



**Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Warszawa  
Państwowy Instytut Badawczy**

**Agnieszka Kolasińska-Ćwikła**

**PRACA HABILITACYJNA**

**Warszawa 2023**



**Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła**

**Leczenie ukierunkowane na receptor somatostatyny, z wykorzystaniem analogów i ich koniugatów, chorych na zaawansowaną postać nowotworów neuroendokrynych (NEN) z nadekspresją receptorów somatostatynowych.**

**Praca habilitacyjna**

**Klinika Onkologii i Radioterapii  
NIO-PIB im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
Warszawa 2023**

Wniosek z dn. 28.04.2023 r. o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego

**w dziedzinie:** nauki medyczne i nauki o zdrowiu

**w dyscyplinie:** nauki medyczne

1. Imię i nazwisko: Agnieszka Kolasińska-Ćwikła
2. Stopień doktora n.med. uzyskała w dn. 19.03.2003 r.
3. Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

## **Leczenie ukierunkowane na receptor somatostatyny, z wykorzystaniem analogów i ich koniugatów, chorych na zaawansowaną postać nowotworów neuroendokrynych (NEN) z nadekspresją receptorów somatostatynowych.**

4. Wskazanie jednostki organizacyjnej do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy

w Warszawie

5. Przyjmuję do wiadomości, iż wniosek wraz z autoreferatem zostanie opublikowany na stronie internetowej Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów, zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Dr n.med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła

### **☐ Spis treści**

I. Dane identyfikacyjne.

II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne.

III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

IV. 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 późniejszymi zmianami.).

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę habilitacyjną.

2. Omówienie prac stanowiących rozprawę habilitacyjną.

3. Ogólny zarys zagadnień związanych z epidemiologią, diagnostyką i leczeniem zaawansowanych postaci nowotworów neuroendokrynych (NEN).

4. Szczegółowe omówienie prac stanowiących rozprawę habilitacyjną z uwzględnieniem wyników poszczególnych prac.

5. Podsumowanie prac.

6. Piśmiennictwo.

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

1. Przedstawienie całości dorobku naukowego, współpraca z innymi ośrodkami naukowo badawczymi. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

2. Udział w grantach naukowo-badawczych.

VI. Opis osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę lub sztukę.

VII. Pozostałe zainteresowania i dokonania.

1. Działania społeczne.

2. Nagrody i wyróżnienia.

VIII. Podsumowanie dokonań naukowych, dydaktycznych i zawodowych (klinicznych) autora.

### **I. □ Dane identyfikacyjne**

**Imię i nazwisko:** Agnieszka Kolasńska-Ćwikła

**Stopień naukowy:** Dr n. med.

**Zatrudnienie** Klinika Onkologii i Radioterapii im. „Marii Skłodowskiej-Curie”

Narodowy Instytut Onkologii–Państwowy Instytut Badawczy  
w Warszawie

Telefon i fax +48 225709256 +48225709245

Komórka +48601359657

**e-mail** [agnieszka.kolasinska-cwikla@pib-nio.waw.pl](mailto:agnieszka.kolasinska-cwikla@pib-nio.waw.pl);

adkolasinska@yahoo.com

***II. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej i rozprawy habilitacyjnej lub osiągnięcia stanowiącego podstawę nadania stopnia doktora habilitowanego.***

1991- 1997 Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie. Dyplom 14 styczeń 1998 r.

2003.03 Uzyskanie stopnia naukowego - Doktor nauk medycznych; “Rola scyntytmammografii i mammografii w wykrywaniu wznowy nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego”.” promotor Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki; AM, Warszawa.

2003.10 Dyplom Drugiego Stopnia Specjalizacji: Medycyna Rodzinna, CMKP Warszawa.

2011.11 Dyplom z Wyróżnieniem Drugiego Stopnia Specjalizacji: Onkologia Kliniczna; CMKP Warszawa.

***III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub***

## *artystycznych.*

- 1992.07-1992.08** staż naukowy w trakcie studiów Department of Surgery Bart's Hospital London, UK;
- 1993.07-1993.09** staż naukowy w trakcie studiów Department of Hematology and Oncology i Department of Clinical Pathology MGH/Harvard Medical School w Bostonie w USA oraz w kolejnych latach akademickich 1994 i 1995;
- 1997.10-1998.09** roczny staż podyplomowy w Szpitalu Klinicznym im A. Mazowieckiej w Warszawie, Klinika Ginekologii i Położnictwa; Warszawa;
- 1998.10-1999.09** Oddział Ginekologii i Położnictwa w Szpitalu Klinicznym im A. Mazowieckiej, Warszawa;
- 1999.10-1999.11** staż naukowy w Department of Nuclear Medicine, Gastroenterology and Neuroendocrine Tumors Royal Free Hospital, Londyn UK;
- 2000.01-2003.09** asystent w Klinice Nefrologii, Chorób Wewnętrznych i Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa;
- 2004.10 do dziś** starszy asystent w Klinice Onkologii i Radioterapii; Centrum Onkologii–Instytut, obecnie NIO–PIB im. Marii Skłodowskiej-Curie; Warszawa;
- 2006.10-do dziś** konsultant onkologii w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; WUM, Warszawa;
- 2009.10-2021.09** konsultant onkologii w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej, Szpital Wolski, Warszawa;
- 2019.10–do dziś** Profesor Społecznej Akademii Nauk oraz Wizytujący Profesor Clark University Oddział w Polsce;

☐ Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. Z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).

## **1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę habilitacyjną.**

### **1.Kolasińska-Ćwikła A.**

Antiproliferative effect of somatostatin analogues in gastrenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Oncology in Clinical Practice* 2015;11(5):272-275. **MNiSW=100**

(Praca pogładowa na temat roli antyproliferacyjnej analogów receptora somatostatynowego

w leczeniu chorych z nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (GEP-NET), obejmowała zebranie materiału i analizę danych piśmiennictwa z przedstawieniem najnowszych danych w oparciu o randomizowane badania kliniczne; (autor manuskryptu

i autor do korespondencji **100%** )

**2.Kolasińska-Ćwikła A.**, Gutowska K., Osowiecka K., Bednarczuk T., Słoniewska A., Roszkowska-Purska K., Pałucki J., Ćwikła J.

Evaluation of Survival outcomes in patients with sporadic, advanced, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumours treated initially with octreotide LAR and subsequent therapeutic approaches on relapse. A real world data set.

*Oncology in Clinical Practice* 2022;18(5):290-301 **MNiSW=100**

(Główny wykonawca badania z opracowaniem koncepcji i jego realizacji, rekrutacja chorych, ich leczenie oraz dalsze prowadzenie., analiza statystyczna, autor manuskryptu, akceptacja końcowej wersji manuskryptu oraz autor do korespondencji **80%**).

**3.Kolasińska-Ćwikła A.**, Łowczak A., Maciejkiewicz K., Ćwikła J.

[Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors - from oncology\\_perspective.](#) *Nuclear Medicine Review* 2018;21(2):115-124 **MNiSW=40.**

(Analiza danych piśmiennictwa dotyczących nowotworów neuroendokrynnych (NEN) i roli leczenia radioligandowego pacjentów z zaawansowanymi postaciami nowotworów neuroendokrynnych pochodzących z układu pokarmowego (GEP-NET), przegląd danych literaturowych, autor manuskryptu, opracowanie i zebranie piśmiennictwa, akceptacja końcowej wersji manuskryptu – **80%**).

**4.Kolasińska-Ćwikła A.**, Pęczkowska M., Ćwikła J., Michałowska I., Pałucki J., Bodei L., Lewczuk-Myślicka A., Januszewicz A.

[A Clinical Efficacy of PRRT in Patients with Advanced, Nonresectable, Paraganglioma-Pheochromocytoma, Related to SDHx Gene Mutation.](#) *Journal of Clinical Medicine* 2019;8(7):1-19 **IF=3,303 MNiSW=140**

(Współbadacz, współudział w opracowaniu koncepcji badania, prowadzenie rekrutacji do badania, prowadzenie kliniczne chorych w trakcie oraz po zakończeniu terapii, ocena działań niepożądanych w trakcie oraz po zakończeniu leczenia radioligandowego, analiza statystyczna, autor manuskryptu, akceptacja końcowej wersji manuskryptu - **75%**).

**5.Kolasińska-Ćwikła A.**, Nowicki M., Sankowski A., Pałucki J., Buscombe J., Glinka L., Ćwikła J.

[Radiological and Clinical Efficacy of Intra-Arterial <sup>90</sup>Y-DOTATATE in Patients with Unresectable, Progressive, Liver Dominant Neuroendocrine Neoplasms.](#)

*Journal of Clinical Medicine* 2021;10(8):1-16. DOI: 10.3390/jcm10081794. **IF=4,964 MNiSW=140**

(Współbadacz, współudział w opracowaniu koncepcji badania, prowadzenie rekrutacji do badania, prowadzenie kliniczne chorych w trakcie oraz po zakończeniu terapii, ocena działań niepożądanych w trakcie oraz po zakończeniu leczenia radioligandowego, analiza

statystyczna, autor manuskryptu, akceptacja końcowej wersji manuskryptu - 75%).

**Łączny Impact Factor prezentowanych prac stanowiących osiągnięcie naukowe: 8,267.**

**Łączna liczba punktów MNiSW prezentowanych prac stanowiących osiągnięcie naukowe: 520.**

1. □

## **2. Omówienie prac stanowiących rozprawę habilitacyjną.**

Celem pierwszej prezentowanej pracy było przedstawienie mechanizmów molekularnych anty-proliferacyjnego efektu w zaawansowanych guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynnie (GEP-NET) ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours), tak istotnego z punktu leczenia onkologicznego. Dodatkowo, publikacja jest podsumowaniem efektów terapeutycznych syntetycznych analogów receptora somatostatyny w leczeniu chorych na zaawansowane postaci GEP-NET. Praca przedstawiona jest w formie review. (**Kolasińska-Ćwikła A. *Oncology in Clinical Practice* 2015;11(5):272-275.**)

Celem drugiej, oryginalnej pracy, było podsumowanie doświadczenia klinicznego oraz ocena skuteczności terapii wybranym syntetycznym analogiem receptora somatostatyny (Octreotide LAR) w grupie chorych na zaawansowaną postać trzustkowego NET, uwzględniając medianę czasu wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). Praca ta stanowi istotny wkład naukowy oraz kliniczny w codziennej praktyce lekarskiej, gdyż niewiele jest danych dotyczących skuteczności tego analogu w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnie trzustki. Dane pochodzące z badania prospektywnego z zastosowaniem Octreotide LAR dotyczą pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi z guzem pierwotnym w środkowej części przjelita lub o nieznanym punkcie wyjścia. Pomimo to, zalecenia różnych towarzystw naukowych rekomendują stosowanie Octreotide LAR również w trzustkowych postaciach NET. Dodatkowo, w prezentowanej pracy, oceniono różne metody leczenia w kolejnych liniach po progresji na terapii Octreotide LAR, jako leczeniu pierwszego wyboru. (**Kolasińska-Ćwikła A. et al. *Oncology in Clinical Practice* 2022;18(5):290-301.**)

Celem trzeciej załączonej publikacji było przedstawienie biologicznych podstaw skoniugowanej terapii radioligandowej z wykorzystaniem połączenia znakowanego radioizotopowo ligandu z syntetycznym analogiem receptora somatostatyny w leczeniu chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, progresujące NET z perspektywy onkologa oraz wykorzystanie tego typu terapii u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi sekrecyjnymi i niesekrecyjnymi, pochodzącymi z układu pokarmowego. Praca ta została uhonorowana przez Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej dyplomem za zajęcie I miejsca w konkursie na najlepszą pracę polskich autorów opublikowaną w czasopiśmie Nuclear Medicine Review w latach 2017-2021 (**Kolasińska-Ćwikła A. et al *Nuclear Medicine Review* 2018;21(2):115-124.**)

W czwartej, oryginalnej pracy przedstawiono kliniczne wykorzystanie skoniugowanej terapii radioligandowej ukierunkowanej na receptor somatostatyny, w wyselekcjonowanej grupie chorych z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi postaciami NET o typie paraganglioma/pheochromocytoma, z oceną mediany czasu całkowitego przeżycia (OS). Praca ta obejmowała największą grupę na świecie chorych z germinalnymi mutacjami o typie SDHx (dehydrogenaza bursztynianowa), leczoną terapią

radioligandową. (Kolańska-Ćwikła A. et al. *Journal of Clinical Medicine* 2019;8(7):1-19).

Celem ostatniej, oryginalnej publikacji była ocena efektywności i potencjalnej toksyczności skoniugowanej terapii radioligandowej podanej bezpośrednio do tętnicy wątrobowej. Praca ta dotyczyła oceny skuteczności tego typu leczenia u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, u których stwierdzono dominujące zajęcie wątroby przez chorobę. Badania te obejmują największą opisaną do tej pory grupę chorych na świecie, którzy zostali poddani terapii dotętnicznej, z uwzględnieniem mediany czasu całkowitego przeżycia (mOS). (Kolańska-Ćwikła A. et al. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(8):1-16).

### 3. Zarys zagadnień związanych z wykorzystaniem klinicznym analogów somatostatyny oraz koniugatów analogów receptora somatostatyny w terapii zaawansowanych postaci guzów neuroendokrynnych (NET).

Guzy neuroendokryne (NET) należą do heterogennej grupy rzadkich nowotworów wywodzących się z komórek neuroendokrynnych (NEN – neuroendocrine neoplasms), rozproszonych w całym organizmie, tworzących tzw. rozproszony układ endokrynni (DES – diffuse endocrine system). Nieco węższym pojęciem NEN są NET, objmujące dobrze zróżnicowane komórki nowotworowe neuroendokryne. Nowotwory neuroendokryne są zdolne do syntezy i wydzielania substancji bioaktywnych. W grupie dobrze zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych dominują guzy/nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego (GEP-NET) [1,2].

Większość pacjentów chorujących na nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego (GEP-NEN) jest diagnozowana w zaawansowanym stadium, co uniemożliwia radykalne leczenie chirurgiczne w większości przypadków. Analogi receptora somatostatyny (SSA) odgrywają istotną rolę w leczeniu, gdyż prawie w 80% przypadków stwierdza się nadekspresję receptorów somatostatyny (SSTR) w zmianach nowotworowych [3,4].

Zidentyfikowano pięć podtypów SSTR, które ulegają ekspresji w różnych konfiguracjach na komórkach nowotworowych. Nadekspresję SSTR2 stwierdzono w NET pochodzących z układu oddechowego, układu pokarmowego, ale także w komórkach takich nowotworów jak: schwannoma, medulloblastoma, meningioma, neuroblastoma, chłoniaka, raka piersi, raka nerki, raka wątroby i raka płuc [5,6]. Także w komórkach mięsaka i raka prostaty stwierdza się ekspresję receptora dla somatostatyny głównie typu 1 (SSTR1), często w koincydencji z typem 5 (SSTR5). Guzy przysadki charakteryzują się ekspresją receptora typu 3 (SSTR3). GEP-NET, pheochromocytoma i oponiaki wykazują nadekspresję SSTR1 i SSTR2 lub SSTR5 [7]. Rozmieszczenie i nasilenie ekspresji poszczególnych podtypów SSTR w guzach nowotworowych różni się znacząco w zależności od publikacji i w pewnym stopniu zależy od metody detekcji. Dodatkowo, różne podtypy SSTR mogą łączyć się

na błonie komórkowej tworząc homo- lub heterodimery, będące nowymi receptorami o odmiennej charakterystyce [5]. Badanie 81 guzów o typie NET zarówno wydzielających, jak i niewydzielających, wykazało ekspresję podtypu 1, 2, 3 i 5 SSTR w większości



przypadków, natomiast podtyp 4 receptora zidentyfikowano tylko w pojedynczych guzach [5]. Receptory somatostatynowe ulegają nadekspresji na większości komórek guzów dobrze (G1) lub średnio (G2) zróżnicowanych GEP-NET. W niektórych przypadkach obserwuje się spadek gęstości receptora lub brak jego reaktywności w przebiegu choroby, co jest najczęściej związane z postępującym odróżnicowywaniem się kolejnych klonów komórek nowotworowych. W dużej części przypadków szczególnie NETG1 i w niektórych przypadkach NETG2 obserwuje się długotrwałą nadekspresję receptorów SST [5-7].

Naturalna somatostatyna (SST) jest cyklicznym peptydem, syntetyzowanym w różnych częściach układu pokarmowego, a także poza nim, pod postacią prohormonu o dużej cząsteczce - preprosomatostatyny. Prohormon ulega przekształceniu do liczącego 28 aminokwasów peptydu - prosomatostatyny, a następnie do somatostatyny składającej się z 14 aminokwasów. Ta ostatnia wywiera swoje działanie poprzez receptory somatostatynowe (SSTR), hamując wydzielanie hormonów jelitowych i trzustkowych [5-7]. Okres półtrwania SST we krwi jest bardzo krótki (1-3 minuty), dlatego w onkologii powszechnie stosuje się syntetyczne formy analogów SST o dłuższym czasie działania, czyli oktreotyd i lanreotyd oraz ich formy depot [oktreotyd o przedłużonym uwalnianiu (Octreotide LAR) i lanreotyd Autogel (Lanreotide AG)]. Inne syntetyczne analogi, pasireotyd i vapreotyd, są stosowane głównie przez endokrynologów i gastroenterologów, a rola ich w codziennej praktyce onkologicznej jest znikoma [9-11].

Somatostatyna wiąże się silnie ze wszystkimi podtypami receptorów, ale jej analogi oktreotyd i lanreotyd mają wysokie powinowactwo do wybranych podtypów receptora somatostatynowego: SSSTR2 i SSSTR5, umiarkowanie silne powinowactwo do SSSTR3 i bardzo słabo wiążą się z SSSTR4 i SSSTR1. Pasireotyd wiąże się silnie z SSSTR1, -2, -3 i -5, a vapreotyd z SSSTR2, -3 i -5, i umiarkowanie z SSSTR4 [12,13].

Analogi somatostatynowe (SSA) odgrywają istotną rolę jako leczenie objawowe w terapii hormonalnie czynnych NET, dających objawy związane z nadprodukcją hormonalną. Obserwowano znaczną poprawę kliniczną u pacjentów chorujących na GEP-NET z zespołem rakowiaka, który przebiega z niekontrolowanymi biegunkami i zaczerwienieniami twarzy (flash). Po zastosowaniu SSA uzyskano zmniejszenie biegunek u 60-70% pacjentów oraz zmniejszenie ilości i nasilenia zaczerwienienia twarzy (flash) u 70-80% badanych [14-16]. U prawie 50% chorych odnotowano redukcję syntezy substancji biologicznie czynnych, natomiast regresję wielkości guza, ocenianą w badaniach obrazowych, zaledwie u 5%.

Niemniej jednak, u 40-80% pacjentów można uzyskać stabilizację choroby w oparciu o ocenę radiologiczną (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Analogi somatostatynowe są również skutecznym leczeniem objawowym w kontroli symptomów nowotworów neuroendokrynnych trzustki czy płuc. Wskazane są także w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów z czynnymi hormonalnie nowotworami tego typu, chroniąc przed zaostrzeniem objawów i przeciwdziałając zagrażającym życiu przełomom hormonalnym. Syntetyczne analogi SST mają korzystny profil działań niepożądanych i są dobrze tolerowane przez większość pacjentów [8-11, 17-20].

Wiązanie analogów SST ze specyficznymi receptorami transbłonowymi na komórkach nowotworowych wpływa na zahamowanie wydzielania hormonów

i substancji biologicznie czynnych, w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia objawów nadprodukcji hormonalnej przez komórki NET. Dodatkowo analogi SST wykazują antyproliferacyjne działanie, bezpośrednio wpływając na receptory obecne na błonach komórkowych guza, bądź pośrednio, poprzez hamowanie czynników wzrostu, angiogenezy, indukcję apoptozy oraz wpływ na układ immunologiczny. [21-25]. Leczenie analogami SST jest obecnie standardem u pacjentów z GEP-NET, zarówno czynnych jak i nieczynnych hormonalnie, a także ich formy krótkodziałające mające na celu szybką kontrolę zagrażających życiu objawów, spowodowanych nadmierną sekrecją hormonów i substancji biologicznie czynnych przez komórki NET [15,16,].

W przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych analogami somatostatyny (SSA), w kolejnej linii leczenia rozważa się wykorzystanie koniugatów SSA

w połączeniu z radioizotopem. Leczenie tego typu obecnie nazywane jest leczeniem radioligandowym (RLT – Radioligand Therapy) z racji wyznakowania radioizotopem ligandu, specyficznego łączącego się z określonym typem receptora somatostatynowego na błonie komórki NET. Wcześniej tego typu leczenie nazywano peptydową receptorową terapią radionuklidową (PRRT- Peptide Receptor Radionuclide Therapy) [26,27].

Terapia RLT (PRRT) jest formą terapii ukierunkowanej molekularnie. Polega obecnie na zastosowaniu najczęściej drobnego ośmioaminokwasowego cyklicznego peptydu, który jest syntetycznym analogiem somatostatyny, sprzężonego z radionuklidem, najczęściej emitującym beta, ale może to być też emitujący alfa. Połączenie takie jest możliwe dzięki wykorzystaniu tzw. linkera (łącznika, obecnie najczęściej DOTA), spajającego określony pierwiastek radioaktywny z peptydem, zachowując wysoce specyficzne wiązanie tak przygotowanego koniugatu z transbłonowym receptorem somatostatyny.

Po swoistym i trwałym połączeniu wyznakowanego analogu SST z receptorem, dochodzi do ukierunkowanego napromieniowania komórek guza, wysokoenergetycznym promieniowaniem beta lub alfa, pochodzącym z jądra użytego pierwiastka radioaktywnego. Wysoko energetyczne cząstki promieniowania beta/alfa powodują akumulację energii w obrębie napromieniowanych komórek nowotworowych NET i ich destrukcję.

Dzięki większemu zasięgowi emisji promieniowania przekraczającym wielkość komórek nowotworowych, promieniowaniem objęte są również komórki z niską ekspresją receptora SST lub jej brakiem w przypadku heterogennego rozkładu receptora na powierzchni komórek NET. Z uwagi na zasięg tego promieniowania, znacząco ograniczona jest całkowita dawka pochłonięta tkanek prawidłowych wokół guza. W przypadku powszechnie wykorzystywanego w tego typu terapii lutetu-177 [<sup>177</sup>Lu], zdecydowana większość elektronów, pochodzących z rozpadu promieniotwórczego, ma zasięg w obrębie tkanek miękkich około 1.mm. [28-31].

Leczenie RLT (PRRT) jest metodą medycyny nuklearnej, z racji użycia otwartych źródeł energii (beta/alfa), do systemowego leczenia chorych na nieresekcyjne, zaawansowane, najczęściej progresujące dobrze (G1) lub średnio (G2) zróżnicowane NET, w wyjątkowych przypadkach również w dobrze zróżnicowanych NET z wysokim indeksem proliferacyjnym (NET G3). Warunkiem tego typu terapii jest stwierdzenie, na podstawie badań czynnościowych scyntygrafia – SPECT/CT lub PET/CT, nadekspresji receptora SST w zmianach nowotworowych. [32-39].

Jak wcześniej wspomniano, nadekspresją receptora somatostatynowego charakteryzują się nowotwory neuroendokrynne dobrze zróżnicowane, wywodzące się

z układu pokarmowego (GEP-NET), układu oddechowego, innych lokalizacji gruczolów wydzielania wewnętrznego oraz guzy z punktem wyjścia w obwodowym układzie nerwowym, czyli guzy o typie pheochromocytoma czy paraganglioma (PPGL) [40,41].

W tych przypadkach można również zastosować leczenie RLT (PRRT).

Wcześniej w praktyce klinicznej stosowano radioizotop itru, obecnie dominuje wykorzystanie znakowanych ligandów receptora SST za pomocą lutetu [<sup>177</sup>Lu] [27,31,35-38,42,43]. Terapie z użyciem skoniugowanych analogów receptorów somatostatynowych okazały się wysoce skuteczną opcją leczenia pacjentów z GEP-NET i są stosowane od ponad 30 lat na podstawie badań retrospektywnych i prospektywnych I i II fazy. Jednak dopiero wyniki badania NETTER-1 opublikowane w 2017 roku, ustanowiły RLT (PRRT) z użyciem [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE "standardem opieki" w leczeniu przerzutowych lub miejscowo zaawansowanych, dobrze zróżnicowanych z nadekspresją receptora somatostatynowego, progresujących nowotworów neuroendokrynnych (NEN). Na podstawie tego randomizowanego badania III fazy wykazano statystycznie znaczącą korzyść zarówno

pod postacią wydłużeniu mediany czasu wolnego od progresji (mPFS) w stosunku do grupy kontrolnej, otrzymującej octreotide LAR w dawce niestandardowej 60 mg im., jak i w ocenie obiektywnych odpowiedzi (wg kryteriów RECIST). Ostateczna analiza całkowitego czasu przeżycia (drugorzędowy punkt końcowy) w populacji ITT, nie osiągnęła istotności statystycznej, pomiędzy grupą badaną (RLT) a grupą kontrolną (Octreotide 60mg)

z ilorazem hazardu - HR=0,84 [95%CI: 0,60 - 1,17]. Na wynik ten potencjalnie wpływ miał znaczący odsetek (36%) pacjentów w ramieniu kontrolnym, którzy otrzymali RLT (PRRT) (crossover). Mediana OS wyniosła 48,0 miesięcy w ramieniu badanym i 36,3 miesięcy

w ramieniu kontrolnym. Zaobserwowano również odpowiedź kliniczną, pod postacią złagodzenia objawów i poprawy stanu sprawności fizycznej chorych (PS) oraz jakości życia, w oparciu o kwestionariusze EORTC C-30 oraz GI-NET-21. Dodatkowo, odnotowano obniżenie biomarkerów NET takich jak: Chromogranina A (CgA) czy kwas 5 hydroksyindoloctowy (5HIAA) w dobowej zbiórce moczu (DZM). Należy podkreślić, że badanie to dotyczyło jedynie grupy pacjentów z NET G1 i G2 z punktem wyjścia w środkowej części prajelita czyli midgut NET [44,45].

RLT (PRRT) jest wykorzystywana w nowotworach neuroendokrynnych z punktem wyjścia w układzie pokarmowym, oddechowym czy w innych rzadkich lokalizacjach, ale także w przypadku guzów PPGL. Ta ostatnia grupa NET jest jeszcze rzadsza, niż nowotwory neuroendokrynnie wywodzące się z układu pokarmowego czy oddechowego i jest w znaczącym procencie związana z obecnością mutacji germinalnych. Jest to temat wiodący pracy 4, będącej częścią przewodu habilitacyjnego.

RLT (PRRT) jest generalnie dobrze tolerowana przez większość pacjentów. Ostre działania niepożądane (Adverse Events - AEs) są zwykle łagodne; a większość z nich związana jest z jednoczesnym podaniem aminokwasów (AA), które mogą powodować nudności i wymioty. Aminokwasy mają działanie nefroprotekcyjne i muszą być każdorazowo podawane bezpośrednio przed RL(PRRT) oraz przez kolejnych kilka godzin po podaniu izotopu. Inne działania niepożądane (AEs) związane są bezpośrednio

z działaniem samego radioizotopu, do najczęstszych należą: zmęczenie, uczucie ogólnego

rozbitcia, objawy grypopodobne. W nielicznych przypadkach guzów sekrecyjnych, z masywnym zajęciem wątroby (ponad 50%) może dojść do zaostrenia objawów zespołów klinicznych spowodowanych hipersekrecją hormonalną pod wpływem leczenia [27,30,3,13,5,3,7,3,9,40-44].

Odległe działania niepożądane związane z RLT (PRRT) mają wpływ na narządy docelowe, szczególnie nerki i szpik. U większości chorych poddawanych tej formie terapii dochodzi do przejściowych zaburzeń (AEs) szpiku i czynności nerek, które mogą nakładać się na toksyczność wcześniejszych terapii lub choroby współistniejące, mając negatywny wpływ na ich funkcje.

Obecnie, podczas stosowania radioligandu [<sup>177</sup>Lu]Lu DOTATATE, potencjalne ryzyko uszkodzenia nerek jest znacznie mniejsze, w porównaniu z wcześniejszym stosowaniem analogów znakowanych [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE/DOTATOC, które to połączenie charakteryzowało się dużo większą nefrotoksycznością. Dawka skumulowana radioaktywności terapii RLT(PRRT) jest ograniczona toksycznością nerek i szpiku kostnego. [39,44].

#### 4. □Szczegółowe omówienie dzieła, w tym omówienie wyników poszczególnych prac.

##### Praca 1

**Kolasińska-Ćwikła A.** Antiproliferative effect of somatostatin analogues in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Oncology in Clinical Practice* 2015;11(5):272-275. **MNiSW=100**

Praca dotyczy zarówno podstaw molekularnych działania analogów SSA, jak i wykorzystania klinicznego tej grupy leków w terapii zaawansowanych postaci GEP-NET. Omówiono charakterystyczne cechy dobrzezróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (NET), związane z nadekspresją receptorów somatostatynowych na komórkach guza. W publikacji, w formie poglądowej, przedstawiono rolę leczenia molekularnego zaawansowanych nieresekcyjnych postaci NET, w szczególności wywodzących się z układu pokarmowego (GEP-NET) z użyciem syntetycznych analogów receptora SST:Octreotide i Lanreotide. Artykuł zawiera krótką charakterystykę NET oraz kliniczne wykorzystanie terapii analogów SST. Guzy te należą do heterogennej grupy rzadkich nowotworów pochodzących z komórek neuroendokrynnych rozproszonych w całym organizmie, tworzących DES. Guzy te są zdolne do syntezy i wydzielania substancji bioaktywnych. W grupie NET dominują guzy/nowotwory neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (GEP-NET/NEN) [1-3]. Większość NET układu pokarmowego jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium procesu chorobowego, więc przypadki trwałego wyleczenia są rzadkie. Analogi receptora somatostatynowego (SSA) odgrywają istotną rolę w postępowaniu z nieresekcyjnymi i/lub uogólnionymi postaciami NET, ponieważ prawie 80% z nich wykazuje nadekspresję receptorów somatostatyny (SSTR)[4-8].

Zrozumienie podstaw biologicznych działania antyproliferacyjnego analogów SSA jest kluczowe z punktu onkologicznego. Biorąc pod uwagę powszechną ekspresję SSTR w różnych nowotworach, rozpoczęto badania nad oddziaływaniem SST i jej analogów z komórkami nowotworowymi. Przeciwnowotworowe działanie analogów SST (SSA)

obserwowano zarówno in vitro, jak i in vivo już w latach 90 tych ubiegłego wieku [5-11]. Prospektywne lub retrospektywne badania kliniczne, w niewielkich populacjach chorych, dawały podobne wyniki [9-11,19]. Ostatnie badania prospektywne III fazy z grupami kontrolnymi sugerują, że SSA mogą mieć zarówno działanie cytostatyczne,

jak i cytotoksyczne w przypadku niektórych nowotworów neuroendokrynnych. Efekt przeciwnowotworowy SSA jest różny w różnych typach guzów i podtypach receptorów [17,18,20]. Efekt ten może być spowodowany bezpośrednią interakcją z receptorami błonowymi na komórkach nowotworowych, aktywacją kaskady proapoptotycznej

i mechanizmów antymitotycznych, lub poprzez pośrednie hamowanie czynników wzrostu, angiogenezy lub wpływ na układ immunologiczny, w szczególności na proliferację limfocytów lub syntezę immunoglobulin. Pośredni efekt SSA zaobserwowano w modelu eksperymentalnym z wykorzystaniem linii komórkowej chondrosarcoma, która nie wykazywała ekspresji rec. SST [46].

Związanie ligandu z odpowiednim receptorem (SSTR) prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego poprzez aktywację kinazy tyrozynowej, która z kolei inicjuje wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne i aktywuje inhibitory kinaz zależnych od cyklin (CK). Podtypy 2 i 3 SSTR wydają się być głównymi mediatorami apoptozy zarówno

w komórkach prawidłowych, jak i nowotworowych. Efekt ten można tłumaczyć dwoma mechanizmami: bezpośrednią interakcją z SSTR3 oraz pośrednim działaniem poprzez hamowanie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF1) [5,6]. Indukcja apoptozy następuje w wyniku aktywacji zewnętrznych szlaków sygnalizacyjnych, prowadzących

do utraty ekspresji receptora, przez TP53-zależny szlak mitochondrialny związany

z aktywacją SSTR3 lub przez TP53-niezależną aktywację SSTR2. Interakcja z SSTR1

i SSTR2 zmniejsza zdolności migracyjne/inwazyjne komórek poprzez hamowanie kinazy

3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) i/lub kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MAPK) dla płytkowego czynnika wzrostu (PDGF), jak również poprzez aktywację receptorów integrynowych [47, 48].

Ostatnio zaproponowano także inny sposób działania, polegający na niezależnym od białka G hamowaniu PI3K po interakcji ligandu z SSTR2 [49]. Mechanizmy te inaktywują szlaki sygnalizacyjne mTOR (mammalian target of rapamycin) i w ten sposób hamują transkrypcję i translację. Ważny antyproliferacyjny efekt SSA wiąże się z przywróceniem funkcjonalnych połączeń gap junctions między sąsiednimi komórkami, niezbędnych do sygnalizacji międzykomórkowej [50].

Efekt proapoptotyczny analogów somatostatyny przekłada się na korzyści kliniczne. Eriksson i wsp. obserwowali zwiększoną apoptozę w próbkach tkanek z GEP-NET

u pacjentów leczonych dużymi dawkami SSA. Dodatkowo odpowiedź biochemiczną

i stabilizację choroby obserwowano u 12 z 18 badanych, ale nie stwierdzono korelacji między apoptozą a zmniejszeniem wielkości guza [51, 52].

Pośrednie działanie SSA związane jest z hamowaniem angiogenezy

i przeciwdziałaniem aktywności czynników wzrostu. Angiogeneza ma kluczowe znaczenie dla wzrostu guza, inwazji i potencjału przerzutowego, dlatego zmniejszenie unaczynienia tkanek po podaniu SST i jej analogów może hamować progresję nowotworu. Podtypy 2 i 5 SSTR odgrywają rolę w hamowaniu wydzielania hormonu wzrostu (GH) z przysadki

mózgowej i wpływają na pętlę sprzężenia zwrotnego GH/IGF1. Poprzez interakcję z SSTR2 i SSTR3 analogi somatostatyny hamują również zależną od GH wątrobową syntezę IGF1. Dzieje się tak w wyniku aktywacji fosfatazy tyrozynowej, defosforylacji białka przenoszącego sygnały z błony komórkowej do jądra oraz fosforylacji białka STAT5B (signal transducer and activator of transcription 5B), co z kolei hamuje transkrypcję genu IGF1 [53]. Ponadto, nadekspresja SSTR2 na komórkach guza powoduje zwiększoną ekspresję trombospodny 1 (TSP1), potencjalnego czynnika antyangiogennego w guzach trzustki. Trombospondyna przeciwdziała proangiogenemu działaniu czynnika wzrostu śródbłoka naczyń (VEGF) [54]. Wzrost guza i przerzuty mogą być również pośrednio hamowane przez supresję proliferacji śródbłoka i migracji monocytów, przy czym oba typy komórek wytwarzają czynniki proangiogenne. W tym efekcie pośredniczy interakcja liganda z SSTR podtypów 2, 3 i 5, obecnych na komórkach śródbłoka, co prowadzi do hamowania syntazy tlenu azotu, MAPK3 (ERK1) i MAPK1 (ERK2) [55, 56].

Analogi somatostatyny mają również działanie immunomodulacyjne, regulując głównie proliferację komórek NK i syntezę immunoglobulin. Nie stwierdzono definitywnie, czy zjawisko to ma znaczenie kliniczne, ale wydaje się, że może mieć efekt addytywny

do antyangiogennego działania SSA [57].

Istotne są też dane dotyczące klinicznych wskazań do stosowania tej grupy leków. Analogi SST były początkowo stosowane w leczeniu objawowym czynnościowych (przebiegających z sekrecją hormonalną GEP-NET, chociaż zarówno retrospektywnie,

jak i prospektywne badania w małych grupach pacjentów wykazały działanie przeciwnowotworowe analogów SST. Dowód na antyproliferacyjne działanie SSA pochodzi z randomizowanego, kontrolowanego placebo badania III fazy z podwójnie ślełą próbą PROMID, w którym wzięło udział 84 pacjentów dotychczas nieleczonych z rozsianymi, dobrze zróżnicowanymi NET środkowego odcinka prajelita (midgut) lub nieznanego pochodzenia (FPI). Pacjenci w ramieniu badanym otrzymywali 30 mg oktreotydu LAR

co cztery tygodnie, w ramieniu kontrolnym- placebo. Mediana czasu do progresji (TTP) wyniosła 14,3 miesiąca w grupie badanej w porównaniu do 6-u miesięcy w grupie placebo. Stabilną chorobę odnotowano po sześciu miesiącach leczenia u 67% pacjentów stosujących oktreotydu LAR 30 mg i u 37% osób otrzymujących placebo.

Względne ryzyko progresji choroby zmniejszyło się o 66% podczas leczenia.

Co ciekawe, przeciwnowotworowy efekt oktreotydu był niezależny od stanu czynnościowego guza. Jednym z drugorzędowych punktów końcowych badania była ocena mediany całkowitego przeżycia (mOS). W trakcie badania zmarło 7 pacjentów leczonych oktreotydem i 9 osób otrzymujących placebo. Leczenie zmniejszyło zatem względne ryzyko zgonu o 19%, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Do najczęstszych działań niepożądanych terapii należały objawy ze strony przewodu pokarmowego (przemijająca biegunka i ból brzucha, najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu), kamica żółciowa (bezobjawowa u wielu pacjentów) oraz reakcje miejscowe w miejscu podania zastrzyku domięśniowego (ból, guzek lub stwardnienie). Podsumowując, w badaniu PROMID wykazano antyproliferacyjne działanie oktreotydu LAR u chorych z rozsianymi nowotworami neuroendokrynnymi (NET) pochodzącymi ze środkowej części prajelita

lub o nieznanym punkcie wyjścia. Pacjenci włączeni do badania byli reprezentatywni

dla ogólnej populacji z tym rozpoznaniem. W badaniach obrazowych stwierdzono głównie stabilizację, co wpłynęło na wydłużenie mediany czasu do progresji. Podobne efekty obserwowano niezależnie od stanu czynnościowego guza. Lepszy efekt odnotowano

u chorych po uprzedniej resekcji guza pierwotnego oraz u chorych, w których obciążenie guzem przerzutowym wynosiło < 10% objętości wątroby [17]. Podczas spotkania ASCO

w 2013 roku przedstawiono uaktualnione wyniki, w których stwierdzono nieistotny statystycznie trend w kierunku lepszego rokowania przy leczeniu oktreotydem LAR, zwłaszcza u osób z obciążeniem przerzutami w wątrobie < 10% objętości narządu. Brak istotności statystycznej może być związany z faktem, że większość osób z ramienia placebo otrzymała oktreotyd LAR w momencie udokumentowania progresji choroby [18].

Uwzględniając korzystne efekty leczenia z zastosowaniem oktreotidu LAR w NET, przeprowadzono retrospektywne badanie w celu identyfikacji czynników predykcyjnych. Celem badania była analiza czasu do radiologicznej progresji choroby (TTRP) oraz potencjalnych markerów lepszej odpowiedzi na oktreotyd LAR. Do badania włączono 254 chorych na NET w zaawansowanym stadium i z potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym receptorów somatostatynowych (SRS) nadekspresją SSTR. Ocena radiologiczną przeprowadzono w oparciu o kryteria RECIST. W celu identyfikacji czynników predykcyjnych wykonano analizę jedno- i wieloczynnikową. Średni wiek chorych wyniósł 60,5 ± 12,8 roku, a średni czas obserwacji 42 miesiące. Większość pacjentów (204 osoby) miała guzy pierwotne w jelicie cienkim, u 22 pacjentów rozpoznano guzy trzustki, u 14 płuc, u 7 osób guzy odbytnicy, a u 7 osób pierwotna lokalizacja nowotworu była nieznaną (FPI). Leczenie oktreotidu LAR rozpoczęto z powodu objawów nadczynności hormonalnej u 68% pacjentów, z powodu progresji radiologicznej u 13% osób oraz, po opublikowaniu wyników badania PROMID, u 29% osób z nieczynnymi hormonalnie NET i stabilną chorobą. Częściową odpowiedź radiologiczną stwierdzono u 5% pacjentów. Mediana czasu

do progresji radiologicznej wyniosła 37 miesięcy w całej badanej populacji [95% przedział ufności (CI): 32-52 miesiące], przy czym istotnie gorsze wyniki uzyskano w przypadku NET trzustki, guzów G2, pacjentów z masywnymi przerzutami do wątroby lub u pacjentów

z początkowym poziomem chromograniny A (CgA) przekraczającym dziesięciokrotnie górną granicę normy (ULN). U chorych ze stabilną chorobą w momencie włączenia do badania, średni czas do progresji radiologicznej wyniósł 53 miesiące. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy TTRP a wiekiem pacjenta, przerzutami do krezki, odczynem desmoplastycznym czy wcześniejszą resekcją guza pierwotnego. Płeć żeńska i obecność przerzutów do układu kostnego miały negatywny, ale nieistotny statystycznie wpływ

na TTRP. Autorzy stwierdzili, że czas trwania efektu antyproliferacyjnego oktreotydu LAR był dłuższy niż w badaniu PROMID. Lepszą odpowiedź na leczenie obserwowano u chorych z guzami jelita cienkiego, stopniem zróżnicowania G1, małym obciążeniem przerzutami

do wątroby, niskim poziomem CgA i/lub ze stabilną chorobą w momencie rozpoczęcia terapii [19].

Innym badaniem wykazującym antyproliferacyjne działanie analogów somatostatyn było wieloośrodkowe, podwójnie ślepe, kontrolowane, randomizowane badanie CLARINET, w którym wzięło udział 204 pacjentów z nieczynnymi hormonalnie, nieresekcyjnymi guzami neuroendokrynnymi jelita i trzustki (EP- enetero-pancreatic - NET) o stopniu zróżnicowania G1 lub G2, indeksie proliferacji Ki-67 wynoszącym <10%,

u których w obserwacji 6-12 m-cy nie stwierdzono cech progresji radiologicznej na podstawie RECIST 1.0. Terapia lanreotide AG 120mg przyczyniła się do istotnego zmniejszenia względnego ryzyka progresji choroby o 53%. Efekt ten odnotowano u chorych z nieczynnymi hormonalnie NET G1 lub G2 (Ki-67 < 10%) o pochodzeniu jelitowym,

bez znanego punktu wyjścia (FPI) oraz o pochodzeniu trzustkowym, niezależnie od obciążenia przerzutami w wątrobie ( $\leq 25\%$  lub  $> 25\%$ ). Przeżycie całkowite (OS – overall survival) nie różniło się istotnie statystycznie między grupami, co prawdopodobnie było związane z faktem, że po progresji choroby chorzy z ramienia placebo zostali włączeni do aktywnej terapii (cross-over). Leczenie było bardzo dobrze tolerowane, a jakość życia pacjentów nie uległa pogorszeniu. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka, zgłaszana przez 26% pacjentów leczonych lanreotydem i 9% osób w grupie placebo [20].

Przedstawione powyżej dane potwierdzają wcześniejsze obserwacje dotyczące antyproliferacyjnego działania SSTA, które są w stanie zahamować wzrost guza i stabilizować chorobę. Wyniki te sugerują również korzystny efekt w leczeniu zarówno hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych GEP-NET.

## Praca 2

**Kolasińska-Ćwikła A.,** Gutowska K., Osowiecka K., Bednarczuk T., Słoniewska A., Roszkowska-Purska K., Pałucki J., Ćwikła J. Evaluation of Survival outcomes in patients with sporadic, advanced, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated initially with octreotide LAR and subsequent therapeutic approaches on relapse.

A real world data set. *Oncology in Clinical Practice* 2022;18(5):290-301 DOI: 10.5603/OCP.2022.0045. **MNiSW=100**

Dругa publikacja jest oryginalną pracą, wieńczącą długoletniego doświadczenia w terapii celowanej z użyciem jednego z 2 dostępnych na rynku analogów receptora SST w nowotworach neuroendokrynych z punktem wyjścia w trzustce (pancreatic; panNET). Wykorzystanie kliniczne octreotide LAR w terapii zaawansowanych panNET jest mniej udokumentowane w dostępnej literaturze naukowej, dlatego prezentowana praca badawcza skupiała się na ocenie skuteczności terapii w tej grupie chorych z oceną mediany PFS oraz OS, jak również analizowała kolejne linie terapeutyczne po progresji na leczeniu systemowym za pomocą Octreotide LAR.

Analogi SST są zalecane jako pierwsza linia leczenia w zaawansowanych, dobrze zróżnicowanych NET i są szeroko stosowane w praktyce klinicznej. Omawiane badanie dotyczyło chorych na sporadyczne, zaawansowane, nieresekcyjne nowotwory neuroendokryne trzustki (panNET), z oceną mediany przeżycia wolnego od progresji (mPFS) i mediany przeżycia całkowitego (mOS). Badanie retrospektywne, prowadzone prospektywnie z oceną PFS, na podstawie oceny radiologicznej wg RECIST 1.1, z oceną OS oraz potencjalnych dalszych linii leczenia systemowego, po stwierdzonej progresji na leczeniu pierwszej linii z wykorzystaniem octreotide LAR.

Materiał obejmował analizę 374 chorych na panNET aktywnie leczonych w ciągu



ostatnich 15 lat przez autorkę. Do badania włączono 41 chorych na nieresekcyjne, sporadyczne panNET, u których zastosowano terapię octreotide LAR jako leczenie pierwszego rzutu. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena PFS definiowana jako czas wolny od progresji choroby oceniony na podstawie badań anatomicznych,

w oparciu o kryteria radiologiczne (RECIST 1.1). Do identyfikacji czynników predykcyjnych PFS zastosowano analizę jedno- i wieloczynnikową. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały medianę czasu całkowitego przeżycia (OS) oraz zastosowanie terapii drugiej oraz kolejnych linii po stwierdzonej progresji choroby w trakcie leczenia octreotide LAR.

Analizie poddano dane 13 (32%) chorych na panNET G1 i 28 (68%) na panNET G2. W badanej grupie było: 21 kobiet i 20 mężczyzn, w średnim wieku 55,4 lat (zakres 29-87). Mediana PFS wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI 4,7-24,0). Analiza podgrup wykazała,

że rozpoznanie NETG1 i niewielkie zajęcie wątroby (< 25% objętości wątroby) były związane z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany PFS. W analizie jednoczynnikowej w grupie chorych na NETG1 ryzyko progresji lub zgonu wyniosło HR=0,34 (95% CI 0,16-0,72); podobnie u chorych z niskim zajęciem objętości wątroby przez proces chorobowy- ryzyko progresji lub zgonu wyniosło HR=0,31 (95% CI 0,13-0,71). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że jedynym niezależnym czynnikiem rokowniczym krótszej mediany PFS z HR=2,97 (95% CI 1,0-8,74) była czynność hormonalna panNET.

W całej badanej grupie mediana OS wyniosła 105,4 miesiąca (95% CI 40,0-172,0). Po stwierdzeniu progresji choroby w trakcie terapii systemowej octreotide LAR, drugą linię leczenia systemowego zastosowano u 34 pacjentów, trzecią linię leczenia systemowego

u kolejnych 18. Kolejna linia terapii onkologicznej zastosowano u 9 osób.

We wnioskach z badania stwierdzono, że octreotide LAR wykazuje umiarkowaną aktywność antyproliferacyjną w panNET, w porównaniu do znacznie lepszych wyników osiągniętych z użyciem lanreotide AG, na podstawie danych z dostępnych randomizowanych badań klinicznych. W przypadku stosowania octreotide LAR korzystny wpływ terapeutyczny pod postacią wydłużonej mediany PFS można osiągnąć u chorych z rozpoznaniem nowotworem neuroendokrynnym trzustki G1 oraz bez zmian metastatycznych w wątrobie lub z małą objętością przerzutów w wątrobie. U pacjentów z dalszym postępem procesu chorobowego w trakcie leczenia octreotide LAR, możliwe są inne opcje terapii systemowej z wykorzystaniem akceleracji dawki SSA, zastosowaniem innego analogu rec. SST (lanreotide AG), leczenia ukierunkowanego molekularnie z wykorzystaniem zarejestrowanych inhibitorów TKI czy mTOR, leczenia radioligandowego (RLT/PRRT) z użyciem znakowanych radioizotopowo analogów rec. SST oraz chemioterapii, dodatkowo możliwe jest użycie kombinacji w/w terapii. Generalnie sekwencja różnych terapii panNET pozwoliła uzyskać medianę OS w badanej grupie wynoszącą 105,4 miesiąca.

### Praca 3

**Kolasińska-Ćwikła A., Łowczak A., Maciejkiewicz K., Ćwikła J.** [Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors - from oncology perspective.](#) *Nuclear Medicine Review* 2018;21(2):115-124, DOI:

Jest to praca pogładowa dotycząca terapii radioligandowej (RLT) z wykorzystaniem znakowanych radioizotopowo syntetycznych analogów rec. SST, wcześniej używanym terminem tego typu terapii było PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy). RLT(PRRT) jest formą terapii ukierunkowanej molekularnie. W leczeniu tego typu drobnego cyklicznego osiomaminokwasowego peptydu (analog somatostatyny - SSA) jest sprzężony z radionuklidem emitującym promieniowanie beta, który po podaniu dożylnym (i.v.) lub dotętniczym (i.a.) do tętnicy wątrobowej wiąże się swoiście poprzez transbłonowy receptor SST na komórkach guza. W trakcie terapii nie jest niezbędna internalizacja połączonego kompleksu znakowanego radioizotopowo ligand-receptor, w przeciwieństwie do nieznakowanych analogów receptora SST (octreotide LAR i lanreotide AG, omówionych powyżej).

Terapia RLT(PRRT), integralnie związana z medycyną nuklearną, jest stosowana jako opcja leczenia systemowego lub lokalnego w podaniu dotętniczym (omówione w pracy nr 5), nieresekcyjnych, zwykle progresujących, zaawansowanych postaci dobrze/średnio- zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych (NETG1, NETG2 w wyjątkowych przypadkach NETG3), z nadekspresją receptora SST potwierdzoną w obrazowaniu czynnościowym (SPECT/CT lub PET/CT).

W pracy omówiono szczegółowo leczenie RLT(PRRT), prezentując we wstępie podstawy terapii z oceną wykorzystania różnych radioizotopów oraz różnych ligandów, głównie w oparciu o analogi receptora SST. W dalszej części zaprezentowano skuteczność terapii RLT(PRRT) na podstawie dostępnej literatury oraz na podstawie jedyne badania klinicznego randomizowanego III fazy. Następnie przedstawiono zasady kwalifikacji do RLT(PRRT), uwzględniając aspekty doboru chorych, prowadzenie samej terapii, możliwe działania niepożądane (AEs) oraz możliwości ponownego wykorzystania tej terapii (retreatment). Opisano szczegółowo możliwość podawania radioligandu zarówno w sposób tradycyjny jako leczenie systemowe – podanie dożylnie, jak i w podaniu lokalnym do tętnicy wątrobowej lub innych naczyń zaopatrujących tkankę guza.

W kolejnej części pracy omówiono ocenę odpowiedzi na tego typu terapię, w której wykorzystywane są zarówno standardowe metody, takie jak: ocena obiektywnej odpowiedzi (ORR) w oparciu o klasyfikację radiologiczną RECIST, odpowiedź kliniczna, biochemiczna z wykorzystaniem specyficznych i niespecyficznych markerów oraz hormonów, czy innych aktywnych metabolitów w nowotworach czynnych hormonalnie. W dalszej analizie przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący jedyne, zarejestrowanego preparatu do RLT - [<sup>177</sup>Lu]Lu DOTATATE (Lutathera®) na podstawie badania NETTER-1 oraz innych badań klinicznych I i II fazy oceniających skuteczność i bezpieczeństwo RLT w różnych nowotworach neuroendokrynnych pochodzących z układu pokarmowego, jak i oddechowego.

Dodatkowo, zwrócono uwagę na kierunki dalszego rozwoju terapii radoizotopowych poprzez wykorzystanie leczenia skojarzonego z zastosowaniem chemioterapii, wykorzystanie połączenia RLT oraz dotętnicznej radioembliczacji (RE) ze sferami znakowanymi itrem [<sup>90</sup>Y] lub holmem [<sup>166</sup>Ho].

We wnioskach stwierdzono: znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny stanowią sposób terapii celowanej z wykorzystaniem promieniowania korpuskularnego

beta lub alfa o wysokim indeksie terapeutycznym do guzów, które wykazują nadekspresję receptorów somatostatyny. Dane kliniczne, z wielu nierandomizowanych badań, jak również z randomizowanego badania NETTER-1, wykazały wysokie wskaźniki odpowiedzi i długi czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi

o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym (GEP-NET), przy ograniczonych działaniach niepożądanych (AEs) i dobrej tolerancji leczenia. Terapie radionuklidowe

z użyciem znakowanych radioizotopowo analogów somatostatyny zapewniają korzyści kliniczne, wpływają na wydłużenie PFS oraz prawdopodobnie (brak znamienności statystycznej tłumaczono 36% cross-over) wydłużając przeżycie całkowite u chorych

na nieoperacyjne, rozsiane, progresujące NEN, zwłaszcza GEP-NET, są także opcją leczenia chorych na inne rodzaje nowotworów neuroendokrynnych.

Warto podkreślić, że sposób przedstawienia badań dotyczących leczenia RLT (PRRT)

z perspektywy onkologa został zauważony i doceniony przez odbiorców, co skutkowało

I nagrodą Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej w konkursie na najlepszą

i najbardziej poczytną pracę polskich autorów opublikowaną w czasopiśmie Nuclear Medicine Review w latach 2017-2021.

#### Praca 4

**Kolasińska-Ćwikła A.,** Pęczkowska M., Ćwikła J., Michałowska I., Pałucki J., Bodei L., Lewczuk-Myślička A., Januszewicz A. [A Clinical Efficacy of PRRT in Patients with Advanced, Nonresectable, Paraganglioma-Pheochromocytoma, Related to SDHx Gene Mutation.](#) *Journal of Clinical Medicine* 2019;8(7):1-19. DOI: 10.3390/jcm8070952. **IF=3,303 MNiSW=140**

Praca oryginalna dotycząca terapii radioligandowej (RLT/PRRT) w grupie rzadkich nowotworów neuroendokrynnych pochodzących z autonomicznego układu nerwowego typu paraganglioma (PGL) i pheochromocytoma (PPC), znane jako PPGL. W grupie tych chorób znaczny odsetek stanowią przypadki związane z germinalnymi mutacjami genetycznymi, najczęściej dotyczące mutacji genu dehydrogenazy bursztynianowej (SDH). W pracy zawarto doświadczenia własne związane z terapią RLT (PRRT) chorych na zaawansowaną postać PPGL z mutacją SDHx. Jednocześnie należy podkreślić, że prezentowane w pracy wyniki dotyczyły największej, jak do tej pory opublikowanej, liczby chorych z mutacjami SDHx, u których zastosowano leczenie RLT.

PPGL zarówno sporadyczne jak i związane z mutacjami germinalnymi SDHx, charakteryzują się dużym zróżnicowaniem, zarówno w zakresie czynności hormonalnej, dynamiki czy złośliwości. Pacjenci z postaciami zaawansowanymi, nieresekcyjnymi, i/lub postępującymi, niezależnie od sekrecyjności PPGL, po niepowodzeniu terapii systemowej, wymagają dalszego leczenia przyrzeczynowego. Celem pracy była ocena skuteczności RLT (PRRT) z długotrwałą obserwacją po zakończonych terapiach, wynoszącą ponad 10 lat i oceną OS w grupie chorych z rozpoznaniem PPGL z mutacją SDHx.

We wstępie pracy opisano charakterystykę tych rzadkich nowotworów. PPGL wywodzą się ze zwojów łańcucha współczulnego/przywspółczulnego. PPC powstają z komórek chromafinowych rdzenia nadnerczy. Zapadalność na PPGL, w oparciu o dane z lat 1995-2015, obejmujące 1500 chorych, u których rozpoznano i histopatologicznie potwierdzone PPGL, wyniosła 0,04-0,21 na 100000 osób/rok [58]. PPGL mogą

występować w obrębie przywspółczulnego i współczulnego autonomicznego układu nerwowego

od podstawy czaszki do miednicy. Guzy współczulne często wydzielają katecholaminy [59,60], co wiąże się z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego. Do najczęstszych symptomów należą: nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, nadmierna potliwość, bóle głowy i niepokój, ale także zagrażające życiu powikłania kardiologiczne, takie jak: kryzys nadciśnieniowy, różnego typu kardiomiopatie, zagrażające życiu zaburzenia rytmu, wstrząs kardiogeny itp. [60]. Pomimo powikłań sercowo-naczyniowych, PPGL wykazują zmienne ryzyko złośliwości. Szacuje się, że około 15-20% tych guzów ma charakter przerzutowy [61]. Niestety brak jest markerów histologicznych, genetycznych czy molekularnych, które mogłyby służyć jako czynniki prognostyczne przebiegu choroby.

Rozpoznanie złośliwego przebiegu PPGL opiera się wyłącznie na stwierdzeniu przerzutów choroby. Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie PPGL mają pewien potencjał przerzutowy, dlatego też preferuje się stosowanie określeń: pheochromocytoma metastatic (przerzutowy) i non-metastatic (nieprzerzutowy), zamiast używać określenia łagodny i złośliwy [62,63]. Najczęściej przerzuty stwierdza się w węzłach chłonnych (80%), układzie kostnym (71%), wątrobie (50%) i płucach (50%) [64,65]. PPGL charakteryzują się również najwyższym odsetkiem mutacji germinalnych wśród wszystkich guzów neuroendokrynnych (NET).

Istnieje ponad 20 różnych genów, w których występują zarówno zarodkowe, jak i sporadyczne mutacje sterujące, a także rosnąca liczba potencjalnych genów modyfikujących przebieg choroby. Profilowanie transkryptomyczne pozwoliło zidentyfikować cztery klastry szlaków patogenetycznych zaangażowanych w proces nowotworzenia w PPGL [66,67].

Guzy zakwalifikowane do **klastra 1** rozwijają się u pacjentów z germinalnymi lub somatycznymi mutacjami w zespołach: VHL, SDHB, SDHD, SDHC, SDHAF2, EPAS1, PHD2, MDH2 oraz FH i wiążą się z aktywacją szlaków hipoksyno-angiogennych. Ten klastery jest następnie podzielony na: grupę z mutacjami związanymi z cyklem kwasu trójkarboksylowego (TCA), w skład którego wchodzi geny SDHx oraz grupę z mutacjami VHL/EPAS, powiązanymi z bezpośrednim zaburzeniem obrotu HIF (hypoxia inducible factor) [66,67]. Zmiany nowotworowe klasyfikowane do **klastra 2** rozwijają się u pacjentów z mutacjami w genie RET, NF1, TMEM127 i MAX i angażują szlak RAS i kinazowe szlaki sygnałowe. **Klastery 3** obejmuje PPGL z pobudzeniem szlaków sygnałowych Wnt. Jest on związany z mutacjami somatycznymi w CSDE1 lub funkcjami somatycznymi genów UBTF-MAML3, które powodują aktywację receptora Wnt i szlaku Hedgehog [66]. Wreszcie **klastery 4**, wykazuje nadekspresję znanych markerów kory nadnerczy (CYP11B1, CYP21A2 i StAR) oraz markerów PPGL i wiąże się z mutacjami w genie MAX [66]. Mutacje zarodkowe (germinalne) w genach kompleksu enzymu dehydrogenazy bursztynianowej (SDHx) są jedną z najczęstszych genetycznych przyczyn PPGL, które stwierdza się nawet u 25% przypadków [65,68-79]. Istnieje pięć zespołów PPGL związanych z heterozygotycznymi mutacjami germinalnymi w genach kodujących podjednostki kompleksu enzymu dehydrogenazy bursztynianowej: PGL1- gen SDHD; PGL2 gen SDHAF2; PGL3 gen SDHC; PGL4 gen SDHB oraz PGL5 gen SDHA. Wśród nich najczęściej występują PGL1 i PGL4 [69]. Mutacje w dehydrogenazie bursztynianowej (SDHx) predysponują chorych do agresywnych fenotypów choroby. Stwierdza się często przerzuty odległe, w niektórych publikacjach nawet u 70% chorych, oraz występowanie zmian nowotworowych na wielu poziomach i tendencję do nawracania, co podkreśla pilną potrzebę opracowania skutecznych terapii u chorych ze stwierdzoną mutacją w SDHx

oraz kliniczną manifestacją PPGL [65,69-76].

Każdy z wymienionych powyżej kłastrów transkryptomycznych posiada unikalny fenotyp molekularno-kliniczno-biochemiczno-obrazowy, który może być wykorzystany w personalizowanej terapii PPGL [65,69-76]. Dodatkowo, może mieć znaczenie w indywidualnym postępowaniu, obejmującym diagnostykę oraz obserwację chorych z rozpoznaniem PPGL. Warto podkreślić, że różnice patogenetyczne są związane z odmiennymi fenotypami hormonalnymi: guzy należące do klastra 1 wydzielają głównie noradrenerginę, podczas gdy guzy z kłastrów 2 i 3 mają mieszany charakter adrenergiczno-noradrenergiczny, w których dominuje wydzielanie adrenaliny. Ponadto, PPGL z klastra 1, związane są z pseudohipoksyicznym cyklem TCA. PPGL wykazują stosunkowo niskie zróżnicowanie metabolizmu komórkowego, często z obniżonym poziomem lub brakiem kluczowych enzymów w metabolizmie katecholamin, co skutkuje fenotypem czysto noradrenergicznym i/lub dopaminergicznym, z niższą ogólną zawartością katecholamin. Oznacza to, że pseudohypoxic TCA cycle-related PPGL powodują mniej objawów klinicznych, związanych z nadmiernym wydzielaniem katecholaminami, niż inne podgrupy PPGL. Dlatego też choroba może być nierozpoznana przez długie lata, a w momencie diagnozy pacjenci mają bardziej zaawansowane stadium [66,77-80]. Warto zaznaczyć,

że nowotwory typu PPGL charakteryzują się heterogenną ekspresją receptora somatostatynowego (SSTR). Ostatnio wykazano, że szczególnie PPGL, które należą do podtypu pseudohypoxic związanego z cyklem TCA, mają znaczącą nadekspresję SSTR. Zjawisko to może być wykorzystane zarówno w diagnostyce jak i leczeniu radioizotopowym (radioligandowym) ukierunkowanym na SSTR, chorych z wielogniskową, nieresekcyjną i/lub przerzutową, progresywną chorobą [66,81-83].

Przez wiele lat w PPGL stosowano leczenie izotopowe z zastosowaniem [<sup>131</sup>I] I-meta-jodobenzylguanidyny (mIBG), zwłaszcza w przypadku guzów wykazujących wysoki wychwyt [<sup>123</sup>I] I- mIBG, oraz chemioterapię opartą na protokole Averbucha z użyciem cyklofosfamid, winkrystyny i dakarbazyny (CVD). W przypadku wyżej wymienionych terapii zwykle nie udaje się uzyskać długotrwałej remisji choroby i leczenie to wiąże się ze znaczną toksycznością szpikową [84-90]. Użycie cytostatyku alkilującego temozolomid (TMZ), który ma podobny profil bezpieczeństwa i działania jak dakarbazyna umożliwił uzyskanie częściowych odpowiedzi u 50% chorych z nosicielstwem mutacji SDHB (n = 10) w retrospektywnej analizie, co sugeruje, że TMZ może być efektywny wobec przerzutowych PPGL w zespole PGL4 [91].

Nowe opcje terapeutyczne ukierunkowane na blokowanie szlaków molekularnych związanych z nowotworzeniem w PPGL, do których należą inhibitory receptorów kinazy tyrozynowej (TKI), wykazały pewną skuteczność w niektórych typach PPGL [62,92-94]. Perspektywy nowych terapii dotyczą zastosowania leków, które blokują różne szlaki przewodzenia prowadzące do transformacji nowotworowej w PPGL, związane z odrębnymi cechami metylomu, metabolomu i hipoksji i są one obecnie intensywnie badane [66].

Do nowej koncepcji leczenia tej grupy chorych należy terapia radioizotopowa RLT (PRRT).

W literaturze istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności zastosowania RLT w PPGL. Wstępne doświadczenia z kilku badań sugerują niską toksyczność i dobrą skuteczność w kontroli choroby [95-98]. Dane związane ze skutecznością RLT w grupie chorych na PPGL z mutacjami germinálnymi są bardzo ograniczone i uwzględniały leczenie w niewielkich grupach do 5 osób [95-98]. Prezentowana praca wchodząca w skład rozprawy habilitacyjnej objęła 13 pacjentów z chorobą nieresekcyjną lub w fazie rozsiewu

z PGL1

i PGL4, co obecnie stanowi największą grupą opisaną na świecie.

Celem pracy była ocena efektywności klinicznej RLT z użyciem [<sup>90</sup>Y]Y DOTA-TATE w grupie pacjentów z nowotworami PGL1 i PGL4, z oceną mediany przeżycia całkowitego (mOS) i przeżycia wolnego od progresji (mPFS). W pracy zaprezentowano rezultaty prospektywnego, otwartego, jednośrodkowego badania, obejmującego 13 chorych z PGL1 (n=8) i PGL4 (n=5), z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi guzami.

U 8 pacjentów stwierdzono przerzuty odległe, a u pozostałych 5 chorobę wielopoziomową i/lub nieresekcyjną, z progresją biochemiczną i/lub radiologiczną. U wszystkich przeprowadzono terapię z podaniem dożylnym (i.v) [<sup>90</sup>Y]Y DOTA-TATE. Skuteczność oceniono w oparciu o medianę OS i PFS, a odpowiedź radiologiczną na podstawie kryteriów radiologicznych RECIST 1.0. Aktywność hormonalną oceniono za pomocą frakcjonowanych w surowicy wolnych katecholamin. U 8 chorych uzyskano odpowiedź kliniczną, u 3 stabilizację w badaniach radiologicznych (SD), a u 2 stwierdzono progresję choroby (DP). Wśród 4 pacjentów z hormonalnie czynnymi PPGL: u 3 stwierdzono znaczące zmniejszenie się wydzielania hormonów, u 1 normalizację. Mediana OS dla wszystkich chorych wyniosła 68,0 miesięcy; mediana PFS - 35,0 miesięcy. W badanych grupach chorych dla PGL4 vs. PGL1 uzyskano mOS 25,0 m-cy vs. N.R. (not reached). Mediana PFS w PGL4 vs. PGL1 wyniosła 12,0 m-cy vs. N.R. Zaobserwowano różnicę

w mOS i mPFS u chorych, którzy nie odpowiedzieli klinicznie na RLT, w porównaniu z tymi, którzy odpowiedzieli; OS = 22,0 m-cy vs. N.R. Podobnie w przypadku mediany PFS odpowiedź kliniczna vs. brak odpowiedzi; 7,0 m-cy vs. N.R. Odnotowano różnicę w medianie OS i PFS u chorych z przerzutami do wątroby i kości w porównaniu z chorymi bez zmian w tych lokalizacjach.

We wnioskach pracy stwierdzono, że terapia RLT (PRRT) z zastosowaniem [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE u pacjentów z zaawansowaną postacią PPGL, z mutacjami SDHx: SDHB (PGL4) i z SDHD (PGL1), stanowi dobrze tolerowaną opcję leczenia, szczególnie w przypadku braku innych terapii. Ponadto, jest ona skuteczna niezależnie od statusu sekrecyjnego guza. Znaczenie takich obserwacji wynika bezpośrednio z koncepcji medycyny spersonalizowanej, która ma wyjątkową wartość u pacjentów z rzadkimi zespołami chorobowymi w tym ze zmianami germinalnymi.

## Praca 5

**Kolasińska-Ćwikła A.,** Nowicki M., Sankowski A., Pałucki J., Buscombe J., Glinka L., Ćwikła J. [Radiological and Clinical Efficacy of Intra-Arterial <sup>90</sup>Y-DOTATATE in Patients with Unresectable, Progressive, Liver Dominant Neuroendocrine Neoplasms](#), *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(8):1-16. DOI: 10.3390/jcm10081794. **IF=4,964 MNiSW=140**

Oryginalna praca badawcza mająca na celu określenie, czy podanie dotętnicze (i.a.) terapii radioligandowej (RLT) może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę dla przyjętego standardu podania dożylnego i.v. terapii radioligandowej (RLT/PRRT), u chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP-NET) z dominującym zajęciem wątroby [99-104].

Praca dotyczy analizy materiału badawczego prospektywnego, wstępnego badania

interwencyjnego, jednośrodkowego, jednoramiennego z podaniem dotętnicznym radiofarmaceutyku [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE. Do badania włączono 39 chorych

z potwierdzonymi histopatologicznie NEN: NETG1 lub NETG2, w 2 przypadkach NETG3, z obecnymi dominującymi przerzutami do wątroby. Średnia objętość niższu zajętego przez przerzuty nowotworowe wyniosła 41% w oparciu o obadanie tomografii komputerowej (TK/CT). Grupa badana obejmowała pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, progresującym na poprzednich liniach leczenia przeciwnowotworowego NET. Wartość pracy oparta była na kompleksowej ocenie klinicznej, biochemicznej i radiologicznej

z bardzo długim okresem obserwacji wynoszącym ponad 10 lat. Podanie dotętnicze preparatu [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE było wykonane w każdym przypadku, a średnia aktywność podana w trakcie sesji terapeutycznej wyniosła 1,15GBq. Średnia skumulowana dawka podana choremu [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE wyniosła 3,13 GBq, średni czas pomiędzy poszczególnymi terapiami 9 tygodni (zakres 6-12 tyg.). Każdorazowo radiofarmaceutyk został podany selektywnie do wątroby poprzez radiologiczne cewnikowanie tętnicy wątrobowej wspólnej i następnie tętnicy wątrobowej właściwej i podanie „z ręki” całej aktywności. W przypadku zajęcia pojedynczego płata selektywnie cewnikowano lewą lub prawą gałąź tętnicy wątrobowej właściwej.

Punktem końcowym badania była ocena odpowiedzi radiologicznej na podstawie klasyfikacji RECIST 1.0. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odpowiedź kliniczną z oceną stanu sprawności chorego (ECOG) przed, w trakcie oraz po zakończeniu leczenia, redukcję objawów klinicznych, w tym redukcję symptomów związanych z nadprodukcją hormonalną w przypadkach guzów czynnych hormonalnie. Kolejnymi drugorzędowymi punktami końcowymi badania była ocena mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (mPFS) oraz czasu przeżycia całkowitego (mOS). Istotnym elementem oceny drugorzędowych punktów końcowy były: bezpieczeństwo i ocena toksyczności leczenia.

W ocenie radiologicznej na podstawie kryteriów RECIST 1.0 uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (PR) u 13% badanych po sześciu tygodniach od zakończenia terapii, po 6 miesiącach PR była widoczna u 24% chorych, a w 36 miesiącu obserwacji PR utrzymywała się u 13% chorych. Nie stwierdzono u nikogo progresji w oparciu

o badanie TK bezpośrednio po leczeniu czy w 6 tygodniu po zakońzonej terapii. Progresję choroby (PD) opisano w ciągu 6 m-cy od zakończenia leczenia u 5% chorych.

Po 36 miesiącach obserwacji stwierdzono PD u 47% pacjentów.

Odpowiedź kliniczną w oparciu o poprawę stanu sprawności (ECOG) oraz redukcję objawów związanych z nadprodukcją hormonalną odnotowano u 74% pacjentów

po 6 tygodniach, u 69% po 6-u miesiącach od zakończenia terapii oraz u 39% pacjentów

po 36 miesiącach obserwacji. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio: 24,1 miesięcy (CI 16,7 – 30,9) i 38,2 miesięcy (CI 34,0 – 71,2). W grupie chorych z dominującym zajęciem wątroby, u których podanie dotętnicze (i.a.) było przeprowadzone jako pierwotne leczenie radioizotopowe (RLT), zaobserwowano wydłużenie mediany OS w porównaniu z grupą,

u której podanie i.a. było użyte jako powtórne leczenie radioligandowe, po wcześniejszym leczeniu RLT z podaniem dożylnym radiofarmaceutyku, mediana OS 51,0 miesięcy (CI 44,3 – 104,8) vs. 22,2 miesięcy (CI 16,3 -52,3).

Odnotowano graniczną różnicę w medianie PFS 28,4 m-ca (CI 21,4-37,6) u

chorych, u których zastosowano wyjściowo terapię i.a. w porównaniu do grupy leczonej najpierw dożylnie, a następnie zastosowano leczenie i.a. PFS 12,3 m-ca (CI 8,7-30,5), (p = 0,056).

W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w medianie OS i PFS pomiędzy chorymi u których na podstawie badań obrazowych wg klasyfikacji RECIST 1.0 stwierdzono PR czy SD. U jednego chorego (3%) stwierdzono działania niepożądane terapii w stopniu G3.

Podsumowując badanie, dotętnicza (i.a) terapia (RLT) z wykorzystaniem [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE w dawce skumulowanej 3,13 GBq w podaniu co 6-9 tygodni może być również skuteczna, co standardowe leczenie dożylnie z wykorzystaniem aż 28,0 GBq [<sup>177</sup>Lu]Lu DOTATATE lub 14,0 GBq [<sup>90</sup>Y]Lu DOTATATE podawane w okresie sześciu miesięcy. Terapia ta ma zastosowanie w grupie chorych z progresującymi, zaawansowanymi, nieresekcyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi GEP-NET, z dominującym zajęciem wątroby. Wykazano poprawę stanu klinicznego pacjentów uczestniczących w badaniu na podstawie oceny stanu sprawności oraz odpowiedzi klinicznej na terapię, z wysokim odsetkiem wskaźnika kontroli choroby (DCR) oraz wydłużeniem mediany PFS i OS. Szczególnie terapia tego typu była skuteczna w przypadku pierwotnego leczenia radioizotopowego (RLT) z wykorzystaniem drogi podania dotętniczego. Wskazano także na konieczność przeprowadzenia wielośrodkowego badania randomizowanego

w celu ustalenia, czy takie podejście powinno być rozważane jako alternatywna, czy też jako forma leczenia konsolidującego po standardowej RLT z podaniem dożylnym u chorych na nieresekcyjne, progresujące nowotwory GEP-NET z dominującymi zmianami w wątrobie.

## 5. □ Podsumowanie prac stanowiących rozprawę habilitacyjną

W podsumowaniu pierwszej pracy, będącej pracą poglądową na temat działania antyproliferacyjnego i roli terapii syntetycznymi analogami receptora somatostatynowego w leczeniu chorych na zaawansowane, nieresekcyjne guzy neuroendokrynnie wywodzące się z układu pokarmowego (GEP-NET), omówiono dostępne dane dotyczące wykorzystania tego typu terapii, obecnie standardu postępowania w grupie chorych z zaawansowanymi postaciami GEP-NET. Przedstawione dane w pełni potwierdzają wcześniejsze obserwacje

i badania kliniczne związane z antyproliferacyjnym działaniem syntetycznych analogów receptora somatostatynowego (SSA), które hamują wzrost komórek nowotworowych i stabilizują proces chorobowy. Wyniki te sugerują korzystny efekt w leczeniu zarówno hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych guzów o typie GEP-NET.

W drugiej oryginalnej pracy stwierdzono, że terapia octreotide LAR wykazuje umiarkowaną aktywność antyproliferacyjną w trzustkowych NET (panNET), w porównaniu do znacznie lepszych wyników osiągniętych z użyciem preparatu lanreotide AG,

na podstawie danych z innych badań klinicznych. W przypadku stosowania octreotide LAR, korzyść terapeutyczną pod postacią wydłużenia mediany PFS odnoszą chorzy z NET G1, bez zajęcia wątroby przez przerzuty lub z małą objętością zmian metastatycznych w wątrobie. U pacjentów, u których stwierdza się postęp choroby na leczeniu octreotide LAR możliwe są inne opcje terapii systemowej, z wykorzystaniem akceleracji dawki SSA, zmiany na inny syntetyczny analog rec. SST (Lanreotide AG), leczenia celowanego



molekularnie z wykorzystaniem zarejestrowanych inhibitorów TKI czy mTOR, leczenia radioligandowego (RLT/PRRT) z użyciem koniugatów znakowanych radioizotopowo analogów rec. SST, chemioterapii lub kombinacji w/w opcji jako leczenie skojarzone. Generalnie różne opcje terapii panNET umożliwiły uzyskanie mediany OS wynoszącej 105,4 miesiący w badanej populacji.

W kolejnej pracy, poglądowej na temat roli leczenia radioligandowego (RLT/PRRT), stwierdzono, że radioznakowane analogi somatostatyny stanowią skuteczną sposobność dostarczania ukierunkowanego promieniowania jonizującego (korpuskularnego),

o wysokim indeksie terapeutycznym, niszczącym komórki NET z nadekspresją receptorów somatostatynowych. Dane kliniczne z wielu nierandomizowanych badań II fazy, jak również z randomizowanego badania NETTER-1 III fazy wykazały wysokie wskaźniki odpowiedzi i długi czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) w heterogennych populacjach pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (GEP-NET), przy dobrej tolerancji leczenia i ograniczonych/umiarkowanych działaniach niepożądanych (AEs). Terapie radionuklidowe z użyciem znakowanych analogów somatostatyny zapewniają korzyści kliniczne, pod postacią zmniejszenia objawów nadczynności hormonalnej, poprawę jakości życia chorych i wpływają prawdopodobnie na wydłużenie całkowitego przeżycia (OS) u chorych na zaawansowaną, nieresekcyjną, progresywną postać, nowotworów neuroendokrynnych, zwłaszcza o typie GEP-NET. Tym samym są bardzo dobrą opcją terapii chorych na NEN, w szczególności GEP-NET wywodzące się

ze środkowej części prajelita (midgut) i stanowią obecnie złoty standard terapii po progresji na leczeniu analogami receptora SST.

W czwartej, oryginalnej pracy, dotyczącej zastosowania RLT w rzadkich nowotworach o typie PPGL, stwierdzono, że terapia radioligandowa RLT (PRRT) z zastosowaniem znakowanego radioizotopem syntetycznego ligandu receptora somatostatynowego octreotate [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE, u pacjentów z zaawansowanymi postaciami o typie paraganglioma pheochromocytoma (guza chromochłonnego i przyzwojaków), w szczególności u chorych z mutacjami germinальnymi SDHx: zespół SDHB (PGL4) i zespół SDHD (PGL1), stanowi aktywne i dobrze tolerowane leczenie i może być proponowana jako dostępna alternatywa w postępowaniu terapeutycznym u tych chorych. Ponadto, jest ona skuteczna niezależnie od statusu sekrecyjnego guza. Znaczenie takich obserwacji wynika bezpośrednio z koncepcji medycyny spersonalizowanej, która ma szczególną wartość u pacjentów z rzadkimi zespołami chorobowymi w tym ze zmianami o podłożu mutacji germinalnych.

W podsumowaniu piątej pracy, także oryginalnej, stwierdzono, że bezpośrednie podanie dotętnicze (i.a) jako forma terapii radioligandowej (RLT) z wykorzystaniem [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE w dawce skumulowanej 3,13 GBq, podawane co 6-9 tygodni może być równie skuteczne jak standardowe leczenie dożylnie (i.v.) z wykorzystaniem aż 28,0 GBq [<sup>177</sup>Lu]Lu DOTATATE] lub 14,0 GBq [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATA podawanych w okresie sześciu miesięcy. Terapia ta ma zastosowanie w grupie pacjentów z rozpoznanymi zaawansowanymi, nieresekcyjnymi, progresującymi postaciami GEP-NET z dominującym zajęciem wątroby. W pracy udowodniono poprawę stanu ogólnego chorych uczestniczących w badaniu na podstawie oceny stanu sprawności oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie, a także wykazano wysoki wskaźnik kontroli choroby (DCR) oraz wydłużenie mediany PFS i OS u chorych, u których RLT była zastosowana jako inicjująca terapia radioizotopowa

z wykorzystaniem podania dotętniczego. Zaproponowano także konieczność przeprowadzenia większego wieloośrodkowego badania w celu ustalenia, czy takie podejście powinno być rozważane jako alternatywna, czy jako konsolidująca forma standardowej RLT, u chorych na nieresekcyjne, progresujące GEP-NET z dominującym procesem chorobowym w wątrobie.

## 6. Piśmiennictwo:

1. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors — a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999; 10: S3–S8.
2. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of neuroendocrine tumours. *Endocr Rev* 2004;25:458-511
3. Baldelli R, Barnabei A, Rizza L et al. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol.* 2014; 5–7.
4. Caplin ME, Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2003;80(Suppl 1):425-426
5. Reubi JC, Mengod G, Palacios JM et al. Somatostatin receptors in human cancer: incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 43: 27–35.
6. Reubi JC, Waser B, Schaer JC et al. Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype — selective ligands. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 836–846.
7. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M et al. Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440: 461–475;
8. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805
9. Öberg K. Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. *Chemotherapy* 2001; 47: 40–53.
10. Öberg K. Future aspects of somatostatin-receptor-mediated therapy. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 57–61.
11. Öberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
12. Plockinger U, Rindi R, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424
13. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005;54:1-16
14. Lips CJ, Lentjes EG, Hoppener JW. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:612-27
15. van der Horst-Schrivers AN, Wyemga AN; Links TP; Willemse PH; Kemea IP; de Vries EG; Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:28-32
16. Ahlman H, Nilsson O, Olausson M. Interventional treatment of the carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology.* 2004;80;Suppl 1:67-73
17. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor

growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *JCO* 2009; 1; 27: 4656–4663.

18. Rudolf A, Wittenberg M, Rinke A et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID); Results on long-term survival. *JCO* 2013; 31 (abstr 4030).

19. Toumpanakis Ch, Laskaratos F, Maragkoudakis E et al. Antiproliferative activity of octreotide LAR in advanced neuroendocrine tumors. *JCO* 2014 (suppl; abstr 4110); 32: 5s.

20. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *CLARINET. N Engl J Med* 2014; 371: 224–233.

21. Pollak MN, Schally AV. Mechanisms of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 143–152.

22. Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues. *Cancer Res* 1988; 48: 6977–6985.

23. Scarpignato C, Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview. *Chemotherapy* 2001; 47: 1–29.

24. Weckbecker G, Raulf F, Stolz B et al. Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer. *Pharmacol Ther* 1993; 60: 245–264.

25. Pyronnet S, Bousquet C, Najib S et al. Antitumor effects of somatostatin. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 230–237.

26. Krenning EP, de Jong M, Kooij PP, Breeman WA, Bakker WH, de Herder WW et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Annals of Oncology* 1999;10(Suppl 2):S23–S29

27. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000;41:1704–1713

28. Reubi JC, Kvolts L, Krenning E & Lamberts SW. Distribution somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 1990;39:78–81

29. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW. Somatostatin analogs: future directions. *Metabolism* 1996;45:104–106

30. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin analogs and receptors. Diagnostic and therapeutic applications. *Cancer Treatment and Research* 1997;89:365–382.

31. De Jong M, Valkema R, Jamar F, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med.* 2002;32:133-40

32. Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, et al. Lu-177-DOTA-Tyr3-octreotate: comparison with In-111-DTPA-octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2000;27:963-69

33. Otte A, Herrmann R, Heppeler A et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1439-1447

34. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. The clinical value of [90Y-DOTA]-d-Phe1-Tyr3-octreotide (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumors: a clinical phase II study. *Ann Oncol.* 2001;12:941-945

35. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, et al. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med.* 2002;32(2):148-55

36. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radiotherapy with <sup>90</sup>Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:426-431

37. Ćwikła JB, Sankowski AJ, Seklecka N, Buscombe JR, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, et al. Efficacy of radionuclide treatment <sup>90</sup>Y-DOTATATE in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NET). A

phase II study. *Annals Oncology*. 2010;21:787-794

38. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq <sup>90</sup>Y-DOTATOC. *J Nucl Med*. 2002;43:610-616
39. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0Tyr3]octreotate: Toxicity, Efficacy and Survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:2124-2130
40. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Yttrium-labelled peptides for therapy of NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39 Suppl 1: S93–102,
41. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5): 800–816,
42. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, et al. 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers*. 2002;66(6): 393–398,
43. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2009; 32(4): 360–369,
44. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376(2): 125–135,
45. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, et al. EORTC Quality of Life Group. Validation of the EORTC QLQ GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2013;108(2): 301–310,
46. Reubi JC. A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumour growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 109: 108–114.
47. Teijeiro R, Rios R, Costoya JA et al. Activation of human somatostatin receptor 2 promotes apoptosis through a mechanism that is independent from induction of p53. *Cell Physiol Biochem* 2002; 12: 31–38.
48. Sharma K, Patel YC, Srikant CB et al. Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1688–1696
49. Ruscica M, Arvigo M, Steffani L et al. Somatostatin, somatostatin analogs and somatostatin receptor dynamics in the biology of cancer progression. *Curr Mol Med* 2013; 13: 555–571.
50. Lahlou H, Fanjul M, Pradayrol L et al. Restoration of functional gap junctions through internal ribosome entry site-dependent synthesis of endogenous connexins in density-inhibited cancer cells. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 4034–4045.
51. Imam H, Eriksson B, Lukinius A. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol* 1997; 36: 607–614.
52. Eriksson B, Renstrup J, Imam H et al. High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine GEP-NET, clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; 8: 1041–1044.
53. Murray RD, Kim K, Ren SG et al. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone — IGF-I axis. *J Clin Invest* 2004;114: 349–356.
54. Laklai H, Laval S, Dumartin L et al. Thrombospondin-1 is a critical effector of oncosuppressive activity of sst2 somatostatin receptor on pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2009; 106: 17769–17774.

55. Arena S, Pattarozzi A, Corsaro A et al. Somatostatin receptor subtype-dependent regulation of nitric oxide release: involvement of different intracellular pathways. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 255–267.
56. Florio T, Morini M, Villa V et al. Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities. *Endocrinology* 2003; 144: 1574–1584.
57. Bousquet C, Puente E, Buscail L et al. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001; 47: 30–39.
58. Berends, AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger JJGM van der Horst-Schrivers ANA, Links TP, Kerstens MN. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur. J. Intern. Med.* 2018, 51, 68–73.
59. Lenders, J.W.; Duh, Q.Y.; Eisenhofer, G.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Grebe, S.K.; Murad, M.H.; Naruse, M.; Pacak, K.; Young, W.F., Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, 1915–1942.
60. Fishbein, L.; Orłowski, R.; Cohen, D. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2013, 15, 428–434.
61. Jimenez, C.; Rohren, E.; Habra, M.A.; Rich, T.; Jimenez, P.; Ayala-Ramirez, M.; Baudin, E. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Curr. Oncol. Rep.* 2013, 15, 356–371.
62. Neumann, H.P.; Young, W.F., Jr.; Krauss, T.; Bayley, J.P.; Schiavi, F.; Opocher, G.; Boedeker, C.C.; Tirosh, A.; Castinetti, F.; Ruf, J.; et al. 65 Years of the double helix: Genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Endo. Relat. Cancer.* 2018, 25, T201–T219.
63. Baudin, E.; Habra, M.A.; Deschamps, F.; Cote, G.; Dumont, F.; Cabanillas, M.; Arfi-Roufe, J.; Berdelou, A.; Moon, B.; Al Ghuzlan, A.; et al. Therapy of endocrine disease: Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur. J. Endocrinol.* 2014, 171, R111–R122.
64. Baysal, B.E. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J. Med. Genet.* 2002, 39, 617–22.
65. Neumann, H.P.; Pawlu, C.; Peczkowska, M.; Bausch, B.; McWhinney, S.R.; Muresan, M.; Buchta, M.; Franke, G.; Klisch, J.; Bley, T.A.; et al. European-American Paraganglioma Study Group. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004, 292, 943–951.
66. Crona, J.; Taieb, D.; Pacak, K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Towards a Molecular Classification. *Endocr. Rev.* 2017, 38, 489–515.
67. Fishbein, L.; Leshchiner, I.; Walter, V.; Danilova, L.; Robertson, G.; Johnson, A.R.; Lichtenberg, T.M.; Murray, B.A.; Ghayee, H.K.; Else, T.; et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell* 2017, 31, 181–193.
68. Selak, M.A.; Armour, S.M.; MacKenzie, E.D.; Boulahbel, H.; Watson, D.G.; Mansfield, K.D.; Pan, Y. Simon, M.C.; Thompson, C.B.; Gottlieb, E. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- $\alpha$  prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005, 7, 77–85.
69. Benn, D.E.; Robinson, B.G.; Clifton-Bligh, R.J. 15 Years of Paraganglioma: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. *Endocr. Relat. Cancer* 2015, 22, T91–T103.
70. Pasini, B.; McWhinney, S.R.; Bei, T.; Matyakhina, L.; Stergiopoulos, S.; Muchow, M.;

- Boikos, S.A.; Ferrando, B.; Pacak, K.; Assie, G.; et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur. J. Hum. Genet.* 2008, 16, 79–88.
71. Schiavi, F.; Boedeker, C.C.; Bausch, B.; Peczkowska, M.; Gomez, C.F.; Strassburg, T.; Pawlu, C.; Buchta, M.; Salzmann, M.; Ho mann, M.M.; et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005, 294, 2057–2063.
72. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, et al. Tumor risks and genotype–phenotype–proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Human Mutation* 2010, 31, 41–51.
73. Benn, D.E.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Reilly, J.R.; Bertherat, J.; Burgess, J.; Byth, K.; Croxson, M.; Dahia, P.L.; Elston, M.; Gimm, O.; et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/ paragangliomas syndromes. *JCEM* 2006, 91, 827–836.
74. Malinoc, A.; Sullivan, M.; Wiech, T.; Schmid, K.W.; Jilg, C.; Straeter, J.; Deger, S.; Ho mann, M.M.; Bosse, A.; Rasp, G.; et al. Biallelic inactivation of the SDHC gene in renal carcinoma associated with paraganglioma syndrome type 3. *Endocr. Relat. Cancer* 2012, 19, 283–290.
75. Ricketts, C.J.; Shuch, B.; Vocke, C.D.; Metwalli, A.R.; Bratslavsky, G.; Middleton, L.; Yang, Y.; Wei, M.H.; Pautler, S.E.; Peterson, J.; et al. Succinate Succinate dehydrogenase kidney cancer: An aggressive example of the Warburg effect in cancer. *J. Urol.* 2012, 188, 2063–2071.
76. Miettinen, M.; Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin. North Am.* 2013, 42, 399–415.
77. Haissaguerre, M.; Courel, M.; Caron, P.; Denost, S.; Dubessy, C.; Gosse, P.; Appavoupoulle, V.; Belleanne, G.; Jullie, M.L.; Montero-Hadjadje, M.; et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular and molecular characteristics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 3, 3.
78. Timmers, H.J.; Kozupa, A.; Eisenhofer, G.; Raygada, M.; Adams, K.T.; Solis, D.; Lenders, J.W.; Pacak, K. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 779–786.
79. Turkova, H.; Prodanov, T.; Maly, M.; Martucci, V.; Adams, K.; Widimsky, J., Jr.; Chen, C.C.; Ling, A.; Kebebew, E.; Stratakis, C.; et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/ paraganglioma: An NIH study. *Endocrine practice* 2015, 22, 302–314
80. Lenders, J.W.M.; Eisenhofer, G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol. Metab.* 2017, 32, 152–161.
81. Elston, M.S.; Meyer-Rochow, G.Y.; Conaglen, H.M.; Clarkson, A.; Clifton-Bligh, R.; Conaglen, J.V.; Gill, A.J. Increased SSTR2A and SSTR3 expression in succinate dehydrogenase-deficient pheochromocytomas and paragangliomas. *Human Pathol.* 2015, 46, 390–396.
82. Epelbaum, J.; Bertherat, J.; Prevost, G.; Kordon, C.; Meyerhof, W.; Wulfsen, I.; Richter, D.; Plouin, P.F. Molecular and pharmacological characterization of somatostatin receptor subtypes in adrenal, extraadrenal, and malignant pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, 1837–1844.
83. Reubi, J.C.; Waser, B.; Khosla, S.; Kvols, L.; Goellner, J.R.; Krenning, E.; Lamberts, S. In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in pheochromocytomas and paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74, 1082–1089.
84. Gonias, S.; Goldsby, R.; Matthay, K.K.; Hawkins, R.; Price, D.; Huberty, J.; Damon, L.;

- Linker, C.; Sznewajns, A.; Shiboski, S.; Fitzgerald, P. Phase II study of high-dose [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 4162–4168.
85. Krempf, M.; Lumbroso, J.; Mornex, R.; Brendel, A.J.; Wemeau, J.L.; Delisle, M.J.; Aubert, B.; Carpentier, P.; Fleury-Goyon, M.C.; Gibold, C.; et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with [131I] metaiodobenzyl guanidine: A French multicenter study. *J. Nucl. Med. Biol. Med.* 1991, 35, 284–287.
86. Jimenez, C.; Pryma, D.A.; Sullivan, D.C.; Schwarz, J.K.; Noto, R.B.; Stambler, N.; Armor, T.; Jensen, J.D.; Israel, R.J. Long Term Follow-up of a Pivotal Phase 2 Study of Ultratrace® Iobenguane I-131 (AZEDRA™) in Patients with Malignant Relapsed/Refractory Pheochromocytoma /Paraganglioma. In *Adrenal Tumors: Clinical Implications of the Recent Molecular and Genetic Findings*; Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo, San Diego, CA, USA, 7 March 2015; Endocrine Society: Washington, DC, USA, 2015.
87. Pryma, D.A.; Chin, B.B.; Noto, R.B.; Dillon, J.S.; Perkins, S.; Solnes, L.; Kostakoglu, L.; Serafini, A.N.; Pampaloni, M.H.; Jensen, J.; et al. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity I-131 mIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *JNM* 2018, 60, 623–630.
88. Averbuch, S.D.; Steakley, C.S.; Young, R.C.; Gelmann, E.P.; Goldstein, D.S.; Stull, R.; Keiser, H.R. Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann. Internal Med.* 1988, 109, 267–273.
89. Huang, H.; Abraham, J.; Hung, E.; Averbuch, S.; Merino, M.; Steinberg SM et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: Recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* 2008, 113, 2020–2028.
90. Niemeijer, N.D.; Alblas, G.; van Hulsteijn, L.T.; Dekkers, O.M.; Corssmit, E.P. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol.* 2014, 81, 642–651.
91. Hadoux J, Favier J, Scoazec, J.Y.; Leboulleux, S.; Al Ghuzlan A, Caramella, C, et al. SDHBMutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int. J. Cancer* 2014, 135, 2711–2720.
92. Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, Caramella, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 4040–4050.
93. Jasim, S.; Suman, V.J.; Jimenez, C.; Harris, P.; Sideras, K.; Burton, J.K.; Worden, F.P.; Auchus, R.J.; Bible, K.C. Phase II trial of pazopanib in advanced/progressive malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine* 2017, 57, 220–225.
94. Burotto Pichun EM, Edgerly M, Velarde M, Bates SE, Daerr R, Adams K, Pacak K, Fojo T. Phase II clinical trial of axitinib in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas (P/P): Preliminary results. *JCO* 2015, 33, 457.
95. Zovato, S.; Kumanova, A.; Dematte, S.; Sansovini, M.; Bodei, L.; Di Sarra, D.; Casagrande, E.; Severi, S.; Ambrosetti, A.; Schiavi, F.; et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in individuals with neck or mediastinal paraganglioma (PGL). *Hormone Metab Res.* 2012, 44, 411–414.
96. Forrer, F.; Riedweg, I.; Maecke, H.R.; Mueller-Brand, J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *QJ Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008, 52, 334–340.
97. Pinato, D.J.; Black, J.R.; Ramaswami, R.; Tan, T.M.; Adjogatse, D.; Sharma, R. Peptide

- receptor radionuclide therapy for metastatic paragangliomas. *Med. Oncol.* 2016, 33, 47.
98. Puranik AD, Kulkarni HR, Singh A, Baum, RP. Peptide receptor radionuclide therapy with (90Y)(177) Lu-labelled peptides for inoperable head and neck paragangliomas (glomus tumours). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015, 42, 1223–1230.
99. McStay M, Maudgil D, Williams M, Tibballs JM, Watkinson AF, Caplin ME, Buscombe JR. Large-Volume Liver. Metastases from Neuroendocrine Tumors: Hepatic Intraarterial 90Y-DOTA-Lanreotide as Effective Palliative Therapy. *Radiology* 2005, 237, 718–726.
100. Buscombe, JR. Interventional nuclear medicine in hepatocellular cancers and other tumours. *Nucl. Med. Commun.* 2002, 23, 837–842
101. Baum RP, Söldner J, Schmücking M, Niesen A. Intravenous and Intra-arterial Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) Using 90Y-DOTA-TYR3-OCTREOTATE (90YDOTA-TATE) in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. In Proceedings of the Annual Congress of the European-Association-of-Nuclear-Medicine, Helsinki, Finland, 5–8 September 2004.
102. Buscombe, JR, Navilkkisoor S. Molecular Radiotherapy. *Clin. Med.* 2012, 12, 381–386.
103. Nowicki ML, Konsek S, Jaśkiewicz Ł, Mól M, Sankowski AJ, Buscombe JR, Bodei L, Ćwikła J. Long term survival analysis after i.a. <sup>90</sup>Y-DOTATATE PRRT, in patients with non-resectable, advanced progressive liver dominant NEN. *EJNMMI 2015*, Annual Congress 2015, Abstr
104. Nowicki M, Kolańska-Ćwikła A, Ćwikła J et al. Survival Analysis after i.a. <sup>90</sup>Y-DOTATATE PRRT, in Patients with NonResectable, Advanced, Progressive, Liver-Dominant Neuroendocrine Neoplasms. Abstr. *ENETS 2017*; Annual Meeting Barcelona, Spain.

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

**1. Przedstawienie całości dorobku naukowego współpraca z innymi ośrodkami naukowo-badawczymi. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.**

Autor i współautor **68 publikacji naukowych:** oryginalnych, opracowań eksperckich krajowych oraz prac przeglądowych, a także opisów przypadków o łącznym wskaźniku **Impact Factor (IF 147,887)**, oraz punktacji **MNSiW 2863** z ogólną liczbą cytowań wynoszącą **401** wg bazy Web of Science (**WoS**) oraz **446** wg bazy **Scopus**, odpowiednio **index Hirsha=12 (h-index) wg WoS** oraz **Hirsha=13 wg Scopus**.

Autor i współautor **6** rozdziałów w książkach i opracowaniach monograficznych, dotyczących nowotworów układu wydzielania wewnętrznego.

Autor i współautor **89** prac i doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach krajowych i międzynarodowych opublikowanych w czasopiśmie.

Promotor pomocniczy trzech doktoratów, jednego zakończonego w 2021 (**dr n.**



**med. Anna Łowczak**), drugi i trzeci w trakcie realizacji, przed złożeniem pracy do recenzentów (**lek. Sonia Konsek i lek. Katarzyna Marcisz-Grzanka**).

Organizator i współorganizator konferencji naukowo-dydaktycznych na temat nowotworów neuroendokrynych (NEN), współpracownik dydaktyczny CMKP na kursach atestacyjnych i doszkalających specjalizacyjnych w dziedzinie onkologii klinicznej, radioterapii, endokrynologii, diabetologii, radiologii, hipertensjologii i innych dziedzin medycznych.

W okresie przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych współautor łącznie 7 oryginalnych prac opublikowanych w czasopismach naukowych oraz autor i współautor 38 prac naukowych prezentowanych na międzynarodowych i krajowych kongresach naukowych, z czego 29 opublikowanych w czasopismach.

W okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych autor i współautor 25 oryginalnych prac opublikowanych w krajowych i międzynarodowych czasopismach naukowych, autor i współautor 5 opisów przypadków klinicznych.

Dodatkowo autor i współautor 21 prac poglądowych oraz zbiorowych związanych z opracowaniem zaleceń i rekomendacji krajowych w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na nowotwory neuroendokryne (NEN) oraz dobrze zróżnicowane raki tarczycy. Obecnie współautor przygotowywanych do publikacji zaleceń zgodnych z Narodową Strategią Onkologiczną dotyczących leczenia raka kory nadnerczy. Autor i współautor 2 prac popularno-naukowych oraz 7 publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism.

W okresie po uzyskaniu doktora nauk medycznych autor i współautor 51 doniesień zjazdowych prezentowanych na międzynarodowych kongresach naukowych. Większość z nich opublikowana w poczytnych periodykach takich jak: *Annals of Oncology*, *Journal of Nuclear Medicine, Neuroendocrinology, Pancreas, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Journal of Neuroendocrinology*, pozostałe były drukowane w materiałach zjazdowych.

Aktywny udział w kongresach naukowych krajowych i zagranicznych (Kongresy Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej i Molekularnego Obrazowania (SNMMI), Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC), Europejskiego Stowarzyszenie Medycyny Nuklearnej (EANMMI), Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (ENETS) prezentując wyniki badań, w które byłam zaangażowana.

W uzyskanych przez mnie osiągnięciach naukowych i zawodowych w początkowym okresie rozwoju naukowego należy wymienić: specjalizację II stopnia z dziedziny Medycyny Rodzinnej oraz specjalizację II stopnia z wyróżnieniem w Onkologii Klinicznej oraz obronę pracy doktorskiej "Rola scyntytmammografii i mammografii w wykrywaniu wznowy nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego". Promotor Prof. dr n. med. Leszek Królicki; AM, Warszawa 2003 r.

W okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych moje główne osiągnięcia naukowe obejmują: zintegrowaną, pełnoprofilową diagnostykę i terapię chorych na nowotwory neuroendokrynne (NEN), prowadzenie kliniczne w trakcie leczenia onkologicznego, radioizotopowego, lokoregionalnego oraz po zakończonym leczeniu. Moje zainteresowania w tej grupie chorych uwzględniają szeroko pojętą diagnostykę kliniczną, biochemiczną i genetyczną z poszukiwaniem czynników rokowniczych i predykcyjnych odpowiedzi na terapię. Dodatkowo, moje inklinacje naukowe obejmują również diagnostykę obrazową z uwzględnieniem obrazowania strukturalnego oraz czynnościowego w grupie chorych na nowotwory neuroendokrynne oraz jej wpływ na dobór terapii.

W złożonym procesie diagnostyczno-terapeutycznym jestem zaangażowana w standardowe i niestandardowe, często pionierskie terapie chorych na zaawansowane, progresujące postaci NEN wywodzące się z układu pokarmowego (GEP-NEN- gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms), oddechowego (typowy i atypowy rakowiak oskrzela, rak neuroendokrynny olbrzymiokomórkowy (LCNEC) i drobnokomórkowy (SCNEC)), czy inne wyjątkowo rzadkie NEN pochodzące z narządu moczowo-płciowego. W kręgu mojej uwagi znajdują się również inne rzadkie nowotwory endokrynne jak: rak rdzeniasty tarczycy (MTC), guzy o typie pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL), zarówno postaci sporadyczne oraz związane z mutacjami germinalnymi, a także rak kory nadnercza.

Generalnie zajmuję się zarówno guzami neuroendokrynnymi (NET – neuroendocrine tumours), rakami neuroendokrynnymi (NEC – neuroendocrine carcinoma) oraz postaciami mieszanych raków gruczołowych i neuroendokrynnych (MINEN), które wymagają odmiennego podejścia i ogromnego doświadczenia klinicznego. Tym samym w kręgu moich zainteresowań klinicznych oraz naukowo-dydaktycznych znajduje się pełen wachlarz chorób, obejmujący schorzenia o typie NEN, zarówno postaci sekrecyjne z nadczynnością hormonalną, jak i formy bez czynności sekrecyjnej, bez czytelnej nadprodukcji hormonalnej, o typowym i nietypowym położeniu. Zdobyte doświadczenie czyni mnie jednym z najbardziej doświadczonych onkologów w kraju w problematyce nowotworów endokrynnych, w szczególności zaawansowanych postaci. Moje zainteresowania kliniczne i naukowe obejmują zintegrowaną diagnostykę, terapie onkologiczne z wykorzystaniem pełnego instrumentarium onkologii klinicznej i radioterapii oraz metod terapii radioligandowej (RLT/PRRT), dalsze prowadzenie klinicznie po leczeniu systemowym, czy lokoregionalnym chorych z nowotworami endokrynnymi i innymi rzadkimi, a także powszechnie spotykanymi nowotworami złośliwymi.

Jak wcześniej wspomniałam jestem obecnie doświadczonym klinicystą, zajmującym się opisaniem powyżej zagadnieniami klinicznej onkologii od prawie 20 lat i jednocześnie jestem wnikliwym, twórczym naukowcem posiadającym osiągnięcia w diagnostyce, selekcji terapii systemowych oraz lokoregionalnych u chorych na zaawansowaną postać NEN, niejednokrotnie wyznaczając potencjalnie nowe metody leczenia. Jednocześnie interesuje mnie poszukiwanie czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Istotnym elementem mojej pracy jest wymiana doświadczeń i wiedzy, dlatego też od wielu lat prowadzę spotkania kliniczne międzywydziałowe skupiając wokół siebie grono wybitnych ekspertów, zajmujących się diagnostyką i leczeniem tego typu schorzeń. Jestem zaangażowana w analizę najtrudniejszych przypadków z uwzględnieniem optymalnej diagnostyki i sekwencji leczenia chorych na nowotwory endokrynne o bardzo różnym przebiegu. Czynnie uczestniczę w podobnych krajowych spotkaniach klinicznych w ramach Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych, gdzie byłam jedną z pomysłodawczyń tego typu spotkań oraz Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych.

Poza NEN w zakresie moich zainteresowań zawodowych i naukowych pozostaje diagnostyka i dalsze leczenie oraz kliniczne prowadzenie chorych z innymi procesami nowotworowymi, głównie z zakresu układu pokarmowego, raka piersi, oraz innych rzadkich nowotworów, takich jak: nieresekcyjne, progresywne guzy przysadki.

Kolejnym zagadnieniem, któremu poświęcam dużo uwagi, to leczenie systemowe zaawansowanych postaci raka kory nadnercza. Zajmuję się terapią i dalszym prowadzeniem chorych z tym rozpoznaniem we współpracy z wybitnymi endokrynologami z całej Polski oraz onkologami dziecięcymi z Centrum Zdrowia Dziecka (CZD), a także Instytutu Matki i Dziecka. Moje doświadczenie zostało docenione i jako ekspert biorę obecnie udział w opracowywaniu zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych zgodnych z Narodową Strategią Onkologiczną w leczeniu raka kory nadnerczy.

Moje zainteresowania i badania naukowe przekładają się na doświadczenie kliniczne w prowadzeniu chorych. Wiedza oraz umiejętności stosowania zaawansowanych terapii, zarówno systemowych, jak i lokoregionalnych oraz szukanie ich optymalnej sekwencji w zaawansowanych procesach nowotworowych stanowi mój główny atut. Niejednokrotnie umiejętności te mają cechy innowacyjne i niestandardowe, co przekłada się na wyniki pracy klinicznej i poprawę stanu chorych, a także publikacje. Umiejętność znalezienia alternatywnego schematu po wyczerpaniu standardowych opcji w rzadkich schorzeniach, znajduje swoje odzwierciedlenie w cyklicznych spotkaniach wielospecjalistycznych z lekarzami z całej Polski, gdzie dyskutowane są możliwe opcje terapeutyczne dla najtrudniejszych pacjentów.

Opracowania i publikacje naukowe dotyczące terapii radioligandowych (RLT) z perspektywy onkologa są jednymi z najczęściej wykorzystywanych prac na ten temat, nie tylko wśród onkologów, ale i medyków nuklearnych. Zostało to docenione i nagrodzone przez Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej i przyznanie dyplomu za zajęcie I miejsca w konkursie na najlepszą i najczęściej czytaną pracę polskich autorów opublikowaną w czasopiśmie *Nuclear Medicine Review* w latach 2017-2021.

Wcześniejsze moje prace naukowe były związane z diagnostyką radioizotopową

raka piersi, a badania prowadzone były wspólnie z zespołem medycyny nuklearnej i chirurgii onkologicznej szpitala Royal Free Hospital (RFH) w Londynie. Z ósrodkiem tym, także współpracowałam w temacie NEN, głównie z Kliniką Guzów Neuroendokrynych.

Organizacja i aktywna współpraca z czołowymi instytucjami w dziedzinie diagnostyki i leczenia zaawansowanych postaci guzów neuroendokrynych, związanych z zespołami genetycznymi (SDHx), MEN1, MEN2, VHL, NF1 etc., jest elementem moich zainteresowań naukowo-badawczych. Współpraca obejmuje Klinikę Nadciśnienia Tętniczego, Instytutu Kardiologii w Warszawie, Klinikę Endokrynologii CMKP w Warszawie, Klinikę Endokrynologii WUM, oraz inne czołowe ośrodki endokrynologiczne i onkologiczne w Polsce i zagranicą.

Kolejnym realizowanym przeze mnie zagadnieniem naukowym w okresie 2014-2020 była ocena wykorzystania klinicznego specyficznych transkryptów genowych w diagnostyce guzów neuroendokrynych (NET/NEN), w ocenie stadium zaawansowania oraz odpowiedzi na leczenie chorych na NEN, obejmujące GEP-NEN, NEN układu oddechowego oraz zmiany o typie PPGL sporadyczne i germinalne. Prowadziłam owocną współpracę w wyżej wymienionym okresie z Wren Laboratories, Branford, CT i University of Yale, New Haven, CT. Zdobyte doświadczenie przełożyły się na aktywny udział w projekcie NCBiR z zastosowaniem leczenia RLT skojarzonego z chemioterapią wg. schematu CAPTEM.

Istotnym elementem moich inklinacji kliniczno-naukowych jest badanie jakości życia u chorych na zaawansowane postaci NEN w trakcie obserwacji oraz w trakcie aktywnego leczenia onkologicznego. Zagadnienia dotyczące oceny jakości życia realizowane są wielopłaszczyznowo w ramach projektów własnych oraz projektu NCBiR nr POIR.01.01.01-00-1318/17 - „Opracowanie innowacyjnej spersonalizowanej usługi - terapii skojarzonej u chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, progresywne nowotwory neuroendokryne (NEN)”, będąc głównym klinicznym wykonawcą.

W ramach fazy eksperymentalnej projektu wykonano terapię u 21 chorych na zaawansowane postaci GEP-NET. W terapii skojarzonej wykorzystano leczenie RLT w oparciu o terapię radioizotopową ukierunkowaną na receptor somatostatynowy i chemioterapię wg. schematu CAPTEM. Obecnie projekt klinicznego badania randomizowanego II fazy, który uzyskał akceptację Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych oraz odpowiedniej Komisji Bioetycznej, jest zrealizowany. Wstępne wyniki badania były prezentowane na międzynarodowych konferencjach naukowych w Barcelonie 2021, 2022 i Wiedniu 2023.

Jednym z zagadnień realizowanych w ramach grantu NCBiR jest analiza specyficznych genów ekspresowanych różnicowo na podstawie analizy NGS, w miejsce wcześniej wykorzystywanej analizy RT-PCR transkryptów genowych, w ocenie wczesnej odpowiedzi na leczenie skojarzone z użyciem RLT i leczenia cytotoksycznego. Projekt ten jest w trakcie realizacji. Wyniki wstępne, szczególnie dotyczące skuteczności w grupie

chorych z trzustkowymi NEN, są wysoce zachęcające. Publikacje na ten temat jest w trakcie przygotowywania.

W ramach aktywności naukowo-klinicznej z wykorzystaniem innowacyjnych metod leczenia brałam czynny udział w badaniach klinicznych, między innymi jako kierownik projektu zastosowania zabiegów radioembolizacji z użyciem [<sup>90</sup>Y] SIRT (Terasphers®) u chorych na zaawansowane, progresujące raki jelita grubego z przerzutami do wątroby (badanie kliniczne, sponsorowane).

Reasumując w w/w okresie uczestniczyłam w 7 badaniach klinicznych. W 2 badaniach byłam kierownikiem projektu, a w pozostałych głównym wykonawcą.

□ Jedną z najważniejszych moich aktywności jest szeroko-rozumiana dydaktyka, głównie w dziedzinie diagnostyki, terapii i dalszego prowadzenia chorych na nowotwory neuroendokrynne (NEN). Działalność dydaktyczną prowadzę od wielu lat jako wykładowca w ramach wykładów na zaproszenie i spotkań klinicznych, organizowanych przez instytucje oraz organizacje naukowo-dydaktyczne krajowe i zagraniczne. Lista wykładów

obejmuje aktywności na zaproszenie oraz w ramach kursów atestacyjnych CMKP, kursów doskonalących CMKP oraz innych kursów i szkoleń, nie tylko dla lekarzy, ale także dla pielęgniarek. W okresie referowanym, po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych, wygłosiłam 56 wykładów w sesjach plenarnych na kongresach w kraju i zagranicą oraz 100 prezentacji naukowych w ramach wykładów na zaproszenie. W okresie tym, miałam dodatkowo 55 wykładów edukacyjnych w ramach kursów atestacyjnych i doszkalających CMKP w dziedzinie onkologii klinicznej, radioterapii, endokrynologii, diabetologii, radiologii, hipertensjologii oraz innych dyscyplin medycznych. Wykłady i prezentacje naukowe i edukacyjne prezentowane były na spotkaniach międzynarodowych, krajowych, Instytutowych oraz międzywydziałowych. Dodatkowo brałam udział w prezentacjach w ramach spotkań dla pielęgniarek, dla personelu medycznego i paramedycznego oraz innych grup, zawodowo związanych ze służbą zdrowia. Moje działania edukacyjne obejmowały również prezentacje dla pacjentów i ich rodzin z grup wsparcia chorych onkologicznych, głównie dla chorych na nowotwory neuroendokrynne, ale także inne typy nowotworów złośliwych.

W ramach działalności naukowej i edukacyjnej uczestniczyłam w pracach komitetu naukowego, lub/i organizacyjnego, jak również przewodniczyłam sesjom naukowym w ramach spotkań naukowych dotyczących guzów neuroendokrynnych, organizowanych przez Narodowy Instytut Onkologii oraz Stowarzyszenie Pacjentów i Osób Wspierających Chorych na Guzy Neuroendokrynne, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne oraz Europejskie Towarzystwo Onkologii (ESMO). W ramach konferencji ESMO Sarcoma and Rare Cancers 2023 w Lugano zostałam zaproszona do współprzewodniczenia sesji naukowej oraz wygłoszenia komentarza do prezentowanych prac na temat nowotworów neuroendokrynnych (NEN) oraz raka kory nadnercza (ACC).

W dalszym swym rozwoju naukowo-dydaktycznym brałam aktywny udział

w opracowaniu krajowych rekomendacji związanych z diagnostyką, leczeniem oraz dalszym klinicznym prowadzeniem chorych na nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego (GEP-NET); pierwsze zalecenia zostały wydane w 2017 roku oraz kolejna edycja w 2022. W przypadku zaleceń i rekomendacji mój główny wkład to przygotowanie zaleceń dotyczących leczenia onkologicznego chorych na nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego (GEP-NET). Rekomendacje zostały przygotowane przez panel ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych. Podobnie brałam czynny udział, z ramienia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w przygotowaniu zaleceń i rekomendacji dotyczących postępowania w zróżnicowanych rakach tarczycy. Zalecenia wydane zostały w zeszłym roku w Endokrynologii Polskiej.

Jestem członkiem krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych między innymi:

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – PTOK
- Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych - ENETS (członek)
- Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - ESMO (członek)
- Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka – EORTC (członek sekcji przewodu pokarmowego oraz guzów NET).

## □2. Udział w grantach naukowo-badawczych

Jestem głównym wykonawcą oraz kierownikiem projektów naukowo-badawczych w tym grantu NCBiR, oraz projektów komercyjnych:

**1. 2006-2009** Badanie kliniczne III fazy pt: Clinical Study Phase III in the indication "Oral navelbine in the treatment of breast cancer". Projekt komercyjny. Współbadacz. Projekt zakończony.

**2. 2007-2009** Badanie kliniczne III fazy. A Phase III Clinical Trial Evaluating TheraSphere® in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma of the Liver who have Failed First Line Chemotherapy. Projekt komercyjny. Kierownik projektu. Projekt zakończony.

**3. 2014-2019** Projekt pt. Analiza ilościowa PCR molekuł nowotworów neuroendokrynych we krwi obwodowej, u chorych na zaawansowaną nieresekcyjną postać nowotworów neuroendokrynych pochodzenia żołądkowo-jelitowo-trzustkowego (GEP-NEN). Badanie w kooperacji z Wren Laboratory, Branford CT oraz Yale University School of Medicine, New Haven CT. Badanie prospektywne. Współbadacz. Projekt zakończony

**4. 2015-2025** Projekt pt. Wykorzystanie „nomogramu” w analizie przeżycia chorych na nowotwory neuroendokryne, włączając nowotwory o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym (GEP - NEN), oskrzelowo-płucnym (Broncho-pulmonary) oraz nowotworów neuroendokrynych o innym pochodzeniu (NET/NEN). Badanie niekomercyjne. Współbadacz. Projekt w trakcie realizacji.

**5. 2016-2019** Badanie klinicznie III fazy pt: "Efficacy and safety of lanreotide Autogel® 120 mg administered every 14 days in well differentiated, metastatic or locally advanced,

unresectable pancreatic or midgut neuroendocrine tumours having progressed radiologically while previously treated with lanreotide Autogel® 120 mg administered every 28 days. Nr Protokołu badawczego 8-79-52030-326, (Ipsen, CLARINET FORTE), nr protokołu 8-79-52030-326. Współbadacz. Projekt zakończony.

**6. 2016-2020** Badanie kliniczne III fazy. A Phase 3, prospective, randomized, double-blind, multi-center study of the efficacy and safety of lanreotide Autogel/Depot 120 mg plus BSC vs. placebo plus BSC for tumor control in subjects with well differentiated, metastatic and/or unresectable, typical or atypical, lung neuroendocrine tumors. Nr Protokołu badawczego: A-US-52030-328 EudraCT: 2015-004992-62; (Ipsen NJ, USA SPINET. Współbadacz. Projekt zakończony.

**7. 2018-2020** Projekt międzynarodowy w ramach badań EORTC (*IRAS Project No: 197984*) pt. „Development of an EORTC quality of life questionnaire for patients with Pancreatic Neuroendocrine tumours: PHASE 1-3”. Projekt opracowany przez grupę badającą jakość życia EORTC. Współbadacz. Projekt zakończony.

**8. 2019-2023** Grant NCBIR nr POIR.01.01.01-00-1318/17, pt: Opracowanie innowacyjnej spersonalizowanej usługi - terapii skojarzonej u chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, progresywne nowotwory neuroendokryne (NEN). Główny wykonawca. Projekt w trakcie realizacji.

**9. 2020-2022** Badanie kliniczne III fazy. TAVT45C02. Phase 3 study investigating the efficacy and safety of TAVT-45 (abiraterone acetate) Granules for Oral Suspension (a novel abiraterone acetate formulation) relative to a reference abiraterone acetate formulation in patients with metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) and metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). Kierownik. Projekt zakończony.

□

#### **VI. Opis osiągnięć dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę lub sztukę**

Pracownik etatowy–starszy asystent Kliniki Onkologii i Radioterapii, Narodowego Instytutu Onkologii–Państwowego Instytutu Badawczego im. Marii Skłodowskiej-Curie od 2004 roku.

Krajowy i europejski ekspert w dziedzinie nowotworów neuroendokrynych, rzadkich nowotworów związanych z mutacjami germinalnymi, takimi jak: MEN1, MEN2, NF1, VHL, SDHX i inne.

Ekspert w dziedzinie terapii systemowej chorych na zaawansowanego raka kory nadnerczy u dorosłych.

Odpowiedzialna za diagnostykę, leczenie i dalsze prowadzenie chorych na guzy neuroendokryne w Klinice Onkologii i Radioterapii NIO-PIB, koordynacja działań klinicznych i współpraca w ramach spotkań wielospecjalistycznych ze współpracującymi oddziałami i klinikami w ramach NIO-PIB oraz innych placówek w Warszawie i w całej Polsce.

Koordynator w ramach Kliniki KOiR diagnostyki i terapii zaawansowanych postaci raka kory nadnercza, współpraca z kliniką endokrynologii CMKP, Warszawa oraz Kliniką

Endokrynologii WUM, Warszawa. Bliska współpraca w dziedzinie NET/NEN.

Przewodnicząca Komitetu Organizacyjnego oraz członek komitetu naukowego „Polski Materclass” Nowotworów Neuroendokrynych (NEN) dotyczący codziennych problemów w diagnostyce i leczeniu chorych z nowotworami neuroendokrynymi. Warszawa 14.10.2017.

Członek komitetów naukowych 9 Kongresów różnych Towarzystw Naukowych.

Przewodnicząca sesji ESMO Rare Lugano 2023 i [Invited discussant](#) podczas Mini oral session: Neuroendocrine Neoplasms; Adrenal Carcinoma w dniu 22.3.2023

□

### **Udział w spotkaniach grup doradczych**

- 1) 02/2016 Grupa założycielska i członek rady naukowej TELENEN Spotkaniu Ekspertów “Ogólnopolskiego projektu doskonalenia diagnostyki i postępowania terapeutycznego w NEN”.
- 2) 11.2016 Udział w grupie eksperckiej w Parlamencie Europejskim w Brukseli z okazji Word NET Day 2nd Expert Policy Workshop dotyczące projektu Europejskich Sieci Referencyjnych (ESR) 11.2016.
- 3) 10.4.2019 Udział w Advisory Board Deep Dive oraz koordynowanie spotkania dotyczącego guzów neuroendokrynych w dniu 10.04.2019 Katowice; IPSEN
- 4) 04.2019 „Wyzwania w NET z punktu widzenia onkologa” wykład i udział w spotkaniu grupy doradczej; Novartis.
- 5) 01.2020 „Jakie czynniki decydują o wyborze terapii SSA. Post Advisory Board Clarinet/Promid” wykład i udział w spotkaniu grupy doradczej; IPSEN.
- 6) 04/2021 „Rola i zadania zespołu wielodyscyplinarnego (MDT) w leczeniu pacjentów z użyciem celowanych terapii radioligandowych (RLT) - Advisory Board; AAA-Novartis.
- 7) 03.2022 „Miejsce leku Erbitux w terapii pacjentów z uogólnionym rakiem jelita grubego RAS w w świetle zapisów programu lekowego „Spotkanie Grupy Doradczej; Merck.

### **□ Udział w innej działalności popularno-naukowej i edukacyjnej**

11.2016 „Kamienie milowe w leczeniu guzów neuroendokrynych” wywiad i nagranie dla Termedia.

10.2019 „Diagnostyka i leczenie nowotworów neuroendokrynych w perspektywie onkologa klinicznego” nagranie dla MEDEXpress.

06.2020 Celowana terapia radioizotopami u pacjentów z guzami neuroendokrynymi- film edukacyjny na zaproszenie Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych – PKPO.

09.2020 „Wykrywamy go zwykle zbyt późno” wywiad do Dziennik Gazeta Prawna i dziennik.pl na temat raka wątrobowokomórkowego w ramach kampanii zwiększającej świadomość społeczną.

09.2020 Udział w programie radiowym dotyczącym raka jelita grubego w ramach kampanii wczesnego wykrywania raka jelita grubego.



11.2020 Przygotowanie zastrzyku SAS LAR” dla pacjentów z NEN w dobie pandemii - udział w przygotowaniu i nagraniu filmu instruktażowego dla pracowników medycznych.

11.2020 Historie pacjentów z rozpoznaniem NET leczonych w Klinice Onkologii i Radioterapii NIO w Warszawie -wykład dla pacjentów podczas spotkania na zaproszenie Stowarzyszenia Pacjentów i Osób Wspierających Chorych na Guzy Neuroendokrynne i Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznej.

12.2020 wykład na temat HCC i GEP-NEN podczas zimowej edycji warsztatów Akademii Dobrych Praktyk dla liderów organizacji pacjentów.

01.2021 Nowotwory Neuroendokrynne prezentacja dla Polska Times w ramach Disease Awareness Campaign.

06.2021 Nowoczesna diagnostyka i leczenie NET oczami lekarzy. Wykład na zaproszenie Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych podczas spotkania z pacjentami online w dniu 17.06.2021.

12.2021 Nowe możliwości leczenia guzów Neuroendokrynnych podczas Zimowej Akademii Dobrych Praktyk.

03.2022 Diagnostyka i leczenie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi – interdyscyplinarna współpraca między lekarzami różnych specjalizacji”. Podcast edukacyjny dla lekarzy - SomaMed Interview w dniu 17.03.2022.

04.2022 „Nowoczesna diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych okiem onkologa” Spotkanie Pacjentów i Osób Wspierających Chorych na Guzy Neuroendokrynne. 21.04.2022.

07.2022 Interdyscyplinarna współpraca diagnostyki do leczenia pacjentów z NET – onkolog, radiolog, medyk nuklearny” „Nagranie podcastu „Podcast SomaMed Interview. 27.07.2022.

12.2022 Przygotowanie broszury dotyczącej radioembolizacji dla EuropaColon Polska.

02.2023 Przygotowanie i nagranie „Rak kory nadnerczy- problem interdyscyplinarny” kompendium wiedzy na temat raka kory nadnercza.

### **Przygotowanie Poradników dla Pacjentów**

„Przygotowanie do badań diagnostycznych w NET” Poradnik dla pacjentów chorych na NEN.

„Dieta w NET” Poradnik dla Pacjentów.

„Nowotwory Neuroendokrynne” Poradnik dla Pacjentów.

### **□ VII Pozostałe zainteresowania i dokonania**

- Krajowy i europejski ekspert w dziedzinie diagnostyki, leczenia i dalszego prowadzenia chorych na zaawansowaną postać NEN z wykorzystaniem analogów somatostatyny, leczenia ukierunkowanego molekularnie, chemioterapii, leczenia lokoregionalnego, terapii radioizotopowej.
- Udział w grupie eksperckiej w Parlamencie Europejskim w Brukseli z okazji Word

NET Day 2nd Expert Policy Workshop dotyczące projektu Europejskich Sieci Referencyjnych (ESR) 11.2016.

- Pionier w prowadzeniu i opiece nad chorymi, u których zastosowano nowatorską metodę leczenia skojarzonego z użyciem terapii radioizotopowej RTL(PRRT) i chemioterapii wg CAPTEM w ramach projektu NCBIR.
- Pionierska współpraca z Yale University School of Medicine, New Haven, USA i Wren Laboratories, Branford, USA w zakresie diagnostyki molekularnej z wykorzystaniem specyficznych transkryptów genowych w rozpoznaniu, leczeniu i dalszym prowadzeniu klinicznym chorych z zaawansowaną postacią NEN pochodzącą z układu pokarmowego oraz układu oddechowego.
- Pionierska współpraca z Yale University School of Medicine, New Haven, USA i Wren Laboratories, Branford, USA dotycząca wykorzystaniu diagnostyki molekularnej z użyciem specyficznych transkryptów genowych w rozpoznaniu, leczeniu i dalszym prowadzeniu klinicznym chorych na NEN o typie sporadycznych paraganglioma i pheochromocytoma (PPGLs) oraz u chorych z wybranymi zespołami genetycznymi przebiegającymi z NEN: z. PPGLs (SDHx), MEN1, MEN2, VHL, NF-1.
- Ekspert z ramienia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w dziedzinie leczenia onkologicznego chorych z rozpoznaniem rakiem tarczycy - członek komitetu naukowego i ekspert grupy dotyczącej zaleceń leczenia raka tarczycy w ramach Wytucznych Leczenia Raka Tarczycy.
- Ekspert w dziedzinie leczenia onkologicznego chorych z rozpoznaniem rakiem kory nadnerczy (ACC) - członek komitetu naukowego i ekspert grupy dotyczącej zaleceń leczenia raka kory nadnerczy Rekomendacji w ramach Programu Narodowej Strategii Onkologicznej

### **Działania społeczne**

Aktywne działania edukacyjne w ramach cyklicznych spotkań Stowarzyszenia Pacjentów i Osób Wspierających Chorych na Guzy Neuroendokrynne, Warszawa

Aktywna działalność (społeczna) na forum pacjentów onkologicznych, owocna współpraca z Polską Koalicją Pacjentów Onkologicznych (PKPO) oraz Stowarzyszeniem „Amazonki”

Aktywne działania w ramach wielodyscyplinarnych zespołów wśród onkologów z całego kraju, zajmujących się tematyką NEN, wspólne omawianie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego szczególnie trudnych przypadków.

Aktywne działania na rzecz zwiększenia świadomości społecznej dotyczącej nowotworów neuroendokrynnych w ramach kampanii medialnych, prasowych, radiowych.

Aktywności medialne dotyczące problemów onkologii i konieczności współpracy interdyscyplinarnej w zakresie HCC.

Aktywne działanie edukacyjne i promocyjne na rzecz ścisłej współpracy pomiędzy onkologami i diabetologami celem zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa leczenia onkologicznego u chorych z cukrzycą.

Aktywne działania edukacyjne na rzecz zintegrowanej współpracy pomiędzy onkologami i kardiologami w opiece nad pacjentami z guzami endokrynnymi i zaburzeniami układu krążenia.

Autor wielu poradników oraz filmów instruktażowych i edukacyjnych dla pacjentów i ich rodzin w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów neuroendokrynych.

### **Nagrody i wyróżnienia**

1. Nagroda Ministra Zdrowia za najlepszy wynik egzaminu państwowego z onkologii klinicznej w sesji egzaminacyjnej 2011.
2. Nagroda Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej za zajęcie I miejsca w konkursie na najlepszą i najbardziej poczytną pracę polskich autorów opublikowaną w czasopiśmie *Nuclear Medicine Review* w latach 2017-2021.
3. Dyplom uznania Społecznej Akademii Nauk za działalność kliniczną oraz rozwijanie nowoczesnych terapii onkologicznych w Polsce.
4. Honorowy członek Stowarzyszenia Pacjentów i Osób Wspomagających Chorych na Guzy Neuroendokryne, w Warszawie.

### **Inne zainteresowania**

Windsurfing, narciarstwo, podróże, malarstwo niderlandzkie i flamandzkie.

## **VIII. Podsumowanie dokonań naukowych, dydaktycznych i zawodowych (klinicznych) autora.**

Zaawansowana wiedza, doświadczenie kliniczne i naukowo-dydaktyczne w szeroko pojętej onkologii klinicznej, ze szczególnym uwzględnieniem zagadnień związanych z nowotworami neuroendokrynymi (NEN), rakami nadnerczy, nowotworami układu pokarmowego oraz piersi.

Ekspert w terapii systemowej oraz łączeniu nowoczesnych metod terapii skojarzonej w oparciu o leczenie skoniugowane z wykorzystaniem leczenia radioligandowego, leczenia chemicznego, molekularnie celowanego oraz wyboru sekwencji terapii u chorych z rozpoznanymi zaawansowanymi postaciami nowotworów neuroendokrynych.

Wieloletnie doświadczenie w postępowaniu z chorymi na nowotwory neuroendokryne oraz w leczeniu systemowym, kwalifikacji do terapii lokoregionalnych z wykorzystaniem brachyterapii, radioterapii, radioembolizacji oraz innych metod. Wykorzystanie oceny klinicznej, biochemicznej i radiologicznej oraz histopatologicznej celem personalizacji sekwencji leczenia, uwzględniając toksyczność leczenia i wpływ na jakość życia.

Ekspert z doświadczeniem klinicznym w terapii i prowadzeniu chorych na zaawansowane raki kory nadnercza, guzy o typie pheochromocytoma oraz guzy o typie paraganglioma. W tych ostatnich grupach uznany polski ekspert w terapii systemowej oraz lokoregionalnej chorych ze sporadyczną oraz dziedziczną postacią tego typu zmian. Autor i współautor publikacji dotyczących innowacyjnych metod terapii w tej grupie chorych.

Wykładowca na zaproszenie na wielu spotkaniach szkoleniowych wielodyscyplinarnych, dedykowanych onkologom oraz na kursach podyplomowych i konferencjach naukowo-szkoleniowych w kraju i zagranicą.

Wieloletni współpracownik CMKP, wykładowca na kursach wprowadzających, atestacyjnych dla onkologów, radioterapeutów, hipertensjologów, endokrynologów oraz innych specjalizacji.

Stypendystka w Royal Free Hospital w Londynie, w ramach szkolenia oraz zbierania materiału do doktoratu na temat wykorzystania medycyny nuklearnej w diagnostyce raka piersi, a także zdobywania doświadczenia w diagnostyce i prowadzeniu chorych na nowotwory neuroendokrynne.

Stypendystka kursu Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej – IAEA w zakresie podstaw medycyny nuklearnej i jej wykorzystania w onkologii.

Prowadzona owocna współpraca z ośrodkami zagranicznymi w Anglii: Royal Free Hospital, Londyn oraz w Stanach Zjednoczonych z Wren Laboratories, Branford USA, Yale University, New Haven CT, USA. Współpraca związana z diagnostyką i terapią oraz wykorzystaniem specyficznych transkryptów genowych w diagnostyce i leczeniu NEN.

Członek Komitetów Naukowych oraz współautor Wytycznych Diagnostyczno-Terapeutycznych w Raku Tarczycy oraz w Nowotworach Neuroendokrynnych, a także w Raku Nadnerczy (w opracowaniu).

Członek EORTC oraz aktywny członek Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych, PTOK, ENETS.

*Agneska Katarzyna - Cuda*

**Szczegółowy wykaz dokonań i osiągnięć naukowych w załączniku 9.**