

Załącznik nr. 2

Autoreferat

1. Imię i nazwisko

Dr n. med. Anna Sowa-Staszczak
Klinika Endokrynologii, Ośrodek Medycyny Nuklearnej
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/artystyczne- z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

Lekarz medycyny- Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Dyplom nr 650/31/95 z dnia 13.06.1995

Doktor nauk medycznych – Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Dyplom nr 2900 z dnia 27.06.2008r. Tytuł rozprawy doktorskiej: „Zastosowanie nowych form terapii izotopowej itrem 90 w onkologii”.

Specjalista I stopnia z chorób wewnętrznych – tytuł nadany przez Małopolski Urząd Wojewódzki w Krakowie, nr dyplomu 2110/264 z 15.11.1999r.

Specjalista II stopnia z chorób wewnętrznych – tytuł nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, nr dyplomu 705/2004 z dnia 03.01.2005r

Specjalista II stopnia z medycyny nuklearnej- egzamin zdany z wyróżnieniem- tytuł nadany przez Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, nr dyplomu 749/2008 z dnia 20.05.2008r.

Od 2010 roku jestem w trakcie specjalizacji II stopnia z endokrynologii – planowany termin zakończenia specjalizacji wiosna 2013.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych

W latach 1976- 1984 uczęszczałam do Szkoły Podstawowej nr 1 w Brzesku, a dalszą naukę kontynuowałam w Liceum Ogólnokształcącym im. Mikołaja Kopernika w Brzesku, w klasie o profilu biologiczno-chemicznym, gdzie w 1988 roku zdałam egzamin maturalny. Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej im. Mikołaja Kopernika w Krakowie (od 1993 roku w Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego) rozpoczęłam w 1989 roku, a ukończyłam w roku 1995. Po odbyciu stażu podyplomowego pracowałam w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznym w Krakowie, a następnie od 15.12.1998 roku rozpoczęłam pracę w Klinice Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, gdzie pełnię obowiązki starszego asystenta, a od 2008 roku pełniłam obowiązki Kierownika Pracowni Medycyny Nuklearnej Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Od 2010 roku jestem Kierownikiem Ośrodka Medycyny Nuklearnej Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

W latach 1996-1998 pełniłam dyżury w Pogotowiu Ratunkowym Szpitala im. Stefana Żeromskiego w Krakowie w zespołach wyjazdowych i ambulatoryjnych.

W roku 1999 zdałam egzamin specjalizacyjny I stopnia z zakresu chorób wewnętrznych, w 2004 roku uzyskałam tytuł specjalisty z zakresu chorób wewnętrznych. Oprócz specjalizacji II

stopnia z chorób wewnętrznych posiadam specjalizację II stopnia z medycyny nuklearnej i kończę specjalizację z endokrynologii. Od 1999 roku współuczestniczyłam w zorganizowaniu i prowadzeniu leczenia ^{131}I chorych z nadczynnością tarczycy w ramach Dziennego Ośrodka Leczenia Izotopami, a następnie w przygotowaniu i uruchomieniu Oddziału Leczenia Radioizotopami dla chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Przez kilka lat pełniłam funkcję Inspektora Ochrony Radiologicznej.

Przez cały okres pracy w Oddziale Klinicznym Kliniki Endokrynologii prowadziłam chorych leżących na Oddziale, pracowałam też jako lekarz ambulatoryjny, pełniłam dyżury. Sprawowałam również opiekę nad lekarzami specjalizującymi się w dziedzinie medycyny nuklearnej oraz odbywających staże na Oddziale Klinicznym Kliniki Endokrynologii do specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych. Aktualnie jestem kierownikiem specjalizacji z zakresu medycyny nuklearnej 2 lekarzy.

Już jako Kierownik Ośrodka Medycyny Nuklearnej w 2011 roku brałam udział w restrukturyzacji pracowni w związku z zakupem ze środków unijnych urządzenia hybrydowego SPECT/CT wyposażonego w 16-rzędowy aparat CT, dzięki któremu jest możliwa precyzyjna lokalizacja zmian patologicznych uwidocznionych w badaniu scyntygraficznym.

Po początkowym szkoleniu przeprowadzonym przez firmę Siemens odbyłam dodatkowo szkolenie dotyczące pracy z urządzeniami hybrydowymi SPECT/CT w Royal Hospital w Londynie. W 2012 roku tworzyłam nową pracownię w Ośrodku Medycyny Nuklearnej Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, którą jest Pracownia PET/CT. Urządzenie PET/CT jest głównie wykorzystywane w onkologii celem lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworów, oceny stopnia zaawansowania choroby, odpowiedzi na leczenie, służy w niektórych przypadkach do wczesnej oceny skuteczności chemioterapii, planowania radioterapii, oceny ewentualnej wznowy. Nasza pracownia została wyposażona w najnowocześniejsze urządzenie PET/CT z 128-rzędowym aparatem CT. Przebyłam 2 tygodniowe szkolenie dotyczące interpretacji badań w Wojskowym Instytucie Medycznym w Warszawie oraz kolejne w Szpitalu Santa Maria Nuova w Regio Emilia we Włoszech.

Podstawowym obszarem moich zainteresowań od wielu lat jest medycyna nuklearna i onkologia endokrynologiczna. Od chwili mojego zatrudnienia w Oddziale Klinicznym Kliniki Endokrynologii związana byłam z Pracownią Medycyny Nuklearnej. Już w początkowym okresie mojej pracy oprócz standardowego wykorzystania technik medycyny nuklearnej, brałam udział w projektach badawczych z zakresu kardiologii, onkologii, endokrynologii, hematologii i toksykologii, pogłębiając tym samym swoją wiedzę z zakresu medycyny nuklearnej, a także diagnostyki i leczenia izotopowego chorych onkologicznych. Badania kardiologiczne, w których brałam udział w latach 2003-2005 dotyczyły diagnostyki chorych za pomocą nowych znaczników martwicy mięśnia serca czy oceny perfuzji mięśnia lewej komory serca po zastosowaniu czynników angiogenezy naczyniowej. Od 2005 roku prowadziłam leczenie izotopowe chorych z chłoniakami nieziarniczymi za pomocą przeciwciała monoklonalnego znakowanego itrem 90, we współpracy z Kliniką Hematologii. Wynikiem tego była rozprawa doktorska pod kierunkiem prof. dr hab. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk pt.: „Zastosowanie nowych form terapii izotopowej itrem 90 w onkologii”, którą obroniłam w 2008 roku, uzyskując tytuł doktora nauk medycznych. Wspólnie z Kliniką Hematologii i firmą Schering jako pierwsi w Polsce stworzyliśmy możliwość radioterapii przeciwciałami monoklonalnymi anty CD20 (Ibritumomabu) znakowanymi itrem 90 (^{90}Y -Ibritumomab tiuxetan - Zevalin) u chorych leczonych z powodu chłoniaka grudkowego i chłoniaka z komórek płaszczka (Mantla). Ośrodek Krakowski jest ośrodkiem, w którym przeprowadzono największą ilość tego typu terapii w Polsce. Wygłaszałam szereg prezentacji i wykładów z tego zakresu organizowanych w ramach zjazdów naukowych EANM, PTMN i Eastern and Middle Europe Conference of Nuclear Medicine oraz konferencji Towarzystwa Medycyny Nuklearnej m.in. w Szklarskiej Porębie czy Kazimierzu nad Wisłą. Wieloletnia współpraca Pracowni Medycyny

Nuklearnej Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii z Kliniką Toksykologii umożliwiła mi udział w badaniach nad przydatnością metod scyntygraficznych do oceny uszkodzeń narządowych powstałych w wyniku ostrych zatruc substancjami toksycznymi oraz w przebiegu uzależnień od alkoholu.

We współpracy z klinikami UJCM i innymi ośrodkami naukowo-badawczymi z Polski i z zagranicy uczestniczyłam w szeregu badań nad zastosowaniem nowych radiofarmaceutyków w diagnostyce klinicznej i wprowadzaniem nowych procedur diagnostycznych z zastosowaniem radioizotopów takich jak ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA/-octreotate, ^{99m}Tc -Interleukine-2, ^{99m}Tc -Amiscan, ^{99m}Tc -Anti-Granulocyte BW 250/183, ^{99m}Tc -AcuTect, znakowanym GLP-1 oraz nad aplikacją nowych form terapii w chorobach nowotworowych z użyciem ^{223}Ra i ^{177}Lu -EDTMP. Współpracuję m.in. z Ośrodkiem Badawczo-Rozwojowym POLATOM-Świerk, I i II Kliniką Kardiologii, I Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej i Gastrologicznej, II i III Katedrą Chirurgii, Katedrą i Kliniką Toksykologii, Kliniką Hematologii, Kliniką Nefrologii i Kliniką Ginekologii.

Od 2003 roku szczególnym tematem moich zainteresowań stały się guzy neuroendokryne. Dzięki współpracy ówczesnego Kierownika Pracowni Medycyny Nuklearnej prof. dr hab. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk z Ośrodkiem Badawczo-Rozwojowym POLATOM-Świerk oraz w ramach uczestnictwa w Europejskim Programie Współpracy w dziedzinie Badań Naukowo-Technicznych (European CO-operation in the field of Scientific and Technical Research) COST byłam współbadaczem w pracy nad zastosowaniem pierwszego analogu somatostatyny znakowanego technetem w tej grupie pacjentów, co umożliwiło wprowadzenie tego analogu do standardowych badań scyntygraficznych. Znakowane analogi somatostatyny są obecnie podstawowym narzędziem diagnostycznym chorych z guzami neuroendokrynnymi i umożliwiają nie tylko lokalizację ogniska pierwotnego guza czy ocenę stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, ale również są podstawą do przeprowadzenia terapii izotopowej. Swoje zainteresowania poszerzałam w ramach pobytów szkoleniowych (m.in. Advanced Course in Diagnosis and Treatment of NETs w Uppsali w 2007 roku), konferencji, spotkań ekspertów (Multidisciplinary management of patients with neuroendocrine tumours: Meet-the-Expert 2011 rok Berlin). Uczestniczyłam w licznych konferencjach, które dotyczyły problematyki guzów neuroendokrynnych, w kraju i za granicą, gdzie przedstawiałam swoje doświadczenia w prowadzeniu chorych z tym typem nowotworu (m.in. kongresach Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, International Research Group in Immuno-Scintigraphy and Therapy Meeting, International Congress of Endocrinology, Conference of the European Neuroendocrine Tumor Society), a obecnie moje doświadczenia w tej dziedzinie zaowocowały zaproszeniami do przedstawiania wykładów podczas konferencji, spotkań towarzystw naukowych czy wykładów prowadzonych dla lekarzy specjalizujących się w różnych dziedzinach medycyny. W bieżącym roku zostałam zaproszona do grupy roboczej przygotowującej europejskie wytyczne postępowania w diagnostyce i leczeniu chorych z guzami neuroendokrynnymi i przerzutami do wątroby (E-AHPBA Consensus Conference on Neuroendocrine Liver Metastases).

Od kilku lat we współpracy z I Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej i Gastrologicznej zajmuję się prowadzeniem tej grupy pacjentów. Biorę udział w przygotowaniu i realizuję algorytm postępowania diagnostyczno-leczniczego z zastosowaniem aktualnych możliwości nowoczesnej diagnostyki biochemicznej, lokalizacyjnej – obrazowej (w tym badania PET/CT) i endoskopowej oraz uwzględniający obowiązujące schematy terapeutyczne, w tym z zastosowaniem radioterapii celowanej analogami somatostatyny znakowanymi itrem (^{90}Y) i lutetem (^{177}Lu). Od 2012 prowadzę również leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej czy mTOR chorych z guzami neuroendokrynnymi trzustki.

Moje zainteresowania to również realizacja projektów badawczych mających na celu poszukiwanie takich „targetów” dla leczenia pacjentów z nowotworami układu endokrynnego, dla których nie istnieje inne skuteczne leczenie (rak nadnercza, guzy neuroendokryne, złośliwe pheochromocytoma, rozsiany rak rdzeniasty). Aktualnie, w ramach grantu NCN, prowadzę badania

nad wprowadzeniem nowej metody diagnostyki pierwotnych i wtórnych zmian rozrostowych wykazujących ekspresję receptora białkowego dla GLP-1 (*insulinoma, gastrinoma, guz neuroendokrynnny płuc, pheochromocytoma, MTC*) z zastosowaniem preparatu [Lys⁴⁰NH₂(Ahx)-HYNIC]-Exendin-4 znakowanego ^{99m}Tc.

W ramach współpracy z Międzynarodową Grupą Badawczą w zakresie Immunoscintygrafii i Terapii i Akcji COST MB0607 jestem współautorem rozdziału będącej w przygotowaniu książki dotyczącej zastosowania analogów somatostatyny w diagnostyce. W ramach współpracy z IAEA brałam udział w realizacji badania klinicznego I fazy pt. "Evaluation of the Biological Safety and Clinical Efficacy of 177 Lu-EDTMP for Bone Pain Palliation in Metastatic Prostate Cancer."

4. Wskazane osiągnięcia* wynikające z art.16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) Tytuł osiągnięcia naukowo/artystycznego,

„Radioterapia celowana znakowanymi analogami somatostatyny pacjentów z guzami neuroendokrynnymi - skuteczność i toksyczność prowadzonego leczenia, ocena odpowiedzi na leczenie”.

b) Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

1. **Anna Sowa-Staszczak**, Dorota Pach, Robert Chrzan, Małgorzata Trofimiuk, Agnieszka Stefańska, Monika Tomaszuk, Maciej Kołodziej, Renata Mikołajczak, Dariusz Pawlak, Alicja Hubalewska-Dydejczyk. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs).
Eur J Nucl Med Mol.Imaging. 2011;38(9):1669-1674.

2. **Anna Sowa-Staszczak**, Dorota Pach, Agnieszka Stefańska, Monika Tomaszuk, Wioletta Lenda-Tracz, Renata Mikołajczak, Dariusz Pawlak, Robert Chrzan, Aleksandra Gilis-Januszewska, Elwira Przybylik-Mazurek, Alicja Hubalewska-Dydejczyk. Can treatment using radiolabelled somatostatin analogue increase the survival rate in patients with non-functioning neuroendocrine pancreatic tumours?
Nucl Med Rev. 2011;14(2):73-78.

3. **Anna Sowa-Staszczak**, Dorota Pach, Jolanta Kunikowska, Leszek Królicki, Agnieszka Stefanska, Monika Tomaszuk, Monika Buziak-Bereza, Renata Mikołajczak, Marta Matyja, Aleksandra Gilis-Januszewska, Agata Jabrocka-Hybel, Małgorzata Trofimiuk, Alicja Hubalewska-Dydejczyk. Efficacy and safety of 90Y-DOTATATE therapy in neuroendocrine tumours.
Endokrynol Pol. 2011;62(5): 392-400.

4. Dorota Pach, **Anna Sowa Staszczak**, Jolanta Kunikowska, Leszek Królicki, Małgorzata Trofimiuk, Agnieszka Stefańska, Monika Tomaszuk, Bogusław Głowa, Renata Mikołajczak, Dariusz Pawlak, Agata Jabrocka-Hybel, Alicja B. Hubalewska-Dydejczyk. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) - Results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET.

Radiother Oncol. 2012;102(1):45-50.

5. **Sowa-Staszczak A.**, Chrzan R, Pach D, Stefańska A, Tomaszuk M, Buziak-Bereza M, Kołodziej M, Przybylik- Mazurek E, Hubalewska-Dydejczyk A. Are RECIST criteria sufficient to assess response to therapy in neuroendocrine tumors? Clin Imaging 2012;36(4): 360-362.

c) Omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Przedstawione prace dotyczą optymalizacji leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi lub rozsianymi guzami neuroendokrynnymi z wykorzystaniem celowanej terapii receptorowej znakowanymi analogami somatostatyny (ang. PRRT – peptide receptor radionuclide therapy). Guzy neuroendokrynnne (NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów, która wywodzi się z gruczołów wewnętrznego wydzielania, z grup komórek endokrynnych obecnych wewnątrz tkanek gruczołowych oraz z komórek endokrynnych rozproszonych wśród komórek egzokrynnych przewodu pokarmowego (DES), układu oddechowego i moczowo-płciowego. Cechą charakterystyczną NET jest zdolność produkcji, magazynowania i wydzielania hormonów oraz amin biogennych, których nadprodukcja wiąże się z występowaniem charakterystycznych objawów klinicznych, jak również ekspresją specyficznych białek receptorowych na powierzchni błony komórkowej, co pomaga w lokalizacji i leczeniu tych guzów. Poszczególne guzy różnią się między sobą produkcją różnych substancji, obecnością lub brakiem czynności hormonalnej, objawami klinicznymi, właściwościami histopatologicznymi, przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Niestety często przebieg kliniczny choroby jest utajony, pacjent nie prezentuje wczesnych objawów choroby i rozpoznanie nowotworu następuje już w momencie jego znacznego zaawansowania klinicznego. Pierwsze prace dotyczące guzów neuroendokrynnych, w których uczestniczyłam dotyczyły ich obrazowania receptorowego, czyli obrazowania ukierunkowanego na obecność receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek guza. Potwierdzenie ekspresji receptorowej w badaniu scyntygraficznym stanowi podstawę do włączenia leczenia izotopowego znakowanymi analogami somatostatyny. Po iniekcji dożylniej proteiny łączą się z komórkami nowotworowymi, a promieniowanie jonizujące emitowane przez dołączony do cząsteczki radioizotop, prowadzi do regresji zmian chorobowych. Metoda umożliwia leczenie nowotworów i przerzutów wykazujących oporność na chemioterapię i konwencjonalną radioterapię. Radioterapia izotopowa jest preferowaną metodą w przypadku rozsianych czy nieoperacyjnych nowotworów endokrynnych o niskim stopniu złośliwości (guzy G2), głównie wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita. W pozostałych przypadkach cechy progresji rozsianej choroby nowotworowej, przy wysokiej ekspresji receptorów somatostatynowych i braku możliwości zastosowania innych metod, są wskazaniem do włączenia leczenia izotopowego, które pozwala na uzyskanie stabilizacji czy remisji choroby u części pacjentów. Leczenie znakowanymi analogami somatostatyny stanowi formę terapii paliatywnej, jednak uzyskane efekty w postaci niejednokrotnie spektakularnych remisji choroby, jej stabilizacji, zmniejszenia objawów klinicznych oraz zmniejszenia stężeń charakterystycznych markerów stanowią potwierdzenie wyboru tej metody leczenia. Jest jednak grupa pacjentów, gdzie można zastosować leczenie izotopowe znacznie wcześniej, przed zabiegiem operacyjnym, jako terapię neoadjuwantową, ponadto PRRT może znaleźć swoje miejsce w terapii chorych z niewydzielającymi guzami trzustki, gdzie dotychczas największą skuteczność leczenia wiązano z chemioterapią, a przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej czy mTOR chemioterapia była jedynym sposobem leczenia w przypadku progresji choroby, chociaż efekty leczenia nie były zadowalające.

Zastosowanie terapii radionuklidowej w różnych grupach pacjentów z NET, również jako metody zmniejszającej masę guza przed leczeniem chirurgicznym, opracowanie metody oceny odpowiedzi na leczenie w grupie nowotworów dobrze unaczynionych, jakimi są guzy neuroendokrynnne z uwzględnieniem dodatkowych parametrów oceny (nie tylko rozmiaru guza, na czym koncentrują się kryteria RECIST), możliwość powtórnego leczenia izotopowego, u chorych z

progresją choroby nowotworowej z uwzględnieniem efektów ubocznych terapii, stanowiło podłoże moich badań.

Poradnia Guzów Neuroendokrynych Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie może poszczycić się jedną z największych w Polsce grup pacjentów pozostających w stałej kontroli, poddanych temu rodzajowi leczenia oraz pozostających nadal w obserwacji. Leczenie celowaną terapią radionuklidową z zastosowaniem izotopu itru prowadziłam w Ośrodku Medycyny Nuklearnej Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, 2 pacjentów pozostających w kontroli tutejszej kliniki odbyło je w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie.

Obecnie w leczeniu najczęściej stosuje się pochodną somatostatyny-octreotate, który w odróżnieniu od octreotydu wykazuje największe powinowactwo do receptora typu 2 dla somatostatyny, czyli receptora o najwyższej ekspresji wśród guzów neuroendokrynych. Ponieważ zmiana między analogami dotyczy zaledwie jednego aminokwasu, a cząsteczka łącząca pozostaje taka sama (DOTA) [DOTA⁰,Tyr³]octreotate może być znakowany zarówno ⁹⁰Y, jak i ¹⁷⁷Lu. Lutet ma możliwość oddziaływania na około 20 sąsiednich komórek, w przeciwieństwie do itru, którego zasięg dotyczy ok. 150 komórek, dlatego przy prowadzeniu leczenia należy dokonać wyboru odpowiedniego izotopu w zależności od rozmiarów guza. Obecnie w terapii próbuje się stosować mieszanki obu izotopów, dzięki czemu możliwe jest oddziaływanie na większe i mniejsze zmiany nowotworowe. W grupie naszych chorych poddanych powtórnemu leczeniu znakowanymi analogami somatostatyny byli pacjenci, którzy otrzymali tą formę terapii. Kwalifikacja do leczenia opiera się na stwierdzeniu dodatniego wyniku scyntygrafii receptorowej znakowanym analogiem somatostatyny, obecnie coraz częściej również na wyniku badania PET/CT z ⁶⁸Ga-DOTA TATE. Wskazany jest dobry wychwyty w komórkach guza, który powinien przewyższać wychwyty w wątrobie, a nawet śledzionie czy nerkach. Dodatkowo pacjenci kierowani do terapii muszą mieć odpowiednie wartości parametrów morfologii krwi: leukocyty WBC > 3000/μl, płytki krwi PLT > 100 000/μl, hemoglobina Hb > 10,0 g/dl oraz prawidłowe wartości parametrów biochemicznych (mocznik < 10 mmol/l, kreatynina < 160 μmol/l, GFR (ang. *glomerular filtration rate*) > 40 ml/min).

Pierwsza praca „*Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs)*” opublikowana w wysoko impaktowanym czasopiśmie *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (IF – 5.036 w 2010r.) została poświęcona zagadnieniu celowanej terapii receptorowej analogami somatostatyny jako terapii neoadjuwantowej przed potencjalnym leczeniem chirurgicznym. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę leczenia guzów neuroendokrynych. W przypadku rozsianej choroby nowotworowej usunięcie ogniska pierwotnego guza czy zmniejszenie masy guza może wpłynąć na dalszy przebieg choroby i opóźnić jej progresję. W grupie pacjentów leczonych tą metodą wyłoniono grupę 6 chorych, zakwalifikowanych do celowanej terapii radionuklidowej (PRRT) z zastosowaniem ⁹⁰Y-DOTA-TATE, u których z powodu zaawansowania choroby nie było możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego. Każdy pacjent otrzymał dawkę 7,4GBq/m² w 4-5 cyklach leczenia podawanego co 6-9 tygodni. Po zakończonym leczeniu (po okresie 1-3 miesięcy, po 6 i 12 miesiącach) wykonano kontrolne badanie tomografii komputerowej oraz badanie scyntygraficzne z wykorzystaniem ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC. Zastosowanie PRRT spowodowało redukcję masy guza pierwotnego (w jednym przypadku również całkowite zniszczenie przerzutów do wątroby) na tyle, że możliwym stało się skierowanie części chorych do zabiegu chirurgicznego. Średnia masa guza zmniejszyła się z 6.9 cm (min 3.1 max 9.6cm) w okresie przed terapią do 5.4 cm (min 3.1 max 9.5) po leczeniu. Zgodnie z kryteriami RECIST stabilizacja choroby była stwierdzona u 4, a częściowa regresja guza u 2 pacjentów. Podczas analizy wyników zauważono, że w ocenie odpowiedzi na leczenie powinno brać się pod uwagę nie tylko największy rozmiar guza (zgodnie z RECIST), ale również inne parametry, jak pochłanianie promieniowania i objętość guza. U jednego pacjenta ze stwierdzoną stabilizacją choroby uwidoczniono istotne zmniejszenie atenuacji

najpewniej jako efekt przeprowadzonego leczenia, przy spadku rozmiaru guza o 1%. Stanowiło to podstawę do przeprowadzenia dalszych obserwacji leczonych pacjentów pod kątem innych zmian następujących pod wpływem leczenia. Jest to jedna z pierwszych prac pokazująca możliwość leczenia chorych z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi z zastosowaniem PRRT jako leczenia neoadjuwantowego, gdzie zmniejszenie masy guza umożliwia przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, co w niektórych przypadkach może stworzyć szanse na całkowite usunięcie guza, dające szansę na wyleczenie chorego.

Praca opublikowana w Nuclear Medicine Review Eastern Europe „*Can treatment using radiolabelled somatostatin analogue increase the survival rate in patients with non-functioning neuroendocrine pancreatic tumours?*” odnosi się do problemu leczenia pacjentów z niewydzielającymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (ang. NFNPT – non-functioning neuroendocrine pancreatic tumours), u których nie dowiedziono jeszcze klinicznej zasadności tego rodzaju leczenia. Celem pracy było określenie skuteczności oraz mielo- i nefrotoksyczności terapii gorącymi analogami somatostatyny w tej grupie pacjentów, a także porównanie przeżycia pacjentów z NFNPT w stosunku do pacjentów z guzami neuroendokrynnymi innych lokalizacji (28 pacjentów), u których ta metoda jest metodą z wyboru. Do badania włączono 14 pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym NFNPT zakwalifikowanych do terapii na podstawie pozytywnego wyniku scyntygrafii receptorowej analogiem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$, wymaganego poziomu parametrów morfotycznych i funkcji nerek oraz dobrego stanu ogólnego (indeks Karnofsky’ego > 70%). Trzynastu pacjentów otrzymało $^{90}\text{Y-DOTA-TATE}$, a jeden $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ w dawce $7,4 \text{ GBq/m}^2$ w 4-5 cyklach leczenia podawanego co 6-9 tygodni. W tej grupie pacjentów uzyskano u 21.4% pacjentów częściową odpowiedź na leczenie, u 42.9% - stabilizację choroby oraz u 35.7% - progresję choroby. Nie obserwowano klinicznie istotnego pogorszenia parametrów krwi (jedynie u 1 osoby obserwowano przejściowy spadek wartości Hb oceniony jako stopień III według WHO) oraz funkcji nerek (u 3 osób po 20 miesiącach od przeprowadzenia leczenia obserwowano przejściowy wzrost wartości kreatyniny w stosunku do poziomu wyjściowego, bez towarzyszących objawów klinicznych). Średni czas obserwacji wynosił 19 ± 13 miesięcy, średni czas do progresji wynosił 12 ± 9 miesięcy, a średni czas do wystąpienia zgonu 16 ± 9 miesięcy. Sześciu pacjentów zmarło - czterech z powodu progresji choroby nowotworowej, dwóch z powodu zawału mięśnia serca. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między podaną aktywnością terapeutyczną a odpowiedzią na leczenie. Nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy czasami przeżycia pacjentów w obu analizowanych grupach. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż schemat terapeutyczny z wykorzystaniem znakowanych ^{90}Y analogów somatostatyny jest metodą efektywną oraz relatywnie bezpieczną w przypadku pacjentów z niewydzielającymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, a dodatkowo ich czas przeżycia po terapii nie różni się statystycznie od przeżycia pacjentów z guzami neuroendokrynnymi innych lokalizacji, którzy są standardowo leczeni metodą PRRT. Streszczenie pracy zostało przedstawione na kongresie EANM w Wiedniu, gdzie zostało wymienione podczas highlight lecture jako jedno z najlepszych doniesień zjazdowych.

Praca opublikowana w Endokrynologii Polskiej „*Efficacy and safety of $^{90}\text{Y-DOTATATE}$ therapy in neuroendocrine tumours*” poświęcona jest ocenie skuteczności oraz toksyczności leczenia rozsianych lub nieoperacyjnych guzów neuroendokrynnych znakowanymi analogami somatostatyny w grupie 46 pacjentów (26 pacjentów z guzami typu *foregut*, w tym 18 z guzami neuroendokrynnymi trzustki PNT, 11 pacjentów z guzami typu *midgut*, 2 z guzami typu *hindgut*, 4 z rakiem rdzeniastym tarczycy i 3 z guzem o nieznanym punkcie wyjścia) będących pod opieką Poradni Guzów Neuroendokrynnych Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Zastosowano akceptowany w innych ośrodkach europejskich schemat terapeutyczny (3 – 5 kursów $^{90}\text{Y-DOTA-TATE}$ w odstępach 4 – 9 tygodni o aktywności 3.7GBq lub 2.2GBq tak, aby nie przekroczyć sumarycznej aktywności w zależności od całkowitej

powierzchni ciała liczonej według formuły 7.4GBq/m^2) zmodyfikowany na podstawie doświadczeń własnych o wydłużony czas podawania protekcyjnych aminokwasów (argininy i lizyny) w celu zmniejszenia zwrotnego wychwytu znacznika w nerkach. Spośród 46 leczonych pacjentów jeden chory zmarł przed zakończeniem pełnego cyklu terapeutycznego, a 16 po zakończeniu terapii, w tym jeden z powodu zawału mięśnia serca. Odpowiedź na leczenie oceniana po 12 miesiącach u 45 pacjentów, którzy ukończyli leczenie, była następująca: stabilizacja choroby u 47% pacjentów, częściowa remisja u 31%, oraz progresja choroby u 9%. Okres czasu bez progresji choroby wyniósł 37.4 miesiąca. W ciągu pierwszego roku od zakończenia terapii zaobserwowano jedynie przejściowe obniżenie wartości morfotycznych krwi oraz przejściowy wzrost stężenia kreatyniny i spadek wartości przesączania kłębuszkowego (GFR). Na podstawie tego badania wnioskowano, iż celowana terapia receptorowa z użyciem ^{90}Y -DOTA-TATE może być skuteczną oraz stosunkowo bezpieczną metodą leczenia prowadzącą do częściowej odpowiedzi lub stabilizacji choroby u większości pacjentów z rozsiazanymi oraz nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi.

Następna praca „*Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) – Result and side-effects of the radioisotope ^{90}Y -DOTA TATE, ^{177}Lu -DOTA TATE or $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET*”, która ukazała się w czasopiśmie *Radiotherapy and Oncology* (5-year IF – 4.329), omawia możliwość powtarzania terapii znakowanymi analogami somatostatyny ^{90}Y -DOTA-TATE, ^{177}Lu -DOTA-TATE lub mieszkanką $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE w przypadku pacjentów, u których stwierdzono progresję po pierwszym pełnym cyklu terapeutycznym. Oceniano efekt terapeutyczny oraz toksyczność powtórnej terapii u 16 pacjentów (10 chorych z guzami typu *foregut* z tego 5 z NFPNT i 1 ze złośliwą postacią *insulinoma* oraz 6 pacjentów z guzem typu *midgut*). Powtarzana terapia radionuklidowa została przeprowadzona po 8 - 37 miesiącach od infuzji izotopu w pierwszym cyklu PRRT. W przypadku 11 chorych powtórne leczenie zostało przeprowadzone po okresie dłuższym niż 12 miesięcy, u 3 chorych był to okres dłuższy niż 24 miesiące. Pacjenci otrzymali od 1 do 4 dodatkowych infuzji znakowanego analogu somatostatyny. Średnia aktywność radiofarmaceutyku podawana w powtórny cykl PRRT wynosiła 8.14 GBq. Łącznie przeprowadzono 37 dodatkowych infuzji radiofarmaceutyku, z tego 19 infuzji $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE, 17 infuzji ^{90}Y -DOTA-TATE i 2 infuzje ^{177}Lu -DOTA-TATE. Po drugim cyklu terapeutycznym uzyskano stabilizację choroby u 10 chorych sześć miesięcy od zakończenia powtórnego cyklu PRRT, a u 5 chorych nawet po 12 i 18 miesiącach. Średni czas obserwacji wynosił 36 ± 16 miesięcy. Średni czas od rozpoczęcia pierwszego cyklu PRRT do pierwszej progresji wynosił 18 ± 7 miesięcy. Średni czas od rozpoczęcia powtarzanego cyklu PRRT do progresji wynosił 12 ± 11 miesięcy. Średni czas od rozpoczęcia pierwszego cyklu PRRT do rozpoczęcia powtarzanego leczenia wynosił 22 ± 10 miesięcy. Średni czas od zakończenia pierwszego cyklu PRRT do rozpoczęcia terapii powtarzanej wynosił 18 ± 8 miesięcy. Natomiast średni czas obserwacji od rozpoczęcia powtarzanego leczenia do śmierci wynosił 11 ± 8 miesięcy. Po zakończonym powtórny leczeniu izotopowym 10 osób zmarło w okresie od 2 do 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Nie obserwowano znaczącego obniżenia parametrów morfotycznych w trakcie oraz po zakończeniu kolejnego cyklu terapii. U 1 pacjenta w pojedynczym pomiarze obserwowano spadek wartości PLT oceniony jako stopień IV według WHO. Podobnych zmian nie obserwowano w zakresie pozostałych parametrów morfologii krwi. Zarejestrowano jedynie niewielkie pogorszenia funkcji nerek. Poziom kreatyniny był wyższy w stosunku do wartości prawidłowych po 12 i 18 miesiącach u 2 chorych. Najwyższa wartość kreatyniny wynosiła 133.7 $\mu\text{mol/l}$. Na podstawie tego badania należy stwierdzić, że powtórny cykl terapeutyczny nie powoduje znaczącej toksyczności, a w znakomitej większości przypadków doprowadza do powtórnej stabilizacji choroby, co przekłada się na długość przeżycia pacjentów i ich jakość życia. Praca jest bardzo wartościowa, ponieważ poza ewidentnym korzystnym skutkiem terapeutycznym pokazuje bezpieczeństwo prowadzenia tego typu terapii (brak istotnego pogorszenia stanu klinicznego pacjenta, jak i skutków ubocznych powtarzanej terapii PRRT). Otwiera to dodatkową drogę terapeutyczną dla pacjentów z progresją

choroby po pierwszym cyklu leczenia PRRT dotychczasowo skazanych na chemioterapię o wykazanej niskiej skuteczności w przypadku rozsiażanych guzów neuroendokrynych.

Ostatnia z prac *“Are RECIST criteria sufficient to assess response to therapy in neuroendocrine tumours?”* opublikowana w *Clinical Imaging* (IF - 0,775) dotyczy konieczności wprowadzenia nowych możliwości badań diagnostycznych do prawidłowej oceny odpowiedzi na leczenie PRRT u chorych z guzami neuroendokrynymi.

W rutynowej praktyce klinicznej ocena odpowiedzi na leczenie oparta jest głównie na ocenie zmian za pomocą technik radiologicznych. Brakuje tu jednak, dla guzów neuroendokrynych, kryteriów oceny uwzględniających biologię guza, która wydaje się tu być bardzo przydatna, czyli oceny w oparciu o obrazowanie molekularne. Z doświadczenia naszego ośrodka wynika, iż wiedzę uzyskaną na podstawie standardowych kryteriów oceny radiologicznej opartej na pomiarze najdłuższego wymiaru guza (RECIST) należałoby wzbogacić o dodatkowe informacje dotyczące zmiany objętości guza, zmianę pochłaniania promieniowania w badaniu KT i porównanie tego ze zmianą obrazu guza w scyntygrafii receptorowej. Guzy neuroendokryne to guzy dobrze unaczynione, dlatego przy ocenie odpowiedzi na leczenie powinno brać się pod uwagę wyżej wymienione dodatkowe kryteria. Pomiar jedynie najdłuższego wymiaru guza nie jest kryterium wystarczającym. Przy ocenie odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów RECIST można zauważyć, że po PRRT czasami stabilny pod względem wymiarów guz zmienia swoją objętość, a pochłanianie promieniowania w obrębie guza ulega zmniejszeniu. Może to być efektem martwicy, która pojawia się na skutek przeprowadzonego leczenia, a to z kolei jest wykładnikiem pozytywnej odpowiedzi na terapię, mimo że orientacyjna wielkość guza nie uległa zmianie. Dlatego na podstawie 4 pacjentów, wytypowanych spośród wszystkich leczonych, potwierdzono, że kryteria oceny RECIST w przypadku NET nie są wystarczające do oceny odpowiedzi na leczenie i powinny zostać zmodyfikowane w oparciu o dodatkowe parametry, jak i ocenę scyntygraficzną zmian patologicznych. Tego typu modyfikacje są już dostępne w innych nowotworach np. kryteria Choi w przypadku GIST. W ocenianej grupie pacjentów na podstawie kryteriów RECIST można było rozpoznać stabilizację choroby nowotworowej, natomiast jednocześnie z niewielkimi zmianami wielkości guza między -1 do -21% obserwowano spadek atenuacji między -4 do -25% oraz zmniejszenie objętości guza między 12 a -60% oraz spadek stosunku guz/tło w badaniu SPECT/CT między -39 a -72%. Przy uwzględnieniu dodatkowych parametrów, które potwierdzają zmiany do jakich doszło pod wpływem terapii można by rozpoznać częściową regresję choroby, do której według RECIST konieczny jest spadek rozmiaru guza >30%. Z kolei u jednego pacjenta ze stwierdzoną stabilizacją choroby według RECIST stwierdzono wzrost objętości guza, zwiększenie atenuacji i stosunku guz/tło odpowiednio o 5%, 30% i 71%, co przy uwzględnieniu tych parametrów pozwoliłoby na rozpoznanie progresji choroby i wcześniejsze włączenie celowanego leczenia. Powyższe badanie jest ogromnie ważne z punktu właściwej interpretacji efektów terapii, gdyż pozwala na jednoznaczną ocenę jej efektów, a w przypadku progresji choroby wybór właściwej metody leczenia.

5.Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych (artystycznych)

Mój dorobek naukowy obejmuje **54** publikacje, na które składają się:

- 29 prac oryginalnych w recenzowanych czasopismach, w tym 13 w czasopismach posiadających IF m.in. w: *Eur J Nutr.*, *Peritoneal Dialysis International*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *Pract Oncol Radiother*, z tego 10 prac, którym jestem pierwszym lub drugim autorem.
- 9 prac poglądowych (z tego 5 jako pierwszy lub drugi autor), 7 opisów przypadków (w tym 1 w czasopiśmie posiadającym IF), 1 list do redakcji (czasopismo z IF), 2 publikacje popularno-naukowe, 2 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism, 1 publikacja podsumowująca badanie wieloośrodkowe

- 3 rozdziały w podręcznikach międzynarodowych

Łączny IF wynosi – 41,642

Punktacja KBN opublikowanych prac wynosi 419 punktów

Ilość cytowań wg ISI Web of Science – 138 indeks Hirscha wynosi: 6

Jestem współautorem licznych doniesień prezentowanych na kongresach i zjazdach naukowych - łącznie:

- 131 zagranicznych w tym m.in.: European Congress of Endocrinology (2003, 2007, 2008, 2009, 2012), International Congress of Endocrinology (2004, 2008, 2010, 2012), European Neuroendocrine Tumours Society Conference (2006, 2008-2011), Society of Nuclear Medicine (2005, 2009, 2010, 2011), IRIST Meeting (2006, 2008, 2010), Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (2001 - 2011), International Atomic Energy Agency Congress (2004), European Molecular Imaging Meeting (2010), European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals (2003), International Conference on Malignant Lymphoma (2008), American Society of Hematology (2005), Annual Meeting of the Surgical Working Group of Endocrine Surgery (2008), Congress of International Society for Peritoneal Dialysis (2001, 2008), Second Eastern and Middle Europe Conference of Nuclear Medicine (2007), Annual Meeting of the European Thyroid Association (2007), World Congress of the International Society of Surgery ISS/SIC (2007), Biennial Congress of the European Society of Endocrine Surgeons (2006), International Atomic Energy Agency Congress (2004), European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals (2003), International Conference on Isotopic and Nuclear Analytical Techniques for Health and Environment (2003), European Society of Gynaecological Oncology (2003).
- 58 na krajowych kongresach, zjazdach, sympozjach.

Ważnym moim osiągnięciem jest czynne uczestnictwo (w roli wykładowcy, prowadzącego sesje naukowe, prezentera ciekawych przypadków klinicznych) na krajowych konferencjach organizowanych przez Polskie Towarzystwo Medycyny Nuklearnej, Polskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych oraz jako wykładowcy prowadzone w ramach szkolenia podyplomowego do specjalizacji z chirurgii, medycyny nuklearnej czy w ramach kursów doszkalających z endokrynologii.

Jednak za najważniejsze swoje osiągnięcie uważam zaproszenie do międzynarodowej grupy ekspertów, których zadaniem jest stworzenie wytycznych postępowania dla guzów neuroendokrynnych z przerzutami do wątroby. Moje zadanie w grupie badawczej, do której zostałam zaproszona to możliwość zastosowania leczenia adjuwantowego i neoadjuwantowego w przypadku NET. Efekty pracy tej grupy zostaną przedstawione w Londynie w ramach PG course and E-AHPBA Consensus Conference on Neuroendocrine Liver Metastases -11th w dniach 12-13 grudnia i zostaną opublikowane w wysoko impaktowanym czasopiśmie w formie wytycznych.

Tematyka opublikowanych prac naukowych obejmuje m. inn. następujące zagadnienia:

1. Onkologia - diagnostyka węzła wartowniczego: Wykorzystanie metod izotopowych w ocenie zaawansowania nowotworów przed leczeniem chirurgicznym.
2. Kardiologia nuklearna: Zastosowanie scyntygrafii w ocenie skuteczności terapii genowej w rewaskularyzacji mięśnia serca, zastosowanie znakowanych przeciwciał monoklonalnych w diagnostyce zapalenia mięśnia serca.
3. Toksykologia: Zastosowanie scyntygrafii serca w ocenie kardiotoksycznego działania substancji toksycznych. Ocena kardiotoksyczności tlenku węgla. Ocena kardiotoksyczności paracetamolu.
4. Scyntygraficzna ocena zaburzenia opróżniania żołądkowego u pacjentów dializowanych otrzewnowo.

5. Zastosowanie Zevalinu w leczeniu chorych z chłoniakami nieziarniczymi.
6. Ocena przydatności scyntygrafii z użyciem znakowanej Il-2 w obrazowaniu zmian zapalnych w obrębie naczyń szyjnych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
7. Diagnostyka i leczenie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi.

Ocena węzła wartowniczego

Wśród prac, w których uczestniczyłam i stanowiły one nowatorskie programy znajdowały się prace dotyczące detekcji węzłów wartowniczych z zastosowaniem technik radioizotopowych w tzw. mapowaniu węzłów wartowniczych przy pomocy gamma kamery, a następnie poszukiwanie „wartowników” z zastosowaniem sondy śródoperacyjnej. W badaniach prowadzonych wspólnie z Kliniką Ginekologii wykazano wysoką czułość metody w detekcji węzłów wartowniczych w nowotworach narządu rodowego u kobiet. Były to pierwsze tego typu badania opublikowane w Polsce. We współpracy z I Katedrą i Kliniką Chirurgii Ogólnej i Gastrologicznej interpretowałam wyniki przydatności scyntygrafii w detekcji węzłów wartowniczych u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego (badania nieopublikowane, wyłącznie w postaci doniesień zjazdowych).

Kardiologia nuklearna

Za ważne prace badawcze uważam zastosowanie scyntygrafii perfuzyjnej mięśnia serca z użyciem ^{99m}Tc -MIBI w próbie z adenozyzną w ocenie skuteczności terapii genowej w rewaskularyzacji mięśnia serca. Metoda scyntygraficzna z analizą ilościową zaburzeń perfuzji okazała się metodą przydatną w ocenie regionów serca poddanych terapii. Niemniej jednak terapia ta nie poprawiła istotnie zaburzeń perfuzji indukowanych podawaniem adenozyzny. Badania zostały wykonane w ramach wielośrodkowych badań EuroInject One.

Spośród innych projektów dotyczących kardiologii nuklearnej, w których brałam udział był projekt dotyczący zastosowania po raz pierwszy przeciwciał monoklonalnych przeciwko granulocytom znakowanym ^{99m}Tc (^{99m}Tc -AntiGranulocyte BW 250/183) w diagnostyce zapalenia mięśnia serca. Wykazano wysoką czułość tej metody i pełną zgodność z wynikami biopsji endomiokardialnej. Badania te wymagają jednak weryfikacji na większej grupie chorych.

Toksykologia

Współuczestniczyłam w badaniach nad wykorzystaniem technik scyntygraficznych w ocenie kardi toksycznego działania ksenobiotyków. Celem prac była diagnostyka i ocena wielkości uszkodzenia mięśnia serca z użyciem ^{99m}Tc -Glucarate i ^{99m}Tc -MIBI u chorych po ostrym zatruciu CO. W badaniu scyntygraficznym serca z użyciem ^{99m}Tc -MIBI wykonanym u pacjentów po ostrym zatruciu tlenkiem węgla, stwierdzono upośledzone gromadzenie znacznika w mięśniu serca wynikające głównie z zaburzonych procesów oddychania na poziomie komórkowym. W kolejnych pracach stwierdzono że zastosowanie analizy ilościowej badania scyntygraficznego (GatedSPECT) z oceną odcinkowej ruchomości ściany (Wall Motion Analysis) i grubienia skurczowego w ocenie kardi toksycznego działania paracetamolu, pozwala na stwierdzenie występowania uogólnionego upośledzenia funkcji lewej komory, powodujące zaburzenia kurczliwości, głównie w zakresie ściany przedniej i dolnej.

U chorych z zespołem odstawiennym od alkoholu analiza ilościowa badania scyntygraficznego (^{99m}Tc -MIBI GSPECT) z oceną odcinkowej ruchomości ściany i grubienia skurczowego mięśnia lewej komory wykazała zaburzenia odcinkowej ruchomości i kurczliwości głównie segmentów ściany dolnej.

Zaburzenia opróżniania żołądkowego

Kolejne prace dotyczyły oceny zaburzeń opróżniania żołądkowego u pacjentów dializowanych otrzewnowo przy użyciu technik radioizotopowych. Na podstawie przeprowadzonych badań zaobserwowano nasilone zaburzenia opróżniania żołądkowego w tej grupie pacjentów, ale

obecność płynu dializacyjnego w jamie otrzewnej nie miała na to istotnego wpływu, natomiast wskaźniki opróżniania żołądkowego pogarszały się wraz z gorszym stanem odżywienia chorych. Kolejne badania nad zaburzeniami opróżniania żołądkowego prowadziliśmy w grupie pacjentów z rodzinną i sporadyczną postacią choroby Parkinsona. W obu grupach pacjentów stwierdzono upośledzenie opróżniania żołądka, większe w podgrupie chorych z postacią rodzinną. Są to jedne z pierwszych doniesień na świecie dotyczące tego problemu.

Zevalin w chłoniakach nieziarniczych

Kolejne prace prowadzone wspólnie z Kliniką Hematologii dotyczyły zastosowania radioimmunoterapii w leczeniu chłoniaków. Pacjenci z chłoniakiem grudkowym, ale także chłoniakiem płaszczka i chłoniakiem z dużych limfocytów B otrzymywali preparat stanowiący połączenie przeciwciała monoklonalnego i izotopu promieniotwórczego itru-90 poprzez związek chelatujący Tiuxetan (Ibritumomab Tiuxetan - Zevalin). Ibritumomab to rekombinowane mysie przeciwciała monoklonalne IgG1 typu kappa swoiste dla antygeny CD20 na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. Może ono wykazywać efekt antyproliferacyjny oraz indukować ukierunkowaną apoptozę. Dodatkowo w połączeniu z radionuklidem wykorzystywane jest jego działanie jako nośnika substancji leczącej, którą w tym wypadku jest izotop itru-90.

Długość przeżycia przeciwciała monoklonalnego po przeprowadzonej administracji przeciwciała skojarzonego z izotopem, wydłuża ekspozycję normalnych tkanek, szczególnie szpiku kostnego na promieniowanie. To ogranicza dawkę przeciwciała koniugowanego z izotopem, która może być bezpiecznie podawana, bez wspierania układu hemopoetycznego. W przypadku chłoniaka grudkowego leczenie odbywało się według standardowego schematu radioimmunoterapii (RIT), z podaniem 2 dawek Rituximabu 7 dni przed podaniem Zevalinu i w dniu podania Zevalinu. Każdy chory z chłoniakiem Mantla otrzymywał chemioterapię FCM +/- Rituximab w liczbie 3-6 cykli co 21 dni. Po 3 cyklach odbywała się kwalifikacja do leczenia. Gdy chory nie spełniał kryteriów kwalifikacyjnych dostawał kolejne cykle terapii FCM +/- Rituximab. Jeśli nastąpił wzrost neutrofilii $> 1500/\mu\text{l}$ lub poziomu płytek $> 100\ 000/\mu\text{l}$ dawka Rituximabu ($250\ \text{mg}/\text{m}^2$) poprzedzająca terapię Zevalinem była podana dożylnie w 21 dniu, licząc od początku ostatniego cyklu chemioterapii. Natomiast w przypadku, gdy nie nastąpił wzrost liczby neutrofilii lub płytek, chorzy otrzymywali dodatkowo tzw. łączącą dawkę Rituximabu ($375\ \text{mg}/\text{m}^2$) w 21 dniu ostatniego cyklu FCM, a kolejne podanie Rituximabu, już w standardowej dawce odbywało się po 21 dniach od pierwszego podania. W dniu podania RIT pacjent ponownie otrzymywał Rituximab do 4 godzin przed radioimmunoterapią. Oceniano skuteczność i toksyczność prowadzonego leczenia. Efekty uboczne radioimmunoterapii są związane z toksycznością hematologiczną. Spadek wartości morfologii rozpoczyna się w 2-3 tygodniu, natomiast nadir następuje w 7-9 tygodniu. W różnych grupach chłoniaków po zastosowaniu Zevalinu obserwuje się niewielkie przesunięcia tego okresu. Okres ściślejszego monitorowania ze względu na możliwość wystąpienia agranulocytozy i małopłytkowości trwa od 1 do 4 tygodni (w 4 stopniu toksyczności wg WHO występuje odpowiednio u 14 i 35% chorych). Po przeprowadzonym leczeniu z wykorzystaniem izotopu promieniotwórczego ^{90}Y w grupie chłoniaków nieziarniczych nie stwierdzono istotnej toksyczności zastosowanego leczenia, w tym również dotyczącej narządów krytycznych. Stwierdzono różnice w uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie dla osób otrzymujących RIT jako pierwszą linię leczenia w porównaniu z resztą grupy. Przemawia to za stosowaniem leczenia ^{90}Y - ibritumomab tiuxetan jak najszybciej, gdyż częstość całkowitych remisji jest wówczas wyższa. Uznano, że Zevalin jest bezpiecznym i skutecznym sposobem terapii chorych z nawrotowym czy opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym oraz chorych z chłoniakiem płaszczka, wywierającym wpływ na konsolidację efektu przeprowadzonej chemioterapii. Pozwala na wydłużenie życia leczonych chorych przy zastosowaniu nieuciążliwej terapii.

Znakowana Il-2

Kolejnym tematem badawczym, w którym uczestniczyłam, realizowanym wspólnie z Katedrą Nefrologii UJCM i Ośrodkiem Badawczo-Rozwojowym Izotopów Polatom była ocena przydatności badania scyntygraficznego z użyciem znakowanej interleukiny-2 (IL-2) w diagnostyce niespecyficznego przewlekłego stanu zapalnego w obrębie ściany tętnic szyjnych w grupie chorych dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek z dynamiczną progresją miażdżycy. Oceniono przydatność scyntygrafii z użyciem znakowanej Il-2 w obrazowaniu zmian zapalnych w obrębie naczyń szyjnych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Metoda ta może w przyszłości stać się nieinwazyjnym instrumentem umożliwiającym ocenę nasilenia nieswoistego procesu zapalnego w obrębie blaszek miażdżycowych zlokalizowanych w tętnicach szyjnych. Ponadto użycie Interleukiny-2 znakowanej technetem-99m w porównaniu do IL-2 znakowanej jodem-123 pozwalało na uzyskanie obrazów ułatwiających ilościową i jakościową interpretację badania. Prace związane z tym tematem były wyróżniane na sympozjach naukowych, a wyniki badań zostały opublikowane w impaktowanym czasopiśmie.

Guzy neuroendokrynne

Głównym tematem moich publikacji były opracowania dotyczące onkologii endokrynologicznej. Pierwsze z nich dotyczyły optymalizacji algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Współpraca z Ośrodkiem Badawczo-Rozwojowym w Otwocku (Polatom-Świerk) i Ośrodkiem Radiofarmacji w Bazylei umożliwiła badania nad zastosowaniem ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-TATE, nowego analogu somatostatyny znakowanego ^{99m}Tc , w diagnostyce obrazowej guzów neuroendokrynnych. Pierwszym celem prac było ustalenie protokołu akwizycyjno-procesingowego, porównanie czułości i specyficzności diagnostycznej z dotychczas stosowanym innym analogiem somatostatyny znakowanym ^{111}In (^{111}In -Octreoscan). Uzyskane obrazy scyntygraficzne były bardzo dobrej jakości. Wyniki badań z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE były porównywalne do wyników badań otrzymanych przy użyciu ^{111}In -Octreoscanu uznanego dotychczas za „złoty środek” w diagnostyce obrazowej guzów neuroendokrynnych. Niemniej jednak poza oczywistą przewagą z punktu widzenia ochrony radiologicznej pacjentów i personelu badającego oraz lepszych właściwości fizyko-chemicznych, przy zastosowaniu ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE uzyskano lepszy stosunek zliczeń guz/tło niż w przypadku użycia ^{111}In -Octreoscan i uwidoczniono większą ilość zmian przerzutowych. Przewaga analogu somatostatyny znakowanego technetem to również jego cena, co ma istotne znaczenie w planowaniu diagnostyki u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Na podstawie m.in. przeprowadzonych badań znacznik ten został wprowadzony w wielu ośrodkach w Polsce i za granicą w zamian za ^{111}In -Octreoscan w diagnostyce lokalizacyjnej w tej grupie pacjentów (aktualnie w ośrodkach z dostępem do aparatury PET jest zastępowany analogiem znakowanym galem-68). Wyniki badań zostały opublikowane w wysoko impaktowanych czasopismach.

Wprowadzenie scyntygrafii receptorowej do rutynowych metod postępowania z chorymi z guzami neuroendokrynnymi pozwoliło na zwiększenie wykrywania ognisk pierwotnych guzów, właściwą ocenę zaawansowania klinicznego, monitorowanie przebiegu choroby, jak również umożliwiło kwalifikację pacjentów do celowanej terapii radionuklidowej z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych ^{177}Lu / ^{90}Y . W ostatnim czasie wzrasta rola celowanej terapii izotopowej, szczególnie w przypadkach rozsianej choroby nowotworowej, w której klasyczne metody leczenia zawiodły. Systemowa terapia charakteryzuje się brakiem selektywności i dużą cytotoksycznością w stosunku do zdrowych komórek ustroju, co często jest przyczyną stosowania subterapeutycznych dawek leków, niedających pełnego efektu leczniczego. Cechą wyróżniającą przedstawianej formy terapii jest ogromna wybiórczość w działaniu, ograniczająca się w dużej części do niszczenia komórek określonego typu nowotworu. Duża ilość moich prac związanych z tematyką guzów neuroendokrynnych dotyczy wyników przeprowadzonej terapii radioizotopowej.

Podążając za poszukiwaniem nowych „targetów” do diagnostyki i terapii chorych z guzami neuroendokrynnymi oraz ich wdrażaniem do codziennej praktyki aktualnie zajmuję się badaniami nad zastosowaniem nowego analogu, jakim jest znakowany analog GLP-1 do diagnostyki trudno wykrywalnych, drobnych zmian typu *insulinoma*, w przypadku których wyniki innych badań obrazowych są niejednoznaczne, a właściwa lokalizacja zmiany umożliwia wykonanie oszczędzającego zabiegu chirurgicznego. Wstępne wyniki tych badań potwierdzające przydatność metody zostały przedstawiane na konferencjach naukowych EANM, ACE, ICE, a aktualnie są przygotowywane do publikacji. Zakres naszych badań nad zastosowaniem nowego analogu jest rozszerzany o kolejne nowotwory, w przypadku których również występuje ekspresja receptora GLP-1. Od 2011 roku prowadzimy podobne badania w grupie chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy, gdzie w grupie 3 pacjentów potwierdzono wznowę choroby nowotworowej czy jej rozsiew. Badania będą kontynuowane na większej grupie chorych oraz rozszerzane na inne nowotwory, jak *gastrinoma* i *pheochromocytoma*.

Powyższy temat jest kontynuacją mojego zainteresowania problemem guzów neuroendokrynnych, zarówno pod kątem wdrażania nowych metod diagnostycznych, jak i leczniczych, gdyż badania prowadzone nad znakowanym analogiem GLP-1 mają w przyszłości stać się podstawą do wykorzystania tego analogu w terapii chorych, u których stwierdzono dodatni wynik badania obrazowego.

Nagrody i wyróżnienia na sympozjach naukowych:

1. Hubalewska A., Fröss K., **Staszczak A.**, Huszno B., Mikołajczak R., Górka B.: Preliminary clinical evaluation of Somatostatin Receptors Scintigraphy (SRS) with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC TATAE in comparison to ^{111}In - octreoscan and ^{131}I -MIBG scans. International Symposium on Nuclear Oncology, the IAEA's, Porto Alegre, Brazil, 19-23 January, 2004. – prezentacja posterowa - I nagroda
2. Hubalewska A., Fröss K., **Staszczak A.**, Huszno B., Mikołajczak R., Górka B.: 2-letnie doświadczenia w diagnostyce obrazowej guzów neuroendokrynnych z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (Octreotate). IX Zjeździe Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Bydgoszcz 26-28 maja 2004 - II nagroda
3. Hubalewska A., Fröss K., **Staszczak A.**, Huszno B., Szybinski P., Kulig J., Mikołajczak R., Górka B.: Detection of somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumours using Tc-99m-EDDA/HYNIC-TATE - Two-year experience. European Association of Nuclear Medicine Annual Congress Helsinki, 2004 - praca wyróżniona
4. Kunikowska J., Królicki L., Ochman P., Mikołajczak R., Pawlak D., Hubalewska-Dydejczyk A., **Sowa-Staszczak A.**, Kobylecka M., Mączewska J.: Response to target radionuclide therapy using radiolabelled somatostatin analogue ^{90}Y [DOTA⁰,D-Phe¹, Tyr³]Octreotate in own material. 18 International Symposium of IRIST Group (The International Research Group in Immuno-Scintigraphy and Therapy), Londyn 6 – 8.07.2006 – praca nagrodzona.
5. Hubalewska-Dydejczyk A., Kulig J., Szybinski P., Fröss-Baron K., **A. Sowa-Staszczak**, D. Pach, Huszno B., R. Mikołajczak: Radio-Guided Surgery (RGS) with the use of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-octreotate in intraoperative detection of neuroendocrine tumors of gastrointestinal tract (GEP-NET). Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. September 30 - October 4, 2006 in Athens, Greece. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2006; Supl. 32:S170 – praca wyróżniona, praca wśród najlepszych prac nominowanych do prestiżowej nagrody im Marii Curie.
6. Hubalewska-Dydejczyk A, Stompór T, Kalembkiewicz M, Mikołajczak R, **Sowa-Staszczak A**, Krzanowski M, Tracz W, Pasowicz M, Kaczmarczyk U, Pach D, Huszno B, Sułowicz W.: The association between carotid artery plaque scintigraphy using ^{123}I -labelled IL-2 and serum levels of inflammatory markers in end-stage renal disease (ESRD) patients treated with peritoneal dialysis (PD Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Kopenhagen, October 2007, J. Nucl. Med. Mol. Imaging) – praca wyróżniona

7. Kalemekiewicz M., A. Hubalewska-Dydejczyk, T. Stompór, M Krzanowski, R. Mikołajczak, **A. Sowa-Staszczak**, T. Rakowski P. Kleczynski, U Karczmarczyk, P.Garnuszek, M. Maurin D. Pach, W. Lenda-Tracz, B. Glowa, Huszno, J.S. Dubiel, W. Sułowicz: The ability of ^{99m}Tc-HYNIC-II-2 scintigraphy to detect and quantify II-2R positive cells in atherosclerotic plaques within carotid arteries in patients treated with maintenance dialysis. 19th Meeting of the International Research Group in Immuno-scintigraphy and Therapy Meeting, 25th – 28th June, Krakow 2008
8. W. Lenda-Tracz, B. Glowa, A. Hubalewska-Dydejczyk, **A. Sowa-Staszczak**, M. Trofimiuk, B. Huszno. „Influence of Setting of Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM 3D) Reconstruction on Quality of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Octreotate SPECT Images in Patients with Neuroendocrine Tumours” – druga nagroda na Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine - October 11 - 15, 2008 - Munich, Germany.
9. Szybinski P, Hubalewska-Dydejczyk A., **Sowa-Staszczak A.**, Klek S., Fross-Baron, Mikołajczak R., Kulig J.: Radio-guided surgery for the intraoperative detection of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract (GEP-NET) - praca nagrodzona na 6th Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease; 5-7 March 2009, Granada, Spain - praca nagrodzona
10. Jolanta Kunikowska; Leszek Krolicki; Renata Mikołajczak; Dariusz Pawlak; Alicja Hubalewska-Dydejczyk; **Anna Sowa-Staszczak**; Malgorzata Kobylecka: Clinical results of PRRT with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu- DOTATATE-what is better for therapy? SNM Annual Meeting, Toronto, Canada, 13 - 17 June 2009 - praca nagrodzona I nagrodą American Society of Nuclear Medicine (SNM) Molecular Imaging Young Investigator Award Molecular Imaging Center of Excellence Society
11. Kunikowska J., Krolicki L., Hubalewska-Dydejczyk A., Mikołajczak R., **Sowa-Staszczak A.**, Pawlak D., Kobylecka M.: Clinical results of PRRT with 90Y-DOTATATE and 90Y/177Lu-DOTATATE-what is better for therapy? , 56th American Society of Nuclear Medicine (SNM) Annual Meeting, 06.2009, Toronto, Canada - II nagroda Nuclear Oncology Council Young Investigator Award
12. Kunikowska J., Krolicki L., Hubalewska-Dydejczyk A., Mikołajczak R., **Sowa-Staszczak A.**, Pawlak D., Kobylecka M.: Comparison between clinical results of PRRT with 90Y-DOTA TATE and 90Y/177Lu- DOTATATE. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 10-14, 2009, Barcelona, Spain EANM Eckert & Ziegler Abstract Award 2009.

31.08.2012

Anna Sowa-Staszczak

Dr n. med.
Anna Sowa-Staszczak
 Specjalista chorób wewnętrznych
 Specjalista medycyny nuklearnej
 17125