

Prof. dr hab. n med. Mirosław Dziuk

Wojskowy Instytut Medyczny Państwowy Instytut Badawczy

Warszawa, ul. Szaserów 128

Recenzja

osiągnięć naukowych, w tym cyklu publikacji pt. **„Leczenie ukierunkowane na receptor somatostatyny, z wykorzystaniem analogów i ich koniugatów, chorych na zaawansowaną postać nowotworów neuroendokrynnych (NEN) z nadekspresją receptorów somatostatynowych”**

I. Dane osobowe – informacje o kandydacie

Dr n.med. Agnieszka Kolasińska-Ćwikła w 1997 r. ukończyła Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie.

W 2003 r. uzyskała stopień naukowy – Doktor nauk medycznych; na podstawie rozprawy doktorskiej: „Rola scyntytmammografii i mammografii w wykrywaniu wznowy nowotworów złośliwych gruczołu piersiowego”. Promotorem rozprawy był prof. dr hab. n. med. Leszek Królicki; AM, Warszawa.

W 2003 r. uzyskała tytuł specjalisty II stopnia z medycyny rodzinnej w CMPK w Warszawie

W 2011 r. ukończyła specjalizację II stopnia z onkologii klinicznej uzyskując Dyplom z wyróżnieniem w CMPK w Warszawie

II. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1992.07-1992.08 staż naukowy w trakcie studiów w 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

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

Na cykl tematyczny osiągnięcia naukowego składa się 5 publikacji, Kandydatka we wszystkich pracach jest pierwszym autorem.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę habilitacyjną:

1. **Kolasińska-Ćwikła A:** Antiproliferative effect of somatostatin analogues in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *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-NEP), obejmowała zebranie materiału i analizę danych piśmiennictwa z przedstawieniem najnowszych danych w oparciu o randomizowane badania kliniczne **udział własny 100%**. Przedstawione dane 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 sugerują korzystny efekt w leczeniu hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych guzów o typie GEP-NET.

(autor manuskryptu i autor do korespondencji **100%**)

2. **Kolasińska-Ćwikła A.,** Gutowska K, Osowiecka K, Bednarczuk T, Słoniewska A, Roszkowska-Purska K, Ćwikła JB. Evaluation of survival outcomes in patients with soradic, advanced unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated initially with octreotide unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated initially with octreotide LAR and subsequent therapeutic approaches on relapse . A real word data set. *Oncology in Clinical Practise* 2022;18(5):290-301 DOI:10.5603/OCP.2022.0045 **MNiSW=100%**

W 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. W przypadku stosowania octreotide LAR, bez zajęcia wątroby przez przerzuty, korzyść terapeutyczną odnoszą chorzy z NET G1. Różne opcje terapii panNET umożliwiły uzyskanie mediany OS wynoszącej 105,4 miesięcy.

(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, Maciejkiwicz K, Ćwikła JB. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Gastroenteropatic Neuroendocrine Tumors – from oncology perspective. *Nuclear Medicine Review* 2018;21(2):115-124.

W pracy pogładowej na temat leczenia radioligandowego (RLT/PRRT) stwierdzono, że radioznakowane analogii somatostatyny stanowią skuteczny sposób dostarczania ukierunkowanego promieniowania jonizującego o wysokim indeksie terapeutycznym , niszczącym komórki NET z nadekspresją receptorów somatostatynowych. Badania wykazały, że 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 u

chorych z zaawansowaną nieresekcyjną, progresywną postać nowotworowych neuroendokrynnych, zwłaszcza o typie GEP-NET. Tym samym są bardzo dobrą opcją terapii chorych z NEN, w szczególności GEP-NET wywodzących się z części prajelita i stanowią obecnie złoty standard terapii po leczeniu analogami receptora SST.

(Analiza danych piśmiennictwa dotyczących nowotworów neuroendogennych (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 JB, Michałowska J, 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. W oryginalnej pracy dotyczącej zastosowania RLT w rzadkich nowotworach o typie PPGL stwierdzono, że terapia radioligandowa z zastosowaniem znakowanego radioizotopem syntetycznego ligandu receptora somatostatynowego octreotate [⁹⁰Y]Y DOTATATE u pacjentów z zaawansowanymi postaciami o typie paraganglioma pheochromocytoma, w szczególności u chorych z mutacjami germinальnymi stanowi aktywne i dobrze tolerowane leczenie i może być dostępną alternatywą w leczeniu u tych chorych. 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.

(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 ⁹⁰-DOTATATE in Patients with Unresectable, Progressive, Liver Dominant Neuroendocrine Neoplasms. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(8):1-16. DOI: 10.3390/jcm 10081794. Praca oryginalna mająca na celu ocenę efektywności i potencjalnej toksyczności skoniugowanej terapii radioligandowej podanej bezpośrednio do tętnicy wątrobowej. Terapia powyższa ma zastosowanie w grupie chorych 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. Zasugerowano także konieczność przeprowadzenia większego wieloośrodkowego badania w celu ustalenia, czy takie podejście powinno być rozważane jako alternatywa, czy jako konsolidująca forma standardowej RLT, u chorych na nieresekcyjne, progresujące GEP-NET z dominującym procesem chorobowym w wątrobie. Badania te obejmują największą opisaną do tej pory grupę chorych na świecie, którzy zostali poddani terapii dotętnicznej z uwzględnieniem mediany czasu całkowitego przeżycia.

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

Naukometrycznie cykl tematyczny publikacji stanowi: **łączny Impact Factor prac 8,267;**
łączna liczba punktów MNiSW - 520

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

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

Dr n. med. Agnieszka Kolasińska – Ćwikła jest autorem lub współautorem **68 publikacji naukowych**: oryginalnych opracowań eksperckich krajowych oraz prac przeglądowych, także opisów przypadków o łącznym wskaźniku **Impact Factor – IF 147,887 oraz punktacji MNiSW 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.

Jest autorem i współautorem 6 rozdziałów w książkach i opracowaniach monograficznych, dotyczących nowotworów układu wydzielania wewnętrznego, a także 89 prac i doniesień zjazdowych prezentowanych na kongresach krajowych opublikowanych w czasopismach.

Promotor pomocniczy 3 doktoratów, w tym jednego zakończonego.

W okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych jest autorem 25 oryginalnych prac.

Uczestniczyła w 7 badaniach klinicznych, w 2 badaniach była kierownikiem projektu, a w 5 głównym wykonawcą, w tym grantów NCBR oraz projektów komercyjnych.

Brała aktywny udział w opracowaniu krajowych rekomendacji związanych z diagnostyką, leczeniem oraz dalszym klinicznym prowadzeniem chorych z nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego.

Jest Członkiem krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych :

- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
- Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych
- Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
- Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka, -EORTC

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

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

Pracownik etatowy - starszy asystent Kliniki Onkologii i Radioterapii, Narodowego Instytutu Onkologii-Państwowego Instytutu Badawczego, Kandydatka jest krajowym i europejskim ekspertem w dziedzinie diagnostyki i leczenia nowotworów neuroendokrynnych, rzadkich nowotworów związanych z mutacjami germinálnymi takimi jak: MEN1, MEN2, NF1, VHL, SDHx i innych.

Koordynator w ramach Kliniki Onkologii i Radioterapii NIO-POB diagnostyki i terapii zaawansowanych postaci raka kory nadnerczy, współpracuje w tym zakresie z Kliniką Endokrynologii CMKP .

VI. Pozostałe zainteresowania i dokonania

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 rozpoznawaniu, leczeniu i dalszym prowadzeniu klinicznym chorych z zaawansowaną postacią NEN pochodzącą z układu pokarmowego oraz układu oddechowego.

Ekspert z ramienia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w dziedzinie leczenia onkologicznego chorych z rozpoznaniem raka tarczycy – członek komitetu naukowego i ekspert grupy dotyczącej zaleceń leczenia raka tarczycy w ramach Wytycznych Leczenia Raka Tarczycy.

Ekspert w dziedzinie leczenia onkologicznego chorych z rozpoznaniem rakiem kory nadnerczy - członek komitetu naukowego i ekspert grupy dotyczącej zaleceń leczenia raka kory nadnerczy i Rekomendacji w ramach Programu Narodowej Strategii Onkologicznej.

VII. 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 neuroendokrynnymi (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 neuroendokrynnych.

Ekspert z doświadczeniem klinicznym w terapii chorych z nowotworami neuroendokrynnymi, guzów o typie pheochromocytoma oraz guzów o typie paraganglioma. Autorka i współautorka publikacji dotyczących innowacyjnych metod terapii w tej grupie chorych.

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

Stypendystka kursu Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej w zakresie podstaw medycyny nuklearnej i jej wykorzystaniu w onkologii

VIII. Wykaz osiągnięć naukowych albo artystycznych, stanowiących znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny

Po uzyskaniu stopnia doktora kandydatka jest autorem lub współautorem:

- 6 opublikowanych monografii naukowych,
- 54 wystąpień naukowych na krajowych lub międzynarodowych konferencjach naukowych
- 56 wykładów plenarnych na krajowych konferencjach naukowych
- 4 wykładów plenarnych na konferencjach zagranicznych
- 55 wykładów podczas kursów kształcenia ustawicznego CMKP i kursów kształcenia ustawicznego z endokrynologii, diabetologii i chorób metabolicznych
- 14 wykładów na zaproszenie w ramach szkolenia pielęgniarek i pracowników medycznych
- 9 wykładów na zaproszenie w ramach współpracy z organizacjami pacjenckimi
- Uczestnik w 11 komitetach organizacyjnych i naukowych konferencji krajowych lub międzynarodowych

Podsumowując osiągnięcia naukowe dr n. med. Agnieszki Kolasińskiej-Ćwikła należy podkreślić dużą aktywność Kandydatki w zakresie działalności badawczej i udziale jako badacz w kilku projektach międzynarodowych. Zwraca uwagę bardzo zaangażowana aktywność dydaktyczna oraz w szerokim zakresie udział w zespołach eksperckich.

W mojej ocenie wartość osiągnięć naukowych oraz kryteria pozostałej aktywności naukowej spełniają wymagania ustawowe dla osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauk medycznych.

Wnoszę o kontynuowanie postępowania habilitacyjnego i popieram wniosek o nadania stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych dr n. med. Agnieszce Kolasińskiej-Ćwikła.

7.12.2023

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Dziuk

KIEROWNIK
ZAKŁADU MEDYCYNY NUKLEARNEJ
Centralnego Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego-PIB
prof. dr hab. n. med. Mirosław DZIUK