

Autoreferat

1. **Imię i Nazwisko:** Beata Urszula Kotowicz
2. **Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.**

| | |
|------|---|
| 1991 | Wydział Farmacji Akademii Medycznej w Białymstoku, Oddział Analityki Medycznej, magister analityki medycznej, praca magisterska „Kompleksy lipoprotein o niskiej gęstości /LDL/ z chondroitynosiarczanem B”. |
| 1997 | specjalizacja I stopnia z diagnostyki laboratoryjnej |
| 2004 | specjalizacja II stopnia w zakresie diagnostyki laboratoryjnej |
| 2006 | rozprawa doktorska: „Kliniczne znaczenie komplementarnych oznaczeń standardowych markerów nowotworowych i wybranych cytokin w surowicy krwi u chorych na raka szyjki macicy” – promotor: Prof. dr hab. n. med. Janina Kamińska. |

3. **Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.**

| | |
|--------------------------|---|
| 1994– do chwili obecnej | Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. |
| 1994 – 1997 | asystent w Zakładzie Chemii Klinicznej |
| 1997 – 2004 | starszy asystent w Zakładzie Markerów Nowotworowych |
| 2004 – do chwili obecnej | adiunkt w Zakładzie Markerów Nowotworowych/Pracowni Markerów Nowotworowych Zakładu Patologii Diagnostyki Laboratoryjnej |

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

Cykl publikacji na temat: **Kliniczna ocena wartości oznaczeń wybranych biomarkerów w surowicy krwi u chorych na nowotwory złośliwe szyjki macicy i jajnika.**

Sumaryczny impact factor (IF) tych prac wynosi **8,796**, wg KBN/MNiSzW-97, IC=9,90.

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

1. **Kotowicz B**, Fuksiewicz M, Kowalska M, Jonska-Gmyrek J, Bidzinski M, Kaminska J. The value of tumor marker and cytokine analysis for the assessment of regional lymph node status in cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:1279-84. (IF – 1,932; KBN/MNiSW–15). *praca oryginalna*
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, interpretacji wyników badań, analizie statystycznej, przeglądzie części piśmiennictwa i redakcji manuskryptu. Mój udział procentowy w realizacji pracy szacuję na – 70%.
2. **Kotowicz B**, Kaminska J, Fuksiewicz M, Kowalska M, Jońska-Gmyrek J, Gawrychowski K, Sobotkowski J, Skrzypczak M, Starzewski J, Bidzinski M. Clinical significance of serum CA 125 and sTNF RI in cervical adenocarcinoma patients. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:588-92. (IF – 1,558; KBN/MNiSW–27). *praca oryginalna*
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, na doborze grupy badanej, interpretacji wyników badań, analizie statystycznej, przeglądzie części piśmiennictwa i redakcji manuskryptu. Mój udział procentowy w realizacji pracy szacuję na – 70%.
3. **Kotowicz B**, Fuksiewicz M. Standardowe i potencjalne markery nowotworowe u chorych na raka szyjki macicy. *Nowotwory J Oncol* 2013; 63:403-407. (KBN/MNiSW– 5; IC–9,90). *praca przeglądowa*
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, współudział w przeglądzie i wyborze piśmiennictwa oraz napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na – 70%.
4. **Kotowicz B**, Fuksiewicz M, Jonska-Gmyrek J, Bidzinski M, Kowalska M. The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cell cervical cancer. *Tumour Biol.* 2015 Aug 20. DOI 10.1007/s13277-015-3914-0 [Epub ahead of print] (IF– 3,611; KBN/MNiSW– 25). *praca oryginalna*
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, interpretacji wyników badań, analizie statystycznej, przeglądzie piśmiennictwa i redakcji manuskryptu. Mój udział procentowy w realizacji pracy szacuję na – 70%.
5. **Kotowicz B**, Fuksiewicz M, Sobiczewski P, Spiewankiewicz B, Jonska-Gmyrek J, Skrzypczak M, Kowalska M. Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 12;194:141-146.(IF – 1,695; KBN/MNiSW– 25). *praca oryginalna*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, interpretacji wyników badań, analizie statystycznej, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na – 70%.

b) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Oznaczanie stężeń standardowych markerów nowotworowych w surowicy krwi chorych już od wielu lat ma szerokie zastosowanie w onkologii. W praktyce klinicznej markery nowotworowe stosowane są przede wszystkim w monitorowaniu leczenia. Wybrany przeze mnie cykl prac jest efektem moich zainteresowań dotyczących klinicznego zastosowania biomarkerów w ginekologii onkologicznej, przede wszystkim u chorych na raka szyjki macicy jak również raka jajnika. Stanowią one kontynuację badań, których pierwsze wyniki zostały przedstawione w rozprawie doktorskiej. Rezultaty opisane w cyklu prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego mogą być pomocne we wskazaniu grup chorych odnoszących korzyści z oznaczania biomarkerów. Tak więc, u chorych na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy, często obserwowane nawroty choroby, już w niskich stadiach zaawansowania, stały się podstawą badań, których celem było poszukiwanie nowych biomarkerów oraz weryfikowanie standardowych jako czynników prognostycznych. Podejmowane są liczne badania dotyczące oznaczania markerów, jako parametrów wspomagających ocenę stanu węzłów chłonnych regionalnych, mających wpływ na rozległość zabiegu operacyjnego. Wreszcie, potwierdzenie zależności pomiędzy typem histopatologicznym (np. gruczolowy rak szyjki macicy) a agresywnym przebiegiem choroby wiąże się z poszukiwaniem nowych biomarkerów. Inny rodzaj problemów to diagnostyka różnicowa, czyli określenie prawdopodobieństwa wystąpienia zmiany o charakterze złośliwym, wykrytej w badaniu obrazowym, jak to ma miejsce w rozpoznawaniu raka jajnika. Nowe wyzwania stawiane badaniom biomarkerów związane są z rozwojem metod terapii, przede wszystkim tzw. terapii celowanej, jak również dążenie do ograniczenia efektów ubocznych stosowanych schematów leczenia, w tym rozległości operacji. Problemem klinicznym jest także odsetek chorych, u których komórki nowotworowe nie uwalniają standardowych markerów do krwi i właśnie to zjawisko implikuje konieczność poszukiwania nowych biomarkerów. U tych chorych często poszukuje się biomarkerów wśród cytokin, biorąc pod uwagę przede wszystkim cytokiny odgrywające istotną rolę w neoangiogenezie, czy też w procesach zapalnych. Przedmiotem prowadzonych licznych badań jest określenie użyteczności klinicznej biomarkerów i możliwości wykorzystania ich na różnych etapach procesu diagnostycznego. Dynamiczny rozwój diagnostyki laboratoryjnej pozwala na

ilościową ocenę stężeń biomarkerów, których wyniki mogą wspomóc podejmowanie decyzji terapeutycznej

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe obejmuje 4 prace oryginalne i jedną pracę przeglądową.

Celem badań wskazanych powyżej prac była ocena klinicznej użyteczności wybranych biomarkerów u chorych na raka szyjki macicy i raka jajnika. W badaniach analizowałam zależności pomiędzy stężeniami standardowych markerów: SCC, CA 125, CEA, CYFRY 21.1 i cytokin o różnych funkcjach biologicznych: IL-6, IL-8, sTNF Rs, IL-1ra i VEGF a uznanymi cechami kliniczno-patologicznymi u chorych na raka szyjki macicy. Istotnym elementem moich badań, przedstawionych w publikacjach 1,2,4, była ocena użyteczności oznaczanych parametrów w określeniu stanu węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych oraz ich wartości prognostycznej, w grupie chorych na raka gruczołowego, jak również na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy, przede wszystkim w niskich stopniach klinicznego zaawansowania. W publikacji 5 natomiast, u chorych na raka jajnika, podjęłam próbę weryfikacji przydatności oznaczania markera nowotworowego CA 125 i HE4 w diagnostyce różnicowej zmian w miednicy mniejszej.

Od wielu lat dokonuje się weryfikacji użyteczności diagnostycznej zarówno standardowych jak i potencjalnych markerów nowotworowych. Jak wiadomo, w procesach nowotworowych dochodzi bardzo często do nadmiernej i niekontrolowanej ekspresji genów cytokin i ich receptorów w zmienionych komórkach oraz do ich zwiększonej syntezy w mikrośrodowisku guza. U chorych na raka szyjki macicy, podobnie jak w innych lokalizacjach nowotworów złośliwych, szczególną rolę odgrywają cytokiny proangiogenne biorące udział w procesach neoangiogenezy a zatem w progresji choroby oraz w powstawaniu przerzutów. Znana jest również rola cytokiny prozapalnej IL-6 w patogenezie i rozwoju nowotworów, między innymi poprzez hamowanie apoptozy oraz indukcję angiogenezy w obrębie guza. Podobnie jak IL-6, interleukina 8 oprócz działania chemotaktycznego, nasila ekspresję VEGF, pełniąc rolę pośredniego aktywatora angiogenezy. Uważa się, że wolne formy receptorów TNF w dużych stężeniach działają jako jego inhibitory, przez co neutralizując antyproliferacyjną aktywność czynnika martwicy nowotworu sprzyjają progresji procesu nowotworowego i mogą mieć znaczenie prognostyczne.

W publikacji pierwszej [Kotowicz B, Fuksiewicz M, Kowalska M, Jonska-Gmyrek J, Bidzinski M, Kaminska J. *The value of tumor marker and cytokine analysis for the assessment of regional lymph node status in cervical cancer patients. Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:1279-84] przedstawiłam wyniki badań dotyczące użyteczności biomarkerów w ocenie

stanu węzłów chłonnych regionalnych jako czynników rokowniczych, wpływających na wybór optymalnej metody leczenia u chorych na raka szyjki macicy. W związku z tym podjęłam próbę odpowiedzi na pytanie, czy markery nowotworowe: SCC, CEA, CA 125, CYFRA 21.1 lub cytokiny IL-6 i VEGF mogą być pomocne w ocenie prawdopodobieństwa obecności przerzutów w węzłach chłonnych miednicy mniejszej i okołoaortalnych. Grupę badaną stanowiły 182 chore, w tym u 55 stan węzłów chłonnych regionalnych określono w badaniu histopatologicznym a u pozostałych – 127 standardowo stosowaną metodą obrazową – tomografii komputerowej (KT). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłam, że stężenia SCC, CA125 i IL-6 były istotnie wyższe u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych regionalnych w porównaniu z ich stężeniami u chorych bez przerzutów. Obserwowałam wyższy odsetek chorych z podwyższonymi stężeniami wszystkich badanych markerów nowotworowych i IL-6 u chorych z zajęтыми węzłami chłonnych. Największe różnice w odsetkach chorych stwierdziłam dla stężeń CA 125, które były ponad dwukrotnie wyższe w grupie z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych regionalnych. W kolejnym etapie analizowałam, czy równoczesne oznaczanie SCC z CA 125 lub IL-6 może być pomocne w ocenie stanu węzłów chłonnych. Wykazałam, istotnie wyższy odsetek chorych z podwyższonymi równocześnie stężeniami zarówno SCC i CA 125 jak i SCC i IL-6 u chorych z zajęтыми węzłami. Jednak, w przeciwieństwie do rzadko podwyższonych stężeń CA 125, wartości IL-6 były podwyższone już u wysokiego odsetka chorych, u których nie wykazano obecności przerzutów.

Reasumując, najistotniejszym rezultatem moich badań było wskazanie na użyteczność oznaczeń stężeń dwóch markerów SCC i CA 125 w określeniu stanu węzłów chłonnych regionalnych, zaliczanych do uznanych czynników prognostycznych. Wykazane zależności, z klinicznego punktu widzenia, mogą być pomocne nie tylko w planowaniu rozległości operacji, ale przede wszystkim u tych chorych na raka szyjki macicy, u których nie ma możliwości histopatologicznej weryfikacji stanu węzłów chłonnych regionalnych.

Kontynuując badania dotyczące wartości oznaczania biomarkerów u chorych na raka szyjki macicy, szczególną uwagę zwróciłam na grupę chorych, u których rozpoznano postać gruczolową. Motywacją do podjęcia przeze mnie tych badań były dane literaturowe i epidemiologiczne wskazujące nie tylko na większą agresywność tego typu nowotworu złośliwego ale także na wzrost zachorowalności, przede wszystkim w populacji młodych kobiet. W przebiegu raka gruczolowego obserwowane są częste nawroty, krótszy czas przeżycia i niespotykane w typie płaskonabłonkowym, problemy w rozpoznawaniu choroby. Stąd istnieje potrzeba poprawy szeroko pojętej diagnostyki chorych, już na etapie

wykrywania, prognozowania przebiegu choroby nowotworowej oraz oceny skuteczności leczenia.

Celem badań przedstawionych w **publikacji drugiej** [Kotowicz B, Kaminska J, Fuksiewicz M, Kowalska M, Jońska-Gmyrek J, Gawrychowski K, Sobotkowski J, Skrzypczak M, Starzewski J, Bidzinski M. *Clinical significance of serum CA 125 and sTNF RI in cervical adenocarcinoma patients. Int J Gynecol Cancer 2010; 20:588-92*] było określenie użyteczności klinicznej standardowych markerów nowotworowych: SCC, CEA, CA 125 i wybranych cytokin: VEGF, IL-6, IL-8, IL-1ra, M-CSF, sTNF RI i sTNF RII, zarówno w aspekcie ich związku z cechami kliniczno-patologicznymi, jak i w ocenie wartości prognostycznej u chorych na gruczołowego raka szyjki macicy. Badaniami objęto 120 chorych z potwierdzonym histopatologicznie rakiem gruczołowym, określonym stopniem złośliwości (G1-G3), w różnych stopniach klinicznego zaawansowania wg FIGO (I – IV). Spośród markerów nowotworowych stężenia CA 125 były podwyższone u najwyższego odsetka chorych (42%). Stężenia wszystkich badanych cytokin były podwyższone u ponad 50% chorych (z wyjątkiem sTNF RII). Najwyższą czułość diagnostyczną, wyrażoną poprzez wartość pola powierzchni pod krzywą ROC (AUC), wykazałam dla sTNF RI, istotne różnice stwierdziłam tylko pomiędzy AUC dla stężeń CA 125 i sTNF RI. Wykazałam zależności pomiędzy stężeniami badanych parametrów a zaawansowaniem choroby. Potwierdziłam znamienne wyższe stężenia biomarkerów (z wyjątkiem SCC) u chorych na nowotwór w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego IIB-IV, w stosunku do grupy w stopniach FIGO I-IIA. Jako pierwsza, w badaniach u chorych na raka gruczołowego szyjki macicy, wykazałam istotne zależności pomiędzy stężeniami cytokiny prozapalnej IL-6 a stopniem złośliwości histologicznej. Stężenia IL-6 osiągały najwyższe wartości u chorych na niskozróżnicowanego raka, było to pierwsze doniesienie w dostępnej literaturze światowej. W następnym etapie badań oceniałam, który z wybranych biomarkerów może mieć znaczenie prognostyczne. Po około trzyletniej obserwacji chorych poszukiwałam zależności pomiędzy ich stężeniami przed leczeniem a czasem wolnym od choroby. Stężenia oznaczanych parametrów, już przed leczeniem, były istotnie wyższe (oprócz SCC i IL-1ra) u chorych, u których w trakcie obserwacji wystąpiła progresja, w stosunku do grupy pozostającej w remisji. Na podstawie analizy wieloczynnikowej Cox'a wykazałam, że u chorych na raka gruczołowego szyjki macicy, oprócz stopnia zaawansowania klinicznego, jedynie stężenia CA 125 mają wartość prognostyczną w ocenie czasu wolnego od wystąpienia wznowy.

Podsumowując, do najważniejszych wyników moich badań zaliczam wykazanie najwyższej czułości diagnostycznej rozpuszczalnego receptora sTNF RI, co może mieć

istotne znaczenie w diagnostyce gruczołowego raka szyjki macicy, szczególnie u chorych w niskich stopniach zaawansowania klinicznego, kiedy stężenia CA 125 pozostają niepodwyższone. Nowatorskim elementem tych badań było wykazanie korelacji pomiędzy stężeniami IL-6 a stopniem zróżnicowania komórek nowotworowych. Stężenia IL-6 były najwyższe w raku niskozróżnicowanym. Jednak, najistotniejszym wynikiem mojej pracy było wykazanie u chorych na gruczołowego raka szyjki macicy wartości prognostycznej standardowego markera nowotworowego CA 125 w ocenie czasu wolnego od choroby. Podwyższone stężenia CA 125, przed leczeniem, mogą wskazywać na konieczność zastosowania bardziej agresywnych metod leczenia.

W publikacji trzeciej [Kotowicz B, Fuksiewicz M. *Standardowe i potencjalne markery nowotworowe u chorych na raka szyjki macicy. Nowotwory J Oncol 2013; 63:403-407*] przedstawiłam podsumowanie najnowszych doniesień literaturowych na temat klinicznej użyteczności standardowych jak i potencjalnych markerów nowotworowych u chorych na raka szyjki macicy. Autorzy licznych prac wskazują na wysoką czułość diagnostyczną SCCAg w odniesieniu tylko do raka płaskonabłonkowego. Oznaczanie jego stężeń u tych chorych ma istotne znaczenie na każdym etapie procesu diagnostycznego. Wyjściowe stężenia przed leczeniem mają wartość prognostyczną, a także są pomocne w określeniu stopnia zaawansowania klinicznego. Oznaczanie SCCAg po zabiegu operacyjnym ma znaczenie w ocenie jego radykalności. Wielu autorów podkreśla istotną rolę tego antygenu u chorych poddanych napromienianiu lub chemioterapii w ocenie skuteczności leczenia. Uzyskane po zakończeniu leczenia, wartości SCCAg u chorych na raka płaskonabłonkowego mają wysoką dodatnią wartość predykcyjną dla wykrycia wznowy lub odległych przerzutów. U chorych na raka gruczołowego szyjki macicy markerem o wyższej czułości niż SCCAg i CEA, jest antygen CA 125, który jest rutynowo oznaczany u chorych na raka jajnika. Autorzy opisują jego przydatność w ocenie stanu węzłów chłonnych miednicy mniejszej i węzłów około aortalnych, podkreślają także jego znaczenie w ocenie skuteczności stosowanego leczenia u chorych na gruczołowego raka szyjki macicy. Stężenia CA 125 w surowicy krwi są niezależnym czynnikiem prognostycznym dla czasu wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia. Antygen karcinoembrionalny (CEA), uznany jako standardowy marker dla raka jelita grubego i odbytnicy, może być także wytwarzany i uwalniany do krążenia u chorych na nowotwory o innych umiejscowieniach, między innymi w nowotworach narządu rodnego. W piśmiennictwie opisywany jest związek stężeń CEA z typem histopatologicznym raka, w rakach gruczołowych szyjki macicy podwyższone stężenia CEA obserwuje się częściej niż w płaskonabłonkowych. W literaturze także spotyka się doniesienia dotyczące użyteczności

oznaczania CYFRY 21.1 u chorych na płaskonabłonkowego raka szyjki macicy, który w rutynowej diagnostyce stosowany jest przede wszystkim u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Niektórzy autorzy opisują, że oznaczanie CYFRY 21.1 przed leczeniem może mieć wartość prognostyczną. Jednak w piśmiennictwie podkreślana jest niższa użyteczność diagnostyczna tego markera w raku szyjki macicy w porównaniu z wartością oznaczeń SCCAg. Doniesienia literaturowe dotyczące tej lokalizacji nowotworu wskazują również na przydatność oznaczania stężeń cytokin, przede wszystkim: naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) oraz jego rozpuszczalnych receptorów: VEGFR1 (sFLT1), VEGFR2 i interleukiny 6 (IL-6). U chorych na raka szyjki macicy stężenia VEGF narastają wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego i wielkością guza. W konsekwencji skutecznego leczenia następuje spadek stężeń VEGF w surowicy krwi chorych, co może być pomocne w monitorowaniu przebiegu choroby. Oznaczanie stężeń VEGF przed leczeniem u chorych na raka szyjki macicy może być klinicznie użyteczne w ocenie czasu wolnego od choroby i czasu całkowitego przeżycia. VEGF jest ligandem dla dwóch receptorów: VEGFR1 i VEGFR2, jego izoformy: VEGF-C i VEGF-D natomiast są ligandami dla receptora VEGFR3. Stężenia izoform śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz jego receptorów oznaczane w surowicy krwi chorych na raka szyjki macicy mogą odgrywać rolę potencjalnych biomarkerów oraz czynników prognostycznych. Autorzy prac opisują również, że u chorych na raka szyjki macicy oznaczanie stężeń IL-6 przed leczeniem może mieć znaczenie w ocenie czasu wolnego od choroby i czasu całkowitego przeżycia. Stężenia IL-6 korelują ze stopniem złośliwości histologicznej u chorych na raka gruczołowego. Ponadto łączne oznaczanie IL-6 ze standardowym markerem nowotworowym SCCAg, szczególnie we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego, zwiększa jego czułość diagnostyczną. Podkreśla się również znaczenie innych biomarkerów, takich jak: YKL-40, MMP-9 czy też HER2. Opisywana jest wysoka czułość diagnostyczna dla YKL-40 w raku gruczołowym już w niskich stopniach zaawansowania klinicznego. Ponadto podwyższone stężenia YKL-40 mogą być złym czynnikiem prognostycznym niezależnie od zaawansowania choroby i wieku chorych. Wykazano także, że oznaczanie MMP-9, jak również receptora HER2, może mieć znaczenie w prognozowaniu przebiegu choroby.

Wyniki najnowszych doniesień budzą nadzieje na poprawę procesu diagnostycznego u chorych na raka szyjki macicy, co może być pomocne w optymalizacji wyboru metod leczenia. Jednak, szczególną uwagę zwróciłam na prace, w których autorzy koncentrują się na poszukiwaniu nowych czynników prognostycznych, przede wszystkim w grupach chorych dobrze rokujących. Zgodnie z powyższym, w kolejnych moich badaniach podjęłam próbę

weryfikacji użyteczności klinicznej oznaczania stężeń profili różnych białek, w tym uznanych klasycznych markerów nowotworowych oraz cytokin w aspekcie ich wartości prognostycznej.

Wyniki przedstawione w **pracy czwartej** [Kotowicz B, Fuksiewicz M, Jonska-Gmyrek J, Bidzinski M, Kowalska M. *The assessment of the prognostic value of tumor markers and cytokines as SCCAg, CYFRA 21.1, IL-6, VEGF and sTNF receptors in patients with squamous cel cervical cancer. Tumour Biol. 2015 Aug 20. DOI 10.1007/s13277-015-3914-0 [Epub ahead of print]]* stanowią podsumowanie moich wieloletnich badań i obserwacji dotyczących oceny zależności pomiędzy stężeniami: SCCAg, CYFRY 21.1, IL-6, VEGF, sTNF RI i sTNF RII a czasem wolnym od wystąpienia wznowy (DFS) oraz czasem całkowitego przeżycia (OS) chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Na szczególną uwagę zasługuje długi okres obserwacji (10 lat) 138 chorych leczonych w jednym ośrodku onkologicznym. W pracy wykazałam, że u chorych przed leczeniem, u których stwierdzono nawrót choroby, stężenia wszystkich badanych parametrów były istotnie wyższe w porównaniu z ich stężeniami u chorych w remisji, przy czym na podstawie analizy krzywych ROC największą czułością charakteryzował się marker SCCAg i cytokina IL-6. U chorych, których obserwacja zakończyła się zgonem, największą użyteczność kliniczną wykazałam dla SCCAg, VEGF i IL-6. W analizie przeżycia wykorzystałam wyznaczone własne punkty odcięcia dla wszystkich badanych biomarkerów, zachowując ich optymalną czułość i swoistość. Wysoki odsetek chorych z nawrotem w stopniu FIGO II (45%) wskazywał na konieczność wyodrębnienia tej grupy w analizie czasu wolnego od choroby. W teście log-rank wykazałam związek stężeń VEGF i wieku chorych z czasem wolnym od wystąpienia wznowy, natomiast w analizie multiwariacyjnej Cox'a stwierdziłam, że tylko stężenia VEGF są niezależnym czynnikiem prognostycznym dla DFS u chorych w stopniu FIGO II. Spośród 53 chorych, których obserwacja zakończyła się zgonem po około dziesięciu latach, aż 36% stanowiły chore we wczesnych stadiach choroby tj. w stopniach zaawansowania klinicznego FIGO I-II. W analizie jednoczynnikowej przeprowadzonej w tej grupie wykazałam istotny związek pomiędzy stężeniami: SCCAg, CYFRY 21.1, IL-6 i VEGF a całkowitym czasem przeżycia. Spośród tych parametrów, w analizie Cox'a wartość prognostyczną dla całkowitego czasu przeżycia chorych we wczesnych stopniach zaawansowania potwierdziłam dla stężeń IL-6 i CYFRY 21.1. W całej grupie badanej niezależnym czynnikiem prognostycznym dla DFS okazał się antygen SCCAg, natomiast dla OS stężenia SCCAg i IL-6.

Podsumowując, do najważniejszych wyników tej pracy zaliczam wskazanie nowych czynników prognostycznych, zarówno w ocenie czasu wolnego od choroby jak i całkowitego

czasu przeżycia u chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy już w niskich stopniach zaawansowania klinicznego. Podwyższone stężenia cytokiny proangiogennej VEGF okazały się niezależnym, złym czynnikiem prognostycznym dla DFS u chorych w stopniu FIGO II. Biomarkery IL-6 i CYFRA 21.1. mają znaczenie prognostyczne u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego w ocenie całkowitego czasu przeżycia.

Kontynuacją badań dotyczących wykorzystania markerów w praktyce klinicznej była ocena ich znaczenia w diagnostyce chorych na raka jajnika. Rak jajnika jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorych na nowotwory złośliwe narządu rodnoego. Jest udowodnione, że chore na raka jajnika osiągają lepsze wyniki leczenia jeśli operacja odbywa się w ośrodku onkologicznym z udziałem ginekologa onkologa. Stąd istotnym problemem klinicznym jest wskazanie chorych o dużym prawdopodobieństwie obecności raka. Standardowy marker raka jajnika CA 125, mimo stosunkowo wysokiej czułości diagnostycznej, jako pojedynczy test nie znalazł zastosowania w badaniach przesiewowych, jak również w różnicowaniu charakteru zmiany przed podjęciem leczenia. Wzrost precyzji diagnostyki różnicowej wiązany był z wprowadzeniem nowego markera HE4 (Human Epididymis Protein 4). Zakładano, że jego łączne oznaczenie z CA 125 przeliczone w algorytmie ROMA, będzie z większym prawdopodobieństwem określało charakter zmian w miednicy mniejszej. Pomimo wskazywania na przydatność oznaczeń tych parametrów, ich użyteczność w diagnostyce różnicowej nadal jest przedmiotem licznych badań.

W publikacji piątej [Kotowicz B, Fuksiewicz M, Sobiczewski P, Spiewankiewicz B, Jonska-Gmyrek J, Skrzypczak M, Kowalska M. *Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 12;194:141-146*] oceniałam możliwość wykorzystania oznaczeń biomarkera HE4 w diagnostyce różnicowej zmian w miednicy mniejszej, jak również badałam zależności pomiędzy jego stężeniami a cechami kliniczno-patologicznymi chorych na raka jajnika. Badaną grupę stanowiło 205 kobiet, w tym 60 chorych na raka jajnika, 18 – ze zmianami granicznymi typu borderline, 77 – ze zmianami łagodnymi i 50 kobiet zdrowych, jako grupa kontrolna. U chorych na raka jajnika już w niskich stopniach zaawansowania wykazałam znamienne wyższe stężenia HE4 i CA 125 oraz współczynnika ROMA w porównaniu z ich wartościami u chorych ze zmianami łagodnymi, jak również u chorych ze zmianami granicznymi. Nie stwierdziłam natomiast, istotnych różnic pomiędzy stężeniami badanych parametrów u chorych ze zmianami łagodnymi i typu borderline, których biologia w większości przypadków przypomina zmiany łagodne, lecz w około 20% przypadków

stwierdza się zmiany poza jajnikami, najczęściej w postaci wszczepów otrzewnowych i zmian w sieci. Spośród badanych parametrów, najwyższą czułość diagnostyczną wyrażoną jako pole powierzchni po krzywych ROC, w różnicowaniu charakteru zmian (chore w stopniach FIGO I-II vs zmiany łagodne vs guzy graniczne), potwierdziłam dla współczynnika ROMA, zarówno u kobiet przed jak i po menopauzie. W grupie chorych na raka jajnika w stopniu klinicznego zaawansowania FIGO III-IV stwierdziłam istotnie wyższe stężenia HE4, CA 125 i wartości współczynnika ROMA niż u chorych w FIGO I-II. Ponadto, wykazałam również istotnie wyższe stężenia HE4 i wartości ROMA u osób z progresją choroby w odniesieniu do chorych w remisji. Pomimo obserwowanych różnic w odsetkach chorych z podwyższonymi przed leczeniem stężeniami HE4 i algorytmem ROMA, u chorych w remisji i w progresji choroby, po około trzyletniej obserwacji, nie wykazałam wartości prognostycznej tych parametrów dla czasu wolnego od wystąpienia wznowy.

Do najważniejszych wyników prezentowanych w powyższej pracy zaliczam potwierdzenie przydatności oznaczania HE4, CA 125 i algorytmu ROMA w diagnostyce różnicowej zmian w miednicy mniejszej.

Wyniki przedstawione w wybranym cyklu prac stanowią podsumowanie moich wieloletnich badań dotyczących klinicznej użyteczności oznaczania biomarkerów w surowicy krwi chorych na raka szyjki macicy i raka jajnika.

Końcowe wnioski na podstawie wyników przedstawionych w wybranym cyklu prac:

1. Wykazałam, że równoczesne oznaczanie stężeń standardowych markerów nowotworowych SCC i CA 125 u chorych na raka szyjki macicy może być pomocne w przedoperacyjnej ocenie stanu węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, co w efekcie ma wpływ na podejmowane decyzje terapeutyczne.
2. U chorych na gruczołowego raka szyjki macicy wskazałam, że podwyższone stężenia CA 125 są złym czynnikiem prognostycznym w ocenie czasu wolnego od choroby. Oznaczenie CA 125 już na etapie wstępnej diagnostyki może stanowić cenną informację w przewidywaniu przebiegu choroby i ewentualnym ukierunkowaniu sposobu leczenia.
3. Nowatorskim elementem moich badań u chorych na gruczołowego raka szyjki macicy było wykazanie korelacji pomiędzy stężeniami IL-6 a stopniem zróżnicowania komórek nowotworowych, najwyższe wartości cytokiny prozapalnej związane były z niskozróżnicowanymi komórkami raka (G3).

4. U chorych na gruczołowego raka szyjki macicy stwierdziłam najwyższą czułość diagnostyczną rozpuszczalnego receptora sTNF RI, co może mieć istotne znaczenie w diagnostyce tego typu raka, szczególnie u chorych w niskich stopniach zaawansowania klinicznego choroby.
5. W pracy przeglądowej wskazałam, że badania nad użytecznością biomarkerów u chorych na raka szyjki macicy potwierdzają ich znaczenie na każdym etapie procesu diagnostycznego. Oznaczanie ich stężeń może być pomocne już we wstępnej diagnostyce różnicowej chorych, w przewidywaniu przebiegu choroby, jak również w wyborze metody leczenia i monitorowania jego skuteczności. Najnowszym kierunkiem badań jest poszukiwanie nowych czynników prognostycznych, które obok uznanych, klasycznych mogą pomóc w personalizacji leczenia chorych.
6. U chorych na raka płaskonabłonkowego wykazałam znaczenie cytokiny prozapalnej IL-6 jako nowego, niezależnego czynnika prognostycznego dla całkowitego czasu przeżycia. Potwierdziłam wartość prognostyczną dla stężeń standardowego markera SCCAg w ocenie czasu wolnego od choroby jak i czasu całkowitego przeżycia.
7. Wskazałam na nowe niezależne czynniki prognostyczne już w niskich stopniach zaawansowania klinicznego chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy. Podwyższone stężenia cytokiny proangiogennej VEGF związane były z krótszym czasem wolnym od choroby, a oznaczanie CYFRY 21.1 i IL-6 może być pomocne w prognozowaniu całkowitego czasu przeżycia tych chorych.
8. Wykazałam przydatność algorytmu ROMA w diagnostyce różnicowej zmian w obrębie miednicy mniejszej: łagodnych i guzów granicznych typu borderline od nabłonkowego raka jajnika już w niskich stopniach zaawansowania.

Z klinicznego punktu widzenia, wskazanie wartości prognostycznej nowych biomarkerów jak i zweryfikowanie użyteczności standardowych markerów nowotworowych u chorych w założeniu o podobnym rokowaniu, łącznie z klasycznymi czynnikami, może być pomocne w spersonalizowaniu metod leczenia.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

W 1994 roku podjęłam pracę w Instytucie Onkologii, początkowo przez trzy lata w Zakładzie Chemii Klinicznej a od 1997 roku w Zakładzie Markerów Nowotworowych, włączając się w badania naukowe dotyczące poszukiwania nowych markerów przydatnych w diagnostyce i leczeniu chorób nowotworowych. Pierwsze moje badania, w których brałam aktywny udział, dotyczyły oceny wartości oznaczania stężeń PSA u chorych na raka stercza. Efektem pracy było wykazanie, że narastanie stężeń PSA wiąże się najczęściej z wielkością zmian w układzie kostnym. Wyliczanie współczynnika FPSA/TPSA jest nie tylko nieprzydatne u chorych po leczeniu, ale może być przyczyną błędnej interpretacji wyników [Kamińska JA, Kowalska MM, Rysińska A, Kotowicz B, Demkow T: Ocena wartości oznaczania całkowitego i wolnego PSA u chorych na raka stercza po leczeniu radykalnym (prostatektomia, radykalne napromienianie). *Diag Lab* 1998;34:615-620].

W następnych latach uczestniczyłam w badaniach przydatności oznaczania w moczu chorych na raka pęcherza moczowego nowego markera nowotworowego NMP22. Wyniki tych badań wykazały, że oznaczanie tego markera jest pomocne w praktyce klinicznej tylko w różnicowaniu chorych na raka pęcherza od osób zdrowych [Kowalska M, Kamińska J, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Rysińska A, Demkow T, Kalinowski T: Ocena przydatności oznaczania NMP22 w moczu jako markera nowotworowego u chorych na raka pęcherza. *Nowotwory J Oncol* 2005;55:300-302]. Do prac związanych z weryfikacją klinicznej użyteczności biomarkerów w raku pęcherza moczowego należały również badania realizowane w ramach projektu badawczego, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Spośród oznaczanych w surowicy krwi markerów nowotworowych: CA 19.9, CA 125, CYFRY 21.1 i cytokin: IL-6, IL-8, M-CSF, VEGF, tylko stężenia CYFRY 21.1 były niezależnym czynnikiem prognostycznym w ocenie czasu wolnego od choroby u chorych na raka nienaciekającego mięśniówkę pęcherza [Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Berezowska A, Wiśniewski T, Sosnowski R, Demkow T, Kamińska J. Przydatność oznaczania markerów nowotworowych i cytokin u chorych na raka pęcherza. *Diag Lab* 2009;45:149-154].

Kolejny cykl prac, w którym aktywnie uczestniczyłam, był efektem prowadzonego przez profesor Janinę Kamińską projektu celowego pt. „Wdrożenie do praktyki onkologicznej oznaczeń odpowiednich cytokin i ich wolnych receptorów dla lepszej diagnostyki, prognozowania i monitorowania leczenia chorych na nowotwory złośliwe”. W badaniach wykazano nie tylko wyższą czułość diagnostyczną cytokin, takich jak: IL-6, IL-8, M-CSF,

VEGF i bFGF u chorych na raka jelita grubego, płuca i piersi, już w niskich stopniach zaawansowania, w porównaniu do standardowych markerów nowotworowych ale też ich związek z cechami kliniczno-patologicznymi. Z oznaczanych cytokin, najczęściej stężenia IL-6 wykazywały zależności: ze stopniem zaawansowania klinicznego, stopniem złośliwości histologicznej, wielkością guza i typem histopatologicznym nowotworu złośliwego. Ponadto, u chorych na raka piersi, po 50 roku życia, z ujemnymi receptorami estrogenowymi/progesteronowymi, stwierdzono istotnie wyższe stężenia IL-1ra i IL-8. Potwierdzono także możliwość wykorzystania oznaczeń IL-6 i IL-8 w ocenie odpowiedzi na leczenie chorych na mięsaki tkanek miękkich. Jednak z punktu widzenia klinicznego, najistotniejsze było wskazanie nowych, niezależnych czynników prognostycznych: sTNF RI w raku jelita grubego, M-CSF dla niedrobnokomórkowego raka płuca, sTNF RII i VEGF w raku jajnika, a sTNF RI w raku piersi. Wyniki tych badań opublikowano w pięciu czasopismach, w tym w trzech z IF [Kaminska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Głogowski M, Wojcik E, Chechlinska M, Steffen J: Pretreatment serum levels of cytokines and cytokine receptors in patients with non-small cell lung cancer, and correlations with clinicopathological features and prognosis. *Oncology* 2006;70:115- 125; Fuksiewicz M., Kamińska J., Kotowicz B., Kowalska M., Rubach M., Pieńkowski T.: Serum cytokine levels and the expression of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1092-97; Kamińska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M, Rutkowski P, Ruka W. Przydatność oznaczania stężeń cytokin w monitorowaniu leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich. *Nowotwory J Oncol* 2006; 56:551-54; Kamińska J, Kowalska M, Kotowicz B, Fuksiewicz M. Cytokiny jako niezależne czynniki prognostyczne u chorych na nowotwory złośliwe. *Wspolcz Onkol* 2006;10:259-62; Fuksiewicz M, Kowalska M, Kotowicz B, Rubach M, Chechlinska M, Pienkowski T, Kaminska J. Serum soluble tumour necrosis factor receptor type I concentrations independently predict prognosis in patients with breast cancer. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1481-6].

Aktywnie uczestniczyłam także w cyklu badań dotyczących oceny użyteczności oznaczania stężeń cytokin i ich rozpuszczalnych receptorów u chorych na chłoniaka Hodgkina i szpiczaka mnogiego. U chorych na chłoniaka Hodgkina do najważniejszych wyników można zaliczyć przedstawienie modelu klasyfikującego, opartego o stężenia wybranych cytokin i aktywność LDH, użytecznego w określeniu optymalnego sposobu leczenia. Uzyskane wyniki badań zawarte są w pięciu publikacjach, w tym dwie prace z IF [Kowalska M, Kamińska J, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Siedlecka A, Tajer J, Walewski J. Stężenia sIL-2Ra, sTNF RI i sTNF RII w surowicy krwi chorych na chłoniaka Hodgkina.

Nowotwory J Oncol 2007;57:261-266; Kowalska M, Kamińska J, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Siedlecka A, Tajer J, Walewski J. Stężenia cytokin prozapalnych i inhibitorowych w surowicy krwi chorych na chłoniaka Hodgkina. *Nowotwory J Oncol. 2007;57:391-396*; Kowalska M, Kamińska J, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Siedlecka A, Tajer J, Walewski J. Stężenia VEGF i bFGF w surowicy krwi chorych na chłoniaka Hodgkina. *Nowotwory J Oncol 2007;57:409-413*; Kowalska M, Tajer J, Chechlinska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Kaminska J, Walewski J. Serum macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in patients with Hodgkin lymphoma. *Med Oncol 2012;29:2143-7*; Kowalska M, Tajer J, Chechlinska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Syczewska M, Walewski J, Kaminska J. Discriminant analysis involving serum cytokine levels and prediction of the response to therapy of patients with Hodgkin lymphoma. *Tumour Biol 2012, 33:1733-8*].

W badaniach u chorych na szpiczaka mnogiego na szczególną uwagę zasługuje wyłonienie nowego czynnika prognostycznego – cytokiny stymulującej wzrost kolonii makrofagów – M-CSF, którego podwyższone stężenia związane były z krótszym czasem przeżycia. Z uwagi na obecność charakterystycznych zmian w układzie kostnym oceniano także przydatność oznaczania markerów obrotu kostnego. U najwyższego odsetka chorych obserwowano podwyższone stężenia markera resorpcji β -CTx. Efektem supresji osteoblastów była ujemna korelacja pomiędzy stężeniami markera kościotworzenia PINP a stopniem zaawansowania choroby. Wydaje się, że do oceny skuteczności stosowanych leków, takich jak bortezomib, markerem z wyboru może być PINP. Uzyskane wyniki badań przedstawiono w dwóch publikacjach z IF [Kowalska M, Kaminska J, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Chechlinska M, Druzd-Sitek A, Walewski J. A survey of prognostic value of serum factors in multiple myeloma patients before treatment: Macrophage - Colony Stimulating Factor (M-CSF) is a powerful predictor of survival. *Med Oncol 2011;28:194–198*. Kowalska M, Druzd-Sitek A, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Chechlinska M, Syczewska M, Walewski J, Kaminska J. Procollagen I amino-terminal propeptide as a potential marker for multiple myeloma. *Clin Biochem 2010;43:604-8*].

W następnych latach uczestniczyłam w prowadzonych badaniach związanych z zastosowaniem w praktyce klinicznej markerów kościotworzenia: OC, PINP i markera resorpcji β -Ctx. Użyteczność kliniczną markerów obrotu kostnego oceniano u chorych na te nowotwory, w których najczęściej występują przerzuty do kości. Stężenia PINP i β -CTx u chorych na raka piersi korelowały ze stężeniami CA 15.3 i CEA, natomiast u chorych na raka płuca z CYFRA 21.1. Podwyższonym stężeniom markerów kostnych u chorych na raka prostaty towarzyszyło narastanie wartości PSA. Zależności te sugerują, że markery kostne

mogą wspomagać rutynową diagnostykę, a wprowadzenie ich oznaczania na analizatory immunochemiczne pozwala na szybkie uzyskiwanie wyników [Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Pieńkowski T, Janowicz-Żebrowska A, Lasotka W, Wiechno P, Demkow T, Kamińska J. Ocena zachowania się stężeń markerów obrotu kostnego: osteokalcyny, PINP i β -CTx u chorych na raka piersi, płuca i prostaty. *Diag Lab J Lab Diagn* 2011;47:397-402].

Uczestniczę także w badaniach dotyczących oceny stężeń chromograniny A (CgA) u chorych z guzami neuroendokrynnymi jelita cienkiego i jelita grubego oraz u chorych na niesekrecyjne nowotwory neuroendokrynnne trzustki. Najnowsze badania potwierdzają istotną rolę chromograniny A w regulacji angiogenezy, jak również w modulowaniu funkcji śródbłonna. Pomimo zaakceptowania CgA jako markera u chorych z guzami neuroendokrynnymi nadal prowadzone są badania, których celem jest ocena korelacji pomiędzy stężeniem CgA a indeksem proliferacyjnym Ki67 oraz innymi parametrami kliniczno-patologicznymi. Określenie tych zależności może być pomocne w wyodrębnieniu grupy chorych, którzy odniosą największe korzyści z oznaczania jej stężeń. Wstępne wyniki naszych badań wykazały najwyższą medianę stężeń i najczęściej podwyższone wartości chromograniny A u chorych z lokalizacją guza w jelicie cienkim. Prace te są prowadzone w ramach planu naukowego COI [Fuksiewicz M, Kotowicz B, Kolasińska-Ćwikła A, Piotrowski J, Nawrocki G, Cichocki A, Kowalska M. Wstępna ocena użyteczności klinicznej oznaczania chromograniny A u chorych na nowotwory neuroendokrynnne przewodu pokarmowego. *Diag Lab* 2014;50:235-238].

Kontynuując badania związane z możliwością wykorzystania nowych biomarkerów w diagnostyce onkologicznej, brałam również udział w cyklu prac dotyczących oceny stężeń metaloprotein i ich inhibitorów w wybranych lokalizacjach nowotworu złośliwego. Rola metaloproteinaz (MMPs) i ich tkankowych inhibitorów (TIMPs), jako markerów progresji jest niejednoznaczna. Niezaprzeczalnie odgrywają one istotną rolę w mechanizmie uogólnienia choroby poprzez regulację proliferacji, angiogenezy i apoptozy komórek nowotworowych. Celem naszych badań było określenie, przede wszystkim wartości prognostycznej, wybranych MMPs i ich tkankowych inhibitorów u chorych na raka odbytnicy oraz u chorych na czerniaka skóry o zaawansowaniu lokoregionalnym. Spośród badanych parametrów: proMMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 i TIMP-2 w surowicy krwi chorych na raka odbytnicy bez przerzutów odległych, jedynie u mężczyzn, stężenia MMP-7 okazały się niezależnym czynnikiem prognostycznym w ocenie czasu wolnego od choroby. U chorych na czerniaka skóry o zaawansowaniu lokoregionalnym podwyższone stężenia TIMP-1 są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, zarówno dla czasu wolnego od choroby jak

i całkowitego czasu przeżycia. Powyższe wyniki badań przedstawiono w formie dwóch publikacji z IF [Fuksiewicz M, Kotowicz B, Rutkowski A, Kowalska M. *The matrix metalloproteinase-7 and pro-enzyme of metalloproteinase-1 as a potential marker for patients with rectal cancer without distant metastasis. **Tumour Biol.** 2015;36:3629-35; Lugowska I, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Mierzejewska E, Kosela-Paterczyk H, Szamotulska K, Rutkowski P. *Serum markers in early-stage and locally advanced melanoma. **Tumour Biol.** 2015,36:8277-85*].*

6. Pozostałe informacje

Podsumowanie dorobku naukowego

Publikacje w czasopismach - łącznie 28 publikacji z IF=30,912; KBN/MNiSzW – 344 (IC=89,46).

Jestem autorem/współautorem:

- 5 publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego o IF – 8,796; wg KBN/MNiSzW – 97 (IC=9,9),
- 9 oryginalnych prac twórczych z IF – 22,116; KBN/MNiSzW – 204 (IC=23,91),
- 12 prac punktowanych wg KBN/MNiSzW – 43 (IC=50,17),
- 1 pracy poglądowej wg IC=5,48,
- 1 rozdziału w monografii

Liczba cytowań wynosi wg Web of Science – 104, Index H - 4 i wg Scopus 145, Index H – 5.

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora IF opublikowanych prac wynosił – 3,997 a po uzyskaniu stopnia naukowego doktora – 26,935.

