

## AUTOREFERAT

1. **IMIĘ I NAZWISKO:** Ilona Maria Michałowska
2. **POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ:**

**Lekarz medycyny** – dyplom nr 14745/25383/93 wydany przez Akademię Medyczną w Warszawie

**Doktor nauk medycznych** – Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Warszawa 8.03.2006

**Tytuł rozprawy doktorskiej** „Przydatność badań dopplerowskich w ocenie tętnic nerkowych u pacjentów po chirurgicznym leczeniu rozwarstwienia aorty typu A.”

### **Uzyskane specjalizacje:**

Radiologia i diagnostyka obrazowa I stopień specjalizacji – 17.05.1999

Radiologia i diagnostyka obrazowa – II st. specjalizacji – 12.05.2003

3. **INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:**

1999-2009 – radiolog, Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

od 2009 – kierownik Zakładu Radiologii Instytutu Kardiologii w Warszawie

4. **WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCE Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 ROKU O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.):**

#### **4.1 TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO**

**Monotematyczny zbiór publikacji pod tytułem:**

**„Ocena wybranych metod obrazowania strukturalnego i czynnościowego oraz poszukiwanie nowych biomarkerów w diagnostyce i monitorowaniu chorych z zespołem guza chromochłonnego/przyzwojaków”.**

#### 4.2 PUBLIKACJE UJĘTE W CYKLU

1. **Michałowska I, Ćwikła JB, Pęczkowska M, Furmanek MI, Buscombe JR, Michalski W, Prejbisz A, Szperl M, Malinoc A, Moczulski D, Szutkowski Z, Kawecki A, Antoniewicz J, Pęczkowski P, Lewczuk A, Otto M, Cichocki A, Bednarek-Tupikowska G, Kabat M, Janaszek-Sitkowska H, Przybyłowska K, Janas J, Neumann HP, Januszewicz A: Usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy (Tc-[HYNIC, Tyr3]-Octreotide) and 123I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy in Patients with SDHx Gene-Related Pheochromocytomas and Paragangliomas Detected by Computed Tomography. *Neuroendocrinology*. 2015; 101(4): 321-330.  
IF=2,583; MNiSW=30**
2. **Michałowska I, Ćwikła J, Prejbisz A, Kwiatek P, Szperl M, Michalski W, Wyrwicz L, Kuśmierczyk M, Januszewicz A, Maciejczyk A, Roszczyńko M, Pęczkowska M: Mediastinal paragangliomas related to SDHx gene mutations. *Kardiochir Torakochir Pol*. 2016; 13 (3): 276-282.  
MNiSW=14**
3. **Michałowska I, Lewczuk A, Ćwikła J, Prejbisz A, Swoboda-Rydz U, Furmanek MI, Szperl M, Januszewicz A, Pęczkowska M: Evaluation of Head and Neck Paragangliomas by Computed Tomography in Patients with Pheochromocytoma-Paraganglioma Syndromes. *Pol J Radiol*. 2016 Oct 31;81:510-518.  
MNiSW=15**
4. **Michałowska I, Ćwikła JB, Michalski W, Wyrwicz LS, Prejbisz A, Szperl M, Nieć D, Neumann HP, Januszewicz A, Pęczkowska M. Growth rate of paragangliomas related to germline mutations of the sdhx genes. *Endocr Pract*. 2016 Dec 14. DOI: 10.4158/EP161377.OR [ahead of print]  
IF=2,074; MNiSW=20**
5. **Pęczkowska M, Ćwikła J, Kidd M, Lewczuk A, Kolasinska-Ćwikła A, Nieć D, Michałowska I, Prejbisz A, Januszewicz A, Chiarelli J, Bodei L, Modlin I. The clinical utility of circulating neuroendocrine gene transcript analysis in well-differentiated paragangliomas and pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol*. 2017 Feb;176(2):143-157.  
IF=3,892; MNiSW=30**

ŁĄCZNY IMPACT FACTOR CYKLU PUBLIKACJI: 8,549

## **ŁĄCZNA PUNKTACJA MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO (MNIŚW)**

**CYKLU PUBLIKACJI: 109**

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NUMER 6) przedstawiono oświadczenia współautorów prac określające indywidualny wkład każdego z nich w powstanie ww. publikacji.

### **4.3 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO/ARTYSTYCZNEGO WW. PRACY/PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.**

#### **4.3.1 CEL NAUKOWY**

Celem naukowym przedstawionego cyklu publikacji było określenie zastosowania tomografii komputerowej i badań scyntygraficznych (SRS i <sup>123</sup>I mIBG) w diagnostyce przyzwojaków i guzów chromochłonnych u chorych z mutacjami genów *SDHx*; charakterystyka przyzwojaków głowy i szyi oraz klatki piersiowej; ocena tempa wzrostu przyzwojaków w zależności od ich lokalizacji oraz typu mutacji *SDH*; poszukiwanie nowych biomarkerów opartych na ekspresji genów związanych z patogenezą nowotworów neuroendokrynych oraz próba ustalenia wytycznych dotyczących dalszego postępowania w tej grupie chorych.

#### **Omówienie celu naukowego:**

Guzy chromochłonne i przyzwojaki (pheochromocytoma, paraganglioma, PPGL) należą do grupy nowotworów neuroendokrynych (NEN) występujących z częstością 1/100 000- 300 000 osób (1).

NEN stanowią rzadko występującą, niejednorodną grupę nowotworów, którą cechuje heterogenność zarówno w przebiegu klinicznym, biologii rozwoju jak i w obrazie morfologicznym. Momentem przełomowym pozwalającym lepiej poznać naturę tych nowotworów było odkrycie przez Pears'a zdolności syntezy biologicznie czynnych amin biogennych i hormonów przez komórki neuroendokryne. Przedstawił on koncepcję dowodzącą, że komórki te tworzą w organizmie układ APUD – *Amine Precursors Uptake and Decarboxylation*, a guzy wywodzące się z nich nazwał APUD-oma. Obecnie uważa się, że komórki neuroendokryne rozproszone są w nabłonku błony śluzowej żołądka, kosmków i krypt jelita, dróg żółciowych, tworzą wyspy w trzustce oraz występują poza przewodem pokarmowym w płucach, grasicy, skórze, gruczole krokowym, nadnerczach, tarczycy, nerkach, podwzgórzcu, przysadce oraz w ciałach przyzwojowych układu nerwowego przywspółczulnego i współczulnego. Stanowią one integralną część rozlanego systemu neuroendokrynego (*Diffuse Endocrine System* – DES). Nowotwory neuroendokryne, poprzednio

guzy (NET - *neuroendocrine tumors*), wywodzą się z komórek neuroendokrynych należących do tego systemu.

PPGL to guzy wywodzące się z ciał przyzwojowych (z komórek neuroektodermy) autonomicznego układu nerwowego. Największe skupisko tkanki przyzwojowej stanowi rdzeń nadnerczy. Pozanadnerczowe ciała przyzwojowe lokalizują się wzdłuż osi ciała i w bliskości zwojów współczulnych/przywspółczulnych w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej. Zgodnie z wytycznymi Endocrine Society z 2014 roku dla określenia wszystkich guzów tkanki przyzwojowej stosuje się wspólny skrót PPGL (*pheochromocytoma i paraganglioma* – guz chromochłonny i przyzwojaki), termin guz chromochłonny przypisany jest jedynie guzom wywodzącym się z rdzenia nadnerczy, natomiast przyzwojaki to guzy wywodzące się z komórek chromochłonnych zlokalizowanych poza nadnerczami (2). Przyzwojaki możemy podzielić na dwie grupy: wywodzące się z układu współczulnego (mogące wykazywać aktywność hormonalną) i wywodzące się z układu przywspółczulnego (najczęściej nieczynne hormonalnie).

PPGL mogą wydzielać katecholaminy lub być też nieczynne hormonalnie. Guzy chromochłonne mogą wydzielać adrenalinę i noradrenalinę, a także dopaminę. Przyzwojaki pozanadnerczowe najczęściej wydzielają noradrenalinę i/lub dopaminę, rzadko adrenalinę.

Objawy kliniczne zależą od lokalizacji i wielkości guzów, profilu hormonalnego jak i ich potencjalnej złośliwości. PPGL mogą być guzami sporadycznymi lub być uwarunkowane genetycznie. Rozwijają się najczęściej w 4-5 dekadzie życia, w postaciach rodzinnych zwykle występują w młodszym wieku.

Rodzinne występowanie przyzwojaków zostało po raz pierwszy opisane w 1933 przez Chase, a rodzinne współwystępowanie guzów chromochłonnych i przyzwojaków przez Pritchetta w 1982 i Jensena w 1991 (3).

Do klasycznych, najlepiej dotychczas poznanych zespołów dziedzicznych PPGL zaliczamy: mnogą gruczolakowatość wewnątrzwydzielniczą typu 2 A i B (multiple endocrine neoplasia type 2 - MEN2A i MEN2B), chorobę von Hippela - Lindaua (VHL), nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF1) i zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków (pheochromocytoma-paraganglioma syndrome – PGL).

Dzięki postępom biologii molekularnej oraz wdrożeniu sekwencjonowania nowej generacji, które umożliwia badanie całego exomu zidentyfikowano dotychczas 27 genów predysponujących, do których zaliczamy:

*PHD2, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, IDH, HIF2A, MDH2, FH, RET, NF1, KIF1B $\beta$ , MAX, TMEM127, GDNF, H-ras, K-ras, GNAS, CDKN2A (p16), p53, BAP1, BRCA1 i 2, ATRX, KMT2D, MEN 1.*

Obecnie uważa się, że około 40% guzów chromochłonnych i przyzwojaków jest uwarunkowana genetycznie (1,4,5), co powoduje, że PPGL należy do jednej z najczęstszych chorób o podłożu genetycznym.

Guzy chromochłonne/przyzwojaki uwarunkowane genetycznie występują najczęściej w młodym wieku, częściej niż w przypadku guzów sporadycznych lokalizują się pozanadnerczowo oraz są wielogniskowe.

Klasyczne, wymienione wyżej dziedziczne postaci stanowią ok. ¼ wszystkich postaci PPGL (1,4,5), zaś zespoły związane z mutacjami podjednostek dehydrogenazy bursztynianowej (*SDHx*) są najczęstszymi postaciami dziedzicznymi i stanowią ok 50% wszystkich przypadków genetycznie uwarunkowanych.

Dehydrogenaza bursztynianowa (SDH) stanowi mitochondrialny kompleks II, który jest kompleksem białkowym należącym do układu przenośników elektronów łańcucha oddechowego oraz związanym z cyklem kwasów trójkarboksylowych (cyklem Krebsa), utlenia bursztynian do fumaranu. Składa się z 4 podjednostek: SDHA, SDHB, SDHC, SDHD oraz czynnika SDHAF2.

W 2000 roku odkryto geny kodujące podjednostki D i C odpowiedzialne za zespoły PGL 1 (chromosom 11q23) i PGL 3 (11q13) (6,7), rok później gen podjednostki B dehydrogenazy bursztynianowej (chromosom 1p36) odpowiedzialny za zespół PGL4 (8). W 2009 roku opisano czynnik SDHAF2 - zespół PGL 2 (9), a w 2010 roku wykryto gen podjednostki SDHA odpowiedzialny za zespół PGL 5 (10).

Zespoły te dziedziczą się autosomalnie dominująco, przy czym w przypadku mutacji *SDHD* i *SDHAF2* występuje zjawisko imprintingu matczynego, co oznacza, że aktywna choroba występuje tylko u osób, które mutację odziedziczyły od ojca (11-13).

Zespoły PGL 1-5 charakteryzują się występowaniem przyzwojaków/guzów chromochłonnych bez innych endokrynopatii oraz ryzykiem rozwoju innych nowotworów takich jak: rak nerek, nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*, mięsak pochodzenia mezenchymalnego), nowotworów tarczycy, trzustki oraz rzadko gruczolaków przysadki i innych nowotworów (3,14-17). Charakterystyczne jest także, że poszczególne zespoły PGL różnią się obrazem klinicznym i penetracją choroby.

**Zespół PGL 1** spowodowany mutacją genu *SDHD*, charakteryzuje się występowaniem przyzwojaków głowy i szyi, często mnogich oraz wysoką penetracją choroby. Przyzwojaki zlokalizowane w klatce piersiowej, jamie brzusznej, miednicy małej oraz guzy chromochłonne występują rzadziej (14,16,18,19), również złośliwy charakter zmian jest rzadki. Opisywano współwystępowanie raka nerki (w 8%) i w kilku przypadkach gruczolaka przysadki, oraz raka piersi (20).

**Zespół PGL 2** skojarzony z czynnikiem *SDHAF2* jest bardzo rzadko występującym zespołem (do tej pory opisano 4 rodziny), w którym występują przyzwojaki głowy i szyi; nie opisywano zmian złośliwych ani współwystępowania guzów chromochłonnych i przyzwojaków o innej lokalizacji niż głowa i szyja.

**Zespół PGL 3** spowodowany mutacją *SDHC* charakteryzuje występowanie pojedynczych, łagodnych przyzwojaków głowy i szyi, najczęściej zlokalizowanych w obrębie kłęбка szyjnego. W

pojedynczych przypadkach mogą wystąpić guzy chromochłonne lub przyzwojaki o innej lokalizacji niż głowa i szyja.

**Zespół PGL 4** spowodowany mutacją *SDHB* charakteryzuje się niższą penetracją w porównaniu z mutacją *SDHD*. Najbardziej charakterystyczną cechą tego zespołu jest występowanie przyzwojaków o lokalizacji pozanadnerczowej w jamie brzusznej, miednicy małej i/lub guzów chromochłonnych, najczęściej są to guzy pojedyncze. Przyzwojaki głowy i szyi spotyka się w 20-30% przypadków, raki nerki w 14%, GIST w 2% (16,19).

Należy podkreślić, że ryzyko złośliwej postaci choroby w przypadku mutacji genu *SDHB* jest wysokie i wynosi pomiędzy 31-71% (14,21-24).

### **Zespół PGL5**

Mutacja genu *SDHA* była początkowo opisana jako przyczyna recesywnie autosomalnie dziedziczonego zespołu Leigh'a powodującego szereg zaburzeń neurodegeneracyjnych. W 2010 r Burnichon i wsp. (10) po raz pierwszy opisali przypadek 32 letniej kobiety z PPGL zlokalizowanym w jamie brzusznej, u której wykryto mutację *SDHA*. Obecnie uważa się, że jest to rzadka przyczyna PPGL (częstość ok. 3%), która charakteryzuje się niską penetracją czego konsekwencją jest rzadkie rodzinne występowanie choroby.

Wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy są nosicielami mutacji genów *SDHx*, lokalizacja guzów oraz wybór metody leczenia jest istotne z kilku powodów:

- guzy chromochłonne i przyzwojaki wywodzące się z włókien współczulnych wydzielają katecholaminy, a więc w przypadku niepodjęcia właściwego leczenia zwiększa się ryzyko powikłań sercowo- naczyniowych a tym samym zgonu z tego powodu.
- PPGL mogą powodować objawy kliniczne związane z uciskiem na sąsiadujące narządy, dokładna lokalizacja guza, anatomiczne stosunki mogą być kluczowe w wyborze metody leczenia.
- badania genetyczne członków rodzin, mające na celu wyodrębnienie nosicieli mutacji *SDHx* czyli osób z grupy ryzyka wystąpienia tych nowotworów, mogą przyczynić się do wczesnego wykrycia zmian oraz podjęcia wcześniejszego leczenia. Z drugiej strony, badania obrazowe u asymptomatycznych nosicieli mutacji *SDHx* często prowadzą do ujawnienia małych (poniżej 1cm) zmian, często również nieczynnych hormonalnie. Decyzje co do wyboru metody leczenia i dalszej aktywnej obserwacji w tej grupie chorych mogą być niezwykle trudne.
- u chorych z zespołami PGL istnieje także ryzyko złośliwej postaci choroby, szczególnie wyraźne w przypadku nosicieli mutacji *SDHB*, gdzie ryzyko to ocenia się na pomiędzy 31-71% (14,21-24). Możliwe jest także współwystępowanie innych nowotworów. Z tego powodu bardzo ważne klinicznie jest monitorowanie tych chorych i opracowanie odpowiedniego algorytmu diagnostycznego.

## Cele szczegółowe

### **Usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy (Tc-[HYNIC, Tyr3]-Octreotide) and 123 I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy in Patients with SDHx Gene-Related Pheochromocytomas and Paragangliomas Detected by Computed Tomography.**

Ilona Michałowska<sup>1</sup>, Jarosław B. Ówikła<sup>2</sup>, Mariola Pęczkowska<sup>3</sup>, Mariusz I. Furmanek<sup>4</sup>, John R. Buscombe<sup>5</sup>, Wojciech Michalski<sup>6</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>3</sup>, Małgorzata Szperl<sup>7</sup>, Angelica Malinoc<sup>8</sup>, Dariusz Moczulski<sup>9</sup>, Zbigniew Szutkowski<sup>10</sup>, Andrzej Kawecki<sup>10</sup>, Jolanta Antoniewicz<sup>11</sup>, Piotr Pęczkowski<sup>12</sup>, Anna Lewczuk<sup>13</sup>, Maciej Otto<sup>14</sup>, Andrzej Cichocki<sup>15</sup>, Grażyna Bednarek-Tupikowska<sup>16</sup>, Marek Kabat<sup>3</sup>, Hanna Janaszek-Sitkowska<sup>3</sup>, Katarzyna Przybyłowska<sup>3</sup>, Jadwiga Janas<sup>17</sup>, Hartmut PH Neumann<sup>8</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>3</sup>.

*Neuroendocrinology. 2015;101(4):321-30. doi: 10.1159/000381458. Epub 2015 Mar 13.*

Celem pierwszej pracy była ocena przydatności scyntygrafii receptorów somatostatynowych z użyciem znakowanego analogu receptora somatostatynowego <sup>99m</sup>Tc [HYNIC, Tyr3]-Octreotyd (SRS) i znakowanego radioizotopowo analogu amin biogennych <sup>123</sup>I mIBG, u pacjentów, u których wykryto PPGL w badaniu tomografii komputerowej (TK) oraz próba ustalenia algorytmu diagnostycznego u nosicieli mutacji *SDHx*.

Diagnostyka guzów PPGL obejmuje zarówno badania hormonalne jak i obrazowe. Ze względu na wielogniskowość, różną lokalizację przyzwojaków, możliwość złośliwego charakteru i obecności przerzutów, precyzyjna diagnostyka obrazowa jest kluczowa przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia: zachowawczym, chirurgicznym, radioterapii lub leczeniu radioizotopowym.

W diagnostyce guzów chromochłonnych i przyzwojaków, tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR) są powszechnie używanymi metodami obrazowymi anatomicznymi, charakteryzującymi się czułością 77-98% dla TK i 90-100% dla MR oraz bardzo szeroką rozpiętością swoistości wynoszącą od 29 do 92% dla TK i 50-100% dla MR (25,26). Tomografia komputerowa z kontrastem dzięki wysokiej rozdzielczości przestrzennej i czasowej jest rekomendowaną metodą służącą do obrazowania PPGL, zwłaszcza tych położonych w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej (2). Podobnie jednak, jak rezonans magnetyczny charakteryzuje się niższą specyficznością w rozpoznawaniu PPGL.

Innym rodzajem badań obrazowych wykorzystywanych w diagnostyce PPGL są badania radioizotopowe z użyciem znakowanych analogów receptorów somatostatynowych, scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS) z użyciem <sup>99m</sup>Tc-[HYNIC, Tyr3]-octreotyd (TOC) w technice SPECT lub SPECT/CT lub z wykorzystaniem techniki PET z użyciem znaczników pozytonowych

<sup>68</sup>Ga-DOTATATE. Dodatkową techniką obrazową badań czynnościowych jest wykorzystanie znakowanych analogów amin biogennych z użyciem <sup>123</sup>I- mIBG, lub <sup>131</sup>I- mIBG oraz wykorzystywane jest użycie nieswoistego radioznacznika jakim jest <sup>18</sup>F-FDG PET-CT, które pozwalają na charakterystykę czynnościową guzów. Badania radioizotopowe charakteryzują się dość wysoką specyficnością, ale z uwagi na rozdzielczość liniową zwykle jednak nie pozwalają na precyzyjną ocenę anatomiczną i muszą być uzupełnione o pełne badanie strukturalne, zwłaszcza w przypadku planowania zabiegów operacyjnych (25,27-29).

Nasze prospektywne badanie oparte było na Ogólnopolskim Rejestrze Guza Chromochłonnego. Według naszej wiedzy jest to największa grupa nosicieli mutacji *SDHx*, która diagnozowana i leczona była w jednym ośrodku według tego samego protokołu, a wszystkie badania obrazowe analizowane były przez tę samą grupę ekspertów.

Guzy klasyfikowane były w zależności od lokalizacji na:

- guzy chromochłonne nadnerczy,
- przyzwojaki głowy i szyi,
- przyzwojaki klatki piersiowej
- przyzwojaki pozanadnerczowe zlokalizowane w jamie brzusznej i miednicy małej.

Za złośliwy charakter guzów przyjmowano obecność przerzutów w tkankach niechromochłonnych.

Badania genetyczne obejmowały analizę genów RET (exons 10, 11, 13,16), VHL, NF1, SDHB, SDHD, SDHC, MAX, TMEM127 and SDHAF2, w tym także badania w kierunku dużych delecji i insercji. W przypadku rozpoznania nosicielstwa mutacji patogennych w genach predysponujących do zespołów PGL, badaniami genetycznymi objęci byli także członkowie rodzin probandów.

Nosiciele mutacji genów *SDHx* mieli wykonywane badania wielorzędowej TK z kontrastem obejmujące: głowę i szyję, klatkę piersiową, jamę brzuszną i miednicę małą oraz oznaczany poziom dobowego wydalania metoksykatecholamin z moczem.

Wszyscy nosiciele genów *SDHx* z klinicznym i radiologicznym (opartym na badaniu TK) podejrzeniem PPGL poddawani byli badaniom scyntygraficznym SRS (<sup>99m</sup>Tc-[HYNIC,Tyr3]-Octreotyd) i <sup>123</sup>I mIBG.

Wyniki badań TK były porównywane z wynikami badań scyntygraficznych, ostateczny wynik był zatwierdzany przez grupę ekspertów (specjaliści medycyny nuklearnej i radiologii).

## **WYNIKI**

Spośród 350 pacjentów poddanych badaniom genetycznym, analizie poddano 46 nosicieli mutacji genów *SDHx* (32 probandów, 14 krewnych); 28 pacjentów z mutacją *SDHD*, 16 z mutacją *SDHB*, 2 pacjentów z mutacją *SDHC*, średnia wieku w grupie badanej 39 lat (18-73 lat), 29 mężczyzn, 17 kobiet.

Analiza była przeprowadzona oddzielnie dla pacjentów ze złośliwą i niezłośliwą postacią PPGL.

### **Zmiany łagodne**

Za łagodny charakter guza przyjmowano brak przerzutów.



W tej grupie analizie poddano 39 pacjentów (23 mężczyzn, 16 kobiet), 25 pacjentów z mutacją *SDHD*, 12 z mutacją *SDHB* oraz 2 z mutacją *SDHC*, średnia wieku  $40,2 \pm 12,9$  lat, średni czas obserwacji wynosił  $81,3 \pm 55,9$  miesiące.

Zgodnie z wynikami grupy ekspertów wykryto 102 zmiany (66 przyzwojaków zlokalizowanych w głowie i szyi, 8 przyzwojaków zlokalizowanych w klatce piersiowej, 20 przyzwojaków zlokalizowanych pozanadnerczowo w jamie brzusznej i miednicy małej oraz 8 guzów chromochłonnych). 64 zmiany zostały chirurgicznie usunięte, w 63 przypadkach badanie histopatologiczne potwierdziło PPGL.

W TK rozpoznano prawidłowo 101 zmian, 2 wyniki były fałszywie dodatnie, jeden fałszywie ujemny, czułość tomografii komputerowej wynosiła 99.1% (95% CI 98.5-99.7%).

Czułość SRS w tej grupie wynosiła 77%; (95% CI 68.2-85.8), czułość  $^{123}\text{I}$  mIBG wynosiła 22.0% (95% CI 13.0-31.0).

Stwierdzono istotną statystycznie zależność czułości SRS i  $^{123}\text{I}$  mIBG w zależności od lokalizacji guza ( $p < 0.001$ ). Największa czułość SRS była dla przyzwojaków głowy i szyi (91.4%; 95% CI 84.2-98.6), najniższa dla przyzwojaków zlokalizowanych w jamie brzusznej, miednicy małej i guzów chromochłonnych (40%; 95% CI 15.2-64.7 i 42.9%; 95% CI 6.2-79.6, odpowiednio).

Scyntygrafia  $^{123}\text{I}$  mIBG największą czułością charakteryzowała się w przypadku guzów chromochłonnych (100%), najniższą w przypadku przyzwojaków głowy i szyi (3.7%).

### **Guzy złośliwe**

W grupie zmian złośliwych analizie poddano 7 pacjentów z przerzutami do kości, wątroby, płuc i węzłów chłonnych.

4 pacjentów miało mutację genu *SDHB*, 3 pacjentów mutację *SDHD* (p. C11X) (5 mężczyzn, 2 kobiety). Średnia wieku w momencie wykrycia zmian wynosiła  $31.3 \pm 5.9$  lat. Średni czas obserwacji wynosił  $102 \pm 67$  miesięcy, jeden pacjent zmarł w trakcie obserwacji.

W TK rozpoznano wszystkie zmiany złośliwe, czułość TK wynosiła 100%. Scyntygrafia  $^{123}\text{I}$  mIBG była ujemna u wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, natomiast scyntygrafia SRS była pozytywna we wszystkich przypadkach z wyjątkiem jednego pacjenta z pojedynczym przerzutem w wątrobie.

W przypadku zmian złośliwych czułość SRS wyniosła 95,2% (95% CI 86.1-100), natomiast dla  $^{123}\text{I}$  mIBG wynosiła 23.8% (95% CI 5.6-42.0). Czułość SRS była wyższa dla zmian złośliwych w porównaniu ze zmianami łagodnymi, ale bez statystycznej znamienności.

Czułość w wykrywaniu zmian łagodnych dla obu metod łącznie wynosiła 88.5% (95% CI 81.8 - 95.2) i 95.2 (95% CI 86.1-100) dla zmian złośliwych.

Warto podkreślić, że SRS z użyciem [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC] (Tektortyd, NCBJ, Polatom;PL) i  $^{123}\text{I}$  mIBG (NCBJ, Polatom, PL), są szeroko dostępnymi metodami scyntygraficznymi w Polsce, oba badania posiadają rejestrację i są standardem obrazowania radioizotopowego nowotworów neuroendokrynnych, a połączenie obu tych metod czynnościowych z badaniami strukturalnymi jest

optymalnym algorytmem diagnostyki obrazowej.

#### **Wnioski:**

- czułość badań [ $^{99m}\text{Tc}$ -HYNICTOC] SRS i  $^{123}\text{I}$  mIBG w wykrywaniu PPGL u chorych z mutacjami *SDHx* jest ściśle zależna od ich lokalizacji.
- SRS charakteryzują się największą czułością w wykrywaniu przyzwojaków głowy i szyi, najniższą w wykrywaniu guzów chromochłonnych i przyzwojaków pozanadnerczowych zlokalizowanych w jamie brzusznej i miednicy małej.
- $^{123}\text{I}$  mIBG charakteryzują się największą czułością w wykrywaniu guzów chromochłonnych, najniższą w przypadku przyzwojaków zlokalizowanych w głowie i szyi.
- badanie SRS charakteryzuje się wysoką czułością w przypadku zmian złośliwych, przewyższając czułość  $^{123}\text{I}$  mIBG w tej grupie chorych.
- tomografia komputerowa charakteryzują się wysoką czułością w wykrywaniu zarówno zmian łagodnych jak i złośliwych (czułość odpowiednio 99,1% i 100%)
- przesiewowe badania obrazowe powinny być dobierane indywidualnie dla każdego nosiciela mutacji *SDHx*, badania scyntygraficzne powinny być wykonywane u pacjentów ze złośliwymi PPGL oraz w przypadku trudności diagnostycznych.

W kolejnych pracach kontynuowałam badania nad charakterystyką przyzwojaków położonych w śródpiersiu oraz w głowie i szyi.

#### **Mediastinal paragangliomas related to *SDHx* gene mutations**

Ilona Michałowska, Jarosław Ćwikła, Aleksander Prejbisz, Paweł Kwiatek, Małgorzata Szperl, Wojciech Michalski, Lucjan Wyrwicz, Mariusz Kuśmierczyk, Andrzej Januszewicz, Anna Maciejczyk, Marta Roszczyńko, Mariola Pęczkowska

*Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2016; 13 (3): 276-282.

Śródpiersie należy do najrzadszej lokalizacji przyzwojaków, tylko około 2% wszystkich przyzwojaków zlokalizowanych jest w śródpiersiu (30).

Przyzwojaki zlokalizowane w śródpiersiu środkowym najczęściej wywodzą się ze zwojów przywspółczulnych serca, natomiast te położone w śródpiersiu tylnym wywodzą się ze zwojów współczulnych okołokręgosłupowych. Około 50% przyzwojaków położonych w śródpiersiu tylnym wydziela katecholaminy (31). Objawy kliniczne mogą być związane z uciskiem na sąsiadujące struktury anatomiczne lub aktywnością hormonalną. Badania Ghayee HK i wsp. sugerują większe ryzyko złośliwości w przypadku przyzwojaków śródpiersiowych (30).

Metodą z wyboru w leczeniu przyzwojaków śródpiersiowych jest leczenie chirurgiczne, ale ze względu na położenie anatomiczne, sąsiedztwo z tętnicami wieńcowymi i dużymi naczyniami, może być trudne i obarczone dużym ryzykiem. Dokładna wiedza anatomiczna dotycząca lokalizacji,

stosunków z przyległymi strukturami, w tym strukturami serca jest bardzo istotna przed podjęciem decyzji co do wyboru metody leczenia.

Celem mojej pracy była kliniczna, anatomiczna i czynnościowa charakterystyka przyzwojaków zlokalizowanych w śródpiersiu.

Wśród 75 pacjentów z mutacją genu *SDHx*, u 16 (21%) pacjentów (15 z mutacją *SDHD*, 1 z *SDHB*) wykryto przyzwojaki śródpiersiowe. Spośród 207 wykrytych przyzwojaków w całej grupie, 17 zlokalizowanych było w śródpiersiu, z czego 14 położonych było w śródpiersiu środkowym, wewnątrzosierdziowo, 3 w śródpiersiu tylnym. Mediana wymiaru guza mierzona na przekroju poprzecznym wynosiła 24.3 mm (rozstęp międzykwartyłowy (IQR) 14.7, 36.6), mediana objętości guza 2.78 ml (IQR 0.87, 16.16). U 12 pacjentów (75%), wykonano [<sup>99m</sup>Tc-HYNICTOC] SRS, w 11 przypadkach (92.3%) stwierdzono patologiczne gromadzenie radioznacznika. U 11 pacjentów (68.75%) wykonano scyntyografię <sup>123</sup>I mIBG, patologiczne gromadzenie radioznacznika stwierdzono w 3 przypadkach.

Objawy kliniczne związane z wydzielaniem hormonów występowały u 3 chorych z przyzwojakami położonymi w śródpiersiu tylnym.

Wszystkie przyzwojaki położone w śródpiersiu były zmianami łagodnymi, z wyjątkiem 1 pacjenta z mutacją genu *SDHB* i przyzwojakiem w śródpiersiu tylnym, u którego stwierdzono uogólnienie procesu nowotworowego.

W trakcie badań kontrolnych zarówno w grupie pacjentów leczonych operacyjnie jak i leczonych zachowawczo nie obserwowano zmian przerzutowych.

Wszyscy pacjenci z przyzwojakami śródpiersia mieli również przyzwojaki zlokalizowane w innych regionach anatomicznych.

W analizowanym materiale częstość występowania przyzwojaków śródpiersia była wyższa (8,2%) niż w literaturze (2%) oraz w większości przypadków były to przyzwojaki łagodne.

Wysoka częstość PPGL śródpiersiowych w analizowanym materiale jest najprawdopodobniej związana z tym, że większość chorych była nosicielami jednego typu mutacji *SDHD* - p.C11X, która została rozpoznana jako polska mutacja założycielska. Mutacja ta należy do typu mutacji nonsensowych, tzw. „truncating mutation”, które prowadzą do znacznego uszkodzenia białka, co może mieć wpływ na przebieg choroby. Wysoka częstość występowania PPGL zlokalizowanych w klatce piersiowej może zatem należeć do profilu ryzyka klinicznego tej konkretnej mutacji.

#### **Wnioski:**

Pryzwojaki śródpiersiowe:

- najczęściej występują u pacjentów z mutacją genu *SDHD*;
- w większości przypadków są bezobjawowe klinicznie i położone w śródpiersiu środkowym, wewnątrzosierdziowo;
- najczęściej współistnieją z przyzwojakami w innych regionach ciała;
- zmiany złośliwe najczęściej występują u pacjentów z mutacją *SDHB*;

- częstość występowania może być wyższa niż dotychczas sądzono.

### **Evaluation of Head and Neck Paragangliomas by Computed Tomography in Patients with Pheochromocytoma-Paraganglioma Syndromes.**

I. Michałowska, A. Lewczuk, J. Ćwikła, A. Prejbisz, U. Swoboda-Rydz, M. Furmanek, M. Szperl, A. Januszewicz, M. Pęczkowska *Pol J Radiol* 2016; 81:510-518.

Przyzwojaki stanowią około 0,5 % wszystkich guzów głowy i szyi (HNP - head and neck paraganglioma). Są dobrze unaczynione, zwykle łagodne, ale objawy kliniczne zależą od lokalizacji i wielkości guza. W większości przypadków są guzami wolno rosnącymi, które przez wiele lat nie dają objawów klinicznych. Najczęściej są guzami nieczynnymi hormonalnie jednak w około 30% mogą one wydzielać dopaminę oraz rzadko (5 %) adrenalinę (32,33).

Przyzwojaki głowy i szyi występują sporadycznie bądź w zespołach dziedzicznych, w tym, najczęściej skojarzone są z mutacjami genów *SDHx*, zwłaszcza z mutacjami genu *SDHD*. W przypadku PPGL uwarunkowanych genetycznie częściej niż w przypadkach sporadycznych obserwuje się zmiany mnogie.

Przyzwojaki głowy i szyi najczęściej lokalizują się w okolicy rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej, w okolicy opuszki żyły szyjnej, wzdłuż nerwu błędnego oraz w jamie bębenkowej; do rzadszych lokalizacji należą zatoki oboczne nosa, gardło, przytarczyce, tarczyca (34).

Ze względu na lokalizację przyzwojaków, bliskie sąsiedztwo z naczyniami i nerwami wczesne wykrycie zmian może być istotne dla podjęcia decyzji o sposobie leczenia.

Celem pracy było określenie częstości i lokalizacji przyzwojaków głowy i szyi u pacjentów z mutacją *SDHx*.

Do badania byli włączeni pacjenci z polskiego rejestru guza chromochłonnego i przyzwojaków, u których w badaniu genetycznym stwierdzono obecność mutacji *SDHx*.

Badaniem objęto 72 pacjentów (36 kobiet, 36 mężczyzn), średnia wieku  $44 \pm 14.26$  lat, 44 probandów, 28 krewnych, 23 (31.9%) pacjentów z mutacją *SDHB*, 5 (6.9%) z mutacją *SDHC* i 44 (61.1%) z mutacją *SDHD*. U wszystkich pacjentów wykonano badanie tomografii komputerowej z kontrastem głowy i szyi.

Przyzwojaki głowy i szyi klasyfikowane były wg lokalizacji na:

- glomus caroticum - przyzwojak kłębka szyjnego (zlokalizowany w podziale tętnicy szyjnej wspólnej)
- glomus jugulare – przyzwojak żyły szyjnej (zlokalizowany w opuszce żyły szyjnej wewnętrznej)
- glomus vagale - przyzwojak nerwu błędnego (zlokalizowany wzdłuż przebiegu nerwu błędnego)
- glomus tympanicum – przyzwojak jamy bębenkowej (zlokalizowany w uchu środkowym)

W przypadku przyzwojaków kłębka szyjnego oceniano rozległość procesu wg klasyfikacji Shamblina, która opiera się na stosunku guza do naczyń szyjnych:

klasa I – guz nie obejmował naczyń

Klasa II – guz przylegał i częściowo obejmował naczynia

Klasa III – guz ciasno przylegał i obejmował naczynia szyjne

Za złośliwy charakter przyzwojaków przyjmowano obecność przerzutów.

## WYNIKI

Przyzwojaki głowy i szyi były obecne u 44 (61,1%) spośród 72 nosicieli mutacji genów *SDHx* (31 pacjentów z mutacją *SDHD*, 11 z mutacją *SDHB*, 2 z mutacją *SDHC*).

U 44 pacjentów stwierdzono 113 przyzwojaków, najczęściej występowały przyzwojaki kłębka szyjnego (59 przyzwojaków) - glomus caroticum oraz przyzwojaki nerwu błędnego (27 przyzwojaków) - glomus vagale. W 14 przypadkach stwierdzono przyzwojaki otworu żyły szyjnej (glomus jugulare), w 11 przypadkach przyzwojaki jamy bębenkowej (glomus tympanicum), w 1 przypadku przyzwojak zlokalizowany był w tarczycy oraz w 1 jednym przypadku w tkankach miękkich szyi.

Średni wymiar wszystkich przyzwojaków wynosił  $17.9 \pm 10.8$  mm (zakres 3-48 mm), średni wymiar glomus caroticum  $17.8 \pm 11.1$  mm (zakres 4-42 mm), glomus jugulare  $21.6 \pm 6.3$  mm (zakres 10-35 mm), glomus vagale  $19.6 \pm 12.0$  (zakres 6-48 mm) oraz średni wymiar glomus tympanicum  $6.7 \pm 2.3$  mm (zakres 3-10 mm).

U 77,2% (34) pacjentów stwierdzono zmiany wieloogniskowe, z czego u 87,5% przyzwojaki zlokalizowane były obustronnie.

Według klasyfikacji Shamblina oceniono 47 przyzwojaków, 27 (57,4%) było zakwalifikowanych do I klasy, 13 (27,7%) do klasy II, 7 (4,9%) do klasy III, średni wymiar guza w klasie I wynosił  $12.8 \pm 5.5$  mm, w klasie II  $13.4 \pm 9.8$  mm oraz w klasie III  $29.6 \pm 13.6$  mm. W przypadku pacjentów ze złośliwym charakterem przyzwojaków, stwierdzono większy stopień zaawansowania przyzwojaków kłębka szyjnego wg klasyfikacji Szamblina (II i III stopień) niż w przypadku zmian łagodnych.

Pacjenci z mutacjami *SDHB* / *SDHD* nie różnili się między sobą istotnie pod względem płci i wieku. Przyzwojaki głowy i szyi istotnie częściej występowały u pacjentów z mutacją *SDHD* w porównaniu z grupą pacjentów z mutacją *SDHB* (72.1% vs 43.5%,  $p=0.033$ ).

U 7 pacjentów (4 pacjentów z mutacją *SDHB* oraz 3 z mutacją *SDHD*) stwierdzono zmiany złośliwe z przerzutami do płuc, węzłów chłonnych, wątroby i kości.

## Wnioski:

- przyzwojaki głowy i szyi spowodowane mutacją genów *SDHx* często są mnogie i położone obustronnie;
- do najczęstszej lokalizacji należy kłębek szyjny, do najrzadszej jama bębenkowa;

- przyzwojaki głowy i szyi istotnie częściej występują u pacjentów z mutacją *SDHD* w porównaniu z pacjentami z mutacją *SDHB* ( $p=0,033$ );
- u pacjentów z mutacją *SDHD* istotnie częściej niż u pacjentów z mutacją *SDHB* występowały przyzwojaki kłębka szyjnego, inna lokalizacja była podobna;
- przyzwojaki złośliwe charakteryzują się większym stopniem zaawansowania ocenianym wg klasyfikacji Shamblina w porównaniu z przyzwojami łagodnymi;

W kolejnej pracy z cyklu publikacji postanowiłam w grupie chorych z mutacjami *SDHx* ocenić tempo wzrostu guzów i zbadać, czy zależy ono od typu mutacji i lokalizacji PPGL.

### **Growth rate of paragangliomas related to germline mutations of the *SDHx* genes**

Ilona Michałowska, Jarosław B. Ówkiła, Wojciech Michalski, Lucjan S. Wyrwicz, Aleksander Prejbisz, Małgorzata Szperl, Dawid Nieć, Hartmut P.H. Neumann, Andrzej Januszewicz, Mariola Pęczkowska. *Endocr Pract.* 2016 Dec 14. DOI: 10.4158/EP161377.OR [ahead of print]

Znajomość naturalnego rozwoju choroby wydaje się kluczowa przed podjęciem decyzji o sposobie leczenia lub podjęciem decyzji o obserwacji. Guzy chromochłonne i przyzwojaki wywodzą się z ciałek przyzwojowych włókien współczulnych i przywspółczulnych i mogą być zlokalizowane od podstawy czaszki do miednicy małej.

Jak już było podkreślone mutacje podjednostek dehydrogenazy bursztynianowej *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* i *SDHD* oraz czynnika *SDHAF2* predysponują do rozwoju guzów chromochłonnych, przyzwojaków, nowotworów nerek (RCC-renal cell carcinoma), nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*, mięsak pochodzenia mezenchymalnego), nowotworów tarczycy, trzustki, neuroblastoma, gruczolaków przysadki jak i rzadziej innego typu nowotworów (3,14-17).

Mutacja *SDHD* predysponuje przede wszystkim do mnogich przyzwojaków głowy szyi, w przypadku mutacji *SDHB* istotnie wyższe jest ryzyko złośliwego charakteru choroby. Wiadomo, że pacjenci z tego typu mutacjami wymagają kontrolnych badań klinicznych, biochemicznych jak i obrazowych w ciągu całego życia.

Do tej pory nie ma ściśle ustalonych wytycznych co do częstości wykonywania badań ani jednolitych wskazań co do leczenia operacyjnego pacjentów ze stwierdzonym przyzwojakiem i prawidłowym poziomem katecholamin. Wprowadzenie badań genetycznych u krewnych oraz wykonywanie przesiewowych badań obrazowych coraz częściej prowadzi do wykrycia małych zmian, często bezobjawowych klinicznie, co stwarza dodatkowy problem kliniczny.

Celem pracy była ocena tempa wzrostu przyzwojaków w zależności od ich lokalizacji i typu mutacji, co może stanowić cenną wskazówkę w ustaleniu dalszego postępowania w tej grupie

chorych, szczególnie w przypadku małych, asymptomatycznych przyzwojaków głowy i szyi. U nosicieli mutacji genów *SDHx* wykonano badania wielorzędowej TK z podaniem i.v. środka kontrastującego z obrazowaniem głowy i szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej oraz wykonywano badania biochemiczne, w których oznaczono poziom normetanefryny, metanefryny and metoksytyraminy w osoczu. Z analizy wyłączałam pacjentów, którzy przebyli leczenie radioterapii, operacyjne lub radioizotopowe. Na podstawie dwóch kolejnych badań tomografii komputerowej obliczano procentowy współczynnik wzrostu guza wyrażony w ml/rok, oszacowano również przyrost wielkości guza w mm/rok oraz oszacowano czas podwojenia objętości guza.

## WYNIKI

Badaniem objęto 56 przyzwojaków u 27 pacjentów (21 pacjentów z mutacją *SDHD*, 6 z mutacją *SDHB*). Dwadzieścia dwa przyzwojaki (39,3%) zlokalizowane było w jamie brzusznej, 8 (14,3%) w klatce piersiowej oraz 26 (46,4%) w głowie i szyi. Współczynnik wzrostu objętości guza dla wszystkich przyzwojaków wynosił 10,4%/rok a czas podwojenia objętości guza 7.01 (IQR: 2.24;  $+\infty$ ) lat.

Nie znaleziono istotnej różnicy w tempie wzrostu guza w zależności od lokalizacji guza ( $p>0.7$ ). ani od początkowej wielkości guza ( $p=0.07$ ). Porównano również tempo wzrostu przyzwojaków pomiędzy mutacjami *SDHB* i *SDHD*. Spośród 56 analizowanych przyzwojaków 10 (17,85%) występowało u pacjentów z mutacją *SDHB* oraz 46 (82,15%) u pacjentów z mutacją *SDHD*. Nie stwierdziłam istotnej różnicy w tempie wzrostu guzów (procentowy współczynnik wzrostu guza wyrażony w ml/rok, przyrost wielkości guza w mm/rok) w zależności od typu mutacji  $p>0.8$ .

Na podstawie badania wysunięto wniosek, że przyzwojaki niezależnie od lokalizacji należą do wolno rosnących guzów.

Należy podkreślić, że jest to pierwsza praca oceniająca tempo wzrostu PPGL w różnych lokalizacjach. Nieliczne prace poświęcone temu tematowi dotyczyły jedynie przyzwojaków głowy i szyi, były retrospektywne, obejmowały różne metody badań anatomicznych (TK i MR) oraz różne protokoły badania. Przedstawiona praca stanowi zatem pierwsze badanie, które było prowadzone w jednym ośrodku, badania obrazowe były wykonane według tego samego protokołu, a wszystkie badania oceniała ta sama grupa ekspertów.

W przypadku przyzwojaków głowy i szyi czas podwojenia objętości guza został oceniony na 5,44 lat. 30% tych zmian nie wykazało progresji w czasie obserwacji. Metodą leczenia z wyboru przyzwojaków głowy i szyi jest leczenie operacyjne, które niesie ryzyko uszkodzenia nerwów czaszkowych, metodą alternatywną jest radioterapia, która z kolei wiąże się z ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów. Biorąc pod uwagę na ogół młody wiek chorych, względnie niskie ryzyko złośliwości w przypadku mutacji *SDHD* (ok. 5%), gdzie zmiany o tej lokalizacji występują najczęściej, ryzyko operacyjne oraz ryzyko wtórnych nowotworów w przypadku radioterapii wydaje

się, że strategia „wait and scan” w pewnych przypadkach jest rozsądna, w celu zredukowania potencjalnych działań niepożądanych agresywnego leczenia onkologicznego. Dlatego tym większa jest wartość badań obrazowych, w szczególności strukturalnych, oceniających wzrost guza, warunkujący dalsze postępowanie terapeutyczne.

Bardzo ciekawym aspektem pracy była ocena tempa wzrostu guzów zlokalizowanych w klatce piersiowej. Guzy o tej lokalizacji charakteryzowały się najwolniejszym czasem podwojenia objętości – 11,8 lat. Odpowiedź na pytanie, dlaczego zmiany o tej lokalizacji rosną najwolniej jest trudna. Większość zmian ocenianych w naszym badaniu była zlokalizowana w śródpierściu środkowym i związana była z jednym typem mutacji *SDHD p.C11X*, która jak już było podkreślane jest polską mutacją założycielską. Należy pamiętać, że guzy o tej lokalizacji wywodzą się z układu przywspółczulnego, inaczej niż guzy zlokalizowane w śródpierściu tylnym wywodzące się z układu współczulnego. Może to warunkować różną biologię guzów śródpierścia. Należy też podkreślić, że w większości były to małe guzy, nie przekraczające 2cm, poza jednym chorym, u którego guz miał wymiar 4cm i który nie wyraził zgody na zabieg operacyjny. Wyniki badań mogą sugerować, że strategia „wait and scan” może być również zastosowana w przypadku guzów o tej lokalizacji, zwłaszcza jeśli położy się na szali decyzji ryzyko operacyjne związane z wewnątrzosierdziowym położeniem zmian i częstym unaczynieniem od tętnic wieńcowych.

Z drugiej strony badania H.K. Ghayee i wsp. (30) pokazują, że guzy śródpierściowe, również te o lokalizacji w śródpierściu środkowym i związane z mutacjami *SDHD* mogą mieć złośliwy przebieg z obecnością przerzutów odległych. Opisane w tym badaniu zmiany istotnie jednak różniły się od tych opisanych przez mnie: były hormonalnie czynne i miały duże rozmiary (6cm – w śródpierściu środkowym, 2,8 cm w oknie aortalno-płucnym i powyżej 3 cm obustronnie we wnękach płuc). Kluczem do podjęcia decyzji terapeutycznej może być zatem wyjściowy wymiar guza i jego czynność hormonalna. Mimo tych rozważań decyzja co do wyboru metody leczenia jest w tej grupie niezwykle trudna. Wydaje się zatem, że najbardziej rozsądnym wyjściem jest indywidualne podejście do każdego chorego z mutacją *SDHx*. Podczas podejmowania decyzji o sposobie leczenia należy uwzględnić typ mutacji, objawy kliniczne, poziom katecholamin jak również lokalizację guza oraz ocenić ryzyko powikłań wybranej metody leczenia.

Do ograniczeń pracy należy fakt, że obserwacja dotyczyła przede wszystkim przyzwojaków niewydzielających katecholamin. Chorzy, u których stwierdza się PPGL o zachowanej czynności hormonalnej wymagają szybkiego leczenia operacyjnego. Z tego powodu możliwości oceny tempa wzrostu zmian zlokalizowanych w jamy brzusznej, gdzie najczęściej znajdują się zmiany hormonalnie czynne, były ograniczone i dotyczyły tylko tych chorych, którzy nie wyrazili zgody na leczenie operacyjne lub u których zabieg operacyjny był nieradykalny lub w przypadku małych zmian (poniżej 1 cm), gdzie badania hormonalne były w normie.

#### **Wnioski:**

- przyzwojaki niezależnie od lokalizacji są wolno rosnącymi guzami;



- decyzje terapeutyczne dotyczących chorych z mutacjami genów *SDHx* powinny być indywidualizowane;
- decyzja o sposobie leczenia powinna uwzględnić typ mutacji, objawy kliniczne, poziom katecholamin jak również lokalizację guza oraz ryzyko powikłań związanych z wybraną metodą leczenia.

Celem kolejnej pracy było poszukiwanie nowych metod diagnostycznych w grupie pacjentów z PPGL.

### **The clinical utility of circulating neuroendocrine gene transcript analysis in well-differentiated paragangliomas and pheochromocytomas.**

Mariola Pęczkowska, Jarosław B. Ćwikła, Mark Kidd, Anna Lewczuk, Agnieszka Kolasinska-Ćwikła, Dawid Nieć, **Ilona Michałowska** Aleksander Prejbisz, Andrzej Januszewicz J. Chiarelli, Lisa Bodei, Irvin M. Modlin. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176(2):143-157.

Jak było wcześniej podkreślone PPGL należą do rzadkich guzów neuroendokrynych. Większość PPGL to guzy wysoko zróżnicowane (70%), jednak w 10-30% obserwuje się obecność przerzutów odległych, które mogą pojawić się nawet wiele lat od rozpoznania i usunięcia ogniska pierwotnego.

Podstawowym problemem w ocenie ryzyka złośliwości u chorych z PPGL, jest fakt, że standardowe badania histopatologiczne nie są dostatecznie wiarygodne w ocenie prognostycznej, w tym również ocena proliferacji komórek guza za pomocą indeksu Ki-67 (przeciwciało MIB1). Dotychczas jedynym kryterium złośliwości jest obecność przerzutów do tkanek niezawierających tkanki chromochłonnej. Konsekwencją tego jest potrzeba znalezienia narzędzia, które pozwoli na zidentyfikowanie guzów o potencjalnej złośliwości lub guzów o niekorzystnym rokowaniu. Z punktu widzenia klinicznego istotna jest również możliwość monitorowania odpowiedzi na leczenie z jej wczesną oceną, jak również z oceną wznowy nowotworu po operacji radykalnej.

Powszechnie stosowanymi badaniami w diagnostyce PPGL jest oznaczanie poziomu metanefryny, normetanefryny i metoksytyraminy w osoczu i/lub w moczu oraz techniki obrazowe (TK, MR, scyntygrafia SRS i mIBG oraz PET).

Należy podkreślić, że nie wszystkie PPGL są czynne hormonalnie, a ocena wczesnej wznowy czy potencjalnej złośliwości guza w badaniach obrazowych może być ograniczona.

Obecnie wiadomo, że badania produktów czynności wydzielniczej komórek NEN (np. chromograniny A - CgA) nie są wystarczające, aby w sposób dostatecznie wiarygodny opisać biologię tych nowotworów.

Nowym obiecującym markerem molekularnym jest analiza transkryptów genowych za pomocą NETest®. Obejmuje on badanie ekspresji mRNA 51 genów, które mają znacznie w patogenezie guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms - GEP – NEN) i są związane z różnymi „omami” typu: metabolom, proliferom, sekretom, epigenom i plurom, SSTRom, etc, które definiują i stanowią rodzaj wysoce specyficznego „śladu” obecności nowotworu neuroendokrynnego.

Czułość testu w ocenie aktywności procesu chorobowego o typie GEP-NEN jest wyższa niż dotychczas stosowanych standardowych biomarkerów obecności czy wzrostu tego typu nowotworów.

Przy użyciu analizy matematycznej ekspresja badanych genów jest przedstawiona w skali ilościowej, która następnie wyrażona jest w procentach i oznacza aktywność procesu chorobowego, w zależności od wyniku definiująca: niską aktywność choroby w przypadku wyniku <0-14%, umiarkowaną aktywność – 14-40% oraz wysoką aktywność procesu chorobowego >40-100%.

Metodyka badania NETest® (analiza matematyczna i walidacja) zostały dokładnie opisane przez grupę badaczy z Yale University (35-38).

Ponieważ guzy typu PPGL wykazują wspólne cechy z guzami GEP-NEN (wywodzą się z komórek neuroendokrynnych, wydzielają aminy, powodują podobne objawy kliniczne) we współpracy z naukowcami z Uniwersytetu Yale w USA oraz Wydziałem Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego w Olsztynie podjęto próbę oceny możliwości wykorzystania testu analizy transkryptów nowotworów neuroendokrynnych we krwi obwodowej w grupie chorych z PPGL. Ocena ekspresji genów związanych z nowotworami neuroendokrynnymi w grupie chorych z guzem chromochłonnym/paraganglioma jest pierwszym na świecie badaniem, które ocenia możliwość wykorzystania tej metody w praktyce klinicznej jako biomarkera aktywności choroby, odpowiedzi na leczenie a także jako czynnika prognostycznego.

Analizie poddano próbki krwi 32 chorych z PPGL (PGL1- 19 pacjentów, PGL3- 1 pacjent, PGL4 – 5 pacjentów, MEN2A – 1 pacjent, NF 1- jeden pacjent, VHL- 2 pacjentów).

Wyniki NETestu® porównano z poziomem katecholamin (wolna normetanefryna, metanefryna i metoksytyramina w osoczu) oraz poziomem chromograniny A (CgA). Guzy u pacjentów z PPGL podzielono na trzy grupy: przyzwojaki (18 pacjentów), guzy chromochłonne (4 pacjentów) oraz przyzwojaki i guzy chromochłonne (10 pacjentów).

Pacjenci mieli wykonywane standardowe badania TK/MR w celu oceny stopnia zaawansowania na początku badania oraz kolejne w celu oceny progresji zmian. Badania kontrolne co do potencjalnej progresji lub regresji zmian oceniane były w skali RECIST1,0.

Wyniki badań NETestu® pacjentów z PPGL porównano z grupą kontrolną (32 pacjentów zdrowych) oraz z grupą kontrolną pacjentów z udokumentowaną obecnością GEP-NEN.

## **WYNIKI**

Wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej „zdrowych” mieli ujemny wynik NETestu® ( $8 \pm 1.4\%$ ).

W grupie chorych z GEP-NEN był on dodatni u wszystkich pacjentów i wynosił  $46.8 \pm 4.7\%$ . U pacjentów z PPGL i widoczną zmianą w badaniu radiologicznym (30 pacjentów) NETtest® był dodatni w 100%, średni wynik testu wynosił  $54.5 \pm 5\%$ . Wyniki w grupie pacjentów z PPGL i GEP-NETs nie różniły się istotnie statystycznie ( $P = 0.37$ ).

#### NETest® w podgrupach chorych z PPGL

Wyniki badań testu u chorych z guzem chromochłonnym (4 chorych) ocenione były na 13% do 80% (mediana 50%), w grupie chorych z przyzwojakami i guzami chromochłonnymi (10 chorych) na 13% do 90% (mediana 50%). Wartości testu u chorych z przyzwojakami (18 chorych) wynosiły 20% do 93% (mediana 36,5%). Były one istotnie podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, natomiast nie stwierdzono różnic między tymi podgrupami.

Ocena NETest® w podgrupach utworzonych w zależności od zmutowanego genu: *SDHx*: PGL 1, PGL3 i PGL4, RET, VHL i NF1 wykazała brak statystycznych różnic między genami (średnie wartości 40-55%,  $p > 0,05$ ), aczkolwiek najwyższe wartości obserwowano w grupie nosicieli mutacji *SDHB* (PGL4) ( $91 \pm 3,5\%$ ).

Chorych podzielono także w zależności od profilu hormonalnego i genetycznego na 2 naturalnie wylaniające się grupy (klastery): pierwszy (*SDHx*, VHL) i drugi (RET, NF1). W analizie statystycznej stwierdzono istotną statystycznie różnicę w grupie drugiej ( $84,8 \pm 5\%$  vs  $50,3 \pm 5\%$ ,  $p < 0,04$ ).

Stwierdzono także istotne różnice w zależności od czynności hormonalnej guzów: guzy wydzielające hormony miały wynik istotnie wyższy w porównaniu do guzów niewydzielających ( $73.3 \pm 6.5\%$  vs  $44.3 \pm 6\%$ ,  $p < 0.005$ ), przy czym najwyższe wyniki testu obserwowano w guzach noradrenergicznych;  $74,7 \pm 6,7\%$  vs.  $41,8 \pm 7,1$ ,  $p < 0,02$ .

W grupie pacjentów z PPGL wyniki NETtest® były istotnie wyższe u chorych ze złośliwą postacią choroby ( $80 \pm 9\%$ ) i wielogniskowymi zmianami ( $64 \pm 9\%$ ) w porównaniu do chorych z pojedynczymi, łagodnymi zmianami ( $43 \pm 7\%$ ,  $p < 0.05$ ).

W oparciu o badania obrazowe (TK,MR) u 11 pacjentów z PPGL rozpoznano progresję choroby, w 19 przypadkach choroba była stabilna oraz w 3 przypadkach nie uwidoczniło zmian.

Wyniki NETest® były istotnie wyższe ( $p < 0.0001$ ) w grupie pacjentów z progresją choroby ( $86 \pm 2\%$ ) w porównaniu z pacjentami ze stabilną chorobą ( $41 \pm 5\%$ ) i brakiem choroby ( $8.7 \pm 4.3\%$ ).

Ponadto stwierdzono, że wynik testu  $>53\%$  jest niezależnym czynnikiem wskazującym progresję choroby w analizie wieloczynnikowej.

#### Ekspresja genów związanych z progresją choroby

Progresja choroby w przypadku GEP-NEN jest związana z ekspresją określonych genów regulujących procesy proliferacji, sekrecji oraz związanych z metabolizmem i pluripotencją genów odpowiedzialnych za ekspresję odpowiednich genów kodujących określone podtypy receptora somatostatynowego, a także genów związanych z epigenomem.

W przedstawionym badaniu oceniono ekspresję genów we wszystkich przedstawionych wyżej 6 „omach” (proliferom, sekretom, metabolom, plurom, SSTRom, epigenom) w grupie chorych z PPGL. Ponadto analizowano czy profil ekspresji genów jest podobny jak w grupie GEP-NEN.

Chorzy z PPGL i stabilnym przebiegiem choroby istotnie różnili się od chorych z progresywną postacią choroby ekspresją genów proliferomu ( $10,5\% \pm 1,5$  vs.  $36,8\% \pm 6,8$ ). Ponadto w grupie PPGL z kliniczną progresją choroby ekspresja genów epigenomu i SSTRomu była również istotnie wyższa w porównaniu z grupą chorych stabilnych ( $24,3\% \pm 6,5$  vs.  $11,2 \pm 2,1$ ,  $p < 0,03$ ;  $33\% \pm 40$  vs  $53\% \pm 10$ ,  $p < 0,001$ , odpowiednio). Ekspresja genów związanych z metabolomem była natomiast niższa w tej grupie ( $0,47\% \pm 0,19$  vs.  $3,1\% \pm 0,6$ ,  $p < 0,04$ ), a także niższa w całej grupie PPGL w porównaniu z GEP-NEN ( $2,1\% \pm 0,5$  vs.  $3,3\% \pm 0,6$ ,  $p < 0,003$ ). Różnica ta była szczególnie wyraźna w podgrupie PPGL związanej z mutacjami *SDHx* w porównaniu do innych chorych z PPGL ( $0,9 \pm 0,2$  vs.  $5,5 \pm 1,3\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Analiza nosicieli mutacji *SDHx* wykazała niższą ekspresję genów metabolomu u chorych z progresywną postacią choroby w porównaniu z chorymi ze stabilizacją choroby ( $0,9\% \pm 0,3$  vs.  $3,6 \pm 1,6$ ,  $p < 0,06$ ).

#### Analiza wieloczynnikowa biomarkerów i danych klinicznych w ocenie progresji choroby.

W analizie wieloczynnikowej obejmującej czynność hormonalną guzów, obecność przerzutów oraz NETest®, jedynie ten ostatni był niezależnym czynnikiem wskazującym na progresję choroby ( $p < 0,0001$ ).

Badania dotyczące wykorzystania NETestu® w ocenie aktywności choroby i jego wartości prognostycznej są pierwszymi tego rodzaju badaniami obejmującymi grupę chorych z guzem chromochłonnym/przyzwojakami. Do ograniczeń badania należy stosunkowo mała grupa pacjentów z PPGL, różny sposób leczenia i różny stopień zaawansowania choroby. Mimo tych ograniczeń badanie pozwala na sformułowanie interesujących wniosków

#### **Wnioski:**

- NETest® może być przydatnym biomarkerem w monitorowaniu chorych z wysokozróżnicowanym PPGL;
- NETest® pozwala na ocenę aktywności choroby PPGL;
- Wartości testu znacznie różnią się u chorych ze stabilną i progresywną postacią choroby PPGL;
- W analizie wieloczynnikowej obejmującej dane kliniczne, hormonalne i obecność przerzutów odległych jedynie NETest miał niezależną wartość prognostyczną;
- Subanaliza dotycząca ekspresji genów proliferomu, SSTRomu, i epigenomu wykazała ich wyższą aktywność w grupie chorych z PPGL i progresją choroby.
- Ekspresja genów związanych z metabolomem była istotnie niższa w grupie PPGL w porównaniu do chorych na GEP-NEN.

#### **4.4 OMÓWIENIE WYKORZYSTANIA WYNIKÓW CYKLU PUBLIKACJI**

Przeprowadzone badania dają szansę na modyfikację diagnostyki obrazowej i szerszego wykorzystania badań czynnościowych, w tym badań scyntygraficznych SRS ( $^{99m}\text{Tc}$ -[HYNIC,Tyr3]-Octreotyd) i  $^{123}\text{I}$ -mIBG w diagnostyce PPGL. Połączenie obu metod z metodami strukturalnymi (TK, MR), zwiększa skuteczność w wykrywaniu przyzwojaków i guzów chromochłonnych. Biorąc pod uwagę szeroką dostępność tych metod w Polsce, metody te wydają się być bardzo użyteczne zarówno w diagnozowaniu, ale również w doborze pacjentów do ewentualnego leczenia przy pomocy radioizotopów.

W kolejnej publikacji zwróciłam uwagę na częstsze występowanie przyzwojaków w śródpiersiu w moim materiale w porównaniu z literaturą. W badanej grupie chorych z PPGL, przyzwojaki śródpiersia najczęściej występowały u pacjentów z mutacją *SDHD*, która w przeważającej części związana była z jednym typem mutacji *SDHD* p.C11X, która została rozpoznana jako polska mutacja założycielska.

Badania dotyczące przyzwojaków głowy i szyi potwierdziły, że ten typ przyzwojaków najczęściej występuje u pacjentów z mutacją *SDHD*, że są to zmiany wieloogniskowe, które mogą być położone w różnych regionach głowy i szyi, często są obustronne. Informacje te mogą być przydatne dla lekarzy diagnostyki obrazowej, którzy powinni zwracać szczególną uwagę na typowe miejsca występowania przyzwojaków.

Dotychczasowe publikacje oceniające tempo wzrostu guzów w grupie chorych z PPGL dotyczyły tylko przyzwojaków głowy i szyi. W mojej pracy oceniałam również szybkość wzrostu przyzwojaków położonych w śródpiersiu i w jamie brzusznej u chorych z PPGL. Wydaje się, że niezależnie od miejsca położenia przyzwojaki należą do wolno rosnących guzów. Najwolniejszym tempem wzrostu mimo braku istotności statystycznej wydają się charakteryzować przyzwojaki śródpiersia. Postępowanie terapeutyczne w tej grupie chorych powinno być indywidualizowane i uzależnione od czynności hormonalnej zmian, typu mutacji i lokalizacji z uwzględnieniem ryzyka operacyjnego i potencjalnej złośliwości. W przypadku małych, niedających objawów klinicznych przyzwojaków, zwłaszcza położonych w obrębie głowy i szyi, gdzie ryzyko uszkodzenia nerwów czaszkowych podczas operacji jest istotne, a radioterapia, która jest alternatywną metodą leczenia niesie za sobą ryzyko wtórnych nowotworów, strategia „wait and scan” wydaje się być rozsądną opcją postępowania.

Wprowadzenie nowych markerów biologicznych polegających na ocenie ekspresji wysoce specyficznych genów związanych z patogenezą nowotworów neuroendokrynnych, oceniających obecność jak i aktywność choroby wydaje się być bardzo obiecująca. Metody te mogłyby ograniczyć konieczność wykonywania częstych badań obrazowych zwłaszcza u bezobjawowych chorych z postaciami genetycznymi i z prawidłową czynnością hormonalną.

Guzy chromochłonne/pryzwojaki należą do chorób rzadkich. Zarówno diagnostyka jak i leczenie tych nowotworów stwarza wiele problemów, bowiem mimo znacznego postępu w zakresie

badania obrazowych, technik operacyjnych, biologii molekularnej nadal brak jest jednolitych zasad postępowania. Dodatkową trudność sprawia fakt, że stanowią one heterogenną pod względem genetycznym, ale także pod względem biologii rozwoju i przebiegu klinicznego, grupę nowotworów.

Z tego powodu wszystkie badania dotyczące przebiegu klinicznego, zastosowania badań obrazowych, poszukiwanie nowych markerów biologicznych, szczególnie w podgrupach chorych z dziedzicznymi postaciami choroby stanowią istotny wkład w poznanie biologii tych nowotworów, możliwości zastosowania badań obrazowych i ustalenia postępowania terapeutycznego. Należy podkreślić, że opracowane metody oceny procesu nowotworowego w grupie chorych z dziedzicznymi postaciami PPGL oraz określenia nowego biomarkera aktywności choroby są unikalne i nie były dotychczas opracowane. Mogą przyczynić się do optymalizacji procesu diagnostycznego i skuteczniejszego leczenia ludzi dotkniętych tym rzadkim schorzeniem.

## **5 OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO - BADAWCZYCH (ARTYSTYCZNYCH).**

---

### **5.1 PODSUMOWANIE DOROBKU NAUKOWEGO:**

#### **A. Dane bibliometryczne**

Mój dorobek naukowy, z wyłączeniem publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego (jako pierwszy autor i współautor) obejmuje:

- 36 prac oryginalnych (29 z IF, 2 jako pierwszy autor, 7 prac bez IF, 3 jako pierwszy autor, wszystkie po doktoracie)
- 14 prac poglądowych (9 prac po doktoracie w tym 6 z IF)
- 25 opisów przypadków (23 z IF, 24 po doktoracie)
- 47 rozdziałów w podręcznikach (po doktoracie)
- redaktor naczelny wieloautorskich monografii – 2 (po doktoracie)

**Suma punktów za wszystkie publikacje: IF=127,446; MNiSW=1378**

**Suma punktów za wszystkie publikacje (bez prac ujętych w cyklu) – 118,897; MNiSW - 1269**

**Liczba cytowań (ISI Web of Science): 394**

**h-index : 7**

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NUMER 5) przedstawiono analizę bibliometryczną publikacji przygotowaną przez Bibliotekę Naukową Instytutu Kardiologii w Warszawie.

## 5.2 TEMATYKA POZOSTAŁYCH BADAŃ NAUKOWYCH:

Tematyka pozostałych prac badawczych obejmuje przede wszystkim zastosowanie tomografii komputerowej (TK) w patologiach sercowo-naczyniowych oraz zastosowanie badań dopplerowskich w patologiach tętnic nerkowych.

### Dwupłatkowa zastawka aortalna (BAV – bicuspid aortic valve) i wady zastawkowe

Dwupłatkowa zastawka aortalna należy do najczęstszych wad wrodzonych serca, występuje u 0,5-2% osób. W pracy *“Aortic Pathology in Patients with Bicuspid Aortic Valve Assessed with Computed Tomography Angiography. (Michałowska I, Kruk M, Kwiatek P. J Thorac Imaging. 2014)* oceniałam współistnienie patologii aorty piersiowej w zależności od typu morfologii dwupłatkowej zastawki aortalnej (szwowa vs bezszwowa). Tętniaki i poszerzenia aorty wstępującej częściej współistniały z dwupłatkową zastawką aortalną szwową, natomiast pacjenci z koarktacją aorty częściej mieli zastawkę dwupłatkową bezszwową. Stwierdziłam również, że u pacjentów z BAV poszerzenie/tętniak aorty dotyczy nie tylko części tubularnej aorty wstępującej, ale obejmuje również opuszkę, połączenie opuszkowo-aortalne (STJ- sinotubular junction) oraz dystalny odcinek aorty wstępującej przed odejściem pnia ramiennie-głowego. Ocena morfologii dwupłatkowej zastawki wydaje się więc istotna w prognozowaniu współistniejących patologii aorty.

W publikacji *“A fatal outcome of thoracic aortic aneurysm in a male patient with bicuspid aortic valve” (Milanowska B, Michalak E, Michałowska I i wsp. Postep Kardiol Inter. 2013)* przedstawiliśmy opis przypadku mężczyzny z tętniakiem aorty wstępującej i BAV, u którego doszło do ostrego rozwarstwienia aorty. Celem kolejnej pracy była ocena częstotliwości występowania anomalii tętnic wieńcowych u pacjentów z dwupłatkową zastawką aortalną oraz porównanie anatomii tętnic wieńcowych u pacjentów z dwu- i trójplatkową zastawką aortalną (TAV). Porównując 193 pacjentów z BAV i 235 pacjentów z trójplatkową zastawką aortalną, stwierdziłam, że nie ma istotnej różnicy w częstość występowania anomalii tętnic wieńcowych w obu grupach pacjentów. U pacjentów z BAV częściej występował natomiast brak pnia lewej tętnicy wieńcowej i częściej występowała gałąź pośrednia. Długość pnia lewej tętnicy wieńcowej była istotnie krótsza u pacjentów z BAV w porównaniu z pacjentami z TAV. Pacjenci z BAV mieli częściej dominację lewej tętnicy wieńcowej w porównaniu z pacjentami z TAV, ale bez istotnej statystycznie różnicy.

W publikacji *“Transcatheter aortic valve implantation in patients with bicuspid aortic valve: a series of cases” (Kosek M, Witkowski A, Dąbrowski M, Jastrzębski J, Michałowska I, Chmielak Z, Demkow M, Księżycka-Majczyńska E, Michałek P, Szymański P, Hryniewiecki T, Stępińska J, Sitkowska-Rysiak E, Rużyłło W. Kardiol Pol. 2015)* wykazaliśmy, że przecewnikowe wszczepienie zastawki aortalnej (TAVI - transcatheter aortic valve implantation) może stanowić alternatywną

metodę leczenia pacjentów z istotną stenozą dwupłatkowej zastawki aortalnej i dużym ryzykiem operacyjnym.

Współczesny rozwój technologiczny spowodował coraz szersze wykorzystanie tomografii komputerowej zarówno w ocenie tętnic wieńcowych natywnych, pomostach aortalnych jak również w wadach zastawkowych zwłaszcza u pacjentów kwalifikowanych do przezskórnego wszczępienia zastawki aortalnej (TAVI).

W pracy „Czy angiografia serca za pomocą dwuzródłowej tomografii komputerowej może zastąpić koronarografię u chorych kwalifikowanych do operacji wady zastawkowej? „(Galas A, Hryniewiecki T, Kęпка C, **Michałowska I**, Abramczuk E, Orłowska Baranowska E, Demkow M, Rużyłło W: *Kardiologia Pol.* 2012) stwierdziliśmy, że angiografia- TK tętnic wieńcowych może być badaniem przydatnym w wykluczeniu CAD u pacjentów poddawanych operacjom zastawkowym.

Praca była także cytowana w najnowszych standardach postępowania z chorymi z wadami zastawkowymi serca amerykańskich towarzystw kardiologicznych (AHA/ACC) z 2014 roku.

W kolejnej publikacji „*Aortic valve calcification in 499 consecutive patients referred for computed tomography*“ (Galas A, Hryniewiecki T, **Michałowska I**, Kęпка C, Abramczuk E, Orłowska-Baranowska E, Rużyłło W. *Arch Med Sci.* 2015) ocenialiśmy zależność pomiędzy stopniem zwapnienia zastawki aortalnej u pacjentów ze stenozą aortalną a ilością zwapnień w tętnicach wieńcowych i w aorcie wstępującej.

### **Tętniaki i rozwarstwienia aorty**

We współpracy z Kliniką Kardiochirurgii i Transplantologii oraz Kliniką Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie uczestniczyłam w badaniach dotyczących tętniaków i rozwarstwień aorty. W pracy dotyczącej oceny wrót rozwarstwienia u pacjentów z ostrym rozwarstwieniem aorty przedstawiłam możliwości tomografii komputerowej bramkowanej EKG w ocenie wizualizacji i lokalizacji wrót, co jest istotne w planowaniu zabiegów operacyjnych czy wewnątrznaczyniowych (**Michałowska I**, Szpakowski E, Furmanek M i wsp. *Assessment of intimal tears in thoracic aortic dissection using ECG-gated dual-source computed tomography.* *Kardiochirurgia Torakochirurgia Pol.* 2013).

W pracy „Ocena dopplerowska tętnic nerkowych u pacjentów po operacyjnym leczeniu rozwarstwienia aorty typu A.“(**Michałowska I**, Januszewicz M, Janaszek-Sitkowska H i wsp.: *Nadciśn Tętn.* 2007) oceniałam morfologie kanałów rozwarstwienia w aorcie brzusznej, odejście tętnic nerkowych (z kanału prawdziwego, fałszywego, z obu kanałów) obecność zwężenia, rozwarstwienie lub niedrożność tętnic nerkowych. Temat ten był również przedmiotem mojej pracy doktorskiej.



W toku przeprowadzonych odległych obserwacji chorych po leczeniu operacyjnym ostrego rozwarstwienia aorty (Janaszek-Sitkowska H, **Michałowska I**, Szpakowski E i wsp. *Odległa obserwacja chorych po leczeniu operacyjnym z powodu ostrego rozwarstwienia aorty wstępującej typu A według Stanford. Nadciśn Tętn. 2009*) wykazaliśmy, że chorzy ci charakteryzują się długim okresem przeżycia, pod warunkiem systematycznego i skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego oraz ścisłej kontroli polegającej na okresowym wykonywaniu badań obrazowych aorty. Wnikliwa analiza chorych pozwala na ustalenie wskazań do kolejnej operacji naprawczej aorty i/lub leczenia wewnątrznaczyniowego w optymalnym czasie.

Jestem współautorem pracy *“Hybrid techniques in the treatment of thoracic aortic aneurysm – own experience (M. Kuśmierczyk, M. Demkow, S. Woźniak, I. **Michałowska** i wsp. Post Kardiol Interw 2009) oraz opisu przypadku „Postoperative coronary aneurysm treated with endovascular coiling. Szpakowski E, Kordecki K, Demkow M, **Michałowska I** i wsp. Ann Thorac Surg. 2014), które pokazują możliwości współczesnych technik operacyjnych w leczeniu tętniaków i rozwarstwień aorty oraz powikłań pooperacyjnych. Podsumowaniem badań dotyczących tętniaków i rozwarstwień aorty jest praca: *Next-generation sequencing for diagnosis of thoracic aortic aneurysms and dissections: diagnostic yield, novel mutations and genotype phenotype correlations. (Poninska JK, Bilińska ZT, Franaszczyk M, Michalak E, Rydzanicz M, Szpakowski E, Pollak A, Milanowska B, Truszkowska G, Chmielewski P, Sioma A, Janaszek-Sitkowska H, Klisiewicz A, **Michałowska I** i wsp. J Transl Med. 2016) która pokazuje, że wprowadzenie do diagnostyki badań genetycznych sekwencjonowania nowej generacji umożliwia szerszą diagnostykę podłoża genetycznego tętniaków i rozwarstwień. Uzupełnieniem prac oryginalnych jest praca poglądowa, w której przedstawiliśmy możliwości, zalety i ograniczenia badania echokardiograficznego, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w diagnozowaniu różnych patologii aorty (Klisiewicz A, **Michałowska I**, Marczak M, Płonska-Gosciński E, Hoffman P.: *Choroby aorty we współczesnej diagnostyce obrazowej. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń. Kardiol Pol. 2013)***

### **Tętnice nerkowe**

We współpracy z Kliniką Nadciśnienia Tętniczego oraz Kliniką Choroby Wierćcowej Instytutu Kardiologii w Warszawie brałam udział w pracach dotyczących częstości występowania zwężenia tętnic nerkowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w badaniu oceniającym związek pomiędzy istotnością zwężenia tętnicy nerkowej ocenianą w badaniu angiograficznym i dopplerowskim a dynamiczną oceną zwężenia przy pomocy cząstkowej rezerwy przepływu nerkowego (rFFR), w ocenie przydatności badań obrazowych w planowaniu zabiegu stentowania tętnic nerkowych czego efektem jest kilka prac opublikowanych w *Blood Press. Cardiol J. Postępowanie Kardiol Inter. Kardiologii Polskiej.*

Jestem również współautorem badania, które pozwoliło na wyodrębnienie nowej patologii tętnic nerkowych, niemiażdżycowego zwężenia tętnic nerkowych na całym przebiegu oraz wykrycia związku tej patologii z mutacją P236R (c.707C>G) genu uromoduliny (Prejbisz A, Sellin L, Szwench-Pietrasz E, Woznowski M, Michałowska I, Blondin D, Sajnaga D, Epplen JT, Litwin M, Dekomien G, Januszewicz M, Helmchen U, Matuszkiewicz-Rowińska J, Adamczak M, Więcek A, Januszewicz A, Rump LC.: *Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. Kidney Int. 2015*).

Tematykę prac oryginalnych uzupełnia udział w opracowaniu „*Stanowisko grupy ekspertów dotyczące diagnostyki obrazowej i wskazań do wykonania zabiegów przezskórnej angioplastyki zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym*.” (Andziak P, Buszman P, Cieszanowski A, Czekański S, Gaciong Z, Gil R, Głuszek J, Januszewicz A, Januszewicz M, Januszewicz W, Juszkat R, Kabat M, Kabłąk-Ziembicka A, Kądziała J, Kleinork A, Lekston A, Lesiak M, **Michałowska I**, Posadzy-Mańczyńska A, Prejbisz A, Przewłowski T, Rowiński O, Rynkiewicz A, Szczerbo-Trojanowska M, Tykarski A, Więcek A, Witkowski A. *Kardiol Pol. 2010*).

#### **Wady wrodzone serca**

Współpraca z Kliniką Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii pozwoliła na wykorzystanie tomografii komputerowej w diagnostyce wad wrodzonych serca, czego efektem są publikacje opisów bardzo rzadkich przypadków.

W publikacji „*Newly diagnosed aortic arch interruption in an adult presenting with heart failure*” (Rybicka J, Dobrowolski P, Kusmierczyk M, Rózanski J, **Michałowska I**, Hoffman P. *Eur Heart J. 2014*) opisujemy przypadek przerwania ciągłości łuku rozpoznany w wieku dorosłym, natomiast w pracy „*Scimitar syndrome in an adult - partial anomalous pulmonary venous connection*” (Dobrowolski P, Zaborowska E, **Michałowska I**, Kowalski M, Hoffman P.: *Kardiol Pol. 2011*) przypadek częściowego nieprawidłowego spływu żylnego również rozpoznanego dopiero w wieku dorosłym.

W pracy „*A Heart with Quadruple Atria: Does it Exist?*” (Kowalczyk M, Kowalski M, Konka M, **Michałowska I**, Hoffman P, *Circulation 2015*) prezentujemy przypadek niezwykle rzadkiego współistnienia podzielonego prawego i lewego przedsionka.

Tematykę opisów przypadków uzupełnia praca pogładowa „*Komplementarne obrazowanie wrodzonych wad serca u dorosłych*” (Hoffman P, **Michałowska I**, Śpiewak M, Klisiewicz A, *Kardiol Pol. 2013*) gdzie wspólnie z innymi autorami przedstawiliśmy możliwości echokardiografii, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w diagnostyce wad wrodzonych serca oraz zaproponowaliśmy algorytm badań obrazowych w tej grupie chorych.

W załączeniu (ZAŁĄCZNIK NUMER 4) przedstawiono wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych oraz informację o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

Piśmiennictwo:

1. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Apr;100:190-208.
2. Lenders JW et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1915–1942.
3. Benn DE, Bruce G Robinson and Roderick J Clifton-Bligh Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1–5 *Endocrine-Related Cancer* 2015; 22: T91–T103.
4. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2012;23:8812–8818.
5. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL & Robledo M. Update in the genetics of paraganglioma and pheochromocytoma and hereditary syndromes. *Hormone and Metabolic Research* 2012;44:328-333.
6. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, III, Comelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000 Feb 4;287(5454):848-51.
7. Niemann S, Muller U, Engelhardt D, Lohse P. Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC. *Hum Genet* 2003 Jul;113(1):92-4.
8. Astuti D, Latif F, Dattol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001 Jul;69(1):49-54.
9. Hao HX, Khallamchuk O, Schraders M, Dephore N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG et al. SDH5, gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009;325:1139–1142.
10. Bumichon N, Briere JJ, Libe R, Vescovo L, Riviere J, Tissier F, Jouanno E, Jeunemaitre X, Benit P, Tzagoloff A et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Human Molecular Genetics* 2010;19:3011–3020.
11. Baysal BE. Genomic imprinting and environment in hereditary paraganglioma. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;129C(1):85-90.
12. Hoeksra AS, Devilee P, Bayley JP. Models of parent-of-origin tumorigenesis in hereditary paraganglioma. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:117-24.
13. Pigny P, Vincent A, Cardot-Bauters C, et al. Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1609–1615.
14. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004;292:943-951.
15. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2004;74(1):153-9. Epub 2003 Dec 18.
16. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, et al. Tumor risks and genotype–phenotype–proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Human Mutation* 2010;31:41-51.
17. Niemeijer ND, Papatomas TG, Korpershoek E, et al. Succinate Dehydrogenase (SDH)-Deficient Pancreatic Neuroendocrine Tumor Expands the SDH-Related Tumor Spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Oct;100(10):E1386-93
18. Schiavi F et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*. 2005; 294: 2057-63.
19. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, Croxson M, Dahia PL, Elston M, Gimm O et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:827–836.
20. Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Wassif CA, Rustin P, Nesterova M, de la Luz Sierra M, Matro J, Ball E, Azevedo M et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97:E357–E366.
21. Benn DE, Croxson MS, Tucker K, Barnach CP, Richardson AL, Delbridge L, Pullan PT, Hammond J, Marsh DJ & Robinson BG. Novel succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) mutations in familial pheochromocytomas and paragangliomas, but an absence of somatic SDHB mutations in sporadic pheochromocytomas. *Oncogene* 2003;22:1358–1364.
22. Timmers HJ, Kozupa A, Eisenhofer G, Raygada M, Adams KT, Solis D, Lenders JW & Pacak K. Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype–phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92 779–786.
23. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2012;23:8812–8818.
24. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extraadrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;63:5615-5621.
25. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Lazurova I, Adams KT, Perera S, Pacak K 2008 Comparison of 6-18F-fluorodopamine PET with <sup>123</sup>I-metabolodobenzylguanidine and <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 49 1613–9.
26. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette Ch, Hemigou A, Halimi P, Niccoli P, Lebouleux S, Amar L, Borson-Chazot F et al. 2013 Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 98 E162–E173.
27. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumei SS, Begley MG, Linehan WM, Norton JA, Walther MM, Keiser HR, Neumann RD 1993 Iodine-131-metabolodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med*. 34 173–179.
28. Rozovsky K, Koplewitz BZ, Krausz Y, Revel-Vilk S, Weintroub M, Chisin R, Klein M. 2008 Added value of SPECT/CT for correlation of MIBG scintigraphy and diagnostic CT in neuroblastoma and pheochromocytoma. *AJR Am J Roentgenol*. 190 1085–90.
29. Ilias I, Pacak K. 2004 Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 89 479–91.

30. Ghayee HK, Havekes B, Corssmit EP, Eisenhofer G, Hammes SR, Ahmad Z, Tessnow A, Lazúrová I, Adams KT, Fojo AT, Pacak K, Auchus RJ. Mediastinal paragangliomas: association with mutations in the succinate dehydrogenase genes and aggressive behavior. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16(1): 291-9.
31. Cabral FC, Trotman-Dickenson B, Madan R. Hypervascular mediastinal masses: action points for radiologists. *Eur J Radiol*. 2015; 84(3): 489-98.
32. van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP, Jansen JC, Vriends AH, Bayley JP, Smit JW, Romijn JA & Corssmit EP 2010 Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95 209–214.
33. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, Mannelli M, Linehan WM, Adams K, Timmers HJ et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer*. 2012; 48: 1739–1749.
34. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP, Maier W, van Nederveen FH, Suárez C, et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck* 2014; 36(6):907-16.
35. Kidd M, Drozdov I & Modlin I. Blood and tissue neuroendocrine tumor gene cluster analysis correlate, define hallmarks and predict disease status. *Endocrine-Related Cancer* 2015 22 561–575.
36. Cwikla JB, Bodei L, Kolasinska-Cwikla A, Sankowski A, Modlin IM & Kidd M. Circulating transcript analysis (netest) in gep-nets treated with somatostatin analogs defines therapy. *J Clin Endo Metabol*. 2015 8. (doi:10.1210/jc.2015-2792)
37. Modlin I, Drozdov I & Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *PLoS ONE* 2013 8 e63364. (doi:10.1371/journal.pone.0063364)
38. Modlin I, Drozdov I & Kidd M. Gut neuroendocrine tumor blood qpcr fingerprint assay: characteristics and reproducibility. *Clinical Chemistry* 2014 52 419–429. (doi:10.1515/cclm-2013-0496)

*J. Milosevic*