

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Marta Opalińska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Studia podyplomowe „Biostatystyka – podstawy statystyki w badaniach medycznych”, MCKP, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, 2021
- Dyplom specjalisty w dziedzinie endokrynologii, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, 2019
- Dyplom specjalisty w dziedzinie medycyny nuklearnej, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, 2017
- Dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź, 2012
- Stopień Doktora Nauk Medycznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, 2010

Tytuł pracy doktorskiej:

„Scyntygrafia z użyciem znakowanej Interleukiny-2 w ocenie nieswoistego stanu zapalnego w obrębie ścian tętnic szyjnych u pacjentów leczonych nerkozastępczo z powodu schyłkowej niewydolności nerek”.

Promotor: dr hab. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, prof. UJ

Recenzenci:

- dr hab. n. med. Mirosław Dziuk
- dr hab. n. med. Tomasz Stąpór
- Dyplom lekarza, Wydział Lekarski Uniwersytetu Jagielloński Collegium Medicum, Kraków 2004

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

Zatrudnienie:

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie:

- Adiunkt w Katedrze i Klinice Endokrynologii UJ CM, 2022 - teraz

- Asystent w Katedrze i Klinice Endokrynologii UJ CM 2016-2017
- Studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Endokrynologii UJ CM 2005-2010

Szpital Uniwersytecki w Krakowie:

- Starszy asystent, Zakład Medycy Nuklearnej, Oddział Kliniczny Endokrynologii, Endokrynologii Onkologicznej i Medycyny Nuklearnej 2021- teraz
- Starszy asystent, Oddział Kliniczny Endokrynologii 2012-2021
- Młodszy asystent, Oddział Kliniczny Endokrynologii 2005-2012

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

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 3 prac oryginalnych, stanowiących indywidualny wkład w naukę i rozwój wiedzy. Dotyczy on koniecznej we współczesnym postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym personalizacji postępowania klinicznego w nowotworach neuroendokrynych.

Łączna punktacja osiągnięcia naukowego: **IF 16,993 pkt. MEiN: 300 pkt.**

Wszystkie wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego,

„Personalizacja postępowania klinicznego warunkowana postępem wiedzy o nowotworach neuroendokrynych”

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

1. **Opalińska M**, Sowa-Staszczak A, Olearska H, Ulatowska-Bialas M, Gilis-Januszewska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Clinical Approach to Neuroendocrine Neoplasm Associated With Ovarian Teratoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 30;12:770266
2. **Opalińska M**, Sowa-Staszczak A, Grochowska A, Olearska H, Hubalewska-Dydejczyk A. Value of Peptide Receptor Radionuclide Therapy as Neoadjuvant Treatment in the Management of Primary Inoperable Neuroendocrine Tumors. *Front Oncol*. 2021 Nov 12;11:687925
3. **Opalińska M**, Morawiec-Sławek K, Kania-Kuc A, Al Maraih I, Sowa-Staszczak A, Hubalewska-Dydejczyk A. Potential value of pre- and post-therapy [68Ga]Ga-DOTA-

TATE PET/CT in the prognosis of response to PRRT in disseminated neuroendocrine tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 15;13:929391

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

Nowotwory neuroendokrynne (NEN) wywodzą się z rozszanego układu komórek neuroendokrynych i mogą lokalizować się w różnych miejscach organizmu. Chociaż najczęściej występują w układzie pokarmowym oraz w płucach, to mogą występować również w innych lokalizacjach takich jak układ moczowo-płciowy czy narządy głowy i szyi. Określenie „NEN” obejmuje zarówno wysokozróżnicowane guzy neuroendokrynne (NET), jak również raki neuroendokrynne (NEC). NEC stanowią 10–20% wszystkich NENs i w większości wymagają klasycznego postępowania onkologicznego. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze metod diagnostycznych i terapeutycznych w NET należy standardowo uwzględnić: lokalizację ogniska pierwotnego, aktywność proliferacyjną (Ki67 lub index mitotyczny), obecność ekspresji receptorów somatostatynowych w tkankach guza (SSTR), tempo jego wzrostu oraz rozległość i zasięg choroby. Coraz większa ilość danych z badań naukowych potwierdza znaczącą heterogenność NET. Aktualnie podkreśla się zróżnicowane rokowanie wynikające z lokalizacji ogniska pierwotnego, niejednorodności ekspresji SSTR i oncoprotein w tkankach guza, aktywności hormonalnej, czy powiązania z uwarunkowanymi genetycznie zespołami mnogich nowotworów endokrynych. Duża ilość różnorodnych czynników prognostycznych, w części ciągle niepoznanych, niepełna wiedza o ich wpływie na naturalny przebieg choroby i odpowiedź na leczenie powoduje, że na początku ścieżki terapeutycznej trudno jest przewidzieć skuteczność poszczególnych form leczenia, a tym samym zaplanować optymalną jego sekwencję.

Dynamika postępu w wiedzy o NET znajduje odzwierciedlenie zarówno w częstotliwości jak i stopniu zmian, które pojawiły się na przestrzeni ostatnich lat. Zmiany te dotyczyły zarówno klasyfikacji GEP-NET wg WHO jak i międzynarodowych oraz polskich zaleceń dotyczących postępowania. Klasyfikacja WHO w 2019 roku po raz pierwszy wyodrębniła w swojej „niebieskiej księdze” nowotwory neuroendokrynne jako osobne grupy nowotworów zlokalizowanych w poszczególnych narządach układu pokarmowego. Ta szybkość zmian w klasyfikacji NET, osiągnięcia w zakresie możliwości diagnostyki molekularnej, genetycznej, obrazowej i leczenia molekularnego dają nadzieję na lepsze poznanie specyficznych cech poszczególnych podgrup NET, co ma szansę przełożyć się na personalizację postępowania klinicznego. Z jednej strony pozwoli na wyodrębnienie pacjentów, którzy z uwagi na bardzo

dobrze rokowanie wymagają tylko okresowych, małoinwazyjnych badań kontrolnych oraz takich, którzy z uwagi na bardzo dobrą ekspresję SSTR mają szansę w sposób długotrwały odpowiedzieć na monoterapię długodziałającym analogiem somatostatyny (SSA). Z drugiej strony, u chorych z bardziej agresywnym przebiegiem choroby, pozwoli na wybór optymalnej metody leczenia w postaci peptydowej terapii celowanej (PRRT, nazywanej też terapią radioligandową (RLT)), ukierunkowanego molekularnie leczenia lekami antyangiogennymi (selektywnym inhibitorem szlaku m-TOR — ewerolimusem lub inhibitorem licznych receptorów kinazy tyrozynowej — sunitynibem) lub dołączenia SSA do chemioterapii.

1. **Opalińska M**, Sowa-Staszczak A, Olearska H, Ulatowska-Bialas M, Gilis-Januszewska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Clinical Approach to Neuroendocrine Neoplasm Associated With Ovarian Teratoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 30;12:770266. doi: 10.3389/fendo.2021.770266

Celem pierwszej pracy zatytułowanej „Clinical approach to neuroendocrine neoplasm associated with ovarian teratoma” była ocena odległych wyników leczenia u chorych z pooperacyjnym rozpoznaniem guzów neuroendokrynych (NET) w obrębie potworniaków jajnika. Temat pracy jest istotnym zagadnieniem klinicznym. Potworniaki jajnika są relatywnie częstym problemem ginekologicznym, a rozpoznanie NEN w obrębie jajnika budzi, zwłaszcza u młodych kobiet, dodatkowy niepokój onkologiczny. NEN jajnika są rozpoznawane bardzo rzadko, stanowią jedynie 0,1% wszystkich nowotworów jajnika i mniej niż 5% wszystkich guzów neuroendokrynych. Tylko część z nich to pierwotne guzy jajnika (w obrębie potworniaków lub innych guzów jajnika), natomiast pozostałe mają pochodzenie przerzutowe, najczęściej z NET układu pokarmowego lub oddechowego. Klasyfikacja WHO dotycząca NEN żeńskich narządów płciowych z 2014 wyróżniała jedynie dobrze zróżnicowane guzy (NET) i słabo zróżnicowane raki (NEC) bez typowego dla GEP-NET podziału na guzy G1 i G2. Klasyfikacja WHO z 2020 r, pozostawiła do określenia NET jajnika termin „Ovarian carcinoid”, służący do podkreślenia podobieństwa NET jajników do GEP-NET. Warto podkreślić, że NEN występujące w innych niż jajniki narządach ginekologicznych, takich jak szyjka macicy, endometrium, pochwa czy srom są najczęściej klasyfikowane jako NEC i są związane ze złym rokowaniem. Mając na uwadze obserwowany łagodny przebieg kliniczny NET jajnika występującego w potworniaku zaplanowano w grupie pacjentek z takim rozpoznaniem, retrospektywną analizę obrazu klinicznego i ryzyka nawrotu po leczeniu operacyjnym. W grupie około 600 pacjentów skierowanych do naszego ośrodka w latach 2013-

2020 (od czasu wprowadzenia dokumentacji elektronicznej) z powodu podejrzenia lub potwierdzonego rozpoznania NET zidentyfikowano wszystkie pacjentki spełniające kryteria włączenia do badania. Oceniane w badaniu zmienne obejmowały: dane demograficzne, objawy kliniczne przed i po zabiegu, typ wykonanej operacji, jej powikłania, nawrót choroby i długość czasu obserwacji. W analizowanej grupie badanych znaleziono zaledwie 10 pacjentek z NET w obrębie potworniaka jajnika. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 42,8 lat (zakres 19-77). Siedem z pacjentek było w wieku rozrodczym, a 3 w okresie menopauzy. U pacjentek przed menopauzą zmiany w większości przypadków diagnozowano w rutynowym badaniu ginekologicznym, a w jednym przypadku podczas ciąży (zakończonych później cięciem cesarskim). U pacjentek po menopauzie guz jajnika wykrywano podczas diagnostyki niespecyficznymi dolegliwościami bólowymi brzucha. Żadna z pacjentek nie prezentowała cech zespołu rakowiaka lub cech innej aktywności hormonalnej guza. Wszystkie chore były operowane nie później niż 6 miesięcy od rozpoznania za pomocą laparoskopii lub laparotomii. W badaniu histopatologicznym najczęstszym rozpoznaniem był guz neuroendokryny w obrębie teratoma, obecny u 7 (70%) pacjentek, u pozostałych 3 (30%) rozpoznano monodermalny teratoma ovarian carcinoid. Mediana średnicy potworniaków wynosiła 94,4 mm (zakres 30-195), jednak komponenta neuroendokryna w zmianach była znacznie mniejsza i mieściła się w przedziale 5-15 mm. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wielkością potworniaka a wielkością zmiany NET. U kobiet przed menopauzą stwierdzono 4 przypadki NET w obrębie dojrzałego teratoma jajnika i 3 przypadki teratoma monodermalnego. U wszystkich kobiet po menopauzie (n=3) rozpoznano NET w obrębie dojrzałego teratoma jajnika. Ki-67 wahało się od 2% do 9%. W okresie obserwacji nie stwierdzono nawrotu choroby.

Najważniejszym wnioskiem płynącym z pracy jest informacja, że w odróżnieniu od innych NEN żeńskiego narządu rodowego, będących zazwyczaj rakami neuroendokrynnymi, a także przerzutów NEN do jajnika, rokowanie i przebieg kliniczny NET związanych z potworniakami jajnika (po leczeniu chirurgicznym) jest bardzo dobre, z bardzo niskim ryzykiem nawrotu. Niemniej jednak, wydaje się, że pacjentki po radykalnym leczeniu z powodu NET w potworniaku jajnika powinny pozostawać w kontroli ginekologicznej oraz endokrynologicznej w ośrodkach mających doświadczenie w prowadzeniu chorych z NET.

2. **Opalińska M**, Sowa-Staszczak A, Grochowska A, Olearska H, Hubalewska-Dydejczyk A. Value of Peptide Receptor Radionuclide Therapy as Neoadjuvant Treatment in the

Dwoma istotnymi krokami milowymi w badaniach nad NET było opracowanie metod obrazowania nadekspresji SSTR z użyciem analogów somatostatyny, a następnie wprowadzenie zgodnie z ideą teranostyki celowanej terapii radioizotopowej zwanej również terapią radioligandową (PRRT/RLT). Według aktualnego stanu wiedzy badania z zastosowaniem znakowanych SSA są najbardziej czułą metodą diagnostyki obrazowej wysokozróżnicowanych NEN. Warto przypomnieć, że czułość obrazowania SSTR jest zależna od zastosowanej techniki i najlepsze wyniki osiąga się przy zastosowaniu skanerów PET/CT, których czułość, w zależności od lokalizacji i wielkości NET, według różnych badań wynosi od 54 do 100%. Klinicznymi wskazaniami do obrazowania SSTR są: lokalizacja ogniska pierwotnego, określenie stopnia zaawansowania choroby, monitorowanie chorego po przebytym radykalnym leczeniu chirurgicznym, ocena skuteczności stosowanego leczenia, kwalifikacja chorych z rozsianą chorobą do leczenia antyproliferacyjnego długodziałającym analogiem somatostatyny (SSA) i w razie progresji do PRRT. Dotychczasowe doświadczenia dotyczące PRRT obejmują głównie zastosowanie 2 analogów somatostatyny tj. DOTA-TATE i DOTA-TOC znakowanych Lutetem-177, Itrem-90 lub stosowanie mieszanki tych radioizotopów. Dane z nierandomizowanych badań klinicznych wskazują, że odpowiedź na PRRT u pacjentów z NET G1 i G2 pod postacią całkowitej (CR) bądź częściowej remisji (PR) można uzyskać u około 8–46% chorych, a mediana PFS po zastosowanym leczeniu wynosi 25–36 miesięcy. W przypadku leczenia pacjentów z niżej zróżnicowanymi NET G3, wskaźniki przeżycia pod postacią PFS i OS zależne są od Ki-67 i u pacjentów z NET G3 z Ki-67 20–55% wynoszą odpowiednio 16 i 31 miesięcy, zaś u pacjentów z NET G3 i Ki-67 >55% są wyraźnie krótsze tj. odpowiednio 6 i 9 miesięcy. W prospektywnym badaniu klinicznym NETTER-1, oceniającym efekt leczenia [177Lu]Lu-DOTATATE + 30mg oktreotydu LAR (chorzy z objawami zespołu rakowiaka) vs. 60 mg oktreotydu LAR w nowotworach wywodzących się ze środkowego odcinka prajelita stwierdzono prawie 80% redukcję ryzyka progresji choroby w grupie chorych leczonych PRRT. Z danych literaturowych wiemy, że najlepszymi kandydatami do PRRT są chorzy z intensywnym, optymalnie jednorodnym gromadzeniem radioznacznika w badaniach oceniających ekspresję SSTR. Wytyczne europejskich towarzystw: ENTES (European Neuroendocrine Tumor Society) i ESMO (European Society of Medical Oncology) zalecają rozważenie zastosowania PRRT jako II lub III linii leczenia systemowego w przypadku rozsianych NET, po stwierdzonej wcześniejszej nieskuteczności długodziałających SSA i/lub

leków antyangiogennych (w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego). Natomiast na podstawie naszych własnych doświadczeń wydaje się, że jest grupa pacjentów z pojedynczymi, pierwotnie nieoperacyjnymi NET, którzy dzięki personalizacji postępowania i zastosowaniu PRRT jako terapii I rzutu mogliby odnieść dużą korzyść kliniczną (w tym radykalne wyleczenie), które nie jest możliwe do uzyskania w przypadku włączenia do leczenia jedynie długodziałających SSA czy leków antyangiogennych czyli standardowego leczenia 1 linii.

Celem drugiej publikacji będącej przedmiotem osiągnięcia była ocena, czy PRRT zastosowana w wybranych przypadkach klinicznych, jako terapia neoadjuwantowa, może umożliwić przeprowadzenie radykalnego zabiegu operacyjnego u pacjentów z pierwotnie nieoperacyjnym, pojedynczym ogniskiem NET. Jak wiadomo w przypadku pojedynczego ogniska NET leczenie chirurgiczne jest najskuteczniejszą formą postępowania, która zazwyczaj pozwala na uzyskanie całkowitego wyleczenia. W przypadkach zaawansowanych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, istnieje możliwość zastosowania kilku różnych opcji terapii systemowej (w większości przypadków długodziałających SSA lub leków antyangiogennych), ale szansa na skuteczne radykalne leczenie jest bardzo mała. Niemniej jednak, w niektórych sytuacjach klinicznych, z uwagi na swoją skuteczność, zastosowanie PRRT jako terapii I rzutu może przynieść dodatkowe korzyści kliniczne, szczególnie w przypadku bardzo dużego zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, zespołów hormonalnych opornych na leczenie analogami somatostatyny lub szansy na późniejsze radykalne leczenie operacyjne (leczenie neoadjuwantowe). Aby zrealizować cel badania spośród grupy 114 chorych z NET leczonych PRRT w naszym ośrodku w latach 2005-2020, zidentyfikowano 32 osoby, które otrzymały PRRT jako terapię pierwszej linii. Pośród nich 9 zostało zakwalifikowanych do PRRT z intencją przedoperacyjnego zmniejszenia wielkości guza, co potencjalnie mogłoby umożliwić późniejsze radykalne leczenie operacyjne. Dla potrzeb badania jako nieresekcyjny „guz pierwotny” zdefiniowano zmianę, której towarzyszyło rozległe naciekanie dużych naczyń przez tkankę nowotworową lub naciekanie guza na przyległe narządy uwidocznione w przedoperacyjnej tomografii komputerowej. U 8 chorych zastosowano [90Y]Y-DOTA-TATE [średnia dawka skumulowana 13,4 GBq (\pm 1,44)] i u 1 pacjenta [90Y]Y/[177Lu]Lu-DOTA-TATE (dawka skumulowana 14,8 GBq). W celu zmniejszenia dawki promieniowania absorbowanej przez nerki, zgodnie z zaleceniami, zastosowano wlewy aminokwasów (argininy i 2,5% lizyny). Badania TK wykonywano 1-3 miesiące przed PRRT i 4-6 miesięcy po jego zakończeniu. Wyniki analizy obrazów TK wykazały, że po PRRT mediana średnicy guza zmniejszyła się o 1,6 cm (zakres od -3,7 - 0,3), zaś mediana objętości guza o 105,0 cm³ (zakres -186,2 - 34,7). Zgodnie z kryteriami RECIST

1.1, chorobę stabilną bądź częściową remisję obserwowano łącznie u 7 chorych, a progresję choroby u 2 osób. PRRT stosowana jako 1 linia leczenia nie powodowała istotnej klinicznie mielotoksyczności ani nefrotoksyczności. Spośród całej grupy pacjentów zabieg operacyjny po PRRT przeprowadzono w 4 przypadkach (45%), ale radykalny zabieg był możliwy tylko u 2 z nich (22%). Główną przyczyną rezygnacji lub nieskuteczności operacji było naciekanie dużych naczyń przez tkankę nowotworową, uwidocznione w tomografii komputerowej lub stwierdzone podczas operacji. Nie stwierdzono powikłań chirurgicznych, które mogłyby być związane z podaniem PRRT. Dwóch pacjentów, którzy przeszli radykalną operację, jest wolnych od choroby, jeden od 27,13 , a drugi od 117,43 miesięcy i obaj pozostają w dalszej obserwacji. Dla pozostałych 2 chorych, którzy przeszli nieradykalną operację PFS wynosił odpowiednio 8,2 i 72,9 miesiąca. W grupie chorych, którzy nie zostali zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego, mediana PFS wyniosła 21,5 miesiąca (zakres od 5,6 - 70,1).

Podsumowując, wyniki pracy potwierdzają, że w niektórych przypadkach pojedynczych, pierwotnie nieoperacyjnych, SSTR-pozytywnych NET, PRRT zastosowana jako leczenie 1 rzutu (neoadjuwantowe) może spowodować istotne zmniejszenie wielkości guza i naciekanie przyległych tkanek, co może umożliwić radykalną interwencję chirurgiczną. Nie stwierdzono klinicznych ani radiologicznych cech guza, które prognozowałyby odpowiedź na pytanie czy zastosowanie PRRT jako terapii neoadjuwantowej może pozwolić na radykalne leczenie chirurgiczne. PRRT zastosowana jako leczenie 1 linii była klinicznie dobrze tolerowana i nie kolidowała z późniejszym leczeniem chirurgicznym lub onkologicznym.

3. **Opalińska M**, Morawiec-Sławek K, Kania-Kuc A, Al Maraih I, Sowa-Staszczak A, Hubalewska-Dydejczyk A. Potential value of pre- and post-therapy [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT in the prognosis of response to PRRT in disseminated neuroendocrine tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 15;13:929391. doi: 10.3389/fendo.2022.929391

Kolejną kwestią, warunkującą korzyści z personalizacji leczenia NET jest heterogenność ekspresji SSTR zarówno w obrębie pojedynczych zmian chorobowych jaki i pomiędzy różnymi zmianami u tego samego pacjenta. Wiemy już z wcześniejszych badań, że ta heterogenność jest prawdopodobną przyczyną zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie systemowe, w tym PRRT i przekłada się na wartości PFS i OS. Obrazowanie molekularne, jakim jest PET/CT z zastosowaniem [68Ga]Ga-DOTA-SSA umożliwia ilościowy pomiar wychwyty znacznika. Najczęściej w praktyce klinicznej wykorzystuje się ocenę maksymalnego

i średniego standaryzowanego wychwytu znacznika (SUV), którego wartości korelują pośrednio z gęstością SSTR obecnych na powierzchni komórek. Ocena tego wychwytu jest niezmiernie ważna w kwalifikacji do PRRT, a także potencjalnie może być przydatna w ocenie odpowiedzi na leczenie radioizotopowe. Prognozowanie odpowiedzi na leczenie za pomocą rutynowo wykonywanych badań, byłoby kolejnym krokiem do personalizacji leczenia NET, bo dzięki wczesnej selekcji pacjentów, u których podejrzewamy, że odpowiedź na leczenie radioizotopowe będzie krótkotrwała, można wdrożyć bardziej intensywny nadzór radiologiczny lub zdecydować o szybszym włączeniu terapii kolejnych linii.

Celem trzeciej pracy zatytułowanej “Potential value of pre- and post-therapy [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT in the prognosis of response to PRRT in disseminated neuroendocrine tumors” była ocena czy pod wpływem PRRT dochodzi do zmian skorygowanych wartości SUVmax w ogniskach NET i po potwierdzeniu tego faktu, ocena czy wielkość zmiany skorygowanych wartości SUVmax może być predyktorem odpowiedzi na PRRT. Jak wspomniano wcześniej w kilku przeprowadzonych dotychczas retrospektywnych badaniach klinicznych wykazano, że PRRT jest jedną z najskuteczniejszych metod leczenia systemowego rozsiaanych NET i wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). Na podstawie tych samych badań wiemy, że część pacjentów bardzo dobrze odpowiada na zastosowanie PRRT uzyskując trwającą latami stabilizację choroby, ale z drugiej strony nawet do 30% osób wykazuje progresję choroby widoczną już w pierwszym badaniu kontrolnym. Znanych jest kilka czynników prognosycznych pozwalających szacować powodzenie PRRT takich jak stopień zaawansowania guza, wartość Ki67, status ekspresji SSTR, czy obecność 2-[18F]FDG-avidnych zmian, ale ich skuteczność nie jest zadowalająca i nie pozwala z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć efektu PRRT u poszczególnych osób. Dostępny w badaniach klinicznych multigenomiczny biomarker mRNA (NETest) wydaje się być skuteczny, ale jego dostępność w praktyce klinicznej jest znacząco ograniczona

Z powodu klinicznej potrzeby prognozowania odpowiedzi na PRRT, która jest terapią trwającą łącznie około 6-8 miesięcy, przeprowadzona została retrospektywna analiza oceniająca zmianę skorygowanego SUVmax w zmianach NET, mierzonych rutynowo (przed i po PRRT) w badaniach PET/CT z [68Ga]GaDOTA-TATE. Spośród pacjentów leczonych PRRT w naszym ośrodku wybrano pacjentów z rozsiałym NET, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, u których dostępne były badania PET/CT z [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT wykonane przed i po PRRT, a okres obserwacji po PRRT wynosił co najmniej 18 miesięcy. Dla każdej zmiany przerzutowej widocznej w badaniu PET/CT wyliczano SUVmax, a także ich wartości skorygowane jako bardziej wiarygodne w łącznej ocenie gęstości receptorów

somatostatynowych niż bezwzględne wartości SUVmax w tkankach guza, które odzwierciedlają ekspresję SSTR tylko w jednym pikselu o największym wychwycie znacznika i nie uwzględniają zmienności wynikającej z wagi pacjenta, dawki podanego radiofarmaceutyku i całkowitej ilości tkanki nowotworowej (w analizie uwzględniono korektę wartości SUVmax w tkance guza o tkankę zdrowej wątroby). SUVmax każdej zmiany NET w obu badaniach PET/CT (wykonanych przed i po PRRT) został skorygowany (jako iloraz) względem SUVmax i SUVmean prawidłowej tkanki wątroby, w wyniku czego otrzymano odpowiednio wskaźnik SUVlmax i SUVlmean. Następnie wyliczono zmianę wartości SUVlmax i SUVlmean dla każdej zmiany NET osobno. Wartości te zostały również obliczone łącznie dla zmian skategoryzowanych według lokalizacji narządowej (wątroba, trzustki, narządy klatki piersiowej (płuca i serce), kości i węzłów chłonnych) oraz jako łączna wartość średnią dla każdego pacjenta. Zmiana wartości SUVlmax i SUVlmean była analizowana w podgrupach w zależności od odpowiedzi na PRRT ocenianej jako częściową odpowiedź (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD) na podstawie badań kontrolnych wykonanych po okresie obserwacji trwającej minimum 19,9 miesiąca. Do analizy włączono 12 z 20 pacjentów z rozsiałym NET leczonych PRRT z użyciem [177Lu]Lu i [177Lu]Lu/[90Y]Y-DOTA-TATE w latach 2017-2019. W okresie obserwacji PD stwierdzono u 5 chorych, SD u 5 osób, a PR w 2 przypadkach. Początkowa średnia SUVmax dla wszystkich analizowanych zmian przerzutowych wynosiła 28,3 i zmniejszyła się po PRRT do 8,3, a wartości SUVlmax i SUVlmean wynosiły przed leczeniem odpowiednio 5,9 i 8,7, natomiast po leczeniu 3,2 i 4,3. Wyniki analizy wykazały spadek średnich wartości nieskorygowanych SUVmax, SUVlmax i SUVlmean w podgrupach PR i SD, przy czym stopień tego spadku zależał od odpowiedzi na PRRT. Średnie wartości SUVmax, jak również SUVlmax w grupie PD były wyższe w stosunku do wartości wyjściowych. Analiza zmian SUVlmax i SUVlmean w poszczególnych narządach ujawniły różnice w wartościach dla poszczególnych narządów. Największy spadek SUVlmax u chorych z PR obserwowano w węzłach chłonnych, natomiast największy spadek średniej wartości SUVlmax i SUVlmean obserwowano w trzustce i kościach.

Najważniejszy wniosek z pracy obejmuje stwierdzenie, że większy spadek całkowitych (liczonych dla wszystkich zmian NET) wartości skorygowanych SUV (SUVlmax, SUVlmean) ocenianych na podstawie PET/CT z [68Ga]Ga-DOTA-TATE wykonanego przed i po PRRT mogą wskazywać na mniejsze ryzyko progresji NET w okresie obserwacji 20 miesięcy po PRRT, co może stanowić dodatkowy, niezależny wskaźnik w ocenie ryzyka progresji choroby.

Podsumowanie

Powyższy cykl prac dotyczy korzyści płynących z personalizacji postępowania u chorych z bardzo heterogenną grupą nowotworów jakimi są nowotwory neuroendokryne.

- W planowaniu indywidualnej opieki nad pacjentem z NET trzeba wziąć pod uwagę wiele czynników prognostycznych, w tym omówione powyżej różnice w naturalnym przebiegu NET wynikające z lokalizacji ogniska pierwotnego, które w przypadku NET w potworniaku jajnika, w przeciwieństwie do NEN w innych lokalizacjach ginekologicznych, związane jest bardzo dobrym rokowaniem i obarczone bardzo niskim ryzykiem wznowy
- Wskazania do leczenia radioizotopowego (PRRT/RLT) powinny być personalizowane i poszerzane względem aktualnych wytycznych. W tym kontekście, w indywidualnych zastosowanie PRRT jako leczenie neoadjuwantowe (leczenie 1. linii celem zmniejszenia masy guza przed potencjalnym leczeniem operacyjnym) może być klinicznie uzasadnione
- W warunkach klinicznych, poznanie czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie radioizotopowe (jakim jest obliczenie zmiany wartości SUV_{max} w tkankach guza w badaniu PET/CT z [68Ga]Ga-DOTA-TATE wykonanym przed i po PRRT) może być istotne w przewidywaniu efektu terapii. Taka ocena potencjalnie może pomóc przewidzieć u których pacjentów odpowiedź na leczenie radioizotopowe będzie krótkotrwała i będą oni wymagali zwiększenia częstości badań kontrolnych i rozważenia szybszego włączenia terapii kolejnych linii.

d) Analiza bibliometryczna

27 publikacje pełnotekstowe (24 z wyłączeniem prac zaliczonych do osiągnięcia) w tym:

- 18 prac oryginalnych (15 z wyłączeniem prac zaliczonych do osiągnięcia; w tym 8 jako główny autor, 5 z wyłączeniem prac zaliczonych do osiągnięcia, 2 jako autor do korespondencji), łączny impact factor prac oryginalnych (z wyłączeniem prac zaliczonych do osiągnięcia) = 56,934
- 2 prace pogładowe, obie jako pierwszy autor, łączny impact factor = 2,368
- 7 opisów przypadków/prac kazuistycznych, łączny impact factor = 18,620

Większość z wymienionych prac pełnotekstowych (25/27) w tym oryginalnych (13/15) powstało po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Całkowita punktacja (nie zawiera streszczeń, listów do redakcji, publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism; vide analiza bibliometryczna BM UJ CM, 952.833.216.2023 z dn. 17.07.2023): **Impact factor - 94,985, MEiN – 2210** (z wyłączeniem publikacji stanowiących

osiągnięcie naukowe IF 77,992, MEiN 1877). Liczba publikacji w czasopismach należących do Q1 (wg JIF): 7 (z wyłączeniem publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe 5).

Liczba cytowań: 115 (ISI Web of Science 1945 –z dnia 17.07. 2023r.).

Liczba cytowań bez autocytowań: 109 (ISI Web of Science 1945 – 2023 z dnia 17.07. 2023r.).

Indeks Hirsha: 7 (ISI Web of Science 1945 – 2019 z dnia 17.07.2023r.)

e) Pozostała tematyka badań

Wiodącym obszarem moich zainteresowań naukowych i zawodowych jest endokrynologia onkologiczna oraz medycyna nuklearna. Pośród zagadnień endokrynologicznych głównie zajmuję się zagadnieniami związanym z nowotworami neuroendokrynnymi, przede wszystkim z uwzględnieniem zagadnień łączących badania genetyczne w NET z efektami leczenia za pomocą zimnych i gorących (PRRT/RLT) analogów somatostatyny. Pozostałe moje zainteresowania obejmują zagadnienia dotyczące chorób tarczycy i nadnerczy, a z zakresu medycyny nuklearnej możliwości zastosowania promieniowania jonizującego w diagnostyce i leczeniu chorób onkologicznych oraz możliwości obrazowania z użyciem metod hybrydowych (SPECT/CT i PET/CT) poza wskazaniami onkologicznymi.

Postępowanie lecznicze w nowotworach neuroendokrynnych

Od początku pracy zawodowej w Klinice Endokrynologii zajmuję się opieką nad pacjentami z NET biorąc aktywny udział w ich leczeniu z użyciem długodziałających SSA i PRRT, a także będąc członkiem zespołu wielodyscyplinarnego (TB) planującego postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Najciekawsze obserwacje dokonane podczas tej pracy zostały zawarte w publikacjach:

- “Differences in clinical characteristics, treatment, and outcomes of sporadic and MEN-1-related insulinomas”. Opalińska Marta, Gilis-Januszewska Aleksandra, Morawiec-Sławek Karolina, Kurzyńska Anna, Sowa-Staszczak Anna, Bogusławska Anna, Rzepka Ewelina, Hubalewska-Dydejczyk Alicja. *Endokrynol Pol.* 2023 Jul 11. doi: 10.5603/EP.a2023.0049, skupiającej się na możliwościach klinicznego rozróżnienia insulinoma będącego składową zespołu MEN-1 od sporadycznego
- “Self-Administration of Long-Acting Somatostatin Analogues in NET Patients-Does It Affect the Clinical Outcome?” (Sowa-Staszczak Anna, Opalińska Marta, Kurzyńska Anna, Morawiec-Sławek Karolina, Gilis-Januszewska Aleksandra, Palen-Tytko Joanna, Olearska Helena, Hubalewska-Dydejczyk Alicja, Autor korespondencyjny: Marta Opalińska); *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 23;57(12):1287. doi: 10.3390/medicina57121287, która

podejmuje temat spadku skuteczności leczenia długodziałającymi analogami somatostatyny, w związku z pandemią covid oraz zmianą sposobu podawania leku wymuszoną ograniczeniem comiesięcznych osobistych wizyt pacjentów w przychodni przyklinicznej,

- "Peptide receptor radionuclide therapy as a tool for the treatment of severe hypoglycemia in patients with primary inoperable insulinoma" (Opalińska M, Sowa-Staszczak Anna, Al Maraih Ibraheem, Gilis-Januszewska Aleksandra, Hubalewska-Dydejczyk Alicja) *Bio-Algorithms and Med-Systems*, vol. 17, no. 4, 2021, pp. 221-226. Praca ta wykazuje wysoką skuteczność PRRT w obniżaniu wartości endogennej insuliny w przypadku leczenia nieoperacyjnych insulinoma, która często jest trudna do opanowania mimo zastosowania diazotydu i długodziałających SSA,
- "NEN - the role of somatostatin receptor scintigraphy in clinical setting". *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):118-25 (Opalińska Marta, Hubalewska-Dydejczyk Alicja, Sowa-Staszczak Anna, Stefańska Agnieszka), pracy opisującej możliwości diagnostyczne i lecznicze jakie daje nam obserwowana w przypadku NET nadekspresja SSTR w tkankach nowotworowych
- oraz serii opisów przypadków klinicznych ("Efficacy of multimodal anticancer therapy in the course of pancreatic neuroendocrine carcinoma", „Kilkuletnia stabilizacja choroby u pacjenta z uogólnionym nowotworem neuroendokrynnym o nieznanym punkcie wyjścia po leczeniu skojarzonym oktreotydem LAR i terapią izotopową”, „Wieloletnia stabilizacja kliniczna i obrazowa u chorej z zespołem rakowiaka w przebiegu rozsialego nowotworu neuroendokrynnego jelita”, „Clinical challenges and dilemmas in the management of advanced pancreatic neuroendocrine tumour - the first manifestation of von Hippel-Lindau disease in young patient”, „Pituitary stalk metastasis of a neuroendocrine tumour of unknown origin” pokazujących heterogenność przebiegu klinicznego choroby u pacjentów z NET i częstą konieczność modyfikacji postępowania w związku z nietypowym przebiegu leczenia.

W chwili obecnej biorę także aktywny udział, w bardziej szczegółowo opisanych w dalszej części autoreferatu, 2 niekomercyjnych badaniach klinicznych dotyczących obrazowania NET za pomocą antagonisty receptora somatostatynowego (TECANT, HORIZON 2020) i personalizacji leczenia za pomocą PRRT (DUONEN, ABM).

Diagnostyka genetyczna w nowotworach neuroendokrynych

Podłoże genetyczne NEN, pomimo wielu badań, nie zostało w pełni poznane. Większość NEN ma charakter sporadyczny, a jedynie niewielki odsetek występuje w przebiegu zespołów genetycznych, takich jak zespół mnogich nowotworów gruczołów wydzielania wewnętrznego typu 1 (MEN1) i typu 4 (MEN4), zespół von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatoza typu 1 (NF1), czy zespół stwardnienia guzowatego (TSC). Ponieważ częstość występowania NEN stale wzrasta (z 1,09/100 000 w 1973 r. do 6,98/100 000 w 2012 r.), kluczowe jest lepsze zrozumienie zmian molekularnych leżących u podłoża sporadycznych NET, mogących poprawić możliwości diagnostyczno-terapeutyczne. Aby powiązać kliniczne istotne warianty nukleotydowe z przebiegiem nowotworów neuroendokrynych przeprowadzono badanie, w którym na podstawie danych literaturowych wybrano do analizy warianty pojedynczych nukleotydów genów już wcześniej powiązanych z NET lub z ryzykiem innych nowotworów i zaangażowanych w odpowiedź zapalną, kontrolę cyklu komórkowego i mechanizmy naprawy DNA. Następnie oszacowano częstości ich występowania w wybranej populacji pacjentów z NET oraz oceniono ich wpływ na przebieg kliniczny choroby. Analiza homozygot wykazała istotną, większą częstość występowania homozygot TT wariantu rs3731198 w grupie kontrolnej. Homozygoty GG wariantu rs1800872 były częściej obserwowane wśród chorych z NET, natomiast homozygoty TT wariantu rs3731198 występowały w tej grupie rzadziej. Wariant rs3731198 był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Wyniki tego badania zostały opublikowane w artykule: Prevalence of Selected Single-Nucleotide Variants in Patients with Neuroendocrine Tumors-Potential Clinical Relevance. *J Clin Med.* 2022 Sep 21;11(19):5536 (Kurzyńska Anna, Pach Dorota, Skalniak Anna Elżbieta, Stefańska Agnieszka, Opalińska Marta, Przybylik-Mazurek Elwira, Hubalewska-Dydejczyk Alicja, Autor korespondencyjny: Marta Opalińska)

Współpraca z laboratorium genetycznym pozwoliła, także na identyfikację bardzo rzadkiego wariantu mutacji w genie MEN1 (LRG_509t1 c.781C>T /p.Leu261Phe (LRG_509p1) prowadzącego do bardzo zróżnicowanego obrazu klinicznego zespołu MEN1 u członków jednej 3 pokoleniowej rodziny. W badanej rodzinie 5/6 członków dotkniętych chorobą miało rozpoznaną nadczynność przytarczyc, u 3 rozpoznano guzy neuroendokryne trzustki o agresywnym (prowadzącym do wystąpienia przerzutów) przebiegu (1 insulinoma i 2 guzy hormonalnie nieczynne), przy czym u 1 pacjentki obserwowano bardzo powolną progresję rozsianego guza neuroendokrynnego (w ciągu 24 lata obserwacji). Wyniki obserwacji przedstawiono w publikacji: Heterogeneity of the Clinical Presentation of the MEN1 LRG_509

c.781C>T (p.Leu261Phe) Variant Within a Three-Generation Family. *Genes (Basel)*. 2021 Mar 31;12(4):512.

Zastosowanie technik medycyny nuklearnej w kardiologii

Badanie PET/CT w ocenie trwałości przeznaczyniowej implantacji biologicznej zastawki aortalnej (TAVI)

W latach 2018-2023 brałam udział w przygotowaniu i realizacji projektu NCN (2016/23/B/ NZ5/01460) realizowanego przez I i II Klinikę Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego, którego główne cele obejmują: sprawdzenie po jakim czasie od wszczęcia bioprotezy zastawki aortalnej wszczepianej drogą przezskórną (TAVI) dochodzi do wystąpienia pierwszych zmian degeneracyjnych (zmiany zapalne, mikrozwapnienia), które mogą być widoczne w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej PET/CT z użyciem izotopu fluorodeoksyglukozy ([18F]F-FDG) i fluorku sodu ([18F]F-NaF) oraz analizę zależności pomiędzy poziomem we krwi biomarkerów zapalenia oraz kalcyfikacji a czasem wystąpienia i nasileniem zmian degeneracyjnych zastawek TAVI. W trakcie współpracy z kardiologami współtworzyłam protokół badań PET/CT, metodę opracowania wyników oraz ich interpretacji oraz oceniałam wykonane już badania PET/CT. Wstępne, obiecujące wyniki badania zostały przedstawione w *J Clin Med.* w 2021 roku (The Usefulness of [18F]F-Fluorodeoxyglucose and [18F]F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography Imaging in the Assessment of Early-Stage Aortic Valve Degeneration after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)-Protocol Description and Preliminary Results. *J Clin Med.* 2021 Jan 22;10(3):431) na kongresie EANM w 2022 (Assessment of microinflammation severity with the use of Na[18F]F PET/CT in the evaluation of aortic valve degeneration after TAVI: preliminary results) oraz w 2023 “Value of Na[18F]F and 2-[18F]FDG PET/CT imaging in early stages of aortic valve degeneration assessment after transcatheter aortic valve (TAVI) implantation” zakwalifikowana do prezentacji w sesji TROP (Top Rated Oral Presentation). W chwili obecnej opracowywane są końcowe wyniki badania.

Obrazowanie niestabilnej blaszki miażdżycowej za pomocą IL-2

W latach 2008-2010 brałam również udział w badaniu (KBN 2 P05B 003 28) realizowanym przy współpracy z Narodowym Centrum Badań Jądrowych Ośrodek Radioizotopów POLATOM, dotyczącym oceny 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. W badaniu potwierdzono potencjalną przydatność scyntygrafii z użyciem znakowanej IL-2 znakowanej jodem-131 a następnie technetem-99m w obrazowaniu niestabilnych blaszek miażdżycowych w obrębie naczyń szyjnych. Wyniki scyntygrafii tętnic szyjnych ^{99m}Tc-HYNIC-IL-2 korelowały ze stężeniem w surowicy wybranych biochemicznych markerów ryzyka sercowo-naczyniowego. Metoda ta stworzyła możliwość powstania nieinwazyjnego badania stanowiącego potencjalne uzupełnienie dostępnych metod stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i stała się podstawą przygotowania pracy doktorskiej pod kierunkiem prof. dr hab n. med. Alicji Hubalewskiej-Dydejczyk. Podsumowanie wyników badań zostało przedstawione w pracach (Identification of inflamed atherosclerotic plaque using 123 I-labeled interleukin-2 scintigraphy in high-risk peritoneal dialysis patients: a pilot study. *Perit Dial Int.* 2009 Sep-Oct;29(5):568-74 oraz Imaging of inflamed carotid artery atherosclerotic plaques with the use of ^{99m}Tc-HYNIC-IL-2 scintigraphy in end-stage renal disease patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Apr;39(4):673-82. Wyniki pracy były prezentowane także jako doniesienia zjazdowe na kilku konferencjach krajowych i zagranicznych, w tym zostały wyróżnione na kongresie EANM w 2010 roku (Scintigraphy with the use of 123I-IL-2: a new promising tool for cardiovascular risk assessment in patients with high cardiovascular risk) oraz w 2008 roku podczas 19th Meeting of the International Research Group in Immuno-scintigraphy and Therapy (IRIST) (The ability of ^{99m}Tc-HYNIC-IL-2 scintigraphy to detect and quantify IL-2R positive cells in atherosclerotic plaques within carotid arteries in patients treated with maintenance dialysis).

Wykorzystanie technik medycyny nuklearnej w diagnostyce neurologicznej

W latach 2016-2021 we współpracy z Kliniką Neurologii UJCM brałam udział w badaniu oceniającym skuteczność badania PET/CT z [¹⁸F]FDG w diagnostyce przyczyn neurologicznych zespołów paraneoplastycznych (PNS). Zgodnie z aktualną wiedzą, PNS powstają w 2 głównych mechanizmach odpowiedzi immunologicznej. Pierwszy z nich to bezpośrednia odpowiedź immunologiczna skierowana przeciwko receptorom neuronalnym lub antygenom błony komórkowej. W takich przypadkach PNS zwykle prezentują się klinicznie poprzez szybko rozwijającą się dysfunkcję neurologiczną, która często dobrze odpowiada na leczenie przeciwzapalne. W drugim typie, częściej związanym z przyczynami onkologicznymi immunoreaktywność jest skierowana przeciw wewnątrzkomórkowym białkom neuronalnym uwalnianych zwykle w wyniku śmierci neuronów. W tym typie PNS uszkodzenia

neurologiczne są zwykle bardziej nasilone i bardzo często nieodwracalne. W takich sytuacjach tylko szybkie odnalezienie ogniska pierwotnego choroby nowotworowej może umożliwić rozpoczęcie przyczynowego leczenia. Mając na uwadze potrzeby kliniczne sprawdziliśmy czy badanie PET/CT z [18F]FDG może przynieść dodatkową korzyść u pacjentów z PNS u których konwencjonalne badania radiologiczne (TK lub MR) dały ujemne wyniki. Pośród wszystkich pacjentów z PNS diagnozowanych i leczonych w Klinice Neurologii w latach 2016-2020 Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, retrospektywnie przeanalizowaliśmy wyniki badań obrazowych i do analizy wybrano osoby u których wykonano [18F]FDG PET/CT z powodu braku rozpoznania choroby nowotworowej pomimo wykonania konwencjonalnych badań obrazowych (TK i/lub MR). Stwierdziliśmy, że [18F]FDG PET/CT umożliwił lokalizację nowotworu złośliwego w 53 proc. przypadków PNS, u których wcześniejsze konwencjonalne badania radiologiczne nie wykazały istotnych zmian. Głównym wnioskiem płynącym z analizy wskazuje na potencjalną przydatność badania PET/CT z [18F]FDG w wykrywaniu nowotworów u pacjentów z PNS, co przez przyspieszenie procesu diagnostycznego i umożliwił szybsze rozpoczęcie leczenia przyczynowego.

Wyniki analizy zostały przedstawione w formie publikacji “Additional Value of [18F]FDG PET/CT in Detection of Suspected Malignancy in Patients with Paraneoplastic Neurological Syndromes Having Negative Results of Conventional Radiological Imaging” (Opalińska Marta, Sowa-Staszczak Anna, Wężyk Kamil, Jagieła Jeremiasz, Słowik Agnieszka, Hubalewska-Dydejczyk Alicja) J Clin Med. 2022 Mar 11;11(6):1537 (oraz jako doniesienie zjazdowe na kongresie EANM w 2017 r (Use of 18F-FDG PET/CT in early diagnosis of primary neoplasm site in patients with neurologic paraneoplastic syndromes).

Inne zagadnienia endokrynologiczne

Nowotwory nadnerczy

W trakcie wieloletniej pracy klinicznej brałam udział także w podsumowaniu doświadczeń i przygotowaniu publikacji dotyczących chorób onkologicznych nadnerczy. Najważniejsza z nich omawia problem krwawienia do nadnercza w przebiegu pheochromocytoma, które chociaż jest rzadkim powikłaniem to może zagrażać życiu, a obecnie nie są dostępne żadne zalecenia dotyczące diagnostyki i postępowania w takiej sytuacji klinicznej. W podsumowaniu artykułu, na podstawie uzyskanych wyników i danych z piśmiennictwa zaproponowaliśmy algorytm postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dla pacjentów z krwawieniem do nadnercza w przebiegu guza chromochłonnego (Adrenal bleeding due to pheochromocytoma - A call for algorithm. Front Endocrinol (Lausanne). 2022

Aug 5;13:908967). Pozostałe prace dotyczące guzów nadnercza obejmowały opisy przypadków klinicznych (A rare case of metastatic pheochromocytoma in the course of Neurofibromatosis type 1. Pol Arch Intern Med. 2022 Jun 5;16291 oraz Life-Threatening Adrenocortical Carcinoma in Pregnancy: Case Report. The Endocrinologist. 20. 149-151).

Poamiodaronowa nadczynność tarczycy

Amiodaron jest skutecznym lekiem arytmicznym, będącym lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z niewydolnością serca. Jego stosowanie z uwagi na dużą zawartość jodu może powodować działania niepożądane, w tym oporną na leczenie farmakologiczne, szybko postępującą niewydolność krążenia. Zgodnie z wytycznymi European Thyroid Association (ETA) w takich przypadkach tyreoidektomia powinna być leczeniem pierwszego rzutu, ale wiemy, że w takiej sytuacji klinicznej jest ona obciążona dużym ryzykiem okołoperacyjnym. Aby podkreślić możliwość zastosowania innych metod leczenia podsumowaliśmy nasze doświadczenia z użyciem ¹³¹I w przypadku zagrażającej życiu opornej na leczenie farmakologiczne poamiodaronowej nadczynności tarczycy. Wnioski z pracy pokazują, że pilna terapia ¹³¹I (z lub bez stymulacji rhTSH) może być skuteczną opcją terapeutyczną u chorych z ciężkimi objawami AIT opornymi na leczenie farmakologiczne a obciążonych bardzo wysokim ryzykiem powikłań okołozabiegowych. Wyniki pracy przedstawiono w pracy “Life-threatening amiodarone-induced thyrotoxicosis – personalized approach to radical treatment” – praca w publikacji.

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

W latach 2017 – 2019 brałam udział w międzynarodowym projekcie The Knowledge Network w ramach którego przeprowadzono 2 wielośrodkowe (obejmujące ośrodki badawcze w 6 krajach europejskich i 1 w Ameryce Południowej), retrospektywne badania: GREPNET i GREPNET-2. Współpraca w ramach poszczególnych badań obejmowała liczne spotkania międzynarodowe, w celu opracowania zakresu badawczego, ich metodyki, wspólnej analizy wyników oraz przygotowania publikacji.

Oba badania miały na celu określenie przydatności parametru/biomarkera radiologicznego jakim jest Tumor Growth Rate (TGR; definiowany jako procentowa zmiana średnicy guza w ciągu miesiąca [%/m]) w ocenie progresji choroby u pacjentów z rozsianymi/zaawansowanymi,

wysokozróżnicowanymi GEP-NET. Projekt w całości był próbą rozwiązania problemu niskiej przydatności klinicznej, szeroko stosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie systemowe w guzach litych (RECIST 1.1) do oceny progresji w NET. Najważniejsze wnioski z badania wskazują, że TGR oceniany po 3 miesiącach (TGR3m) terapii jest wczesnym biomarkerem radiologicznym pozwalającym na przewidywanie PFS oraz pozwala na identyfikację chorych z zaawansowanymi NET, którzy mogą wymagać intensyfikacji częstości kontroli radiologicznej przy zastosowaniu strategii „watch and wait”. Obliczanie TGR3m jest łatwe w praktyce klinicznej i może być użytecznym narzędziem wspomagającym postępowanie terapeutyczne.

W badaniu GREPNET-2, które było kontynuacją badania poprzedniego, głównym celem było potwierdzenie wcześniejszych wyników w niezależnej kohorcie oraz dalsza walidacja TGR jako narzędzia do monitorowania skuteczności terapii. Badanie GREPNET-2 potwierdziło, prognostyczną rolę TGR3m jako wczesnego biomarkera radiologicznego, który jest w stanie przewidzieć nie tylko PFS, ale również odpowiedź na leczenie.

Ostatnim elementem tej współpracy było badanie określające wpływ metody obrazowania (TK vs MR) i osoby oceniającej (radiolog i radiolog/klinicysta) na powtarzalność wyników oszacowania TGR3m. Wykazano dość dobrą (81,6%) zgodność pomiędzy szacowanymi wartościami TGR3m.

W wyniku trwającej 3 lata współpracy ukazały się 3 publikacje w uznanych czasopismach onkologicznych:

- Value of Tumor Growth Rate (TGR) as an Early Biomarker Predictor of Patients' Outcome in Neuroendocrine Tumors (NET)-The GREPNET Study. *Oncologist*. 2019 Nov;24(11):e1082-e1090;
- Tumor Growth Rate as a Validated Early Radiological Biomarker Able to Reflect Treatment-Induced Changes in Neuroendocrine Tumors: The GREPNET-2 Study. *Clin Cancer Res*. 2019 Nov 15;25(22):6692-6699,
- Tumor Growth Rate to Predict the Outcome of Patients with Neuroendocrine Tumors: Performance and Sources of Variability. *Neuroendocrinology*, 2021;111(9):831839

oraz przedstawiono kilka doniesień zjazdowych: ENETS (2018 i 2019), ASCO (2018), Annual Meeting of the UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society (2018) - Abstrakt: Value of Tumour Growth Rate (TGR) as an early predictor of patients' outcome in patients diagnosed with well-differentiated neuroendocrine tumours (NETs): the GREPNET study – został nagrodzony na konferencji ENETS w 2018 r.

W latach 2018 i 2019 w ramach współpracy z profesorem wizytującą w naszej Klinice (prof. Adrienne Brouwers z Uniwersytetu w Groningen) uczestniczyłam w projekcie mającym na celu optymalizację obrazowania gruczołów przytarczycowych za pomocą [11C]C-choliny w technice PET/CT wykonanym u pacjentów poddanych obrazowaniu w ośrodku w Groningen. Efektem tego badania była publikacja: Optimization of parathyroid 11C-choline PET protocol for localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. EJNMMI Res. 2019 Jul 31;9(1):73. Wyniki badania były także prezentowane w postaci doniesienia zjazdowego na kongresie EANM w 2018r oraz zostały wykorzystane przy opracowaniu przez EANM zaleceń dotyczącego obrazowania przytarczyc.

W chwili obecnej biorę także udział w międzynarodowym wielośrodkowym badaniu translacyjnym „Novel ^{99m}Tc-labeled somatostatin receptor antagonists in the diagnostic algorithm of neuroendocrine neoplasms – a feasibility study” TECANT (“Nowy antagonist receptora somatostatynowego w algorytmie diagnostycznym nowotworów neuroendokrynych – studium wykonalności”) finansowanym ze środków EU w ramach programu ERA PerMed JTC 2018-2021; Horizon 2020, kierownik projektu: prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk. W ramach pracy przy projekcie uczestniczyłam w przygotowaniu dokumentacji badania (Study Protocol, ICF, wybrane SOP), wniosku do URPL i KB, oraz przeprowadzeniu części klinicznej badania w tym obrazowania receptorów somatostatynowych. Dotychczas wyniki z badania prezentowane były min. na konferencjach: EANM w sesjach TROP (Top Rated Oral Presentation) (Novel ^{99m}Tc-labeled somatostatin receptor antagonists in the diagnostic algorithm of neuroendocrine neoplasms - study design of clinical part of a multicentre, first phase TECANT study, w sesji) w 2022r oraz “Novel ^{99m}Tc-labelled somatostatin antagonists in the diagnostic algorithm of neuroendocrine neoplasms” - results of a multicenter phase I clinical trial – TECANT w 2023r, a także SNMMI w 2023r (Development of the ^{99m}Tc-labelled SST2 antagonist TECANT-1 for a first-in-man multicentre clinical study, praca nagrodzona jako International Best Abstract Award, opublikowano w EJNMMI jako obraz miesiąca pracę “Comparison of ^{99m}Tc radiolabeled somatostatin antagonist with [68Ga]Ga-DOTA-TATE in a patient with advanced neuroendocrine tumor” autorzy: M Opalinska, L Lezaic, C Decristoforo, P Kolenc, R Mikołajczak, A Studen, U Simoncic, I Virgolini, M Trofimiuk-Muldner, P Garnuszek, C Rangger, M Fani, B Glowa, K Skorkiewicz, A Hubalewska-Dydejczyk.

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Praca dydaktyczna

Od rozpoczęcia pracy zawodowej w 2005 roku prowadziłam i prowadzę zajęcia dla studentów:

- Wydziału Lekarskiego UJCM na kierunku lekarskim z przedmiotów choroby wewnętrzne, medycyna nuklearna i endokrynologia oraz na kierunku dietetyka
- Wydziału Fizyki i Informatyki Stosowanej Akademii Górniczo-Hutniczej im. St. Staszica w Krakowie na kierunku Fizyka Medyczna
- w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców afiliowanej przy Uniwersytecie Jagiellońskim z chorób wewnętrznych, medycyny nuklearnej i endokrynologii
- jestem opiekunem studenckiego koła naukowego z medycyny nuklearnej dla studentów Wydziału Lekarskiego UJCM
- przygotowuje pytania testowe z zakresu endokrynologii do egzaminu z chorób wewnętrznych dla studentów UJCM
- byłam członkiem Jury podczas 31. International Medical Students' Conference (IMSC) w sesji Internal Medicine Original Works Poster Session Krakow, 13-15.04.2023

Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze opiekuna naukowego lub promotora pomocniczego

Jestem promotorem pomocniczym doktoratu Lek. Karoliny Morawiec-Sławek „Ocena heterogenności receptorów somatostatynowych przy użyciu PET/CT jako wyznacznik odpowiedzi na leczenie długodziałającymi analogami somatostatyny u pacjentów z dobrze zróżnicowanymi GEP-NET”, promotor Prof. dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk, rok otwarcia przewodu doktorskiego 2021.

Wykłady dla osób specjalizujących się

Prowadziłam szkolenia z medycyny nuklearnej dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinie urologii organizowane przez Medycznym Centrum Kształcenia Podyplomowego. Przygotowywałam pytania testowe do egzaminu specjalizacyjnego (PES) z zakresu endokrynologii i medycyny nuklearnej. Wielokrotnie przygotowywałam wykłady w ramach spotkań naukowych Kliniki Endokrynologii przeznaczone głównie dla osób odbywających staże i specjalizujących się Klinice Endokrynologii.

Recenzent w impaktowanych czasopismach

International Journal of Molecular Sciences (IF 6,028), Endocrine Connections (IF 3.221) Journal of Gastrointestinal Oncology (IF 3.357), Current Oncology (IF 3,109), Cancers (IF 6,575), Journal of Clinical Medicine (IF 4,964), International Journal of Environmental Research and Public Health (IF 4,614), Biology (IF 5,168), Metabolites (IF 5,581), Medicina (IF 2,948), Diagnostics (IF 3,992), Frontiers in Oncology (IF 5,378), Frontiers in Endocrinology (IF 6,055)

Działalność organizacyjna

Członek komitetu naukowego/organizacyjnego konferencji:

- Nowotwory endokrynne z pułapu lekarza internisty, lekarza rodzinnego endokrynologa i gastrologa
- Małopolskie Warsztaty Obrazowania Molekularnego

Aktywne członkostwo w krajowych i międzynarodowych towarzystwach naukowych:

- Polskim Towarzystwie Endokrynologii (PTE), od 2022 roku sekretarz Krakowskiego oddziału PTE
- Polskim Towarzystwie Medycyny Nuklearnej (PTMN)
- Polskim Towarzystwie Neuroendokrynologii (PTNE)
- Europejskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych (ENETS)
- Europejskim Towarzystwie Endokrynologicznym (ESE)
- Europejskim Towarzystwie Medycyny Nuklearnej (EANM)
- Europejskiej Sieci Badań Nad Guzami Nadnerczy (ENS@T)

Szkolenia krajowe i zagraniczne:

- ESMIT SP-RER6037-2101091: TC Sponsored Participation on Virtual ESMIT Live Webinar series, 26 March to 12 November 2021
- Virtual ESMIT Course on Oncology Prostate Cancer 2021, 30 September to 1 October 2021
- The EANM Focus 3 Meeting: “Molecular Imaging and Thearagnostics in Neuroendocrine Tumours”, Athens, Greece, 30 January - 1 February 2020

Byłam wykładowcą na sympozjach z zakresu endokrynologii i medycyny nuklearnej, prowadziłam sesje na konferencjach naukowych w tym współprowadziłam sesję (Oncology &

Theranostics Committee: Local Therapy and More) podczas 35. corocznej konferencji Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej (EANM), Barcelona, 15 – 19.10.2022,

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej.

Swoje osiągnięcia naukowe i zawodowe przedstawiałam jako prezentujący autor w formie doniesień zjazdowych i konferencyjnych w tym 29 na konferencjach międzynarodowych i 7 krajowych, z których większość ukazała się w formie streszczeń (pełna lista w załączniku 4) oraz byłam także współautorem dodatkowych 35 doniesień zjazdowych. W latach ostatnich 3 latach prezentowałam także kilku wykładów na zaproszenie w trakcie ogólnokrajowych spotkań z dziedziny medycyny nuklearnej i endokrynologii.

W chwili obecnej biorę udział w finansowanym ze środków ABM wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy pt. „Zastosowanie terapii tandemowej LutaPol/ItraPol ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -DOTATATE) jako skutecznego narzędzia w leczeniu nowotworów neuroendokrynych, Akronim: DuoNen, 2019/ABM/01/00077” (nr CEBK: DBL.474.518.2021) będąc członkiem rady konsorcjum badania i członkiem rady bezpieczeństwa.

Głównym celem badania DUONEN jest opracowanie algorytmu spersonalizowanego leczenia chorych na NET z użyciem mieszanek izotopowych ItraPol i LutaPol (^{177}Lu]Lu-DOTATATE i ^{90}Y]Y-DOTATATE). Celem szczegółowym jest ocena skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NET na podstawie indywidualnej dozymetrii z użyciem mieszanek ^{177}Lu]Lu-DOTATATE i ^{90}Y]Y-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na z użyciem ^{177}Lu]Lu-DOTATATE. Koncepcja badania DUONEN i pierwsze uzyskane wyniki prezentowane były jako doniesienia zjazdowe na: Kongresie EANM 18.10.2022 (Efficacy of the personalized, dosimetry-based PRRT treatment of patients with neuroendocrine tumors using ^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE or ^{177}Lu]/ ^{90}Y]Lu/Y-DOTA-TATE mixture - the DUONEN multicenter study) Zjedzie PTMN 28.05.2022r (Ocena skuteczności, opartego o dozymetrię, spersonalizowanego leczenia chorych na nowotwory neuroendokryne, z użyciem ^{177}Lu DOTA-TATE i mieszanek ^{177}Lu DOTA-TATE z ^{90}Y DOTA-TATE - projekt polskiego badania klinicznego DUONEN), Kongresie SNMMI Mid-Winter and ACNM Annual Meeting 25.02.2022 (Tandem-PRRT based on personalized dosimetry vs ^{177}Lu -DOTATATE as an effective method in the treatment of neuroendocrine neoplasms- abstrakt

nagrodzony:2022 ACNM Annual Meeting Best Abstract Award: 1st place) oraz prezentowane w formie wykładów na Akademii Onkologii Nuklearnej: Nowoczesna dozymetria w terapii izotopowej - Projekt Duonen (21.04.2022),

Projekt Duonen jako przykład wykorzystania nowoczesnej dozymetrii w terapii izotopowej (04.11.2021), Nowoczesna dozymetria w terapii izotopowej - Projekt DUONEN – update (03.11.2022).

Nagrody i wyróżnienia:

- Wyróżnienie Ministra Zdrowia za osiągnięcie bardzo dobrego wyniku egzaminu specjalizacyjnego w dziedzinie medycyny nuklearnej w 2017 roku
- Nagroda Izby Lekarskiej w Krakowie za wynik egzaminu specjalizacyjnego w dziedzinie chorób wewnętrznych w 2012 r
- Nagroda Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego za artykuł w obszarze akromegalii lub nowotworów neuroendokrynych opublikowane w latach 2019 – 2020 za artykuł: Rzepka E, Gilis-Januszewska A, Opalińska M, Sowa-Staszczak A, Hubalewska-Dydejczyk A. Difficulties in the diagnosis and treatment of malignant paraganglioma of the urinary bladder. *Endokrynol Pol.* 2020;71(2):196-197. doi: 10.5603/EP.a2019.0068

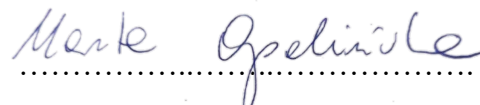
Wyróżnienia prac na zjazdach i konferencjach naukowych:

- Development of the ^{99m}Tc-labelled SST2 antagonist TECANT-1 for a first-in-man multicentre clinical study, Authors: Renata Mikolajczak, Doroteja Novak , Barbara Janota , Anton A. Hörmann, Agnieszka Sawicka, Marko Kroselj, Melpomeni Fani, Petra Kolenc, Piotr Garnuszek, Clemens Decristoforo, Boguslaw Glowa, Konrad Skorkiewicz, Luka Lezaic, Irene Virgolini, Malgorzata Trofimiuk, Marta Opalinska, Alicja Hubalewska-Dydejczyk nagrodzona jako International Best Abstract Award na konferencji SNMMI w 2023 roku
- Novel ^{99m}Tc-labelled somatostatin antagonists in the diagnostic algorithm of neuroendocrine neoplasms” - results of a multicenter phase I clinical trial – TECANT, Authors: M. Opalinska, I. Virgolini, L. Lezaic, G. di Santo, C. Decristoforo, P. Kolenc, R. Mikolajczak, A. Studen, P. Garnuszek, U. Simoncic, M. Trofimiuk-Muldner, C. Rangger, B. Glowa, K. Skorkiewicz, M. Fani, A. Sowa-Staszczak, B. Janota, M. Kroselj, S. Rep, A. Hoermann, A. Hubalewska-Dydejczyk; abstrakt zakwalifikowany do prezentacji w sesji TROP (top rated oral presentation) podczas konferencji EANM 2023

- Value of Na[18F]F and 2-[18F]FDG PET/CT imaging in early stages of aortic valve degeneration assessment after transcatheter aortic valve (TAVI) implantation, Authors: M. Opalinska, D. Sorysz, A. Sowa-Staszczak, A. Grochowska, A. Dziewierz, K. Malinowski, N. Maruszak, M. Bagieński, S. Bartuś, D. Dudek; abstrakt zakwalifikowany do prezentacji w sesji TROP (top rated oral presentation) podczas konferencji EANM 2023
- Personalized, dosimetry-based PRRT therapy in patients with neuroendocrine tumors using [177Lu]Lu-DOTA-TATE or [177Lu]Lu/[90Y]Y-DOTA-TATE mixture - the initial results of DUONEN multicenter study, Authors; M. Opalinska, G. Kaminski, M. Dedecjus, A. Kowalska, M. Kolodziej, M. Saracyn, D. Gasior-Perczak, W. Lenda-Tracz, A. Sowa-Staszczak, A. Borkowska, A. Budzynska, A. Kubik, W. Chalewska, K. Kacperski, P. Szubstarska, P. Garnuszek, R. Mikolajczak, A. Hubalewska-Dydejczyk; abstrakt zakwalifikowany do prezentacji w sesji TROP (top rated oral presentation) podczas konferencji EANM 2023
- Novel 99mTc-labeled somatostatin receptor antagonists in the diagnostic algorithm of neuroendocrine neoplasms - study design of clinical part of a multicentre, first phase TECANT study; Authors: A. Hubalewska-Dydejczyk, C. Decristoforo, R. Mikolajczak, P. Kolenc, L. Lezaic, M. Opalinska5, A. Studen, P. Garnuszek, C. Rangger, M. Trofimiuk-Muldner, U. Simončič, I. Virgolini, M.Fani, M. Krošelj, K. Skorkiewicz, B. Glowa, A. Sowa-Staszczak, B. Janota, A. Sawicka; abstrakt prezentowany w sesji TROP (top rated oral presentation) podczas konferencji EANM 2022
- Well-differentiated gastroenteropancreatic G3 NET: clinical characteristics, treatment and outcomes - personalized approach wyróżnienie jako jednego z dziesięciu najlepszych doniesień naukowych zgłoszonych na Kongres Polskich Towarzystw Naukowych „Wokół Raka Tarczycy”, 5-7 maja 2022 Gliwice, autorzy: M. Opalińska, A. Sowa-Staszczak, A. Kurzyńska, K. Morawiec-Sławek, A. Stefańska, A. Hubalewska-Dydejczyk
- Tandem-PRRT based on personalized dosimetry vs 177Lu-DOTATATE as an effective method in the treatment of neuroendocrine neoplasms Authors: A. Hubalewska-Dydejczyk, M. Opalinska, G. Kaminski, M. Saracyn, M. Kolodziej, A. Kowalska, M. Dedecjus, P. Garnuszek , R. Mikolajczak - presenting author: M. Opalinska, abstrakt nagrodzony, SNMMI Mid-Winter and ACNM Annual Meeting 25.02.2022 (Best Abstract Award: 1st place)
- Value of Tumour Growth Rate (TGR) as an early predictor of patients' outcome in patients diagnosed with well-differentiated neuroendocrine tumours (NETs): the GREPONENT study – Authors: Lamarca A, Crona J, Ronot M, Opalinska M, Lopez Lopez C, Pezzutti

D, Najran P, Franca R, Scafer N, Sundin A, Pavel M, Dromain C abstrakt nagrodzony na konferencji ENETS w 2018 r

- Scintigraphy with the use of ^{123}I -IL-2: a new promising tool for cardiovascular risk assessment in patients with high cardiovascular risk. Author Block: Opalińska Marta, Hubalewska-Dydejczyk Alicja, Stompór Tomasz, Krzanowski Marcin, Mikołajczak Renata, Sowa-Staszczak Anna, Beata Kuśnierz-Cabala, Barbara Tabor, Karczmarczyk Urszula, Pach Dorota, Głowa Bogusław, Lenda-Tracz Wioletta, abstrakt nagrodzony na konferencji EANM w 2010 roku
- The ability of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-IL-2 scintigraphy to detect and quantify IL-2R positive cells in atherosclerotic plaques within carotid arteries in patients treated with maintenance dialysis; Kalembkiewicz M., Hubalewska-Dydejczyk A, Stompór T, Krzanowski M, Mikołajczak R, Sowa-Staszczak A., Rakowski T., Kleczynski P., Karczmarczyk U., Garnuszek P., Maurin M. Pach D, Lenda-Tracz W, Głowa B., Huszno B, Dubiel J.S, Sułowicz W, presenting author: M. Kalembkiewicz abstrakt nagrodzony na konferencji 19th Meeting of the International Research Group in Immuno-scintigraphy and Therapy (IRIST) w 2008 roku.



(podpis wnioskodawcy)