

AUTOREFERAT

1. IMIĘ I NAZWISKO: **Joanna Gabriela Jońska-Gmyrek**

2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE Z PODANIEM NAZWY, MIEJSCA I ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU PRACY DOKTORSKIEJ.

1993-06-07 Akademia Medyczna (Uniwersytet Medyczny) w Lublinie

1998-02-02 Specjalista Radioterapii Onkologicznej I stopnia, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych, Warszawa

2001-04-10 Specjalista Radioterapii Onkologicznej II stopnia, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych, Warszawa

2005-09-21 Doktor nauk medycznych, Rada Naukowa Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie.

Tytuł rozprawy: „Porównawcza ocena czynników rokowniczych u chorych na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego szyjki macicy”.

Promotor: Prof. dr hab. med. Mariusz Bidziński.

2015-04-21 Specjalista Onkologii Klinicznej, Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych, Łódź.

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

1993-1995 Staż podyplomowy w Państwowym Szpitalu Klinicznym – PSK - 1 i PSK - 4 w Lublinie

1995 do chwili obecnej - Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie:

1995-1996 Młodszy Asystent w Zakładzie Teleradioterapii

1996-2007 Młodszy Asystent/Asystent Naukowy/Adiunkt w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych

2007-2014 Kierownik Oddziału Radioterapii

Od 2014 Starszy Asystent w Klinice Nowotworów Układu Moczowego.

2007 do chwili obecnej konsultant w zakresie radioterapii onkologicznej w Szpitalu Położniczo-Ginekologicznym im. Świętej Rodziny w Warszawie.

4. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA* WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST.2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ.U.NR 65 595 ZE ZM.)

a) TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

„Znaczenie rozpoznania histopatologicznego i parametrów hematologicznych, jako czynników rokowniczych u chorych na raka szyjki macicy”

Cykl 6 publikacji

Sumaryczny Impact Factor - **8,859**

Punktacja KBN/MNiSzW - **80**

b) (AUTOR/AUTORZY, TYTUŁ/TYTUŁY PUBLIKACJI, ROK WYDANIA, NAZWA WYDAWNICTWA)

1. **Jońska-Gmyrek J, Żółciak-Siwińska A, Gmyrek L.** Can the histopathology influence the outcome of early-stage cervical cancer? Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2016;37(2):178-81, doi.10.12892/ejgo2757.2016. (IF – **0,692**; KBN/MNiSW - **15**).

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentek i obserwacji po leczeniu, przeglądzie piśmiennictwa, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem i ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

2. **Jońska-Gmyrek J**, Gmyrek L, Żółciak-Siwińska A, Kowalska M, Kotowicz B. Adenocarcinoma histology is a poor prognostic factor in locally advanced cervical cancer. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018 Jul 18:1-19, doi: 10.1080/03007995.2018. (IF –2,665; KBN/MNiSW - 30).

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentek i obserwacji po leczeniu, przeglądzie piśmiennictwa, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem i ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

3. **J. Jońska-Gmyrek**, A. Żółciak-Siwińska, B. Kotowicz, L. Gmyrek, M. Fuksiewicz, W. Michalski, J. Leibschang, M. Kowalska. Outcomes of patients with intermediate risk early stage cervical adenocarcinoma – a single institution experience. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2018;XXXIX:4. doi: 10.12892/ejgo4191.2018. (IF – 0,617; KBN/MNiSW - 15).

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentek i obserwacji po leczeniu, przeglądzie piśmiennictwa, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań i ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój udział procentowy szacuję na 70 %.

4. **Jońska-Gmyrek J**, Żółciak-Siwińska A, Gmyrek L, Michalski W, Poniatowska G, Fuksiewicz M, Wiechno P, Kucharz J, Kowalska M, Kotowicz B. *Serous Carcinoma of the Uterine Cervix, an Extremely Rare Aggressive Entity: A Literature Review.* *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018;83(3):220-226, doi: 10.1159/000486675. (IF – 1,183; KBN/MNiSW - 20).

Praca przeglądowa. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zgromadzeniu i przeglądzie piśmiennictwa, ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój udział w powstaniu pracy oceniam na 70%.

5. **Jońska-Gmyrek J**, Żółciak-Siwińska A, Gmyrek L. The prognostic value of hemoglobin level in cervical cancer patients. *Gineco.eu* 2015; 11: 84-6. (IF-0).

Praca oryginalna. Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentek i obserwacji po leczeniu, przeglądzie piśmiennictwa, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań we współpracy ze statystykiem i ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

- 6. Jońska – Gmyrek J**, Gmyrek L, Żółciak–Siwińska A, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B. Pretreatment neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios as predictive factors for the survival of cervical adenocarcinoma patients. *Cancer Management and Research* 2018; 10:6029-6038, doi.org/10.2147/CMAR.S178745. **(IF - 3,702)**.

Praca oryginalna. *Mój wkład polegał na opracowaniu koncepcji pracy, leczeniu części pacjentek i obserwacji po leczeniu, przeglądzie piśmiennictwa, zgromadzeniu materiału, opracowaniu wyników badań i ostatecznym przygotowaniu manuskryptu do druku. Mój udział procentowy szacuję na 70 %.*

- c) OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO W/W. PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW, WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH EWENTUALNEGO WYKORZYSTANIA.

Cykl prac wykazanych jako osiągnięcie naukowe stanowi kontynuację badań rozpoczętych w trakcie rozprawy doktorskiej. W raku szyjki macicy (RSM) wyróżnia się dwie podstawowe formy histopatologiczne: rak płaskonabłonkowy (SCC:80%) i rak gruczołowy (AC:5-15%). Według aktualnych danych literaturowych RSM jest piątą przyczyną zgonów i drugą przyczyną zachorowań wśród nowotworów stwierdzanych u kobiet w skali ogólnoswiatowej. Celem moich badań jest wyodrębnienie takich czynników klinicznych, patologicznych i hematologicznych, aby można było przewidzieć niekorzystny przebieg kliniczny i rozważyć zastosowanie bardziej efektywnej formy terapii lub udział chorej w badaniach klinicznych. Szeroko rozwinięte światowe programy przesiewowe doprowadziły do obniżenia zachorowalności, a tym samym śmiertelności z powodu RSM. Istotne obniżenie zachorowalności w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej na przestrzeni 5 ostatnich dekad notuje się w zakresie raka płaskonabłonkowego ale nie gruczołowego. Zachorowalność na raka gruczołowego w tym samym czasie wzrosła z 5 do 15%, szczególnie w młodszych grupach wiekowych. Programy przesiewowe z całą pewnością znajdują odzwierciedlenie w rozpoznawalności przedinwazyjnych i wczesnych postaci raka, której częstość uległa podwojeniu, zwiększając szansę kobiet na wyleczenie. Niepokojący jest fakt, że zachorowalność na raka

gruczołowego wzrosła w grupie kobiet młodych. Uważa się, że badania przesiewowe w raku gruczołowym są mniej efektywne, co może wynikać z wewnątrzkanałowej lokalizacji nacieku. Postuluje się wykonywanie oceny cytologicznej wraz z oznaczaniem obecności wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) o wysokiej onkogenności, jak typ 16 i 18, by w ten sposób podwyższyć rozpoznawalność wczesnych postaci RSM. Postać gruczołowa jest uznawana przez wielu badaczy za tę o przebiegu bardziej agresywnym. Potwierdzają to wyniki przeprowadzonych przez mnie badań. Schematy postępowania terapeutycznego u chorych na RSM oparte są na stopniu zaawansowania choroby według klasyfikacji FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Jest to jedyny czynnik, który jest uwzględniany przy doborze formy leczenia. W przypadkach pooperacyjnych kwalifikacja do leczenia uzupełniającego oparta jest na kryteriach Sedlisa, które również nie uwzględniają typu histopatologicznego nowotworu. Ocena ryzyka związanego z przebiegiem choroby według ESMO obejmuje stan węzłów chłonnych, obecność nacieku przymaciczy, zajęcie przestrzeni naczyniowej (LVSI) i głębokość nacieku nowotworowego. Wspominany jest typ utkania histopatologicznego, który nie ma wpływu na podejmowanie decyzji terapeutycznych. Nie posiadamy dokładnych informacji dotyczących zachorowalności na RSM z grupy rzadkich typów histopatologicznych, jak: rak surowiczy i glassy cell carcinoma. Nieliczne dane literaturowe wskazują na ich niekorzystny przebieg kliniczny. Odmiennie od nowotworów o innej lokalizacji, dotychczas nie powstały schematy leczenia dostosowane do typu histopatologicznego w RSM. W trakcie wyboru sposobu postępowania nie są również uwzględniane żadne z czynników biochemicznych. Spośród czynników, które są wymieniane w literaturze, znajdujemy: utkanie histopatologiczne, poziom hemoglobiny (Hb), stopień zróżnicowania guza (G), indeks proliferacji Ki-67, ekspresja p53, poziom CA 125, neutrocytów, limfocytów, trombocytów, leukocytów i ich wzajemne korelacje: NLR (stosunek neutrocytów do limfocytów), PLR (stosunek trombocytów do limfocytów) i MLR (stosunek monocytów do neutrocytów). Oznaczanie czynników mogących mieć wpływ na powstanie, rozwój, odpowiedź na leczenie nowotworu i monitorowanie przebiegu choroby po zakończonym leczeniu, znajduje w onkologii szerokie zastosowanie praktyczne. Współczynnik NRL może stać się swoistym markerem dla oceny równowagi systemowej pomiędzy stanem zapalnym sprzyjającym rozwojowi nowotworu,

powiązaniem z poziomem leukocytów, a przeciwnowotworową odpowiedzią układu limfatycznego, powiązaną z limfocytami. Wzrost NRL może wskazywać na osłabienie zdolności obronnych układu immunologicznego oraz nasilenie stanu zapalnego sprzyjającego rozwojowi nowotworu. Obserwuje się wyższy poziom NRL w grupie chorych o wyższym stopniu zaawansowania i młodszych. U chorych na RSM podwyższony poziom NRL towarzyszył przerzutom do węzłów chłonnych oraz głębokiemu naciekaniu szyjki macicy i wyższym stopniom zaawansowania wg FIGO. Zaburzony współczynnik PRL obserwowano u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i z nawrotem choroby. Leukocyty, albuminy, CRP, limfocyty, neutrofile, płytki krwi, oraz ich produkty jak np. interleukiny, są komponentami pro-nowotworowego stanu zapalnego. Uogólniony stan zapalny wpływa na mikrośrodowisko nowotworu, prowadzi do promocji angiogenezy i powstania przerzutów. Limfocyty zaś produkują cytokiny, które zapobiegają proliferacji i przerzutom, oraz cytotoksycznemu działaniu komórek guza. Niższy poziom limfocytów oraz wyższy NRL mogą promować progresję stopnia złośliwości nowotworu. Zastosowanie prostych testów w identyfikacji grupy o przewidywanym niekorzystnym przebiegu ma duże znaczenie. Jak wspomniano wcześniej, klasyfikacja RSM oparta jest na wytycznych FIGO. U chorych leczonych z zastosowaniem RT-CHTH, stadium klinicznego zaawansowania jest oceniane klinicznie ale pozostałe parametry muszą być ocenione chirurgicznie. Wobec powyższego, niezbędne są inne, nieinwazyjne i łatwo dostępne parametry mogące być pomocne w klasyfikacji grup ryzyka chorych na gruczołowego RSM i przewidywaniu przebiegu klinicznego choroby. Jest to ważne u chorych, które nie mogą być poddane zabiegowi chirurgicznemu ze względu na stopień zaawansowania. Ocena parametrów takich, jak białko ostrej fazy (CRP), nie jest przeprowadzana rutynowo przed leczeniem. Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa, poziom CRP wykazał negatywny wpływ na przeżycia w innych nowotworach, jak rak wątrobowo-komórkowy i rak jajnika (RJ). Proces zapalny odgrywa istotną rolę w powstawaniu oraz progresji nowotworu i może być uznawany za współczynnik zaawansowania choroby. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że neutrofile są zdolne do wytwarzania nabłonkowego czynnika wzrostu IL-18 i metaloproteinazy matrycowej co przyczynia się bezpośrednio do angiogenezy związanej z guzem, jego wzrostem i procesem przerzutowania. Wartość

systemowych, niespecyficznych parametrów stanu zapalnego jak PLR, czy NLR była oceniana w różnych typach nowotworów, jak niedrobnokomórkowy rak płuca, rak trzustki, żołądka, nerki i jelita grubego. Kilka badań analizujących rolę czynnika zapalnego w procesie nowotworowym dostępnych w literaturze światowej poświęcono także chorym na RSM. Jednak niewiele wiemy odnośnie prognostycznego znaczenia parametrów stanu zapalnego w gruczolowym RSM. W dostępnej literaturze nie spotkałam badań dotyczących tego zagadnienia.

Wybrany przeze mnie cykl publikacji jest wynikiem kontrowersji dotyczących różnic w przeżyciach pomiędzy podstawowymi typami histopatologicznymi w RSM. W poszukiwaniu łatwo dostępnych i nieinwazyjnych testów jest również poświęcony analizie parametrów hematologicznych, mogących mieć wpływ na niekorzystny przebieg kliniczny chorych na RSM. Celem moich badań jest zwrócenie uwagi na fakt, że podejmowane decyzje terapeutyczne w RSM powinny uwzględniać nie tylko czynniki kliniczne, ale również rozpoznanie patomorfologiczne i parametry hematologiczne. Wyniki prowadzonych przeze mnie analiz, opisane w cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego, mogą stać się pomocne w określeniu rokowania dla poszczególnych chorych. Grupa chorych obciążonych szczególnie złymi czynnikami rokowniczymi może być poddana w ramach badań klinicznych prawdopodobnie skuteczniejszemu leczeniu. Częstsze badania kontrolne po leczeniu tych chorych mogą mieć wpływ na wcześniejsze rozpoznanie wznowy i podjęcie leczenia ratującego.

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe obejmuje 5 prac oryginalnych i jedną pracę poglądową.

Cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe przedstawia wyniki analizy dwu grup czynników u chorych na RSM: rozpoznanie patomorfologiczne i parametry hematologiczne. Poszukiwanie czynników rokowniczych, które rozpoczęłam w trakcie przewodu doktorskiego w raku gruczolowym i płaskonabłonkowym doprowadziło do stwierdzenia, że są one różne dla obu typów histopatologicznych. Czynniki rokowniczymi w raku gruczolowym okazały się: stopień zaawansowania według klasyfikacji FIGO i stan ogólny według skali WHO. Natomiast w raku

płaskonabłonkowym, poza zaawansowaniem klinicznym, istotność statystyczną wykazały: wielkość guza i poziom hemoglobiny (Hb) przed rozpoczęciem leczenia.

Publikacja pierwsza: **J. Jońska–Gmyrek**, A. Żółciak–Sivińska, L. Gmyrek. **Can the histopathology influence the outcome of early-stage cervical cancer?**. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2016;37(2):178-181, była wynikiem kontrowersji istniejącej w literaturze odnośnie rokowania chorych na gruczolowego RSM we wczesnym stopniu zaawansowania. Celem pracy była ocena wpływu rozpoznania histopatologicznego na wyniki leczenia chorych na RSM leczonych chirurgicznie. Przeprowadzono retrospektywną analizę 71 chorych na gruczolowego i 43 na płaskonabłonkowego RSM, leczonych w CO-I przed rokiem 2000. Chore były leczone z zastosowaniem jednakowych metod. U wszystkich chorych przeprowadzono leczenie chirurgiczne, radykalne usunięcie macicy z przydatkami i limfadenektomię biodrowo-zasłonową obustronną. Po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznym pacjentki były kwalifikowane do leczenia uzupełniającego. W trakcie kwalifikacji uwzględniano następujące czynniki ryzyka nawrotu procesu nowotworowego: pozytywny lub niewystarczający margines chirurgiczny (R1), obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (N1), obecność nacieków w przymaciczach (PI), stopień dojrzałości histopatologicznej nowotworu (G), głębokość naciekania szyjki macicy (SI). W przypadku, gdy limfadenektomia nie była wykonywana chore były kwalifikowane do napromieniania na obszar miednicy i brachyterapii (BT). Leczenie uzupełniające rozpoczynano w okresie do 5 tygodni po zabiegu. W przypadku obecności nacieku nowotworu obejmującego <1/3 szyjki macicy będącego jedynym czynnikiem rokowniczym, stosowano tylko BT. Wyłącznie lub samodzielnie BT zastosowano u 21,1% chorych na gruczolowego i 55,8% chorych na płaskonabłonkowego RSM. RT wraz z BT zastosowano u 78,9% chorych na raka gruczolowego i 44,2% na raka płaskonabłonkowego. Napromienianie stosowano z użyciem źródła kobaltowego Co-60 lub fotonów X o energii 9 megaelektronowolt (MeV). Planowanie oparto na technice 2-D. Chore były napromieniane do dawki 43-50 Gy. BT przeprowadzano z użyciem źródła irydowego (Ir192). Przeprowadzono wielowariantową analizę Coxa, w wyniku której potwierdziłam niekorzystny wpływ utkania gruczolowego na rokowanie we wczesnym stopniu zaawansowania RSM. Odsetek 10 - letnich przeżyć całkowitych (OS) i bez

nawrotu choroby (RFS) chorych na raka gruczołowego i płaskonabłonkowego wyniósł odpowiednio 67.5 vs. 90% i 63% vs. 85%.

Reasumując, najistotniejszym rezultatem mojego badania było potwierdzenie niekorzystnej wartości rokowniczej utkania gruczołowego u chorych na RSM we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania.

Z klinicznego punktu widzenia, uzyskane wyniki mogą być pomocne w wyborze rodzaju terapii uzupełniającej i doborze odpowiedniej częstotliwości badań kontrolnych.

Po potwierdzeniu różnic w przeżyciach we wczesnym stopniu klinicznego zaawansowania RSM, kolejnym wyzwaniem była próba odpowiedzi na to samo pytanie, ale dotyczące chorych na miejscowo zaawansowanego RSM. Problematyka badawcza jest również przedmiotem kontrowersji w literaturze. Efektem poszukiwań jest kolejna praca oryginalna: **Jońska–Gmyrek J, Gmyrek L, Żółciak–Sivińska A, Kowalska M, Kotowicz B. Adenocarcinoma histology is a poor prognostic factor in locally advanced cervical cancer.** Curr Med Res Opin. 2018 Jul 18:1-19. Celem pracy była analiza czynników rokowniczych u chorych na zaawansowanego miejscowo RSM i porównanie wyników leczenia u chorych na SCC i AC. W pracy przedstawiłam wyniki retrospektywnej analizy 161 kolejnych chorych (52 AC, 109 SCC) na zaawansowanego RSM leczonych w CO-I w latach: 2004-2012. Spośród wszystkich chorych rak gruczołowy stanowił 13%. Wobec faktu rzadziej występującej postaci gruczołowej podjęłam decyzję o porównaniu obu typów histopatologicznych w proporcji 2:1. Chore były leczone z zastosowaniem radiochemioterapii (RT-CHTH) z następową BT. Przeprowadzono wielowariantową analizę Coxa, uwzględniając następujące czynniki: zaawansowanie według FIGO, wiek, poziom Hb przed rozpoczęciem leczenia i stan sprawności oceniany w skali WHO. Następnie za pomocą testu log-rank wykreślono krzywe przeżycia. W wyniku analizy okazało się, że chore na AC były młodsze (50 vs. 55 lat), ryzyko zgonu z powodu choroby (HR: 1.60; 95% CI: 1.26-2.58; p=0.001), jak również nawrotu choroby (HR: 1.69; 95% C.I.:1.21- 2.12; p=0.004) było wyższe w porównaniu z chorymi na SCC. Innymi czynnikami statystycznie istotnymi dla OS i RFS w AC były: stopień zaawansowania według FIGO (p=0.001; p=0.002), stan ogólny w skali WHO (0 vs. 1-3; p=0.003;

p=0.04). Odsetek 5-letnich OS chorych w stopniu FIGO II dla AC i SCC wyniósł odpowiednio: 63% vs. 82% (p=0.03), dla chorych w stopniu FIGO IIIA, IIIB wyniósł 33.6 vs. 73% (p=0.0005). Odsetek 5-letnich RFS dla chorych na AC i SCC w stopniu FIGO IIIA, IIIB, wyniósł odpowiednio 24% i 57% (p=0.001). Wyniki przeprowadzonego przeze mnie badania wskazują na fakt, że rak gruczołowy i płaskonabłonkowy szyjki macicy mogą być dwiema różnymi jednostkami klinicznymi, prawdopodobnie różniącymi się na poziomie molekularnym. Dane z piśmiennictwa potwierdzają te spostrzeżenia. Mutację EGFR potwierdzono jedynie w SCC, podczas, gdy mutację KRAS potwierdzono tylko w gruczołowym RSM. Potwierdzenie mutacji PIK3CA łączyło się z mniej korzystnym rokowaniem w zakresie OS, w raku gruczołowym potwierdzono ją w 37,5%, w raku płaskonabłonkowym w 25%. Inni badacze wykazali silną korelację pomiędzy gruczołowym utkaniem raka a hipermetylacją PAK6 i NOGOR. Wobec wykazywanego mniej korzystnego rokowania chorych na raka gruczołowego, wielu autorów proponuje rozważenie terapii molekularnych. Najczęściej sugerowanymi są inhibitory kinazy tyrozynowej (Everolimus, Erlotynib), leki antyangiogenne (Bevacizumab), czy też inhibitory PI3K i MRK lub immunoterapia (leczenie anty PD-1 / PD-L1 - Durvalumab) Niestety nie są to jeszcze udowodnione schematy terapeutyczne i nadal pozostają w sferze badań. Zasadniczą metodą leczenia RSM niezależnie od utkania histopatologicznego w zaawansowanym miejscowo stadium, pozostaje RT-CHTH z użyciem jednakowych składników pomimo notowanej różnej efektywności leczenia.

Reasumując, najważniejszym rezultatem mojego badania było wykazanie różnic w przeżyciach pomiędzy zaawansowanym miejscowo rakiem gruczołowym i płaskonabłonkowym szyjki macicy przy zastosowaniu jednakowych metod leczenia.

Potwierdziłam, że utkanie gruczołowe jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w zaawansowanym RSM.

Po wykazaniu różnic w przeżyciach chorych we wczesnym i zaawansowanym stadium RSM w zależności od rozpoznania histopatologicznego, następnym etapem analizy było badanie dotyczące chorych z grupy pośredniego ryzyka. Próba odpowiedzi na pytanie, czy w raku gruczołowym mogą one być traktowane podobnie jak w raku płaskonabłonkowym, skoro wykazano różnice w przeżyciach w zależności

od utkania histopatologicznego. Efektem jest kolejna praca oryginalna: **J. Jońska-Gmyrek, A. Żółciak-Siwińska, B. Kotowicz, L. Gmyrek, M. Fuksiewicz, W. Michalski, J. Leibschang, M. Kowalska. Outcomes of patients with intermediate risk early stage cervical adenocarcinoma – a single institution experience.** Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2018;XXXIX:4. Celem pracy była ocena efektywności leczenia chorych na gruczołowego RSM w stopniu zaawansowania FIGO I, ze szczególnym uwzględnieniem niepowodzeń leczenia. Spośród 93 chorych na AC szyjki macicy leczonych w CO-I w latach: 2009-2013, u 33 zastosowano radykalną histerektomię i leczenie uzupełniające, uwzględniające obecność czynników ryzyka w protokole histopatologicznym, zgodnie z kryteriami ustalonymi przez Sedlisa. Przy wyborze leczenia uzupełniającego nie brano pod uwagę utkania histopatologicznego. Analizowano przyczynę niepowodzeń w aspekcie lokalizacji, rozpoznania histopatologicznego i zastosowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 61 miesięcy. Do nawrotu choroby doszło u 18% (6) pacjentów, pomimo zastosowania optymalnego leczenia uzupełniającego zgodnego z protokołem (u 2 chorych zastosowano RT + BTP HDR, u pozostałych 4 chorych, zastosowano RT-CHTH + BT HDR). Wszystkie nawroty wystąpiły w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka. Może przemawiać to za wysoką agresywnością guza o utkaniu gruczołowym. W tej grupie chorych słuszne wydaje się kwalifikowanie do leczenia uzupełniającego z zastosowaniem RT-CHTH, a więc ustalonego dla chorych z czynnikami wysokiego ryzyka.

Najważniejszym rezultatem badania było potwierdzenia negatywnej wartości rokowniczej gruczołowego typu histopatologicznego.

Z klinicznego punktu widzenia, istotne jest, aby w przypadku gruczołowej postaci raka, nawet przy obecności czynników ryzyka pośredniego, mieć na uwadze możliwość bardziej agresywnego przebiegu i rozważyć udział chorej w badaniach klinicznych lub pełne leczenie uzupełniające z zastosowaniem RT-CHTH.

Rak szyjki macicy o rzadkim utkaniu histopatologicznym jest uznawany za postać o szczególnie agresywnym przebiegu. Biorąc pod uwagę fakt, że w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych, rozpoznanie histopatologiczne nie jest

uwzględniane, może to być wynikiem ograniczonej skuteczności zastosowanej terapii. Aby odpowiedzieć na pytanie, jakie były przeżycia chorych na surowiczego RSM prezentowane w literaturze światowej, podjęłam decyzję o dokonaniu przeglądu literatury. Wynik badania przedstawiłam w pracy poglądowej: **Jońska-Gmyrek J, Żółciak-Siwińska A, Gmyrek L, Kotowicz B, Michalski B, Poniatowska G, Fuksiewicz M, Wiechno P, Kucharz J, Kowalska M. Serous carcinoma of the uterine cervix, an extremely rare aggressive entity: A literature review.** *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2018;83(3):220-226. Dokonałam przeglądu piśmiennictwa dostępnego w bazie PubMed, dotyczącego leczenia i rokowania chorych na surowiczego RSM. Dotychczas przedstawiono 113 przypadków raka surowiczego od czasu pierwszej publikacji, która ukazała się w 1991 roku. Celem pracy było określenie optymalnej opcji terapeutycznej i postępowania diagnostycznego, na podstawie dostępnych pozycji piśmiennictwa. Ze względu na ograniczoną liczbę przypadków a analizy nie mogłam usunąć badań o mniejszej liczebności. Jest to największy przegląd dotyczący surowiczego RSM jaki ukazał się w dotychczasowej literaturze. Wskazałam na fakt występowania trudności diagnostycznych w tej postaci histopatologicznej. Negatywne barwienie na WT-1 (*Wilms Tumor Factor*), może być pomocne w różnicowaniu pomiędzy surowiczym RSM i surowiczym RJ. Na uwagę zasługuje fakt że wykazane w surowiczym RSM rozlane dodatnie barwienie na p53 i p16, który stwierdzono w 100% przypadków i brak ekspresji receptorów, znajduje praktyczne zastosowanie w różnicowaniu z rakiem endometrium. Ponadto, u chorych z surowiczym RSM nie stwierdza się przeciwwskazań do terapii hormonalnej, co jest istotne dla jakości życia chorych. Przedstawiłam sposoby postępowania, jak również terapie jakie były stosowane w prezentowanym piśmiennictwie i wnioski z nich płynące. Sposoby leczenia, prezentowane w literaturze opierają się na pojedynczych przypadkach. Wśród chorych przedstawianych w literaturze stosowano zróżnicowane opcje terapeutyczne. Najczęściej jednak we wczesnym stopniu zaawansowania stosowano radykalną histerektomię z obustronną limfadenektomią biodrowo-zasłonową i pooperacyjną RT lub RT-CHTH. W zaawansowanej miejscowo chorobie stosowano RT-CHTH lub CHTH przedoperacyjną. W przypadku choroby rozsianej, opcją terapeutyczną była CHTH z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu. Na podstawie zebranego materiału i prezentowanych wyników leczenia można wnioskować, że w przypadku choroby o wczesnym zaawansowaniu bez

obecności czynników ryzyka leczenie operacyjne wydaje się być wystarczającą opcją terapeutyczną, jednak przy obecności jakiegokolwiek czynnika ryzyka rokowanie jest bardzo poważne. W przypadku choroby w stadium rozsiewu stosowanie chemioterapii było jedyną możliwą opcją. Podsumowane wyniki leczenia wskazują na agresywny przebieg raka surowiczego szyjki macicy niezależnie od zastosowanych dostępnych opcji terapeutycznych. Może to również wskazywać na potrzebę dołączenia dodatkowych form terapii, jak leczenie celowane zarówno u chorych w stadium zaawansowanym, jak i tych, u których potwierdzono jakikolwiek czynnik ryzyka nawrotu procesu nowotworowego. Biorąc jednak pod uwagę rzadkość występowania raka surowiczego, przeprowadzenie badań randomizowanych jest bardzo trudne, natomiast najbardziej celowe wydaje się skierowanie takich chorych do leczenia w ramach badań klinicznych. W surowicznym RSM wykazano mutację genu p53 w znacznym odsetku przypadków, jego zmutowana forma może okazać się atrakcyjnym punktem uchwytu terapii antynowotworowej w przyszłości. Poza tym, wobec ekspresji PD-1 w komórkach RSM, zastosowanie immunoterapii (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab), również jako terapii podtrzymującej, może okazać się atrakcyjną formą leczenia.

Reasumując, najistotniejszym rezultatem mojego badania było zebranie wszystkich przypadków raka surowiczego szyjki macicy dostępnych w literaturze z uwzględnieniem form terapii i wyników leczenia.

Po raz pierwszy wykorzystując zebrane dane literaturowe przedstawiłam propozycję algorytmu diagnostycznego wskazując na podstawową rolę immunohistochemii w raku surowicznym szyjki macicy.

Na podstawie przeglądu literatury potwierdziłam, że u chorych na surowiczego RSM nie istnieją przeciwwskazania do leczenia hormonalnego, co jest istotną kwestią w zakresie wpływu na jakość życia chorych.

Dane literaturowe prezentujące wyniki leczenia tej postaci histopatologicznej RSM wskazują, że przy obecności jakichkolwiek czynników ryzyka i w chorobie zaawansowanej, warto rozważyć udział chorej w badaniu klinicznym.

Wobec kontrowersji dotyczących użyteczności klinicznej oceny parametrów histopatologicznych, podjęłam analizę parametrów hematologicznych w aspekcie ich wpływu na przeżycia u chorych na RSM. Mogą one mieć znaczenie w przypadku braku klasycznych czynników o potwierdzonej wartości rokowniczej. Celem pracy oryginalnej: **Jońska-Gmyrek J, Żółciak-Siwińska A, Gmyrek L.** The prognostic value of hemoglobin level in cervical cancer patients. *Gineco.eu* 2015; 11: 84-6, była ocena przydatności klinicznej oznaczania poziomu Hb przed rozpoczęciem leczenia i jego wartości rokowniczej u chorych na RSM. Przedstawiłam odległe wyniki retrospektywnej analizy chorych na RSM leczonych przed 2000 rokiem w CO-I. Grupę stanowiło 384 chorych na RSM w stopniach zaawansowania I - IVA, według FIGO. Zastosowano leczenie zgodne z przyjętymi ówczesznie formami terapii, uzależnionymi od stopnia zaawansowania klinicznego. Analizie poddano następujące czynniki: wiek, zaawansowanie według FIGO, wielkość guza przed leczeniem, stan ogólny według WHO, poziom Hb przed rozpoczęciem leczenia. Średni poziom Hb przed rozpoczęciem leczenia wyniósł 12,1 (4.1-16). Jako poziom odcięcia, przyjęto 10 i 13 g/dl. Niezależnie od innych czynników klinicznych i histopatologicznych, poziom Hb przed leczeniem wynoszący 13 g/dl lub wyższy vs. poniżej 13 g/dl u chorych z rakiem płaskonabłonkowym miał znamieny statystycznie wpływ na OS [HR 0.6, CI95%=0.38-0.95; p=0.031] i RFS [HR=0.6, CI95%=0.4-0.92, p=0.019]. Wyniki tej analizy są o tyle interesujące, że zgodnie z definicją WHO, niedokrwistością określa się spadek poziomu Hb u kobiet poniżej 12 g/dl. Poziom 13 g/dl pozostaje powyżej dolnego zakresu normy, a obserwujemy znamieny statystycznie wpływ na przeżycia. Powyższej zależności nie obserwowano u chorych na raka gruczołowego, również, gdy za wartość odcięcia przyjęto 10 g/dl (wartość łagodnej niedokrwistości). Poziom ten miał wpływ na RFS u chorych na raka płaskonabłonkowego [p=0.004], ale nie miał wpływu na OS. Wyniki badań dostępne w literaturze nie są rozstrzygające. Interesujący wydaje się fakt, że przy tak wysokiej istotności statystycznej w zakresie wpływu na przeżycia w raku płaskonabłonkowym, pozostał on bez wpływu na przeżycia w raku gruczołowym, niezależnie od przyjętych wartości odcięcia. Być może wynika to ze sposobu leczenia. Leczenie chirurgiczne zastosowano u 53% chorych na raka gruczołowego i 23% chorych na raka płaskonabłonkowego. Problem niedokrwistości u chorych na raka szyjki macicy jest bardzo ważną kwestią, ze względu na znaczną częstość jej występowania,

spowodowaną zarówno krwawieniem z guza, rozwojem choroby, jak i powikłaniem leczenia. Na uwagę zasługuje skutek napromieniania szpiku kostnego oraz jego uszkodzenie przez jednoczasową CHTH. Należy podkreślić, że niedokrwistość wiąże się z podwyższonym odsetkiem komórek hipoksycznych obniżając skuteczność napromieniania. W sytuacji niedokrwistości w przebiegu leczenia RSM, do rozważenia pozostaje uzupełnienie poziomu Hb na drodze przetaczania krwi, które poprawia stan ogólny u chorej nie wpływając jednak na wyniki leczenia. Przetaczanie krwi jest poza tym, przedmiotem kontrowersji, ponieważ jest przyczyną immunosupresji. Dodatkowo, stymulowanie erytropoezy przez stosowanie czynników wzrostu przyczynia się do wzrostu ryzyka zakrzepicy i zgonu. Może także hamować apoptozę komórek raka poprzez wpływ na ich proliferację i migrację, ponieważ znajdują się na nich receptory dla erytropoetyny.

Reasumując, najważniejszym wynikiem mojego badania było potwierdzenie związku pomiędzy poziomem Hb przed zastosowaniem terapii a wynikami leczenia chorych na RSM o utkaniu płaskonabłonkowym.

Po raz pierwszy w dostępnej literaturze wykazałam, że przy podziale chorych w zależności od rozpoznania histopatologicznego, poziom Hb przed rozpoczęciem leczenia nie ma znaczenia w raku gruczołowym.

Celem ostatniej pracy oryginalnej: **Jońska – Gmyrek J, Gmyrek L, Żółciak–Sivińska A, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B. Pretreatment neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios as predictive factors for the survival of cervical adenocarcinoma patients. Cancer Management and Research, 2018;10:6029-6038**, była ocena użyteczności klinicznej i wartości prognostycznej parametrów hematologicznych przed rozpoczęciem leczenia. Analizowano wartości oznaczanych przed leczeniem współczynników, uznawanych za wykładniki stanu zapalnego, jak: relacja poziomu płytek do limfocytów (PLR), neutrofilii do limfocytów (NLR) czy monocytów do limfocytów (MLR) u chorych na raka gruczołowego szyjki macicy. Podjęcie tematyki badawczej było efektem moich wcześniejszych doświadczeń wskazujących na różnicę w przeżyciach pomiędzy chorymi o różnym rozpoznaniu histopatologicznym. Było to również efektem

tematyki poruszanej w piśmiennictwie dotyczącej nowotworów o zróżnicowanej lokalizacji, wskazującej na wpływ parametrów stanu zapalnego na wyniki leczenia chorych na nowotwory. Zgodnie z moją wiedzą, jest to pierwsze badanie z długoletnią obserwacją, mające na celu ocenę prognostycznej wartości NLR, PLR i innych parametrów hematologicznych u chorych na gruczołowego RSM. Przedmiotem analizy była grupa 96 chorych na gruczołowego RSM, wydzielonych spośród 738 chorych na RSM, leczonych w CO-I w stopniach zaawansowania FIGO IA-IV. Analizowano próbki krwi pobranej w ciągu 10 dni przed leczeniem. W analizie statystycznej użyto następujących narzędzi: Mann-Whitney-U test, test log-rank, analizę wielowariantową Coxa. Poziom odcięcia dla współczynników hematologicznych (LNR, PLR i MLR) obliczono na podstawie programu statystycznego MedCalc. Czynnikiem prognostycznym u chorych na RSM w zakresie wpływu na OS i RFS był stan zaawansowania według klasyfikacji FIGO (FIGO IIB-IV vs. I-IIA) ($p = 0.0001$; $p = 0.002$). Spośród chorych w stopniu FIGO IIB-IV, leczonych z zastosowaniem RT-CHTH/CHTH, podwyższony poziom PLR był negatywnym czynnikiem rokowniczym ($p = 0.017$; HR 2.96; 95% CI: 2.069-3.853). Podwyższony poziom NLR był niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w zakresie wpływu na OS ($p = 0.014$; HR: 2.85; 95% CI: 2.011-3.685) i RFS ($p = 0.049$; HR: 4.0; 95% CI: 2.612-5.392) w całej grupie chorych. Podwyższony poziom WBC przed leczeniem był statystycznie istotnie wyższy u chorych, które zmarły w trakcie obserwacji ($p = 0.009$).

Reasumując, nowatorskim elementem mojego badania było przedstawienie po raz pierwszy w dostępnej literaturze dojrzałych wyników analizy oceniającej rokowniczą wartość korelacji NLR, PLR i poziomu WBC przed leczeniem u chorych na raka gruczołowego szyjki macicy.

Wykazałam, że podwyższone wartości NLR oznaczane przed leczeniem, są złym czynnikiem prognostycznym w zakresie RFS i OS w całej grupie chorych a PLR u chorych zaawansowanych, leczonych z zastosowaniem RT-CHTH.

Najważniejszym rezultatem mojego badania było wykazanie przydatności klinicznej łatwo dostępnych testów hematologicznych u chorych na gruczołowego RSM w możliwości przewidywania klinicznego przebiegu choroby.

Wyzaczyłam wartości punktów odcięcia dla NLR (1,6) i PLR (158), powyżej których rokowanie ulega pogorszeniu.

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI ORAZ PRAKTYCZNE IMPLIKACJE BADAŃ OPISANYCH W CYKLU PRAC STANOWIĄCYCH OSIĄGNIĘCIE NAUKOWE.

1. Potwierdziłam, że rozpoznanie gruczolowej postaci raka szyjki macicy jest negatywnym czynnikiem rokowniczym, niezależnie od innych parametrów kliniczno-patologicznych i stopnia zaawansowania choroby według FIGO.

2. Po raz pierwszy w dostępnej literaturze wykazałam, że pomimo wysokiej istotności statystycznej w raku płaskonabłonkowym, poziom Hb przed rozpoczęciem leczenia nie jest czynnikiem rokowniczym u chorych na postać gruczolową.

3. W wyniku przeglądu dostępnej literatury, potwierdziłam, że surowicze utkanie raka szyjki macicy jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

4. Po raz pierwszy, wykorzystując zebrane dane literaturowe, przedstawiłam propozycję pełnego algorytmu diagnostyki różnicowej wskazując na podstawową rolę immunohistochemii w raku surowicznym szyjki macicy.

5. Na podstawie przeglądu literatury potwierdziłam, że u chorych na surowiczego RSM nie istnieją przeciwwskazania do leczenia hormonalnego, co jest istotną kwestią w zakresie wpływu na jakość życia chorych.

6. Nowatorskim elementem moich badań było wykazanie, że wartość wzajemnych korelacji pomiędzy płytkami krwi, neutrocytami i limfocytami przed rozpoczęciem leczenia ma statystycznie znamiennej wpływ na przeżycia chorych na raka gruczolowego szyjki macicy.

7. Stwierdziłam, że u chorych na gruczolowego RSM wartość NLR powyżej 1,6 w całej grupie i PLR powyżej 158 w stopniu zaawansowania FIGO IIB-IV leczonych z zastosowaniem RT-CHTH jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym zarówno dla RFS jak i OS. Wartości te mogą

kwalifikować chore do rozważenia bardziej agresywnych form terapii lub udziału w badaniach klinicznych. Mogą również stanowić cenną wskazówkę w postępowaniu w trakcie badań kontrolnych.

OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Poza publikacjami wymienionymi, jako osiągnięcie naukowe, jestem autorką lub współautorką 44 prac naukowych. Większość z nich została wydana w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym. Wszystkie wymienione prace opublikowano po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Ich sumaryczny Impact Factor wynosi **50,548**, **KBN/MNiSW = 762**, Indeks Hirscha **6**, Indeks cytowań **125** (Web of Science). Łącznie prezentowałam prace na 31 zjazdach międzynarodowych i 9 krajowych, które zostały przedstawione w postaci streszczeń w czasopismach posiadających Impact Factor. Jestem również autorką/współautorką 4 rozdziałów w podręcznikach z zakresu ginekologii onkologicznej i urologii onkologicznej. Większość opublikowanych dotychczas prac z moim udziałem, poza walorami poznawczymi, prezentuje znaczenie użyteczne, pozwalające na wykorzystanie uzyskanych wyników w praktycznej działalności klinicznej.

W działalności klinicznej i naukowej, główną uwagę poświęcam chorym na nowotwory ginekologiczne, ze szczególnym uwzględnieniem raka szyjki macicy. Efektem moich zainteresowań badawczych, nie ujętych w osiągnięciu naukowym, są publikacje wymienione poniżej. Przeprowadziłam analizę czynników rokowniczych u chorych na RSM leczonych w CO-I przed rokiem 2000 [1, 2]. W wyniku obu badań potwierdzono rokownicze znaczenie utkania histopatologicznego w RSM. U chorych na raka gruczołowego stwierdzono istotnie statystycznie większe ryzyko zgonu w porównaniu do chorych na raka płaskonabłonkowego (HR 1.85, p=0.0001) i większe ryzyko nawrotu choroby po leczeniu radykalnym (HR 1.65, p=0.005). Wykazano różnice w OS dla poszczególnych stopni zaawansowania, za wyjątkiem FIGO II. Potwierdzono różnice w przeżyciach RFS w poszczególnych stopniach zaawansowania klinicznego, za wyjątkiem II: (FIGO IB-p=0.02, FIGO II, p=0.22,

FIGO III, $p=0.006$). U chorych z guzem powyżej 3cm, współczynnik ryzyka zgonu był 1.7 krotnie wyższy w porównaniu do chorych z guzem mniejszym niż 3cm. Wynik badania przedstawiony w kolejnej publikacji [3], potwierdził fakt, że w przypadku chorych, które nie spełniały warunków do przeprowadzenia BT po RT, przeżycia były mniej korzystne. Z moim udziałem przeprowadzono badanie zależności pomiędzy współczynnikiem przesączania kłębkowego (GFR) a parametrami krzepliwości krwi u chorych na RSM [4]. Wykazano, że zmiany wartości GFR korelują z wahaniami wartości parametrów hemostazy oznaczanych w moczu. Wzrost GFR następuje, gdy przeważają zmiany świadczące o zahamowaniu krzepnięcia z równoczesną aktywacją fibrynolizy. Zahamowanie fibrynolizy i aktywacja krzepnięcia prowadzi do pogłębienia obniżenia wartości GFR. Profilaktyczne stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej powoduje aktywację fibrynolizy i powoduje wzrost wartości GFR. W kolejnym badaniu [5], wykazano korzystny i szybki efekt hemostatyczny napromieniania metodą hipofrakcjonacji u chorych z zaawansowanym RSM, szczególnie w przypadkach anemizacji i pogorszenia wydolności organizmu. Przeprowadzono również analizę leczenia chorych na RSM z przerzutami do kości [6]. Efekt przeciwbólowy uzyskano u 85% chorych. U chorych na RSM sposób frakcjonowania dawki nie miał wpływu dla uzyskania efektu przeciwbólowego. Brałam również udział w badaniu oceniającym wpływ stanu ogólnego na wyniki leczenia chorych na RSM [7]. Potwierdzono, że stan ogólny oceniany w skali WHO jest istotnym czynnikiem rokowniczym w zakresie wpływu na OS [HR=2,5] i RFS [HR=2,1] u chorych na gruczolowego RSM. Wykazano natomiast, że czynnik ten nie ma znaczenia u chorych na raka płaskonabłonkowego. Wobec faktu, że zachorowalność na raka szyjki macicy w Polsce jest uznawana za jedną z najwyższych w Europie, z moim udziałem przeprowadzono badanie oceniające infekcje różnymi typami wirusa HPV w populacji warszawskiej. Najczęściej stwierdzanym typem był typ 16 (73%) w grupie młodych (25-34 lata), niezamężnych (37,3%) kobiet, co stanowiło wyższy odsetek w porównaniu z pozostałą populacją kobiet w Polsce [8].

Brałam również udział w badaniach dotyczących czynników rokowniczych u chorych na raka trzonu macicy (RTM). Wykazano, że chore na raka surowiczego we wczesnym stopniu zaawansowania charakteryzują się 4-krotnie wyższym ryzykiem nawrotu w porównaniu do raka endometrioidalnego [9]. W kolejnym badaniu [10]

wykazano, że czas pomiędzy leczeniem chirurgicznym a radioterapią przekraczający 74 dni u chorych na RTM statystycznie znamienne pogarsza przeżycia chorych. Wykazano, że przekroczenie powyższej granicy czasowej wiąże się z 1,33 krotnym ryzykiem zgonu i 1,31 krotnym ryzykiem nawrotu. Natomiast wpływ chorób współistniejących na wyniki leczenia chorych na RTM przedstawiono w wyniku kolejnego badania Wykazano, że spośród chorób współistniejących, jedynie cukrzyca wykazała istotny statystycznie wpływ na RFS i OS [11].

Brałam również udział w badaniach poświęconych analizie czynników rokowniczych u chorych na raka jajnika. Potwierdzono statystycznie wyższe ryzyko powikłań pooperacyjnych, jak krwotok, ewentracja czy trudności w gojeniu rany u chorych poddanych limfadenektomii, w porównaniu z chorymi bez limfadenektomii [12]. Przeprowadzono również analizę lokalizacji przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na RJ, na podstawie materiału własnego [13]. Wykazano, że we wczesnych stopniach zaawansowania (GIGO I, II, odsetek przerzuto do węzłów chłonnych miedniczych i okołoaortalnych jest podobny. W chorobie zaawansowanej odsetek przerzutów do węzłów okołoaortalnych jest wyższy. W obliczu kontrowersji odnośnie wartości terapeutycznej limfadenektomii u chorych na RJ, dokonano przeglądu najnowszej literatury w tym zakresie [14]. Potwierdzono fakt, że diagnostyczna wartość u chorych na RJ nie budzi wątpliwości, natomiast wartość terapeutyczna pozostaje przedmiotem kontrowersji.

Zajmowałam się też leczeniem chorych na rzadkie nowotwory ginekologiczne jak rak sromu i pochwy. Opracowałam algorytm, niezbędny w wyborze leczenia chorych na raka pochwy [15]. Opracowałam również algorytm postępowania u chorych na raka sromu [16]. Algorytmy te, bazujące na dostępnej literaturze, miały na celu uporządkowanie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w grupie relatywnie rzadkich nowotworów. Następnie przedstawiono podsumowanie doświadczeń własnych z leczenia chorych na raka sromu [16].

1. Jońska-Gmyrek J, Gmyrek L, Lindner B, Krynicki R, Staniaszek J, Bidziński M, Zółciak-Siwińska A, Bujko K. Prognostic value of histopathology in cervical cancer patients. *Gin. Pol.* 2010;81(9):668-73.

2. Jońska-Gmyrek J, Zółciak-Siwińska A, Gmyrek L, Staniaszek J, Lindner B, Andrzejuk J. Influence of tumor diameter on treatment results in cervical cancer patients. *Gin. Pol.* 2012 Aug;83(8):576-80.
3. Krynicki R, Raczyński P, Bidziński M, Panek G, Gawrychowski K, Lindner B, Jońska J. Porównanie wyników leczenia raka szyjki macicy w IIIB stopniu zaawansowania w zależności od zastosowanych technik radioterapii. *Gin. Onkol*; 2005,3(2):106-113.
4. Paweł Derlatka, Mariusz Bidziński, Ryszard Krynicki, Małgorzata Benke, Ewa Stachurska, Joanna Jońska. Correlation between alterations in GFR and coagulation parameters in urine of patients with stage IIB-IIIB uterine cervix cancer treated by radiochemotherapy. *Gin. Onkol.* 2007, 5 (2): 87-101.
5. Krynicki R, Lindner B, Jońska-Gmyrek J, Staniaszek J, Bidziński M. Efekt hemostatyczny napromieniania wysokimi frakcjami w zaawansowanym raku szyjki macicy. *Gin. Onkol.* 2007, 5(1): 29-35.
6. Krynicki R, Bidziński M, Panek G, Gawrychowski K, Lindner B, Jońska J, Staniaszek J. Palliative radiotherapy of bone metastases in gynecological malignancies. *Gin. Onkol.* 2005, 1(3): 47-52.
7. Agnieszka Żółciak-Siwińska, Joanna Jońska-Gmyrek, Leszek Gmyrek. The prognostic value of the WHO status in cervical cancer patients. *Curr. Gynecol. Oncol* 2015, 13 (2): 93–98.
8. A. Bardin, S. Vaccarella, G.M. Clifford, J. Lissowska, M. Rekosz, P. Bobkiewicz, J. Kupryjańczyk, R. Krynicki, J. Jońska-Gmyrek, A. Dańska-Bidzińska, P.J.F. Snijders, C.J.L.M. Meijer, W. Zatoński, S. Franceschi. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *European Journal of Cancer* 2008; 44(4):557-564.
9. Bidziński M, Dańska-Bidzińska A, Derlatka P, Sobiczewski P, Gmyrek L, Jońska-Gmyrek J, Panek G. Recurrence risk analysis in patients treated for I clinical stage of endometrial cancer. *Gin. Pol.* 2007;78(6):471-475.

10. Lindner, R. Krynicki, W. Michalski, J. Jońska-Gmyrek, J. Staniaszek, G. Panek, P. Kubik, M. Bidziński. Znaczenie czynnika czasu w leczeniu skojarzonym raka trzonu macicy. *Gin. Onkol.* 2006, 1: 32-36.
11. Lindner, R. Krynicki, W. Michalski, J. Jońska-Gmyrek, J. Staniaszek, G. Panek, P. Kubik, M. Bidziński. Rak trzonu macicy a choroby współistniejące. *Gin. Onkol.* 2006, 4: 31-37.
12. Leszek Gmyrek, Joanna Jońska-Gmyrek, Piotr Sobiczewski, Grzegorz Panek, Mariusz Bidziński. Evaluatin of intraoperative and postoperative complications related to lymphadenectomy in ovarian cancer patients. *Oncology Letters* 2011; 2:537-541.
13. Leszek Jarosław Gmyrek, Joanna Jońska-Gmyrek, Mariusz Bidziński, Piotr Sobiczewski, Anna Dańska-Bidzińska. Ocena dystrybucji przerzutów do węzłów chłonnych u chorych na raka jajnika. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2010, 8(1): 27-33.
14. Leszek Gmyrek, Joanna Jońska-Gmyrek, Agnieszka Żółciak-Siwińska. The therapeutic value of lymphadenectomy in ovarian cancer patients. *Gin. Pol.* 2014 Oct;85(10):788-91.
15. Jońska-Gmyrek J, Lindner B, Gmyrek L, Staniaszek J, Krynicki R, Piotrkowicz N, Bidziński M, Bujko K. Zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku pochwy. *Medycyna Rodzinna* 2007; 2: 50-54.
16. Joanna Jońska-Gmyrek, Leszek Gmyrek, Ryszard Krynicki, Bogusław Lindner, Anna Dańska-Bidzińska, Jagna Staniaszek, Mariusz Bidziński. Rola radio-chemioterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego raka sromu. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 6: 319–322.

Jedną z metod leczenia chorych na nowotwory ginekologiczne jest BT. Korzyści wynikające z dodania hipertermii są przedmiotem kontrowersji. W ramach badania klinicznego, wraz z zespołem badawczym brałam udział w ocenie korzyści wynikających z zastosowania śródtkankowej hipertermii u chorych na RSM [17]. Nie wykazano wczesnych ani późnych powikłań popromiennych. W każdym przypadku zanotowano ponad 50% regresję guza. Całkowita remisja w ciągu 3-14 miesięcy była potwierdzona u 10 na 12 przypadków (83%). Następnie przeprowadzono bardziej zaawansowane badania w ramach oceny prospektywnej. W tym okresie powstały 2

publikacje, będące podsumowaniem badań I i III fazy. W prospektywnym badaniu I fazy oceniano wartość śródtkankowej hipertermii skojarzonej ze śródtkankową BT HDR. Wykazano dobrą tolerancję leczenia z zastosowaniem hipertermii. Pozostawała ona bez wpływu na występowanie wczesnych i późnych odczynów popromiennych [18]. Po zastosowaniu skojarzonej śródtkankowej hipertermii ze śródtkankową BT nie obserwowano jednak poprawy odsetka wyleczeń miejscowych i przeżyć wolnych od nawrotu choroby [19]. Nawrót choroby po napromienianiu i ustalenie wskazań do powtórnego napromieniania, przy braku możliwości zastosowania innych metod terapeutycznych jest trudnym zagadnieniem klinicznym. Wobec nielicznych pozycji piśmiennictwa w tym przedmiocie, dostrzeżono potrzebę dokonania analizy wyników leczenia RSM i pochwy z zastosowaniem BT w CO-I u chorych, które były poddane powtórnemu napromienianiu na narząd rodny [20]. Wykazano, że kumulacyjna EQD2 około 100 Gy może być bezpiecznie stosowana na 2 cm³ pęcherza moczowego i odbytnicy. BT chorych z rozpoznanymi stanami przedrakowymi pochwy (VIN) przy ograniczonych możliwościach chirurgicznych, ze względu na lokalizację jest wyzwaniem dla radioterapeuty. Ze względu na fakt, że dotyczy kobiet o przewidywanym długim przeżyciu, istotne jest, by ryzyko powikłań po leczeniu było jak najniższe. Wobec nielicznych pozycji piśmiennictwa w tym zakresie przedstawiono wyniki leczenia i analizę odczynów popromiennych u chorych na dysplazję pochwy leczonych w CO-I [21]. W wyniku badania potwierdzono, że BT jest metodą skuteczną w leczeniu zmian dysplastycznych w pochwie, ale zastosowanie EQD2_{3Gy} ponad 70 Gy na pochwę prowadzi do wzrostu ryzyka toksyczności. Oceniono również wyniki i toksyczność leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego RSM, po wprowadzeniu do praktyki klinicznej w ZBT rekomendacji Group European de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) [22]. W badaniu dokonano retrospektywnej oceny materiału własnego CO-I. Potwierdzono wartość rekomendacji GEC-ESTRO dla planowania BT HDR w oparciu o CT. Porównując z wynikami osiągniętymi w grupie historycznej, stwierdzono istotną korzyść w zakresie późnych odczynów popromiennych stopnia 3-4 ze strony odbytnicy oraz 59% redukcję odsetka przetok.

17. Piotrkowicz N, Zieliński J, Jońska J, Dębicki P. 500 kHz hyperthermia assisted HDR brachytherapy in the treatment of recurrent cervical and

- endometrial cancer in previously irradiated fields. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2005;10(3):131-134.
18. Żółciak-Siwińska A, Jońska-Gmyrek J, Staniaszek J, Piotrkowicz N, Michalski W. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy: a phase I study. *Int J Hyperthermia*. 2012; 28(8):715-720,
19. Żółciak-Siwińska A, Piotrkowicz N, Jońska-Gmyrek J, Nicke-Psikuta M, Michalski W, Kawczyńska M, Bijok M, Bujko K. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy - a phase III study. *Radiother Oncol* 2013 Nov;109(2):194-199
20. Żółciak-Siwińska A, Bijok M, Jońska-Gmyrek J, Kawczyńska M, Kępka L, Bujko K, Michalski W. HDR brachytherapy for the reirradiation of cervical and vaginal cancer: Analysis of efficacy and dosage delivered to organs at risk. *Gynecol. Oncol.* 2014 Jan;132(1):93-97.
21. Żółciak-Siwińska A, Gruszczyńska E, Jońska-Gmyrek J, Kulik A, Michalski W. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;194:73-7.
22. Żółciak-Siwińska A, Gruszczyńska E, Bijok M, Jońska-Gmyrek J, Dąbkowski M, Staniaszek J, Michalski W, Kowalczyk A, Milanowska K. CT-planned HDR brachytherapy for treating uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;2016, 96(1): 87-92.

Brałam udział w badaniach oceniających wartość kliniczną dotychczas stosowanych i nowych markerów w nowotworach ginekologicznych. Oceniano zależności pomiędzy stężeniami markerów, uznanych za standardowe, jak: CA 125, SCC, CEA, CYFRA 21.1 oraz cytokin, pełniących zróżnicowane funkcje biologiczne, jak: IL-8, IL-6, sTNF Rs, IL-1ra i VEGF zarówno w zakresie ich związku z cechami kliniczno-patologicznymi jak i ich wartości prognostycznej u chorych na gruczolowego RSM [23]. Wykazano istotne zależności pomiędzy stężeniami cytokiny prozapalnej IL-6 a stopniem złośliwości histologicznej. Było to pierwsze tego typu doniesienie w dostępnej literaturze światowej. Następnie przedstawiono wyniki badań dotyczących zastosowania biomarkerów u chorych na RSM w ocenie stanu regionalnych węzłów

chłonnych [24]. Wykazano statystycznie istotne jednoczesne podwyższenie SCC i CA 125 jak również IL-6 i SCC u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi. W kolejnym badaniu analizowano wpływ stężenia: SCCAg, CYFRY 21.1, IL-6, VEGF, sTNF RI i sTNF RII na czas RFS i OS chorych na płaskonabłonkowego RSM [25]. Wykazano, że u chorych, u których stwierdzono nawrót choroby, stężenia wszystkich badanych parametrów były istotnie wyższe przed leczeniem w porównaniu z chorymi w remisji. Potwierdzono niezależną wartość prognostyczną stężeń VEGF dla RFS u chorych w stopniu FIGO II i stężeń IL-6 i CYFRY 21.1 dla OS chorych we wczesnych stopniach zaawansowania. Antygen SCCAg u wszystkich badanych okazał się niezależnym czynnikiem prognostycznym dla RFS, zaś stężenia SCCAg i IL-6 - dla OS.

W kolejnym badaniu [26] wykazano wysoką czułość diagnostyczną markera YKL-40 we wczesnych stopniach zaawansowania RTM. Potwierdzono rokowniczą wartość stężeń CA125 zarówno w aspekcie OS, jak i RFS. W następnym badaniu [27] przeprowadzono próbę określenia przydatności klinicznej cytokin: IL-8, VEGF i ich rozpuszczalnych receptorów VEGFR1 i VEGFR2, przed zabiegiem operacyjnym u chorych na RTM. Potwierdzono, że u chorych z rozpoznaniem raka I typu poziom IL-8, zaś u chorych z rozpoznaniem typu II, stężenie VEGFR2 są istotnymi czynnikami rokowniczymi w zakresie wpływu na OS.

Uczestniczyłam również w ocenie roli markerów nowotworowych u chorych na raka jajnika (RJ). Analizowano zależności pomiędzy stężeniami HE4 a cechami kliniczno-patologicznymi chorych na RJ [28]. Potwierdzono najwyższą czułość diagnostyczną dla współczynnika ROMA w różnicowaniu charakteru zmian (chore w stopniach FIGO I-II vs. zmiany łagodne vs. guzy graniczne), u kobiet przed i po menopauzie. Wykazano istotnie wyższe stężenia HE4, CA 125 i wartości współczynnika ROMA w grupie chorych na raka jajnika w stopniu klinicznego zaawansowania FIGO III-IV, w porównaniu do chorych we wczesnym stopniu zaawansowania (FIGO I-II), jak również istotnie wyższe stężenia HE4 i wartości ROMA u osób z progresją w porównaniu do chorych w remisji.

23. Kotowicz B, Kamińska J, Fuksiewicz M, Kowalska M, Jońska-Gmyrek J, Gawrychowski K, Sobotkowski J, Skrzypczak M, Starzewski J, Bidziński, M. Clinical Significance of Serum CA-125 and Soluble Tumor Necrosis

- Factor Receptor Type I in Cervical Adenocarcinoma Patients. *Int J of Gynecol Cancer* 2010, (20); 4:588-592.
24. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Kowalska M, Jońska-Gmyrek J, Bidziński M, Kamińska J. The value of tumor marker and cytokine analysis for the assessment of regional lymph node status in cervical cancer patients. *Int J Gynecol. Cancer* 2008; 18:1279-84].
25. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jońska-Gmyrek J, Bidziński M, Kowalska M. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer, particularly with early stage of the disease. *Tumour Biol.* 2016 Jan;37(1):1271-1278.
26. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jońska-Gmyrek J, Wągradzki M, Kowalska M. Preoperative serum levels of YKL-40 and CA125 as a prognostic indicators in patients with endometrial cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 2017 Aug;215:141-147.
27. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jońska-Gmyrek J, Berezowska A, Radziszewski J, Bidziński M, Kowalska M. Clinical significance of pretreatment serum levels of VEGF and its receptors, IL- 8, and their prognostic value in type I and II endometrial cancer patients. *PLoS One*; 2017,Oct 9,12(10): e0184576.
28. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Sobiczewski P, Śpiewankiewicz B, Jońska-Gmyrek J, Skrzypczak M, Kowalska M. Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;194:141-146.

Zajmuję się również leczeniem chorych na nowotwory urologiczne. Wobec rozwoju nowych technik napromieniania, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, opracowałam algorytm zastosowania radioterapii u chorych na nowotwory zarodkowe jądra. Przeprowadziłam analizę porównawczą nowoczesnych technik radioterapii, w aspekcie oceny ryzyka i korzyści, wynikających z zastosowania każdej z nich [29].

Algorytm może służyć, jako narzędzie pomocnicze przy kwalifikacji do radioterapii i wyborze odpowiedniej techniki napromieniania. Przeprowadzono analizę dysfunkcji hormonalnych u chorych po jednostronnej orchidektomii z powodu guzów zarodkowych jądra, leczonych w CO-I [30]. Wykazano znaczące zaburzenia w zakresie stężenia LH i FSH, których poziom w trakcie leczenia wzrastał, podczas gdy stężenie hCG, testosteronu i estradiolu ulegało obniżeniu, co miało znaczący wpływ na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka. Próbę ustalenia właściwego postępowania w zakresie profilaktyki i leczenia u chorych leczonych z powodu nowotworów urologicznych podjęto w kolejnej publikacji [31]. Wskazano na potrzebę ustalenia roli suplementacji androgenowej w tej grupie chorych, która dotychczas nie została ustalona. W kolejnej publikacji dotyczącej nowotworów zarodkowych jądra wskazano na wzrastającą częstość rozpoznań potworniaków jądra. Wiązać się to może z pogorszeniem wyników leczenia, przy braku lub zmniejszeniu wrażliwości na standardową chemioterapię [32].

29. Joanna Jońska-Gmyrek, Piotr Pęczkowski, Wojciech Michalski, Grażyna Poniatońska, Agnieszka Żółciak-Siwińska, Beata Kotowicz, Paweł Wiechno, Magdalena Goławska, Maria Kowalska, Tomasz Demkow. Radiotherapy in testicular germ cell tumor-a literature review. *Contemp Oncol* 2017; 21: (3):203-208.
30. Wiechno PJ, Kowalska M, Kucharz J, Sadowska M, Michalski W, Poniatońska G, Jońska-Gmyrek J, Rzymkowska J, Nietupski K, Demkow T. Dynamics of hormonal disorders following unilateral orchietomy for a testicular tumor. *Med. Oncol.* 2017 May;34(5):84.
31. Wiechno PJ, Poniatońska GM, Michalski W, Kucharz J, Sadowska M, Jońska-Gmyrek J, Nietupski K, Rzymowska J, Demkow T. Clinical significance of androgen secretion disorders in men with a malignancy. *Med Oncol.* 2017 Jul;34(7):123.
32. Michalski W, Jońska-Gmyrek J, Poniatońska G, Kucharz J, Stelmasiak P, Nietupski K, Sadowska M, Demkow T, Wiechno P. Testicular teratoma: a growing problem?. *Medical Oncology* (2018) 35:153; [przyjęta do druku].

Jestem autorem/współautorem następujących rozdziałów w książkach:

- Sadowska Małgorzata, Poniatowska Grażyna, Jońska-Gmyrek Joanna, Epidemiologia, w: Leczenie raka piersi, aktualne zasady postępowania /Demkow Tomasz, Jagielska Beata, Wiechno Paweł (red), 2016, Agencja Poligraficzno-Wydawnicza GIMPO, ISBN 83-88681-12-5, ss: 11-14.
- Sadowska Małgorzata, Poniatowska Grażyna, Jońska-Gmyrek Joanna: Czynniki ryzyka zachorowania, w: Leczenie raka piersi, aktualne zasady postępowania /Demkow Tomasz, Jagielska Beata, Wiechno Paweł (red), 2016, Agencja Poligraficzno-Wydawnicza GIMPO, ISBN 83-88681-12-5, ss: 15-16.
- Pęczkowski Piotr, Jońska-Gmyrek Joanna, Pilichowska Małgorzata: Radioterapia z pól zewnętrznych, w: Leczenie raka piersi, aktualne zasady postępowania /Demkow Tomasz, Jagielska Beata, Wiechno Paweł (red), 2016, Agencja Poligraficzno-Wydawnicza GIMPO, ISBN 83-88681-12-5, ss: 75-78.
- Jońska-Gmyrek Joanna: Objawy uroginekologiczne po leczeniu uzupełniającym nowotworów ginekologicznych/Baranowski Włodzimierz, Rogowski Artur (red.) 2018, Medical Tribune Polska, ISBN 978-83-950-572-5-0, ss: 575-580.

POZOSTAŁE INFORMACJE

a) Otrzymane nagrody i wyróżnienia:

Praca: J. Gałęcki, M. Grudzień-Kowalska, W. Załucki, J. Hicer-Grzenkiewicz, K. Dyttus-Cebulok, J. Jońska, W. Michalski. Results of adjuvant therapy in postmastectomy breast cancer patients irradiated at the Maria Skłodowska – Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw between 1985 and 1994. Nowotwory Journal of Oncology 2004; 3(54), uzyskała nagrodę Dyrektora za najlepszą pracę naukową przeprowadzoną w CO-I w 2004 roku.

RECENZOWANIE PUBLIKACJI W CZASOPISMACH I KOMITETY NAUKOWE CZASOPISM

Recenzent w czasopismach:

- Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology (JEADV) [IF 3,52],
- Current Medical Research and Opinion [IF 2,66],
- BMC Cancer [IF 3,288],
- European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (EJOGRB) [IF 1,809],
- International Journal of Radiation Biology [IF 1,992],
- Gynecologic and Obstetrics Investigation [IF 1,118],
- Surgery Current Research,
- Nuclear Medicine & Radiation Therapy,
- Archives of Medical Science - Civilization Diseases.
- Certyfikowany recenzent dla ELSEVIER.

Członek zespołu redakcyjnego (Editorial Board) czasopisma Research Trends In Hematology and Oncology.

PRZYNALEŻNOŚĆ DO TOWARZYSTW NAUKOWYCH

- European Society of Gynecologic Oncology (ESGO)
- European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO)
- European Society of Medical Oncology (ESMO)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)

DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

Kształcenie studentów:

- 2007-2009 seminaria i ćwiczenia dla studentów VI roku II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, odbywające się w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie,
- Od 2010 wykłady, seminaria i ćwiczenia dla studentów I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kształcenie specjalizacyjne

- Wykładowca w ramach kursów specjalizacyjnych organizowanych przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego dla lekarzy w trakcie specjalizacji z radioterapii onkologicznej i onkologii klinicznej, standardowe metody radioterapii.
- Wykładowca w ramach kursu CMKP dla lekarzy w trakcie specjalizacji z ginekologii onkologicznej – Rak sromu, rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, rola radioterapii w leczeniu nowotworów narządów płciowych kobiecych, podstawy radioterapii nowotworów narządu rodneho.
- Wykładowca w ramach kursów atestacyjnych organizowanych przez CMKP – radioterapia raka szyjki macicy, od roku 2006.
- Wykładowca w ramach repetytorium lekarzy specjalizujących się w zakresie onkologii klinicznej.
- Opiekun stażu z radioterapii kilku osób w trakcie specjalizacji z ginekologii onkologicznej, radioterapii onkologicznej i onkologii klinicznej.
- Kierownik specjalizacji dwu osób z dziedziny: onkologia kliniczna

UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

- a) Finansowanych ze środków budżetowych na naukę:

Projekt badawczy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Badanie wybranych biomarkerów i gęstości mikronaczyń w aspekcie ich przydatności prognostycznej u chorych na mięsaki macicy”. Numer projektu 2 PO5E 070 26. Numer umowy z Komitetem 0778/PO5/2004/26. Termin realizacji: 2004 - 2006. Kierownik projektu.

- b) Realizowanych w ramach planu naukowego Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie we współpracy z innymi ośrodkami:

Twórca i kierownik naukowy badania międzyośrodkowego: „Prospektywna ocena wpływu badania PET – CT na decyzje terapeutyczne u chorych na raka szyjki macicy kwalifikowanych do leczenia radykalnego z zastosowaniem radiochemioterapii”. *Jońska-Gmyrek J, Dziuk M, Lindner B, Gmyrek L, Staniaszek J, Krynicki R, Pietrzykowski J, Koza M, Kępka L, Bujko K (2008-2013)*. Badanie we współpracy z Mazowieckim Centrum PET w Warszawie. W badaniu wzięła udział grupa 195 kolejnych chorych na raka szyjki macicy, zgłaszających się do leczenia w Zakładzie Teleradioterapii, po wstępnej kwalifikacji do leczenia radykalnego. Obecnie w trakcie statystycznego opracowywania materiału.

SZKOLENIA I STAŻE MIĘDZYNARODOWE

- ESTRO Teaching course „Evidence Based Radiation Oncology: Principles and Methods”. Gdańsk, Poland 04 - 08.10.1998;
- ESTRO Teaching course “Physics for Clinical Radiotherapy”, Leuven, Belgium 1998;
- ESTRO Teaching course “Imaging for target volume delineation” Como, Italy 1999;
- ESTRO Teaching course „Brachytherapy in Gynecological Malignancies”, Vienna, Austria 26-28.08.2004.
- ESTRO Teaching course „3-D Image Based Brachytherapy in Gynecological Malignancies” Warsaw, Poland 27-29.08.2010.

PUBLIKACJE

Publikacje w czasopismach naukowych łącznie:

- 42 prace oryginalne (+1 przyjęta do druku),
- 3 opisy przypadków,
- 6 prac przeglądowych (+ 2 przyjęte do druku),
- 4 prace poglądowe,
- 4 rozdziały w podręcznikach z zakresu urologii onkologicznej i ginekologii onkologicznej,
- 31 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych w czasopismach posiadających IF,
- 9 streszczeń ze zjazdów krajowych w czasopismach posiadających IF,
- 3 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism.

IF = 66,412 (z 3 pracami przyjętymi do druku, nie ujętymi w analizie bibliometrycznej),

KBN/MNiSW = 802 (z 3 pracami przyjętymi do druku, nie ujętymi w analizie bibliometrycznej).

Po uzyskaniu stopnia doktora /bez prac wykazanych w osiągnięciu/

- 28 prac oryginalnych
- 3 opisy przypadków
- 5 prac przeglądowych
- 31 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych w czasopismach posiadających IF,
- 2 publikacje pełnotekstowe w suplementach czasopism,
- 9 streszczeń ze zjazdów krajowych w czasopismach posiadających IF,
- 4 rozdziały w książkach o z zakresu urologii onkologicznej i ginekologii onkologicznej.

IF = 57,553 (z 3 pracami przyjętymi do druku, nie ujętymi w analizie bibliometrycznej),

KBN/MNiSW = 695 (z 3 pracami przyjętymi do druku, nie ujętymi w analizie bibliometrycznej).

PODSUMOWANIE

Analiza bibliometryczna sporządzona przez Bibliotekę Naukową Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, w dniu 04.10.2018. Impact Factor zgodnie z Journal Citation Reports (JCR) i rokiem opublikowania:

Łączna punktacja:

IF = 55,705

Bez prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego – **50,548** (jedna praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego przyjęta do druku, nie ujęta w analizie bibliometrycznej)

KBN/MNiSW = 762

LICZBA CYTOWAŃ na dzień 03.10.2018

Web of Science: **125** (bez autocytowań 115)

Scopus: **164** (bez autocytowań 152)

INDEKS HIRSCHA na dzień 03.10.2018:

Web of Science: **6**, SCOPUS: **7**.