

Załącznik nr 2 do wniosku
o wszczęcie postępowania habilitacyjnego z dnia 3 grudnia 2015 r.

Dziękując wszystkim, którzy we mnie wierzyli, dla moich pacjentów, przyjaciół i znajomych.

Szczególne podziękowania dla Profesora Carlos Rodriguez-Galindo za poświęcony czas, cierpliwość i przekazaną wiedzę.

Specjalne podziękowania dla Children's Medical Care Foundation i Sz.P Przewodniczącego Bjoern Martinoff, za wiarę, pomoc i wyjątkowe wsparcie.

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko: Anna Raciborska

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

1992r. – uzyskanie tytułu magistra rehabilitacji ruchowej z wynikiem bardzo dobrym na podstawie pracy magisterskiej wyróżnionej pt. „Rehabilitacja ruchowa w onkologii dziecięcej”, Wydział Rehabilitacji Ruchowej, Akademia Wychowania Fizycznego w Warszawie

1998r. – uzyskanie tytułu lekarza z wynikiem bardzo dobrym, II Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie

2002r. – uzyskanie tytułu doktora nauk medycznych z wyróżnieniem na podstawie rozprawy pt. ”Monitorowanie choroby resztkowej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną metodą PCR”, uchwała Rady I Wydziału Lekarskiego, Akademia Medyczna w Warszawie

2005r. – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie pediatrii Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

2008r. – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych:

1999r. – 2001r. dienne studia doktoranckie w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej w Warszawie

2002r. – 2003r. młodszy asystent w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej w Warszawie

2003r. – obecnie starszy asystent w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

1998r. – 2005r. lekarz zespołu RW oraz karetki pediatrycznej, Wojewódzka Stacja Pogotowia Ratunkowego

1998r. – 2002r. słuchacz w Warszawskim Hospicjum dla Dzieci

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

* w przypadku, gdy osiągnięciem tym jest praca/ prace wspólne, należy przedstawić oświadczenia wszystkich jej współautorów, określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego

Jednotematyczny cykl publikacji:

„Optymalizacja leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży w Polsce - ocena opcji terapeutycznych w aspekcie otrzymanych wyników leczenia, analiza nowych możliwości”

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

Osiągnięcie powstało na podstawie 7 publikacji o łącznym **IF 11,263, KBN/MNiSW 145 pkt.**

1. *Drabko K, Raciborska A, Bilska K, Styczyński J, Ussowicz M, Choma M, Wójcik B, Zaucha-Prażmo A, Gorczyńska E, Skoczeń S, Woźniak W, Goździk J, Kowalczyk J.*

Analiza przyczyn niepowodzeń leczenia dzieci z mięsakiem Ewinga w Polsce w latach 1999-2006 według programu EURO-EWING 99. *Postępy Nauk Medycznych*, 2014; 27 (4): 216-20 (praca oryginalna) **KBN/MNiSW 6 pkt.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu częściowego projektu pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, uczestniczeniu w interpretacji i analizie danych klinicznych, przeglądzie piśmiennictwa oraz zredagowaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

2. **Raciborska A, Bilaska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Duczkowski M, Duczkowska A, Drabko K, Chaber R, Sobol G, Wyrobek E, Michalak E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.** Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases. *J Pediatr Surg.* 2015 (praca oryginalna) **IF 1,387, KBN/MNiSW 25 pkt.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, interpretacji i analizie danych klinicznych, zebraniu, przeanalizowaniu i opracowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

3. **Raciborska A, Bilaska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Połczyńska K, Godziński J, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.** Internal hemipelvectomy in the management of pelvic Ewing sarcoma – are outcomes better than with radiation therapy? *J Pediatr Surg.* 2014 Oct;49(10):1500-4. doi: 10.1016/j.pedsurg.2014.04.013 (praca oryginalna) **IF 1,387, KBN/MNiSW 25 pkt.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, interpretacji i analizie danych klinicznych, zebraniu, przeanalizowaniu i opracowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

4. **Raciborska A, Bilaska K, Rogowska E, Godziński J, Woźniak W.** Leczenie operacyjne pacjentów z rozszanym mieszakiem Ewinga w materiale własnym Kliniki. Ortop Traumatol Rehabil. 2011 May-Jun;13(3):271-7 (praca oryginalna) **KBN/MNiSW 9 pkt.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, interpretacji i analizie danych klinicznych, zebraniu, przeanalizowaniu i opracowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

5. **Drabko K, Raciborska A, Bilaska K, Styczyński J, Ussowicz M, Choma M, Wójcik B, Zaucha-Prażmo A, Gorczyńska E, Skoczeń S, Woźniak W, Chybicka A, Wysocki M, Goździk J, Kowalczyk J.** Consolidation of first-line therapy with BU and melphalan, and autologous stem cell rescue in children with Ewing's sarcoma. Bone Marrow Transplant 2012 Dec;47(12):1530-4. doi: 10.1038/bmt.2012.78. Epub 2012 May 21 (praca oryginalna) **IF 3,541, KBN/MNiSW 30 pkt.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu częściowego projektu pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, uczestniczeniu w interpretacji

i analizie danych klinicznych, przeglądzie piśmiennictwa oraz zredagowaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

6. **Raciborska A, Bilaska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, Polczyńska K, Rogowska E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.** Vincristine, irinotecan and temozolomide in patients with refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1621-5. doi: 10.1002/pbc.24621. Epub 2013 Jun 15 (praca oryginalna) **IF 2,562, KBN/MNiSW 25 pkt.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, interpretacji i analizie danych klinicznych, zebraniu, przeanalizowaniu i opracowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

7. **Raciborska A, Bilaska K, Drabko K, Chaber R, Sobol G, Pogorzala M, Wyrobek E, Polczyńska K, Rogowska E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.** Validation of a multimodal treatment protocol for Ewing sarcoma – a report from the Polish Pediatric Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Dec;61(12):2170-4 (praca oryginalna) **IF 2,386, KBN/MNiSW 25 pkt.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, interpretacji i analizie danych klinicznych, zebraniu, przeanalizowaniu i opracowaniu piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

W załączeniu przedstawiam kopie powyższych prac (załącznik nr 5), oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim (załącznik nr 6) oraz potwierdzenie IF z poświadczeniem przez Bibliotekę Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie (załącznik nr 8).

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

Mięsak Ewinga (ES) jest guzem drobnookrągłokomórkowym, drugim co do częstości występowania wśród pierwotnych guzów kości u dzieci i młodzieży. Występuje z częstością od 1,6 do 2,9 nowych zachorowań na 1 milion dzieci na rok. Częściej stwierdza się go u chłopców niż u dziewcząt (1,3 – 1,8 do 1). Szczyt zachorowania przypada pomiędzy 15 a 19 rż. Ogółem w Polsce corocznie rozpoznaje się ok. 25 nowych zachorowań, z czego aż u ponad połowy w momencie rozpoznania stwierdza się zmiany przerzutowe. Obecnie skojarzone leczenie mięsaka Ewinga w tej grupie pacjentów (opracowane na podstawie wcześniejszych badań klinicznych) opiera się na wstępnej chemioterapii (CHT) z następnym zabiegiem operacyjnym i chemioterapią pooperacyjną i/lub radioterapią (RT), a u niektórych dodatkowo – autologicznym przeszczepem szpiku (aBMT). W ramach leczenia chirurgicznego wykonywanego w drugim etapie terapii skojarzonej, dąży się do wykonania operacji radykalnej wg oceny onkologicznej, potwierdzonej badaniem histopatologicznym, gdyż w dużej mierze to właśnie decyduje o ostatecznym wyniku terapii. Dobra odpowiedź histopatologiczna oznacza stwierdzenie w badaniu histologicznym w guzie pierwotnym po CHT indukcyjnej powyżej 90% komórek martwych. Zła odpowiedź histopatologiczna definiowana jest jako obecność mniej niż 90% martwicy w guzie po CHT

przedoperacyjnej. Najczęściej po wstępnej chemioterapii operacje są mniej rozległe, mniej obciążające chorego oraz umożliwiają oszczędzenie tkanek i narządów. Obecnie uważa się, że chirurgiczne usunięcie ogniska pierwotnego jako leczenie uzupełniające chemioterapię i radioterapię wydłuża czas przeżyć tak leczonych chorych. W przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego, po wstępnej chemioterapii, stosuje się radioterapię oraz kontynuuje pozostałe procedury terapeutyczne. Wg części doniesień odległe wyniki powyższego schematu postępowania są podobne.

Mimo stosowania opisanego wyżej kompleksowego leczenia, przeżycie w mięsaku Ewinga nadal jest niezadowolające i odbiegające od wyników uzyskiwanych w przypadku innych nowotworów charakterystycznych dla tej grupy wiekowej. Wieloletnie badania kliniczne pozwoliły wypracować metody leczenia umożliwiające osiągnięcie EFS (event free survival) u pacjentów ze zlokalizowaną postacią choroby na poziomie 60-65%. Jednak w przypadku współistnienia zmian przerzutowych EFS znacząco maleje do ok. 20-30%. Obecnie nadal poszukuje się metod terapeutycznych, które mogłyby poprawić przeżycie w tej grupie chorych. Poza zwiększaniem intensywności konwencjonalnej CHT, próbuje się m.in. wprowadzać nowe leki o innym mechanizmie działania oraz nowe metody RT. Do tej pory jednak nie osiągnięto zadawalających rezultatów.

Innym problemem jest fakt, iż 5-letni EFS u pacjentów ze wznową mięsaka Ewinga wynosi ok. 15-20%, a w przypadku progresji podczas leczenia choroby podstawowej 3-letni EFS wynosi 0%! W chwili obecnej nie znana jest metoda pozwalająca oszacować czynniki ryzyka tak niekorzystnego przebiegu choroby w jej wczesnym okresie, przed wystąpieniem objawów klinicznych. Określenie tej grupy

pacjentów mogłoby pozwolić na zwiększenie EFS poprzez intensyfikację leczenia lub zastosowanie innych, w tym eksperymentalnych w chwili obecnej, metod terapeutycznych.

Należy jednak pamiętać, że zwiększanie intensywności chemioterapii może prowadzić do zwiększenia częstości i nasilenia powikłań wczesnych i późnych, jak również do obniżenia jakości życia. Określenie grupy pacjentów o lepszym rokowaniu na wstępnym etapie leczenia mogłoby skutkować zmniejszeniem intensywności CHT w tej grupie, a co za tym idzie mniejszą ilością powikłań wczesnych i odległych, jak i lepszą jakością życia.

Reasumując, potrzebne są inne dodatkowe metody terapeutyczne i/lub diagnostyczne pozwalające na indywidualizację leczenia pacjentów z tym rozpoznaniem. Obecnie stosowane strategie terapeutyczne nie poprawiają rokowania we wszystkich grupach pacjentów z mięsakiem Ewinga.

Celem cyklu prac były:

- Ocena czynników mających wpływ na efekt leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i młodych dorosłych w Polsce oraz analiza przyczyn zgonów w tej grupie pacjentów
- Zwiększenie skuteczności leczenia mięsaka Ewinga we wszystkich stadiach zaawansowania choroby poprzez zwiększenie długości życia oraz czasu wolnego od niekorzystnych zdarzeń
- Określenie roli chirurgii i radioterapii u pacjentów z przerzutami do płuc ES w zależności od wyników badań obrazowych
- Określenie roli chirurgii i radioterapii u pacjentów z lokalizacją osiową ogniska pierwotnego ES

- Określenie roli chirurgii i radioterapii u pacjentów z rozsiałym mięsakiem Ewinga
- Określenie przydatności intensyfikacji chemioterapii (aBMT) u pacjentów zarówno w postaci zlokalizowanej, jak i rozsianej mięsaka Ewinga
- Próba ustalenia postępowania terapeutycznego u dzieci i młodych dorosłych z ES we wznowach oraz progresjach
- Podsumowanie skuteczności leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i młodych dorosłych w Polsce w porównaniu do wyników osiągniętych w Europie i Stanach Zjednoczonych

Publikacja 1

W pracy nr 1 poddano analizie 119 pacjentów (71 chłopców oraz 48 dziewcząt) leczonych w latach 1999-2006 na terenie całego kraju w 5 dużych ośrodkach onkologii dziecięcej. Mediana wieku wyniosła 13,2 lata (zakres 1,5 miesiąca - 19,9 lat). Pacjentów podzielono na dwie grupy: standardowego i wysokiego ryzyka. 78 pacjentów zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka na podstawie obecności przynajmniej jednego z wymienionych czynników: obecności przerzutów w momencie rozpoznania, braku możliwości usunięcia chirurgicznego ogniska pierwotnego lub złej odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną (niski procent martwicy w badaniu histopatologicznym usuniętego guza). Wszyscy pacjenci z tej grupy otrzymali 6 cykli czterolekowego programu chemioterapii indukcyjnej, w skład którego wchodziły: winkrystyna, etopozyd, ifosfamide oraz adriamycyna. Kolejno pacjenci poddawani byli zabiegowi operacyjnemu i/lub radioterapii. Leczenie konsolidujące prowadzone było wg schematu 3 lekowego do 8 cykli lub pod postacią megachemioterapii z użyciem busulfanu i melfalanu z następowym przeszczepem szpiku kostnego. W badanej grupie zmarło 54 pacjentów,

z czego 92% (50 dzieci) z powodu progresji lub wznowy choroby. 3 pacjentów zmarło z powodu powikłań w wyniku prowadzonego leczenia (w tym 1 z powodu ciężkiego zespołu weno-okluzyjnego po aBMT, jeden z powodu krwawienia do OUN 4,5 miesiąca po aBMT). U jednego pacjenta przyczyną śmierci było wystąpienie drugiego nowotworu (mięsak kościopochodnego) opornego na zastosowaną terapię. Wznowę rozpoznano u 56% (44/78) pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, natomiast tylko u 27% (11/41) z grupy chorych bez tych czynników. Podsumowując, niemal wszystkie niepowodzenia leczenia w badanej grupie pacjentów związane były z chorobą podstawową, progresją podczas leczenia lub wznową choroby. Toksyczność zastosowanej terapii była akceptowalna. Obecność któregoś z badanych czynników ryzyka znacząco wpływała na przeżycie w tej grupie chorych. Znacząco większe ryzyko wznowy stwierdzono u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy otrzymali leczenie konsolidujące w postaci 8 cykli chemioterapii. Wykorzystanie megachemioterapii u pacjentów z czynnikami ryzyka przyczyniło się do zmniejszenia liczby nawrotów nie zwiększając odsetka zgonów z powodu toksyczności. Otrzymane wyniki uzasadniły konieczność poszukiwania innych lub modyfikacji istniejących metod terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

Publikacja 2

Pomimo, że u połowy pacjentów w momencie rozpoznania stwierdza się ogniska przerzutowe, to jedynie u 10% chorych są to izolowane przerzuty do płuc. Wiadome jest, iż pacjenci z chorobą przerzutową rokują znacznie gorzej, niż ci z chorobą zlokalizowaną, ale na przestrzeni lat zaobserwowano, że w przypadku obecności jedynie ognisk meta w płucach, rokowanie jest znacznie lepsze (EFS 45-50%), niż przy obecności innych miejsc rozsiewu choroby (EFS 10-20%). Z tego powodu nie ma jasnych wytycznych co

do postępowania u pacjentów z izolowanymi przerzutami do płuc. Wraz z tendencją do ograniczania toksyczności wczesnych i późnych, zaczęto zastanawiać się, na ile należy intensyfikować leczenie w tej grupie chorych. Dokładna rola chemioterapii, radioterapii i chirurgii nie jest jeszcze w tym przypadku precyzyjnie określona. Na świecie prowadzone są obecnie badania porównujące zastosowanie konwencjonalnej chemioterapii z RT w stosunku do leczenia opartego na megachemioterapii z autologicznym przeszczepem szpiku z RT, ale nadal nie ma jednoznacznych wyników. O ile w mięsaku kościopochodnym rola chirurgii w leczeniu przerzutów do płuc jest jasno określona, to w przypadku mięsaka Ewinga brak tego typu badań. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż mięsak Ewinga jest nowotworem radiowrażliwym, a przy braku jednoznacznych dowodów na skuteczność innych procedur terapeutycznych, lekarze chętniej wybierają ten rodzaj leczenia. Należy jednak zauważyć, że w aspekcie odległych powikłań po radioterapii uniknięcie tej metody postępowania w przypadku wątpliwości terapeutycznych wydaje się istotne. Zwłaszcza, iż dawka przy napromienianiu płuc jest relatywnie niska w porównaniu z napromienianiem ogniska pierwotnego ze względu na narządy krytyczne.

W związku z powyższym w pracy nr 2 podjęłam próbę oceny roli chirurgii u pacjentów z izolowanymi przerzutami do płuc w momencie rozpoznania. Przeanalizowałam grupę 38 chorych leczonych w latach 2000-2014 z potwierdzonym histopatologicznie mięsakiem Ewinga. Mediana wieku wynosiła 13,1 lat (rozpiętość wieku 4,2 – 18,9 lat). U wszystkich wykonano standardowe badania stopniujące, w tym rtg, usg, TK, MRI, scyntyografię kości i PET oceniające stadium zaawansowania choroby. Badania oceniające zmiany w płucach były wykonane przed rozpoczęciem leczenia, po 3 cyklach

chemioterapii indukcyjnej i na zakończenie chemioterapii indukcyjnej, przed ewentualnym zabiegiem operacyjnym. Pacjentów podzieliłam na cztery grupy w zależności od ilości oraz wielkości zmian w płucach. Do pierwszej z nich tzw. „0” zakwalifikowałam pacjentów bez zmian w płucach. Grupę „1”, stanowili pacjenci, gdzie stwierdzono jeden guzek $< 0,5$ cm lub kilka guzków $< 0,3$ cm. Do grupy „2” włączyłam chorych, u których badania wykazały obecność pojedynczej zmiany o wielkości 0,5-1 cm lub kilku zmian 0,3 - 0,5 cm, a do grupy „3” pacjentów ze zmianą > 1 cm lub więcej niż jednym guzkiem o wielkości $> 0,5$ cm. Po 6 cyklach chemioterapii wstępnej, po wykonaniu badań obrazowych pacjenci byli zreklasyfikowani ponownie do ww. grup wg tych samych zasad. Pacjenci u których stwierdzono całkowitą remisję zmian w płucach (grupa „0”) nie otrzymywali dodatkowego leczenia na płuca. U pacjentów zakwalifikowanych do grupy „2”, „3” oraz „1” jeśli w badaniu histologicznym guza pierwotnego stwierdzano niekorzystną reakcję na leczenie indukcyjne, wykonywano zabieg operacyjny, i kolejno, w przypadku obecności utkania mięsaka Ewinga w badaniu histopatologicznym ze zmian w płucach, chorzy ci poddawani byli radioterapii na obszar płuc (15Gy w przypadku dzieci < 14 roku życia, a 18Gy ≥ 14 rż.). Dodatkowo pacjenci, u których zabieg chirurgiczny guza pierwotnego był nieradykalny, otrzymywali poza RT megachemioterapię z następowym autologicznym przeszczepem szpiku. U 68,4% (26/38) dzieci po chemioterapii indukcyjnej zaobserwowano zmniejszenie się zmian w płucach, w tym u 39,5% (15/26) guzki zmniejszyły wymiar, a u 28,9% (11/26) przestały być widoczne w badaniach obrazowych. U 31,6% (12) pacjentów nie stwierdzono różnic w stosunku do badania wyjściowego. Dwudziestu pacjentów zoperowano, 6 z nich otrzymało dodatkową RT. U trójki dzieci zastosowano jedynie RT na obszar płuc.

U wszystkich operowanych (100%) z grupy „3” otrzymano wynik pozytywny badania histopatologicznego (utkanie mięsaka Ewinga w usuniętych zmianach). Potwierdzenie uzyskano również u 62,5% pacjentów z grupy „2” i u żadnego chorego kwalifikowanego do zabiegu z grupy „1”. Trzyletni EFS wyniósł 45,19%, a overall survival (OS) 60,7%! Pacjenci z dobrą odpowiedzią na chemioterapię indukcyjną ocenianą redukcją wielkości zmian w płucach w badaniu TK mieli znacząco lepszy EFS w stosunku do pacjentów nie reagujących na terapię wstępną (81% vs. 27,66%, odpowiednio, p 0,006). Leczenie operacyjne nie pogorszyło znacząco jakości życia operowanych chorych (wszyscy pacjenci uzyskali w skali Karnowskiego powyżej 50%). Dodatkowo po przeanalizowaniu wyników stwierdziłam korelację pomiędzy odpowiedzią histologiczną guza pierwotnego i lokalizacją ogniska pierwotnego, a przeżyciem. Niestety ze względu na małą liczebność grupy nie dało się wysnuć jednoznacznych wniosków co do intensyfikacji CHT lub RT w tej grupie badanych. Reasumując okazało się, że leczenie operacyjne zmian w płucach jest bezpieczne i dobrze tolerowane, a stosowane w określonej grupie chorych poprawia rokowanie u pacjentów z mięsakiem Ewinga z izolowanymi przerzutami do płuc. Wyniki pracy dają jasne wytyczne dzięki którym, można precyzyjniej kwalifikować pacjentów do określonej procedury terapeutycznej.

Publikacja 3

Lokalizacja guza pierwotnego w obrębie miednicy jest jedną z częstszych lokalizacji u pacjentów z mięsakiem Ewinga i dotyczy ok. 25% chorych. Lokalizacja ta jest jednym z czynników złego rokowania. Brak możliwości usunięcia chirurgicznego zmiany pierwotnej, mimo stosowania RT, wpływa na wyniki odległe, na EFS, OS, ryzyko wznów lokalnych, jak i odległych, które u tych pacjentów jest znacząco wyższe. Ze względu na

trudności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego z możliwością zachowania akceptowalnej jakości życia, często leczeniem z wyboru jest RT. Niektórzy autorzy argumentują, iż dyskusyjne jest narażanie pacjenta na zabieg operacyjny i możliwość wystąpienia powikłań, jeśli można stosować inne procedury terapeutyczne. Jednak 5-letnie EFS tak leczonych pacjentów wynosi zaledwie ok. 50%, a odsetek wznów lokalnych sięga powyżej 20%. Z tego powodu poszukuje się nowych sposobów leczenia w tej grupie chorych. Wraz z rozwojem medycyny pojawiły się nowe możliwości również w obrębie chirurgii. W aspekcie tego w pracy nr 3 podjęłam próbę oceny możliwości oraz wartości (zarówno co do przeżycia jak i jakości życia) zabiegu operacyjnego w tej grupie pacjentów. W grupie 141 pacjentów z ES leczonych w latach 2000-2012 z potwierdzonym histopatologicznie mięsakiem Ewinga przeanalizowałam 39 pacjentów z lokalizacją guza pierwotnego w obrębie miednicy lub kości krzyżowej. Mediana wieku wynosiła 13,2 lat (rozpiętość wieku 2,2 – 19,6 lat). U wszystkich wykonano standardowe badania stopniujące, w tym rtg, usg, TK, MRI, scyntyografię kości i PET oceniające stadium zaawansowania choroby. Zabieg operacyjny przeprowadzany był po 6 cyklach chemioterapii indukcyjnej. W zależności od szczegółowej lokalizacji guza w obrębie kości miednicy proponowany był sposób rekonstrukcji z wykorzystaniem przeszczepu allogenicznego, endoprotezy lub niewchłanialnej tkaniny. W przypadku nieradykalności bądź złej reakcji histopatologicznej guza (>90% martwicy) stosowano dodatkowo RT w dawce 45-54Gy. Przy braku możliwości przeprowadzenia zabiegu pacjent otrzymywał RT w dawce 54,4Gy. Pacjentów z rozsianą chorobą oraz złym wynikiem badania histopatologicznego w ramach konsolidacji leczenia kwalifikowano dodatkowo do aBMT. Rozkład pierwotnej lokalizacji guza był następujący: kość biodrowa u 24 pacjentów,

łonowa u 5, kulszowa u 3, łonowa i kulszowa u 3, kość krzyżowa u 4. U chorych leczonych wyłącznie RT był większy odsetek pacjentów z wyjściowo rozsianą chorobą. U 24 pacjentów wykonano zabieg hemipelwektomii wewnętrznej: u 14 pacjentów do rekonstrukcji wykorzystano przeszczep allogeniczny, u 4 tkaninę niewchłaniającą, natomiast u 6 założono endoprotezę. U 4 pacjentów zabieg był mikroskopowo nieradykalny, chorzy ci otrzymali dodatkową RT pooperacyjną (troje z nich żyje). Nie zaobserwowano dużych komplikacji około ani pooperacyjnych. Średni czas rozpoczęcia chemioterapii pooperacyjnej wyniósł 13,5 dnia (rozpiętość od 10 do 31 dni). Odległe powikłania pojawiły się u 8 chorych, z czego u 2 stwierdzono zakażenie, a u 6 martwice z rozejściem rany. U jednego pacjenta 2 lata później wykonano zabieg hemipelwektomii zewnętrznej. Jeden pacjent zmarł z powikłań w przebiegu aBMT. 55,8% pacjentów żyje. 3-letni EFS dla całej grupy wyniósł 47%, a OS 61%. Mediana czasu do wznowy wyniosła 1,3 lat (zakres 0,5 do 2,5 lat). Z siedmiu pacjentów, którzy mieli progresję w trakcie leczenia wszyscy zmarli. Dodatkowo przeanalizowałam w tej grupie czynniki rokownicze takie jak: wiek, lokalizacja pierwotna, obecność przerzutów, konsolidację terapii poprzez aBMT oraz rodzaj terapii ogniska pierwotnego. W analizie jednowariantowej stadium zaawansowania, aBMT i rodzaj terapii ogniska pierwotnego miały znaczący wpływ na OS, ale tylko rodzaj terapii ogniska pierwotnego i aBMT wpływało znacząco na EFS. W analizie wielowariantowej stadium zaawansowania, rodzaj terapii ogniska pierwotnego i brak aBMT wpływał znacząco na rokowanie w tej grupie chorych. OS był najwyższy u pacjentów leczonych jedynie chirurgią (81%), w porównaniu do leczonych za pomocą chirurgii i radioterapii (78%), jak i do chorych, u których stosowano jedynie napromienianie (36%). 3-letni OS 78% vs. 36%, odpowiednio, p 0,01; i 81% vs 36%,

odpowiednio, $p = 0,00083$. CI (cumulative incidence) w tych grupach rozkładał się podobnie. W celu dalszej dokładnej oceny wpływu hemipelwektomii na przeżycie pacjentów z ES porównaliśmy przeżycie pacjentów z wykonaną hemipelwektomią w stosunku do pozostałych 117 chorych z mięsakiem Ewinga leczonych w tym samym okresie. I tak 3-letni OS dla pacjentów z hemipelwektomią wyniósł 80% w porównaniu do 67% dla pozostałych chorych, jednak p nie miało istotności statystycznej (0,27). Funkcjonalnie, z medianą obserwacji 4 lata od zabiegu, 58% pacjentów poruszało się bez kul, w tym 90% wśród tych po jedynie zabiegu operacyjnym, a 40% poddanych chirurgii i radioterapii. U 40% pacjentów nie stwierdzono istotnej różnicy w długości kończyn. W tym aspekcie najkorzystniejsza była rekonstrukcja z użyciem endoprotezy bądź przeszczepu allogenicznego (mediana 0cm, zakres dla endoprotezy 4-10cm, dla przeszczepu allogenicznego 1-8 cm). Najbardziej niekorzystna okazała się rekonstrukcja z wykorzystaniem niewchłanialnej tkaniny (mediana 9,5 cm, zakres 0-15 cm). Praca ta wykazała możliwość wykonania bezpiecznego i akceptowalnego funkcjonalnie zabiegu operacyjnego w tej grupie pacjentów z jednoczesnym osiągnięciem znacznie lepszych przeżyć w stosunku do pacjentów, u których stosowano jedynie RT. Tak więc, możliwość wykonania hemipelwektomii powinna być zawsze rozważona w tej grupie chorych.

Publikacja 4

Obecnie uważa się, że chirurgiczne usunięcie ogniska pierwotnego jako leczenie uzupełniające chemioterapię i radioterapię wydłuża czas przeżyć pacjentów z mięsakiem Ewinga. Wiadome jest, iż przy kwalifikacji do leczenia chirurgicznego należy uwzględnić: lokalizację nowotworu, jego miejscową rozległość, dynamikę oraz stadium zaawansowania. Niejednokrotnie w przypadku lokalizacji osiowej guza przy istnieniu

wielu ognisk choroby wykonanie radykalnej operacji może stwarzać istotną trudność. Oczywiście jest, że im mniejsza liczba ognisk przerzutowych i mniej rozległa zmiana, tym większe prawdopodobieństwo radykalnego wycięcia. Najczęściej jednak po wstępnej chemioterapii operacje są mniej rozległe, mniej obciążające chorego oraz umożliwiają oszczędzenie tkanek i narządów. Wg danych z piśmiennictwa, w przypadku rozsianej postaci mięsaka Ewinga, mimo stosowania wielopłaszczyznowej, intensywnej terapii, rokowanie dalej jest niekorzystne. W ciągu ostatnich lat zmieniało się miejsce, rola i zakres leczenia chirurgicznego. Kontynuując eksplorację roli chirurgii w leczeniu mięsaka Ewinga u dzieci i młodych dorosłych, mając na uwadze, iż przeżycie w przypadku zaawansowanych postaci choroby jest niezadowalające, podjęłam próbę oceny wpływu leczenia chirurgicznego na końcowy wynik terapii u pacjentów z rozsianym wyjściowo ES. W pracy nr 4 przeanalizowałam 24 pacjentów leczonych z powodu rozsianej postaci mięsaka Ewinga w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży IMID w latach 2000-2008, z medianą wieku 12,8 lat (zakres od 6,1 do 18,9 lat). Miejsca przerzutów u wyżej wymienionych pacjentów przedstawiały się następująco: płuca u 13 pacjentów, kości u 6, wiele okolic u 5. Mediana okresu obserwacji wyniosła 2,7 lat (zakres od 8 miesięcy do 8,5 lat). Ujednoliconą diagnostykę oraz leczenie prowadzono zgodnie z protokołem Euro Ewing 99. Leczenie chirurgiczne zawsze było poprzedzone chemioterapią wstępną. Jako pierwszy wykonywano zabieg usunięcia ogniska pierwotnego. Dotyczyło to 19 z 24 pacjentów. U chorych z przerzutami do płuc operowano zarówno ognisko pierwotne (12 dzieci) jak i przerzuty (6 dzieci) lub stosowano RT (6 dzieci). U pacjentów z inną lokalizacją przerzutów usuwano ognisko pierwotne oraz ogniska przerzutowe z płuc i napromieniano inne miejsca przerzutów.

Pozostałych pięcioro dzieci leczono jedynie przy zastosowaniu CHT oraz RT. Z grupy 19 operowanych pacjentów żyje 10. Zmarli wszyscy pacjenci, u których nie wykonano zabiegu operacyjnego mimo zastosowania CHT lub CHT i RT. Mediana przeżycie w całej grupie wynosiła 2,7 lat (zakres od 8 miesięcy do 8,5 lat). Mediana przeżycia u pacjentów operowanych wynosiła 2,9 lat i była znacząco wyższa od mediany przeżycia dla pacjentów nieoperowanych - 1,5 lat. U pacjentów, u których stwierdzono pierwotnie przerzuty do płuc i poddanych metastatektomii mediana przeżycia wynosiła 3,3 lata (zakres od 1,6 do 8,5 lat), co dodatkowo potwierdziło wyniki otrzymane w pracy nr 2. Reasumując, sama intensyfikacja chemioterapii wraz z radioterapią nie poprawiła rokowania w tej grupie pacjentów. Leczenie chirurgiczne pozwoliło na wydłużenie czasu przeżycia w grupie pacjentów z rozsianym mięsakiem Ewinga, a szczególnie u chorych z izolowanymi przerzutami do płuc.

Publikacja 5

Standardy leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży wciąż nie są do końca opracowane. W ostatnich latach w leczeniu pacjentów z czynnikami ryzyka do standardowych procedur terapeutycznych włączono megachemioterapię z następowym przeszczepem komórek macierzystych. Wyniki randomizowanych badań klinicznych obecnie nie są jeszcze dostępne. Analizując różne możliwości terapeutyczne w grupie chorych z ES w Polsce w pracy nr 5 przeanalizowaliśmy rolę aBMT jako konsolidacji terapii w mięsaku Ewinga. Do grupy badanej włączyliśmy 119 chorych (70 chłopców, 49 dziewcząt) leczonych w latach 1999-2006 w 5 Klinikach Onkologii Dziecięcej w Polsce. Mediana wieku wyniosła 13,2 lat (zakres 1 miesiąc – 19 lat). Lokalizacje osiowa stanowiła 45% (54/119) chorych, kończynowa 55% (65/119). U 40/119 (33%)

stwierdzono wyjściowo rozsiały proces chorobowy. Z analizy wykluczono: 12 pacjentów z progresją choroby w trakcie chemioterapii indukcyjnej lub w okresie okołoperacyjnym po resekcji guza pierwotnego oraz 5 pacjentów z innych przyczyn (tj. zgon, dodatkowe cykle CHT). Ostateczną grupę stanowiło 102 pacjentów, którzy zostali podzieleni na dwie grupy: standardowego ryzyka (SR) – 41 chorych i wysokiego ryzyka (HR) – 61 chorych. Do grupy HR kwalifikowano na podstawie obecności przynajmniej jednego czynnika: obecności przerzutów w momencie rozpoznania, braku możliwości usunięcia chirurgicznego ogniska pierwotnego lub złej odpowiedzi na chemioterapię indukcyjną. Pacjenci z grupy SR otrzymali konsolidację opartą o klasyczne cykle CHT, zgodnie z programem, u 9 stosowano dodatkowo RT. W grupie HR u 26 chorych jako konsolidację stosowano CHT opartą o standardowe dawki cytostatyków (CC) sumarycznie do 8 cykli, wśród nich u 13 zaordynowano dodatkową RT. U 35 pacjentów przeprowadzono megachemioterapię w oparciu o busulfan (4 mg/kg p.os przez 4 dni, od -6 do -3 dnia) i melfalan (140 mg/m²/dobę iv w dniu -2) z następowym przeszczepem komórek macierzystych szpiku. Przed przeszczepem status pacjentów był następujący: u 24 pacjentów stwierdzono całkowitą remisję (CR), u 11 częściową remisję (PR). U 10 chorych w tej grupie po aBMT przeprowadzono radioterapię. W grupie HR prawdopodobieństwo czasu wolnego od wznowy (RFS) było znacząco niższe u pacjentów, którzy otrzymali CC, w porównaniu do tych, u których jako konsolidację zastosowano aBMT (RFS 0,27 vs 0,66 odpowiednio, p 0,008; OS 0,31 vs 0,71 odpowiednio, p 0,007). U pacjentów z grupy SR RFS wyniósł 0,72, a OS 0,75. Różnica pomiędzy pacjentami z grupy SR, a HR leczonymi aBMT była statystycznie nieistotna (p 0,37). Status pacjenta przed megachemioterapię był istotnym czynnikiem rokowniczym

wpływającym na przeżycie. RFS u pacjentów, u których stwierdzono CR był znacząco wyższy, niż u tych z PR (0,87 vs 0,27, p 0,0007), podobnie jak OS (0,92 vs 0,27, p 0,0002). Z grupy 102 chorych żyje 63 (62%), z czego 59 (58%) w pierwszej remisji. Wszyscy pacjenci z progresją choroby w trakcie leczenia zmarli z medianą 12 miesięcy (zakres 2-39 miesięcy). Wznowę stwierdzono u 27% (11/41) pacjentów z grupy SR, 26% (9/35) z grupy HR leczonej aBMT, a u 73% (19/26) z grupy HR leczonej CC. Mediana do wznowy wyniosła 21 miesięcy (zakres 3-67 miesięcy). Dwoje pacjentów z grupy HR zmarło w wyniku powikłań po aBMT. U trójki pacjentów wystąpił drugi nowotwór (mięsak kościopochodny, ziarnica złośliwa i ostra białaczka szpikowa). Nasza praca potwierdziła celowość zintensyfikowania chemioterapii u pacjentów w pierwszej linii leczenia w precyzyjnie wyselekcjonowanej grupie pacjentów wysokiego ryzyka z ES.

Publikacja 6

W przypadku wznowy mięsaka Ewinga rokowanie jest bardzo poważne. Średni 5-letni EFS jest ok 15-20%, i zależy między innymi od rodzaju wznowy i czasu jej wystąpienia w stosunku do zakończenia leczenia pierwotnego. Na całym świecie poszukuje się metod terapeutycznych, które mogłyby poprawić przeżycie w tej grupie chorych. Obok zwiększania intensywności konwencjonalnej chemioterapii proponuje się zastosowanie nowych schematów leczenia, w tym temozolomidu i irynotekanu, gdyż w ostatnich latach okazało się, iż połączenie irynotekanu z temozolomidem zwiększa przeżycie u chorych z różnymi typami guzów litych, w tym ESFT (Ewing Sarcoma Family Tumors) u dzieci i młodych dorosłych. Temozolomid należy do drugiej generacji leków alkilujących, jest prolekiem MTIC (*3-metylo-trazen-1-yl*)imidazol-4-karboksyamidu), który hamuje replikację DNA. Wykazano skuteczność działania temozolomidu w guzach litych u dzieci

i młodych dorosłych. Maksymalnie tolerowana dawka (MTD) u dzieci wynosi 215mg/m²/24godz. przez 5 kolejnych dni. Wyższe dawki mogą mieć działanie mieloablacyjne. Irynotekan jest półsyntetycznym analogiem naturalnego alkaloidu camptothecyny, który pod wpływem działania endogennej karboksyesterazy zostaje przekształcony do aktywnego metabolitu – inhibitora topoizomerazy I, SN-38. Hamuje on zarówno transkrypcję, jak i replikację DNA. Działanie irynotekanu w stosunku do guzów litych udowodniono na wielu modelach badawczych. Badania kliniczne I fazy określiły MTD, toksyczność oraz profil farmakokinetyczny. Najistotniejszym efektem niepożądanym przy jego stosowaniu jest biegunka. W oparciu o te dane wykazano możliwość stosowania irynotekanu w kilku schematach, dłuższym z zastosowaniem niskich dawek oraz w krótszym z większą pojedynczą dawką leku. MTD w pierwszym przypadku wynosi 20mg/m²/24godz. przez 5 dni przez 2 kolejne tygodnie, w drugim przypadku 50mg/m²/24godz. przez 5 kolejnych dni. Celem pracy nr 6 była próba oceny skuteczności chemioterapii opartej o stosunkowo nowe cytostatyki u dzieci i młodzieży z progresją choroby w czasie leczenia lub ze wznową mięsaka Ewinga. Przeanalizowałam grupę 22 pacjentów leczonych wg. schematu VIT w latach 2008-2012 w 6 Klinikach Onkologii dziecięcej w Polsce. W skład schematu VIT wchodziły: winkrystyna 1,5mg/m² w dniu 1 cyklu, temozolomid 125mg/m² oraz irynotekan w dawce 50mg/m² w dniach 1-5. Dodatkowo wszyscy w dniach -1 do 6 dnia cyklu otrzymywali jako profilaktykę przeciwbiegunkową ryfaksyminę. W przypadku wystąpienia biegunki dodatkowo stosowano nawodnienie dożylnie oraz loperamid. Cykle powtarzano co 21 dni. Odpowiedź na leczenie oceniono po pierwszym kursie u 2 pacjentów, po 2 kuracjach u 17, a po 3 cyklu u 3 dzieci, w oparciu o wyniki badań klinicznych, biochemicznych

i standardowych badań obrazowych takich jak: TK, MRI, USG, rtg, scyntygrafia kości oraz PET w zależności od wskazań. Parametry biochemiczne krwi i moczu, jak i morfologię badano przed każdym kursem CHT, a także w przypadku wskazań klinicznych. Objawy niepożądane (oceniane zgodnie z kryteriami WHO) dokumentowano począwszy od 1 dnia cyklu do końca terapii. Do oceny wyników leczenia użyłam skali WHO, w której całkowita odpowiedź na leczenie (CR) jest definiowana jako brak oznak choroby, częściowa odpowiedź na leczenie (PR) rozumiana jest jako zmniejszenie przynajmniej o 50% wszystkich ognisk choroby (zarówno ogniska pierwotnego jak i ognisk przerzutowych), natomiast progresja choroby (PD) jako powiększenie przynajmniej o 20% jakiegokolwiek zmiany lub/i zwiększenie liczby ognisk choroby. Za chorobę w stadium stabilnym (SD) uważa się brak cech charakterystycznych dla CR, PR lub PD. Mediana od chwili postawienia rozpoznania do czasu wznowy wyniosła 12,3 miesiąca (zakres 2,9 do 19,3 miesiąca). Sumarycznie podano 91 cykli leczenia, z medianą 4,1 cykl na pacjenta. U trzech pacjentów stwierdzono biegunkę o nasileniu 3^o wg WHO, u jednego pacjenta wystąpiła neutropenia z trombocytopenią 3^o wg WHO. Nie zaobserwowano innych istotnych toksyczności. CR stwierdzono u 5 pacjentów (22,7%), PR u 7 (31,8%), SD u 3 (13,6%), natomiast PD u 7 (31,8%) dzieci. Całkowita odpowiedź na leczenie wyniosła 68,1%. Mediana do progresji wyniosła 3,0 miesiące (zakres 1,1 do 37,1 miesiąca). 5 pacjentów żyje bez cech choroby (mediana obserwacji 10,3 miesiąca; zakres 2,1 do 46,5 miesiąca), czworo z nich otrzymało terapię wysokodawkowaną z następnym przeszczepem komórek hematopoetycznych. Oszacowany 2-letni czas przeżycia od momentu wznowy wyniósł 25,9%. Przeżycie było znacząco dłuższe dla pacjentów ze wznową w stosunku do tych z progresją podczas leczenia (36,4% vs. 0%,

odpowiednio, p 0,03). Przeżycie korelowało z czasem stwierdzenia wznowy, im dłuższy czas od zakończenia leczenia tym było wyższe. Badanie potwierdziło skuteczność zastosowania chemioterapii opartej na temozolamidzie i irynotekanie w tej grupie pacjentów i było jednym z pierwszych tego typu badań na świecie. Obecnie jest to obowiązująca druga linia leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i młodych dorosłych.

Publikacja 7

Niepowodzenia w leczeniu mięsaka Ewinga, tak jak w przypadku innych nowotworów, miały wpływ na zawiązanie współpracy pomiędzy wieloma ośrodkami, a także wieloma państwami na świecie. Kliniczne badania wieloośrodkowe stały się kluczem do rozwoju opieki na pacjentem z ES, optymalizacji zasad chemioterapii, radioterapii czy chirurgii. Niestety nierzadko środki finansowe oraz zasady legislacyjne w niektórych krajach uniemożliwiały i uniemożliwiają możliwość realizacji tego typu projektów. Dostęp do wyników badań prowadzonych przez bogatsze kraje daje krajom uboższym możliwość wdrażania skutecznej terapii u tych chorych. Dzięki temu wyniki globalne leczenia pacjentów z ES niezmiennie od lat ulegają poprawie. Przez wiele lat w Polsce istniały ograniczone zasoby finansowe oraz ograniczenia prawne do wprowadzania nowych leków i badań klinicznych u dzieci. W związku z powyższym, za zgodą koordynatorów badania, w 2000r siedem ośrodków onkologii dziecięcej w Polsce przyjęło w leczeniu ES wytyczne zawarte w programie Euro Ewing 99 próbując przenieść je na grunt polski. Od 2000r. większość dzieci w Polsce z ES leczonych jest wg powyższych standardów, które sukcesywnie modyfikowane są w oparciu o wyniki obserwacji polskich pacjentów. W pracy nr 7 podjęłam próbę posumowania wyników leczenia dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga w Polsce i porównania ich z wynikami osiąganymi w innych krajach

Europy oraz Stanów Zjednoczonych. Dodatkowo retrospektywnie przeanalizowałam czynniki, które mogły mieć wpływ na wynik terapii. I tak w latach 2000-2009 z powodu mięsaka Ewinga leczono 132 pacjentów z medianą wieku 12,3 lat (zakres od 0,1 do 27,9 lat). 93 (70,45%) pacjentów było ≤ 15 lat w momencie rozpoznania. W skład terapii wchodziły: chemioterapia indukcyjna (6 cykli VIDE – winkrystyna, ifosfamide, adriamycyna, etopozyd), leczenie operacyjne, radioterapia, chemioterapia pooperacyjna (do 8 cykli VAC/VAI – winkrystyna, aktynomycyna, endoksan lub ifosfamid lub megachemioterapia z aBMT). Do grup terapeutycznych pacjentów kwalifikowano wg czynników ryzyka, w skład których wchodziły: lokalizacja ogniska pierwotnego, wielkość guza, obecność przerzutów w momencie rozpoznania i wynik badania histopatologicznego z guza pierwotnego. Najczęstszą pierwotną lokalizacją była kość udowa (25%), kolejną miednica (19,69%). 37,87% dzieci miało przerzuty w momencie rozpoznania, u 40% były to izolowane zmiany w płucach. U pacjentów z lokalizacją osiową dużo częściej stwierdziłam przerzuty w momencie rozpoznania, w stosunku do tych z lokalizacją kończynową (55,55% vs 21,73%, $p \leq 0,05$). Również chorzy z inną lokalizacją osiową niż miednica mieli częściej wyjściowo zmiany przerzutowe w stosunku do tych z lokalizacją guza pierwotnego w kościach miednicy (48,57% vs 64,28%, $p \leq 0,05$). Ognisko pierwotne usunięto chirurgicznie u 105 pacjentów, 34 otrzymało dodatkową RT. U 81,9% zabieg był mikroskopowo radykalny. 37,4% dzieci miało złą odpowiedź histopatologiczną na leczenie indukcyjne. RT jako jedyną terapię na guz pierwotny zastosowano u 17 chorych. U 41 dzieci jako konsolidacją przeprowadzono megachemioterapię z następowym aBMT. 17 pacjentów miało progresję w trakcie leczenia, w tym 13 u których stosowano jedynie RT w leczeniu ogniska pierwotnego.

Troje pacjentów zmarło z powikłań po podaniu CHT indukcyjnej, nie zaobserwowałam istotnych toksyczności po konwencjonalnej CHT pooperacyjnej. 77 pacjentów żyje (55,8%) z medianą czasu obserwacji 5 lat od postawienia rozpoznania. Mediana obserwacji od rozpoznania do wznowy wyniosła 0,6 lat. 5-letni OS dla pacjentów z chorobą zlokalizowaną wyniósł 68,29%, a EFS 54,88%. Dla pacjentów z rozsianym wyjściowo ES 5-letni OS oszacowano na 42%, a EFS na 36%. Pacjenci z izolowanymi przerzutami do płuc mieli lepsze wyniki leczenia w porównaniu z pacjentami z przerzutami pozapłucnymi nowotworu (EFS 55% vs 23,33%, odpowiednio, p 0,0063). Wszyscy pacjenci z progresją choroby w trakcie leczenia zmarli (mediana 1,1 lat; zakres 0,6 – 3,2 lata). 5-letnie przeżycie w grupie pacjentów ze wznową oszacowano na 22,76%. U czwórki dzieci pojawił się drugi nowotwór, u jednego stwierdzono zespół mielodysplastyczny. Analizując czynniki rokownicze nie stwierdziłam korelacji pomiędzy wiekiem, a stadium zaawansowania czy lokalizacją. Pacjenci z chorobą zlokalizowaną, z lokalizacją kończynową, izolowanymi przerzutami do płuc, mieli lepsze rokowanie. Dodatkowo lepsze rokowanie zaobserwowałam u pacjentów leczonych chirurgicznie i z martwicą guza powyżej 90% po chemioterapii wstępnej. Wpływ na niepowodzenie terapii miały: stopień zaawansowania, lokalizacja miedniczna, zła odpowiedź histopatologiczna oraz rodzaj leczenia ogniska pierwotnego. Podsumowując praca udowodniła, iż określone czynniki ryzyka powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji pacjentów do grup terapeutycznych, jak również pokazała, że skuteczne leczenie mięsaka Ewinga wymaga koordynacji wszystkich dostępnych metod terapeutycznych. Co najważniejsze wyniki leczenia polskich pacjentów z ES nie odbiegają od wyników uzyskiwanych w innych krajach na świecie.

Podsumowanie

Przedstawiony cykl publikacji jest opracowaniem analizującym kompleksowo grupę pacjentów z mięsakiem Ewinga ze szczególnym uwzględnieniem ich diagnostyki i terapii. W cyklu przedstawionych prac określono czynniki mające wpływ na efekt leczenia ES, jak również czynniki ryzyka, które powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji pacjentów do grup terapeutycznych. Wykazano, iż niemal wszystkie niepowodzenia leczenia w badanej grupie pacjentów związane były z chorobą podstawową, progresją podczas leczenia lub wznową choroby, a toksyczność stosowanej terapii była akceptowalna. Analizując czynniki ryzyka stwierdzono celowość zintensyfikowania chemioterapii u pacjentów w pierwszej linii leczenia w precyzyjnie wyselekcjonowanej grupie chorych wysokiego ryzyka. Wskazano, iż wykorzystanie magachemioterapii u pacjentów z czynnikami ryzyka przyczynia się do zmniejszenia liczby nawrotów nie zwiększając odsetka zgonów z powodu toksyczności. Dodatkowo pokazano możliwość wykonania bezpiecznego i akceptowalnego funkcjonalnie zabiegu operacyjnego w grupie pacjentów z lokalizacją osiową miedniczną guza pierwotnego z jednoczesnym osiągnięciem znacznie lepszych przeżyć w stosunku do pacjentów, u których stosowano jedynie RT. Analiza grupy pacjentów z rozsianym mięsakiem Ewinga pokazała, że sama intensyfikacja chemioterapii wraz z radioterapią nie poprawia rokowania, leczenie chirurgiczne natomiast pozwala na wydłużenie czasu przeżycia w tej grupie chorych. Ponadto zdefiniowano kryteria oceny zmian przerzutowych w płucach u pacjentów z ES, dzięki którym można precyzyjniej kwalifikować chorych do określonej procedury terapeutycznej (leczenie chirurgiczne, radioterapia, kontrola radiologiczna). Stwierdzono, iż leczenie operacyjne zmian w płucach jest bezpieczne i dobrze tolerowane, a stosowane

w określonej grupie chorych poprawia rokowanie. Ponadto u pacjentów ze wznową lub progresją choroby wykazano skuteczność zastosowania chemioterapii opartej na temozolamidzie i irynotekanie (badanie to było jednym z pierwszych opublikowanych tego typu badań na świecie).

Reasumując postawione na wstępie autoreferatu założenia zostały potwierdzone w przedstawionych publikacjach w wyselekcjonowanych grupach pacjentów. Na podkreślenie zasługuje fakt, że skuteczne leczenie mięsaka Ewinga wymaga koordynacji wszystkich dostępnych metod terapeutycznych. Uzyskane w poszczególnych pracach wyniki przyczyniły się do poprawy efektów leczenia dzieci i młodych dorosłych z mięsakiem Ewinga przy minimalizacji skutków ubocznych i dobrej jakości życia. Osiągnięto pułap EFS i OS porównywalny z wynikami leczenia pacjentów w ośrodkach onkologicznych w Europie i Stanach Zjednoczonych.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych):

Moja działalność naukowa, oprócz pogłębiania tematyki guza Ewinga, tj. m.in. diagnostyki, leczenia oraz efektów ubocznych prowadzonych terapii, dotyczy także innych zagadnień z zakresu onkologii dziecięcej. Główna tematyka moich prac to:

a) cykl prac poświęcony tematyce guza Ewinga

W ciągu ostatnich lat zmieniało się miejsce, rola i zakres leczenia mięsaka Ewinga, co poprawiło wyniki leczenia. Aczkolwiek wg danych z piśmiennictwa, mimo stosowania wielopłaszczyznowej terapii, rokowanie u pacjentów z rozsianym bądź opornym na leczenie nowotworem dalej jest niekorzystne. Określenie tej grupy pacjentów celem zintensyfikowania bądź zindywidualizowania terapii na odpowiednio wczesnym etapie

leczenia wydaje się niezwykle istotne. W pracy pt. „*Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma*” podjęto próbę oceny odpowiedzi na chemioterapię neoadiuwantową za pomocą badania PET. Przeanalizowano wyniki badania PET wykonanego w określonych sekwencjach czasowych (przed włączeniem chemioterapii oraz przed zabiegiem operacyjnym) u 50 pacjentów. Wyniki skorelowano z oceną histopatologiczną usuniętego guza. Procent martwicy guza jest uznanym od wielu lat czynnikiem rokowniczym w mięsaku Ewinga i wpływa na kwalifikację pacjenta do odpowiedniej grupy terapeutycznej. Jednak nie wszyscy pacjenci są poddawani zabiegowi operacyjnemu ze względu na umiejscowienie zmian. Dodatkowo porównano otrzymane wyniki z wynikami innych rutynowo przeprowadzanych badań diagnostycznych (TK, MR, scyntygrafia kości). Wynik tej pracy pokazał, iż wysoki wynik SUV po chemioterapii neoadiuwantowej w istotny sposób wpływa na rokowanie i koreluje z niską procentową odpowiedzią histopatologiczną, co wskazuje na brak wystarczającej odpowiedzi na dotychczas stosowane leczenie chemiczne. Należy podkreślić, że wynik pracy może być pomocny w oszacowaniu odpowiedzi na wstępną chemioterapię u pacjentów nie operowanych. Możliwość oceny odpowiedzi guza na leczenie indukcyjne może w przyszłości pozwolić na wcześniejszą zmianę chemioterapii jeszcze przed zabiegiem operacyjnym. Dodatkowo praca wykazała, że badanie PET jest bardziej czułym badaniem do wykrywania zmian przerzutowych w kościach niż stosowana powszechnie scyntygrafia kości.

1. **Raciborska A, Bilka K, Drabko K, Michalak E, Chaber R, Pogorzala M, Polczyńska K, Sobol G, Wieczorek M, Muszyńska-Roslan K, Rychłowska-Pruszyńska M, Rodriguez-Galindo C, Dziuk M.** Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with

Ewing sarcoma. Clin Transl Oncol 2015. DOI 10.1007/s12094-015-1351-6 **IF 2,077, KBN/MNiSW 15 pkt.**

Coraz więcej uwagi przywiązuje się też do jakości życia po leczeniu onkologicznym. Działania ukierunkowuje się na możliwie jak najmniejsze skutki uboczne terapii przy zwiększeniu EFS. Niestety stosowanie niektórych procedur terapeutycznych prowadzi nieuchronnie do uszkodzenia funkcji ważnych narządów. W swojej działalności naukowej podjęłam próbę oceny funkcji jajników po zakończonym leczeniu onkologicznym w pracy pt. „*Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy*”. Do badań włączono grupę 37 dziewcząt i młodych kobiet po zakończeniu leczenia mięsaka Ewinga. Chore podzielono na cztery grupy w zależności od zastosowanego leczenia. Pierwszą stanowiły pacjentki poddane chemioterapii (CHT) bez radioterapii miednicy (pRT), drugą chore, u których stosowano CHT i pRT, trzecią, która otrzymała CHT i autologiczny przeszczep szpiku (aBMT), a czwartą, gdzie dodatkowo poza CHT i pRT zastosowano aBMT. Na podstawie ankiet, badania klinicznego, usg oraz badań hormonalnych określono funkcje jajników u poddanych analizie pacjentek. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,7 lat od postawienia rozpoznania. U 67% badanych stwierdzono niewydolność funkcji jajników, w tym u wszystkich pacjentek, u których stosowano pRT i aż u 87,5% chorych poddanych aBMT niezależnie od stosowanej chemoprotekcji. U większości pacjentek po pRT i aBMT stwierdzono nieprawidłowe wartości FSH i LH. 37% dziewcząt prezentowało kliniczne objawy przedwczesnej menopauzy. RR (relative risk) niewydolności jajników u ozdowieńców po leczeniu ES wyniosło: dla pRT 0,24 (p 0,059), dla aHSCT 0,11 (p 0,04). Wielowariantowa analiza pokazała, że pRT jest znaczącym czynnikiem ryzyka wystąpienia niewydolności jajników po kompleksowym leczeniu ES, w przeciwieństwie do pacjentek leczonych jedynie CHT.

Praca ta wskazuje na bezwzględna potrzebę stosowania metod zwiększających prawdopodobieństwo zachowania funkcji jajników w trakcie leczenia ES oraz na konieczność informowania pacjentek o powyższych konsekwencjach zastosowanej terapii.

2. **Raciborska A, Bilka K, Filipp E, Drabko K, Rogowska E, Chaber R, Pogorzala M, Polczyńska K, Adrianowska N, Rodriguez-Galindo C, Maciejewski T.** Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Nov 15. doi: 10.1002/pbc.25304
IF 2,386, KBN/MNiSW 25 pkt.

Innym problemem jest leczenie wznów mięsaka Ewinga oraz progresji pojawiających się w trakcie leczenia. I tak 5 letni event free survival (EFS) we wznowie mięsaka Ewinga wynosi ok. 15%, a w przypadku progresji w trakcie leczenia 3 letni EFS jest bliski zeru. W pracy pt. „*Chemioterapia u dzieci i młodzieży z opornym na leczenie mięsakiem Ewinga*” podjęłam próbę oceny skuteczności konwencjonalnej chemioterapii w porównaniu z chemioterapią opartą o stosunkowo nowe cytostatyki u dzieci i młodzieży z progresją choroby w czasie leczenia lub ze wznową mięsaka Ewinga. Analizie poddano 42 pacjentów w wieku od 2,9 do 19,3 lat. 20 z nich otrzymywało chemioterapię wielolekową PACE (cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, tenipozyd), 22 było leczonych wg protokołu VIT (winkrystyna, irynotekan, temozolomid). Odpowiedź na leczenie oceniano w oparciu o badanie kliniczne, standardowe badania obrazowe oraz badania laboratoryjne. Prowadzono dokumentację wszystkich występujących objawów niepożądanych. Do oceny wyników leczenia użyto skali WHO. Po analizie wykazano, iż skuteczność terapii wg schematu VIT była porównywalna z wynikami uzyskanymi stosowaniem schematu PACE opartego o konwencjonalne cytostatyki. Natomiast objawy niepożądane przy stosowaniu schematu VIT były

minimalne, w porównaniu do terapii prowadzonej wg schematu PACE, co przekłada się na skrócenie okresu hospitalizacji i zdecydowanie wpływa na jakość życia pacjenta pomiędzy okresami stosowania chemioterapii. Również w przypadku wyczerpania dawek antracyklin (co często mam miejsce u tych pacjentów), lub innych przeciwwskazań do zastosowania konwencjonalnych cytostatyków, VIT okazał się być dobrą alternatywą do leczenia pacjentów ze wznową bądź opornym na leczenie ES.

3. **Raciborska A, Bilka K, Drabko K, Rogowska E, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, Polczyńska K, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W.** Chemioterapia u dzieci i młodzieży z opornym na leczenie mięsakiem Ewinga. *Med Wieku Rozwoj.* 2013 Apr-Jun;17(2):117-25 **KBN/MNiSW 7 pkt.**

Dodatkowo praca pt. „*Brain metastases from Ewing’s sarcoma – a report of two cases and review of the literature*” sygnalizuje możliwość wystąpienia nietypowych zmian przerzutowych u pacjentów z mięsakiem Ewinga, które należy barć pod uwagę w procesie terapeutycznym. Mimo, iż przerzuty do kości, płuc czy szpiku w tego typu nowotworze są częste, to zmiany w OUN należą do rzadkości.

4. **Bekiesińska-Figatowska M, Jurkiewicz J, Raciborska A.** Brain metastases from Ewing’s sarcoma – a report of two cases and review of the literature. *The Neuroradiology Journal* 2009; 22 (4): 443-447

b) cykl prac dotyczących pozostałych guzów kości

W Polsce u dzieci i młodzieży rozpoznaje się ok. 1100 – 1200 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe rocznie, z czego nowotwory kości stanowią 7% - 8,2%. Częstość występowania zwiększa się wraz z wiekiem, najczęściej stwierdza się je u młodzieży i młodych dorosłych, choć również zachorowania w okresie wczesnodziecięcym nie są rzadkością. Najczęściej rozpoznawane nowotwory kości to mięsak kościopochodny (osteosarcoma) - 56% wszystkich guzów kości, oraz mięsak Ewinga 34%. Z pozostałych

dużo rzadszych złośliwych guzów kostnych na uwagę zasługują chrzęstniakomięsak (chondrosarcoma) i włókniakomięsak (fibrosarcoma). Kości są również częstym miejscem przerzutów innych nowotworów, w tym białaczek – najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego. W nielicznych przypadkach układ kostny może być również miejscem pierwotnej lokalizacji chłoniaka. Objawy kliniczne nie zawsze są jednoznacznie i nie od razu ułatwiają prawidłowe rozpoznanie. Dlatego też praca pogładowa z tego zakresu skierowana do lekarzy rodzinnych i lekarzy pierwszego kontaktu miała służyć wcześniejszemu wykrywaniu i kierowaniu do odpowiednich ośrodków diagnostyczno-terapeutycznych dzieci z guzami kości, a co za tym idzie poprawie końcowych wyników leczenia tego typu guzów.

1. **Raciborska A, Rogowska E.** Guzy kości u dzieci i młodzieży – ważne informacje dla Pediatri. *Pediatr Dypлом* 2015, 19(4):34-7 **KBN/MNiSW 3 pkt.**

Kolejna praca podejmując tematykę chirurgiczną i pokazuje możliwości chirurgicznego leczenia oszczędzającego po resekcji guza wraz z kością, jak i problem guzów kości o rzadkiej lokalizacji ogniska pierwotnego, w tym przypadku w kości piętowej (3% wszystkich guzów) [2]. Endoprotezy stanowią olbrzymie osiągnięcie chirurgii i obecnie dzięki dodatkowo stosowanej chemioterapii neoadiuwantowej zabiegi amputacji są rzadkością. Celem pracy było pokazanie możliwości oraz metody leczenia chirurgicznego guzów kości z zachowaniem dobrego efektu funkcjonalnego, co często ze względu na lokalizację (szczególnie zmian w kości piętowej) nierzadko stanowi poważny problem chirurgiczny. W przypadku zmian w kości piętowej zastosowanie dużego allogenicznego przeszczepu głowy kości udowej po wycięciu kości piętowej zapewniło odległe bardzo dobre wyniki funkcjonalne.

2. *Wozniak W, Raciborska A, Walenta T, Szafranski A, Szymborska A, Bajor M.* Leczenie chirurgiczne nowotworów złośliwych z lokalizacją w kości piętowej – nowa metoda leczenia. Doniesienie wstępne. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007, 9(3):273-6 **KBN/MNiSW 6 pkt.**

Jak wcześniej wspomniałam w nielicznych przypadkach układ kostny może być również miejscem pierwotnej lokalizacji chłoniaka. Pierwotne chłoniaki kości (primary bone lymphoma - PBL) są bardzo rzadką jednostką chorobową. Najczęściej zajęcie kości jest objawem rozsiewu procesu chorobowego z ogniska zlokalizowanego pierwotnie poza układem kostnym. 20% pacjentów z NHL ma wtórne naciekanie kości. Praktycznie bardzo często zapomina się o nich przy diagnostyce różnicowej guzów kości. Nietypowe objawy kliniczne, lokalizacja, jak i problemy klasyfikacji histopatologicznej bywają nierzadko przyczyną trudności diagnostycznych, a przez to opóźnień we wdrażaniu leczenia i tym samym częściej kwalifikacji dzieci do wyższego (III lub IV) stopnia zaawansowania klinicznego, co znacznie pogarsza rokowanie. Zaprezentowane przypadki ukazują trudności diagnostyczne i terapeutyczne z jakimi możemy się spotkać w trakcie diagnostyki zmian kostnych u dzieci i młodzieży, a także potwierdzają konieczność podejmowania tego tematu.

3. *Raciborska A, Woźniak W, Rychłowska M, Małyk J, Sopyło B, Kołakowska B, Brzewski M, Klepacka T.* Pierwotne chłoniaki kości u dzieci – trudności diagnostyczne. *Ortopedia, Traumatologia i Rehabilitacja* 2004; 6 (4): 490-496 **KBN/MNiSW 5 pkt.**
4. *Raciborska A, Woźniak W, Rychłowska M, Kołakowska B, Brzewski M.* A 15 year old boy with primary bone lymphoma – case report. *Advances In Pediatric Bone Marrow Transplantation and Oncology* 2004, 173-6

c) cykl prac poświęcony neuroblastoma

Neuroblastoma jest najczęstszym pozaczaszkowym guzem litym u dzieci. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na milion dzieci w wieku 0-15 lat. Rokowanie w tego typu guzie zależy nie tylko od biologii samego nowotworu, ale także od stopnia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania. I tak w grupie dzieci wysokiego ryzyka, mimo stosowania intensywnej chemioterapii, chirurgii, radioterapii i przeszczepu szpiku, nadal jest niekorzystne, co stanowi wyzwanie dla onkologów dziecięcych. Aby móc podjąć celowe, zorganizowane działania dla poprawienia przeżyć podsumowano dotychczasowe wyniki leczenia [1] co pozwoliło określić m.in. czynniki warunkujące odpowiedni dobór pacjentów do określonych grup terapeutycznych.

1. *Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T, Garus K, Bolek-Marzec K, Perek D, Świążkowska E, Młynarski W, Stolarska M, Kowalczyk JR, Nurzyńska-Flak J, Balcerska A, Bień E, Wachowiak J, Januszkiewicz-Lewandowska D, Woźniak W, Raciborska A, Chybicka A, Ussowicz M, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Wysocki M, Koltan S, Sobol G, Mizia-Malarz A, Urański T, Peregut-Pogorzelski J, Sońta-Jakimczyk D, Bubala H, Wieczorek M, Matysiak M, Sopyło B, Madziara W.* Treatment results of children with neuroblastoma: report of Polish Pediatric Solid Tumor Group. *Przegl Lek* 2010;67(6):387-92 **KBN/MNiSW 6 pkt.**

Również wykrycie obecności mikroprzerzutów NBL w szpiku kostnym okazało się być niezwykle istotne do podjęcia kluczowych decyzji terapeutycznych. Możliwość badania obecności komórek NBL w aferezatach wynika z ekspresji genów szlaku syntezy katecholamin (m.in. hydroksylazy tyrozyny) oraz genów odpowiadających za produkcję disialogangliozynu na komórkach guza, co umożliwia ich wykorzystanie jako markerów rozsiewu NBL do prawidłowego szpiku kostnego. W pracy pt. „*Badania mikroprzerzutów nerwiaka zarodkowego do szpiku kostnego i rozsiewu komórek guza do aferezatów komórek macierzystych za pomocą cytofluorymetrii przepływowej i badań*

PCR” do tego celu wykorzystano metodę trójkolorowej cytofluorometrii przepływowej dla komórek o fenotypie TAPA-1+/CD45-/CD56+ oraz metody PCR. Poddano ocenie 49 próbek szpiku kostnego i 1 próbkę krwi żyłnej pobranych na kolejnych etapach leczenia oraz 16 próbek aferezatów komórek macierzystych zgromadzonych przed megachemioterapią. Okazało się, iż metoda cytofluorometrii przepływowej z zastosowaniem barwienia TAPA-1+/CD45-/CD56+ przewyższa klasyczne metody cytomorfologiczne w ocenie zajęcia szpiku, natomiast metody PCR mają najwyższą czułość w poszukiwaniu komórek rzadkich [2].

2. *Ussowicz M, Kauwak K, Rybka B, Ryczan R, Noworolska-Sauren D, Raciborska A, Tompol-Waclawek J, Chybicka A.* Badania mikroprzerzutów nerwiaka zarodkowego do szpiku kostnego i rozsiewu komórek guza do aferezatów komórek macierzystych za pomocą cytofluorometrii przepływowej i badań PCR. *Onkol.Pol.* 2011,14,1:7-11 **KBN/MNiSW 6 pkt.**

Dodatkowo w kolejnych publikacjach pokazano skuteczność i bezpieczeństwo niestandardowego, długotrwałego zastosowania leków z grupy antagonistów receptorów α i β oraz niestandardowych procedur w obrębie gałki ocznej u dzieci z NBL i kontynuacji leczenia przyczynowego choroby podstawowej bez uszkodzenia narządów i organów [3,4,5]. Nadciśnienie tętnicze (NT) jest stosunkowo częstym powikłaniem w przebiegu nowotworów u dzieci i młodzieży. Nie rozpoznane i nie leczone właściwie może prowadzić do rozwoju przełomu nadciśnieniowego powikłanego uszkodzeniem narządów wewnętrznych, a nawet do śmierci. Obecnie wiele leków ma zastosowanie w leczeniu dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym, czy przełomem nadciśnieniowym. Problemem pozostaje fakt, że zwykle nie prowadzi się badań randomizowanych dotyczących dzieci, jak również to, że wiele spośród tych środków nie jest zarejestrowanych w tej grupie wiekowej. Decyzja o zastosowaniu danego leku opiera

się w większości na danych z literatury dotyczących leczenia u dorosłych, na pediatrycznych badaniach obserwacyjnych czy opiniach ekspertów lub doświadczeniu ośrodków zajmujących się leczeniem nadciśnienia tętniczego u dzieci. W pracach dotyczących tego tematu [3,4] przedstawiono skuteczne leczenie przełomu nadciśnieniowego, spowodowanego wysokim poziomem katecholamin u dziecka w przebiegu neuroblastoma, dożylnym podaniem labetalolu oraz doustną doksazosyną przez okres 4 tygodni. Publikacja ta stanowi również uzasadnienie do łącznego zastosowania doksazosyny i labetalolu, aczkolwiek niezbędne są dalsze badania celem określenia optymalnego postępowania w tej grupie pacjentów.

3. **Raciborska A, Bilka K, Antoniewicz J, Rychłowska-Pruszyńska M, Rodriguez-Galindo C, Fijałkowska A.** Effective treatment of severe hypertensive crisis in 2-year-old child with neuroblastoma. *OncoReview* 2015, 5(2):A53-56 **KBN/MNiSW 1 pkt.**
4. **Raciborska A, Bilka K, Antoniewicz J, Rychłowska-Pruszyńska M, Rodriguez-Galindo C, Fijałkowska A.** Skuteczne leczenie przełomu nadciśnieniowego u 2 letniego chłopca z neuroblastoma. *OncoReveiw* 2015, 5(2):B53-56 **KBN/MNiSW 1 pkt.**

Zakażenia wirusem cytomegalii mogą stanowić duży problem diagnostyczno-terapeutyczny w grupie pacjentów onkologicznych ze względu m.in. na przewlekłą leukopenię. Do zakażenia może dojść stosunkowo łatwo z powodu powszechnego występowania wirusa w środowisku oraz populacji. Jednak diagnostyka w tym kierunku nie jest obowiązkową procedurą wykonywaną ani w trakcie podawania chemioterapii, ani podczas autologicznego przeszczepu szpiku. W pracy pt. „Effective treatment of CMV retinitis and neuritis with retrobulbar ganciclovir after treosulfan-based autologous bone marrow transplant” przedstawiono przypadek 16-miesięcznej dziewczynki z neuroblastoma, z przewlekłym niedoborem krwinek białych, leczonej chemioterapią, z następową megachemioterapią opartą na treosulfanie, u której stwierdzono zakażenie

cytomegalowirusem przebiegające pod postacią zapalenia siatkówki i zapalenia nerwu wzrokowego z utratą widzenia. Dożylna podaż gancyklowiru oraz immunoglobuliny anty-CMV przyniosła jedynie przejściową poprawę. Pozagałkowe podanie gancyklowiru spowodowało całkowitą remisję choroby. Raport ten podkreśla potrzebę ścisłego monitorowania zakażeń wirusowych u pacjentów poddawanych autotransplantacji oraz wskazuje możliwość zastosowania pozagałkowego gancyklowiru, jako alternatywnego sposobu podawania leku.

5. **Raciborska A, Ussowicz M, Prost M, Bilska K, Rodriguez-Galindo C, Rychłowska-Pruszyńska M.** Effective treatment of CMV retinitis and neuritis with retrobulbar ganciclovir after treosulfan-based autologous bone marrow transplant. *Klinika Oczna* 2015, 117(2): 15-17 **KBN/MNiSW 6 pkt.**

d) prace poświęcone guzom litym u noworodków i wcześniaków

Nowotwory w grupie noworodków występuje niezmiernie rzadko. Szacuje się, iż pojawiają się one u 3,65 na 100000 urodzeń, co oznacza, iż w Polsce, gdzie rodzi się około 380 tys. nowych dzieci rocznie, u 14 noworodków rozpoznaje się złośliwy guz lity. Częstość występowania wszystkich zmian nowotworowych na świecie wynosi 7,2 na 100000 urodzeń. W Polsce liczba ta jest niedoszacowana, gdyż często lekarze zajmujący się w pierwszym kontakcie takim pacjentem nie zgłaszają go do rejestrów onkologicznych. Śmiertelność w tej grupie dzieci nie zawsze jest związana z progresją choroby, ale niestety wynika też z komplikacji w przebiegu ciąży, powikłań w okresie porodu, czy wczesnym okresie po porodzie, tzw. okresie wczesno-adaptacyjnym. Wraz z postępem w dziedzinie opieki położniczej i okołoporodowej, wprowadzaniem coraz nowocześniejszych metod obrazowania płodu, coraz większy odsetek tych nowotworów może być zidentyfikowany w okresie prenatalnym, co pozwala na prawidłowe

planowanie porodu, opieki nad noworodkiem bezpośrednio po porodzie i w okresie wczesno-adaptacyjnym, co skutkuje zwiększeniem odsetka wyleczalności. Celem moich prac było uwrażliwienie głównie lekarzy ginekologów, perinatologów i neonatologów na możliwość wystąpienia nowotworów w tej grupie pacjentów oraz na wysoki obecnie odsetek wyleczeń pod warunkiem włączenia leczenia we właściwym czasie.

1. **Raciborska A, Bilaska K, Węclawek-Tompol J, Ussowicz M, Pogorzala M, Janowska J, Rychłowska-Pruszyńska M, Rodriguez-Galind C, Helwich E.** Solid cancers in the premature and the newborn: report of three national referral centers. *Pediatr Neonatol.* 2015 **IF 1,231 pkt.**
2. **Raciborska A, Rogowska E, Janowska J.** Noworodek z guzem – ważne informacje dla Pediatri. *Pediatr Dyplom* 2015, 19(6): **KBN/MNiSW 3 pkt.**

e) pozostałe publikacje

Kolejne dwie prace są konsekwencją mojej wyróżnionej pracy doktorskiej i dotyczą monitorowania choroby resztkowej (MRD) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) oraz możliwości zastosowania testu wykrywającego i monitorującego chorobę resztkową (test MRD) w stratyfikacji do grup ryzyka na równi z uznanymi czynnikami rokowniczymi. W badanej grupie dzieci wykazanie pozytywnego wyniku testu MRD było złym czynnikiem rokowniczym. Badania przegrupowań genów IgH oraz TCR δ były przydatne w monitorowaniu chemioterapii ALL u dzieci. Test MRD zwiększył czułość i swoistość prowadzonych badań diagnostycznych. Zastosowanie testu MRD znacząco poprawiło trafność kwalifikacji do grup ryzyka. Test MRD był pomocny w wykrywaniu nawrotu choroby przed wystąpieniem objawów klinicznych. Obecność MRD była bardziej przydatnym czynnikiem rokowniczym w ocenie trwałości remisji choroby niż klasyczne czynniki rokownicze. Łączna ocena czynników ryzyka oraz wyników testu

MRD w sposób znaczący przyczynia się do pełniejszej oceny stanu pacjenta. Obecnie badania choroby resztkowe obowiązują u wszystkich dzieci leczonych z powodu ALL.

1. **Raciborska A, Wypych A, Rokicka-Milewska R, Siedlecki JA, Kulik J.** Wstępne wyniki wykorzystania testu MRD u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Przeegl Lek.* 2004;61 supl.2:62-6 **KBN/MNiSW 5 pkt.**
2. *Wypych A, Raciborska A.* Evaluation of Minimal Residual Disease. 'Acute Leukemias, Springer 2002, 41: 359-360

Opieka nad dzieckiem z chorobą nowotworową decyzją ministra zdrowia w 1962 roku, została wyodrębniona z onkologii dla dorosłych i włączona do medycyny wieku dziecięcego. Bezpośrednią przyczyną tego był fakt, iż choroba nowotworowa u dzieci zasadniczo różni się od tej, którą obserwujemy u ludzi dorosłych. Odmienny jest nie tylko rodzaj guzów, ale także ich biologia, dynamika rozwoju, przebieg kliniczny, reakcja na leczenie i rokowanie. Wraz z rozwojem nauk medycznych, a także dzięki współpracy wielu specjalistów coraz więcej dzieci i młodzieży zostaje wyleczonych. Nierzadko podłożem sukcesu jest wnikliwość, skrupulatność i wiedza lekarza pierwszego kontaktu, dzięki któremu dziecko zostanie szybko skierowane na właściwy tor diagnostyczny – terapeutyczny, ale także biegłość lekarza specjalisty w diagnozowaniu i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. W diagnostyce zwłaszcza zespołów rzadkich powodzenie leczenia w dużej mierze zależy od interdyscyplinarnej współpracy między lekarzami różnych specjalności.

Dlatego też celem kolejnych prac było przybliżenie zagadnień dotyczących mięsaków tkanek miękkich [3], czy niezmiernie rzadko występujących chorób nowotworowych [4], a także powikłań w trakcie leczenia bezpośrednio zagrażających życiu, które mogą pojawić się u pacjentów z wybitnie obniżoną odpornością, m.in w przebiegu neutropenii po chemioterapii, przeszczepie szpiku czy w niedokrwistości aplastycznej [5]. Ponadto

pokazano, iż zawsze należy dokładnie rozważyć, czy istnieje konieczność włączenia leczenia przed postawieniem ostatecznego rozpoznania [4]. Dominujące objawy kliniczne nie zawsze są jednoznacznie, a zbyt wczesne włączenie steroidoterapii często zmienia obraz histopatologiczny utrudniając jeszcze bardziej postawienie właściwej diagnozy.

3. **Raciborska A, Rogowska E.** Nowotwory tkanek miękkich u dzieci i młodzieży – ważne informacje dla Pediatri. *Pediatr Dypłom* 2015, 19(5):14-9 **KBN/MNiSW 3 pkt.**
4. **Raciborska A, Gadomski A, Wypych A, Małyk J, Gutowska-Grzegorzczak G.** Zespół Christiana-Webera czy Histiocytic Cytophagic Panniculitis u 5-letniego chłopca. Trudności diagnostyczne. Opis przypadku. *Med Wieku Rozwoj.* 2004 Apr-Jun;8(2 Pt 1):201-8 **KBN/MNiSW 5 pkt.**
5. **Raciborska A, Adamowicz-Salach A, Wypych A.** Aplazja szpiku u 6 letniego chłopca powikłana grzybiczym zapaleniem zatok. *Pediatr. Prakt.* 2002; 10 (2):77-80 **KBN/MNiSW 0,5 pkt.**

W załączniku nr 7 dołączam listę publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.) Jako załącznik nr 8 przedstawiam analizę biometryczną dorobku naukowego opracowaną przez Bibliotekę Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie.

f) kierowanie i udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych

1. Badanie kliniczne III fazy „Randomizowane, kontrolowane przy użyciu placebo badanie kliniczne fazy III, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego MK-0517 (fosaprepitant) w terapii skojarzonej z ondasetronem w porównaniu do ondasetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom u pacjentów pediatrycznych otrzymujących emetogenną chemioterapię” - wykonawca

2. Badanie kliniczne II fazy "A multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, and Immunogenicity of Daily Subcutaneous Administration of 5µg/kg tbo-filagstim in Infants, Children and Adolescents with Solid Tumors without Bone Marrow Involvement" - wykonawca
3. Projekt badawczy „Europejski program leczenia dzieci z neuroblastoma wysokiego ryzyka” HR-NBL-1 SIOP 2002 opracowany na zlecenie europejskiego towarzystwa ds. onkologii dziecięcej, z ośrodkiem koordynującym w Polsce w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków - wykonawca
4. Badanie kliniczne prospektywne pt. "Rejestracja pacjentów z obwodowymi guzami neuroblastycznymi z zajęciem kanału kręgowego (SCI) z ośrodkiem koordynującym Giannina Gaslini Children's Hospital, Genova, Włochy, z ośrodkiem koordynującym w Polsce w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków - wykonawca
5. Badanie kliniczne niekomercyjne: Ewing 2008, EudraCT numer: 2008-003658-13, Trial Code: Ewing 2008 – koordynator krajowy
6. Zadanie badawcze: Nr 510-03-61 pt. „Optymalizacja leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i młodych dorosłych”. Zadanie wieloletnie, realizacja w latach 2013- 2015 – kierownik
7. Zadanie badawcze: Nr 510-14-05 pt." Ocena przydatności klinicznej współczynnika dyfuzji w badaniu MR do diagnostyki różnicowej łagodnych i

złośliwych guzów kości oraz do oceny skuteczności chemioterapii indukcyjnej w przypadku guzów złośliwych”. Zadanie realizowane w roku 2015 – wykonawca

8. Zadanie badawcze: Nr 510-18-38 pt. „Identyfikacja zmian liczby kopii DNA specyficznych dla nowotworu mięsaka Ewinga z wykorzystaniem mikromacierzy porównawczej hybrydyzacji genomowej (ang. aCGH). Zadanie realizowane w roku 2014 – wykonawca
9. Zadanie badawcze: Nr 510-36-01 pt. „Wykorzystanie nowoczesnych metod nieinwazyjnych w ocenie późnej kardi toksyczności kompleksowego leczenia przeciwnowotworowego mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży”. Zadanie wieloletnie, realizacja w latach 2014-2015 – wykonawca
10. Zadanie badawcze: Nr 510-03-62 pt. „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania propranololu w leczeniu naczynek wczesnodziecięcych u niemowląt”. Zadanie wieloletnie, realizacja w latach 2013-2014 – wykonawca
11. Zadanie badawcze: Nr 510-03-11 pt. „Długoterminowa ocena tempa wzrostu nowotworów łagodnych i złośliwych u dzieci z nerwiakowłókniakowością typu I”. Zadanie wieloletnie, realizacja w latach 2011 – 2013 – wykonawca
12. Zadanie badawcze: Nr 510-03-62 pt. „Ocena jakości życia u byłych pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych”. Zadanie wieloletnie, realizacja w latach 2008 – 2012 – wykonawca
13. Zadanie badawcze: Nr 510-03-39 pt. „Ocena zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt i młodych kobiet leczonych onkologicznie”. Zadanie wieloletnie, realizacja w latach 2007 - 2008 – wykonawca

14. Zadanie badawcze: Nr 510-03-12 pt. „Zapobieganie nowotworom złośliwym u dzieci z nerwiakowłóknikowością typu 1”. Zadanie 5-letnie, realizacja w latach 2005 – 2009 – wykonawca
15. Projekt badawczy: PBZ KBN - PE05/2003 pt. „Poszukiwanie i analiza molekularnych i immunohistochemicznych markerów diagnostycznych drobnookrąglakomórkowych guzów litych u dzieci i młodzieży” – wykonawca
16. Projekt badawczy: PBZ KBN – 091/PO5/2003 pt. „Analiza molekularnych markerów diagnostycznych w neuroblastoma u dzieci do 1 roku życia w aspekcie wartości wykonywania dla prognozowania przebiegu leczenia i przeżycia pacjentów” – wykonawca

g) staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

- 2012r. – 2015r. Pediatric Oncology Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA; stypendium Children’s Medical Care Foundation
- 2007r. - St. Jude Children’s Research Hospital Memphis, Children Center for Cancer and Blood Diseases Children’s Hospital LA, Memorial Sloan Kettering Cancer Center NY, USA; stypendium Children’s Medical Care Foundation
- 2005r. – Oncology Department The Royal Marsden Hospital, London, UK; stypendium Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2003r. – Pediatric Oncology Tsukuba University, Japonia; stypendium Uniwersytetu w Tsukubie

h) dodatkowe szkolenia, kursy i spotkania robocze, w kraju i zagranicą

- 2012r. – 2015r. coroczne spotkania robocze w międzynarodowej grupie ds. leczenie mięsaka Ewinga w ramach prowadzonego badania klinicznego EWING 2008

- 2008r – 2015r. coroczne spotkania robocze w krajowej grupie ds. leczenie mięsaka Ewinga w ramach prowadzonego badania klinicznego EWING 2008
- 2007r. – 2015r. coroczne spotkania robocze PPGGL dotyczące guzów litych u dzieci
- 2007r. – 2015r. coroczne krajowe spotkania robocze Onkologia - Neuroblastoma
- 2015r. – Konferencja naukowo-szkoleniowa pt. „Nowości w leczeniu mięsaków”,
Warszawa
- 2015r. – Konferencja naukowo-szkoleniowa pt. „Repetitorium onkologiczne – Leczenie wspomagające”, Warszawa
- 2011r. – kurs „Zastosowanie statystyki w analizie danych klinicznych” CMKP,
Warszawa
- 2010r. – kurs “Problemy hematologiczne okresu płodowego, noworodkowego i niemowlęcego” CMKP, Warszawa
- 2010r. – kurs „Kliniczne zastosowanie hybrydowych badań SPECT-CT oraz PET- CT” Zakład Medycyny Nuklearnej CSK MON, Warszawa
- 2009r. – szkolenie ICH/GCP
- 2008r. – dwukrotna (maj, październik) Polska Szkoła Hematologii I Onkologii Dziecięcej
- 2008r. – szkolenie w zakresie podstaw przeszczepiania hematopoetycznych komórek macierzystych u dzieci, Lublin
- 2006r. – Polska Szkoła Hematologii I Onkologii Dziecięcej
- 2005r. – Polska Szkoła Hematologii I Onkologii Dziecięcej
- 2005r. – szkolenie pt. „The role of L-MTP-PE in the treatment of osteosarcoma”,
Vancouver, Kanada

- 2005r. – Course of Pediatric Oncology SIOP-Europe, Paryż, Francja; stypendium Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2004r. – Konferencja naukowo-szkoleniowa poświęcona postępom w diagnostyce molekularnej i leczeniu nowotworów o podłożu genetycznym u dzieci, Zegrze
- 2004r. – kurs „Szczepienia ochronne w chorobach krwi, u pacjentów onkologicznych oraz z zaburzeniami odporności” CMKP, Warszawa
- 2003r. – Konferencja naukowo-szkoleniowa poświęcona profilaktyce i leczeniu zakażeń u pacjentów neutropenii, Kraków
- 2003r. – Postgraduate Course of Pediatric Oncology, Kair, Egipt; stypendium Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2002r. – Postgraduate Course of Pediatric Oncology, Porto, Portugalia; stypendium Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2001r. – Gordon Research Conference chemotherapy of Experimental Clinical Cancer, Colby Sawyer College in New London, New Hampshire, stypendium Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2001r. – Masterclass of Pediatric Oncology, Amsterdam, Holandia, stypendium Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2000r. – Postgraduate Course of Pediatric Oncology Amsterdam, stypendium Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2000r. – kurs z zakresu ratownictwa medycznego w Szkole Ratownictwa WSPR
- 1998r. – 2002r. 4 kursy z zakresu opieki paliatywnej dla dzieci w ramach Warszawskiego Hospicjum dla Dzieci

i) członkostwo w organizacjach oraz towarzystwach naukowych

- 2001r. – obecnie członek International Society of Pediatric Oncology (SIOP)
- 2002r. – obecnie członek Rady Fundacji Spełnionych Marzeń niosącej pomoc
i wsparcie dzieciom z chorobą nowotworową i ich rodzinom
- 2005r. – obecnie członek Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii
Dziecięcej
- 2015r. – obecnie członek Histiocyte Society (HS)

j) udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

W trakcie mojej pracy zawodowej brałam aktywny udział w konferencjach krajowych oraz międzynarodowych. Od 2000r. uczestniczyłam co roku w jednej z najważniejszych międzynarodowych konferencji dotyczących onkologii dziecięcej – konferencji organizowanej przez Society of Pediatric Oncology (SIOP); na wielu z nich miałam doniesienia zjazdowe w formie plakatu i/lub prezentacje ustne. Od 2002r byłam współautorem lub autorem 76 doniesień zjazdowych, z których 40 było prezentowanych w formie wystąpień ustnych, a kolejnych 36 w formie plakatu.

prace przedstawione na konferencjach krajowych w formie referatu:

1. **Raciborska A.** Wyniki leczenia mięsaka Ewinga. XVII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia wieku rozwojowego”, Warszawa, 26-27 listopad 2015
2. **Balwierz W, Wieczorek W, Szurgot M, Szewczyk K, Perek D, Stypińska M, Chybicka A, Ussowicz M, Wachowiak J, Januszkiewicz-Lewandowska D, Adamkiewicz-Drożyńska E, Hennig M, Młynarski W, Zubowska M, Rychłowska-Pruszyńska M, Raciborska A, Wysocki M, Kołtan S, Kowalczyk J, Sławińska D, Sobol G, Wieczorek M, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Peregut-Pogorzelski J, Matysiak M, Smalisz-Skrzypczak K, Szczepański T, Babuła H.** Niepowodzenia leczenia dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym: raport Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Olsztyn, 28-31 maj 2014

3. *Bronowicki K, Godziński J, Rąpała M, Kazanowska B, Sulka W, Balcerska A, Bień E, Bohosiewicz J, Chrupek M, Dylewska K, Kurylak A, Madziara W, Perek D, Perek-Polnik M, Prokurat A, Muszyńska-Roslan K, **Raciborska A**, Rybak M, Rychłowska-Pruszyńska M, Sobol G, Stachowicz-Stencel T, Woźniak W, Wysocki M, Zielińska E, Godziński J.* Ocena jakości leczenia chirurgicznego u dzieci z fibromatosis agressive – analiza 50 pacjentów” VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Olsztyn, 28-31 maj 2014
4. **Raciborska A**, *Bilska K, Drabko K, Chaber R, Sobol G, Pogorzala M, Wyrobek E, Polczyńska K, Rogowska E, Woźniak W.* Czynniki prognostyczne oraz wyniki leczenia mięsaka Ewinga – raport Polskiej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych. VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Olsztyn, 28-31 maj 2014
5. **Raciborska A**, *Bilska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Rogowska E.* Postępowanie w opornych na leczenie mięsakach Ewinga. XV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia wieku rozwojowego”, Warszawa, 12-13 grudzień 2013
6. *Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T, Szurogot M, Perek D, Świążkowska E, Młynarski W, Stolarska M, Kowalczyk J, Mitura-Lesiuk M, Adamkiewicz-Drożyńska E, Wachowiak J, Januszkiewicz-Lewandowska D, Rychłowska-Pruszyńska M, **Raciborska A**, Chybicka A, Ussowicz M, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Wysocki M, Kołtan S, Sobol G, Mizia-Malarz A, Urasiński T, Peregud-Pogorzelski J, Szczepański T, Bubala H, Wieczorek M, Matysiak M, Sopyło B, Madziara M.* Nerwiak zarodkowy współczulny u dzieci powyżej 10 roku życia: doświadczenia Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. XV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia wieku rozwojowego”, Warszawa, 12-13 grudzień 2013
7. *Drabko K, **Raciborska A**, Bilska K, Styczynski J, Ussowicz M, Choma M, Wójcik B, Zaucha-Prażmo A, Gorczyńska E, Skoczeń S, Woźniak W, Chybicka A, Wysocki M, Goździk J, Kowalczyk J.* Analiza przyczyn zgonów dzieci z mięsakiem Ewinga, leczonych w latach 1999-2006 wg programu EURO E.W.I.N.G99. IVX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia wieku rozwojowego”, Warszawa, 13-14 listopad 2012
8. **Raciborska A**, *Bilska K., Drabko K, Chaber R, Pogorzala M., Wyrobek E, Polczyńska K, Rogowska E, Sobol G, Woźniak W.* Podsumowanie programu EE99. IVX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia wieku rozwojowego”, Warszawa 13-14 listopad 2012
9. *Balwierz W, Wieczorek A, Szewczyk K, Czogala M, Perek D, Stypińska M, Młynarski W, Zubowska M, Balcerska A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Wachowiak J, Januszkiewicz-Lewandowska D, Kowalczyk J, Mitura-Lesiuk M, Woźniak W, **Raciborska A**, Chybicka A, Ussowicz M, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan M, Wysocki M, Kołtan S, Sobol G, Mizia-Malarz A, Urasiński T, Peregud-Pogorzelski J, Szczepański T, Bubala H, Wieczorek M, Matysiak M, Wypych A, Madziara M.* Wyniki leczenia dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym: raport Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Łódź, 30 maja – 2 czerwca 2012, Onkol. Pol. 2012, T.15, supl.1, s.17

10. **Raciborska A, Bilaska K, Rogowska E, Godziński J, Woźniak W.** Leczenie operacyjne wznów mięsaka Ewinga w materiale własnym Kliniki. XIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Chirurgia onkologiczna wieku rozwojowego”, Warszawa, 16-17 listopad 2011
11. **Raciborska A, Bilaska K, Rogowska E, Drabko K, Rusowicz M, Wozniak W.** Analiza pacjentów z mięsakiem Ewinga leczonych wg EE2008. XII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieków Rozwojowych”, Serock, 24-26 listopad 2010
12. **Mazurek A, Bilaska K, Raciborska A, Godziński J, Węclówek-Tompol J, Rogowska E, Woźniak W, Dziuk M.** Wartość badań PET/CT w ocenie mięsaków u dzieci. XII Zjazd Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Wrocław, 8-11 wrzesień 2010. Probl. Med. Nukl. 2010, T.24(47):25
13. **Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T, Bolek-Marzec K, Perek D, Świążkowska E, Młynarski W, Stolarska M, Kowalczyk J, Nurzyńska-Flak J, Balcerska A, Bień E, Wachowiak J, Januszkiewicz-Lewandowska D, Woźniak W, Raciborska A, Chybicka A, Chaber R, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Wysocki M, Kołtan S, Sobol G, Mizia-Malarz A, Urasiński T, Peregud-Pogorzelski J, Bubala H, Wieczorek M, Matysiak M, Sopyło B, Madziara M.** Wyniki leczenia dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym: wstępny raport Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29 maja 2010, Onkol. Pol. 2010, T.13, supl.2, s.46
14. **Bilaska K, Raciborska A, Rogowska E, Woźniak W, Godziński J.** Analiza wyników leczenia operacyjnego mięsaków Ewinga w IV stopniu. XI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieków Rozwojowych”, Warszawa, 13-16 wrzesień 2009
15. **Raciborska A, Bilaska K, Rogowska E, Woźniak W, Godziński J.** Analiza wyników leczenia operacyjnego wznów mięsaka Ewinga. XI Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieków Rozwojowych”, Warszawa, 13-16 wrzesień 2009
16. **Godziński J, Kazanowska B, Sobol G, Raciborska A, Woźniak W, Dembowska B, Perek D, Rąpała M, Bronowicki K, Miśkiewicz P.** Leczenie chirurgiczne mięsaka maziówczakowatego – czy nie dość radykalne? IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14 czerwiec 2008, Onkol. Pol. 2008, T.11, supl.1, s.46
17. **Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T, Garus K, Bolek-Marzec K, Perek D, Świążkowska E, Młynarski W, Stolarska M, Kowalczyk J, Nurzyńska-Flak J, Balcerska A, Bień E, Wachowiak J, Januszkiewicz-Lewandowska D, Woźniak W, Raciborska A, Chybicka A, Ussowicz M, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Wysocki M, Kołtan S, Sobol G, Urasiński T, Peregud-Pogorzelski J, Sońta-Jakimczyk D, Bubala H, Wieczorek M, Matysiak M, Sopyło B, Madziara M.** Wyniki leczenia zwojaka zarodkowego współczulnego (NBL) – raport Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych (PPGGL). IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14 czerwiec 2008, Onkol. Pol. 2008, T.11 supl.2, s.54
18. **Szafrański A, Woźniak W, Rychłowska-Pruszyńska M, Walenta T, Szymborska A, Raciborska A, Malesza I.** Leczenie przerzutów do płuc. X Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Guzy Lite u Dzieci”, Jachranka, 5-7 grudzień 2007

19. **Raciborska A, Wozniak W, Walenta T.** Guzy stopy w materiale własnym Kliniki. Analiza przypadków. IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieku Rozwojowego”, Jadwisin, 8-10 listopad 2006
20. **Raciborska A, Wozniak W, Malesza I.** Zastosowanie gemcytabiny u chorych z mięsakiem kościopochodnym. Doniesienie wstępne. VIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieku Rozwojowego”, Popowo nad Bugiem, 23-25 listopad 2005
21. **Karwacki M, Rychłowska-Pruszyńska M, Bilska K, Raciborska A, Wozniak W.** Nerwiakowłóknikowatość typu I: wrodzony zespół nowotworowy wymagający wielospecjalistycznej opieki medycznej. VIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieku Rozwojowego”, Popowo nad Bugiem, 23-25 listopad 2005
22. **Kuczabski M, Raciborska A, Woźniak W.** Wstępna analiza czynników zwiększających ryzyko powikłań po endoprotezoplastyce onkologicznej u dzieci. VII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieku Rozwojowego”, Popowo nad Bugiem, 15-17 grudzień 2004
23. **Raciborska A, Izbicki T, Woźniak W, Klepacka T.** Analiza wyników leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego u dzieci od 1 do 2 roku życia. VII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieku Rozwojowego”, Popowo nad Bugiem, 15-17 grudzień 2004
24. **Raciborska A, Gadomski A, Kołakowska B, Sopyło B, Wypych A.** NHL u dzieci z pierwotną lokalizacją kostną. XXVII Ogólnopolski Zjazd Pediatrów, Bydgoszcz, 12-15 czerwiec 2003
25. **Gadomski A, Wypych A, Raciborska A, Brzewski M, Biejat A.** Zakażenie *Cryptococcus neoformans* płuc i OUN u dziecka z NHL-T w okresie neutropenii po chemioterapii – trudności diagnostyczne. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30 maj 2003
26. **Raciborska A, Sopyło B, Gadomski A.** Rak nosogardła u 14 letniej dziewczynki”, V Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieku Rozwojowego”, Popowo nad Bugiem, 13-15 listopad 2002
27. **Gadomski A, Wypych A, Raciborska A.** Zakażenie *Cryptococcus neoformans* płuc i OUN u dziewczynki z NHL. III Sympozjum Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa Miedzeszyn, 23-25 październik 2002
28. **Raciborska A, Wypych A, Gadomski A.** 5 letni chłopiec z zespołem Webera-Christiana. 30 lecie Instytutu Pediatrii, Poznań, 18-20 kwiecień 2002

prace przedstawione na konferencjach międzynarodowych w formie referatu:

1. **Bronowicki K, Rapata M, Kazanowska B, Sulka W, Balcerska A, Bień E, Bohosiewicz J, Chrupek M, Dylewska K, Kurylak A, Madziara W, Muszyńska-Roslan K, Perek D, Perek-Polnik M, Prokurat A, Raciborska A, Rybak M, Rychłowska-Pruszyńska M, Sobol G, Stachowicz-Stencel T, Woźniak W, Wysocki M, Zielińska E, Godziński J.** The assesmant of quality of surgical treatment in children with aggressive fibromatosiss – the study of 50 patients” 46th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Toronto, Kanada, USA, 22-25 październik 2014. *Pediatr Blood Cancer*. 2014, Vol. 61, supl.2, s.147

2. *Woźniak W, Raciborska A, Bilaska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Rogowska E, Chaber R, Polczynska K, Godziński J.* Internal hemipelvectomy for Ewing sarcoma – a study based on a national reference center experience. 45th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, 25-28 wrzesień 2013. *Pediatr Blood Cancer.* 2013, Vol. 60, supl.3, s44
3. *Bilaska K, Raciborska A, Bieniek R, Wyrzykowski D, Chrzanowska B, Chojnicki M, Mądzik J, Uliasz M, Grażyńska E, Kukawczyńska E, Czuderna P, Godziński J, Woźniak W.* Rarity of indication for surgical treatment for infantile haemangiomas after introduction of propranolol. 43rd Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Auckland, Nowa Zelandia, 25-30 październik 2011. *Pediatr Blood Cancer.* 2011, Vol.57(5):752
4. *Drabko K, Raciborska A, Bilaska K, Choma M, Wojcik B, Zaucha-Prazmo A, Gorczyńska E, Ussowicz M, Styczynski J, Skoczen S, Wozniak W, Chybicka A, Wysocki M, Gozdzik J, Kowalczyk J.* Consolidation of First Line Therapy with Busulfan and Melphalan and Autologous Stem Cell Rescue in Children with Ewing Sarcoma. EBMT, Paryż, Francja, 3-6 kwiecień 2011. *Bone Marrow Transplnt.* 2011, Vol. 46, supl. 1, s.88
5. *Dziuk M, Raciborska A, Bilaska K, Mazurek A, Dziuk E.* The value of FDG PET-CT scanning in restaging of the sarcoma in children. EANM 2010. X Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Wiedeń, Austria, 9-13 październik 2010. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010, Vol. 37, supl.2, s. S252
6. *Godziński J, Kazanowska B, Sobol G, Raciborska A, Woźniak W, Dembowska B, Perek D, Rąpała M, Miśkiewicz P, Bronowicki K.* Synovial sarcoma of childhood – surgical lessons. 22nd Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society (EMSOS), Niemcy, Stuttgart, 13-16 maj 2009. *J Bone Joint Surg Br.* 2010, Vol.92-Bno. supl.3, s.461-462
7. *Raciborska A, Bilaska K, Rogowska E, Woźniak W, Godziński J.* Surgical treatment of Ewing sarcoma relapses based on the clinic's own material. 41st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Sao Paulo, Brazylia, 5-9 październik 2009. *Pediatr Blood Cancer.* 2009, Vol.53(5):713
8. *Bilaska K, Raciborska A, Rogowska E, Woźniak W, Godziński J.* Surgical treatment of Ewing sarcoma stage IV based on the clinic's own material. 41st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Sao Paulo, Brazylia, 5-9 październik 2009. *Pediatr Blood Cancer.* 2009, Vol.53(5):713-4
9. *Godziński J, Kazanowska B, Sobol G, Raciborska A, Woźniak W, Dembowska B, Perek D, Rąpała M, Bronowicki K, Miśkiewicz P.* Surgery for Synovial Sarcoma of Childhood. Not enough of radicality?" 40th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Berlin, Niemcy, 2-6 październik 2008. **Praca wyróżniona.** *Pediatr Blood Cancer.* 2008, Vol.50, supl.5, s.64
10. *Woźniak W, Rychłowska-Pruszyńska M, Korzon M, Krawczuk-Rybak M, Wysocki M, Wachowiak J, Ługowska I, Chybicka A, Raciborska A, Szafranski A, Szyborska A, Bilaska K, Karwacki M, Kowalczyk J, Balcerska A, Balwierz W.* Polish Paediatric solid tumors study group – results of randomised trial comparing high dose Methotrexate plus Doxorubicin to Doxorubicin plus Cisplatin in nonmetastatic

- osteosarcoma patients. 39th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Bombai, Indie, 1-3 listopad 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2007, Vol.49, supl.4, s.421
11. **Raciborska A, Woźniak W, Rychłowska-Pruszyńska M.** Foot tumors - based on the Clinic's own material. 39th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Bombai, Indie, 1-3 listopad 2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2007, Vol.49, supl.4, s.406
12. **Wozniak W, Raciborska A, Walenta T, Szafranski A, Malesza I.** Calcaneus's malignant neoplasm in children surgical treatment. Russian Cancer Research Center Rams. 19th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society (EMSOS), Moskwa, Rosja, 24-26 maj 2006. *J NNBlukhin* 2006, Vol.17, supl.1, s.50

prace przedstawione na konferencjach krajowych w formie plakatu:

1. **Raciborska A, Bilaska K, Filipp E, Drabko K, Rogowska E, Chaber R, Pogorzala M, Polczyńska K, Adrianowska N, Maciejewski T.** Ocena funkcji jajników u dziewczynek po kompleksowym leczeniu mięsaka Ewinga. VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Olsztyn, 28-13 maj 2014
2. **Bilaska K, Raciborska A, Bieniek R, Wyrzykowski D, Chrzanowska B, Chojnicki M, Mądzik J, Uliasz M, Grażyńska E, Kukawczyńska E, Czuderna P, Godziński J, Woźniak W.** Ograniczenie wskazań do leczenia chirurgicznego u dzieci z naczyniakami jamistymi po wprowadzeniu Propranololu. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30 maj – 2 czerwca 2012
3. **Raciborska A, Bilaska K, Ussowicz M, Woźniak W, Rodriguez-Galindo C.** Zastosowanie Clofarabiny w opornej na leczenie Juvenile Xantogranuloma (JXG). Prezentacja przypadku a obecne możliwości leczenia JXG. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30 maj – 2 czerwca 2012
4. **Raciborska A, Bilaska K, Godziński J, Dziuk M, Mazurek A, Węclówek-Tompol J, Rogowska E, Woźniak W.** Wartość PET u dzieci z mięsakiem maziówczakowym (SySa). V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29 maj 2010
5. **Bilaska K, Raciborska A, Godziński J, Dziuk M, Mazurek A, Węclówek-Tompol J, Rogowska E, Woźniak W.** Wartość PET u dzieci z mięsakami. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29 maj 2010
6. **Woźniak W, Ługowska I, Rychłowska-Pruszyńska M, Balcerska A, Balwierz W, Korzon M, Kowalczyk J, Krawczuk-Rybak M, Wysocki M, Wachowiak J, Chybicka A, Bilaska K, Karwacki M, Raciborska A, Szafranski A, Szyborska A.** Polish Paediatric solid tumors study group – results of randomised trial comparing high dose Methotrexate plus Doxorubicin to Doxorubicin plus Cisplatin in nonmetastatic osteosarcoma patients. Konferencja Naukowa "45 lat onkologii dziecięcej w Polsce", Warszawa, 21-22 listopada 2007. *Onkol. Pol.* 2007, T.10, supl.1, s.20

7. *Bilska K, Raciborska A, Woźniak W, Rychłowska-Pruszyńska M.* Przeszczepy szpiku w guzach litych u dzieci i młodzieży w materiale własnym Kliniki. IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieków Rozwojowych”, Jadwisin, 8-10 listopad 2006
8. *Rąpała K, Woźniak W, Truszczyńska A, Raciborska A, Walenta T.* Epidemiologia, diagnostyka i leczenie łagodnych i złośliwych nowotworów stopy. V Interdyscyplinarny Kongres Naukowy pt. „Leczenie rekonstrukcyjne i rehabilitacja w onkologii narządu ruchu”, Warszawa, 8-9 grudzień 2006. Ortop Traumatol Rehabil. 2006, Vol.8, supl.2, s.29-30
9. *Walenta T, Raciborska A, Woźniak W.* Intensywna chemioterapia u pacjentów z niewydolnością nerek. Prezentacja przypadku. VII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Onkologia Wieków Rozwojowych”, Popowo nad Bugiem, 15-17 grudzień 2004
10. *Raciborska A, Gadomski A, Kolakowska B, Wypych A, Małyk J.* Niepowodzenia ABMT u pacjentów z HL. XXVII Ogólnopolski Zjazd Pediatrów, Bydgoszcz, 12-15 czerwiec 2003
11. *Raciborska A, Wypych A, Siedlecki JA, Kulik J.* Wstępne wyniki wykorzystania testu MRD u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30 maj 2003
12. *Raciborska A, Adamowicz-Salach A, Wypych A.* Aplazja szpiku u 6 letniego chłopca powikłana grzybiczym zapaleniem zatok. 30 lecie Instytutu Pediatrii, Poznań, 18-20 kwiecień 2002

prace przedstawione na konferencjach międzynarodowych w formie plakatu:

1. *Bekiesińska-Figatowska M, Duczkowska A, Duczkowski M, Bragoszewska H, Romaniuk-Doroszewska A, Iwanowska B, Szkudlińska-Pawlak S, Mądzik J, Raciborska A.* CNS metastases from bone and soft tissue sarcoma in children and adolescents – are they really so rare? 38th European Society of Neuroradiology (ESNR) Annual Meeting, Neapol, Włochy, 17-20 wrzesień 2015, Neuroradiology 2015, Vol.57, supl.1, s.125-126
2. *Drabko K, Raciborska A, Bilska K, Ussowicz M, Styczyński J, Pogorzala M, Chaber R.* Busulfan and Treosulfan have a comparable efficacy in patients with Ewing sarcoma – retrospective analysis of polish pediatric centers. 41th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Istambuł, Turcja, 22-25 marzec 2015. Bone Marrow Transplantation 2015, Vol.50, supl.1, s.308
3. *Raciborska A, Bilska K, Drabko K, Michalak E, Chaber R, Pogorzala M, Polczyńska K, Sobol G, Wieczorek M, Muszyńska-Roslan K, Rychłowska-Pruszyńska M, Rodriguez-Galindo C, Dziuk M.* Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. 46th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Toronto, Kanada, USA, 22-25 październik 2014, Pediatr Blood Cancer. 2014, Vol.61, supl.2, s.178
4. *Raciborska A, Bilska K, Rychłowska-Pruszyńska M, Szafrąński A, Godziński J, Woźniak W.* Surgical treatment of the malignant neoplasm of calcaneus in children. Long-term results of the reconstruction with

- the allogenic femoral head graft. 45th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Hong Kong, 25-28 wrzesień 2013, *Pediatr Blood Cancer*. 2013, Vol.60, supl.3, s.123-4
5. **Raciborska A, Bilaska K, Ussowicz M, Woźniak W, Rodriguez-Galindo C.** Clofarabine in the treatment of refractory Juvenile Xantogranuloma (JXG). 44th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Londyn, Anglia, 4-8 październik 2012
 6. Ussowicz M, Stolarska M, Drożyńska E, Raciborska A, Chybicka A, Kałwa K. qPCR testing results of stem cell apheresis produkt in children with neuroblastoma do not correlate with curability after megatherapy. 4th International Tubingen Symposium on Pediatric Solid Tumors, Tubingen, Niemcy, 16-18 Luty 2012. Abstract Book s.85
 7. Mazurek A, Bilaska K, Raciborska A, Godziński J, Węclawek-Tompol J, Rogowska E, Woźniak W, Dziuk M. Value of PET-CT in the evaluation of sarcomas in children. EANM 2011. XI Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Birmingham, Anglia, 15-19 październik 2011
 8. Raciborska A, Bilaska K, Godziński J, Dziuk M, Mazurek A, Węclawek-Tompol J, Rogowska E, Woźniak W. Value of PET scanning in synovial sarcoma (SySa) of childhood. 42st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Boston, USA, 21-24 październik 2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2010, Vol.55(5):901
 9. Bilaska K, Raciborska A, Godziński J, Dziuk M, Mazurek A, Węclawek-Tompol J, Rogowska E, Woźniak W. Value of PET scanning in sarcoma of childhood. 42st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Boston, USA, 21-24 październik 2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2010, Vol.55(5):1013
 10. **Bekesińska-Figatowska M, Jurkiewicz J, Raciborska A.** Brain metastases from Ewing's sarcoma – a report of two cases and review of the literature. 34th Congress ESNR (European Society of Neuroradiology), Grecja, Ateny, 17-20 wrzesień 2009
 11. **Raciborska A, Szyborska A, Godziński J, Wozniak W.** Chemotherapy and surgical control in the treatment of Chondrosarcoma G2 based on the Clinic's own material. 40th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Berlin, Niemcy, 2-6 październik, 2008, *Pediatr Blood Cancer*. 2008, Vol.50, supl.5, s.127
 12. **Wozniak W, Szyborska A, Rychłowska-Pruszyńska M, Szafranski A, Walenta T, Izbiński T, Malesza I, Pachuta B, Raciborska A, Bilaska K.** Clinical experiences in using growing endoprosthesis in children. 20th Annual Meeting of the European Musculo-Skeletal Oncology Society (EMSOS), Porto, Portugalia, 17-18 maj 2007, Program and Abstract Book, s.142-143
 13. **Wozniak W, Raciborska A, Walenta T, Szafranski A, Malesza I.** Surgical treatment of calcaneus's malignant neoplasm among children – the Clinic experience., 38th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Geneva, Szwajcaria, 18-21 wrzesień 2006. *Pediatr Blood Cancer*. 2006, Vol.47(4):506
 14. **Raciborska A, Wozniak W, Malesza I.** The use of gemcytabine in treatment of osteosarcoma. Preliminary communication. 38th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Geneva, Szwajcaria, 18-21 wrzesień 2006. *Pediatr Blood Cancer*. 2006, Vol.47(4):418-419

15. **Raciborska A, Wozniak W, Klepacka T.** Good neuroblastoma treatment results among children between 1 and 2 years of age. 37th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Vancouver, Kanada, 19-24 wrzesień 2005. *Pediatr Blood Cancer*. 2005, Vol 44(4): 479
16. **Raciborska A, Izbicki T, Woźniak W, Rychłowska M, Klepacka T, Michalak M.** Analysis of neuroblastoma treatment results of children between 1 and 2 years old in the aspect of molecular, histopathological and biochemical diagnostic markers. XI Conference Advances In Neuroblastoma Research, Genua, Włochy, 16-19 czerwiec 2004. Abstract Book s.140
17. **Izbicki T, Raciborska A, Woźniak W, Klepacka T.** Neuroblastoma in the first year of life. Analysis of one Institution in the period of 41 years. XI Conference Advances In Neuroblastoma Research, Genua, Włochy, 16-19 czerwiec 2004. Abstract Book s.141
18. **Gadomski A, Raciborska A, Wypych A, Chrzanowska K.** NHL in children with inborn immune deficit treated with full dose drug protocols. 35th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Kair, Egipt, 8-11 październik 2003
19. **Raciborska A, Kołakowska B, Wypych A.** Application of granulocyte mass to children with heavy infection during chemotherapy. 35th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Kair, Egipt, 8-11 październik 2003
20. **Raciborska A, Sopyło B, Gadomski A.** NHL among children with osseous primary localization. I International Symposium on Childhood and Adolescent Non-Hodgkin's Lymphoma, New York, USA, 10-12 kwiecień 2003
21. **Raciborska A, Wypych A.** MRD and other prognostic factor. 34th Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Porto, Portugalia, 18-21 wrzesień 18-21 2002, *Pediatr Blood Cancer*. 2002, Vol.39(4):410
22. **Raciborska A, Wypych A, Gadomski A, Maldy J.** Auto BMT failures observed in patients with HL. III Symposium Transplantation in Hematology and Oncology, Monachium, Niemcy, 6-7 wrzesień 2002
23. **Wypych A, Raciborska A, Siedlecki J.A, Kulik J, Gadomski A.** Early detection of Central Nervous System infiltration in children's ALL. 3rd Biennial Hannover Symposium on Childhood Leukemia, Hannover, Niemcy, 24-26 luty 2002. Abstract Book s.28
24. **Raciborska A, Wypych A, Siedlecki J.A, Kulik J, Gadomski A.** MRD and other detection factors in children's acute lymphoblastics leukemia. 3rd Biennial Hannover Symposium on Childhood Leukemia, Hannover, Niemcy, 24-26 luty 2002. Abstract Book s.36

k) recenzowanie publikacji w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych

OncoReview. Manuscript Title: Mucynoza mieszkowa na czole u 15-letniej dziewczynki. Number: #22999

OncoTargets and Therapy. Manuscript title: P53 Is Required for Doxorubicin Induced

Apoptosis via TGF-beta Signaling Pathway in Osteosarcoma-derived Cells.

Submission ID: 93980

OncoTargets and Therapy. Manuscript title: The expression and clinical significance of hepatoma-derived growth factor in osteosarcoma. Submission ID: 91708

OncoTargets and Therapy. Manuscript title: Pre-operative lymphocyte-to-monocyte ratio as a predictor of overall survival in patients suffering from osteosarcoma.

Submission ID: 91583

Onkologia Współczesna. Manuscript title: Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Number: WO-00764-2013-01

l) Udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych

W latach 2013 oraz 2014 byłam członkiem komitetu organizacyjnego konferencji naukowo-szkoleniowej pt. „Onkologia wieku rozwojowego” organizowanej przez Klinikę Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie.

m) działalność dydaktyczna i w zakresie popularyzacji nauki

koła naukowe i studenckie

W czasie pracy Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej W warszawie prowadziłam ze studentami ćwiczenia, seminaria i wykłady z zakresu onkologii. Po uzyskaniu tytułu specjalisty w dziedzinie Pediatrii i kolejno Hematologii i Onkologii Dziecięcej zajmowałam się stażystami odbywającymi staż w naszej klinice w poszczególnych dziedzinach. Dodatkowo starałam się propagować onkologię i zwracać szczególną uwagę na możliwość wystąpienia tego typu schorzeń u dzieci i młodzieży, a także u najmłodszych pacjentów. W ramach tej działalności wygłosiłam na posiedzeniach klinicznych i kołach studenckich 6 referatów:

- „Nowotwory wrodzone – poprawa rokowania pod warunkiem wysokospecjalistycznego działania”, posiedzenie neonatologiczne, Klinika Ginekologii i Położnictwa WUM II wydział Lekarski, Warszawa ul. Kondratowicza, 16.06.15
- „Nowotwory wrodzone – poprawa rokowania pod warunkiem wysokospecjalistycznego działania”, posiedzenie neonatologiczne, Klinika Ginekologii i Położnictwa WUM I wydział Lekarski, Warszawa ul. Karowa 9.04.15
- „Hemangiopericytoma leczenie onkologiczne”, posiedzenie neonatologiczne, Klinika Ginekologii i Położnictwa WUM I wydział Lekarski, Warszawa ul. Karowa 9.04.15
- “Nowotwory tkanek miękkich”, wykład dla studentów Uniwersytetu Medycznego w ramach pediatrycznego koła naukowego
- “Nowotwory kości”, wykład dla studentów Uniwersytetu Medycznego w ramach pediatrycznego koła naukowego
- „Nowotwory kości”, wykład na AWF dla studentów rehabilitacji, 12.01.09

kształcenie podyplomowe

W czasie pracy w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży prowadzę cykliczne wykłady z zakresu onkologii dziecięcej w ramach kursów specjalizacyjnych i doskonalących CMKP dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, lekarzy specjalizujących się w dziedzinie pediatrii, neonatologii, perinatologii oraz chirurgii onkologicznej. W ramach tej działalności wygłosiłam 28 wykładów:

- „Wprowadzenie do onkologii dla pediatrów”, kurs CMKP Nr 1-723/3-01-013-2015 pt. „Wprowadzenie do specjalizacji w pediatrii”, kurs specjalizacyjny, wprowadzający, 23.11.15 – 27.11.15
- „Guzy nowotworowe twarzoczaszki”, kurs CMKP Nr 1-738/3-04-006-2015 pt. „Wady rozwojowe twarzy”, kurs specjalizacyjny dla lekarzy specjalizujących się w zakresie chirurgii plastycznej 6.11.15 – 20.11.15

- „Opieka hospicyjna” kurs CMKP Nr 1-723/1-02-004-2015, kurs obowiązkowy dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii, Onkologia, 26.10.15 - 30.10.15
- „Guzy lite u dzieci i młodzieży - postępowanie w trakcie oraz po zakończeniu leczenia” kurs CMKP Nr 1-723/1-02-004-2015, kurs obowiązkowy dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii, Onkologia, 26.10.15 - 30.10.15
- „Nowotwory wtórne u dzieci. Postępowanie po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego” kurs CMKP Nr 1-723/1-02-004-2015, kurs obowiązkowy dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii, Onkologia 26.10.15 – 30.10.15
- „Onkologia noworodka”, kurs atestacyjny CMKP Nr 1-753/1-03-011-2015 pt. „Postępy w neonatologii”, kurs specjalizacyjny, KNIT IMID 5.10.15-16.10.15
- „Onkologia w perinatologii” kurs CMKP Nr 1-800/3-01-001-2015 pt. „Wprowadzenie do specjalizacji w dziedzinie perinatologii”, kurs specjalizacyjny, wprowadzający, 2.10.15
- „Onkologia dla pediatrii” kurs CMKP Nr 1-723/1-03-006-2015 pt. „Postępy w pediatrii”, kurs specjalizacyjny, podsumowujący 28.09.15 - 9.10.15
- „Guzy lite u dzieci i młodzieży - postępowanie w trakcie oraz po zakończeniu leczenia” kurs CMKP Nr 1-723/1-02-003-2015, kurs obowiązkowy dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii, Onkologia, 9.03.15 - 13.03.15
- „Nowotwory wtórne u dzieci. Postępowanie po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego” kurs CMKP Nr 1-723/1-02-003-2015, kurs obowiązkowy dla lekarzy specjalizujących się w pediatrii, Onkologia 9.03.15 - 13.03.15
- „Onkologia noworodka”, kurs atestacyjny CMKP Nr 1-753/1-03-008-2014 pt. „Postępy w neonatologii”, kurs specjalizacyjny, KNIT IMID 6.10.14 – 17.10.14
- „Neuroblastoma”, kurs CMKP Nr 1-702/1-05-001-2014 pt. „Chirurgia onkologiczna i onkologia dziecięca”, kurs specjalizacyjny, KCHO IMID 29.09.14 – 3.10.14
- „Guzy lite u dzieci i młodzieży - rozpoznawanie i postępowanie po zakończeniu leczenia onkologicznego” kurs CMKP Nr 1-723/1-01-001-2014 pt. „Wprowadzenie do specjalizacji w pediatrii”, kurs specjalizacyjny, wprowadzający 24.02.14 - 28.02.14

- „Guzy lite u dzieci i młodzieży - rozpoznawanie i postępowanie po zakończeniu leczenia onkologicznego” kurs CMKP Nr 1-723/1-03-003-2014 pt. „Postępy w pediatrii”, kurs specjalizacyjny, podsumowujący 27.01.14 – 1.02.14
- „Onkologia noworodka”, kurs atestacyjny CMKP Nr 1-753/1-03-010-2013 pt. „Postępy w neonatologii”, kurs specjalizacyjny, KNIT IMID 7.10.13 – 18.10.13
- „Nowotwory tkanek miękkich”, kurs CMKP Nr 1-702/1-05-005-2012 pt. „Chirurgia onkologiczna i onkologia dziecięca”, kurs specjalizacyjny, KCHO IMID 24.05.12 - 28.05.12
- „Onkologia noworodka”, kurs atestacyjny CMKP Nr 1-753/1-03-008-2012 pt. „Postępy w neonatologii”, kurs specjalizacyjny, KNIT IMID 15.10.12 – 26.10.12
- „Neuroblastoma i Histiocytoza, dylematy lekarza pediatri i nie tylko”, kurs CMKP Nr 1-723/1-03-003-2012 pt. „Postępy w pediatrii”, kurs specjalizacyjny podsumowujący, 13.02.12 – 24.02.12
- „Onkologia noworodka”, kurs atestacyjny CMKP Nr 1-753/1-03-007-2011 pt. „Postępy w neonatologii”, kurs specjalizacyjny, KNIT IMID 10.10.11 – 21.10.11
- „Neuroblastoma i Histiocytoza, dylematy lekarza pediatri i nie tylko”, kurs CMKP Nr 1-723/1-03-004-2011 pt. „Postępy w pediatrii”, kurs specjalizacyjny podsumowujący, 26.09.11 - 7.10.11
- „Nowotwory tkanek miękkich” kurs CMKP Nr 1-702/1-05-003-2011 pt. "Chirurgia onkologiczna i onkologia dziecięca”, kurs specjalizacyjny, KCHO IMID 16.05.11 - 20.05.11
- „Guzy zarodkowe i Histiocytoza, dylematy lekarza pediatri i nie tylko”, kurs CMKP Nr 2-713/1-10-027-2011 pt. „Onkologia z elementami opieki paliatywnej”, KCHO IMID 4.04.11 - 5.04.11
- „Neuroblastoma i Histiocytoza, dylematy lekarza pediatri i nie tylko”, kurs CMKP Nr 1-723/1-03-003-2011 pt. „Postępy w pediatrii”, kurs specjalizacyjny, 14.02.11 – 25.02.11
- „Onkologia noworodka”, kurs CMKP Nr 1-753/1-03-005-2010 pt. „Postępy w neonatologii”, kurs specjalizacyjny, KNIT 11.10.10 – 22.10.10

- „Nowotwory tkanek miękkich” kurs doskonalący dla ordynatorów „Pediatria w polskim systemie zdrowia” CMKP, Nr 1-723/0-53-026-2010, 17.06.10 -18.06.10
- „Nowotwory tkanek miękkich” kurs CMKP Nr 1-702/1-05-002-2010 pt. „Chirurgia onkologiczna i onkologia dziecięca”, kurs specjalizacyjny, KCHO IMID, 10.05.10 - 14.05.10
- „Onkologia noworodka”, kurs CMKP Nr 1-753-03-001-2009 pt. „Postępy w neonatologii”, kurs specjalizacyjny, KNIT IMID, 12.10.09 – 23.10.09
- „Nowotwory kości” kurs CMKP Nr 1-702-05-006-2009 pt. „Chirurgia onkologiczna i onkologia dziecięca”, kurs specjalizacyjny, KCHO IMID 11.05.09 - 15.05.09

n) międzynarodowa i krajowa współpraca naukowo-badawcza oraz kliniczna

W ramach koordynowania badania klinicznego dotyczącego mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży rozpoczęłam w 2008r współpracę, z ośrodkami onkologii dziecięcej z całej Polski, poprzez cykliczne spotkania przedstawicieli klinik zajmujących się leczeniem tego typu nowotworów w Polsce. W tym samym czasie kontynuowałam współpracę zagraniczną z Uniwersyteckim Szpitalem Klinicznym w Munster, jako członek grupy międzynarodowej ds. leczenia Mięsaka Ewinga. W skład grupy wchodzi przedstawiciele krajów Europejskich grupy Euro, krajów Skandynawskich oraz USA. Od 2007r. jestem członkiem organizacji „Cure4Kids” dedykowanej dzieciom z chorobą nowotworową i innymi chorobami zagrażającymi życiu, która daje możliwość konsultacji i wymiany doświadczeń ze specjalistami z całego świata on-line, dyskusji co do optymalnych, w oparciu o najnowsze doniesienia, sposobów postępowania w trudnych przypadkach medycznych oraz pozwala na dostęp do najnowszych osiągnięć nauki w dziedzinie m.in. onkologii dziecięcej. Wielokrotnie uczestniczyłam w spotkaniach on-line tej grupy. W ramach współpracy międzynarodowej, w przypadkach kiedy były wskazania, a nie było

możliwości terapeutycznych, kierowałam pacjentów do leczenia w ośrodkach zagranicznych (Academisch Medisch Centrum in Amsterdam; AMC). Również w naszym ośrodku (Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży IMID, w ramach współpracy zagranicznej prowadziłam leczenie pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego z za wschodniej granicy. W ramach współpracy krajowej jestem aktywnym członkiem Polskiej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych, corocznie od wielu lat uczestniczę w spotkaniach roboczych dotyczących mięsaków tkanek miękkich oraz neuroblastoma. W ramach nawiązywania współpracy wieloośrodkowej oraz wymiany doświadczeń klinicznych brałam udział w Konferencji naukowo-szkoleniowej Polskiego Rejestru Guzów Kości – wykład o wynikach leczenia mięsaka Ewinga u dzieci i młodzieży. Dodatkowo staram się włączać w opiekę nad pacjentem onkologicznym lekarzy innych specjalności (ginekologów, kardiologów, radiologów, neonatologów, anestezjologów, nefrologów, okulistów, chirurgów i ortopedów) poprzez wspólną analizę przypadków oraz wypracowywanie optymalnego postępowania w tej grupie pacjentów, co zaowocowało m.in. powstaniem kilku prac opublikowanych w czasopiśmie krajowych i zagranicznych. Od 2014r. wraz z Profesorem Ewą Helwich (neonatolog), dr T. Maciejewskim (ginekolog) oraz Prof. M. Bekiesińską-Figatowską (radiolog) biorę czynny udział w tworzeniu ośrodka do leczenia guzów litych u noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie zajmującego się również diagnostyką prenatalną i prowadzeniem ciężarnych, u których dzieci stwierdzono możliwość wystąpienia guza litego. W ramach tych działań wspólnie opracowaliśmy schemat optymalnego postępowania w tej grupie pacjentów.

Podsumowując mój łączny dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych obejmuje **27** publikacji pełnotekstowych o współczynniku **IF 16,957 (KBN/MNiSW 242,5 pkt.)**, w tym **jako pierwszy autor 20** o współczynniku **IF 13,416 (KBN/MNiSW 140 pkt.)**, **jako drugi autor jestem w 4 pracach IF 3,541 (KBN/MNiSW 41 pkt.)**.

W skład moich publikacji pełnotekstowych wchodzi:

oryginalne pełno tekstowe prace naukowe 15; IF 16,957, KBN/ MNiSW 170 pkt., w tym jako pierwszy autor 11 publikacji z IF 13,416, KBN/ MNiSW 140 pkt.

prace pogładowe: 3 wszystkie jako pierwszy autor; KBN/ MNiSW 9 pkt.

opisy przypadków: 7; KBN/ MNiSW 13,5 pkt., w tym jako pierwszy autor 6 publikacji z KBN/ MNiSW 13,5 pkt.

publikacje pełno tekstowe w suplementach czasopism: 1, jako pierwszy autor

Liczba cytowań wg bazy Scopus – **31**

Liczba cytowań wg bazy Web of Science – **26**

Indeks Hirsha wg bazy Scopus – **3**, wg. bazy Web of Science – **3**

Łączna liczba doniesień zjazdowych po uzyskaniu stopnia doktora **76**, w tym **36** międzynarodowych, **40** krajowych.

