Kulikowski, A. Fijołek-Warszewska, A. Biggi, F. Fallanca, M. Kobylecka, M. Dziuk, D. Woszczyk, J. Rybka, R. Kroll-Balcerzak, F. Bergesio, A. Romanowicz, A. Chamier-Ciemińska, P. Kurczab, A. Giza, K. Le sniewski-Kmak, R. Zaucha, D. Swietlik, T. Wróbel, W. Knopińska-Postuszny, J. Walewski & A. Gallamini Annals of Oncology 28: 3051–3057, 2017 *dwóch pierwszych autorów	11,98

4,2 Osiągnięcie zostało udokumentowane

cyklem pięciu oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports(JCR). Sumaryczny Impact Factor wynosi: IF 23,545 z czego habilitant jest pierwszym autorem trzech prac o łącznym IF 16,539. W pozostałych dwóch pracach jest drugim autorem.

4,3 Omówienie celu naukowego ww prac, osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania i dalszych kierunków badań.

Przedmiotem zainteresowań jest opracowanie i wprowadzenie do praktyki klinicznej nowych wskazań w badaniach z zastosowaniem techniki diagnostycznej jaką jest pozytonowa tomografia emisyjna. Pierwsze badania PET zostały wykonane już w latach 50-tych XX wieku, natomiast rozwój techniki PET wiąże się z konstrukcją aparatów hybrydowych PET-CT i wprowadzeniem ich na rynek w roku 2001.

Technika PET-CT pozwala na dokładną lokalizację ognisk nieprawidłowego gromadzenia radiofarmaceutyków oraz na znacznie lepszą korektę zjawiska

pochłaniania. Dzięki temu jakość uzyskiwanych wyników uległa znacznej poprawie. Od tego czasu rozpoczęła się era badań molekularnych mających zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Zwraca uwagę czułość tej metody, pozwala ona na śledzenie zmian w stężeniu stosowanych radiofarmaceutyków na poziomie pmoli (10^{-12} mola).

Technika ta okazuje się bardzo pomocna nie tylko we wstępnej diagnostyce schorzeń nowotworowych, ale również w prognozowaniu ich przebiegu, a także w monitorowaniu efektów leczenia i wczesnym przewidywaniu skuteczności zastosowanej procedury terapeutycznej.

Publikacje 1,2

Pierwszym kierunkiem badań jest zastosowanie znacznika obrazującego proliferację nowotworów- ^{18}F -FLT (3-deoxy-3- ^{18}F -fluorothymidine) w ocenie stopnia zaawansowania choroby przed podjęciem decyzji o leczeniu operacyjnym.

Wczesne wykrycie i leczenie chirurgiczne raka żołądka poprawia w sposób znaczący wyniki leczenia. Terapią z wyboru jest całkowite chirurgiczne wycięcie nowotworu. Leczenie to możliwe jest jednak do stopnia zaawansowania T2 bez leczenia neoadiuwantowego i T2/T3, N1, M-0 po zastosowaniu chemioterapii. Rutynowo stosowane metody diagnostyczne (TK i MR) okazały się zawodne – nie pozwalają one na jednoznaczne określenie stopnia zaawansowania choroby. Na przykład, czułość i swoistość TK w ocenie zmiany pierwotnej wynosi 79-89% i 69-92%. Czułość TK jest szczególnie niska w ocenie węzłów chłonnych otrzewnowych mniejszych niż 5 mm wynosząc zaledwie 49%.

Wykrycie wczesnej postaci raka żołądka techniką PET z zastosowaniem ^{18}F -FDG jest obarczone niską czułością i swoistością. W znacznym stopniu zależy od wielkości guza pierwotnego, jego lokalizacji oraz typu histologicznego. W szczególności obecność komórek nowotworowych produkujących substancje śluzowe, wykazujących niski metabolizm glukozy, znacząco obniża czułość techniki. W 1998 roku wprowadzono radiofarmaceutyk umożliwiający obrazowanie proliferacji komórkowej – fluorotymidynę (^{18}F -FLT). Radiofarmaceutyk ten jest pochodną tymidyny koniecznej do syntezy DNA.

W organizmie ludzkim, w warunkach prawidłowych radiofarmaceutyk gromadzi się przede wszystkim w szpiku kostnym i jest metabolizowany w wątrobie. W przebiegu choroby nowotworowej ulega on wbudowaniu w szybko dzielące się komórki nowotworowe odzwierciedlając zwiększoną replikację DNA. Jego gromadzenie zależy od aktywności kinazy tymidynowej.

Błona śluzowa żołądka jest również tkanką o fizjologicznie wzmożonej proliferacji. W warunkach prawidłowych gromadzi ona jednak ^{18}F -FLT w stosunkowo niewielkim stopniu. Mimo tego, fizjologiczne gromadzenie radiofarmaceutyku utrudnia ocenę guza w ścianie żołądka.

Celem tej pracy była weryfikacja skuteczności diagnostycznej ^{18}F -FLT PET/CT u chorych z rozpoznaniem za pomocą gastroskopii rakiem żołądka oraz wyznaczenie wartości metabolizmu ^{18}F -FLT w zmienionej i prawidłowej ścianie żołądka. Do oceny stopnia gromadzenia ^{18}F -FLT w technice PET/CT posłużono się wskaźnikiem SUV max. (standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika).

W pierwszym etapie wyznaczano wartość SUV max dla prawidłowej błony śluzowej. W drugim etapie wyznaczano poziom odcięcia różnicującego wartości SUV max w błonie śluzowej zmienionej chorobowo przez nowotwór złośliwy.

Badanie przeprowadzono w grupie 94 chorych, po podaniu dożylnym 350MBq ^{18}F -FLT. Znacznik był produkowany w Pracowni Produkcji Radiofarmaceutyków Zakładu Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Akwizycji techniką PET/CT w obszarze od podstawy czaszki do 1/3 górnej ud dokonano w 60 min po podaniu znacznika.

Na obrazach PET wyznaczono obszary prawidłowej ściany żołądka i ściany wykazującej zmiany morfologiczne w badaniu TK. Wykazano, że wartości SUV dla ^{18}F -FLT w prawidłowej śluzówce żołądka mieściły się w granicach SUV_{max} 1.01–2.55 (1.84 ± 0.35). W przypadku nowotworów złośliwych stwierdzono, że wartości SUV_{max} dla ^{18}F -FLT wynosiły odpowiednio: dla gruczolakoraka cewkowego (adenocarcinoma tubulare), SUV_{max} 1.5–23.1 (7.46 ± 4.57), w gruczolakoraku śluzowokomórkowym (mucinous adenocarcinoma), SUV_{max} 2.3–10.3 (5.5 ± 2.4), dla raka niezróżnicowanego (undifferentiated carcinoma), SUV_{max} 3.1–13.6 (7.28 ± 3.25), i dla gruczolakoraka częściowo śluzowo-komórkowym (adenocarcinoma partium mucocellulare), SUV_{max} 2–25.3 (7.7 ± 6.99). Wyznaczone wartości pozwoliły na różnicowanie prawidłowej śluzówki od zmienionej patologicznie przez proces nowotworowy.

Stosując krzywą ROC wyznaczono poziom odcięcia SUV 2,6 jako różnicujący fizjologiczne gromadzenie ^{18}F -FLT w błonie śluzowej żołądka i w ogniskach zmienionych nowotworowo. Przyjmując powyższe kryteria w badanej grupie uzyskano czułość 95%. Liczba wyników fałszywie dodatnich wynosiła 5%. Była to pierwsza na świecie publikacja oceniająca wartości prawidłowe SUV_{max} dla ^{18}F -FLT w niezmienionej śluzówce żołądka. Wyznaczenie wartości SUV umożliwia diagnostykę raka żołądka technikami PET/CT oraz stanowi podstawę do dalszych badań w tym obszarze.

Stosując opracowane kryteria zastosowano badanie ^{18}F -FLT w grupie 50 chorych z zaawansowanym rakiem żołądka w celu określenia zmian przerzutowych do węzłów chłonnych. Czułość badania wynosiła w tej grupie chorych 73,3%. W kolejnej pracy porównano dokładność badań ^{18}F -FLT PET/CT oraz tomografii komputerowej (CECT contrast enhanced computed tomography) w przedoperacyjnej ocenie zmiany pierwotnej uzyskując wyniki (100% i 94,6%) preferujące technikę PET/CT.

Publikacje 3,4

Drugim kierunkiem badań jest zastosowanie ^{18}F -fluoretyltyrozyny (^{18}F -FET) w diagnostyce guzów pochodzenia glejowego mózgu. Glejaki stanowią około 80 % guzów pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego. Są one niejednorodną grupą nowotworów, różniących się między innymi stopniem złośliwości. Czas przeżycia chorych z guzem o stopniu złośliwości II-III wg WHO wynosi przeważnie kilka-kilkanaście lat, natomiast czas przeżycia chorych na nowotwór o IV stopniu złośliwości wg WHO, tylko kilkanaście miesięcy. Co więcej, guzy o mniejszym stopniu złośliwości mogą ulec transformacji w guzy o większym stopniu złośliwości. Ze względu na naciekający charakter tych nowotworów leczenie operacyjne jest nieskuteczne i wymaga uzupełnienia o radio-chemio terapię. Podstawową metodą diagnostyczną jest MRI po podaniu środka kontrastującego.

Mimo zastosowania szeregu protokołów (sekwencje T1, T2 ważone, ocena dyfuzji wody, spektroskopia MR, ocena regionalnej objętości krwi, inne) badanie MR okazuje się jednak zawodne. Podstawowymi problemami w diagnostyce nowotworów glejopochodnych jest

- określenie zasięgu guza przed leczeniem operacyjnym
- ocena stopnia złośliwości guza z określeniem najbardziej reprezentacyjnego miejsca biopsji
- rozpoznanie wznowy procesu nowotworowego po przeprowadzonym kompleksowym postępowaniu leczniczym.

Szczególnie istotnym problemem jest różnicowanie między wznową i tzw pseudowznową guza po radioterapii. W tym zastosowaniu czułość MRI wynosi 66.7% (95% CI 29.9-92.5), swoistość 100% (54.1-100), dodatnia wartość predykcyjna (PPV) 100% ($p=0.028$) (J Neurooncol. 2018 post-gadolinium 3-dimensional spatial, surface, and structural characteristics of glioblastomas differentiate pseudoprogression from true tumor progression. Hansen MR, Pan E, Wilson A, McCreary M, Wang Y, Stanley T, Pinho MC, Guo X, Okuda DT).

Badaniem komplementarnym do MRI jest PET z zastosowaniem radiofarmaceutyków aminokwasowych (pochodne tyrozyny np. ^{18}F -fluoretyltyrosine (^{18}F -FET), ^{18}F -DOPA, ^{11}C -metionina. Wybór pochodnych aminokwasów wynika z charakterystycznego dla glejaków fenotypu metabolicznego. Polega on na znacznym zwiększeniu aktywności mechanizmów transportujących aminokwasy- LAT1 przez komórki nowotworowe. Badanie PET dokładniej określa granice guza, pozwala na różnicowanie między zmianami nowotworowymi i zmianami wynikającymi z prowadzonego leczenia, pozwala na określenie żywotnej części guza. Wybór znakowanej fluorem tyrozyny - ^{18}F -FET wynikał zarówno z właściwości farmakodynamicznych tego znacznika, jak również z jego korzystnych cech fizykochemicznych. W obszarze OUN, w tkankach prawidłowych FET gromadzi się w ilościach śladowych. Natomiast transformacja nowotworowa w sposób znaczący wzmacnia ten proces. Czułość i swoistość tej metody znacznie przewyższa metody konwencjonalne (MR i CT). Ze względu na niskie tło fizjologiczne i wysokie gromadzenie ^{18}F - czułość i swoistość wynoszą odpowiednio 90 i 98%. W diagnostyce guzów ośrodkowego układu nerwowego ^{18}F -FET ma jeszcze inne korzystne cechy. Kinetyka FET w ciągu pierwszej godziny od podania znacznika pozwala na nieinwazyjne zróżnicowanie glejaków o niskiej i wysokiej złośliwości wg. WHO.

Celem prac własnych było:

- potwierdzenie wysokiej czułości ^{18}F -FET PET/CT w diagnostyce guzów pochodzenia glejowego w obszarze OUN
- opracowanie metody pozwalającej na skrócenie czasu badania dynamicznego określającego kinetykę gromadzenia ^{18}F -FET
- wyznaczenie nowych, bardziej czułych wskaźników pozwalających na nieinwazyjne różnicowanie stopnia złośliwości guza wg WHO

Badania przeprowadzono po podaniu dożylnie 350MBq ^{18}F -FET . Znacznik był produkowany w Pracowni Produkcji Radiofarmaceutyków Zakładu Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Badanie wykonywano 10 i 60 minut po podaniu radiofarmaceutyku (dual point time acquisition).

W badaniu uczestniczyło 46 chorych w wieku od 24 do 71 lat, średnio 46 lat z rozpoznaniem histopatologicznie glejakiem. U 22 z nich (47,48%) stwierdzono glejaka o niskim stopniu agresywności (I, II) wg WHO a u 24 (52,17%)w stopniu wysokim (III i IV).

Dokonano oceny wartości pojedynczej akwizycji wykonanej w 10 i 60 min od podania znacznika oraz parametrów wynikających z łącznej oceny akumulacji ^{18}F -FET w tych punktach czasowych (uproszczonej kinetyki).

W pracy poddano analizie wartości SUV_{max} w guzach oraz stosunek gromadzenia ^{18}F -FET w guzie i symetrycznych tkankach prawidłowych (maximum tissue-brain ratio - TBR_{max})

Oceniano gromadzenie ^{18}F -FET łącznie w dwóch punktach czasowych poddając analizie kinetykę metabolizmu etylootyrozyny zdefiniowaną jako różnicę SUV_{max} i różnicę TBR_{max} pomiędzy 10 a 60 min oraz stosunek $\text{SUV}_{60}/\text{SUV}_{10}$ i $\text{TBR}_{60}/\text{TBR}_{10}$ oraz sumy $\text{SUV}_{60}+\text{SUV}_{10}$ i $\text{TBR}_{60}+\text{TBR}_{10}$.

Wykazano że :

1. Kinetyka gromadzenia ^{18}F -FET była różna w zależności od stopnia złośliwości. Stwierdzono, że narastająca dla glejaków o niskim stopniu złośliwości (TBR_{max} i SUV_{max} różnica > 0 , względny TBR_{max} and $\text{SUV}_{\text{max}} > 1$) i zmniejszająca się, opadająca dla glejaków o wysokim stopniu złośliwości (TBR_{max} i SUV_{max} różnica < 0 , różnica TBR_{max} i $\text{SUV}_{\text{max}} < 1$)
2. Za pomocą analizy ROC określono optymalny parametr pozwalający na różnicowanie pomiędzy glejakami o niskim i wysokim stopniu złośliwości . Tym parametrem okazała się suma $\text{TBR}_{60}+\text{TBR}_{10}$. Uzyskano AUC 0,852 przy wartości 87%. Czułość , swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna wyniosły odpowiednio 100%, 72,7%, 80% i 100%.
3. Spośród parametrów określanych w pojedynczych punktach czasowych najwyższą dokładność – 82,6% osiągnął parametr TBR_{10} .
4. Analiza wskazała punkty odcięcia najlepiej różnicujące dwie grupy glejaków przy 1,44 dla TBR_{10} i 3,15 dla sum $\text{TBR}_{10}+\text{TBR}_{60}$.

Spośród 46 chorych tylko u jednego z rozpoznaniem histopatologicznym astrocytoma diffusum uzyskano negatywny wynik badania (przed zabiegiem operacyjnym)

Badanie jest pierwszym na świecie udowadniającym możliwość oceny kinetyki akumulacji ^{18}F -FET wykorzystując dwie krótkie akwizycje statyczne w 10 i 60 min w technice dual point time acquisition.

Technika ta pozwala na znaczące zwiększenie przepustowości skanera PET/CT oraz komfortu pacjenta wynikające ze skrócenia rzeczywistego czasu akwizycji. W normalnych warunkach czas badania dynamicznego wynosi 60 min. W opublikowanej wersji całkowity czas badania wyniósł 20 min (2 x 10 min).

Jest też pierwszym badaniem na świecie wskazującym na parametr „suma TBR10+TBR60” jako wykazujący najwyższą dokładność w nieinwazyjnym różnicowaniu stopnia złośliwości glejaków. Uzyskana dokładność jest wyższa niż w badaniach wykonanych za pomocą rezonansu magnetycznego.

W dalszych badaniach (Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: a prospective study. M. Harat, Bogdan Małkowski, Roman Makarewicz. Radiother. Oncol. 2016 : Vol. 120, nr 2, s. 241-247) wykazano znaczącą różnicę w planowaniu objętości guza pomiędzy technikami FET PET/CT a rezonansem magnetycznym wskazując na zmianę zarówno geometrii GTVs jak i ich objętości.

W chwili obecnej prowadzone są prace porównujące wyniki radioterapii planowanej na podstawie MR i FET PET/CT.

Drugi kierunek dalszych badań ma na celu określenie optymalnego miejsca biopsji stereotaktycznej guzów mózgu na podstawie badania ^{18}F -FET PET/MR.

W chwili obecnej jedyną metodą obrazowania wskazującą lokalizację guza złośliwego w OUN jest rezonans magnetyczny. Biopsji dokonuje się w ogniskach wzmocnienia pokontrastowego. Jednak dane literaturowe oceniające rozległość złośliwego rozrostu glejowego w preparatach histopatologicznych wskazują na obecność komórek glejaków w znacznej (3-4 cm) odległości od tych ognisk. Ze względu na fakt iż badania ^{18}F -FET PET wykazują wyższą objętość nowotworu złośliwego, zlokalizowanego również poza obszarem wzmocnienia pokontrastowego, istnieje nadzieja, że będą one badaniem określającym rzeczywiste lub bardziej niż MR przybliżone do rzeczywistości granice procesu złośliwego. Wstępne wyniki – prezentowane na zjazdach międzynarodowych (PTMN, SNM i EANM) wskazują na zgodność histopatologiczną wyniku z lokalizacją ogniska najwyższego SUV_{max} w obrębie guza, niezależnie od wzmocnienia kontrastowego obserwowanego w MRI oraz potwierdzające obecność nowotworu złośliwego w obszarach niezmiennych w badaniu MR a cechujących się wzmożoną akumulacją FET.

Docelowym efektem tych prac jest koncepcja prowadzenia nawigacji śródoperacyjnej w guzach mózgu na podstawie badania ^{18}F -FET PET.

Publikacja 5.

Jednym z podstawowych problemów w leczeniu onkologicznym jest wczesna ocena skuteczności chemioterapii. Dokładne i wczesne rozpoznanie oporności na zastosowany schemat leczenia umożliwia jego szybką zmianę (eskalację). Wczesne potwierdzenie skuteczności zastosowanej terapii może prowadzić do złagodzenia stosowanych schematów terapeutycznych. Dzięki temu można uzyskać lepszą efektywnością terapii i ograniczyć wczesne i późne powikłania.

Badania morfologiczne (tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny) nie spełniają wymaganych kryteriów, pozwalają na ocenę skuteczności leczenia z bardzo dużym opóźnieniem (nawet wielu miesięcy). Alternatywą są badania metaboliczne z zastosowaniem PET/CT.

Podstawowym radiofarmaceutykiem stosowanym w metodzie PET w diagnostyce onkologicznej jest analog glukozy znakowany izotopem fluoru 18 (^{18}F – fluorodeoksyglukoza, ^{18}F - FDG). Jest on transportowany do komórek przez te same mechanizmy, co glukoza, a następnie ulega fosforylacji w reakcji katalizowanej przez hexokinazę. Produkty tej reakcji nie ulegają jednak dalszym przemianom. W komórkach nowotworowych, po podaniu dożylnym, akumulacja ^{18}F -FDG jest znacznie większa niż w komórkach prawidłowych. Efekt ten wynika ze zjawiska Warburga i związany jest z odmiennym profilem metabolicznym komórek nowotworowych. Metabolizm glukozy w komórkach nowotworowych ma charakter beztlenowy. W wyniku tego procesu z jednej cząsteczki glukozy są wytwarzane dwie cząsteczki ATP, natomiast w trakcie przemian tlenowych powstaje trzydzieści sześć cząsteczek.

Stwierdzono, że metabolizm glukozy ulega bardzo wczesnie zahamowaniu po wprowadzeniu skutecznego leczenia chemioterapeutycznego. Zmiana metabolizmu glukozy już we wczesnych fazach chemioterapii stanowi niezwykle ważny element w procesie monitorowania prowadzonej terapii. Pierwsza praca dotycząca zastosowania techniki PET-CT we wczesnej ocenie skuteczności leczenia, w trakcie jej prowadzenia, została opublikowana przez Gallaminiego i wsp. Autorzy wykazali, że możliwa jest ocena skuteczności leczenia u chorych na chłoniaka Hodgkina już po dwóch kursach chemioterapii.

Badania własne były prowadzone w 11 klinikach i oddziałach hemato-onkologicznych oraz współpracujących z nimi ośrodkach PET w Polsce, pomiędzy styczniem 2008 a październikiem 2014 i obejmowały wszystkich chorych z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina. U chorych wykonano badanie ^{18}F -FDG PET/CT przed rozpoczęciem leczenia, po pierwszym i drugim kursie chemioterapii schematem ABVD (Doksorubicyna, Bleomycyna, Winblastyna, Dakarbazyna) oraz po zakończeniu chemioterapii. Spośród 345 chorych, 35 wykluczono z badania ze względu na braki lub niewystarczającą jakość obrazowania PET/CT. Wyniki badań wskazały na zróżnicowaną odpowiedź populacji chorych w wyniku zastosowanego schematu leczenia.

U 116 spośród 190 chorych stwierdzono znaczącą redukcję gromadzenia się ^{18}F -FDG (badanie ujemne) już po pierwszym kursie chemioterapii. W grupie tej badanie PET po drugim kursie chemioterapii również okazało się ujemne. Jest to najważniejsze osiągnięcie tego badania, wskazujące na równocześnieść wyników negatywnych po pierwszym kursie w porównaniu z wynikami po kursie drugim. Oznacza to, że wynik badania po pierwszym kursie jest wystarczającym czynnikiem prognostycznym sugerującym skuteczność prowadzonego leczenia. Tak więc nie jest koniecznym wykonywanie badań po kolejnych kursach chemioterapii.

Drugim ważnym osiągnięciem było stwierdzenie, iż u 50% chorych u których występowało gromadzenie ^{18}F -FDG w ogniskach chorobowych po pierwszym kursie

leczenia (dodatni wynik PET), uzyskano wynik ujemny badania po drugim kursie chemioterapii. Przedstawione obserwacje wskazują na trzy różne odpowiedzi w badaniu PET w trakcie chemioterapii: grupę chorych, u których stwierdza się zahamowanie gromadzenia ^{18}F -FDG już po pierwszym kursie chemioterapii, grupę chorych, u których efekt chemioterapii jest obserwowany po drugim kursie leczenia oraz grupę nie odpowiadających na zastosowane leczenie w badaniu ^{18}F -FDG-PET/CT. Wykazano, że ostatnia grupa chorych charakteryzowała się znacząco gorszym (0,34) trzyletnim okresem do wystąpienia progresji w porównaniu z grupą pierwszą i drugą (0,88 i 0,79 odpowiednio). Dane te potwierdziły, że chorzy, u których nie stwierdza się odpowiedzi w badaniu ^{18}F -FDG PET/CT na zastosowaną chemioterapię wymagają wczesnej intensyfikacji leczenia celem uzyskania trwałej remisji.

Wyniki przedstawionej analizy wskazują, że badanie PET, mające na celu określenie skuteczności chemioterapii, powinno być przeprowadzone między drugim a trzecim cyklem ABVD. Wynik badania PET w tym punkcie czasowym posiada wysoką wartość PPV wymaganą do wdrożenia procedur leczniczych mających na celu eskalację terapii. Autorzy jednocześnie wskazują, że badanie PET po pierwszym cyklu chemioterapii, ze względu na wyższą NPV, (negative predictive value) – ujemna wartość predykcyjna) może być wykorzystywane w badaniach klinicznych mających na celu deeskalację terapii we wczesnych i zaawansowanych postaciach chłoniaka Hodgkina.

W kolejnych publikacjach przedstawiono wstępne wyniki eskalacji chemioterapii w grupie chorych, u których uzyskano dodatni wynik badania PET po dwóch kursach ABVD. W grupie tej uzyskano remisję u 100% chorych. Obecnie we współpracy z PLRG (Polish Lymphoma Research Group) jest prowadzone ogólnopolskie badanie mające potwierdzić korzyści wynikające z zastosowania techniki ^{18}F -FDG PET-CT jako wskaźnika wczesnej eskalacji i deeskalacji leczenia - BURGUND. Habilitant jest odpowiedzialny za organizację i ocenę badań ^{18}F -FDG PET/CT w tych badaniach.

Podsumowując w cyklu prac pod tytułem: Pozytonowa Tomografia Emisyjna w onkologii- nowe zastosowania wybranych znaczników habilitant udowodnił możliwości zastosowania techniki PET w innych niż diagnostyka obszarach. Udowodnił możliwość zastosowania badania PET w szybkiej, po pierwszym kursie chemioterapii ocenie jej skuteczności i wykazał skuteczność oceny prognostycznej w tak wczesnym etapie terapii. W dziedzinie guzów litych (nowotwory złośliwe żołądka) udowodnił możliwość zastosowania badania PET w precyzyjnej ocenie stopnia zaawansowania i kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. W obszarze nowotworów złośliwych OUN potwierdzono nową możliwość nieinwazyjnej oceny stopnia złośliwości guzów pochodzenia glejowego oraz precyzyjniejszej niż za pomocą technik obrazowania morfologicznego oceny wielkości zmiany mający bezpośredni wpływ na planowanie leczenia.

Wszystkie te osiągnięcia w sposób znaczący poszerzyły możliwości techniki PET w badanych aspektach. Jednocześnie należy zauważyć, że wszystkie prezentowane

w cyklu prac osiągnięcia do dzisiaj są wykorzystywane w praktyce klinicznej w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy oraz w następnych , ogólnopolskich wieloośrodkowych badaniach klinicznych np. BURGUND.

5) Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i rajowych

- European Radiology , 2016-2017 dwie publikacje
- Plos ONE, 2017 jedna publikacja
- Polish Archive of Internal Medicine, 2016 jedna publikacja
- Nuclear Medicine Review, 2017 jedna publikacja
- Contrast Media and Molecular Imaging 2018, jedna publikacja.
- Nuclear Medicine Communications 2019, jedna publikacja

6) Promotor pomocniczy

- dr Dariusz Niewiadomski. Obrona 12 czerwiec 2015 rok. Temat rozprawy: **Opracowanie radioizotopowej metody i programu do ilościowej oceny perfuzji krwi w mięśniach kończyn górnych oraz określenie zakresu wartości prawidłowych perfuzji w spoczynku u osób zdrowych.**

Praca broniąca była na Wydziale Wojskowo-Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

- lek med. Karol Cieślak. Wszczęcie przewodu doktorskiego 17lutego 2015 rok. „**Ocena zapotrzebowania na Wit D3 w grupie kobiet budujących szczytową masę kostną**” Uchwała 8d/215/2015 Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi - powołanie na promotora pomocniczego

7) Staże zagraniczne

- Nuclear Medicine Department, LU Leuven, Belgia, 30 dni, Staż : Techniki diagnostyczne PET/CT w onkologii. 2005 lipiec. Kierownik stażu: Prof. Luc Mortelmans.

- Area Diagnostica per Immagini, Medicina Nucleare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Universitario A. Gemelli IRCCS, Włochy, 30 dni, 2006 sierpień, Staż: badania perfuzyjne narządów za pomocą izotopu tlenu ^{15}O . Kierownik stażu : Prof. Alessandro Giordano

8) opieka nad lekarzami w trakcie specjalizacji

- kierownik specjalizacji z medycyny nuklearnej : dwóch lekarzy specjalizację ukończone

Jeden lekarz w trakcie specjalizacji

Centrum Onkologii im. F Łukaszczyka w Bydgoszczy, Zakład Medycyny Nuklearnej.

9) Członkostwo w międzynarodowych i krajowych towarzystwach naukowych

Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej

2018 – Prezes Towarzystwa

2010- 2018 - Skarbnik Towarzystwa

2006-2010 – członek komisji rewizyjnej

1988 - członek

European Association of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

1996 – członek

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

2006 – członek

10) Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism

Nuclear Medicine Review, od 2017, członek rady naukowej.

11) Udział w programach europejskich

EuroNet-PHL – europejska sieć dla badań chłoniaka Hodgkina u dzieci

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02684708

Od 2007 – koordynator i recenzent badań PET/CT w Polsce.

IELSG37 - Randomized, Open-label, Two-arms, Phase III Comparative Study Assessing the Role of Involved Mediastinal Radiotherapy After Rituximab Containing Chemotherapy Regimens to Patients With Newly Diagnosed Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01599559

Od 2007 – reviewer

12) Międzynarodowe nagrody za działalność naukową

Congress: Society of Nuclear Medicine – SNMMI 2015 – best abstract
Tytuł : FET PET/CT in multiple myeloma – feasibility study

13) Działalność dydaktyczna

Od roku 1986 do 2005 pracownik naukowo – dydaktyczny Zakładu Medycyny Nuklearnej Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi później Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Opracowanie programów i prowadzenie seminariów i ćwiczeń z zakresu medycyny nuklearnej

Od roku 2008 pracownik naukowo-dydaktyczny Zakładu Pozytonowej Tomografii Emisyjnej i Obrazowania Molekularnego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Inicjator utworzenia i pełniący do chwili obecnej obowiązki Kierownika tego Zakładu. Prowadzenie ćwiczeń i wykładów dla studentów studiów stacjonarnych i zaocznych Collegium Medicum UMK, z zakresu medycyny nuklearnej oraz anatomii radiologicznej.

Od roku 2010 prowadzący seminarium licencjackie dla studentów kierunku elektroradiologia Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK. Średnia roczna ilość studentów uczestniczących w seminarium - 10.

14) Działalność organizacyjna i popularyzacyjna.

Od roku 2005 kierownik Zakładu medycyny Nuklearnej Centrum Onkologii w Bydgoszczy – jedynej w tamtym czasie placówki badań PET. Od chwili objęcia Zakładu ilość wykonywanych badań PET wzrosła z 800 do 5000 rocznie. Wybudowano i wyposażono nowoczesne laboratorium produkcji radiofarmaceutyków działające w standardzie GMP. Zakład poza FDG ma opracowane technologie i możliwości techniczne wyprodukowania 18 innych znaczników dedykowanych do badań poszczególnych rodzajów nowotworów. W chwili obecnej toczą się zaawansowane prace nad uruchomieniem produkcji dalszych dwóch znaczników m. MFBG do badań neuroblastoma. Od roku 2013 w Zakładzie są wykonywane unikatowe badania PET/MR poszerzające w znaczący sposób portfolio badań molekularnych.

Od roku 2005 wygłoszonych zostało dziesiątki wykładów na forach lokalnych i ogólnokrajowych konferencji onkologicznych. Tematem przewodnim było i jest szeroko

rozumiane zastosowanie techniki PET w diagnostyce, monitorowaniu i przewidywaniu skutków terapii w nowotworach złośliwych.

Udzielono kilkudziesięciu, publikowanych w prasie popularnej ogólnopolskiej i lokalnej (Rzeczpospolita, Gazeta Wyborcza, Gazeta Lekarska, Ekspres Wieczorny) wywiadów, mających na celu popularyzację techniki PET w różnych nie tylko onkologicznych zastosowaniach.

Since 2008, research and didactic worker at the Positron Emission Tomography and Molecular Imaging Department of the Collegium Medicum in Bydgoszcz, part of the Nicolaus Copernicus University in Toruń.

Initiator of the creation of this Department, and fulfilling the duties of Head up to the present. Conducting exercises and lectures for full-time and part-time students of the Collegium Medicum of the Nicolaus Copernicus University in the field of nuclear medicine and radiological anatomy.

Od roku 2010 prowadzący seminarium licencjackie dla studentów kierunku elektroradiologia Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK. Średnia roczna ilość studentów uczestniczących w seminarium - 10. Since 2010, conducting undergraduate seminars for students of electroradiology of the Faculty of Health Sciences of Collegium Medicum of the Nicolaus Copernicus University. The average annual number of participants in the seminar - 10.

14) Organizational and popularizing activities.

Since 2005, head of the Nuclear Medicine Department of the Oncology Centre in Bydgoszcz - the only PET research center at that time. From the moment of taking over the Department, the number of PET tests performed increased from 800 to 5,000 a year. A modern laboratory for the production of radiopharmaceuticals operating to the GMP standard was built and equipped. The plant outside FDG has developed technologies and technical capabilities to produce 18 other markers dedicated to the study of specific types of cancer. At the moment, advanced works are under way to launch the production of two more markers, one of which is MFBG for neuroblastoma studies. Since 2013, the Department has been performing unique PET / MR studies extending the portfolio of molecular research in a significant way.

Since 2005, delivering dozens of lectures at local forums and national oncology conferences. The leading theme was and is explaining the use of PET techniques in the diagnosis, monitoring and prediction of the effects of therapy in malignant tumours.

Several dozens of interviews were published in the popular nationwide and local press (Rzeczpospolita, Gazeta Wyborcza, Gazeta Lekarska, Ekspres Wieczorny), aimed at popularizing PET technology in various oncological and non-oncological applications.

