

AUTOREFERAT

dr n. med. Wojciech Cytawa

Zakład Medycyny Nuklearnej
Wydział Nauk o Zdrowiu
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk, sierpień 2023

Spis treści

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu	3
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 (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)	3
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	4
4.2. Wykaz publikacji stanowiących cykl publikacyjny	4
4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników	5
4.3.1. Wprowadzenie	5
4.3.2. Cele przeprowadzonych badań	7
4.3.3. Szczegółowy opis osiągnięcia naukowego	8
4.3.4. Podsumowanie wyników osiągnięcia naukowego	16
4.3.5. Wpływ na funkcjonowanie społeczeństwa i gospodarki	17
5. Opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych	19
5.1. Pozostały dorobek naukowy	19
5.1.1. Badania w zakresie oceny spływu chłonnego w nowotworach urologicznych, jak rak prącia, rak pęcherza moczowego, rak moczowodu i rak moczownika	19
5.1.2. Badania w zakresie oceny spływu chłonnego u pacjentek z rakiem trzonu macicy	19
5.1.3. Badania w zakresie wykorzystania metod scyntygraficznych w ocenie perfuzji mięśnia sercowego oraz parametrów hemodynamicznych lewej komory serca	20
5.1.4. Badania nad analizą radiomiczną obrazów PET niedrobnokomórkowego raka płuca	20
5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnątrznie	21
5.3. Aktywny udział w konferencjach naukowych	21
5.3. Opracowanie recenzji artykułów naukowych dla czasopism medycznych	22
6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej	22
6.1. Współpraca z innymi uczelniami w Polsce	22
6.2. Współpraca z uczelniami zagranicznymi	23
6.3. Udział w badaniach wielośrodkowych i projektach międzynarodowych	24
7. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz promujące naukę	24
7.1. Osiągnięcia dydaktyczne na uczelni	24
7.2. Kształcenie podyplomowe	25
7.3. Promotorstwo prac, w tym opieka nad doktorantami	25
7.4. Osiągnięcia organizacyjne	25
7.5. Popularyzacja nauki	25
8. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych ...	26
9. Nagrody za działalność naukową i organizacyjną	26
10. Kursy i szkolenia	26
11. Inne osiągnięcia	27

1. Wojciech Cytawa

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

2000r.	Dyplom Matury Międzynarodowej IB (International Baccalaureate), III Liceum Ogólnokształcące w Gdyni
2007r.	Dyplom lekarza, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Gdańsku
2014r.	Specjalizacja II stopnia z medycyny nuklearnej, kierownik specjalizacji: dr n. med. Jacek Teodorczyk
2017r.	Doktor nauk medycznych, Rada Wydziału Lekarskiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, 2017r. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Porównanie oceny frakcji wyrzutowej oraz podstawowych parametrów hemodynamicznych lewej komory serca uzyskanych za pomocą echokardiografii, rezonansu magnetycznego oraz wentrykulografii radioizotopowej u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami funkcji lewej komory”, promotor: prof. dr hab. med. Marcin Gruchała

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:

Październik 2007 – listopad 2008	Lekarz stażysta, Szpital Św. Wojciecha w Gdańsku
Grudzień 2008 – czerwiec 2017	Asystent, Zakład Medycyny Nuklearnej, Akademia Medyczna w Gdańsku (późniejszy Gdański Uniwersytet Medyczny)
Lipiec 2017 – obecnie	Adiunkt, Zakład Medycyny Nuklearnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

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 (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.):

Za osiągnięcie, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy, przedstawiam cykl powiązanych tematycznie 3 artykułów naukowych, opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej (**summaryczny IF=27,436, MNiSW 420pkt**), o tytule:

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Wykorzystanie znakowanych ligandów specyficznego dla prostaty antygenu błonowego (PSMA, prostate-specific membrane antigen) w diagnostyce i terapii radioizotopowej raka prostaty”

4.2. Wykaz publikacji stanowiących cykl publikacyjny

Praca 1:

Wojciech Cytawa, Anna Katharina Seitz, Stefan Kircher, Kazuhito Fukushima, Johannes Tran-Gia, Andreas Schirbel, Tomasz Bandurski, Piotr Lass, Markus Krebs, Wojciech Połom, Marcin Matuszewski, Hans-Jürgen Wester, Andreas K Buck, Hubert Kübler, Constantin Lapa. **68Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer**. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Jan;47(1):168-177.

IF=9,236, MNiSW 140pkt. Q1

Mój wkład w powstanie publikacji polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu materiału, analizie i interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz współudziale w odpowiedziach dla recenzentów.

Praca 2:

Wojciech Cytawa, Stefan Kircher, Hubert Kübler, Rudolf A Werner, Simon Weber, Philipp Hartrampf, Tomasz Bandurski, Piotr Lass, Wojciech Połom, Marcin Matuszewski, Hans-Jürgen Wester, Constantin Lapa, Andreas Rosenwald, Anna Katharina Seitz, Andreas K Buck. **Diverse PSMA expression in primary prostate cancer: reason for negative [68Ga]Ga-PSMA PET/CT scans? Immunohistochemical validation in 40 surgical specimens**. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Sep;49(11):3938-3949.

IF=9,100, MNiSW 140pkt. Q1.

Mój wkład w powstanie publikacji polegał na zebraniu materiału, analizie i interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz pełnieniu roli autora korespondującego.

Praca 3:

Wojciech Cytawa, Robin Hendel, Bartłomiej Tomasik, Franz-Xaver Weinzierl, Thorsten Bley, Jacek Jassem, Andreas Schirbel, Andreas K. Buck, Ralph A. Bundschuh, Philipp E. Hartrampf, Rudolf A. Werner, Constantin Lapa. **Early biochemical and radiographic response after one cycle of [177Lu]Lu-PSMA I&T radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients**. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06326-w>

IF=9,100, MNiSW 140pkt. Q1.

Mój wkład w powstanie publikacji polegał na zebraniu materiału, analizie i interpretacji wyników, napisaniu manuskryptu oraz współudziale w odpowiedziach dla recenzentów.

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników

4.3.1. Wprowadzenie

Na świecie rak prostaty jest drugim (a w krajach rozwiniętych pierwszym) co do częstości nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz jedną z głównych przyczyn zgonów [Culp i wsp. 2020; Leslie i wsp. 2022]. W roku 2020 na raka gruczołu krokowego zachorowało ponad 1,4 mln pacjentów [Sung i wsp. 2021]. Więcej niż połowa chorych z tym nowotworem początkowo leczona z intencją radykalnego wyleczenia doświadcza nawrotu choroby w ciągu kilku lat od zakończenia terapii [Gillissen 2015]. Ponadto, ok. 12% chorych ma stwierdzone przerzuty nowotworowe już w momencie postawienia diagnozy, z odsetkiem wzrastającym do ok. 20% w grupie pacjentów z rakiem prostaty tzw. wysokiego ryzyka (wg. klasyfikacji d'Amico [d'Amico i wsp. 1998]).

U pacjentów ze zlokalizowanym (nieprzekraczającym torebki gruczołu) rakiem gruczołu krokowego kwalifikowanych do leczenia radykalnego, przed podjęciem decyzji terapeutycznych określa się stopień zaawansowania choroby nowotworowej (*staging*) na podstawie badań obrazowych. W tym celu wykonuje się tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz scyntyografię kości całego ciała (WB, whole body). Skuteczność diagnostyczna w/w badań w określeniu zasięgu choroby pozostaje jednak niezadowolająca. Przykładowo, czułość i specyficzność wykrywania przerzutów raka stercza do węzłów chłonnych w TK wynosi odpowiednio 13 i 96% [Briganti, Abdollah, i wsp. 2012]. Niska czułość badania wynikająca z wysokiego odsetka wyników fałszywie ujemnych jest konsekwencją przyjętego kryterium rozpoznania zajęcia węzłowego opartego wyłącznie na wielkości węzła (>8mm w osi krótkiej). Jeśli chodzi o scyntyografię, czułość i specyficzność w wykrywaniu przerzutów do kości pochodzących z nowotworu prostaty wynosi odpowiednio 79 i 82% [Shen, 2014]. Ograniczona specyficzność badania izotopowego wynika z możliwości nieswoistego wychwytu radioznacznika (^{99m}Tc-fosfoniany) w zmianach o różnicowanej etiologii, w tym o charakterze łagodnym, jak zwyrodnienia, złamania czy zapalenia.

Ujemny wyniku TK i scyntygrafii oraz spełnienie pozostałych kryteriów pozwala przeprowadzić zabieg radykalnej prostatektomii z tzw. rozszerzoną limfadenektomią miedniczną (ePLND, extended pelvic lymph node dissection), jeśli przewidywane ryzyko zajęcia węzłów chłonnych przekracza 5% wg. nomogramów Briganti [Briganti, Larcher i wsp. 2012].

Na powierzchni komórek raka prostaty odkryto w latach 80-tych ubiegłego stulecia antygen, który nazwano specyficznym dla prostaty antygenem błonowym (PSMA, prostate-specific membrane antigen). PSMA jest transbłonową glikoproteiną typu II o masie cząsteczkowej 100 kDa, należąca do rodziny karboksypeptydaz glutaminianowych II, zwaną także N-acetylo- α -dipeptydazą kwasową I lub hydrolazą kwasu foliowego, wykazującą wysoką ekspresję na powierzchni komórek raka stercza, przy stosunkowo niskiej ekspresji na prawidłowych komórkach gruczołu krokowego. Co więcej, poziom jego ekspresji wzrasta wraz ze stopniem złośliwości histologicznej skali Gleasona, w chorobie przerzutowej oraz w raku opornym na kastrację. Antygen ten stanowi zatem znakomity punkt uchwytu dla biomarkerów diagnostycznych i terapeutycznych raka prostaty. Początkowo, markery te tworzą na bazie znakowanych przeciwciał przeciwko PSMA, które wykazywały ograniczoną przydatność diagnostyczną. Po 2010 roku powstały pierwsze specyficzne, małowcząsteczkowe ligandy (inhibitory) PSMA, które zaczęto z powodzeniem wykorzystywać w diagnostyce i terapii raka prostaty [Cytawa i wsp. 2021].

Najlepiej poznanym ligandem diagnostycznym jest ⁶⁸Ga-PSMA-11 (PSMA-HBED, PSMA-HBED-CC) stosowanym w pozytonowej tomografii emisyjnej/tomografii komputerowej (PET/CT, positron

emission tomography/computed tomography). Inhibitor ten znakowany galem-68 wykazuje silne powinowactwo do receptorów PSMA oraz wysoki stopień internalizacji kompleksu ligand-receptor do wewnątrz cytozolu, która następuje po przyłączeniu się ligandu do części katalitycznej receptora. 68Ga-PSMA-11 gromadzi się intensywnie w zmianach nowotworowych w przebiegu raka prostaty, zarówno w ognisku pierwotnym, jak i zmianach wtórnych, przy umiarkowanym fizjologicznym wychwycie w takich narządach, jak ślinianki, gruczoły łzowe, nerki, początkowy odcinek jelita cienkiego, wątroba, śledziona oraz częściowym wydalaniu z moczem.

Potwierdzonym zastosowaniem badania 68Ga-PSMA-11 PET/CT jest identyfikacja ognisk raka prostaty u pacjentów ze wznową biochemiczną po leczeniu radykalnym [Perera i wsp. 2016]. Badanie jest w stanie wykryć ognisko wznowy nawet przy bardzo niskim poziomie antygenu PSA (prostate-specific antigen) we krwi, wynoszącym 0,2 - 0,5 ng/mL. Odsetek wyników dodatnich rośnie wraz z poziomem PSA i wynosi przykładowo 38% dla PSA < 0,5 ng/mL, 57% dla PSA 0,5 - 1,0 ng/mL i 84% dla PSA 1,0 - 2,0 ng/mL [Fendler i wsp. 2019]. Zalecenie wykonania badania PET PSMA w wyżej opisanym kontekście klinicznym zostało umieszczone w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU, European Association of Urology) dot. postępowania z pacjentami z rakiem prostaty [Mottet i wsp. 2022].

Rola badania PET PSMA w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania (staging) raka stercza u pacjentów przed leczeniem radykalnym jest mniej udokumentowana. W 2018 roku, kiedy doniesień na ten temat było bardzo niewiele, autor niniejszego autoreferatu rozpoczął prace nad oceną przydatności tego badania u pacjentów kwalifikowanych do radykalnej prostatektomii z rozszerzoną limfadenektomią z powodu raka stercza (Praca 1). Celem pracy była ocena przydatności badania 68Ga-PSMA I&T PET/CT w pierwotnym *staging'u* raka prostaty przed leczeniem radykalnym. W pracy wykorzystano rzadki wariant ligandu PSMA, tj. PSMA I&T (Imaging & Therapy), który jest mniej poznany od PSMA-11.

Ostatnio pojawiły się doniesienia naukowe o wyższej efektywności diagnostycznej badania PSMA PET nad konwencjonalną diagnostyką obrazową, oraz o jego wpływie na wybór opcji terapeutycznej przed rozpoczęciem leczenia [Hofman i wsp. 2020]. Zastosowanie tego badania przed leczeniem nie osiągnęło jednak do tej pory wystarczającego poziomu wiarygodności i nie jest zalecane w wytycznych. Niewyjaśnione pozostaje również zjawisko braku ekspresji receptorów PSMA w ok. 10-20% przypadków raka prostaty i związanych z tym wyników fałszywie ujemnych badania PSMA PET. Przedmiotem kolejnej pracy (Praca 2) była próba wyjaśnienia przyczyn w/w zjawiska i poznania czynników wpływających na ujemny wynik badania PSMA PET.

Ligandy PSMA znakowane lutetem-177, emitерem promieniowania beta (-) znalazły zastosowanie w terapii radioizotopowej rozsianego opornego na kastrację raka prostaty (mCRPC, metastatic castration resistant prostate cancer). Od 2013 terapia 177Lu-PSMA była "stosowana humanitarnie" (compassionate use) w kilku ośrodkach na świecie, głównie w Niemczech i w Australii, jako terapia ostatniej szansy u chorych z mCRPC, którzy wyczerpali dostępne opcje terapeutyczne. Wysoki odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie obserwowany u 30-65% pacjentów w postaci częściowej odpowiedzi biochemicznej (PR, partial response, spadek wyjściowego PSA o $\geq 50\%$) [Cytawa i wsp. 2021] zachęcił badaczy do przeprowadzenia dalszych badań nt. tego radiofarmaceutyku. W wieloośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy (Vision) udowodniono skuteczność tej terapii. Pacjenci z mCRPC w ramieniu terapeutycznym otrzymujący 177Lu-PSMA-617 + najlepszą dostępną opiekę (BSC, best standard of care) uzyskali dłuższy czas całkowitego przeżycia (OS, overall survival) w por. z grupą kontrolną otrzymującą jedynie BSC (odpowiednio, 15,3 vs. 11,3

miesiący) [Sartor i wsp. 2021]. W grudniu 2022 radiofarmaceutyk ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przez Europejską Agencję Leków.

Rola badania PSMA PET jest kluczowa w kwalifikacji pacjentów z mCRPC do leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA z dwóch powodów. Po pierwsze, wykonanie badania PSMA PET przed terapią jest wymagane do potwierdzenia wysokiej ekspresji PSMA w nowotworze, która jest warunkiem koniecznym rozpoczęcia leczenia. Po drugie, badanie PSMA PET służy do oceny skuteczności poszczególnych cykli leczenia, jak również całej terapii. Radiograficzne kryteria oceny takiej skuteczności nie zostały jednak do tej pory sformułowane, a poszczególni autorzy proponują różne rozwiązania tej kwestii. Klasyczna ocena odpowiedzi na leczenie oparta o badanie TK (kryteria RECIST) oraz scyntyografię kości pozostaje dalece niezadowolająca i nieprecyzyjna. Ponadto, kolejnym zagadnieniem, wymagającym dalszych badań klinicznych jest liczba cykli leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA, które powinni otrzymać poszczególni chorzy. Istnieją pojedyncze doniesienia naukowe o wartości prognostycznej wczesnej oceny skuteczności tej terapii po dwóch cyklach leczenia [Rahbar i wsp. 2018; Rosar i wsp. 2022], natomiast poza pracą autora (Praca 3) nie istnieją doniesienia nt. roli bardzo wczesnej odpowiedzi radiograficznej (w badaniu PSMA PET) po pierwszym cyklu leczenia. Tematem pracy 3. autora była biochemiczna i radiograficzna ocena skuteczności terapii ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T u pacjentów z mCRPC po jednym cyklu leczenia.

4.3.2. Cele przeprowadzonych badań:

Zasadniczym celem przeprowadzonych badań była ocena możliwości wykorzystania znakowanych ligandów specyficznego dla prostaty antygeny błonowego (PSMA) w diagnostyce obrazowej raka prostaty przed leczeniem radykalnym oraz w ocenie efektywności terapii radioizotopowej rozlanego opornego na kastrację raka prostaty (mCRPC).

Cele poszczególnych prac sformułowano poniżej:

1. Ocena roli badania ⁶⁸Ga-PSMA I&T PET/CT w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty przed leczeniem radykalnym (Praca nr 1)
2. Immunohistochemiczna (IHC) weryfikacja ekspresji PSMA w raku prostaty obrazowanym metodą ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT przed leczeniem operacyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem przypadków PET-ujemnych i próba identyfikacji czynników związanych z brakiem tej ekspresji. Dodatkowym celem pracy było porównanie czasu wolnego od progresji w grupie pacjentów PSMA PET-dodatnich i -ujemnych (Praca nr 2)
3. Określenie roli wczesnej oceny skuteczności terapii radioizotopowej ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T pacjentów z mCRPC w badaniu PSMA PET po pierwszym cyklu leczenia jako czynnika prognostycznego oceny skuteczności całej terapii oraz całkowitego przeżycia (Praca nr 3).

4.3.3. Szczegółowy opis osiągnięcia naukowego

Ad. 1.:

Wprowadzenie:

U pacjentów ze zlokalizowanym rakiem prostaty przed podjęciem decyzji o leczeniu radykalnym należy ocenić stopień zaawansowania nowotworu w badaniach obrazowych, TK i scyntygrafii kości. Badania te wykazują jednak ograniczoną skuteczność diagnostyczną w wykrywaniu ognisk wtórnych nowotworu, obecnych zazwyczaj w węzłach chłonnych jamy brzusznej i w układzie kostnym. Badanie 68Ga-PSMA PET/CT okazało się skuteczną metodą w wykrywaniu ognisk raka prostaty u pacjentów ze wznową biochemiczną po leczeniu radykalnym, co stanowiło przesłankę do wykorzystania tej metody w kontekście pierwotnej oceny stopnia zaawansowania przed leczeniem.

Cele pracy:

Celem pracy 1. **68Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2020)** było określenie roli badania 68a-PSMA I&T PET/CT w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty w przed leczeniem radykalnym.

Materiał i metody:

Do badania włączono 82 pacjentów w wieku od 53 do 83 lat (średnia wieku $66,7 \pm 7,3$ lat), z potwierdzonym w biopsji przezodbytniczej, nieleczonym wcześniej rakiem prostaty, u których wykonano badanie 68Ga-PSMA I&T PET/CT, pomiędzy wrześniem 2016 a sierpniem 2018. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy: z rakiem prostaty niskiego ($n=11$), pośredniego ($n=32$) i wysokiego ryzyka ($n=39$) wg. klasyfikacji d'Amico.

Badanie PSMA PET/CT wykonywano przeciętnie po 60 min od podania 68a-PSMA I&T o średniej aktywności 132 ± 22 MBq, skanerem Biograph mCT 64 (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

U wszystkich pacjentów wykonano szczegółową analizę obrazu PET opartą o klasyfikację miTNM (molecular imaging Tumor Node Metastasis), uwzględniającą obecność zmian ogniskowych w przebiegu raka prostaty w gruczole krokowym (zmiana pierwotna), w regionalnych węzłach chłonnych miednicy mniejszej (cecha N) i zmian odległych (cecha M) zgodnie z zaleceniami Eiber i wsp. z 2018 [Eiber i wsp. 2018]. Zastosowano także kryteria oceny istotności zmian ogniskowych wg. PSMA-RADS 1.0 (PSMA Reporting And Data Systems) [Rowe i wsp. 2018]. Pacjenci z ogniskowym wychwytem 68Ga-PSMA I&T w zmianie pierwotnej byli klasyfikowani jako „T+”, z ogniskowym gromadzeniem znacznika w węzłach chłonnych miednicy mniejszej jako „N+”, natomiast z ogniskowym wychwytem w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (lub wyższych), w kościach lub narządach miękkich jako „M+”. Intensywność kumulacji radioznacznika we wszystkich zmianach ogniskowych została zmierzona i wyrażona za pomocą parametru SUVmax (Standardized Uptake Value maximum).

W podgrupie 40 pacjentów, którzy zostali poddani radykalnej prostatektomii z ePLND, wykonano analizę porównawczą zmian ogniskowych widocznych w badaniu PET z wynikami weryfikacji histopatologicznej opartej o barwienie hematoksyliną i eozyną (H&E). Na jej podstawie wyliczono czułość, swoistość, dodatnią i ujemną wartość predykcyjną, oraz dokładność badania PET w

wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych, w oparciu o region węzłowy jako jednostkę statystyczną.

Analizę statystyczną wykonano za pomocą oprogramowania Statistica 13.1 (Statsoft Polska, Copyright 2016). Normalność rozkładu zmiennych oceniono za pomocą testu Shapiro-Wilka. Zmienne o rozkładzie normalnym przedstawiono jako wartość średnią \pm odchylenie standardowe (zakres); zmienne bez rozkładu normalnego jako medianę (zakres). Wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną statystycznie.

Wyniki:

Mediana skali Gleasona (GSC, Gleason score) pierwotnych guzów prostaty 82 pacjentów wynosiła 7 (6-10). Mediana poziomu antygeny PSA w surowicy wynosiła 11,0 ng/ml (0,7–872). U 66 pacjentów (80,5%) stwierdzono ogniskowy wychwyty radioznacznika w guzie pierwotnym. Większość pacjentów bez ogniskowego wychwyty w gruczole krokowym stanowili pacjenci z GSC 6 (n=3) i GSC 7 (n=10).

U pacjentów z chorobą N+ odnotowano wyższy poziom kumulacji znacznika w guzie pierwotnym (średni SUVmax 24,9 \pm 16,0) niż u pacjentów N-, czyli bez dodatnich węzłów chłonnych w badaniu PET (średni SUVmax 14,1 \pm 12,6, $p=0,006$).

Dodatnie węzły chłonne (N+) zostały stwierdzone u 3 z 32 (9%) pacjentów z chorobą pośredniego ryzyka oraz u 14 z 39 (36%) pacjentów z rakiem prostaty wysokiego ryzyka. W przypadku raka stercza niskiego ryzyka (n=11) nie stwierdzono ogniskowego wychwyty znacznika w węzłach chłonnych.

Częstotliwość występowania przerzutów odległych również wzrastała wraz z kolejnymi stopniami klasyfikacji d'Amico. U pacjentów z chorobą niskiego ryzyka nie uwidoczono PSMA-dodatnich zmian odległych, natomiast w grupie pośredniego ryzyka występowały one u 2 z 32 (6%) pacjentów, a w grupie wysokiego ryzyka u 12 z 39 (31%) chorych, głównie w układzie kostnym (n=12) oraz w węzłach chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej (n=5).

Podczas ePLND usunięto łącznie 1022 węzły chłonne z 270 regionów węzłowych. Przerzuty potwierdzono w węzłach chłonnych z 20 regionów. W badaniu PET uwidoczono 7 zajętych regionów węzłowych (wyniki prawdziwie dodatnie), natomiast w 13 pozostałych regionach nie wykazano ogniskowego wychwyty znacznika (wyniki fałszywie ujemne). Czulość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna, oraz dokładność metody 68Ga-PSMA I&T PET/CT w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych wyniosła w materiale własnym odpowiednio: 35,0%, 98,4%, 63,6%, 95,0%, i 93,0%. Wykazano istotną różnicę mediany wewnątrzwęzłowego wymiaru zmian przerzutowych w węzłach PET-dodatnich i -ujemnych, wynoszącego, odpowiednio 10 mm (1.5-17mm) i 4.0 mm (1.0-9.0mm), $p=0.008$.

Podsumowanie:

Czulość badania 68Ga-PSMA I&T PET/CT w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych w materiale własnym wynosząca 35% przewyższa czulość konwencjonalnej diagnostyki opartej na TK, jednak nie jest wystarczająca do zastąpienia limfadenektomii miednicznej, zapewniającej

najdokładniejszy *staging* węzłowy. Uzyskana relatywnie niska czułość oraz znacząca liczba wyników fałszywie ujemnych wynikała najprawdopodobniej z wysokiego odsetka mikroprzerzutów węzłowych.

Na uwagę zasługuje fakt uwidocznienia nietypowo zlokalizowanych PSMA-dodatnich węzłów chłonnych w takich regionach jak przedkrzyżowy, okołoodbytniczy i okołopęcherzykowy, które są trudno dostępne podczas rutynowo wykonywanej radykalnej prostatektomii z rozszerzoną limfadenektomią. Ponadto, badanie PSMA PET było w stanie zidentyfikować chorobę oligometastatyczną (≤ 5 zmian odległych) zlokalizowaną głównie w układzie kostnym, nawet u pacjentów z PSA < 10 ng/ml, co stwarza potencjał na ukierunkowaną terapię tych zmian z intencją radykalnego wyleczenia.

Po publikacji mojej pracy (Praca 1) ukazały się wyniki prospektywnej analizy podkreślające wyższą efektywność diagnostyczną badania PSMA PET w porównaniu z konwencjonalną diagnostyką obrazową, oraz o jego istotnym wpływie na wybór opcji terapeutycznej raka prostaty przed rozpoczęciem leczenia [Hofman i wsp. 2020]. Niemniej jednak pełna rola i możliwości tego badania przed terapią raka stercza, a zwłaszcza jego przełożenie na czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia nie zostały jeszcze poznane.

Wnioski:

Badanie ^{68}Ga -PSMA I&T PET/CT stanowi wartościową metodę diagnostyczną służącą do oceny stopnia zaawansowania raka prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka wg. klasyfikacji d'Amico przed podjęciem decyzji o radykalnym leczeniu. W przypadku choroby niskiego ryzyka z uwagi na rzadkość występowania zmian poza gruczołem krokowym przydatność metody jest ograniczona.

Ad. 2.:

Wprowadzenie:

Motywy do podjęcia dalszych badań nad rolą badania ^{68}Ga -PSMA PET/CT w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty był istotny odsetek wyników fałszywie ujemnych, zarówno w obrębie guzów pierwotnych jak i przerzutów do węzłów chłonnych. Postanowiono przeprowadzić pogłębioną analizę preparatów tkankowych pochodzących od 40 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii z ePLND (stanowiących podgrupę w pracy nr 1), z wykorzystaniem metod immunohistochemicznych, w celu określenia rzeczywistej ekspresji PSMA na powierzchni komórek nowotworowych.

Cele pracy:

Celem 2. realizowanym w pracy ***Diverse PSMA expression in primary prostate cancer: reason for negative [^{68}Ga]Ga-PSMA PET/CT scans? Immunohistochemical validation in 40 surgical specimens. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2022)*** była immunohistochemiczna (IHC) weryfikacja ekspresji PSMA w raku prostaty obrazowanym metodą ^{68}Ga -PSMA PET/CT przed leczeniem operacyjnym, ze szczególnym uwzględnieniem przypadków PET-ujemnych i próba identyfikacji czynników związanych z

brakiem tej ekspresji. Dodatkowym celem pracy było porównanie czasu wolnego od progresji w grupie pacjentów PSMA PET-dodatnich i -ujemnych.

Materiał i metody:

Publikacja 2 opierała się na materiale badawczym 40 pacjentów z rakiem prostaty pośredniego (n=20) i wysokiego ryzyka (n=20), poddanych radykalnej prostatektomii z ePLND, u których przed leczeniem operacyjnym wykonano badanie 68Ga-PSMA PET/CT. Preparaty histopatologiczne pochodzące z guzów pierwotnych, jak również z usuniętych węzłów chłonnych zajętych przez nowotwór zostały poddane dodatkowemu barwieniu IHC na obecność PSMA na powierzchni komórek nowotworowych. Do wybarwienia użyto przeciwciał monoklonalnych specyficznych dla PSMA (klon 3E6, Dako, Hamburg, Niemcy). W preparatach oceniano zarówno intensywność barwienia IHC, jak również procent wybarwionych komórek, co pozwoliło uzyskać tzw. skalę immunoreaktywności (IRS, immunoreactive score), na podstawie której określano klasyfikację IRS, jako: 0 - ujemną, 1 - słabo dodatnią, 2 - umiarkowanie dodatnią, 3 - dodatnią, odzwierciedlającą stopień ekspresji PSMA.

Analizę IHC wykonano dla dominujących zmian w każdym z dwóch płatów gruczołu krokowego, a wynik klasyfikacji IRS porównano z odczytem korespondującej wartości SUVmax dla zmian ogniskowych widocznych w badaniu PET.

W analizie węzłowej porównano ewentualny ogniskowy wychwyty w badaniu PET z intensywnością i procentem dodatnio wybarwionych komórek w barwieniu IHC.

Analizę przeżycia przeprowadzono na podstawie danych dot. dalszej obserwacji dostępnych u części pacjentów (n=27). Za pierwotny punkt końcowy przyjęto progresję biochemiczną (definiowaną jako wzrost PSA > 0,2 ng/ml po przeprowadzeniu radykalnej operacji lub > 2 ng/ml powyżej wartości nadir w przypadku przeprowadzenia uzupełniającej radioterapii) lub rozpoczęcie kolejnego rodzaju terapii (ratunkowa radioterapia, terapia antyandrogenowa) przy braku progresji biochemicznej.

Wyniki:

Średnia wieku pacjentów wynosiła 66 ± 7 lat (53–78). Mediana czasu od badania PET do zabiegu operacyjnego wyniosła 14 dni (2-199). Łącznie mediana GSC wszystkich guzów prostaty była równa 7 (7-10), natomiast mediana wyjściowego poziomu PSA 11,4 ng/ml (2-140).

U wszystkich 40 chorych pooperacyjne badanie histopatologiczne potwierdziło obecność raka prostaty w obu płatach gruczołu. U 33 z 40 (83%) pacjentów odnotowano ogniskowy wychwyty 68Ga-PSMA przynajmniej w jednym z płatów, natomiast u 19 z 40 (48%) wychwyty ogniskowy w badaniu PET był widoczny obustronnie. Łącznie, 52 płaty prezentowały ogniskowy wychwyty w PET, natomiast pozostałe 28 płatów wykazywało jedynie umiarkowanie niejednorodny rozkład znacznika, bez wyodrębniających się zmian ogniskowych i zostały ocenione jako PET-ujemne.

Mediana GSC guzów zlokalizowanych w płatach PET-dodatnich i PET-ujemnych wynosiła 7 (7-10) w obu przypadkach, z różnicami jedynie w zakresach międzykwartylowych (IQR, interquartile range), wynoszących, odpowiednio 7-9 i 7-7, $p=0,03$.

Podobnie, mediana klasyfikacji IRS zarówno w zmianach PET-dodatnich jak i PET-ujemnych wynosiła tyle samo, tj. 2 (1-3), z różnicami w IQR, wynoszącymi, odpowiednio 2-3 i 2-2, $p=0,03$.

Mediana objętości guzów PET-dodatnich była istotnie wyższa niż PET-ujemnych, wynosząc, odpowiednio 5,4 ml (0,2-32,9) i 1,6 ml (0,3-18,3), $p < 0,001$.

Wykazano istotną korelację pomiędzy wartością SUVmax a odsetkiem dodatnio wybarwionych komórek raka prostaty w badaniu IHC ($r = 0.46$, $p < 0.001$).

Stosując próg odcięcia w postaci $\geq 90\%$ pozytywnie wybarwionych komórek na obecność PSMA zdecydowana większość, tj. 35 z 44 (ok. 80%) płatów prezentowała ogniskowy wychwyty znacznika w badaniu PET, natomiast 19 z 36 (ok. 53%) płatów z $< 90\%$ PSMA-pozytywnych komórek nie posiadało ogniskowego wychwyty w przedoperacyjnym obrazie PET.

Warto odnotować, że nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomie ekspresji PSMA w przerzutach do węzłów chłonnych widocznych w badaniu PET w porównaniu z przerzutami węzłowymi nieuchwytnymi w obrazie PET. Różnica w PET-dodatnich i PET-ujemnych przerzutach do węzłów chłonnych sprowadzała się jedynie do ich wewnątrzwęzłowego wymiaru, co udowodniono w Pracy 1.

Jeśli chodzi o zaawansowanie choroby nowotworowej, pacjenci z ogniskowym wychwytem w PET mieli częściej stwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych i przerzuty odległe (odpowiednio, 33% i 15%) w por. z pacjentami PET-ujemnymi (odpowiednio, 1% i 0%). Ponadto, pacjenci PET-dodatni mieli częściej stwierdzany rak prostaty wysokiego ryzyka.

W przypadku raka prostaty charakteryzującego się ogniskowym gromadzeniem znacznika w PET ryzyko progresji było istotnie większe w por. z grupą pacjentów PET-ujemnych ($p = 0,04$).

Wnioski:

Obecność ogniskowego wychwyty znacznika w raku prostaty w przedoperacyjnym badaniu ^{68}Ga -PSMA PET/CT wynika z kombinacji czynników, takich jak jednorodność i intensywność ekspresji PSMA, objętość guza oraz stopień histologicznej złośliwości, z poziomem odcięcia $\geq 90\%$ PSMA-dodatnio wybarwionych IHC komórek, jako czynnikiem silnie determinującym dodatni wynik badania PET.

Większość raków prostaty wykazuje zróżnicowaną ekspresję PSMA, przy czym komórki PSMA-dodatnie charakteryzują się wyższym potencjałem złośliwości i przerzutowania, co wykazano w barwieniu IHC przerzutów do węzłów chłonnych.

Obecność ogniskowego wychwyty znacznika w raku prostaty w przedoperacyjnym badaniu PSMA PET może sugerować bardziej złośliwą postać choroby z tendencją do wcześniejszej progresji i powinno być uwzględniane w nomogramach oszacowujących ryzyko progresji tego nowotworu po leczeniu. Należy jednak potwierdzić tę obserwację w większych, prospektywnych badaniach klinicznych.

Ad. 3.:

Wprowadzenie:

U pacjentów z mCRPC terapia radioizotopowa oparta o ligandy PSMA znakowane lutetem-177 stanowi ważną opcję terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych. Rola badania PSMA PET jest kluczowa zarówno w kwalifikacji pacjentów do leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA w celu potwierdzenia wysokiej ekspresji PSMA w nowotworze, jak również służy do oceny skuteczności poszczególnych cykli leczenia. Radiograficzne kryteria oceny takiej skuteczności nie zostały jednak do tej pory sformułowane, a poszczególni autorzy proponują różne rozwiązania tej kwestii. W pracy nr 3 postanowiono wykorzystać nowatorski parametr uzyskany z obrazów PSMA PET odzwierciedlający całkowitą objętość guza wykazującego ekspresję PSMA (total lesion PSMA, TLP) oraz oceniać jego zmianę pod wpływem terapii. Metodą referencyjną była biochemiczna ocena odpowiedzi na leczenie oparta o poziom antygenu PSA mierzonego w surowicy krwi. Kolejne pytanie badawcze postawione w pracy dotyczyło potencjalnej wartości prognostycznej wczesnej odpowiedzi na leczenie w badaniu PSMA PET wykonanej już po pierwszym cyklu leczenia izotopowego, która nie była dotąd badana przez innych autorów.

Cele pracy:

Celem pracy 3. ***Early biochemical and radiographic response after one cycle of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA I&T radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2023)*** było określenie roli wczesnej oceny skuteczności terapii radioizotopowej ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T pacjentów z mCRPC w badaniu PSMA PET po pierwszym cyklu leczenia jako czynnika prognostycznego oceny skuteczności całej terapii oraz całkowitego przeżycia.

Materiał i metody:

Pomiędzy czerwcem 2015r. a sierpniem 2020r. 81 pacjentów otrzymało ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T jako leczenie „stosowane humanitarnie” zgodnie z artykułem 37 Deklaracji Helsińskiej z 1964r. oraz niemieckim prawem farmaceutycznym (German Pharmaceutical Act §13 (2b)), które pozwalają na użycie leku, który nie jest jeszcze dopuszczony do obrotu w danym państwie. W obrębie tej grupy 63 pacjentów otrzymało przynajmniej dwa cykle leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T, natomiast u 40 z nich wykonano wczesną ocenę skuteczności leczenia w badaniu PSMA PET już po pierwszym cyklu leczenia. Pozostałe kryteria włączenia obejmowały: histopatologicznie potwierdzony rak prostaty, obecność nieresekcyjnych (lub niekwalifikujących się do miejscowej terapii radykalnej) przerzutów, choroba w stadium oporności na kastrację, wyczerpanie innych opcji terapeutycznych dla mCRPC, progresja biochemiczna i radiograficzna choroby, obecność PSMA-dodatnich zmian nowotworowych w badaniu PSMA PET przed leczeniem, odpowiednio wysokie parametry krwi obwodowej (białe krwinki >3000/ μ l, płytki krwi >75000/ μ l), kreatynina < dwukrotności górnej granicy normy, AST and ALT < pięciokrotności górnej granicy normy, oraz niestosowanie terapii mielosupresyjnej w ciągu 6 tygodni poprzedzających terapię ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T.

Poszczególne cykle leczenia izotopowego odbywały się w odstępach ok. 9-tygodniowych podczas pobytu na Oddziale Terapii Izotopowej Kliniki Medycyny Nuklearnej Szpitala Uniwersyteckiego w Würzburgu, Niemcy.

Odpowiedź na leczenie oceniano na podstawie zmiany wyjściowego poziomu PSA w surowicy (odpowiedź biochemiczna) oraz w badaniu PSMA PET na podstawie zmiany wyjściowej całkowitej objętości guza wykazującego ekspresję PSMA (wyrażonej parametrem TLP; odpowiedź radiograficzna/molekularna). Parametr TLP wyliczano z całkowitej objętości guza (Total Tumor Volume, TTV), po półautomatycznym obrysowaniu zmian nowotworowych w obrazach ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT za pomocą oprogramowania Syngo.Via (wersja VB40B, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany, 2009-2020) i przemnożeniu ich objętości przez intensywność wychwytu radioznacznika wyrażoną jako SUVmean (średnia wartość SUV). Obszary o fizjologicznej ekspresji PSMA zostały wyłączone z sumy zmian PSMA-dodatnich.

Zgodnie z kryteriami Grupy Roboczej Badań Klinicznych Raka Prostaty wersja 3 (PCWG3) odpowiedź biochemiczna była definiowana jako: całkowita odpowiedź (complete response, CR, spadek wyjściowego PSA do 0 ng/ml), częściowa odpowiedź (partial response, PR, spadek PSA o $\geq 50\%$), progresja choroby (progressive disease, PD, wzrost PSA o $\geq 25\%$) oraz stabilna choroba (stable disease, SD, zmiana PSA od -50% do $+25\%$) [Scher i wsp. 2016]. Wczesna odpowiedź biochemiczna była oceniana już po pierwszym cyklu leczenia, natomiast całkowita (najlepsza) odpowiedź biochemiczna była oceniana przy najniższym poziomie (nadir) PSA.

Ocenę odpowiedzi radiograficznej przeprowadzono na podstawie analizy porównawczej obrazów PSMA PET, uwzględniając zmodyfikowane kryteria PERCIST (PET response criteria in solid tumors) [Wahl i wsp. 2009] oraz publikację Rosar i wsp. [Rosar 2022]. W ocenie radiograficznej: za CR uznawano zniknięcie wszystkich PSMA-dodatnich zmian patologicznych i spadek TLP do 0 SUV x mL, PR oznaczała spadek wyjściowego TLP o $\geq 30\%$, PD była definiowana jako wzrost TLP o $\geq 30\%$, natomiast SD jako zmiana TLP od -30% do $+30\%$. Analogicznie do odpowiedzi biochemicznej, wczesna odpowiedź radiograficzna była określana po pierwszym cyklu leczenia, natomiast całkowitą (najlepszą) odpowiedź radiograficzną oceniano przy najniższym poziomie (nadir) TLP.

Analiza przeżycia poszczególnych grup pacjentów oparta była o porównanie OS, mierzonego od momentu rozpoczęcia terapii radioizotopowej do śmierci pacjenta (obserwacja kompletna) lub do daty ostatniej dostępnej informacji o pacjencie (obserwacja ucięta).

Wyniki:

40 pacjentów z mCRPC, o średniej wieku $71,7 \pm 8,6$ lat otrzymało medianę 3 (2-9) cykli leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T, o medianie aktywności jednej dawki preparatu 6,0 (3,0-8,0) GBq. Wyjściowo, zdecydowana większość chorych (90%) miała obecne przerzuty kostne, 77,5% wykazywała przerzuty do węzłów chłonnych, a 12,5% przerzuty do narządów mięszzowych, najczęściej do wątroby. Nieco ponad połowa pacjentów (55%) przeszła wcześniejszą radykalną prostatektomię, natomiast 15% otrzymało wcześniej radykalną radioterapię. Wszyscy pacjenci byli uprzednio poddani leczeniu systemowemu, 62,5% chorych otrzymało do dwóch linii leczenia, natomiast 37,5% trzy lub więcej.

Po pierwszym cyklu leczenia ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T biochemiczna PR była obserwowana u 8 z 40 (20%) chorych, SD u 22 z 40 (55%), a PD u 10 z 40 (25%). Wczesną radiograficzną PR obserwowano u 12 (30%) pacjentów, SD u 19 (47,5%), a PD u 9 (22,5%). Nadir PSA i TLP został osiągnięty, odpowiednio po medianie 2 (1-5) i 2 (1-6) cykli leczenia, z biochemiczną PR uzyskaną przez 19 (47,5%) pacjentów, SD u 11 (27,5%), oraz z progresją PSA u 10 (25%) chorych. Na podstawie oceny badań PSMA-PET w dalszym przebiegu terapii, 4 pacjentów uzyskało radiograficzną CR z regresją wszystkich aktywnych zmian patologicznych, 24 (60%) miało PR, 4 (10%) uzyskało SD, natomiast 8 (20%) doświadczyło PD, najczęściej z pojawieniem się nowych PSMA-dodatnich zmian przerzutowych.

Mediana najniższych wartości PSA osiągniętych podczas terapii PSA (92.9 ng/mL) była istotnie niższa niż mediana wyjściowych wartości PSA (166 ng/mL, $p < 0.001$), podczas gdy mediana wartości PSA po pierwszym cyklu leczenia (118,5 ng/mL) nie była istotnie niższa od wartości wyjściowych ($p = 0.4034$).

Podobnie, mediana wartości nadir dla TLP (1625.2 SUV x mL) (odzwierciedlająca całkowitą objętość guza z ekspresją PSMA) była istotnie niższa niż mediana wyjściowych wartości TLP (3786.3 SUV x mL, $p < 0.001$), natomiast mediana wartości TLP osiągniętych po jednym cyklu leczenia (3422.9 SUV x mL) nie różniła się istotnie od poziomu wyjściowego ($p = 0.9191$).

Połowa pacjentów (50%), którzy mieli wczesną biochemiczną SD, osiągnęła PR w dalszej terapii, podczas gdy większość chorych (63%) z wczesną radiograficzną SD, uzyskała PR w kolejnych kontrolnych badaniach PSMA PET.

W analizie przeżycia, pacjenci z wczesną biochemiczną lub radiograficzną odpowiedzią (CR+PR) nie uzyskali dłuższego OS w stosunku do pacjentów, u których zaobserwowano brak odpowiedzi na jeden cykl leczenia (SD+PD). Natomiast, uzyskanie biochemicznej odpowiedzi w dalszej terapii było związane z tendencją do dłuższego OS (22,7 miesięcy) w porównaniu do pacjentów nieodpowiadających na leczenie (14,4 miesięcy, $p = 0.0793$).

Warto nadmienić, że wczesna progresja biochemiczna wiązała się z tendencją do gorszego całkowitego przeżycia (12,2 miesięcy) niż wczesna stabilizacja lub progresja choroby (18,7 miesięcy, $p = 0,0878$).

Wnioski:

W niniejszej pracy po raz pierwszy zbadano wartość predykcyjną wczesnej radiograficznej odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie badania 68Ga-PSMA I&T PET/CT u pacjentów z mCRPC leczonych 177Lu-PSMA I&T. Dowiedziono, że brak odpowiedzi na leczenie po pierwszym cyklu leczenia nie rozstrzyga o skuteczności całej terapii i odpowiedź ta z dużym prawdopodobieństwem pojawi się po kolejnych cyklach. Natomiast, wczesna biochemiczna progresja choroby, czyli wzrost wyjściowego poziomu PSA o $\geq 25\%$, wiąże się z wysokim ryzykiem dalszej progresji i gorszym rokowaniem. Ta ważna obserwacja kliniczna może pomóc w wyborze pacjentów, którzy odniosą korzyść z kontynuowania terapii mimo braku wczesnej odpowiedzi radiograficznej w PSMA PET.

4.3.4. Podsumowanie wyników osiągnięcia naukowego

Przeprowadzone badania pozwoliły osiągnąć cele postawione w niniejszym zagadnieniu naukowym, jakim była ocena możliwości wykorzystania znakowanych ligandów PSMA w diagnostyce obrazowej nowo rozpoznanego raka prostaty oraz w ocenie skuteczności terapii radioizotopowej mCRPC.

Odpowiadając na cel 1. wykazano, że badanie 68Ga-PSMA I&T PET/CT stanowi wartościową metodę diagnostyczną służącą do oceny stopnia zaawansowania raka prostaty pośredniego i wysokiego ryzyka wg. klasyfikacji d'Amico przed podjęciem decyzji o radykalnym leczeniu. W przypadku choroby niskiego ryzyka z uwagi na rzadkość występowania zmian poza gruczołem krokowym przydatność metody jest ograniczona. Uzyskana czułość badania 68Ga-PSMA I&T PET/CT w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych (35%) przewyższa czułość konwencjonalnej diagnostyki opartej na TK, jednak nie jest wystarczająca do zastąpienia limfadenektomii miednicznej, zapewniającej najdokładniejszy *staging* węzłowy. Pokazano jednak, że badanie pozwala uwidocznić nietypowo zlokalizowane PSMA-dodatnie węzły chłonne w regionach trudno dostępnych operacyjnie podczas rutynowo wykonywanej radykalnej prostatektomii z rozszerzoną limfadenektomią. Ponadto, badanie PSMA PET było w stanie zidentyfikować chorobę oligometastatyczną, co stwarza potencjał na ukierunkowaną terapię pojedynczych zmian nowotworowych z intencją radykalnego wyleczenia.

Cel 2. został osiągnięty dzięki immunohistochemicznej (IHC) analizie preparatów pochodzących z guzów pierwotnych oraz przerzutów do węzłów chłonnych. Praca 2 pozwoliła na lepsze zrozumienie czynników determinujących obecność ogniskowego wychwytu radioznacznika w zmianach nowotworowych w przebiegu raka prostaty w badaniu 68Ga-PSMA I&T PET/CT. Co więcej, w pracy udowodniono bardziej agresywny przebieg raka prostaty u pacjentów z ogniskowym wychwytem 68Ga-PSMA I&T w guzie pierwotnym w badaniu PET przed operacją oraz wyższy potencjał złośliwości komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PSMA w badaniu IHC.

Cel 3. osiągnięto określając rolę wczesnej oceny skuteczności terapii radioizotopowej opartej o 177Lu-PSMA I&T u pacjentów z mCRPC w badaniu PSMA PET, gdzie wykazano, że brak odpowiedzi po pierwszym cyklu leczenia nie przesądza o skuteczności dalszych cykli i powinien skłaniać klinicystów do kontynuowania terapii izotopowej. Jednocześnie, wskazano, że wczesna biochemiczna progresja choroby wyrażona wzrostem wyjściowego PSA $\geq 25\%$ jest związana z ryzykiem dalszej progresji i gorszym rokowaniem.

Podsumowując, przytoczone publikacje wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego stanowią **ważną składową nowatorskich osiągnięć medycyny nuklearnej ostatnich lat**. Wprowadzenie do praktyki klinicznej znakowanych ligandów PSMA z dużym stopniem zrewolucjonizowało postępowanie u pacjentów z rakiem prostaty. Dodatkowo, wyniki przedstawionych prac poszerzają wiedzę nt. stosunkowo mało poznanego wariantu ligandów PSMA, tj. PSMA I&T, który jako jeden z nielicznych jest przykładem ligandu o właściwościach teranostycznych, pozwalających stosować go zarówno do celów diagnostycznych jak i terapeutycznych. W cyklu badań stanowiących niniejsze osiągnięcie naukowe potwierdzono, że wyniki diagnostyczne jak i terapeutyczne uzyskiwane z użyciem ligandu PSMA I&T są zbliżone do wyników opartych, odpowiednio, o klasyczny ligand diagnostyczny, czyli PSMA-11 oraz najczęstszy ligand terapeutyczny, tj. PSMA-617. Należy przypuszczać, że rola ligandów PSMA w diagnozowaniu i leczeniu chorych na raka stercza będzie w przyszłości jeszcze większa.

4.3.5. Wpływ na funkcjonowanie społeczeństwa i gospodarki

Wyniki osiągnięcia naukowego mogą mieć ważny wpływ na funkcjonowanie społeczeństwa i gospodarki, z uwagi na rosnącą częstość występowania raka prostaty w populacji naszego kraju (wg. Krajowego Rejestru Nowotworów rak stercza był najczęstszym nowotworem złośliwym diagnozowanym u mężczyzn w 2020 roku, z liczbą nowo wykrytych przypadków wynoszącą 14412). Wprowadzenie badania PSMA PET do listy badań refundowanych u pacjentów z rakiem prostaty kwalifikowanych do leczenia radykalnego, co jest przedmiotem żywej dyskusji w naukowych towarzystwach klinicznych zajmujących się diagnozowaniem i leczeniem raka prostaty, może znacząco zwiększyć udział tych badań w ogólnej liczbie badań PET i w konsekwencji zwiększyć zapotrzebowanie na liczbę skanerów PET w Polsce (obecnie, lipiec 2023, wynosi ona 40). Należy mieć na uwadze także wysoki koszt badania PET, zarówno z użyciem ligandów PSMA znakowanych galem-68 jak i fluorem-18, przekraczający kwotę 4 tys. PLN za jedno badanie. Inwestycje te są jednak kluczowe z punktu widzenia zdrowia publicznego i osiągania wyników leczenia onkologicznego zbliżonych do czołowych państw rozwiniętych na świecie.

Piśmiennictwo:

Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, i wsp. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2020;77:38–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>.

Leslie SW, Soon-Sutton TL, R I A, i wsp. Prostate Cancer. 2023 May 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, i wsp. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

Gillessen S, Omlin A, Attard G, i wsp. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). *Ann Oncol.* 2015. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv257>.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, i wsp. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280:969–74. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>.

Briganti A, Abdollah F, Nini A, i wsp. Performance Characteristics of Computed Tomography in Detecting Lymph Node Metastases in Contemporary Patients with Prostate Cancer Treated with Extended Pelvic Lymph Node Dissection, *European Urology*, Volume 61, Issue 6, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.008>.

Shen G, Deng H, Hu S, i wsp. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 43, 1503–1513 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00256-014-1903-9>

Briganti A, Larcher A, Abdollah F i wsp. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):480-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.044>.

Cytawa W, Hartrampf P, Lass P, i wsp. PSMA theranostics: a "must have" in every prostate cancer center. Illustration of two clinical cases and review of the literature. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 : vol. 15, nr 3, s. e405-e409. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.03.008>

Perera M, Papa N, Christidis D, i wsp. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga–prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 70 (2016), pp. 926-937. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.021>

Fendler WP, Calais J, Eiber M, i wsp. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol*, 5 (2019), pp. 856-863. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0096>

Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, i wsp. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (2023) <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>

Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ i wsp. proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)

Sartor O, de Bono J, Chi KN, i wsp. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>

Rahbar K, Bögeman M, Yordanova A i wsp. Delayed response after repeated 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3877-z>

Rosar F, Wenner F, Khreish F, i wsp. Early molecular imaging response assessment based on determination of total viable tumor burden in [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT independently predicts overall survival in [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05594-8>

Eiber M, Herrmann K, Calais J, i wsp. (PROMISE): proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *J Nucl Med*. 2018;59:469–79. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.198119>

Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, i wsp. Proposal for a structured reporting system for prostate-specific membrane antigen-targeted PET imaging: PSMA-RADS version 1.0. *J Nucl Med*. 2018;59:479–85. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195255>

Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, i wsp. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016; <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>

Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, i wsp. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009; <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057307>

5. Opis pozostałego dorobku i osiągnięć naukowych

5.1. Pozostały dorobek naukowy

5.1.1. Badania w zakresie oceny sływu chłonnego w nowotworach urologicznych, jak rak prącia, rak pęcherza moczowego, rak moczowodu i rak moczownika

Wymienione powyżej nowotwory urologiczne wykazują silną tendencję do rozprzestrzeniania się drogą chłonną, co stanowi wyzwanie dla uroonkologów, podejmujących leczenie tych schorzeń. Efektem współpracy jest cykl publikacji (poniżej) poszerzających wiedzę nt. nieinwazyjnych metod obrazowania węzłów wartowniczych w w/w nowotworach. Ponadto, w ramach współpracy powstała z moim udziałem rozprawa doktorska dr med. Wojciecha Połoma pt. „Mapowanie przerzutów raka pęcherza moczowego do węzłów chłonnych miednicy z użyciem różnych technik wspomagających obrazowanie dróg chłonnych”, promotor: prof. dr hab. med. Marcin Matuszewski. Współpraca odbywała się z **Katedrą i Kliniką Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**.

Polom W, **Cytawa W**, Polom A, Frankiewicz M, Szurowska E, Lass P, Matuszewski M. Challenging Visualization of Sentinel Lymph Nodes in Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. J Clin Med. 2021 Nov 23;10(23):5465. doi: 10.3390/jcm10235465.

POŁOM W, **CYTAWA W**, POŁOM A, SZUROWSKA E, LASS P, MATUSZEWSKI M. Radionuclide-guided sentinel lymph node mapping in urachal cancer. Adv Clin Exp Med. 2021 Feb;30(2):203-210.

POŁOM W, GRUSZECKA A, MARKUSZEWSKI M, **CYTAWA W**, LASS P, MATUSZEWSKI M. Radio-guided lymph node mapping in bladder cancer using SPECT/CT and intraoperative γ -probe methods: reply. Clin. Nucl. Med. 2017; vol. 42, nr 4, s. 327-328.

POŁOM W, MARKUSZEWSKI M, **CYTAWA W**, LASS P, MATUSZEWSKI M. Radio-guided lymph node mapping in bladder cancer using SPECT/CT and intraoperative γ -probe methods. Clin. Nucl. Med. 2016; vol. 41, nr 8, s. e362-e367.

MARKUSZEWSKI M, POŁOM W, **CYTAWA W**, CZAPIEWSKI P, LASS P, MATUSZEWSKI M. Comparison of real-time fluorescent indocyanine green and ^{99m}Tc -nanocolloid radiotracer navigation in sentinel lymph node biopsy on penile cancer. Clin. Genitourin. Cancer 2015; vol. 13, nr 6, s. 574-580.

5.1.2. Badania w zakresie oceny sływu chłonnego u pacjentek z rakiem trzonu macicy

Określenie kierunku sływu chłonnego oraz dokładnej lokalizacji węzłów chłonnych wartowniczych w przedoperacyjnej limfoscyntygrafii SPECT/CT u pacjentek z rakiem trzonu macicy pozwala na skrócenie czasu zabiegu oraz nieprzeoczenie ważnych lokalizacji węzłowych podczas operacji. Badania odbywały się po nawiązaniu współpracy z **Katedrą i Kliniką Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**. Rezultatem współpracy jest cykl publikacji (poniżej) na temat metod wykrywania węzłów chłonnych wartowniczych w raku trzonu macicy oraz powstanie rozprawy habilitacyjnej dr hab. Sambora Sawickiego pt. „Zastosowanie biopsji wartowniczego węzła chłonnego w leczeniu chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy”.

Sawicki S, Kobierski J, **Cytawa W**, Wydra D: Sentinel lymph node detection with the use of SPECT-CT in endometrial cancer : analysis of two cases. Ginekol. Pol., 2012, vol. 83, nr 9, s. 703-707.

Sawicki S, Kobierski J, Lass P, **Cytawa W**, Wydra D: Preoperative detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer using SPECT/CT. Clin. Nucl. Med., 2013, vol. 38, nr 9, s. 726-729.

Sawicki S, Kobierski J, Łapińska-Szumczyk S, Lass P, **Cytawa W**, Bianek-Bodzak A, Wydra D: Comparison of SPECT-CT results and intraoperative detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. Nucl. Med. Commun., 2013, vol. 34, nr 6, s. 590-596

5.1.3. Badania w zakresie wykorzystania metod scyntygraficznych w ocenie perfuzji mięśnia sercowego oraz parametrów hemodynamicznych lewej komory serca

Badania prowadzono w ramach współpracy z **I Katedrą i Kliniką Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**. Jej efektem było powstanie rozprawy doktorskiej autora niniejszego autoreferatu (patrz punkt 2). Rozprawa była oparta na analizie porównawczej trzech metod obrazowania: echokardiografii, rezonansu magnetycznego oraz wentrykulografii radioizotopowej u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami funkcji lewej komory. Promotor rozprawy: prof. dr hab. med. Marcin Gruchała. Ponadto, dzięki współpracy powstał szereg publikacji naukowych dotyczących zagadnień kardiologii nuklearnej:

WOJCIECH CYTAWA, MARCIN GRUCHAŁA, PIOTR LASS. Diagnostyka radioizotopowa w chorobie wieńcowej. Radionuclide imaging in coronary artery disease. Terapia 2013; R. 21, nr 9, z. 1, s. 28-30.

WOJCIECH CYTAWA, GRZEGORZ ROMANOWICZ, MARCIN GRUCHAŁA, PIOTR LASS. Wentrykulografia radioizotopowa we współczesnej praktyce kardiologicznej w Polsce. Radionuclide ventriculography in contemporary cardiological practice in Poland. Choroby Serca i Naczyń 2016; t. 13, nr 3, s. 235-243.

Rozdział w monografii „Serce i płuca” pod. red. Ewy Jassem, Marcina Gruchały, Marka Niedożytko, Anny Kowalczyk. ISBN 978-83-67147-16-3 © Copyright by Gdański Uniwersytet Medyczny, 2022. Tytuł rozdziału: „Rola badań scyntygraficznych w nieinwazyjnej diagnostyce wybranych chorób układów oddechowego i krążenia” autorstwa: **Wojciech Cytawa**, Anna Teresińska, Piotr Lass.

5.1.4. Badania nad analizą radiomiczną obrazów PET niedrobnokomórkowego raka płuca

Obecnie uczestniczę w pracach zespołu naukowego kierowanego przez dr med. Bartłomieja Tomasika z Kliniki Onkologii i Radioterapii, składającego się ponadto z naukowców z Zakładu Medycyny Nuklearnej oraz Międzynarodowej Agencji Badawczej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nad analizą radiomiczną obrazów PET niedrobnokomórkowego raka płuca w kontekście ekspresji receptorów PDL-1 i odpowiedzi na immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego.

5.2. Realizacja projektów finansowanych zewnętrznie

3-miesięczne stypendium niemieckiej organizacji DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) dla nauczycieli akademickich i naukowców (Research Stays for University Academics and Scientists) w Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg, Niemcy, wrzesień-listopad 2018. Podczas stypendium prowadziłem zaawansowane badania nad określeniem roli badania 68Ga-PSMA I&T PET/CT w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty przed leczeniem radykalnym, które zaowocowały powstaniem pracy nr 1 osiągnięcia naukowego. W ramach tego projektu naukowego byłem głównym badaczem, a stypendium uzyskałem w trybie konkursowym. Szerzej opisuję współpracę z ww. kliniką w punkcie 6.2.

5.3. Aktywny udział w konferencjach naukowych

Od 2012 wielokrotnie reprezentowałem Gdański Uniwersytet Medyczny na konferencjach Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (PTMN) i Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (European Association of Nuclear Medicine, EANM), prezentując doniesienia zjazdowe nt. wykorzystania badań medycyny nuklearnej w kardiologii, urologii i onkologii. Moje najważniejsze wystąpienia na konferencjach naukowych przedstawiono poniżej:

WOJCIECH CYTAWA, TEODORCZYK JACEK, GRZEGORZ ROMANOWICZ, i inni. SPECT/TK wraz rekonstrukcją 3D w lokalizacji węzłów wartowniczych u pacjenta z rakiem pęca : studium przypadku. XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Obrazowanie molekularne i celowana terapia izotopowa: nowe oblicze medycyny nuklearnej, Kielce, 19-22 września, 2012. Prezentacja ustna.

CYTAWA WOJCIECH, ROMANOWICZ GRZEGORZ, GRUCHAŁA MARCIN, i inni. Comparison of left ventricle ejection fraction (LVEF) measured by radionuclide ventriculography (planar and SPECT), 3T cardiac magnetic resonance and echocardiography in patients after myocardial infarct (MI) and patients with non-ischaeamic cardiomyopathy : preliminary results. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2012: vol. 39, suppl. 2, s. S421. Annual Congress of the EANM 2012, Milan, Italy, 27-31.10.2012. Prezentacja plakatu.

CYTAWA WOJCIECH, GRUCHAŁA MARCIN, DORNIK KAROLINA, i inni. What is the best method of measurement of left ventricle ejection fraction in patients with severely impaired cardiac muscle? Comparison of 3T cardiac magnetic resonance with radionuclide ventriculography and echocardiography. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014: vol. 41, suppl. 2, s. S614. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Gothenburg, Sweden, October 18-22, 2014. Prezentacja plakatu.

Wojciech Cytawa, Andreas K. Buck, Piotr Lass, i inni. Zdolność badania 68Ga-PSMA PET/CT do wykrywania drobnych przerzutów do węzłów chłonnych w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty wysokiego ryzyka. Studium przypadku. XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Szczecin, 23-26 maja 2018. Prezentacja plakatu.

Wojciech Cytawa, Tomasz Bandurski, Johannes Tran-Gia, i inni. 68Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer. 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Bremen, 3-6 April 2019. Prezentacja ustna plakatu.

Wojciech Cytawa, Tomasz Bandurski, Johannes Tran-Gia, i inni. Advantages of 68Ga-PSMA I&T PET/CT in primary staging of prostate cancer. 32nd Annual EANM Congress in Barcelona, Spain, October 2019. Prezentacja plakatu.

Wojciech Cytawa, Stefan Kircher, Anna Katharina Seitz, i inni. Heterogeneous PSMA expression in prostate cancer: reason for negative 68Ga-PSMA PET/CT scan? Immunohistochemical validation of 40 surgical specimens. EANM'21 Virtual - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 20-23, 2021. Prezentacja nagrana.

Wojciech Cytawa, Stefan Kircher, Simon Weber, i inni. Niejednorodna ekspresja receptorów PSMA w raku prostaty jako przyczyna ujemnego wyniku badania 68Ga-PSMA PET/TK? Prezentacja wyników immunohistochemicznej weryfikacji 40 pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii. XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Białystok 26-28 maja 2022. Prezentacja ustna.

Wojciech Cytawa, Tomasz Bandurski, Johannes Tran-Gia, i inni. 'Pearls and Pitfalls' of 68Ga-PSMA PET/CT imaging performed prior to definitive treatment of prostate cancer. XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Białystok 26-28 maja 2022. Prezentacja ustna.

5.3. Opracowanie recenzji artykułów naukowych dla czasopism medycznych

Applied Sciences IF=0,44 - 1 recenzja

Diagnostics IF=3,992 - 3 recenzje

Cancers IF=5,2 - 1 recenzja

Journal of Clinical Medicine IF=3,9 - 2 recenzje

Scientific Reports IF=4,997 - 1 recenzja

The Breast Journal IF=2,1 - 1 recenzja

European Radiology IF=7,034 - 1 recenzja

Contemporary Oncology IF=1,8 - 4 recenzje

Polish Annals of Medicine IF=0,135 - 1 recenzja

Tomography IF= 1,9 - 1 recenzja

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, w szczególności zagranicznej

6.1. Współpraca z innymi uczelniami w Polsce

W lipcu 2017 odbyłem dwutygodniowy pobyt naukowy w Samodzielnej Pracowni Medycyny Nuklearnej w Narodowym Instytucie Kardiologii Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie. W trakcie pobytu analizowałem nietypowe schorzenia kardiologiczne diagnozowane w badaniach scyntygraficznych serca. W efekcie powstały dwa artykuły naukowe typu studium przypadku (poniżej).

Kierownik pracowni: Dr hab. n. med. Anna Teresińska, prof. inst. Telefon: +48 22 343 43 70. E-mail: ateresinska@ikard.pl.

CYTAWA W, CACKO M, TERESIŃSKA A. Reversible myocardial perfusion defect in a patient with anomalous origin of left circumflex coronary artery from right coronary sinus. *Folia Cardiologica* 2019 tom 14, nr 4, strony 329–331.

CACKO M, TERESIŃSKA A, OMYŁA J, DĘBSKI M, **CYTAWA W**. Incidental Finding of Bilateral Breast Tumor in Scintigraphic Myocardial Perfusion Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 May;12(5):e008728.

6.2. Współpraca z uczelniami zagranicznymi

W latach 2018-2021 odbyłem łącznie ponad 8 miesięcy stażu naukowego w Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg, Niemcy. Kierownik kliniki: Prof. Dr. Med. Andreas Buck. Telefon: +49 931 201-35000. E-Mail: buck_a@ukw.de. Kontakt z ośrodkiem nawiązałem w lutym 2017 podczas mojej pierwszej wizyty, na której otrzymałem zaproszenie do współpracy naukowej od kierownika kliniki.

Daty poszczególnych pobytów i ich finansowanie:

- Styczeń-marzec 2018 (3 miesiące) - pobyt finansowany ze środków własnych. Zainicjowanie badań nad określeniem roli badania 68Ga-PSMA I&T PET/CT w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania raka prostaty przed leczeniem radykalnym
- Wrzesień-listopad 2018 (3 miesiące) - pobyt finansowany w ramach stypendium DAAD (patrz punkt 5.2). Kontynuacja badań nad rolą metody 68Ga-PSMA I&T PET/CT w pierwotnym *staging'u* raka prostaty (ukończenie pracy nr 1 osiągnięcia naukowego)
- Wrzesień 2019 (1 miesiąc) - pobyt finansowany z pracy statutowej Zakładu Medycyny Nuklearnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. W trakcie pobytu prowadziłem badania oparte o immunohistochemiczną weryfikację ekspresji PSMA w materiale tkankowym raka prostaty, które zaowocowały powstaniem pracy nr 2 osiągnięcia naukowego
- Wrzesień-październik 2021 (1 miesiąc) - pobyt finansowany w ramach projektu „Młody Twórca Nauki” stanowiącego część programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Projekt nosił tytuł: „Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego z użyciem 177Lu-PSMA pacjentów z rozsiały opornym na kastrację rakiem prostaty w badaniu 68Ga-PSMA PET/CT”. Byłem głównym wykonawcą tego projektu i prowadziłem go w okresie marzec 2021 - czerwiec 2022. Finansowanie projektu uzyskałem w trybie konkursowym. Finalnym efektem badań była praca nr 3 osiągnięcia naukowego.

Oprócz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w ramach stażu naukowego w ww. klinice w Würzburgu powstała także praca pogładowa nt. roli teranostyki opartej o PSMA w raku prostaty oraz praca typu studium przypadku nt. ekspresji receptorów dla chemokin (CXCR4) w zespole Sjögrena:

Cytawa W, Hartrampf P, Lass P, i wsp. PSMA theranostics: a "must have" in every prostate cancer center. Illustration of two clinical cases and review of the literature. Clin Genitourin Cancer. 2021 : vol. 15, nr 3, s. e405-e409. IF=3,121

CYTAWA W, KIRCHER S, SCHIRBEL A, SHIRAI T, FUKUSHIMA K, BUCK AK, WESTER HJ, LAPA C. Chemokine Receptor 4 Expression in Primary Sjögren's Syndrome. Clin Nucl Med. 2018 Nov;43(11):835-836. IF=6,703

6.3. Udział w badaniach wielośrodkowych i projektach międzynarodowych

W latach 2014-2017 brałem czynny udział jako wykonawca w wielośrodkowym międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy ERA 223 oceniającym skuteczność 223RaCl w połączeniu z abirateronem w leczeniu opornego na kastrację raka prostaty z przerzutami do kości, sponsorowanym przez firmę Bayer HealthCare and Covance, Inc., ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02043678. Przed rozpoczęciem badania odbyłem specjalistyczne szkolenie dla lekarzy medycyny nuklearnej zorganizowane w Wiedniu w dniach 8-9 maja 2014 roku przez firmę sponsorującą badanie. Mój udział w badaniu polegał na interpretacji badań scyntygraficznych układu kostnego wykonywanych zgodnie z protokołem badania u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty zrekrutowanych do udziału w badaniu. Wyniki badania zostały opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych.

7. Osiągnięcia dydaktyczne, organizacyjne oraz promujące naukę

7.1. Osiągnięcia dydaktyczne na uczelni

Od 2009r. prowadzę zajęcia dydaktyczne w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym z wyszczególnionych poniżej przedmiotów na różnych kierunkach studiów:

kierunek Elektroradiologia:

- Wstęp do medycyny nuklearnej I rok - wykłady, ćwiczenia
- Patofizjologia I rok - seminaria
- Diagnostyka izotopowa II rok - ćwiczenia
- Medycyna nuklearna III rok - wykłady, seminaria, ćwiczenia

kierunek lekarski:

- Medycyna nuklearna IV rok - wykłady, ćwiczenia
- Nuclear medicine 4th year, English Division - wykłady, ćwiczenia

kierunek farmacja:

- Podstawy radiofarmacji III rok - ćwiczenia
- Basics of radiopharmacy 3rd year English Division - ćwiczenia

kierunek Inżynieria biomedyczna (Politechnika Gdańska):

- Medycyna nuklearna i radioterapia III rok - wykłady i ćwiczenia

Prowadzenie zajęć dydaktycznych dla studentów Politechniki Gdańskiej odbywa się w ramach współpracy międzyuczelnianej nawiązanej w 2022r z Prof. Brygidą Mielewską - Prodziekanem ds. Kształcenia na Wydziale Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej Politechniki Gdańskiej. Współpraca wpisuje się w działania Związku Uczelni Fahrenheita, zrzeszającego trzy uczelnie Trójmiasta: Gdański Uniwersytet Medyczny, Politechnikę Gdańską i Uniwersytet Gdański.

7.2. Kształcenie podyplomowe

Opieka nad lekarzami odbywającymi staż kierunkowy z medycyny nuklearnej w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z radiologii, radioterapii, endokrynologii, kardiologii i reumatologii.

7.3. Promotorstwo prac, w tym opieka nad doktorantami

- Promotor pomocniczy otwartego przewodu doktorskiego lek. Agaty Knurowskiej pt. „Perfuzja metodą znakowania spinów krwi tętniczej (ASL) w nowotworach wątroby”. Promotor głównym przewodu: prof. dr med. Edyta Szurowska, kierownik II Zakładu Radiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Promotor 20 prac licencjackich na kierunku Elektroradiologia Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Promotor 2 prac magisterskich na kierunku Zdrowie Publiczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

7.4. Osiągnięcia organizacyjne

- Kierownik kierunku Elektroradiologia na Wydziale Nauk o Zdrowiu, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, od października 2021. Coroczna praca w Komisji ds. Programów i Planów nauczania.
- Uczestnictwo w pracach Zespołu ds. Jakości Kształcenia na kierunku Elektroradiologia, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, w latach 2013-2015. Opracowanie ankiety oceny prac licencjackich i magisterskich.
- Członek Komitetu Organizacyjnego III Konferencji Naukowej „Interdyscyplinarne spojrzenie na Nauki o Zdrowiu” GUMed, pamięci prof. dr. hab. n. med. Piotra Lassa, która odbędzie się 28-30 września 2023r.

7.5. Popularyzacja nauki

- Opiekun Studenckiego Koła Naukowego Medycyny Nuklearnej, z przerwami od 2011.
- Udział w konferencji studenckiej dla studentów Elektroradiologii, Warszawa, listopad 2011. Jako opiekun koła.

- Opiekun naukowy wystąpień studentów kierunku Elektroradiologia na konferencji studenckiej „Młoda elektroradiologia”, Rzeszów, 18 marca 2023.
- Juror 28th International Student Scientific Conference (ISSC) in Gdańsk. Kwiecień, 2023.
- Prowadzenie warsztatów na mistrzowskim kursie obrazowania dla radiologów i lekarzy medycyny nuklearnej organizowanym przez Akademię Siemens Healthineers „PSMA – znaczniki, możliwości i ograniczenia”. Warszawa, 4 marca 2019.
- Spotkanie edukacyjne dla pacjentów Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku nt. wykorzystania metod medycyny nuklearnej w diagnostyce i leczeniu bolesnych przerzutów do kości (wrzesień 2014).
- Wygłoszenie wykładu pt. „Dozymetria w terapii radioizotopowej” na naukowym spotkaniu Polskiego Towarzystwa Fizyków Medycznych POMERANIA FIZ-MED. Gdańsk, 6 lutego 2023.

8. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Członek Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (PTMN)

Członek European Association of Nuclear Medicine (EANM)

9. Nagrody za działalność naukową i organizacyjną

- Nagroda naukowa zespołowa II-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za badania nad wykorzystaniem nowych metod obrazowania spływu chłonnego w nowotworach urologicznych, grudzień 2017. Projekt naukowy realizowany we współpracy z Kliniką Urologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.
- Wyróżnienie w Konkursie Oddziału Polskiej Akademii Nauk w Gdańsku dla młodych naukowców 2021 za publikację „68Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer” Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Jan;47(1):168-177.
- Nagroda organizacyjna zespołowa II-go stopnia Rektora Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za uczestnictwo w pracach Zespołu ds. Jakości Kształcenia na kierunku Elektroradiologia, grudzień 2016.

10. Kursy i szkolenia

- Dwutygodniowy kurs Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET) w Szpitalu Uniwersyteckim w Zurichu, Szwajcaria, marzec 2013.
- Tygodniowy kurs Pozytonowej Tomografii Emisyjnej (PET) w Centrum Onkologii w Bydgoszczy, marzec 2010.
- Studium podyplomowe dla nauczycieli fizyki, 3-semestralne, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, Politechnika Gdańska, luty 2010.
- Studium podyplomowe pedagogiczne, 3-semestralne, Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej, Politechnika Gdańska, luty 2010.

11. Inne osiągnięcia

- Praca wolontariusza hospicyjnego w hospicjum Marie Curie Centre w Belfaście, Irlandia Północna, 4 tygodnie, sierpień 2004.
- Praktyka wakacyjna w oddziale chorób wewnętrznych w Ulster Hospital, Dundonald, Belfast, Irlandia Północna, 2 tygodnie, wrzesień 2004.
- Praca wolontariusza hospicyjnego w Hospicjum im. Ks. Eugeniusza Dutkiewicza w Gdańsku, w latach 2003-2004.
- Pomoc w przygotowaniu festynu z okazji Dnia Ojca w ramach kampanii społecznej „Być Ojcem” organizowanej przez Ośrodek Terapii Dzieci i Młodzieży w Gdańsku, czerwiec 2005.
- Udział w organizacji konferencji IFMSA-Poland oddział Gdańsk „Kiedy krzywdzone jest dziecko...”, maj 2004.
- Regularny udział w cotygodniowych posiedzeniach zespołu interdyscyplinarnego w ramach Centrum Leczenia Raka Tarczycy Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańsk.
- Regularny udział w posiedzeniach zespołu interdyscyplinarnego zajmującego się leczeniem pacjentów z rakiem płuca w Klinice Torakochirurgii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Gdańsk.
- Od 2011 pracuję społecznie jako przewodniczący zarządu Wspólnoty Mieszkaniowej, do której należą właściciele 20 lokali budynku, w którym mieszkam, przy ul. Gołębiej 6 w Gdańsku. W 2013 wspólnie z zarządcą nieruchomości firmą Administrator przeprowadziliśmy docieplenie budynku, na którą uzyskaliśmy premię termomodernizacyjną z Banku Gospodarstwa Krajowego.

Znajomość języków obcych

Angielski - zaawansowany,

Niemiecki - średnio-zaawansowany.

Stan cywilny: żonaty.

Pasje: muzyka i motoryzacja.



.....
podpis wnioskodawcy