

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: **Aneta Lidia Zygulska**

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

1996 dyplom lekarza medycyny,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Kraków

2000 pierwszy stopień specjalizacji w zakresie radioterapii onkologicznej,
Małopolski Urząd Wojewódzki w Krakowie Wydział Zdrowia,
kierownik specjalizacji: dr med. Teresa Anna Kowalska

2007 tytuł specjalisty w dziedzinie: onkologia kliniczna,
Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź,
kierownik specjalizacji: dr n. med. Janusz Rolski

2007 stopień naukowy doktora nauk medycznych,
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Kraków.
Tytuł rozprawy doktorskiej:

„Ocena roli radioterapii w leczeniu wytrzeszczu złośliwego“

Promotor: prof. dr hab. n. med. Janusz Pawłęga

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Bohdan Huszno

dr hab. med. Teresa Anna Kowalska

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

1990 – 1996 studia na Wydziale Lekarskim, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

11.1997 – 02.2008 i ponownie od 08.2008 roku do chwili obecnej pracuję w Oddziale Klinicznym Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie – etat lekarz specjalista onkolog kliniczny/starszy asystent.

09.2008 – obecnie jestem zatrudniona jako konsultant w Poradni Onkologicznej Miejskiego Szpitala Specjalistycznego im. Gabriela Narutowicza w Krakowie.

11.2010 - obecnie jestem stałym wykładowcą na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum (prowadzenie wykładów dla farmaceutów w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej).

02.2015 - obecnie jestem wykładowcą na studiach podyplomowych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum “Medycyna Bólu”.

- 02.1998 – 02.2008 byłam zatrudniona na stanowisku asystenta w Katedrze Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum – etat dydaktyczno-naukowy.
- 01.2004 – 09.2005 byłam zatrudniona w Szkole Medycznej dla Obcokrajowców Uniwersytetu Jagiellońskiego – etat nauczyciel akademicki.
- 03.2008 – 7.2008 pracowałam w II Oddziale Chorób Płuc z Pododdziałem Onkologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie – etat lekarz specjalista onkolog kliniczny.
- 1.2008 – 06.2010 pracowałam w Poradni Onkologicznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Krakowie - etat lekarz specjalista onkolog kliniczny.
- 10.2011 – 11.2011 pełniłam obowiązki Kierownika Poradni Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.
- 09.2012 – 12.2016 pełniłam funkcję zastępcy Kierownika Oddziału Klinicznego Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.
- 10.2014 do 11.2015 (2 lata akademickie) byłam wykładowcą na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum na III roku Kierunku Elektroradiologii.

4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy:

Tytuł osiągnięcia naukowego:

„Ocena funkcjonowania autonomicznego systemu nerwowego i wydzielania hormonów jelitowych u chorych na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego”

Cykl publikacji stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego składa się z czterech monotematycznych publikacji oryginalnych oraz pracy pogładowej. Publikacje te analizują funkcjonowanie autonomicznego układu nerwowego w przebiegu nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego oraz korelację między lokalizacją nowotworu złośliwego przewodu pokarmowego a stężeniami hormonów jelitowych. W dwóch pracach oryginalnych przeanalizowano zaburzenia osoczowych stężeń hormonów jelitowych (cholecystokininy - CCK, neurotensyny, peptydu YY - PYY, wazoaktywnego peptydu jelitowego - VIP, greliny, gastryny, motyliny i polipeptydu trzustkowego - PP) oraz ich związek z nasileniem objawów dyspeptycznych u pacjentów z rakiem jelita grubego, odbytnicy i żołądka. W kolejnych dwóch pracach oceniono wpływ choroby nowotworowej przewodu pokarmowego na aktywność autonomicznego układu nerwowego w oparciu o wskaźniki analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca oraz aktywność mioelektryczną i skurczową żołądka.

Praca pogładowa stanowi szczegółowe omówienie obecnego stanu wiedzy na temat wpływu udziału autonomicznego układu nerwowego na proces nowotworowy.

W ramach osiągnięcia przedstawiam cztery prace oryginalne oraz jedną pogładową, w których jestem pierwszym autorem oraz jednocześnie autorem korespondencyjnym. Wszystkie wymienione publikacje zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Łączna punktacja przedłożonego osiągnięcia wynosi IF 9,071 oraz 220

punktów MNiSW (zgodnie z rokiem opublikowania).

Wprowadzenie

Autonomiczny układ nerwowy wraz z układem wewnątrzwydzielniczym (endokrynnym) reguluje funkcjonowanie całego organizmu ludzkiego. Zaburzenia tych układów leżą u podstaw patomechanizmów wielu schorzeń. Zarówno współczulna, jak i przywspółczulna komponenta autonomicznego układu nerwowego odgrywają istotną rolę w rozwoju i progresji nowotworu złośliwego na każdym etapie karcinogenezy. Wykazali to już kilkanaście lat temu Magnon et al., Fernandez et al. w swoich badaniach nad rakiem prostaty. Powszechnie jest znane zjawisko rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych wzdłuż włókien nerwowych, co wiąże się z gorszym rokowaniem w takim przypadku. Układ współczulny jest mediatorem wczesnego etapu rozwoju nowotworu złośliwego, podczas gdy układ parasympatyczny przyczynia się do inwazyjności i powstawania odległych przerzutów.

Zmiany w aktywności autonomicznego układu nerwowego można ocenić na podstawie ciągłej rejestracji EKG oraz ciśnienia tętniczego z analizą częstotliwościową zmienności rytmu serca (Heart Rate Variability, HRV) oraz zmienności ciśnienia tętniczego (Blood Pressure Variability, BPV). Zmienność rytmu zatokowego opisuje różnice w długościach interwałów RR wyznaczanych przez kolejne szczyty zespołów QRS. Występowanie tych różnic świadczy o zdolności serca do adaptacji względem zewnętrznych bodźców i przedstawia informacje o pracy autonomicznego systemu nerwowego. Układy współczulny i przywspółczulny mają wzajemnie przeciwstawny wpływ na częstość rytmu serca, regulując ją stosownie do zaistniałej sytuacji. Podwyższona aktywność układu współczulnego przyspiesza tętno, natomiast wzrost aktywności układu przywspółczulnego je spowalnia. Badanie HRV jest nieinwazyjną stosowaną metodą w kardiologii służącą ocenie

ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca po zawale mięśnia sercowego, prognozowaniu skuteczności leków antyarytmicznych oraz w diagnostyce i monitorowaniu neuropatii cukrzycowej. Wskaźniki uzyskane z analizy czasowej i częstotliwościowej leżą u podstaw interpretacji HRV a w przypadku BPV wskaźniki analizy częstotliwościowej. Analiza czasowa obejmuje pomiar zmienności odcinków RR w określonym przedziale czasowym, a następnie obliczanie jej średniej i zmienności tego parametru. Analizie częstotliwościowa (widmowa) opiera się o analizę częstotliwościową tachogramu, zazwyczaj z wykorzystaniem dyskretnej transformaty Fouriera (Discrete Fourier Transform, DFT) lub funkcji autokorelacji. Wyróżnia się trzy główne widma częstotliwości: widmo o wysokiej częstotliwości 0,15-0,4 Hz (High Frequency, HF), widmo o niskiej częstotliwości 0,04 – 0,15 Hz (Low Frequency, LF), widmo o bardzo niskiej częstotliwości 0,0033-0,04 Hz (Very Low Frequency, VLF). Istotnym wskaźnikiem określającym współzależność modulacji wegetatywnej jest stosunek składowej niskich częstotliwości do wysokich częstotliwości (LF/HF).

Napięcie nerwu błędnego wyrażone przy pomocy wskaźnika HF-HRV może stanowić nowy, niezależny czynnik prognostyczny u pacjentów z rozpoznaniem nowotworów litych, w tym raków przewodu pokarmowego. Zwiększona aktywność nerwu błędnego może wpływać hamująco na proces nowotworowy. Zaobserwowano, że składowa HF o wysokiej częstotliwości widma HRV koreluje z wydłużeniem całkowitych przeżyć pacjentów z chorobą nowotworową. Zmiany w czynności autonomicznego układu nerwowego na podstawie analizy zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego oraz analizy HRV i BPV u pacjentów chorych na raka żołądka, raka jelita grubego i raka odbytnicy nie były dotychczas przedmiotem badań. Zostały opublikowane tylko dwie prace na temat korelacji między HRV i markerem CEA (carcinoembryonic antigen) w grupie chorych na raka jelita grubego.

Automatyzm komórek rozrusznikowych mięśni gładkich generujących podstawowy

rytm elektryczny (Basic Electrical Rhythm, BER) oraz aktywność skurczowa miocytów są modulowane hormonalnie, humoralnie oraz przez autonomiczne unerwienie zewnętrzne. Fizjologicznie miocyty położone w 2/3 odległości trzonu żołądka w okolicy krzywizny większej wykazują rytmiczne wahania potencjału błonowego o częstotliwości ok. 0,05 Hz tzn. 2-4 cykli/min. rozchodzące się w kierunku odźwiernika, co jest definiowane jako normogastria. Zmniejszenie BER w zakresie 0,5 do 2 cykli/min. określa się jako bradygastrię, a przyspieszenie rytmu BER od 4 do 10 cykli/min. - tachygastrię. Pomiar BER odbywa się przy pomocy zestawu rejestrującego zapis aktywności mioelektrycznej żołądka z elektrod umiejscowionych na skórze okolicy nadbrzusza w odpowiedniej konfiguracji (elektrogastrografia wielokanałowa). Badanie elektrogastrograficzne jest nieinwazyjną, powtarzalną metodą służącą pośrednio ocenie zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego m.in. nudnościach, wymiotach, w dyspepsji czynnościowej, ale nie jest zamiennikiem innych metod diagnostycznych, ani nie rozpoznaje jednoznacznie schorzenia.

Aktywność mioelektryczna żołądka u pacjentów z nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego była oceniana w nielicznych badaniach. Wykazały one, że prawie 90% pacjentów miało nieprawidłowe zapisy elektrogastrografii. Jednocześnie pacjenci zgłaszali objawy dyspeptyczne.

Synteza i uwalnianie hormonów jest ważną, fizjologiczną funkcją przewodu pokarmowego ale często pomijaną w badaniach u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego. Enterohormony wpływają na motorykę przewodu pokarmowego, uczestniczą w trawieniu, absorpcji, ale również regulują metabolizm glukozy i wzrost błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz pełnią funkcje wydzielnicze. Hormony przewodu pokarmowego odgrywają również rolę w rozwoju nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Wykazano, że pacjenci z chorobą nowotworową zlokalizowaną w przewodzie pokarmowym mają nadekspresję receptorów dla cholecystokininy, neurotensyny oraz

wazoaktywnego peptydu jelitowego (Vasoactive Intestinal Peptide, VIP). Obserwowano wyższe stężenia VIP i peptydu YY u chorych na raka żołądka w porównaniu ze zdrową populacją. Neurotensyna jest markerem świadczącym o rozwoju raka jelita grubego i odbytnicy u pacjentów jeszcze przed postawieniem diagnozy, co zostało zweryfikowane w badaniu kolonoskopowym. Jednak wciąż jest bardzo mało danych na temat w jakim stopniu i w jakim mechanizmie proces nowotworowy zaburza wydzielanie enterohormonów oraz czy hormony jelitowe mogłyby pełnić funkcję markerów nowotworowych stosowanych w codziennej praktyce klinicznej u pacjentów z nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego.

Omówienie prac zawartych w cyklu habilitacyjnym

Pierwszą pracą włączoną do prezentowanego osiągnięcia naukowego zawartego w cyklu habilitacyjnym jest publikacja pt.: *Autonomic dysregulation in colon cancer patients* opublikowana w Cancer Investigation (2018) dotycząca analizy zmian w autonomicznym układzie nerwowym na podstawie zmienności rytmu serca (HRV) i zmienności ciśnienia tętniczego (BRV) u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem jelita grubego. Wartości spoczynkowe składowych niskiej (LF) i wysokiej częstotliwości (HF) HRV oraz całkowita moc widma (w zakresie częstotliwości 0,0033 – 0,15 Hz) (Total Power, TP) były istotnie niższe u pacjentów z rakiem jelita grubego w porównaniu z grupą kontrolną. Ponad połowa pacjentów (53%) z rakiem jelita grubego miała wartości stosunku LF/HF wskazujące na zaburzenie równowagi pomiędzy komponentami układu autonomicznego. U 20% pacjentów stosunek LF/HF wynosił poniżej 0,6 – co wskazywało na przewagę komponenty przywspółczulnej. U 33% chorych na raka jelita grubego stwierdzono dominację układu współczulnego (stosunek LF/HF wynosił ponad 1,5). Te wyniki sugerują,

że 1/3 pacjentów z rakiem jelita grubego może mieć gorsze rokowanie z powodu przewagi komponenty sympatycznej układu autonomicznego, a ponadto te zmiany współistniały z zaburzeniami hemodynamicznymi układu sercowo-naczyniowego w postaci zwiększonego wskaźnika całkowitego oporu naczyniowego (Total Peripheral Resistance Index, TPRI) oraz zmniejszenia: wskaźnika sercowego (Cardiac Index, CI), współczynnika pracy lewej komory serca (Left Ventricular Work Index, LVWI), wskaźnika Heathera (Heather Index, HI) związanego z funkcją skurczową serca. Pozostali pacjenci mieli zachowaną równowagę między komponentami układu autonomicznego. Zaobserwowano u pacjentów z rakiem jelita grubego negatywną korelację między stężeniem markera nowotworowego CEA a parametrami hemodynamicznymi takimi jak: LVWI, wskaźnik Heathera oraz składową bardzo niskich częstotliwości zmienności rytmu zatokowego VLF- HRV. Zmniejszenie wrażliwości baroreceptorów (Baroreceptor Reflex Sensitivity, BRS) jest istotnym wskaźnikiem osłabienia wpływu parasympatycznego autonomicznego układu nerwowego na układ sercowo-naczyniowy. Obserwowane u naszych pacjentów z rakiem jelita grubego niższe wartości BRS oraz wskaźnika efektywności baroreceptorów (Baroreceptor Effectiveness Index, BEI) świadczą o takim zaburzeniu, co może przyczyniać do skrócenia całkowitych przeżyć w badanej grupie chorych.

Celem pracy pt.: *Association between gastric myoelectric activity disturbances and dyspeptic symptoms in gastrointestinal cancer patients*, opublikowanej w *Advances in Medical Sciences* (2019), była analiza korelacji między zaburzeniami aktywności mioelektrycznej żołądka i występowaniem objawów dyspeptycznych wśród pacjentów chorych na raka żołądka, jelita grubego i odbytnicy. Nieprawidłowy zapis EGG (definiowany jako poniżej 70 procent czasu trwania normogastrii w zapisie badania) stwierdzono u wszystkich pacjentów niezależnie od pierwotnej lokalizacji nowotworu. Badanie przeprowadzone przed posiłkiem wykazało w zapisie badania istotny brak przewagi

normogastrii, niższy współczynnik sprzężenia fal wolnych (Average Percentage Slow Wave Coupling, APSWC) oraz wyższe wartości mocy dominującej częstotliwości (Dominant Power, DP) w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie poposiłkowe nie wykazało znamiennej poprawy wymienionych parametrów, szczególnie u pacjentów z rakiem żołądka. W grupie chorych na raka odbytnicy zaobserwowano największy wzrost normogastrii w zapisie badania.

Największy odsetek nieprawidłowych zapisów EGG w odpowiedzi na standardowy posiłek (definiowany jako brak wzrostu mocy dominującej częstotliwości po posiłku) odnotowano u chorych na raka żołądka (70%) i u chorych na jelita grubego (60%). Nieprawidłowy zapis EGG występował u 53,3% chorych na raka odbytnicy.

Wykazano związek między nasileniem objawów dyspeptycznych a zaburzeniami aktywności mioelektrycznej i pośrednio skurczowej żołądka. Uczucie pełności w nadbrzuszu zgłaszane przez chorych na raka żołądka i jelita grubego korelowało ze wzrostem bradygastrii przedposiłkowej. Uczucie zalegania posiłku w żołądku zgłaszane przez pacjentów z rakiem żołądka korelowało z występowaniem dysrytmii na czczo.

W analizie częstotliwościowej zmienności rytmu serca w spoczynku odnotowano niższe wartości LF, HF oraz wyższy stosunek LF/HF (określający współzależność modulacji wegetatywnej) u wszystkich chorych na nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego w porównaniu do grupy kontrolnej, co wskazuje na zaburzenie równowagi współczulno-przywspółczulnej wynikające z przewagi komponenty sympatycznej.

Jedyną dotychczas opublikowaną pracą, analizującą stężenia czterech hormonów jelitowych: cholecystokininy (CCK), neurotensyny (NT), peptydu YY (PYY) oraz wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP) w rakach jelita grubego, odbytnicy oraz żołądka jest praca pt.: ***Changes in plasma levels of cholecystokinin, neurotensin, VIP and PYY in gastric and colorectal cancer – Preliminary results***, opublikowana w Peptides (2019).

U pacjentów z nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego wykazano niższe osoczowe stężenia CCK ($p=0,02$) oraz VIP ($p=0,48$) niż u osób zdrowych. Wyższe stężenia PYY ($p=0,09$) oraz NT ($p=0,002$) obserwowano w badanej grupie pacjentów onkologicznych. Na podstawie analizy podgrup stwierdzono, że stężenia CCK, VIP, NT były znamienne statystycznie najniższe u chorych na raka żołądka. Przyczyną obserwowanych wahań stężeń enterohormonów może być przeprowadzenie częściowej gastrektomii zaburzającej motorykę przewodu pokarmowego i trawienie. Nie obserwowano korelacji między stężeniami omawianych hormonów jelitowych a płcią, wiekiem czy rodzajem leczenia (leczenie lokoregionalne, leczenie systemowe). Wykazano natomiast zależność między stężeniem NT a stopniem zaawansowania procesu nowotworowego w grupie pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy, co pozostaje w zgodności z wynikiem, iż pacjenci leczeni paliatywnie mieli wyższe stężenia NT w porównaniu z pacjentami leczonymi radykalnie. W pracy przedstawiono i przeanalizowano najnowsze doniesienia naukowe dotyczące interakcji pomiędzy badanymi enterohormonami a poszczególnymi nowotworami przewodu pokarmowego.

W kolejnej pracy pt.: *Enterohormonal disturbances in colorectal cancer patients* opublikowanej w Neoplasma (2017) podjęty został temat badawczy związany z regulacją czynności przewodu pokarmowego przez hormony jelitowe w przebiegu procesu nowotworowego jelita grubego i odbytnicy. Przeanalizowano zależność pomiędzy osoczowymi stężeniami hormonów przewodu pokarmowego takich jak: grelina, gastryna, motylina oraz polipeptyd trzustkowy (PP) a objawami dyspeptycznymi zgłaszanymi przez pacjentów chorych na raka jelita grubego i odbytnicy. W grupie chorych na raka jelita grubego wykazano istotnie wyższe stężenie PP ($p=0,005$) oraz istotnie niższe stężenia greliny ($p=0,02$) i motyliny ($p=0,04$) w porównaniu do pacjentów z rakiem odbytnicy i grupy kontrolnej. Obserwowano negatywną korelację między stężeniami obydwu enterohormonów

a nasileniem wzdęć w nadbrzuszu zgłaszanych przez chorych na raka jelita grubego. Nie obserwowano znamiennych różnic w poziomie stężenia gastryny pomiędzy badanymi grupami oraz grupą kontrolną. Wykazano natomiast pozytywny związek między stężeniem gastryny a nasileniem dyskomfortu w nadbrzuszu wśród chorych na raka jelita grubego. Nie stwierdzono istotnej korelacji między stężeniami hormonów jelitowych a ciężkością objawów dyspeptycznych u pacjentów chorych na raka odbytnicy.

W pracy opisano funkcję badanych enterohormonów i ich udział w patogenezie nowotworów złośliwych. Jest to pierwsza publikacja przedstawiają wyniki badań oceniających zaburzenia koncentracji we krwi hormonów jelitowych u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego.

Ostatnią z prac włączonych do prezentowanego osiągnięcia naukowego zawartego w cyklu habilitacyjnym jest publikacja pt.: ***Correlation between the autonomic nervous system and neoplastic disease*** opublikowana w European Journal of Oncology (2018). W publikacji omówiono fizjologiczną funkcję układu współczulnego i przywspółczulnego, mechanizmy wpływające na rozwój nowotworu złośliwego, udział obydwu komponent autonomicznego układu nerwowego w karcinogenezie, a także związek między zmęczeniem indukowanym przez nowotwór a aktywnością autonomicznego układu nerwowego. Przedstawiono metodę zmienności rytmu serca HRV (czasowa i częstotliwościowa analiza) jako narzędzie służące do oceny aktywności autonomicznego układu nerwowego. W podsumowaniu omówiono istotną rolę zaburzeń autonomicznego układu nerwowego w praktyce klinicznej i prewencji choroby nowotworowej.

Wnioski z powyżej przedstawionych prac

1. Zaburzenia równowagi współczulno-przywspółczulnej związane z chorobą nowotworową przewodu pokarmowego mogą przyczyniać się do dysregulacji układu sercowo-naczyniowego prowadząc do zaburzeń hemodynamicznych w układzie krążenia.
2. Na podstawie analizy parametrów zmienności zatokowego rytmu serca i zmienności ciśnienia tętniczego stwierdzono, że rak jelita grubego przyczynia się do zaburzenia równowagi pomiędzy komponentami układu autonomicznego częściej w postaci nadmiernej przewagi układu współczulnego niż przywspółczulnego.
3. Nieprawidłowa motoryka przewodu pokarmowego może wynikać z zaburzeń układu autonomicznego związanych z rakiem żołądka, jelita grubego i odbytnicy.
4. Nowotwory przewodu pokarmowego wpływają na aktywność mioelektryczną żołądka skracając czas trwania normogastrii (prawidłowego generowania fal wolnych) i zmniejszenia sprzężenia fal wolnych (prawidłowego rozchodzenia się fal wolnych) w ocenie elektrogastrograficznej.
5. U pacjentów z rakiem żołądka w porównaniu do pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy stwierdzono niższe osoczowe stężenia neurotensyny, cholecystokininy i wazoaktywnego peptydu jelitowego.
6. Zaburzenia stężeń hormonów jelitowych takich jak grelina, motylina i polipetyd trzustkowy występują znacznie częściej u chorych na raka jelita grubego niż u pacjentów z rakiem odbytnicy.

Wykorzystanie uzyskanych wyników w praktyce klinicznej

Ciągły nieinwazyjny pomiar ciśnienia tętniczego jednoczasowy z zapisem EKG z analizą

zmienności ciśnienia tętniczego oraz zmienności rytmu zatokowego serca wraz ze wskaźnikami hemodynamicznymi są prostymi, nieinwazyjnymi, ogólnie dostępnymi metodami. Mogą zostać wykorzystane jako nieinwazyjne, powtarzalne markery aktywności układu autonomicznego u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy.

Oznaczenia osoczowych stężeń enterohormonów mogą zostać wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej jako markery pomocne w diagnostyce nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego oraz w trakcie kontroli po radykalnym leczeniu.

5. Informacja o wykazaniu się istotną aktywnością naukową lub artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagraniczne:

W moim dorobku naukowym można wyróżnić cztery główne nurty badawcze:

1. Badania neuropatii obwodowej wśród chorych na raka jelita grubego i odbytnicy leczonych oksaliplatyną

Badania nad neurotoksycznością wywołaną leczeniem onkologicznym oraz patofizjologią neuropatii obwodowej są istotnym obszarem mojej działalności naukowej.

Celem pierwszej z prac, Banach M, **Zygulska AL**, Krzemieniecki K *Neuropatia obwodowa w przebiegu chemioterapii na bazie oksaliplatyny u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy. Doniesienie wstępne.* Family Medicine & Primary Care Review 2015, 17, 4: 262-266, była kliniczna i elektrofizjologiczna ocena ostrej neurotoksyczności indukowanej oksaliplatyną u pacjentów leczonych z powodu raka jelita grubego i odbytnicy.

U pacjentów przeprowadzono badania elektroneurograficzne. U wszystkich chorych badanie

EMG wykazało liczne wyładowania neuromiokloniczne oraz mioklonie już po 6 godzinach od zakończenia wlewu oksaliplatyny, które utrzymywały się do 2-3 tygodni po podaniu oksaliplatyny. Ta neurotoksyczność o charakterze ostrym jest przemijającym uszkodzeniem funkcjonalnym, a ryzyko jej występowania zależy m.in. od kumulacyjnej dawki cytostatyku.

Kolejną publikacją poświęconą zagadnieniu obwodowej neuropatii indukowanej oksaliplatyną była praca autorstwa **Zygulska AL**, Banach M, Krzemieniecki K ***Electroneurography in the evaluation of oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients.*** Opublikowana w Neoplasma 2016; 63 (4): 617-622, w której byłam zarówno pierwszym autorem, jak i autorem korespondencyjnym. Badanie EMG przeprowadzone po zakończeniu leczenia na bazie oksaliplatyny wykazało u 60% leczonych obecność czuciowej lub mieszanej, czuciowo-ruchowej neuropatii. Stwierdzono zmniejszenie amplitudy czuciowych potencjałów czynnościowych (Sensory Nerve Action Potentials, SNAPs) oraz zmniejszenie amplitudy złożonego potencjału ruchowego (Compound Muscle Action Potentials, CMAPs) występujące częściej w kończynach dolnych. Zastosowanie rutynowo badania elektroneurofizjologicznego u pacjentów przed kwalifikacją do leczenia oksaliplatyną umożliwiłoby wskazanie chorych, u których rozpoczęcie leczenia neurotoksycznego wiązałoby się z dużym prawdopodobieństwem wystąpienia objawów przewlekłej neuropatii obwodowej. Przeprowadzenie badania EMG w trakcie leczenia oksaliplatyną pozwalałoby lepiej rozróżnić chorych z rozpoczynającymi się objawami neuropatii obwodowej.

Celem kolejnej pracy autorstwa Banach M, **Zygulska AL**, Krzemieniecki K ***Oxaliplatin treatment and peripheral nerve damage in cancer patients: A Polish cohort study***, która ukazała się w J Cancer Res Ther. 2018; 14 (5): 1010-1013, było określenie występowania klinicznej i subklinicznej neuropatii obwodowej indukowanej oksaliplatyną w oparciu o półstrukturalny wywiad oraz badanie elektroneurofizjologiczne. Zaburzenia

przewodnictwa nerwów czuciowych pojawiają we wczesnym etapie rozwoju neurotoksyczności, co posłużyło za wskaźnik subklinicznej neuropatii. U pacjentów prezentujących objawy neurologiczne wraz z towarzyszącym elektrofizjologicznym zapisem uszkodzenia nerwów, dwa lata po zakończeniu chemioterapii na bazie oksaliplatyny, obserwowano utrzymywanie się objawów obwodowej neurotoksyczności.

W kolejnej pracy, której jestem współautorem: Banach M, Juranek JK, **Zygulska AL** *Chemotherapy - induced neuropathies – a growing problem for patients and health care providers*, opublikowanej w Brain Behav. 2016; 7(1): e00558, doi: 10.1002/brb3.558.2. zostały omówione leki przeciwnowotworowe będące najczęstszą przyczyną neuropatii, objawy neurologiczne generowane na skutek stosowania tych leków oraz neurofizjologiczne metody diagnostyczne. Opisano techniki farmakogenetyczne pomocne w rozpoznaniu pacjentów będących w grupie dużego ryzyka rozwoju obwodowej neuropatii indukowanej lekami onkologicznymi. Przedstawiono metody zapobiegania oraz leczenia neuropatii obwodowej.

Praca, której jestem pierwszym autorem **Zygulska AL**, Banach M *Neuropatia obwodowa wywołana chemioterapią* opublikowana w Neurologii Po Dyplomie 2019; 14 (2): 40-48 jest wnikliwym podsumowaniem aktualnego stanu wiedzy na temat powikłań neurologicznych w przebiegu systemowego leczenia onkologicznego i stanowi istotne źródło praktycznych informacji na ten temat nie tylko dla neurologów.

Dodatkowo jestem współautorem doniesień naukowych dotyczących powikłań neurologicznych po leczeniu oksaliplatyną u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. Doniesienie naukowe pt.: *Electroneurography in evaluation of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer* było prezentowane na 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer w Barcelonie w dniach 25-28.06.2014 (organizowanym pod auspicjami Europejskiego Towarzystwa Onkologii

Medycznej). (Abstrakt był opublikowany w *Annals of Oncology*, Suppl. 2, vol. 25, 2014). Kolejne doniesienie naukowe pt.: ***Peripheral neuropathy complication after oxaliplatin-based for colorectal cancer*** zostało prezentowane na corocznym spotkaniu American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine w Honolulu, Hawaje w dniach 28-31.10.2015. (Abstrakt był zamieszczony w *Muscle & Nerve*, vol. 52/No. S2/October 2015).

2. Badania oceniające jakość życia u pacjentów onkologicznych

Kolejnym zagadnieniem badawczym mojej działalności naukowej jest ocena jakości życia pacjentów onkologicznych, problem jeszcze do niedawna często pomijany w praktyce klinicznej. Pomocnym narzędziem służącym do precyzyjnej analizy jakości życia pacjenta onkologicznego są kwestionariusze jakości życia. Ich sposób tworzenia, standaryzacja, a nawet tłumaczenie odbywa zgodnie z wytycznymi grupy do Spraw Badań nad Jakością Życia Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC). Badanie pilotażowe dotyczące walidacji polskiej wersji kwestionariusza INFO25 obejmującego 25 modułów związanych z chorobą nowotworową i jej leczeniem jest podsumowane w publikacji autorstwa: Puskulluoglu M, Tomaszewski KA, **Zygulska AL**, et al.; tytuł: ***Pilot testing validation and preliminary psychometric validation of the Polish translation of the EORTC INFO25 questionnaire***. *Appl Res Qual Life*. 2014; 9: 525-535.

Kolejna publikacja: Puskulluoglu M, **Zygulska AL**, et al. ***Evaluation of health - related quality of life and its main influencing factors in a Polish population of patients with bone metastases***. *Curr Probl Cancer*. 2016; 40 (5-6):183-197, prezentuje wyniki prospektywnego badania z wykorzystaniem zwalidowanych kwestionariuszy jakości życia

QLQ-C30 oraz BM22. Ból, męczliwość i bezsenność były istotnymi czynnikami pogarszającymi jakość życia u pacjentów z przerzutami do kości.

Badanie interwencyjne **Zygulska AL**, Słowik A, Konopka K, Michałowska-Kaczmarczyk A, Krzemieniecki K *Treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck malignancies – a preliminary study*. Przegl Lek. 2018; 75 (2): 54-60, dotyczyło stosowania tabletek ze sztuczną śliną u pacjentów z nowotworami złośliwymi regionu głowy i szyi leczonych radykalnie napromienianiem. W badaniu wykorzystano kwestionariusz jakości życia w kontekście suchości jamy ustnej indukowanej radioterapią. Kwestionariusz posłużył jako narzędzie oceny skuteczności leczenia sztuczną śliną.

Ponadto byłam współautorem doniesienia zjazdowego pt.: *Treatment of xerostomia induced by radiotherapy in patients with head and neck cancer. Preliminary study*, które zostało prezentowane na 40th European Society of Medical Oncology Congress w dniu 25.09.2015 roku w Wiedniu. (Abstrakt został opublikowany w European Journal of Cancer; 51(3): S772 September 2015).

3. Prace badawcze dotyczące powikłań w przebiegu leczenia onkologicznego

Leczenie onkologiczne - jak każde inne - jest związane z ryzykiem występowania szeregu powikłań. Wiedza na temat profilu toksyczności, jakie niesie ze sobą wdrożone leczenie systemowe, jak i umiejętność leczenia skutków ubocznych jest ważnym elementem codziennej praktyki klinicznej onkologa, a dla mnie również istotnym obszarem mojej działalności naukowej.

W związku z coraz częstszym zastosowaniem w codziennej praktyce przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) zaistniała potrzeba określenia profilu powikłań i

poszerzenia kompetencji onkologów przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych w praktyce klinicznej. W pracy oryginalnej Pacek A, Koziół M, Puskullouglu M, Tomaszewski KA, Ochendusko S, **Zygulska AL**, et al. *Assesment of skin-related toxicity in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab*. Acta Dermatovenerol Croat. 2014; 22 (2): 137 -144, omówiono powikłania skórne i przydatków skóry występujące w trakcie leczenia cetuksymabem, prawdopodobny patomechanizm ich powstawania i leczenie. Nie zaobserwowano korelacji między pojawieniem się wysypki i jej nasileniem a płcią, wiekiem, lokalizacją guza pierwotnego oraz liczbą i lokalizacją przerzutów odległych.

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa tzw. zespół ręka – stopa jest typowym powikłaniem leczenia kapecytabiną, która w stopniu nasilenia G2 i większym pogarsza jakość życia pacjentów. W pracy oryginalnej, (w której byłam autorem korespondencyjnym) Krzemieniecki K, **Zygulska AL**, Kucharz J, Stokłosa Ł. *Better compliance with the guidelines on hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine in colorectal and breast cancer as a result of nursing education*. Przegl Lek. 2016; (73) 7: 460-464, udowodniono, że pacjenci, którzy stosowali się do zaleceń pielęgniarki onkologicznej dotyczących zapobiegania zespołowi ręka – stopa, mieli aż 50-krotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego powikłania, a tym samym lepszą jakość życia. Podkreślono istotną rolę pielęgniarki onkologicznej w edukacji pacjenta onkologicznego na temat leczenia w warunkach domowych.

Publikacja oryginalna: Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, Kuźniewski M, Herman RM, **Zygulska AL**, et al. *Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients*. Med Oncol. 2017; 34(4): 68, dotyczy korelacji między występowaniem powikłania (niedoczynność tarczycy) a istotnym wydłużeniem czasu wolnego od progresji w trakcie leczenia inhibitorem wielokinazowym (sunitinibem). Niedoczynność tarczycy jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na

leczenie. W pracy podkreślono konieczność monitorowania funkcji tarczycy w trakcie leczenia oraz opisano prawdopodobne patomechanizmy powstawania dysfunkcji tarczycy.

W pracy autorstwa Kucharz J, Michałowska-Kaczmarczyk A, **Zygulska AL**, et al. *Bradycardia as a rare symptom of cisplatin cardiotoxicity: A case report*. Oncol Lett. 2016; 11 (3): 2297-2299, opisano występowanie bradykardii jako powikłania u pacjenta leczonego cisplatyną. Dotychczas ukazało się kilka doniesień na temat kardiotoksyczności w przebiegu leczenia cisplatyną. Publikacja zwraca uwagę na problem objawów kardiologicznych zgłaszanych przez pacjentów leczonych cisplatyną.

Praca poglądowa **Zygulska AL**, Krzemieniecki K, Sowa- Staszczak A, *Hypothyroidism during treatment with tyrosine kinase inhibitors*. Endokrynol Pol. 2012; 63(4): 302-306, została opublikowana, gdy inhibitory kinaz tyrozynowych były od niedawna stosowane w onkologicznej praktyce klinicznej. Niewiele wówczas wiedziano na temat zaburzeń funkcji tarczycy. W pracy omówiono najczęstsze powikłanie endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy) oraz algorytm diagnozowania i leczenia dysfunkcji tarczycy w przebiegu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Druga praca poglądowa **Zygulska AL**, Krzemieniecki K *Cardiological adverse events after oncological treatment in women*. Przegl Lek. 2012; 69 (2): 87-89, była poświęcona kardiologii. Opisano w niej rodzaje kardiotoksyczności oraz ryzyko jej występowania w trakcie leczenia onkologicznego u kobiet. Świadomość ryzyka powikłań kardiologicznych ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej zarówno onkologów, jak i kardiologów.

W obydwu powyższych pracach poglądowych byłam pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

4. Prace badawcze dotyczące leczenia systemowego pacjentów z rozpoznaniem

nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego

W kręgu moich zainteresowań, działalności naukowej i praktyki klinicznej pozostaje tematyka leczenia systemowego nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Jedną z moich pierwszych publikacji po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych była: **Zygulska AL, Pawłęga J *Ocena wartości chemioterapii paliatywnej PEF (cisplatyna, epirubicyna, 5-fluorouracyl) w zaawansowanych rakach zwnętrzewatrobowych dróg żółciowych i trzustki*** Przegl Lek. 2008; 65 (12): 825- 828, dotyczyła skuteczności (której miarą była analiza całkowitych przeżyć) oraz profilu powikłań paliatywnej chemioterapii wielolekowej w chemioopornych nowotworach złośliwych dróg żółciowych i trzustki. Praca, mimo opublikowania wiele lat temu, nie straciła na aktualności w dobie niekończących się poszukiwań aktywnego leczenia systemowego w tej grupie nowotworów.

Kolejną pracą oryginalną jest publikacja autorstwa **Zygulska AL, Krzemieniecki K *Increased mean corpuscular volume as a predictor of response during bevacizumab treatment.*** Arch Oncol. 2012; 20(1-2): 15-16, w której wykazano związek między zwiększeniem średniej objętości krwinki (Mean Corpuscular Volume, MCV) a odpowiedzią na leczenie lekiem antyangiogenym, bewacyzumabem . Wprawdzie bewacyzumab nie wywoływał makrocytozy opisywanej w trakcie leczenia innym lekiem mającym działanie antyangiogenne (sunitinib), ale średnia objętość krwinki może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie bewacyzumabem guzów litych, w tym m.in. raków jelita grubego i odbytnicy. Była to pierwsza publikacja opisująca korelację między powiększeniem MCV a odpowiedzią na terapię bewacyzumabem.

Kolejna praca związana z leczeniem zaawansowanego, przerzutowego raka jelita grubego i odbytnicy: **Zygulska AL, Krzemieniecki K *Salvage chemotherapy in metastatic colorectal cancer with the combination of capecitabine with mitomycin C.*** Neoplasma.

2015; 62 (5): 793-797, dotyczyła oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa zastosowania mitomycyny C w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych na przerzutowego raka jelita grubego i odbytnicy. Wykazano skuteczność tego schematu chemioterapii u pacjentów przeleczonych co najmniej dwiema liniami leczenia systemowego.

Publikacją, która nie została włączona do cyklu wskazanego jako osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego, a dotycząca zmienności rytmu zatokowego oraz zmienności ciśnienia tętniczego u chorych na raka odbytnicy jest praca **Zygulska AL, Furgala A, Krzemieniecki K *Sympathetic overactivity estimated by heart rate and blood pressure variability in rectal cancer.*** Int J Biol Med Res. 2019; 10(4): 6871-6876. Analiza wskaźników czasowych i częstotliwościowych zmienności rytmu zatokowego serca wykazała, że były one zdecydowanie niższe u pacjentów z rakiem odbytnicy. Wyniki badania korelowały z nadaktywnością układu sympatycznego. W literaturze dotychczas nie opisano wpływu raka odbytnicy na aktywność układu autonomicznego.

We wszystkich omówionych powyżej publikacjach byłam pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym.

Jestem autorem rozdziału pt.: ***Further therapeutic options in heavily pretreated colorectal cancer patients.*** IntechOpen DOI:<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85027> w monografii pt.: Multidisciplinary Colorectal Cancer poświęconej interdyscyplinarnemu leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy. Rozdział stanowi podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości leczenia systemowego u pacjentów przeleczonych kilkoma liniami leczenia przeciwnowotworowego. Przedstawiono skuteczność omawianych leków, ich skutki uboczne oraz czynniki prognostyczne i predykcyjne leczenia. Ta publikacja może być istotnie pomocna w doborze leczenia kolejnej linii dla lekarzy prowadzących chorych na zaawansowane nowotwory dolnego odcinka przewodu pokarmowego.

Ponadto jestem współautorem monografii dotyczącej roli terapii antyangiogennej

bevacizumabem w leczeniu nowotworów litych, jak i chorób nienowotworowych: **Zygulska A**, Krzemieniecki K *All about bevacizumab*. LAP LAMBERT Academic Publishing (November 27, 2013), ISBN: 978-3-659-49411-6. W opracowaniu omówiono m.in. aktualne badania kliniczne II oraz III fazy, które stały się podstawą do rejestracji leku u chorych na przerzutowego raka jelita grubego i odbytnicy.

Jestem pierwszym autorem doniesienia naukowego dotyczącego chemioterapii u przeleczonych kilkoma liniami chorych na przerzutowego raka jelita grubego i odbytnicy, Zygulska A, Krzemieniecki K, pt.: *Salvage chemotherapy in metastatic colorectal cancer with combination of capecitabine and mitomycin C*. Doniesienie było prezentowane na 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 25-28. 06. 2014 w Barcelonie (organizowanym pod auspicjami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej). (Abstrakt był zamieszczony w *Annals of Oncology*, Supplement 2, 2014 vol. 25).

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

- pełniłam funkcję promotora pomocniczego w przewodzie doktorskim lek. med. Mirosławy Puskulluouglu pt: ” Validation of the Polish language versions of the EORTC QLQ-C30, QLQ-OG25, QLQ-BM22, and QLQ-INFO25 and quality of life in patients with esophagogastric cancer and bone metastases” (“Adaptacja i zastosowanie narzędzi EORTC w grupie chorych z rakiem żołądka i przełyku oraz w grupie chorych z przerzutami do kośćca”) na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, promotor: dr hab. Krzysztof Tomaszewski, obrona przewodu doktorskiego 03.2018 roku;
- od 2010 roku jestem kierownikiem specjalizacji lekarzy w trakcie specjalizacji z zakresu onkologii klinicznej. Dotychczas ukończyło specjalizację 3 lekarzy z pozytywnym

wynikiem egzaminu specjalizacyjnego. Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji
I lekarza rezydenta;

- prowadziłam wykłady dla pielęgniarek na kursie specjalistycznym z zakresu przygotowania i podawania leków przeciwnowotworowych w 2009 i 2011 roku:

Moduł I. Podstawy leczenia farmakologicznego nowotworów złośliwych.

Moduł II. Objawy niepożądane systemowego leczenia przeciwnowotworowego;

- prowadziłam szkolenie lekarzy rodzinnych i lekarzy POZ z zakresu minimum onkologicznego w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych w 2009 roku;
- prowadziłam wykład pt. : “Innowacje w onkologii” na potrzeby kursu “Choroby cywilizacyjne II” realizowanego w ramach Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich “ Nauki molekularne dla medycyny” (MOL-MED) w dniu 08.04.2013;
- byłam wykładowcą na kursie “Onkologia w medycynie paliatywnej” dla lekarzy w trakcie szkolenia specjalizacyjnego z medycyny paliatywnej organizowanego przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w terminie 3.09-5.09.2014;
- byłam wykładowcą na studiach podyplomowych “Psychoonkologia w praktyce klinicznej” w sesji II: Medyczne aspekty choroby onkologicznej organizowanego przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w dniu 21.11.2015 roku;
- prowadziłam wykład w ramach spotkania edukacyjnego “Wokół raka nerki” poświęconemu pacjentom chorym na raka nerki i ich rodzinom w dniu 30.03.2011;
- udzielałam porad onkologicznych w ramach II Dni Zdrowia w dniu 12.10.2008 w Galerii Krakowskiej w Krakowie;
- udzielałam porad onkologicznych w ramach akcji „Życie darem: dla siebie i innych” oraz

wygłosiłam wykład w dniu 14.09.2013 na Małym Rynku w Krakowie.

7. Oprócz kwestii wymienionych w pkt. 1-6, wnioskodawca może podać inne informacje, ważne z jego punktu widzenia, dotyczące jego kariery zawodowej: promowanie młodej kadry (jako kierownik specjalizacji oraz promotor pomocniczy).

Dnia: 10.08.2020

Aneta Zygulska

Aneta Zygulska