

Warszawa, 30 styczeń 2024

Prof. dr hab. n. med. dr h. c. Anna Nasierowska-Guttmejer

Centrum Patomorfologii

Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

Ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa

## OCENA

### dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego

*„Leczeni ukierunkowane na receptor somatostatyny, z wykorzystaniem analogów i ich koniugatów, chorych na zaawansowaną postać nowotworów neuroendokrynych”*

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego

w dziedzinie nauki medyczne i nauki o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

**doktor nauk medycznych Agnieszce Kolasińskiej-Ćwikle**

Podstawą niniejszej recenzji były dokumenty przesłane przez NIO-PIB im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie zawierające dane dotyczące

1. Autoreferat
2. Wykaz osiągnięć naukowych wraz z analizą bibliometryczną 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
3. Cykl powiązanych tematycznie pięciu publikacji naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Przedłożone dokumenty dają wystarczającą podstawę do rzetelnej oceny osiągnięć i aktywności naukowej Kandydatki.

## I. OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

### Dane osobowe

Dr n med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie i otrzymała dyplom 14 stycznia 1998 r.

W Szpitalu Klinicznym im A. Mazowieckiej w Warszawie, Klinika Ginekologii i Położnictwa w Warszawie odbyła roczny staż podyplomowy. W kolejnych latach pracowała jako asystent w wymienionym szpitalu, a następnie w Klinice Nefrologii, Chorób Wewnętrznych i Medycyny Rodzinnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie. Od 2004 roku do dzisiaj jest zatrudniona jako starszy asystent w Klinice Onkologii i Radioterapii; Centrum Onkologii–Instytucie, obecnie NIO–PIB im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

W marcu 2003 r. uzyskała stopień naukowy Doktora nauk medycznych na podstawie dysertacji pt. "Rola scyntygrafia i mammografii w wykrywaniu wznowy nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego", której promotorem był Prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki.

W październiku 2003 r. uzyskała Dyplom Drugiego Stopnia Specjalizacji w dziedzinie Medycyna Rodzinna, a w listopadzie 2011 roku Dyplom z Wyróżnieniem Drugiego Stopnia Specjalizacji w dziedzinie Onkologia Kliniczna CMKP Warszawa.

Od 2006 roku jest konsultantem onkologii w Klinice Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie, a w latach 2009 – 2021 była konsultantem onkologii w Klinice Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Onkologicznej Szpitala Wolskiego w Warszawie.

Od 2019 r. do dzisiaj jest Profesorem Społecznej Akademii Nauk oraz Wizytującym Profesorem Clark University Oddział w Polsce.

**Podsumowując, dr n med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła wykazywała zainteresowanie onkologią już w czasie studiów i kontynuowała je pracując w Centrum Onkologii-Instytucie w Warszawie od 20 lat i zdobywając Specjalizację w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz tytuł naukowy dr nauk medycznych w tej dziedzinie.**

### Dane bibliometryczne

Habilitantka jest autorem i współautorem 68 publikacji naukowych: oryginalnych, opracowań eksperckich krajowych oraz prac przeglądowych, a także opisów przypadków.

Impact Factor (IF) wynosi 147,887, punktacja MNSiW 2863

Ogólna liczba cytowań wynosi 401 wg bazy Web of Science (WoS) oraz 446 wg Scopus.,

Index Hirsha=12 (h-index) wg WoS oraz Hirsha=13 wg Scopus.

Habilitantka jest współautorem 32 oryginalnych prac oryginalnych, 7 przed uzyskaniem tytułu naukowego dr n med. i 25 w późniejszym okresie.

Jest autorem i współautorem 6 rozdziałów w książkach i opracowaniach monograficznych, dotyczących nowotworów układu wydzielania wewnętrznego.

Jest promotorem pomocniczym trzech doktoratów, jednego zakończonego w 2021 r. oraz dwóch pozostałych w trakcie realizacji, przed złożeniem pracy do recenzentów.

Podkreślenia wymaga bardzo aktywny Jej udział w pracach zespołów interdyscyplinarnych, szczególnie w dziedzinie nowotworów narządów endokrynych w tym nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego, tarczycy i nadnerczy. Owocem tej współpracy jest współautorstwo 21 prac poglądowych oraz zbiorowych związanych z opracowaniem zaleceń i rekomendacji krajowych w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na nowotwory neuroendokryne (NEN) w ramach Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych, raków tarczycy oraz współpraca w przygotowywanych do publikacji zaleceń zgodnych z Narodową Strategią Onkologiczną dotyczących leczenia raka kory nadnerczy.

Dr n med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła posiada szczególną umiejętność łączenia pracy klinicznej i naukowej, co szczególnie przynosi obustronne korzyści, z jednej strony wzbogaca Jej wiedzę diagnostyczno-leczniczą, z drugiej zaś strony wprowadza do nauki bardzo ważne i obiektywne dane kliniczne. Wymieniona działalność przekłada się na stałą aktualizację wiedzy, czego wyrazem jest Jej aktywny udział i prezentacja wyników badań w czasie krajowych i zagranicznych kongresów i konferencji naukowych (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) Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych. Wynikiem tej niezmiernie aktywnej działalności jest Jej autorstwo i współautorstwo 89 prac i doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach krajowych i międzynarodowych opublikowanych w czasopiśmie. W okresie po uzyskaniu doktora nauk medycznych opublikowała 51 doniesień zjazdowych, w większości w poczytnych periodykach o zasięgu międzynarodowym jak: *Annals of Oncology*, *Journal of Nuclear*

*Medicine*, *Neuroendocrinology*, *Pancreas*, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *Journal of Neuroendocrinology*.

**Podsumowując, łączny dorobek naukowy wynikający z około 20 lat pracy wyniósł; Impact Factor =147,887, punktacji MNSiW 2863, liczba cytowani 401 wg bazy Web of**

Science (WoS) oraz 446 wg Scopus, Index Hirsha=12 (h-index) wg WoS oraz Hirsha=13 wg Scopus.

**Dotychczasowe zainteresowania Kandydatki koncentrowały się na zagadnieniach związanych z pracą diagnostyczno-kliniczną w przebiegu 20 lat jako onkologa klinicznego w jednym ośrodku klinicznym Centrum Onkologii-Instytucie, a po zmianie nazwy NIO-PIB w Warszawie. Wokół Habilitantki koncentrował się zespół współpracujących lekarzy i pracowników naukowych skupionych na rozpoznawaniu, leczeniu i monitorowaniu chorych, szczególnie na nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego. Do zagadnień, którym poświęciła szczególną uwagę można zaliczyć;**

1. Umiejętność stosowania zaawansowanych terapii, zarówno systemowych, jak lokoregionalnych oraz szukanie ich optymalnej sekwencji w zaawansowanych procesach nowotworowych, szczególnie należących do grupy chorób rzadkich stanowi główny atut Habilitantki. Zainteresowanie grupą chorób rzadkich, do których zaliczono nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP-NEN- gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms), obejmujących zarówno postaci sekrecyjne z nadczynnością hormonalną, jak i formy bez czynności sekrecyjnej, bez widocznej nadprodukcji hormonalnej oraz o typowym i nietypowym umiejscowieniu stało się wiodącym kierunkiem w działalności naukowej z przełożeniem na klinikę. W złożonym procesie diagnostyczno-terapeutycznym jest zaangażowana w standardowe i niestandardowe, często pionierskie terapie chorych na zaawansowane, progresujące postaci NEN. Wiedza oraz umiejętności stosowania zaawansowanych terapii, zarówno systemowych, jak i lokoregionalnych oraz szukanie ich optymalnej sekwencji w zaawansowanych procesach nowotworowych stanowi Jej główny atut. Działalność kliniczna i naukowa dr n. med. Agnieszki Kolasińskiej-Ćwikły znalazła się w światowym nurcie rozpoznawania i leczenia wymienionej grupy nowotworów, których terapia radykalnie zmieniła się od 2000 roku, kiedy wprowadzono terapie syntetycznymi analogami somatostatyny ukierunkowanej na receptory somatostatynowe na komórkach guzów neuroendokrynnych spowodowało radykalne zmiany w diagnostyce i leczeniu chorych na wymienioną grupę nowotworów. Wyjątkowe doświadczenie kliniczne i naukowe przekłada na pozytywne efekty leczenia chorych wprowadzając terapie z wykorzystaniem pełnego instrumentarium onkologii klinicznej i radioterapii oraz metod terapii radioligandowej (RLT/PRRT), dalsze prowadzenie klinicznie po leczeniu systemowym, czy lokoregionalnym
2. Kolejnym zagadnieniem, któremu Habilitantka poświęciła dużo uwagi, to nowotwory neuroendokrynne w lokalizacjach poza układem pokarmowym jak w układzie oddechowym (typowy i atypowy rakowiak oskrzela, rak neuroendokryny olbrzymiokomórkowy (LCNEC) i drobnokomórkowy (SCNEC)), lub w innych wyjątkowo rzadkich umiejscowieniach na przykład w

narządzie moczowo-płciowym lub narządzie rodnym kobiecym. W kręgu Jej zainteresowań znajdują się również rzadkie nowotwory gruczołów wydzielania wewnętrznego jak: rak rdzeniasty tarczycy (MTC), guzy o typie pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL), zarówno postaci sporadyczne oraz związane z mutacjami germinalnymi. Szczególną uwagę w działalności klinicznej i naukowej Habilitantki znalazły zaawansowane postaci raka kory nadnercza. Leczenie systemowe i prowadzenie 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 zaowocowało osiągnięciami w poprawie wyników leczenia i przeżycia chorych oraz przełożyło się na wspólne publikacje. Niniejsze doświadczenie zostało docenione przez zespoły interdyscyplinarne włączając Habilitantkę jako eksperta do udziału w opracowywaniu zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych, zgodnych z Narodową Strategią Onkologiczną w leczeniu raka kory nadnerczy. Umiejętność znalezienia alternatywnego schematu po wyczerpaniu standardowych opcji w rzadkich schorzeniach, znajduje swoje odzwierciedlenie w cyklicznych spotkaniach konsultacyjnych Habilitantki z zespołami wielospecjalistycznymi lekarzy z całej Polski, w czasie których dyskutowane są możliwe opcje terapeutyczne dla najtrudniejszych pacjentów. Kolejnym zagadnieniem w kręgu zainteresowań i działalności naukowo-badawczej dr n. med. Agnieszki Kolasińskiej-Ćwikły są zaawansowane postaci guzów neuroendokrynych, związane z zespołami genetycznymi (SDHx, MEN1, MEN2, VHL, NF1 etc.). Aktywnie współpracuje z wiodącymi instytucjami w tej dziedzinie jak Kliniką Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie, Kliniką Endokrynologii CMKP w Warszawie, Kliniką Endokrynologii WUM oraz innymi czołowymi ośrodkami endokrynologicznymi i onkologicznymi w Polsce i zagranicą.

3. W kręgu zainteresowań Habilitantki znalazła się 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. W ramach niniejszych badań prowadziła owocną współpracę 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. 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. Publikacje są w trakcie opracowania.

**W podsumowaniu zainteresowań Habilitantki należy zwrócić uwagę bardzo aktywny udział w procesie diagnostyczno-leczniczym z wykorzystaniem stale aktualizowanych osiągnięć naukowych w dziedzinie nowotworów rzadkich typu nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego, płuca i w innych lokalizacjach. Głównym Jej atutem jest poszukiwanie nowych metod leczenia, zwłaszcza zaawansowanych nowotworów. Dr n. med. Agnieszki Kolasińska-**

Ćwikła realizuje swoje zamierzenia działając jako ekspert w zespołach wielodyscyplinarnych o profilu endokrynnym, onkologii klinicznej, diagnostycznym patomorfologicznym i badań obrazowych oraz dziedziny medycyny nuklearnej.

## II. OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Przedstawione do oceny osiągnięcie naukowe stanowiące rozprawę habilitacyjną nt.

### ***„Leczeni ukierunkowane na receptor somatostatynyny, z wykorzystaniem analogów i ich koniugatów, chorych na zaawansowaną postać nowotworów neuroendokrynnych”***

jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego przez dr n med. Agnieszkę Kolasińską-Ćwikłę. Składa się ono z cyklu pięciu publikacji naukowych w dyscyplinie *nauki medyczne* opublikowanych w latach 2015 – 2022 o łącznym Impact Factor: 8,267 i łącznej liczbie punktów MNiSW 520. We wszystkich pracach Habilitant jest pierwszym autorem. Badania zostały opublikowane w czasopismach anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym; *Oncology in Clinical Practice* (dwie publikacje), *Nuclear Medicine Review*, *Journal of Clinical Medicine* (dwie prace). Podkreślenia wymaga, iż zarówno w pracach poglądowych (dwie z nich), jak i w trzech oryginalnych Habilitatka prezentuje pionierską wiedzę, poczynając od 2015 r., wynikającą z pierwszych doświadczeń na temat terapii chorych na nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego.

W pierwszej poglądowej publikacji „*Antiproliferative effect of somatostatin analogues in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Oncology in Clinical Practice 2015*” bardzo obszernie przedstawiła wiedzę podstawową na temat działania analogów Somatostatyny i korzyści z zastosowania w leczeniu oktreotydem LAR wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych. Jako lekarz onkolog z dużym doświadczeniem klinicznym trafnie przedstawiła wskazania, przeciwwskazania, przebieg leczenia i powikłania w czasie terapii omawiając wielośrodkowe badania PROMID, a następnie 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%. Praca Agnieszki Kolasińskiej-Ćwikły jest niewątpliwie jedną z pierwszych publikacji w polskim anglojęzycznym czasopiśmie medycznym na temat korzystnego efektu w leczeniu zarówno hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych GEP-NET. Przedstawiona szeroka wiedza Autorki potwierdza wcześniejsze obserwacje dotyczące antyproliferacyjnego działania SSTA, które są w stanie zahamować wzrost guza i stabilizować chorobę.



Druga pogładowa praca pt. „*Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors - from oncology perspective*” została opublikowana w *Nuclear Medicine Review* w 2018. Wprowadza nową wiedzę na temat 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. Terapia RLT(PRRT), integralnie związana z medycyną nuklearną. 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 jedynego badania klinicznego randomizowanego III fazy. Omówiono wskazania, metody kwalifikacji chorych i wyniki leczenia. Dodatkowo zwrócono uwagę na kierunki dalszego rozwoju terapii radioizotopowych poprzez wykorzystanie leczenia skojarzonego z zastosowaniem chemioterapii, wykorzystanie połączenia RLT oraz dotętnicznej radioemblicacji (RE) ze sferami znakowanymi itrem [<sup>90</sup>Y] lub holmem [<sup>166</sup>Ho]. Temat terapii radioligandowej Habilitantka kontynuowała w bieżącej publikacji pt. „*Terapia radioligandowa - personalizacja leczenia chorych z nowotworami neuroendokrynnymi*” *Onkol Prakt Klin Edu* 2023, co świadczy o ważnym nurcie tych zagadnień w Jej pracy naukowej i badaniach klinicznych. Trwają obecnie intensywne prace badawcze nad terapiami skojarzonymi wykorzystującymi RLT w połączeniu z chemioterapią w celu poprawy skuteczności. Obie cytowane prace pokazują doskonale rozwój metod leczenia źle rokujących NEN, w których Habilitantka pozostaje osobą wiodącą.

Kolejne trzy prace są publikacjami oryginalnymi powstałymi we współpracy z ekspertami w badanych dziedzinach.

Pierwsza z nich pt. „*A Clinical Efficacy of PRRT in Patients with Advanced, Nonresectable, Paraganglioma-Pheochromocytoma, Related to SDHx Gene Mutation*” opublikowana w *Journal of Clinical Medicine* w 2019. dotyczy terapii radioligandowej (RLT/PRRT) w grupie rzadkich nowotworów neuroendokrynnych pochodzących z autonomicznego układu nerwowego typu paraganglioma (PGL) i pheochromocytoma (PPC), znanych jako PPGL. W grupie tych chorób znaczny odsetek stanowiły 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. 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.

Druga oryginalna praca pt. „*Radiological and Clinical Efficacy of Intra-Arterial <sup>90</sup>Y-DOTATATE in Patients with Unresectable, Progressive, Liver Dominant Neuroendocrine Neoplasms*” opublikowana w *Journal of Clinical Medicine* w 2021 dotyczy analizy materiału badawczego prospektywnego, wstępnego badania interwencyjnego, jednoośrodkowego, jednoramiennego z podaniem dotętniczym radiofarmaceutyku [<sup>90</sup>Y]Y DOTATATE u chorych na zaawansowane, nieresekcyjne, nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego (GEP-NET) z dominującym zajęciem wątroby. Do badania włączono 39 chorych z potwierdzonymi histopatologicznie NEN: NETG1 lub NETG2, w 2 przypadkach NETG3, z obecnymi dominującymi przerzutami do wątroby z zaawansowanym, nieresekcyjnym, progresującym na poprzednich liniach leczenia przeciwnowotworowego NET. Punktem końcowym badania była ocena odpowiedzi radiologicznej na podstawie klasyfikacji RECIST 1.0. 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 DOTATATE podawanych w okresie sześciu miesięcy. Zasugerowano 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.

Trzecia praca oryginalna pt. „*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*” opublikowana w *Oncology in Clinical Practice* w 2022 podsumowuje długoletnie doświadczenia Habilitantki w terapii celowanej z użyciem jednego z 2 dostępnych na rynku analogów receptora SST w nowotworach neuroendokrynnych z punktem wyjścia w trzustce (pancreatic; panNET). Spośród 374 chorych na panNET aktywnie leczonych w ciągu ostatnich 15 lat przez Habilitantkę do badania włączono 41 chorych na nieresekcyjne, sporadyczne panNET; 13 (32%) chorych na panNET G1 i 28 (68%) na panNET G2. 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. Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła wykazała się w niniejszej pracy dużą wiedzą i umiejętnością praktyczną w doborze metod leczenia i wyboru optymalnej metody leczenia panNET. Generalnie różne opcje terapii panNET umożliwiły Jej uzyskanie mediany OS wynoszącej 105,4 miesiący w badanej populacji.



Prace stanowiące rozprawę habilitacyjną uzupełniają 104 trafnie wybrane, aktualne i trafnie wybrane pozycje piśmiennictwa.

**W podsumowaniu należy zaznaczyć, że osiągnięcie naukowe przedstawione przez Habilitantkę jest przykładem wzorowo podsumowanej Jej wieloletniej pracy klinicznej jako onkologa klinicznego w połączeniu z aktualizacją wiedzy uzupełnianej na bazie nowych doniesień naukowych i współpracą z ekspertami wielospecjalistycznych zespołów naukowo-badawczych. Jej praca naukowo-badawcza i kliniczna ściśle odzwierciedlają dokonujący się postęp w diagnostyce i leczeniu heterogennej grupy rzadkich nowotworów neuroendokrynych pod względem typu histologicznego, jak i stopnia zaawansowania, szczególnie umiejscowionych w układzie pokarmowym.**

## **II. STAŻE I SZKOLENIA W ZAGRANICZNYCH I KRAJOWYCH OŚRODKACH NAUKOWYCH**

Dr n med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła odbyła cztery staże naukowe za granicą w czasie Studiów w latach 1992 r. do 1995 r., każdy po 2 miesiące, w Department of Surgery Bart's Hospital London, UK (jeden raz) i Department of Hematology and Oncology i Department of Clinical Pathology MGH/Harvard Medical School w Bostonie w USA (trzy razy). Kolejny staż naukowy odbyła po studiach w 1999 r. w Department of Nuclear Medicine, Gastroenterology and Neuroendocrine Tumors Royal Free Hospital, Londyn UK.

## **III. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH**

Habilitantka była kierownikiem projektu i współbadaczem niżej wymienionych badań klinicznych oraz głównym wykonawcą grantu NCBIR;

**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.

**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.

**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

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

**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.

**2016-2020** Badanie klinicznie 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.

**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.

**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 neuroendokrynne (NEN). Główny wykonawca. Projekt w trakcie realizacji.*

**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.

#### **IV. CHARAKTERYSTYKA DOROBKU DYDAKTYCZNEGO**

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. 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.

**Podsumowując, dorobek dydaktyczny Habilitantki jest efektem Jej codziennej pracy z młodszymi lekarzami i polega na przekazywaniu im wiedzy merytorycznej dotyczącej pracy z chorymi na nowotwory w zakresie profilaktyki, diagnostyki, leczenia i monitorowania przebiegu choroby. Podkreślenia wymaga też bardzo aktywna jej działalność szkoleniowa w ramach kursów realizowanych w NIO-PIB jak i CMKP dla szkolących się lekarzy.**

## **V. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA I WSPÓŁPRACA Z TOWARZYSTWAMI NAUKOWYMI**

Habilitantka jest członkiem krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych między innymi:

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

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).

Aktywnie uczestniczyła w przygotowaniu rekomendacji przez panel ekspertów Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych w kolejnych edycjach od 2017 roku do 2022. Z ramienia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w przygotowaniu zaleceń i rekomendacji dotyczących postępowania w zróżnicowanych rakach tarczycy. Zalecenia były sukcesywnie wydawane w Endokrynologii Polskiej.

Była członkiem komitetów naukowych 9 Kongresów różnych Towarzystw Naukowych oraz przewodniczącą sesji ESMO Rare Lugano 2023 i Invited discussant podczas Mini Oral Session: Neuroendocrine Neoplasms; Adrenal Carcinoma w dniu 22.3.2023.

## VII. DZIAŁALNOŚĆ NA RZECZ POPULARYZACJI NAUKI

Habilitationka w latach 2016 – 2023 uczestniczyła w 16 aktywnościach na rzecz popularyzowania wiedzy głównie z dziedziny nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego, ale także raka wątrobowokomórkowego, raka jelita grubego i raka kory nadnercza. Miały one formę spotkań z pacjentami z przedstawianiem przebiegu historii ich choroby oraz nagrywaniem wykładów, udział w programach radiowych i przygotowywaniem tekstów do broszur.

Podsumowując, dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła bardzo aktywnie działa zarówno w grupach pacjenckich przybliżając im problemy związane z przebiegiem ich choroby, jak i prowadząc szeroką działalność popularyzatorską pod postacią nagranych wykładów i treści w ogólnodostępnych środkach przekazu. Będąc członkiem wielu towarzystw polskich i zagranicznych aktywnie uczestniczy w zjazdach i konferencjach naukowych z jednej strony promując polskie osiągnięcia naukowe, z drugiej zaś współpracuje z ekspertami zagranicznymi poszerzając wiedzę merytoryczną.

## WNIOSEK KOŃCOWY

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła bardzo skutecznie i z dużym efektem łączy działalność kliniczną, naukową i dydaktyczną. W ciągu 20 lat pracy jako starszy asystent w Klinice Onkologii i Radioterapii; Centrum Onkologii–Instytut, obecnie NIO–PIB im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie osiągnęła wysoki poziom naukowy, który obiektywnie podsumowują dane bibliometryczne; jest autorem i współautorem **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**. W Jej dorobku znalazło się autorstwo i współautorstwo **6** rozdziałów w książkach i opracowaniach monograficznych, dotyczących nowotworów układu wydzielania wewnętrznego oraz **89** prac i doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach krajowych i międzynarodowych opublikowanych w czasopiśmie.

Habilitationka jest wysoko cenionym onkologiem klinicznym co przekłada się na Jej uczestnictwo w interdyscyplinarnych grupach eksperckich w ramach towarzystw naukowych polskich i zagranicznych, co przekłada się na wymianę doświadczeń oraz przygotowywanie

zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. Bierze aktywny udział w szkoleniu młodych pokoleń lekarzy.


Wysoko oceniam przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe, które ma przełożenie kliniczne. Jej działalność diagnostyczna, terapeutyczna i naukowa w dziedzinie nowotworów neuroendokrynych, szczególnie układu pokarmowego, która przekłada się jednoznacznie na rozwój metod leczenia i poprawę przeżycia chorych na NEN w ostatniej dekadzie.

Osiągnięcia naukowe Kandydata odpowiadają wymaganiom określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

**Wniosek do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie- Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie**

**Z przyjemnością wnoszę o nadanie dr n. med. Agnieszce Kolasińskiej-Ćwikle doktora habilitowanego nauk medycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

**Anna Nasierowska-Guttmejer**

  
Prof. dr hab. n. med.  
Anna Nasierowska-Guttmejer  
specjalista patomorfolog  
1604330