

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Aleksandra Wieczorek

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

2001 Ukończenie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum z wynikiem bardzo dobrym

21.01.2009 Stopień doktora nauk medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum: Ocena wpływu białka Id2 na rokowanie w neuroblastoma u dzieci – obrona z wyróżnieniem

27.10.2009 Specjalizacja z pediatrii z wynikiem bardzo dobrym

25.03.2014 Specjalizacja z onkologii i hematologii dziecięcej z wynikiem bardzo dobrym

23.04.2021 Specjalizacja z immunologii klinicznej z wynikiem bardzo dobrym

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

01.09.2002-28.02.2003 Staż w StAnna Kinderspital, Wiedeń, Austria

01.10.2002 – 31.09.2006 Studia doktorskie w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UJ CM w Krakowie

01.10.2006 – 30.09.2022 Asystent w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UJ CM w Krakowie:

od 01.10.2022 Adiunkt w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UJ CM w Krakowie

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

Omówienie to winno dotyczyć merytorycznego ujęcia przedmiotowych osiągnięć, jak i w sposób precyzyjny określać indywidualny wkład w ich powstanie, w przypadku, gdy dane osiągnięcie jest dziełem współautorskim, z uwzględnieniem możliwości wskazywania dorobku z okresu całej kariery zawodowej.

Prezentowane osiągnięcie naukowe obejmuje cykl trzech spójnych tematycznie prac dotyczących zastosowania immunoterapii monoklonalnymi przeciwciałami anti-GD2 (dinutuksymab beta) u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (neuroblastoma, NBL) wysokiego ryzyka. Oceniono możliwości zastosowania immunoterapii w leczeniu skojarzonym we wznowach choroby, wyniki leczenia pierwszej linii oraz powikłania tej metody leczenia. Efektem prezentowanego osiągnięcia jest poprawa rokowania u pacjentów w pierwszej linii leczenia, także u pacjentów z wielochorobowością oraz możliwość uzyskania wyleczeń we wznowie choroby oraz charakterystyka i wytyczne dotyczące postępowania w powikłaniach tej metody terapeutycznej.

Neuroblastoma jest najczęstszym litym nowotworem pozaczaszkowym u dzieci; odpowiada za ok. 8% wszystkich nowotworów u dzieci i aż za 20% zgonów z powodu choroby nowotworowej. W grupie wysokiego ryzyka (u pacjentów powyżej 1. rż. z obecnością zmian przerzutowych oraz niezależnie od wieku i stopnia zaawansowania z obecnością amplifikacji onkogenu MYCN) rokowanie pozostaje złe. Ta grupa pacjentów wymaga skojarzonego leczenia, na którą składają się chemioterapia indukcyjna, chemioterapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (ASCT), leczenie minimalnej choroby resztkowej (z zastosowaniem kwasu 13-cis retinowego i przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw disialogangliozydowi GD2) oraz leczenia miejscowego (zabiegu chirurgicznego i radioterapii). Pomimo tak intensywnego leczenia, długoletnie przeżycia udaje się uzyskać tylko u ok. 60% pacjentów. Przed zastosowaniem immunoterapii wyleczenie można było uzyskać jedynie u około 40% pacjentów, a przy leczeniu wyłącznie chemioterapią u około 15%. Nowe skojarzone metody terapeutyczne z uwzględnieniem immunoterapii pozwalają na lepszą kontrolę choroby w pierwszej linii leczenia, ale też mogą być nową potencjalnie skuteczną opcją terapeutyczną we wznowach i chorobie odpornej na leczenie, w przypadku których dotychczas nie było możliwości uzyskania trwałej remisji. Z drugiej jednak strony nowe metody leczenia przyczyniają się do występowania nie opisywanych wcześniej działań niepożądanych,

wpływających zarówno na rokowanie, jak i jakość życia pacjentów w trakcie i po zakończeniu leczenia.

Wszystkie prace w prezentowanym cyklu dotyczą skuteczności oraz toksyczności przeciwciał monoklonalnych anti-GD2, dinutuksymabu beta (DB) w NBL wysokiego ryzyka.

W pierwszej pracy ocenione zostało innowacyjne zastosowanie jednego z dostępnych przeciwciał anti-GD2, dinutuksymabu beta, w połączeniu ze standardową chemioterapią u pacjentów ze wznową NBL lub z NBL wysokiego ryzyka opornym na leczenie standardowe. W ramach programu *compassionate use* we współpracy z ośrodkiem niemieckim, po uzyskaniu indywidualnych zgód właściwych Komisji Bioetycznych, zastosowaliśmy tę niestandardową metodę u 25 pacjentów. Publikacja we *Frontiers in Oncology* prezentuje wyniki stosowania DB w skojarzeniu z chemioterapią z temozolomidem i irinotekaniem, z długim czasem obserwacji pozwalającym na ocenę zarówno odsetka odpowiedzi, jak i przeżyć całkowitych (OS) oraz wolnych od progresji choroby (PFS). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano obiektywne odpowiedzi u 64% pacjentów; u 32% pacjentów uzyskano całkowitą remisję. Odpowiedzi uzyskano zarówno u pacjentów z chorobą oporną na leczenie (n=5), oraz u pacjentów z pierwszą (n=12) i kolejną wznową choroby (n=8), w tym u pacjentów, u których leczenie podano w czasie aktywnej progresji. Udowodniono, że u części pacjentów najlepsza odpowiedź była uzyskana po zastosowaniu większej niż 5-6 liczby cykli, stosowane standardowo w chemioterapii indukcyjnej, co wskazuje, że sugerowana w badaniach z zastosowaniem innych przeciwciał anti-GD2 liczba cykli może być niewystarczająca do uzyskania remisji. Ponadto wykazano, że również u pacjentów leczonych uprzednio z zastosowaniem DB (14/25) we wcześniejszych liniach leczenia uzyskano satysfakcjonujący odsetek odpowiedzi (71%). Na podstawie tej obserwacji można zalecić stosowanie immunochemioterapii również u pacjentów leczonych wcześniej przeciwciałami monoklonalnymi, bez wpływu na skuteczność ani na powikłania leczenia. Analizowano również działania niepożądane leczenia skojarzonego i nie stwierdzono działań niepożądanych innych niż występujące w przypadku stosowania chemioterapii i immunoterapii jako niezależnych metod terapeutycznych. Nie obserwowano ciężkich toksyczności leczenia. Występujące toksyczności w stopniu 4 były wyłącznie hematologiczne, typowe dla stosowanej chemioterapii. Pozostałe toksyczności miały maksymalnie 3 stopień wg skali CTC WHO (*Common Toxicity Criteria*) i nie stanowiły przyczyny przerwania leczenia u żadnego z pacjentów. Chemioterapia nie zwiększała ryzyka wystąpienia toksyczności

typowych dla DB, jak zespół przeziębienia kapilar lub neurotoksyczności. Na podstawie przedstawionej analizy wykazano, że ta metoda terapeutyczna może przyczynić się do poprawy wyników leczenia w źle rokującej grupie pacjentów, dotychczas bez możliwości uzyskania trwałego wyleczenia. Jest to pierwsza publikacja z zastosowaniem DB ze stosunkowo dużą liczbą pacjentów i długim czasem obserwacji, w której wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioimmunoterapii, co może być podstawą do tworzenia nowych protokołów i projektowania randomizowanych badań klinicznych.

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie, opracowanie i walidacja materiału doświadczalnego, opracowanie metodologii i analiza danych, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku. Swój udział szacuję na 85%.

W drugiej z prac z cyklu poświęconej również stosowaniu immunoterapii analizowano czynniki ryzyka i konsekwencje występowania neurotoksyczności, będących rzadkim, ale ciężkim i potencjalnie nieodwracalnym powikłaniem leczenia przeciwciałami anti-GD2, w kohorcie 1102 pacjentów z NBL wysokiego ryzyka leczonych w ramach dwóch europejskich randomizowanych badań klinicznych SIOPEN. Neurotoksyczność występująca w trakcie leczenia przeciwciałami skierowanymi przeciw disialogangliozydowi GD2 jest efektem „*off-tumor, on-target*” i wynika z wiązania się przeciwciał z antygenem, który fizjologicznie ulega ekspresji na komórkach układu nerwowego. Neurotoksyczności w 3 i 4 stopniu CTC stwierdzono u 44 pacjentów (4%), w tym u 27 pacjentów (2,5%) obserwowane neurotoksyczności spełniały zdefiniowane w pracy kryteria ciężkich, a u 5 (0,45%) stwierdzono przetrwałe deficyty neurologiczne. Występowały one głównie u pacjentów otrzymujących leczenie w skojarzeniu z interleukiną 2 (IL-2). W prezentowanej pracy oprócz analizy częstości i rodzaju występujących powikłań przedstawiono definicję ciężkiej neurotoksyczności związanej ze stosowaniem DB oraz zaproponowano zarówno kryteria możliwości kontynuowania i konieczności przerwania leczenia immunoterapią w przypadku ich wystąpienia, jak i możliwe skuteczne metody terapeutyczne. Ze względu na ryzyko przetrwałych neurotoksyczności kluczowe jest odpowiednie postępowanie w przypadku ich wystąpienia – wykazano, że w przypadku braku skuteczności standardowo stosowanego leczenia immunosupresyjnego (sterydy, dożylnie immunoglobuliny) zastosowanie plazmaferezy pozwala na skuteczną eliminację przeciwciał anti-GD2 z krwi pacjenta, co potwierdzono w przedstawianym materiale zarówno badaniami farmakokinetycznymi, jak i

obserwowanym ustąpieniem powikłań neurologicznych po zastosowanym plazmaferezach. Pozwoli to z jednej strony na bezpieczne prowadzenie leczenia i skuteczne postępowanie w przypadku wystąpienia toksyczności, a z drugiej strony poprzez prawidłową ocenę stopnia nasilenia toksyczności na unikanie niepotrzebnej dyskwalifikacji pacjentów od skutecznego leczenia, co ma kluczowe znaczenie biorąc pod uwagę znaczną poprawę rokowania po włączeniu immunoterapii w protokołach leczniczych. Prezentowana praca została opublikowana w *Cancers*.

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie, opracowanie i walidacja materiału doświadczalnego, opracowanie metodologii i analiza danych, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku. Swój udział szacuję na 80%.

W trzeciej pracy cyklu opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* wykonano analizę wyników leczenia polskich pacjentów z NBL wysokiego ryzyka z zastosowaniem dinutuksymabu beta w leczeniu minimalnej choroby resztkowej w pierwszej linii leczenia oraz w leczeniu niepowodzeń leczenia. Jest to największa dotychczas analizowana kohorta pacjentów leczonych z zastosowaniem dinutuksymabu beta poza badaniem klinicznym. Wykazano skuteczność stosowanego leczenia, analogiczną z obserwowaną w badaniach klinicznych, ze znaczną poprawą wyników leczenia w odniesieniu do grup historycznych. Wykazano również skuteczność i bezpieczeństwo stosowania immunoterapii w leczeniu minimalnej choroby resztkowej u pacjentów z progresją lub wznową choroby, u których chorobę ustabilizowano przy pomocy innych metod, uzyskując wyniki porównywalne do leczenia pacjentów pierwszej linii. Ważnym aspektem prezentowanej pracy jest wykazanie skuteczności leczenia również w grupie pacjentów, u których wcześniej stosowano dinutuksymab beta w pierwszej linii leczenia – odsetek uzyskanych odpowiedzi jest porównywalny z odsetkiem uzyskanym u pacjentów nie otrzymujących wcześniej DB. Obserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) u 28/37 pacjentów; 3-letnie PFS i OS wynosiło odpowiednio 0.63 i 0.80. CR stwierdzono również u 11/17 pacjentów leczonych z powodu wznowy lub progresji choroby, a w grupie tej 3-letnie PFS i OS wynosiło odpowiednio 0.75 i 0.86. Kolejnym istotnym aspektem prezentowanej pracy jest analiza leczenia u pacjentów obciążonych innymi chorobami oraz u pacjentów, u których we wcześniejszych etapach leczenia stwierdzono występowanie ciężkich powikłań. Ta grupa pacjentów zwykle jest dyskwalifikowana z randomizowanych badań klinicznych i brak jest

wiarygodnych danych dotyczących leczenia tych pacjentów z zastosowaniem DB. Wykazano, że przy wdrożeniu odpowiedniego leczenia wspomagającego możliwe jest bezpieczne przeprowadzenie leczenia immunoterapią, co pozwala na bezpieczne prowadzenie leczenia i zwiększa szansę na uzyskanie trwałych remisji także u pacjentów z obciążonym wywiadem i wielochorobowością. Przeanalizowano również występowanie toksyczności u pacjentów leczonych uprzednio DB i wykazano, że w grupie tej nie ma wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Mój wkład: opracowanie koncepcji i założeń pracy, zebranie, opracowanie i walidacja materiału doświadczalnego, opracowanie metodologii i analiza danych, wybór piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu i jego zgłoszenie do druku. Swój udział szacuję na 85%.

Przedstawiona problematyka bez wątpienia leży w bardzo aktualnym nurcie badawczym, na co wskazuje także znacząca liczba prac dotyczących stosowania immunoterapii w neuroblastoma opublikowanych w ostatnich 2 latach w literaturze światowej. Zarówno na gruncie krajowym, jak i międzynarodowym, przedstawiony materiał ma charakter unikatowy, zarówno w aspekcie podjętej tematyki, jak i wielkość zgromadzonego materiału klinicznego. Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 3 publikacji o łącznej punktacji:

- IF: 13,8
- Punktacja MEiN: 380

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

W ramach pracy klinicznej i naukowej współpracuję z ośrodkami onkologii dziecięcej działającymi w ramach Europejskiej Grupy ds. Leczenia Neuroblastoma (SIOPEN) oraz Konsorcjum ITCC (*Innovative Therapies for Children with Cancer*), zajmującym się badaniami wczesnych faz u dzieci z chorobami nowotworowymi. Od wielu lat współpracuję również z Uniwersytetem Medycznym w Greifswaldzie.

Od początku mojej kariery zawodowej zajmuję się głównie problematyką neuroblastoma u dzieci. Jestem aktywnym członkiem Europejskiego Towarzystwa ds. Leczenie Neuroblastoma (SIOPEN). W ramach prac w grupie SIOPEN jestem członkiem

Subkomitetów ds. Oceny Szpiku Kostnego, Biopsji Płynnych oraz Subkomitetu Immunoterapeutycznego, a w latach 2018-2022 byłam również członkiem Komitetu Wykonawczego (*Executive Committee*). Regularnie uczestniczę w spotkaniach grupy SIOOPEN oraz subkomitetów, a także w spotkaniach grup roboczych, w trakcie których ustalana jest strategia postępowania grupy oraz planowane są nowe protokoły, badania kliniczne i sposoby leczenia. Jestem głównym badaczem w Polsce badania obserwacyjnego „NB-SCI” (*Neuroblastoma – Spinal Cord Involvement*), dotyczącego zajęcia kanału kręgowego u pacjentów z guzami neuroblastycznymi. Byłam współbadaczem badania dotyczącego stosowania immunoterapii u pacjentów ze wznową NBL i chorobą oporną na leczenie SIOOPEN-LTI oraz badania HR-NBL-SIOOPEN, randomizowanego protokołu stosowanego w leczeniu pierwszej linii z NBL wysokiego ryzyka. Dodatkowym efektem współpracy, oprócz publikacji będącej częścią cyklu, w której jestem pierwszy autorem, są 4 kolejne publikacje, których jestem współautorem oraz 7 doniesień zjazdowych, w tym 5 indeksowanych w ISI Web of Science. Publikacje te dotyczą czynników ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby (*Morgenstern et al., Pediatric Blood and Cancer*), ryzyka występowania wznów w centralnym systemie nerwowym (*Berlanga et al., European Journal of Oncology*) oraz znaczenie katecholamin jako czynnika prognostycznego (*Verly et al., Pediatric Blood and Cancer*) i wyników leczenia pacjentów z zajęciem kanału kręgowego (*Sorretino et al., Frontiers in Pediatrics*) i są omówione poniżej. Spośród doniesień zjazdowych najbardziej istotne są doniesienia dotyczące wyników wieloośrodkowych badań z zastosowaniem immunoterapii, prezentowanych m.in. na konferencji ASCO (*Lode et al., 2019*, wyniki badania LTI, w którym byłam badaczem w Polsce).

Kolejnym polem współpracy międzynarodowej jest koordynowana przez ze mnie w Polsce współpraca z Konsorcjum ITCC; Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Krakowie jest jednym z 2 ośrodków, obok Pragi, z Europy Środkowej, który został przyjęty do Konsorcjum. W ramach współpracy prowadzone są badania kliniczne wczesnych faz, podlegające ścisłej kontroli merytorycznej współpracujących ośrodków. Uczestniczę regularnie w spotkaniach Konsorcjum, w tym w spotkaniach Accelerate, w czasie których omawiane są nowe strategie terapeutyczne z zastosowaniem nowych leków. Jestem aktywnym członkiem Subkomitetu *Sponsorship Subcommittee* oraz Subkomitetu ds

Guzów Litych. W ramach współpracy z ITCC jako główny badacz z Polski ubiegałam się o dwa granty w ramach konkursu Horizon 2022 (EURIS – European Risk Stratification for children with neuroblastoma, główny badacz Frank Westermann, Heidelberg University, Niemcy) i Horizon 2023 (DISRUPT - Disrupting Immune Suppression by Reprogramming the Unique Pediatric Tumor microenvironment for Immune Therapy, główny badacz Jan Molenaar, Princess Maxima, Holandia) oraz grant w ramach konkursu COST (Augmenting Outcomes for Neuroblastoma: Translating biomarkers from basic science towards clinical implementation – główny badacz Lieve Tytgat, Princess Maxima).

Rezultatem wieloletniej współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Greifswaldzie i Pomorskim Uniwersytetem Medycznym oprócz wspólnych publikacji dotyczących zastosowania chemioimmunoterapii jest grant finansowany w ramach funduszy unijnych Interreg „Temicare – telemedycznie zintegrowane centrum onkologii i hematologii dziecięcej”, realizowany w latach 2020-2023, którego byłam kierownikiem w UJ CM. W ramach grantu Klinika Onkologii i Hematologii UJ CM otrzymała dofinansowanie w kwocie ponad 100.000 euro, za które zakupiono sprzęt pozwalający na rozwój spotkań telemedycznych. Rezultatem grantu było utworzenie sieci, w ramach której odbywają się prowadzone rotacyjnie omówienia pacjentów oraz seminaria dla studentów, lekarzy i pielęgniarek. Do końca czerwca 2022 roku, w seminariach i omówieniach przypadków uczestniczyło odpowiednio 565 i 1365 uczestników. Zasady i wyniki współpracy w ramach telemedycyny zostały opublikowane w *Healthcare (Troschke et al.)*. Oprócz regularnych spotkań zdalnych, w ramach projektu wielokrotnie odbywały się spotkania partnerów (spotkania projektowe i staże kliniczne). W ramach tych spotkań wielokrotnie byłam w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Greifswaldzie, przygotowałam i prowadziłam także staże dla lekarzy i pielęgniarek z Niemiec.

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

W ramach grantu Temicare regularnie odbywają się prowadzone rotacyjnie omówienia pacjentów oraz seminaria dla studentów, lekarzy i pielęgniarek, które prowadzę w ramach udziału Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej UJ CM. Do końca czerwca 2022 roku, w seminariach i omówieniach przypadków uczestniczyło odpowiednio 565 i 1365

uczestników. Oprócz regularnych spotkań zdalnych, w ramach projektu wielokrotnie odbywały się spotkania partnerów (spotkania projektowe i staże kliniczne). W ramach tych spotkań przygotowałam i prowadziłam także staże dla lekarzy i pielęgniarek z Niemiec.

Regularnie prowadzę ćwiczenia i seminaria dla studentów III, V i VI roku Wydziału Lekarskiego, Wydziału Stomatologii oraz Ratownictwa Medycznego. Prowadzę również ćwiczenia i seminaria dla studentów Wydziału Lekarskiego i Wydziału Stomatologii Szkoły dla Obcokrajowców. Jestem również koordynatorem tych zajęć w Klinice Onkologii i Hematologii. Prowadzę wykłady na kursach specjalizacyjnych z pediatrii oraz onkologii i hematologii dziecięcej.

Jestem autorem materiałów edukacyjnych i komentarzy do piśmiennictwa przygotowanych dla lekarzy rodzinnych (*Medycyna Praktyczna – Lekarz Rodzinny*). Jestem również autorem bądź współautorem siedmiu rozdziałów dotyczących propedeutyki onkologii i hematologii dziecięcej oraz tematyki guzów litych u dzieci w podręcznikach dla pediatrów (*Vademecum Pediatrii*, pod red. JJ Pietrzyk, Wydawnictwo UJ 2011, *Pediatria*, pod red. JJ Pietrzyk, P.Kwinta, Wydawnictwo UJ 2018), rozdziału w podręczniku dla lekarzy rodzinnych (*Hematologia i onkologia dziecięca dla lekarzy praktyków*, pod red. J Styczyński, M Matysiak, Wydawnictwo Czelej 2022), oraz onkologów i hematologów dziecięcych (*Onkologia i Hematologia Dziecięca*, pod red. A Chybicka, K Sawicz- Birkowska, B Kazanowska, PZWL Wydawnictwo Lekarskie 2021). Prowadziłam na zaproszenie wykłady z onkologii i hematologii dziecięcej na sesjach plenarnych dla lekarzy rodzinnych w ramach corocznych konferencji „Lekarz Rodzinny” (2017, 2018, 2019). Byłam również zapraszana jako ekspert na wykłady dotyczące immunoterapii w NBL na sesjach sponsorowanych w ramach konferencji SIOP w 2020 roku oraz zjazdu ANZCHOG (Australian and New Zealand Children Oncology Group) w 2022 roku. Prowadzę również regularnie szkolenia z immunoterapii dla lekarzy z wielu ośrodków onkologicznych na świecie w ramach organizowanych szkoleń (*preceptorships*) oraz webinarów. Na zaproszenie portalu *Hematoonkologia* prowadziłam również webinar dla Rodziców pacjentów z NBL.

Corocznie biorę udział w organizacji oraz wykładam na spotkaniach naukowo-szkoleniowych *Neuroblastoma* oraz prowadzę wykłady na spotkaniach PPGGL, a także na

Akademiach Edukacyjnych organizowanych przez PTOiHD. Byłam członkiem Komitetu Organizacyjnego dwóch spotkań grupy SIOPEN (2004 i 2019) oraz 2. Zjazdu PtOiHD (2003), które odbyły się w Krakowie

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

Moje zainteresowania naukowe są ściśle związane z działalnością zawodową oraz uprawnieniami uzyskiwanymi w ramach kolejno zdobywanych specjalizacji. Koncentruję się na zagadnieniach onkologii dziecięcej ze szczególnym uwzględnieniem nowych metod leczenia neuroblastoma, zwłaszcza z zastosowaniem immunoterapii, a także zastosowania różnych metod immunoterapii oraz diagnostyki immunologicznej w leczeniu innych nowotworów dziecięcych.

W ramach pracy naukowej związanej z neuroblastoma jestem pierwszym lub ostatnim autorem kolejnych poza osiągnięciem czterech publikacji.

W pierwszej z nich oceniono czynniki ryzyka wznowy u pacjentów z NBL w 3 stopniu zaawansowania bez amplifikacji MYCN, należących według kryteriów europejskich do grupy pośredniego ryzyka. Chociaż w całości grupa ma lepsze rokowanie niż pacjenci wysokiego ryzyka, u wielu występuje wznowa choroby. W grupie pacjentów leczonych w ramach Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych (PPGGL) zidentyfikowano 40 pacjentów i grupa ta stanowi jedną z największych prezentowanych w literaturze dla tak wąsko zdefiniowanych kryteriów włączenia. U pacjentów oceniono obecność numerycznych (NCA) i strukturalnych (SCA) aberracji chromosomalnych z zastosowaniem metody CGH (*comparative genomic hybridization*). Zaburzenia te stosowane są jako czynnik stratyfikujący do grup ryzyka u pacjentów <18 miesiąca życia, ale nie u pacjentów starszych. W analizie wykazano, że niekorzystnie rokujące SCA były statystycznie istotnie częstsze u pacjentów >18 m.ż. i były związane z niekorzystną budową patologiczną. U pacjentów <18 m.ż. z obecnością SCA nie stwierdzono niepowodzeń leczenia, podobnie u pacjentów >18 m.ż., u których stwierdzono korzystny profil NCA. Wszystkie wznowy wystąpiły u pacjentów >18 m.ż., z profilem SCA; SCA były skorelowane z niekorzystną budową histopatologiczną, ale tylko ich obecność miała statystycznie istotny wpływ na ryzyko

wystąpienia wznowy choroby. Świadczy to o występowaniu podgrupy pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, których wyniki leczenia mogłyby poprawić się po zakwalifikowaniu ich do grupy wysokiego ryzyka. Pozostali pacjenci mogą nie wymagać bardziej intensywnego leczenia, co pozwoli na zmniejszenie toksyczności. Praca ta została opublikowana we *Frontiers in Oncology*. Kolejną pracą, w której zajmuję się problemem występowania wznów u pacjentów z NBL wysokiego ryzyka, jest opublikowana w *BMC* analiza czynników ryzyka występowania wznów w centralnym systemie nerwowym (CSN); analizę przeprowadzono w grupie 848 pacjentów leczonych w ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych, wśród nich 286 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. CSN jest rzadkim miejscem występowania izolowanej wznowy, ale przy zastosowaniu immunoterapii przeciwciałami monoklonalnymi, które nie penetrują przez barierę krew-mózg istnieją obawy, że częstość wznów w tej lokalizacji może wzrosnąć, zwłaszcza przy uzyskanej lepszej kontroli choroby w pozostałych lokalizacjach. W pracy nie wykazano ewidentnego wzrostu częstości wznów w CSN u pacjentów leczonych immunoterapią, chociaż ze względu na stosunkowo niewielką liczbę pacjentów wymaga to dalszej obserwacji. W analizie wykazano, że wyższe ryzyko wznowy w CSN było u dzieci w wieku poniżej 12 m.ż. w momencie diagnozy, z obecnością amplifikacji onkogenu MYCN (25% w porównaniu z 8,4% w całej analizowanej grupie). Ponadto wykazano, że izolowane wznowy w CSN mogą występować wcześniej w przebiegu leczenia, przed lub w trakcie megachemioterapii; ze względu na to, że w wielu analizach rozpoczynano obserwację po megachemioterapii, co prowadzi do niedoszacowania liczby tego typu wznów. Ważnym aspektem pracy jest również obserwacja, że wznowy w CSN mogą być początkowo bezobjawowe lub ich pierwszą prezentacją jest krwawienie do CSN, i dopiero analiza histopatologiczna usuniętego krwiaka ujawnia obecność nacieku komórek NBL. Dlatego CSN powinien być rutynowo oceniany w obrazowych badaniach kontrolnych.

Rezultatem współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Greifswaldzie, we współpracy z ośrodkami w Berlinie i w Wiedniu, jest również publikacja w *Cancers*, w której jestem ostatnim autorem. W publikacji opracowano wyniki nowatorskiego leczenia skojarzonego z zastosowaniem intensywnej chemioterapii indukcyjnej, stosowanej rutynowo w leczeniu pierwszej linii, w połączeniu z DB u dzieci ze wznową

NBL. Udowodniono bezpieczeństwo tak intensywnej terapii, wymagającej intensywnego leczenia wspomagającego, związanego z dużymi toksycznościami hematologicznymi i zwiększonym ryzykiem infekcji. Uzyskane odpowiedzi (odsetek odpowiedzi 48% (12/25 pacjentów), 1-roczone EFS 27% (95% CI 8-47) i OS 44% (95% CI 24-65) u pacjentów z opornością na leczenie wskazują na możliwość zastosowania tego leczenia w tej grupie pacjentów. Obserwowane działania niepożądane były akceptowalne.

Kolejna praca opublikowana w *Pathology Oncology Research* dotyczy oceny ekspresji białka Id2 w komórkach NBL, które bierze udział w regulacji aktywności onkogenu Rb. Chociaż nie stwierdzono istotnego wpływu ekspresji Id2 na rokowanie, była ona istotnie wyższa u pacjentów z chorobą zaawansowaną, co może świadczyć o aktywności ścieżki Rb w patogenezie NBL; może to mieć istotny wpływ na wybór i ocenę nowych leków celowanych.

Cztery kolejne prace dotyczące NBL, których jestem współautorem, powstały w ramach współpracy grupy SIOPEN. W pierwszej z nich (*Berlanga et al*) analizowano częstość występowania wznów w CSN (zarówno izolowanych, jak i mieszanych) w grupie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka leczonych bez i z zastosowaniem immunoterapii dinutuksymabem beta. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania wznów w CSN. W kolejnej pracy (*Morgenstern et al.*) analizowano czynniki ryzyka niekorzystnego przebiegu choroby w grupie 1053 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka; w wieloczynnikowej analizie stwierdzono, że podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej i liczba organów zajętych przez przerzuty miały największy wpływ na ryzyko niepowodzenia leczenia. W dwóch kolejnych pracach stwierdzono znaczenie poszerzonego profilu katecholamin dla zwiększenia czułości diagnostycznej metody (*Verly et al.*) oraz analizowano przebieg choroby z zajęciem kanału kręgowego (*Sorrentino et al.*). Jako ekspert brałam również udział w przygotowaniu międzynarodowych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania immunoterapii dinutuksymabem beta (*Barone et al.*).

Jestem także współautorem pracy dotyczącej metod ilościowego oznaczania GD2 we krwi pacjentów leczonych z powodu NBL (*Czaplicki et al.*), a także współautorem prac dotyczących wyników zastosowanie terapii 131-I metajodobenzylguanidyną u pacjentów ze wznową lub progresją NBL leczonych w ośrodkach PPGGL (*Ussowicz et*

al.) oraz oceny istotnych rokowniczo zaburzeń genetycznych w NBL (Szewczyk et al., Kaczówka et al). Jestem również autorem pierwszym (3 publikacje) lub współautorem (kolejne 3 publikacje) publikacji z listy MEiN dotyczących wytycznych kwalifikacji i leczenia neuroblastoma, analizy wyników leczenia NBL w Polsce, oceny szpiku kostnego w NBL oraz analizy czynników ryzyka wpływających na przebieg leczenia.

Kolejną dziedziną moich zainteresowań jest leczenie innych nowotworów wieku dziecięcego z zastosowaniem immunoterapii, a także ocena funkcji układu immunologicznego pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu choroby nowotworowej. Efektem tych zainteresowań jest pięć publikacji dotyczących ostrych białaczek i allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego; w jednej z nich (Pawińska-Wąsikowska, Wieczorek et al.) jestem autorem korespondencyjnym.

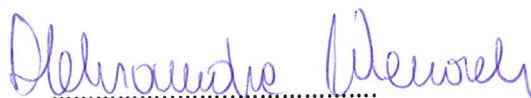
Oprócz publikacji pełnotekstowych, jestem autorem bądź współautorem 65 doniesień zjazdowych prezentowanych na konferencjach krajowych i międzynarodowych, w tym 18 publikowanych w materiałach zjazdowych indeksowanych na liście ISI Web of Science.

Jestem aktywnym członkiem towarzystw naukowych – Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Pediatrycznej (SIOPI), Międzynarodowego Europejskiego Towarzystwa Onkologii Pediatrycznej ds. Neuroblastoma (SIOPEN), Europejskiego Towarzystwa Onkologii Pediatrycznej (SIOPE) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOiHD) i Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych (PPGGL). Regularnie aktywnie uczestniczę w Kongresach międzynarodowych, przede wszystkim spotkaniach SIOPI oraz Międzynarodowego Towarzystwa NBL (*Advances in Neuroblastoma Research*), prezentując doniesienia zjazdowe.

Mój dorobek naukowy:

- Suma Impact Factor: 84,292 (w tym 70,492 poza osiągnięciem)
- Suma Impact Factor dla doniesień konferencyjnych publikowanych jako abstrakty w suplementach czasopism recenzowanych publikowanych w ISI Web of Science: 100,92
- Punkty MEiN: 2087
- Liczba wszystkich cytowań: 149

- Liczba cytowań bez autocytowań: 143
- Współczynnik Hirscha: 8



(podpis wnioskodawcy)