

ZAŁĄCZNIK NR 3

Autoreferat

Dr n. med. Joanna Zawitkowska

Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin 2020

Spis treści

1. Imię i nazwisko:	4
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.....	4
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.	4
4. Omówienie osiągnięcia wynikającego z art. 219 ust. 1 pkt. 2b Ustawy.....	5
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:	5
4.2. Omówienie cyklu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.....	8
4.3. Podsumowanie głównego osiągnięcia naukowo-badawczego przedstawionego do postępowania habilitacyjnego i zastosowanie uzyskanych wyników.	21
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową, w tym realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.....	25
5.1. Tematyka pozostałych prac badawczych.	25
5.1.1. Ostra białaczka limfoblastyczna.	25
5.1.2. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci ze złośliwymi nowotworami litymi oraz chłoniakami złośliwymi.....	32
5.1.3. Praca doktorska.	35
5.1.4. Transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci z nowotworami litymi i chorobami nienowotworowymi.	37
5.1.5. Opisy ciekawych przypadków klinicznych.	39
5.1.6. Monografie z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej.	41
5.2. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych.	42
5.2.1. Prezentacje ustne i plakatowe na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.	42
5.2.2. Wykłady na zaproszenie.	46
5.2.3. Otrzymane wyróżnienia:	46
5.2.4. Członkostwo w towarzystwach naukowych.	47
5.2.5. Członkostwo w komitetach redakcyjnych.	47

5.2.6. Recenzje prac naukowych.....	47
5.2.7. Staże i szkolenia w zagranicznych ośrodkach naukowych.	47
5.2.8. Międzynarodowa i krajowa współpraca naukowo-badawcza oraz kliniczna.	48
6. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne oraz popularyzujące naukę.	51
6.1. Osiągnięcia dydaktyczne.	51
6.2. Kształcenie podyplomowe.....	55
6.3. Działalność zawodowa i organizacyjna.....	56
6.4. Popularyzowanie nauki w zakresie onkologii i hematologii dziecięcej.	57
7. Informacje dotyczące kariery zawodowej inne niż w punkcie 1-6:	57
7.1. Kursy i szkolenia poza wymaganymi programem specjalizacji lekarskich:	57

1. Imię i nazwisko:

JOANNA ZAWITKOWSKA

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytuł rozprawy doktorskiej.

- 19 czerwca 1997 r. – uzyskanie tytułu lekarza, Akademia Medyczna w Lublinie. Nr dyplomu: 12019/15648/97. **Dyplom z wyróżnieniem.**
- 20 stycznia 2005 r. – uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych, tytuł rozprawy: *“Stężenie rozpuszczalnych cząstek adhezyjnych sICAM-1, sVCAM-1, sPECAM-1 w surowicy krwi dzieci leczonych z powodu guzów litych”*, nadanego przez Akademię Medyczną im. Profesora Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie. Promotor – Prof. dr hab. n. med. Jerzy R. Kowalczyk. Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, AM w Lublinie. **Rozprawa z wyróżnieniem.**
- 29 grudnia 2006 r. – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie pediatrii pod kierunkiem dr. n. med. Krzysztofa Kątskiego - Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. Nr dyplomu: 0723/2006.2/91.
- 28 grudnia 2010 r. – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej pod kierunkiem dr. n. med. Krzysztofa Kątskiego - Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi. Nr dyplomu: 0755/2010.2/3.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

- 1997 - 1999 r. - staż podyplomowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie
- 1999 - 2000 r. - wolontariat w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie (obecnie Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie) oraz Dziecięcym Szpitalu Klinicznym (obecnie Uniwersytecki Szpital Dziecięcy)

- 3 kwietnia 2000 r. - 31 stycznia 2012 r. - asystent w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie oraz młodszy asystent w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym
- od 1 lutego 2012 r. - do chwili obecnej - adiunkt w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie oraz starszy asystent w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym

4. Omówienie osiągnięcia wynikającego z art. 219 ust. 1 pkt. 2b Ustawy.

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

„OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA U DZIECI W ASPEKCIE TRUDNOŚCI TERAPEUTYCZNYCH W WYBRANYCH GRUPACH PACJENTÓW ORAZ POWIKŁAŃ LECZENIA”

Podstawą o ubieganie się o stopień naukowy doktora habilitowanego jest cykl publikacji w dziedzinie: nauki medyczne i nauki o zdrowiu, dyscyplinie: nauki medyczne, składający się z pięciu oryginalnych prac pełnotekstowych i jednego opisu przypadku o łącznej wartości bibliometrycznej **IF = 11,867** oraz łącznej punktacji **PK/MNiSW = 330**.

Wymienione prace stanowią cykl publikacji powstały w latach 2017 - 2020 (po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych). We wszystkich pracach jestem pierwszym autorem i zarazem autorem korespondującym. Pięć publikacji powstało we współpracy ze wszystkimi pediatrycznymi ośrodkami hematoonkologicznymi w Polsce, należącymi do Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków.

Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe znajdują się w **załączniku nr 5**. Oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia, określające wkład każdego z nich w powstanie publikacji znajdują się w **załączniku nr 6**.

Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Joanna Zawitkowska**, Teresa Odój, Katarzyna Drabko, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Julia Rudnicka, Michał Romiszewski, Michał Matysiak, Kinga Kwiecińska, Magdalena Ćwiklińska, Walentyna Balwierz, Joanna Owoc-Lempach, Katarzyna Derwich, Jacek Wachowiak, Maciej Niedźwiecki, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska,

Joanna Trelińska, Wojciech Młynarski, Andrzej Kołtan, Mariusz Wysocki, Renata Tomaszewska, Tomasz Szczepański, Marcin Płonowski, Maryna Krawczuk-Rybak, Tomasz Ociepa, Tomasz Urański, Agnieszka Mizia-Malarz, Grażyna Sobol-Milejska, Grażyna Karolczuk, Jerzy Kowalczyk. **Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome - Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group report.** *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2017 vol. 34 nr 4 s. 199-205. DOI: 10.1080/08880018.2017.1363837. **IF = 1,154; PK/MNiSW=15.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Komunikowałam się z Redakcją i Recenzentami oraz przeprowadziłam korektę ostatecznej wersji tekstu.

2. **Joanna Zawitkowska, Monika Lejman, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Katarzyna Drabko, Marcin Płonowski, Joanna Balsa, Michał Romiszewski, Agnieszka Mizia-Malarz, Andrzej Kołtan, Katarzyna Derwich, Grażyna Karolczuk, Tomasz Ociepa, Magdalena Ćwiklińska, Joanna Trelińska, Joanna Owoc-Lempach, Maciej Niedźwiecki, Aleksandra Kiermasz, Jerzy Kowalczyk. Clinical characteristics and analysis of treatment result in children with Ph-positive acute lymphoblastic leukaemia in Poland between 2005 and 2017.** *Eur. J. Haematol.* 2018 vol. 101 nr 4 s. 542-548. DOI: 10.1111/ejh.13142. **IF = 2,217; PK/MNiSW = 25.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Komunikowałam się z Redakcją i Recenzentami oraz przeprowadziłam korektę ostatecznej wersji tekstu.

3. **Joanna Zawitkowska, Monika Lejman, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Katarzyna Drabko, Marcin Płonowski, Joanna Balsa, Michał Romiszewski, Agnieszka Mizia-Malarz, Andrzej Kołtan, Katarzyna Derwich, Grażyna Karolczuk, Tomasz Ociepa, Magdalena Ćwiklińska, Joanna Trelińska, Joanna Owoc-Lempach, Maciej Niedźwiecki, Aleksandra Kiermasz, Jerzy Kowalczyk. Grade 3 and 4 toxicity profiles during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia.** *In Vivo* 2019 vol. 33 nr 4 s. 1333-1339. DOI: 10.21873/invivo.11608. **IF = 1,609; PK/MNiSW = 40.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu.

Komunikowałam się z Redakcją i Recenzentami oraz przeprowadziłam korektę ostatecznej wersji tekstu.

4. **Joanna Zawitkowska**, Katarzyna Drabko, Anna Szmydki-Baran, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Monika Lejman, Krzysztof Czyżewski, Patrycja Zalas-Więcek, Olga Gryńiewicz-Kwiatkowska, Aneta Czajńska-Deptuła, Elwira Kulicka, Katarzyna Semczuk, Łukasz Hutnik, Liliana Chełmecka-Wiktorczyk, Joanna Klepacka, Jowita Frączkiewicz, Małgorzata Salamonowicz, Renata Tomaszewska, Olga Zajac-Spychala, Ninela Irga-Jaworska, Ewa Bień, Marcin Płonowski, Magdalena Bartnik, Tomasz Ociepa, Filip Pierlejewski, Mariola Woszczyk, Zuzanna Gamrot-Pyka, Zofia Małas, Agnieszka Urbanek-Dądela, Weronika Stolpa, Jakub Musiał, Jan Styczyński. **Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: a report of study group for infections.** J. Infect. Chemother. 2019 vol. 25 s. 774-779.

DOI: 10.1016/j.jiac.2019.04.005. **IF = 1,539; PK/MNiSW = 70.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu.

Komunikowałam się z Redakcją i Recenzentami, przeprowadziłam korektę ostatecznej wersji tekstu.

5. **Joanna Zawitkowska**, Monika Lejman, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Natasza Sekuła, Teresa Greczkowska-Chmiel, Katarzyna Drabko. **Severe drug-induced hypertriglyceridemia treated with plasmapheresis in children with acute lymphoblastic leukemia.** Transfus. Apher. Sci. 2019 vol. 58 s. 634–637.

DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.025. **IF = 1,412; PK/MNiSW = 40.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, analizie i interpretacji materiału klinicznego, zebraniu i przeglądzie piśmiennictwa

oraz przygotowaniu manuskryptu. Komunikowałam się z Redakcją i Recenzentami oraz przeprowadziłam korektę ostatecznej wersji tekstu.

6. **Joanna Zawitkowska**, Monika Lejman, Katarzyna Drabko, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Marcin Płonowski, Joanna Bulsa, Michał Romiszewski, Agnieszka Mizia-Malarz, Andrzej Kołtan, Katarzyna Derwich, Grażyna Karolczyk, Tomasz Ociepa, Magdalena Ćwiklińska, Joanna Trelińska, Joanna Owoc-Lempach, Maciej Niedźwiecki, Aleksandra Kiermasz, Jerzy Kowalczyk. **First-line treatment failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. The polish pediatric leukemia and lymphoma study group experience.** Medicine (Baltimore) 2020 vol. 99 nr 7 [art. nr] e19241, s. 1-6. DOI: 10.1097/MD.00000000000019241. **IF = 1,870; PK/MNiSW = 70.**

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i interpretacji wyników, przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu. Komunikowałam się z Redakcją i Recenzentami oraz przeprowadziłam korektę ostatecznej wersji tekstu.

4.2. Omówienie cyklu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wprowadzenie

Białaczki są najczęstszymi nowotworami występującymi u dzieci i stanowią około 30% wszystkich nowotworów dziecięcych. Corocznie odnotowuje się 4 nowe zachorowania na 100 tysięcy dzieci do 14 roku życia. U podłoża białaczek leży nieprawidłowa hematopoeza związana z niekontrolowaną proliferacją oraz różnicowaniem komórek wywodzących się z prekursorów hematopoetycznych linii mielo- lub limfoidalnej. Etiopatogeneza białaczek nie jest do końca wyjaśniona. W związku z występowaniem różnego stopnia zahamowań czy zaburzeń synchronizacji różnicowania i dojrzewania klon komórek białaczkowych wykazuje dużą różnorodność cech. W związku z tym białaczki określane są jako heterogenna grupa chorób hematologicznych, cechująca się indywidualnymi różnicami, nawet w obrębie tego samego typu [1, 2, 3].

U dzieci najczęściej występującym typem białaczki jest ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, acute lymphoblastic leukemia), która stanowi około 80% wszystkich białaczek. Największą zachorowalność obserwuje się w przedziale wiekowym od 1 do 6 roku życia, częściej pojawia się u chłopców. Zwiększoną skłonność do zachorowania na ALL obserwuje się w niektórych wrodzonych chorobach genetycznych, takich jak zespół Downa, zespół ataksja-teleangiektazja, zespół Nijmegen oraz zespołach pierwotnego niedoboru odporności [2,3]. Leczenie ALL opiera się na wielolekowej, intensywnej chemioterapii, sterydoterapii i w określonych sytuacjach radioterapii ośrodkowego układu nerwowego. Jedną z metod terapeutycznych dla dzieci zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka jest przeszczepienie komórek macierzystych [2].

W 2002 roku Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków dołączyła, razem z 15 innymi państwami, do projektu badawczego ALL IC -BFM 2002 (the Intercontinental Berlin-Frankfurt-Munster Study Group). Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii

UM w Lublinie pod kierownictwem prof. dra hab. n. med. Jerzego Kowalczyka była ośrodkiem koordynującym leczenie ALL u dzieci protokołem ALL IC-BFM 2002 w Polsce. Byłam członkiem grupy koordynującej, zajmowałam się raportowaniem danych, konsultacjami pacjentów w ośrodkach hematologicznych w Polsce oraz uczestniczyłam w zebraniach koordynacyjnych i konferencjach.

Pacjenci z nowo rozpoznaną ALL (z wyjątkiem białaczki B-komórkowej) w wieku od 1 do 18 roku życia byli leczeni zgodnie z protokołem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002. Chciałabym podkreślić, że dzieci z chorobami genetycznymi i ALL były także leczone według tego protokołu. Pacjenci byli stratyfikowani do trzech grup ryzyka: standardowego (standard risk group, SRG), pośredniego (intermediate risk group, IRG) oraz wysokiego (high risk group, HRG). Kwalifikacja do grup ryzyka zależała od następujących czynników prognostycznych: wieku dziecka w momencie diagnozy, wstępnej liczby krwinek białych, odpowiedzi na sterydoterapię w 8 dobie leczenia (ocena krwi obwodowej), odpowiedzi na leczenie w 15 i 33 dobie (ocena mielogramu) oraz obecności translokacji t(9;22) [*BCR/ABL1*] lub t(4;11) [*KMT2A/AFF1*, poprzednia nazwa *MLL/AF4*]. Pacjenci, u których zostały wykryte wymienione nieprawidłowości chromosomalne, byli kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka bez względu na inne czynniki rokownicze. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego i nacieczenie jąder w chwili diagnozy nie miało wpływu na stratyfikację do grupy ryzyka.

Intensywność leczenia oraz wysokość dawek cytostatyków była uzależniona od grupy ryzyka. Schemat leczenia obejmował następujące fazy:

- indukcyjną - Protokół I' (grupa SR) lub Protokół I (grupa IR),
- konsolidacyjną - protokół mM (grupa SR), protokół M (grupa IR) lub sześć bloków HR (grupa HR),
- reindukcyjną - protokół II dla wszystkich grup,
- terapię podtrzymującą - otrzymywali wszyscy pacjenci z wyjątkiem tych, u których wykonano przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT).

Dzieci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego otrzymywały radioterapię lub zwiększoną liczbę dawek leków podawanych narzeniowo. Przeszczepienie komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego było przewidziane dla pacjentów zakwalifikowanych do grupy HRG po trzecim bloku HR [4].

Protokół ALL IC-BFM 2002 obowiązywał w Polsce do października 2011 roku, czas obserwacji (follow-up) zakończył się 31 grudnia 2016 roku. Od listopada 2011 roku

rozpoczął się kolejny projekt badawczy: „Program leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów poniżej 18 r.ż. w ośrodkach polskich ALL IC-BFM 2009”, w którym uczestniczyłam. W nowym protokole leczenia wprowadzono obligatoryjne monitorowanie minimalnej choroby resztkowej metodą cytometrii przepływowej (FCM-MRD, flow cytometry minimal residua disease). Poziom MRD w szpiku kostnym w 15 dobie leczenia miał wpływ na kwalifikację pacjentów do grup ryzyka. Projekt badawczy zakończył się 30 września 2018 roku, obecnie pacjenci są w trakcie okresu obserwacji (follow-up) [5].

Mimo ogromnego postępu w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, nadal występuje grupa pacjentów, u których rokowania są niekorzystne. Dotyczy to między innymi dzieci z wrodzonymi chorobami genetycznymi i ALL oraz dzieci z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia (ALL Ph-dodatnia). Istnieje także grupa pacjentów (15-20%), u których dochodzi do wznowy choroby spowodowanej niedostatecznym wytrzebieniem komórek białaczkowych lub obecnością blastów opornych na cytostatyki. Całkowite przeżycie u tych pacjentów po zastosowaniu intensywnego leczenia wynosi około 40%. Przyczyną niepowodzeń pierwszej linii leczenia są również toksyczności związane z chemioterapią (2-3%), które prowadzą często do długich przerw w leczeniu, a nawet modyfikacji dawek czy pominięcia danego cytostatyku. Nie pozostaje to bez wpływu na ostateczny wynik leczenia. Dlatego też podejmowane są próby poprawy wyleczalności chorych dzieci, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia wczesnych i późnych powikłań terapii. W tym celu poszukiwane są wciąż nowe czynniki prognostyczne, które będą pomocne w praktyce klinicznej, zwłaszcza w precyzyjnej i właściwej kwalifikacji chorego dziecka do odpowiedniej grupy ryzyka [1, 2, 3, 4].

Cel badań

Celem prezentowanych prac była:

- analiza i omówienie trudności terapeutycznych występujących u dzieci z:
 - zespołem Downa i ALL,
 - ALL Ph-dodatnią,
 - BCP-ALL (ALL z prekursorowych komórek B),
- analiza toksyczności związanych z chemioterapią u dzieci z ALL i ich wpływu na wyniki leczenia,

- analiza i omówienie danych klinicznych dzieci z ALL, u których wystąpiły niepowodzenia pierwszej linii leczenia oraz wyodrębnienie czynników rokowniczych,

w polskich ośrodkach hematologicznych, należących do Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków.

Omówienie uzyskanych wyników:

Ad. 1. *Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome - Polish pediatric leukemia and lymphoma study group report. Wyniki leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną i zespołem Downa - raport Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków.*

Praca przedstawia i omawia dane kliniczne oraz wyniki leczenia dzieci z zespołem Downa i ALL w Polsce. Dzieci z zespołem Downa (DS, Down syndrome) mają 20-krotnie większe ryzyko zachorowania na ALL w porównaniu do ogólnej populacji. Wśród dzieci z ALL stanowią około 2%. Autorzy licznych prac wykazali, że dzieci z DS, ze względu na defekty immunologiczne, mają większe ryzyko zgonu z powodu sepsy. Dodatkowo z powodu zaburzonego metabolizmu leków mają również zwiększone ryzyko ciężkich toksyczności. Skutkuje to pogorszeniem wyników leczenia w tej grupie dzieci w porównaniu z pacjentami bez DS [6, 7, 8].

Celem mojej pracy była analiza wyników leczenia: ocena całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od wznowy (OS, overall survival; RFS, relapse free survival) u dzieci z DS, które były leczone w 14 ośrodkach hematologicznych w Polsce w latach 2003-2010. Przeanalizowałam dane kliniczne 1848 dzieci z nowo zdiagnozowaną ALL (810 dziewczynek, 1038 chłopców). Wśród tych pacjentów 41 (2,2%) miało zespół Downa. Mediana wieku dzieci z DS wynosiła 5,5 lat a dzieci bez DS 5,5. Kwalifikacja do grup ryzyka w całej populacji była następująca: SRG - 29%, IRG - 50%, HRG - 21%, natomiast u dzieci z DS odpowiednio: 34%, 59%, 7%. U analizowanych pacjentów z DS nie stwierdzono rearanżacji *BCR/ABL1*, *MLL/AF4* (obecna nazwa *KMT2A/AFF1*), dominował immunofenotyp *Common-B* ALL. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u trójki dzieci, a nacieków w jądrach nie zdiagnozowano u żadnego dziecka. Wszyscy pacjenci leczeni byli zgodnie z programem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002. Nie stwierdziłam statystycznie istotnej różnicy między 5-letnim całkowitym przeżyciem dzieci z DS i bez DS. Uważam, że wpływ na ten wynik mógł mieć korzystny rozkład do grup ryzyka u dzieci z DS (7%

pacjentów w HRG) w porównaniu do pozostałych (21% pacjentów w HRG). Poza tym mogła mieć także znaczenie stale poprawiająca się terapia wspomagająca. Natomiast przeżycie wolne od wznów u pacjentów z DS było niższe w porównaniu do dzieci bez DS podczas okresu obserwacji (różnica nie była istotna statystycznie). Podobnie, 5-letnia kumulacyjna częstość wznów ALL u dzieci z DS była wyższa niż bez DS (różnica nie była istotna statystycznie). W analizowanej grupie czworo z 41 dzieci zmarło w wyniku powikłań leczenia: jedno z powodu drgawek i niewydolności oddechowej, troje - infekcji. Podobne dane są przedstawiane w literaturze. Wznowa pojawiła się u ośmiu pacjentów, u wszystkich w trakcie leczenia podtrzymującego. Troje z nich zmarło podczas chemioterapii drugiej linii (dwoje z powodu sepsy, jedno - niewydolności wielonarządowej). W prezentowanym badaniu, w przeciwieństwie do danych w literaturze, śmiertelność (TRM, treatment - related mortality) związana z leczeniem u dzieci z DS była porównywalna do pozostałych pacjentów, pomimo stosowania tego samego protokołu terapeutycznego.

Ze względu na to, że trwają prace nad wprowadzeniem osobnego protokołu terapeutycznego dla pacjentów z niestabilnością chromosomową i ALL, powyższa publikacja stanowi istotną wartość dla opracowania zaleceń dla tej grupy dzieci.

Wyniki tych badań prezentowałam na 9th Biennial Childhood Leukemia Symposium, Praga 28 - 29 kwietnia, 2014.

Ad. 2. *Clinical characteristics and analysis of treatment result in children with Ph-positive acute lymphoblastic leukaemia in Poland between 2005 and 2017. Charakterystyka i analiza wyników leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph-dodatnią w Polsce w latach 2005-2017.*

Druga z cyklu prac, tworzących moje osiągnięcie naukowe, szczegółowo przedstawia i podsumowuje aktualną wiedzę dotyczącą leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia. ALL Ph-dodatnia występuje w 2-5% dziecięcych ostrych białaczek limfoblastycznych oraz około 25-40% dorosłych przypadków ALL [9, 10]. Dzieci z ALL Ph-dodatnią kwalifikowane są do grupy wysokiego ryzyka z powodu niezadawalających wyników leczenia, pomimo stosowania intensywnej chemioterapii i allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation) [11].

Imatinib był pierwszym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TK), który zrewolucjonizował leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w populacji pediatrycznej,

zastępując HSCT i pozwalając uzyskać poprawę wyników leczenia. Translokacja t(9; 22) (q34; q11.2) prowadzi do powstania chimerycznego białka BCR-ABL1 (breakpoint cluster region-Abelson murine leukaemia viral oncogene homolog 1), które zwiększa aktywność kinazy tyrozynowej, co powoduje nadmierną proliferację komórek białaczkowych. Imatinib zajmuje miejsce aktywne TK i zmniejsza aktywność bcr-abl, indukując apoptozę tych komórek [12]. Badania nad stosowaniem imatynibu u dorosłych z ALL Ph-dodatnią wykazały jego efektywność, ale rola TK u dzieci jest nadal oceniana. Schultz i wsp. wykazali, że włączenie imatynibu do intensywnych schematów chemioterapii i zastosowanie HSCT w pierwszej remisji poprawia rokowanie u dzieci z ALL Ph-dodatnią [13].

Celem mojej pracy było przedstawienie danych klinicznych dzieci z ALL Ph-dodatnią oraz wyników leczenia tej grupy dzieci w Polsce w latach 2005-2017. Badaniem objęłam 2591 dzieci z nowo rozpoznaną białaczką (1129 dziewczynek, 1462 chłopców, mediana wieku 5,1 lat). ALL Ph-dodatnia rozpoznano u 44 (1,5%) pacjentów (23 dziewczynki, 21 chłopców). Wśród analizowanych pacjentów dominował immunofenotyp preB common dodatni i u większości dzieci stwierdzano organomegalię. Należy podkreślić, że większość chorych dzieci osiągnęła dopiero późną remisję hematologiczną (33 doba leczenia). Ze względu na brak ujednoczonego schematu postępowania dla pacjentów ALL Ph+, dzieci były leczone różnymi protokołami: ALL IC-BFM 2002 i 2009 (26 pacjentów), EsPhALL (12 pacjentów), początkowo ALL IC-BFM, a następnie EsPhALL (6 pacjentów). Jedynie w protokole EsPhALL stosowanie imatynibu było obowiązkowe. Pacjenci leczeni protokołem EsPhALL otrzymywali imatinib od 15 dnia fazy indukcyjnej do końca leczenia podtrzymującego. Pacjenci, którzy otrzymali HSCT (zgodnie z programem po trzecim bloku HR), kontynuowali imatinib przez rok po transplantacji [14, 15, 16].

W mojej pracy zarówno całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od wydarzeń (EFS) dla pacjentów z ALL Ph-dodatnią były niższe niż w pracy publikowanej przez Starego [4]. Imatinib był stosowany u 28 naszych pacjentów, z których 20 miało wykonane HSCT, 8 tylko chemioterapię. Hepatotoksyczność (< 5 x zakres normy) była najczęstszym objawem niepożądanym (27% dzieci). OS i EFS dla pacjentów, którzy byli przeszczepiani, było wyższe niż bez HSCT. OS dla dzieci leczonych chemioterapią i imatinibem było wyższe niż leczonych tylko chemioterapią, podczas gdy EFS dla dzieci leczonych imatinibem było nieznacznie wyższe niż bez imatynibu. Powyższe różnice nie były istotnie statystycznie.

Wyniki pracy wskazują, że chemioterapia połączona z imatinibem jest dobrze tolerowana i wydaje się poprawiać rokowanie u pacjentów z ALL Ph-dodatnią.

Występowanie chromosomu Philadelphia u dzieci z ALL jest rzadkie, dlatego konieczne jest ujednoczenie schematu postępowania i znalezienie optymalnej metody terapeutycznej dla tych pacjentów. W związku z tym wyniki tej pracy mogą być pomocne zarówno w ustaleniu wytycznych postępowania u dzieci z ALL Ph-dodatnią oraz w codziennej praktyce klinicznej.

Wyniki tych badań prezentowałam na 11th Biennial Childhood Leukemia and Lymphoma Symposium, Helsinki 21 - 22 maja, 2018.

Ad.3. *Grade 3 and 4 toxicity profiles during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. Profil toksyczności stopnia 3 i 4 podczas terapii dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej.*

Praca dotyczy jednego z najważniejszych problemów terapii przeciwnowotworowej u dzieci, a mianowicie toksyczności leczenia. Powikłania chemioterapii u dzieci z ALL mogą prowadzić do opóźnień w leczeniu, redukcji dawek cytostatyków bądź pominięcia dawki leku, przedłużenia hospitalizacji. Przedstawione w piśmiennictwie badania sugerują, że opóźnienia w chemioterapii spowodowane toksycznościami mają wpływ na wyniki leczenia [17, 18, 19]. Dlatego tak ważne jest zmniejszenie toksyczności i ustalenie strategii prowadzącej do zmniejszenia skutków ubocznych chemioterapii. W związku z tym, że liczba danych w literaturze na ten temat jest ograniczona, podjęłam się analizy czynników ryzyka, profilu niehematologicznych toksyczności stopnia 3 i 4 podczas chemioterapii u dzieci z ALL w pediatrycznych ośrodkach hematologicznych w latach 2002-2012 w Polsce.

W pracy przeanalizowałam dane kliniczne 1872 dzieci (813 dziewczynek i 1059 chłopców) z nowo rozpoznaną ALL, które były leczone protokołem ALL IC-BFM 2002. Brałam pod uwagę tylko dzieci, u których wystąpiły niehematologiczne toksyczności stopnia 3 i 4. W związku z tym badaniem objęłam 902/1872 (48%) dzieci, 383 dziewczynek i 519 chłopców. Mediana wieku wynosiła 5,3 lat. Wszyscy pacjenci leczeni byli protokołem ALL IC-BFM 2002. Terapia wspomagająca stosowana była zgodnie z wytycznymi protokołu. Profil toksyczności klasyfikowany był zgodnie z kryteriami NCI CTC (the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) wersja 2.0, zmodyfikowany przez GPOH (the German Society of Pediatric Oncology and Hematology) [20]. Łącznie raportowano 3190 epizodów toksyczności, a liczba epizodów wahała się od 1 - 24 na osobę. Toksyczności stopnia 3 były zdecydowanie częstsze niż stopnia 4. W mojej pracy wykazałam, że wśród analizowanych powikłań u dzieci z ALL najczęstsze były infekcje, uszkodzenie wątroby i przewodu pokarmowego. Podobnie jak w innych badaniach w literaturze powikłania pojawiały się

głównie w fazie indukcyjnej i reindukcyjnej. Po przeprowadzeniu analizy statystycznej znalazłam czynniki ryzyka, takie jak status remisji, liczba toksycznych epizodów i grupy ryzyka, które wpływały na wyniki leczenia. Stary w swojej publikacji podaje, że 2-3% dzieci umiera z powodu toksyczności. W mojej pracy śmiertelność wynosiła 3,7%. Może to być związane z długością analizowanego okresu i zmieniającą się w ciągu tego czasu terapią wspomagającą.

Wyniki tej pracy mogą być pomocne w opracowaniu rekomendacji leczenia wspomagającego oraz monitorowania toksyczności u dzieci z ALL w trakcie chemioterapii w ośrodkach hematoonkologicznych w Polsce. W literaturze zostało wykazane, że niektóre czynniki genetyczne mogą mieć znaczenie w odniesieniu do zmniejszenia występowania toksyczności u dzieci, podobnie jak identyfikacja podgrupy pacjentów o wyższym ryzyku toksyczności. W przyszłości nowe strategie, a także spersonalizowane terapie w przypadku toksyczności, mogą przyczynić się do poprawy przeżycia, szczególnie u pacjentów po wielu toksycznych epizodach [21].

Wyniki tych badań prezentowałam w formie ustnej na CLEAR 2019 (Childhood Leukemia Early Adverse Reactions conference). Kopenhaga, 9 - 11 maja, 2019.

Ad. 4. *Infectious profile in children with ALL during chemotherapy: a report of study group for infections. Profil infekcyjny u dzieci z ALL podczas chemioterapii: raport grupy ds. zakażeń.*

Kolejną pracę z cyklu publikacji tworzących moje osiągnięcie naukowe poświęciłam analizie częstości powikłań infekcyjnych, epidemiologii zakażeń, opracowaniu profilu infekcyjnego oraz analizie wskaźnika śmiertelności u dzieci z ALL w pediatrycznych ośrodkach hematoonkologicznych w latach 2012-2017 w Polsce. Analizę częstości zakażeń przeprowadziłam w okresach dwuletnich. Praca ta jest pierwszą w Polsce, w której zostały podsumowane dane ze wszystkich ośrodków hematoonkologicznych na powyższe tematy. Analiza dotyczy głównego problemu w leczeniu ALL u dzieci, ponieważ infekcje zajmują pierwsze miejsce wśród powikłań chemioterapii. Długie i intensywne leczenie, przedłużające się okresy neutropenii, stosowanie centralnych cewników żylnych jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności związanej z infekcjami [22, 23].

Analizą objęłam dane kliniczne 1363 dzieci z nowo rozpoznaną ALL. Pacjenci byli leczeni zgodnie z programami terapeutycznymi ALL IC-BFM 2002 i 2009. Badaniem byli objęci tylko pacjenci, którzy mieli udokumentowaną infekcję: bakteryjną przez wyizolowanie

patogenu, wirusową potwierdzoną metodą PCR lub występowaniem objawów klinicznych ospy wietrznej czy półpaśca, infekcję grzybiczą, która była oceniana wg kryteriów EORTC (the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group) i MSG (the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group). Terapia wspomagająca u dzieci prowadzona była zgodnie z obowiązującymi standardami w ośrodkach hematologicznych oraz wytycznymi w protokołach terapeutycznych [24].

W pracy wykazałam, że ponad połowa dzieci doświadczyła zakażenia bakteryjnego. Najczęściej zakażenie spowodowane było bakteriami Gram-pozytywnymi w posiewach krwi. Wskaźnik śmiertelności z powodu zakażeń bakteryjnych wynosił 2,8%. Zauważyłam, że częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych jest znacząco niższa w latach 2014-2015 w porównaniu do lat 2012-2014. Natomiast w ostatnim analizowanym okresie ponownie wzrasta, co mogło być spowodowane brakiem profilaktyki przeciwbakteryjnej np. ciprofloksacyny. W piśmiennictwie przedstawiane są prace, które potwierdzają zmniejszanie częstości infekcji przy zastosowaniu profilaktyki chinolonami bez zwiększenia częstości zakażeń grzybiczych [25, 26]. Z drugiej strony, należy brać pod uwagę możliwość rozwoju selektywnej oporności bakterii. Myślę, że wyniki tej pracy mogą być pomocne w wypracowaniu optymalnego postępowania u dzieci z infekcjami bakteryjnymi w trakcie chemioterapii.

W prezentowanej pracy zakażenia wirusowe zdiagnozowano u około 18% dzieci. Najczęściej przyczynami infekcji były wirusy z grupy HHV (*Human herpes virus*) oraz rotawirusy. Wskaźnik śmiertelności z powodu zakażeń wirusowych wynosił 2,0%. Analizując infekcje wirusowe w okresach dwuletnich, zaobserwowałam znacząco niską częstość infekcji w latach 2012-2013, co prawdopodobnie było związane z niską wykrywalnością zakażeń. Od 2014 roku dostęp do metody PCR poprawił się, co skutkowało zwiększeniem częstości kumulacyjnej infekcji wirusowych w latach 2014-2015 i w konsekwencji wczesną diagnozą i wdrożeniem leczenia. W kolejnym analizowanym okresie (2016-2017) częstość kumulacyjna była najniższa. Na taki wynik może mieć wpływ wprowadzenie profilaktyki acyclovirem i immunoglobuliną varicella-zoster u dzieci, które miały kontakt z chorymi na ospę wietrzna lub półpaśca. Autorzy w swoich pracach potwierdzają, że zastosowanie tych leków w profilaktyce ma wpływ zarówno na zachorowalność, jak i śmiertelność z powodu tych infekcji (wskaźnik śmiertelności u dzieci w immunosupresji znacząco obniżył się z 7% do 1%) [27].

Kolejną analizowaną grupą zakażeń były infekcje grzybicze, które występowały u około 20% dzieci z ALL. W większości były to zakażenia kwalifikowane jako „możliwe” zgodnie ze wspomnianymi wcześniej kryteriami. Wśród zakażeń udokumentowanych najczęstsze były zakażenia *Candida species*. Największą częstość kumulacyjną stwierdziłam w ostatnim analizowanym okresie, co wiąże się prawdopodobnie z poprawą dostępu do badań diagnostycznych (np. HRCT, tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości). Z drugiej strony, nie zaobserwowałam wzrostu zakażeń „prawdopodobnych” i „udowodnionych”, co można wyjaśnić stosowaniem profilaktyki przeciwgrzybiczej. Wskaźnik śmiertelności z powodu zakażeń grzybiczych wynosił 2,9%.

W przedstawionej pracy potwierdzam, że infekcje stanowią poważny problem u dzieci z ALL. Prezentowane wyniki mogą być także przydatne w rozwoju dalszych metod terapeutycznych, takich jak wczesne wprowadzenie empirycznej szeroko spektralnej terapii przeciwgrzybiczej, czy profilaktyki doustnymi antybiotykami u dzieci otrzymujących intensywną chemioterapię.

Wyniki dotyczące infekcji wirusowych prezentowałam w formie ustnej na XXVIII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Łódź 2019, 12 - 14 września. Na publikację powoływał się pan prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński oraz prof. dr hab. n. med. Katarzyna Dzierżanowska -Fangrat w wykładach prezentowanych na wyżej wymienionym zjeździe.

Ad. 5. *Severe drug-induced hypertriglyceridemia treated with plasmapheresis in children with acute lymphoblastic leukemia. Ciężka triglicerydemia indukowana lekami leczona plasmaferezą u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.*

Kontynuując moje zainteresowanie powikłaniami chemioterapii u dzieci, opracowałam dane kliniczne pacjentów z ALL i zaburzeniami gospodarki lipidowej, którzy byli leczeni w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie. Praca porusza bardzo trudny problem hipertriglicydemii wśród pacjentów z ALL w trakcie chemioterapii i sterydoterapii. Przeglądając piśmiennictwo, zaobserwowałam, że wciąż niewiele jest opracowań dotyczących dzieci z ciężką hipertriglicydemią, u których wykonano zabieg plazmaferezy. W pracy przedstawiłam również porównanie danych literaturowych dotyczących dzieci i chorych dorosłych.

Asparaginaza (ASP) i sterydy są głównymi lekami w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w nawrotach choroby. Wiadomo,

że ASP może powodować szereg toksyczności, takich jak nadwrażliwość, zapalenie trzustki, a także poważne zaburzenia lipidowe i krzepnięcia. Sterydy mogą powodować cukrzycę, otyłość, hiponatremię, a także łagodną hiperlipemię, co może nasilać działania niepożądane asparaginazy. W przypadku, gdy poziom trójglicerydów jest większy niż 1000 mg/dl, ryzyko zapalenia trzustki jest znacznie zwiększone [28, 29, 30]. W pracy omawiam dwóch pacjentów, u których po podaniu asparaginazy i steroidów, podczas leczenia ostrej białaczki limfoblastyczną, wystąpiła ciężka hipertriglicerydemia. Przeanalizowałam dane laboratoryjne i kliniczne tych dzieci. W obu przypadkach obserwowano szybko wzrastające stężenie trójglicerydów. U dziewczynki pierwszy zabieg wykonano po dziesięciu dniach od wystąpienia ciężkiej hipertriglicerydemii (maksymalne stężenie 9300mg/dl), a u drugiego pacjenta postanowiliśmy wprowadzić plazmaferezę zdecydowanie wcześniej, po trzech dniach od zaobserwowania ciężkiej hipertriglicerydemii (maksymalne stężenie 8000mg/dl). Procedurę tę przeprowadzono przy użyciu cewnika żylnego w żyłę udową i 5% albuminy lub świeżo zamrożonego osocza jako płynu zastępczego. Plazmafereza była dobrze tolerowana w obu przypadkach i szybko nastąpiło zmniejszenie hipertriglicerydemii. Jednak u dziewczynki rozwinęło się zapalenie trzustki. Moim zdaniem plazmafereza wydaje się być bezpieczna i skuteczna w zmniejszaniu hipertriglicerydemii. Jednak powinna być wykonywana, gdy tylko poziom trójglicerydów wzrośnie powyżej 1000 mg/dl, aby zapobiec poważnym powikłaniom. Pacjenci powinni kontynuować chemioterapię bez ASP. Ważne jest regularne monitorowanie profilu lipidowego, enzymów trzustkowych oraz układu krzepnięcia podczas leczenia ASP i sterydami. W piśmiennictwie podobne spostrzeżenia przedstawiane są u chorych dorosłych [29, 30, 31, 32, 33]. Jak wspomniałam, w literaturze dostępnych jest niewiele publikacji dotyczących zastosowania plazmaferezy u dzieci, dlatego doniesienia na ten temat mają istotne znaczenie dla ustalenia standardów dotyczących stosowania tej metody leczenia u dzieci.

Ad. 6. First-line treatment failure in childhood acute lymphoblastic leukaemia: the Polish Paediatric Leukaemia and Lymphoma Study Group experience. Niepowodzenia pierwszej linii leczenia dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej – doświadczenia Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków.

Autorzy licznych publikacji podkreślają, że zarówno nawroty choroby, jak i toksyczności spowodowane chemioterapią stanowią główny powód niepowodzeń terapii, co w konsekwencji pogorsza wyniki leczenia [34, 35]. W związku z tym w ostatniej publikacji z cyklu prac, składających się na moje osiągnięcie naukowe, podjęłam się analizy

danych klinicznych dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w kontekście niepowodzeń pierwszej linii leczenia.

Niepowodzenie leczenia indukcyjnego definiuje się jako obecność blastów szpiku kostnym (szpik M2: blasty 5 - 24% lub szpik M3: blasty $\geq 25\%$ w porównaniu do szpiku M1 blasty $<5\%$) w 33 dniu fazy indukcyjnej. Wznowę choroby, która pojawia się po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji (CR1) rozpoznajemy, gdy liczba blastów w szpiku kostnym jest powyżej 5% blastów lub/i występują nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych. Śmiertelność związana z leczeniem (TRD, treatment-related death) dotyczy dzieci, które zmarły z powodu powikłań chemioterapii lub allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (SCT). Leczenie wspomagające u dzieci stosowano zgodnie z obowiązującymi standardami w ośrodkach hematoonkologicznych oraz wytycznymi w protokołach terapeutycznych [4].

Badaniem objęłam dane kliniczne 1872 pacjentów z nowo rozpoznaną białaczką, którzy leczeni byli protokołem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002 w 14 ośrodkach hematoonkologicznych w latach 2002 - 2012. Dzieci z zespołem Downa zostały wykluczone z analizy. Niepowodzenia pierwszej linii leczenia wystąpiły u 384 dzieci (20,5%). Czas obserwacji zakończył się 31 grudnia 2016 roku.

W pracy wykazałam, że niepowodzenia leczenia występowały zdecydowanie częściej u chłopców (241/62,8%) niż u dziewczynek (143/37,2%) w porównaniu do grupy dzieci, które żyją w pierwszej remisji (CR1) (chłopcy 818/55%; dziewczynki 670/45%). Mediana wieku było znacząco wyższa u dzieci, które doświadczyły niepowodzeń terapii niż dzieci w CR1 (8,57 versus 4,9 lat).

W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowałam czynniki w każdej grupie ryzyka, które istotnie różniły się u dzieci, które doświadczyły niepowodzenia terapii, w porównaniu do tych, które pozostały w CR1:

- w standardowej grupie ryzyka tylko liczba blastów w szpiku kostnym w 15 dobie indukcyjnej była statystycznie istotna, ale wynikało to z kryteriów stratyfikacji;
- w grupie pośredniego ryzyka stwierdziłam cztery czynniki prognostyczne: wiek, płeć, zajęcie OUN i liczbę blastów w szpiku kostnym w 15 dobie leczenia;
- w grupie wysokiego ryzyka (HRG) dwa czynniki prognostyczne : wiek i liczba blastów w szpiku kostnym w 15 dniu terapii.

W analizie jednoczynnikowej rearanżacje *KMT2A /AFF1* i *BCR /ABL1* nie były czynnikami ryzyka niepowodzenia pierwszej linii leczenia.

Natomiast analiza wieloczynnikowa wykazała, że jedynie wiek ≥ 10 lat w momencie diagnozy był niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w grupie wysokiego ryzyka.

W prezentowanym badaniu, u 253 (13,5%) dzieci doszło do nawrotu choroby, a 131 zmarło z powodu toksyczności leczenia. W celu dokładnej analizy, dane kliniczne dzieci podzieliłam na 3 grupy:

- dzieci ze wznową choroby, które przeżyły (grupa 1),
- dzieci ze wznową choroby, które zmarły (grupa 2),
- dzieci bez wznowy, które zmarły z powodu toksyczności leczenia (grupa 3).

Stwierdziłam statystycznie istotne różnice pod względem cech klinicznych między tymi grupami. Dzieci, które zmarły z powodu nawrotu lub toksyczności były starsze, miały wyższą liczbę krwinek białych w momencie diagnozy, częściej były to dzieci z T-ALL lub AHL i częściej były zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka (HRG) w porównaniu z pacjentami ze wznową choroby, którzy przeżyli. Ponadto pacjenci, którzy zmarli, wykazywali złą odpowiedź na fazę indukcyjną chemioterapii (ocenianą w 8, 15 lub 33 dniu terapii) w przeciwieństwie do dzieci ze wznową, które przeżyły ($p < 0,05$). W grupie pacjentów bez nawrotów, którzy zmarli z powodu toksyczności, obecność chromosomu Philadelphia była częstsza (10,7%) niż w innych grupach; jednak różnica nie była statystycznie istotna ($p > 0,05$). Nie znalazłam różnic między grupami pacjentów, którzy zmarli z powodu toksyczności, a pacjentami, którzy zmarli z powodu nawrotu choroby pod względem analizowanych czynników.

Podsumowując, chciałabym zaznaczyć, że jest to największe retrospektywne badanie danych klinicznych dzieci, u których wystąpiły niepowodzenia pierwszej linii terapii w populacji polskiej. Moja analiza pokazuje, że wiek ≥ 10 lat jest szczególnym czynnikiem ryzyka niepowodzenia pierwszej linii leczenia, zarówno pod względem nawrotu, jak i śmiertelności związanej z leczeniem. W związku z tym należy rozważyć modyfikację leczenia wspomagającego dla tej grupy pacjentów.

4.3. Podsumowanie głównego osiągnięcia naukowo-badawczego przedstawionego do postępowania habilitacyjnego i zastosowanie uzyskanych wyników.

Pomimo dobrych rokowań w ALL u dzieci, w niektórych grupach pacjentów, takich jak dzieci z zespołem Downa i ALL oraz dzieci z ALL Ph-dodatnią, występują trudności terapeutyczne. Moje prace podsumowują doświadczenia Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków w terapii tych pacjentów. W związku z tym wyniki moich analiz mogą przyczynić się do optymalizacji protokołów terapeutycznych.

Wyniki prezentowanych przez mnie prac podkreślają także, jak istotne znacznie ma terapia wspomagająca w leczeniu przeciwnowotworowym dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wobec dobrego rokowania u wszystkich pacjentów z ALL, istotne jest ciągle udoskonalanie standardów leczenia wspomagającego, co ma ogromne znaczenie w minimalizowaniu powikłań chemioterapii. Przedstawione przeze mnie wyniki opierają się na danych raportowanych ze wszystkich ośrodków hematologicznych w Polsce, dlatego ich zaletą jest to, że dotyczą jednorodnej grupy pacjentów leczonych tymi samymi protokołami terapeutycznymi. W związku z tym mogą być przydatne w opracowaniu nowych standardów terapii wspomagającej dla polskich pediatricznych ośrodków hematologicznych.

Leczenie ALL u dzieci opiera się na stratyfikacji ryzyka, co wpływa na zróżnicowanie intensywności chemioterapii. Dlatego tak ważna jest identyfikacja czynników rokowniczych. Wyniki pracy dotyczącej niepowodzeń pierwszej linii leczenia wskazują, że istotnym czynnikiem rokowniczym jest wiek pacjenta ≥ 10 lat. Z tego powodu istnieje konieczność modyfikacji terapii wspomagającej dla dzieci starszych.

Moje prace mają przede wszystkim aspekt kliniczny, więc ich wyniki będą również przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381:1943e55.
2. Pui C-H., Yang J. J., Hunger S. P., Pieters R, Schrappe M. et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration *J Clin Oncol* 2015, 33(27): 2938-2948.
3. Kowalczyk J. Wprowadzenie do onkologii i hematologii dziecięcej. CMKP 2011.

4. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol.*2014;32(3):174-184.
5. ALL IC BFM 2009, A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Version of Therapy Protocol from August-14-2009.
6. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014;123(1):70-77.
7. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with down's syndrome. *Lancet* 2000;355(9199):165-169.
8. Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 William Beaumont Hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2009;11(5):371-380.
9. Jarosova M, Volejnikova J, Porizkova I, et al. Chromosomal aberrations in childhood acute lymphoblastic leukaemia: 15-year single center experience. *Cancer Genet.* 2016;209(7-8):340-347.
10. Leoni V, Biondi A. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukaemia. *Haematologica.* 2015;100(3):295-299.
11. Suzuki R, Kobayashi C, Sakai A, et al. Imatinib-induced severe hepatitis in a 9-year-old girl with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(6):e368-e371.
12. Janeczko-Czarnecka M, Krawczuk-Rybak M, Karpińska-Derda I, et al. Imatinib in the treatment of chronic myeloid leukaemia in children and adolescents is effective and well tolerated: report of the polish paediatric study group for the treatment of leukemias and lymphomas. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(1):91-98.
13. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5175-5181.
14. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):936-945.

15. Manabe A, Kawasaki H, Shimada H, et al. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: results from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) study Ph(+) ALL04. *Cancer Med.* 2015;4(5):682-689.
16. Burke MJ, Willert J, Desai S, Kadota R. The treatment of paediatric Philadelphia positive (Ph+) leukemias in the imatinib era. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(6):992-995.
17. Yeoh A, Collins A, Fox K, et al. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 34(1): 38-42,2017. PMID: 28287326. DOI: 10.1080/08880018. 2016. 1276235.
18. Hough R and Vora A: Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017(1): 251-258, 2017.
19. Schmiegelow K, Muller K, Mogensen SS, et al. Noninfectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res* 6:444, 2017.
20. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria (CTC). [version 2.0]. 1999. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf.
21. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115(16): 3206-3214, 2010.
22. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 2017;28(2):386e92.
23. Styczyński J, Czyżewski K, Zalas-Więcek P, Gryńiewicz-Kwiatkowska O. Profile of infections in Polish pediatric hematology, oncology and stem cell transplantation centers in 2014e2015. *Post N Med* 2016;8:555e60.
24. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the National Institute of Allergy and

- infectious diseases Mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813e21.
25. Wolf J, Tang L, Flynn PM, et al. Levofloxacin prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Infect Dis* 2017;65(11):1790e8.
 26. Yeh TC, Liu HC, Hou JY, et al. Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis. *Cancer* 2014;120(8):1255e62.
 27. Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al. Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(3):237e42.
 28. Ridola V, Buonuomo PS, Maurizi P, et al. Severe acute hypertriglyceridemia during acute lymphoblastic leukemia induction successfully treated with plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(February 2):378-80.
 29. Persson L, Harila-Saari A, Hed Myrberg I, et al. Hypertriglyceridemia during asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia correlates with antithrombin activity in adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(October 10).
 30. Solano-Paez P, Villegas JA, Colomer I, et al. L-Asparaginase and steroids-associated hypertriglyceridemia successfully treated with plasmapheresis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(April 3):e122-4.
 31. Galindo RJ, Yoon J, Devoe C, Myers AK. PEG-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60(April 2):173-7.
 32. Gavva C, Sarode R, Agrawal D, Burner J. Therapeutic plasma exchange for hypertriglyceridemia induced pancreatitis: a rapid and practical approach. *Transfus Apher Sci* 2016;54(February 1):99-102.
 33. Morand A, Barlogis V, Rouby F, et al. Hypertriglyceridemia, discovered on a pseudohyponatremia, induced by L-asparaginase in the treatment of B acute lymphoblastic leukemia in child. *Therapie* 2015:16.
 34. Christensen MS, Heyman M, Mottonen M, et al. Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol*. 2005;131(1):50-58.
 35. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-2816.

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

Pełne teksty prac stanowiących mój dorobek naukowy znajdują się w **załączniku nr 7**. Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Pracownię Bibliograficzną Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z dnia 21.02.2020r. zamieszczona w **załączniku nr 9**.

5.1. Tematyka pozostałych prac badawczych.

5.1.1. Ostra białaczka limfoblastyczna.

Od 2002 roku najwięcej uwagi poświęciłam problematyce ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. W związku z tym, że Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, została włączona do projektu badawczego ALL IC-BFM 2002, a następnie ALL IC-BFM 2009. Byłam w grupie koordynującej leczenie ALL, współpracowałam ze wszystkimi ośrodkami hematologicznymi w Polsce. Przeanalizowałam i opracowałam dane kliniczne dzieci leczonych protokołem ALL IC BFM-2002 i wybrane dane kliniczne pacjentów leczonych protokołem ALL IC BFM-2009, czego efektem jest osiem publikacji (wszystkie po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych). Chciałabym zaznaczyć, że jestem drugim autorem pracy podsumowującej wyniki leczenia programem ALL IC BFM-2002 w Polsce, która powstała we współpracy z prof. Janem Starym z Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej w Pradze (Charles University and University Hospital Motol).

Współpraca z dr n. med. Moniką Lejman z Pracowni Diagnostyki Genetycznej UM w Lublinie zaowocowała dwoma publikacjami, w których jestem drugim i trzecim autorem. W jednej z prac analizujemy wpływ bardzo wczesnego chimeryzmu na wyniki leczenia u pacjentów z ALL po HSCT. W drugiej przedstawiamy charakterystykę genetycznych rearanżacji w grupie pacjentów z BCP-ALL prezentujących kariotyp hiperdiploidalny.

Tematyka pozostałych prac dotyczy oceny częstości występowania i analizy powikłań związanych z chemioterapią u pacjentów z ALL oraz pacjentów z chorobami genetycznymi i ALL. W przedstawianych pracach szczególny nacisk został położony na toksyczności

neurologiczne, które sprawiają klinicytom duże problemy terapeutyczne i niosą za sobą poważne konsekwencje.

W przyszłości zamierzam przeanalizować i zinterpretować dane kliniczne pacjentów leczonych ALL IC BFM-2009, a następnie porównać oba protokoły terapeutyczne pod kątem wyników oraz powikłań leczenia.

Poza cyklem prac, poniżej prezentuję pozostałe publikacje na powyższe tematy z krótkim opisem ich zawartości:

1. Jerzy R. Kowalczyk, **Joanna Zawitkowska**, Monika Lejman, Katarzyna Drabko, Marzena Samardakiewicz, Michał Matysiak, Michał Romiszewski, Walentyna Balwierz, Magdalena Ćwiklińska, Bernarda Kazanowska, Joanna Owoc-Lempach, Jacek Wachowiak, Katarzyna Derwich, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Maciej Niedźwiecki, Joanna Trelińska, Wojciech Młynarski, Mariusz Wysocki, Andrzej Kołtan, Tomasz Szczepański, Maryna Krawczuk-Rybak, Anna Kitszel, Maria Wieczorek, Tomasz Urański, Tomasz Ociepa, Grażyna Sobol-Milejska, Agnieszka Mizia-Malarz, Grażyna Karolczyk, Jan Stary. **Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial.** Am. J. Hematol. 2019, s. 1 - 4. IF - 6,137; KBN/MNiSW - 140 pkt (praca oryginalna).

W pracy podsumowujemy wyniki leczenia pacjentów z ALL protokołem ALL IC-BFM 2002 w polskich ośrodkach hematoonkologicznych. Przeanalizowaliśmy dane kliniczne 1872 dzieci z nowo rozpoznaną ALL, które były leczone programem terapeutycznym ALL IC BFM 2002 od listopada 2002 do listopada 2011. Czas obserwacji zakończył się 31 grudnia 2016 roku. Kumulacyjny wskaźnik śmiertelności oszacowany po 5 latach wynosił 4,4% w grupie SR, 14,2% w grupie IR i 37,3% w HR. Częstość zgonów w całkowitej remisji była znacząco wyższa u dzieci ≥ 10 roku życia w porównaniu do młodszych oraz w T-ALL versus BCP-ALL. Należy podkreślić, że różnice nie były istotne statystycznie pomiędzy chłopcami i dziewczynkami. Wznowa pojawiła się u 275 dzieci (14,7%), z których 51 było w grupie SR (8,4% pacjentów stratyfikowanych do grupy SR), 147 w grupie IR (16,4%), 77 w HR (21,2%). Całkowite przeżycie (OS) dla 1872 dzieci z ALL wynosiło 86% po 5 latach, natomiast przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - 79%. Nasza analiza wykazała, że ALL IC-BFM 2002 okazał się skutecznym protokołem leczenia dzieci z ALL w polskich pediatrycznych ośrodkach hematoonkologicznych.

2. Monika Lejman, Agnieszka Zaucha-Prażmo, **Joanna Zawitkowska**, Aleksandra Mroczkowska, Dominik Grabowski, Jerzy Kowalczyk, Katarzyna Drabko. **Impact of early chimerism status on clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia after haematopoietic stem cell transplantation.** BMC Cancer 2019 s. 1-24. IF - 2,933; KBN/MNiSW - 100 pkt (praca oryginalna).

W pracy omawiamy wpływ bardzo wczesnego chimeryzmu (do 28 doby) na wyniki kliniczne: całkowite przeżycie (overall survival, OS) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival EFS) u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (allo-HSCT). Przeanalizowaliśmy dane kliniczne 56 dzieci, które były leczone w Klinice Hematologii Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie w latach 2002-2018. Wszyscy pacjenci byli kondycjonowani zgodnie z wytycznymi Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Szpiku (EBMT). Do analizy chimeryzmu komórkowego po HSCT wykorzystano metodę ilościowej fluorescencyjnej reakcji łańcuchowej polimerazy w oparciu o polimorfizm sekwencji mikrosatelitarnych QF STR PCR. W badanej grupie mediana czasu obserwacji wyniosła 4,58 lat. 5-letnie całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) dla całej grupy pacjentów wynosiło odpowiednio 0.84 i 0.80. Dalsze porównania przeprowadziliśmy w grupach dzieci z całkowitym (CC) i mieszanym chimeryzmem (MC) w dniach +14, +21, +28. Nie stwierdziliśmy różnic statystycznych w OS i EFS między pacjentami z CC i MC w analizowanych punktach czasowych. W analizowanej grupie pacjentów zgodny dawca niespokrewniony, płeć męska dawcy, liczba przeszczepionych komórek CD34+ powyżej $4,47 \times 10^6$ kg i brak seroterapii ATG (globulina antytymocytarna) były statystycznie powiązane z wyższym poziomem chimeryzmu dawcy. Nawrót białaczki wystąpił u 5 (9%) pacjentów, u wszystkich po dniu +28 po HSCT. Nie stwierdziliśmy różnicy istotnej statystycznie w częstości wznów (cumulative incidence, CI) u pacjentów z chimeryzmem dawcy niższym i wyższym niż 60% w dniu +7, jak również u pacjentów z MC i CC w analizowanych punktach czasowych. Wyniki przedstawione w pracy sugerują, że wczesne monitorowanie chimeryzmu po HSCT może być pomocnym narzędziem w przewidywaniu odrzucenia przeszczepu i zastosowaniu skutecznej interwencji terapeutycznej. W związku z tym mogą mieć istotny wkład w analizę znaczenia bardzo wczesnej oceny chimeryzmu u dzieci z ALL leczonych HSCT.

3. Monika Lejman, **Joanna Zawitkowska**, Borys Styka, Mariusz Babicz, Dorota Winnicka, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Agata Pastorczak, Joanna Taha, Wojciech Młynarski, Jerzy R. Kowalczyk. **Microarray testing as an efficient tool to redefine hyperdiploid paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia patients.** Leuk. Res. 2019 vol. 83 [art. nr] 106163, s. 1-11. 2019.05.013. IF = 2,066; PK/MNiSW = 70 (praca oryginalna).

Kariotyp hiperdiploidalny, a szczególnie kariotyp z wysoką hiperdiploidią (51-65 chromosomów w kariotypie somatycznym), jest związany z korzystną prognozą (OS wynosi 90%) przy określonych parametrach klinicznych (niska liczba białych krwinek, wiek 1- 6 lat w chwili diagnozy). Pacjenci z wysoką hiperdiploidią powinni prezentować kombinacje trisomii chromosomów 4, 10, 17 oraz 18, bez obecności trisomii chromosomu 5, który, jak opisuje Heerema i współ., może mieć negatywny efekt. Poza tym ukryte genetyczne rearanżacje związane mikrodelecją genów powiązanych z leukemogenezą mogą mieć wpływ na dobrą prognozę u pacjentów z hiperdiploidią. W związku z tym, oprócz klasycznego kariotypowania, które nie zawsze jest skuteczną metodą diagnostyczną, należy pacjentom wykonać kariotyp molekularny przy pomocy wysokorozdzielczych mikromacierzy CytoScan HD. Przebadaliśmy populację 55 pacjentów z nowo diagnozowaną BCP-ALL leczonych według protokołu ALL IC-BFM 2009. Wszyscy pacjenci mieli wykonany wcześniej kariotyp somatyczny z barwieniem GTG, ale tylko u 32 pacjentów udało się ustalić hiperdiploidię. Badania mikromacierzowe ujawniły niską hiperdiploidię u 7 pacjentów i wysoką hiperdiploidię u 48 pacjentów. Dodatkowo zaobserwowano 93 zmiany strukturalne o wielkości powyżej 10Mpz takie jak dup 1q, del 9p, del 17p czy del 6q. W badanej grupie wykryto 68 zmian liczby kopii (copy numer variation) obejmujących delecje między innymi w genach *CDKN2A/CDKN2B*, *PAX5*, *RBI*, *ETV6*, *IKZF1*. Szczególnie ciekawym odkryciem było ujawnienie trzech pacjentów prezentujących delecję w genie *IKZF1* współistniejącą z delecją w genach *CDKN2A/CDKN2B*, co daje postawę do kwalifikacji pacjenta do grupy *IKZF1^{plus}*. Praca podkreśla wartość zastosowanej techniki jako narzędzia koniecznego do otrzymywania rzetelnych i wiarygodnych diagnostycznych wyników w aspekcie ukrytych zmian genetycznych w kariotypie hiperdiploidalnych, takich jak delecje w genie *IKZF1*. W nowym protokole leczenia (AEIOP-BFM ALL 2017) status grupy *IKZF1^{plus}* jest bardzo ważny w stratyfikacji pacjenta do grupy wysokiego ryzyka przy pozytywnym wyniku choroby resztkowej oznaczonej metodą molekularną.

4. Przemysław M. Krzaczek, Małgorzata Mitura-Lesiuk, **Joanna Zawitkowska**, Beata Petkowicz, Barbara Wilczyńska, Katarzyna Drabko. **Salivary and serum concentrations of selected pro- and anti-inflammatory cytokines in relation to oral lesions among children undergoing maintenance therapy of acute lymphoblastic leukemia.** Współcz. Onkol. 2019 vol. 23 nr 2 s. 81-86. IF - 0; KBN/MNiSW - 40 pkt (praca oryginalna).

Celem naszego badania było analiza poziomu wybranych cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- γ) w ślinie i surowicy, zarówno pacjentów w trakcie potrzymania remisji ALL i po zakończeniu terapii w porównaniu do dzieci zdrowych (grupa kontrolna). Wyniki zostały przeanalizowane w odniesieniu do częstotliwości pojawiania się zmian zapalnych w jamie ustnej i subiektywnej intensywności dolegliwości bólowych ze strony jamy ustnej. Wykazaliśmy istotne różnice w stężeniach TNF- α i IL-10 w ślinie i surowicy między grupą dzieci z ALL i kontrolną. Zmiany zapalne w jamie ustnej zdecydowanie częściej występowały u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe niż w grupie kontrolnej. Jednak subiektywne dolegliwości oceniane przy użyciu VAS (Visual Analog Scale) były najwyższe w grupie kontrolnej. Na taki wynik prawdopodobnie miał wpływ brak traumatycznych doświadczeń związanych z leczeniem przeciwnowotworowym na młodych pacjentów.

5. Magdalena Cienkusz, Katarzyna Drabko, **Joanna Zawitkowska**, Teresa Odój. **Polineuropatia indukowana winkrystyną u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną - analiza retrospektywna w jednym ośrodku.** Pediatr. Pol. 2015 t. 90 nr 5 s. 391-395. IF - 0; KBN/MNiSW - 15 pkt (praca oryginalna).

W pracy został omówiony jeden z najczęstszych problemów neurologicznych pojawiających się u dzieci z ALL. Przeanalizowaliśmy dane kliniczne 44 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną pod kątem występowania polineuropatii oraz innych toksyczności współistniejących z tym powikłaniem. Pacjenci leczeni byli zgodnie z programem ALL IC-BFM 2009 w klinice w Lublinie w latach 2013-2014. Objawy kliniczne polineuropatii wystąpiły u 86,36% (38/44) chorych dzieci. Najwyższy odsetek powikłań neurologicznych obserwowany był w grupie standardowego i wysokiego ryzyka. Polineuropatia wystąpiła z równą częstością u chłopców i dziewczynek. Z naszej analizy wynika, że występowała istotnie częściej, gdy towarzyszyły jej inne powikłania, szczególnie hematologiczne i toksyczne uszkodzenie wątroby. W walce z polineuropatią hematoonkolog ma do dyspozycji

jedynie rehabilitację, która jest często niemożliwa do zastosowania ze względu na czasowe przeciwwskazania. Pozostaje jedynie ominięcie czy zmniejszenie dawek leków lub odroczenie chemioterapii, co wydłuża proces terapeutyczny i pogarsza rokowanie. Nasza praca potwierdza, że polineuropatia jest bardzo częstym powikłaniem chemioterapii i stanowi poważny problem diagnostyczny jak i terapeutyczny.

6. Karolina Faber, Marzena Samardakiewicz, **Joanna Zawitkowska**, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Ewa Dudkiewicz, Jerzy R. Kowalczyk. **Neurological toxicities among children patients during treatment for acute lymphoblastic leukemia and occurrence of neuropsychological late effects after the treatment.** Psychoonkologia 2014 t. 18 nr 4 s. 144-152. IF - 0; KBN/MNiSW - 4 pkt (praca oryginalna).

Celem prezentowanej pracy była ocena związku między występowaniem powikłań neurologicznych a funkcjonowaniem neuropsychologicznym dzieci wyleczonych z ALL. Było to badanie pilotażowe, które opierało się na małej liczbie pacjentów (n=11). W ośrodku lubelskim, stosując testy neuropsychologiczne, przebadaliśmy 3 grupy dzieci:

- 1) wyleczone z ALL, u których w trakcie leczenia doszło do powikłań - grupa kliniczna (n=4),
- 2) w trakcie leczenia - grupa kliniczna prospektywna (n=3),
- 3) zdrowe dobrane wg wieku i płci (n=4).

Stwierdziliśmy obniżenie IQ w obu grupach klinicznych w porównaniu ze zdrowymi dziećmi. U pacjentów wyleczonych z ALL, u których wystąpiły komplikacje neurologiczne, stwierdzono więcej specyficznych trudności neuropsychologicznych niż w pozostałych grupach. Dwoje z czworga dzieci z tej grupy miało zaburzenia o typie dysleksji. Wydaje się, że wskazane byłoby kontynuowanie badań w oparciu o pacjentów leczonych w innych ośrodkach.

7. Agata Pastorczak, Małgorzata Stolarska, Joanna Trelńska, **Joanna Zawitkowska**, Jerzy Kowalczyk, Wojciech Młynarski, on Behalf of The Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **Nijmegen breakage syndrome (NBS) as a risk factor for CNS involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia.** Pediatr. Blood Cancer 2011 vol. 57 nr 1 s. 160-162. IF - 1,891; KBN/MNiSW - 32 pkt (praca oryginalna).

Wielu autorów w swoich publikacjach potwierdza, że zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest niezależnym czynnikiem ryzyka przeżycia wolnego od

zdarzeń i nawrotu choroby ograniczonego do OUN. W badaniach prowadzonych na myszach, stwierdzono, że u zwierząt pozbawionych RAG2, białka biorącego udział w naprawie DNA, doszło do rozwoju nacieku białaczkowego w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych. Dlatego postawiliśmy hipotezę, że niedobory naprawy DNA u ludzi, takie jak zespół Nijmegen (NBS), mogą stanowić czynnik ryzyka rozprzestrzeniania się ostrej białaczki limfoblastycznej w OUN. Po przeanalizowaniu częstości występowania zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (status CNS2/CNS3 zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2002) w diagnozie ALL w dwóch niezależnych kohortach z Polskiej Grupy Badawczej ds. Białaczki Dziecięcej/Chłoniaków zauważyliśmy, że wśród dzieci z NBS zajęcie ośrodkowego układu nerwowego występowało częściej, a różnica była istotna statystycznie.

8. **Joanna Zawitkowska**, Mirosław Jasiński, Urszula Małek, Jerzy R. Kowalczyk. **The neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia excluding initial CNS infiltration. Onkol. Radioter.** 2008 R. 2 nr 2 s. 36-40. IF - 0; KBN/MNiSW - 4 pkt (praca oryginalna).

Powikłania neurologiczne u dzieci z ALL stanowią poważny problem diagnostyczno-terapeutyczny i dlatego podjęłam się ich omówienia i analizy u dzieci leczonych w klinice w Lublinie. Badaniem objęłam 86 pacjentów leczonych od listopada 2002 do stycznia 2008. Pacjenci, u których w momencie diagnozy stwierdzono zajęcie OUN, nie byli analizowani. Nacieczenie białaczkowe OUN zostało wykluczone poprzez wykonanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie neurologiczne, EEG oraz radiologiczne badania obrazowe. Dzieci były leczone zgodnie z programem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002. Najczęstszym powikłaniem była polineuropatia, którą pojawiła się u 10 (67%) dzieci, a u 5 z nich objawy były bardzo nasilone (dwójka dzieci miała ominiętą kolejną dawkę winkrystyny). U dwóch pacjentów rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu posocznicy. W następstwie zmian niedokrwienych u jednego dziecka wystąpił niedowład lewej kończyny dolnej, u jednego paraliż prawej połowy ciała. W trakcie leczenia drgawki wystąpiły u czterech pacjentów. Zaburzenia neurologiczne występowały w równym stopniu w leczeniu indukcyjnym i reindukcyjnym. Jak wynika z mojej analizy, powikłania neurologiczne u badanych pacjentów z ALL miały różnorodny charakter i dlatego trudno określić jednoznacznie, czy za te zaburzenia odpowiedzialne są tylko cytostatyki, czy również ma wpływ sama choroba. Uważam, że bardzo istotne jest ściśle monitorowanie pacjentów w celu uchwycenia symptomów

neurologicznych oraz współpraca z neurologiem w czasie terapii przeciwnowotworowej.

5.1.2. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci ze złośliwymi nowotworami litymi oraz chłoniakami złośliwymi.

Na początku pracy zawodowej moje zainteresowania kliniczne koncentrowały się na nowotworach litych oraz chłoniakach złośliwych u dzieci.

W praktyce klinicznej wstępna symptomatologia nowotworów dziecięcych jest różnorodna i mało charakterystyczna, często imituje inne, mniej poważne choroby. Trudnym problemem dla onkologów i hematologów dziecięcych jest to, że dzieci trafiają do klinik w zaawansowanej fazie choroby, co wiąże się z ciężkimi powikłaniami spowodowanymi z jednej strony samą chorobą, a z drugiej intensywnym i długim leczeniem. Dlatego dla mnie jako klinicysty ważna była analiza danych klinicznych pacjentów w kontekście trudności diagnostycznych i terapeutycznych, co zostało przedstawione w 7 publikacjach (dwie po uzyskaniu doktora stopnia nauk medycznych) oraz prezentacjach na konferencjach. W pracach istotne było przedstawienie przyczyn trudności w szybkim i jednoznacznym postawieniu diagnozy nowotworu u dzieci skierowanych do kliniki w Lublinie. Na podstawie przeprowadzonych analiz nasuwają się następujące wnioski: nietypowość objawów wstępnych oraz brak odpowiedzi na leczenie przeciwbakteryjne powinny skłaniać lekarzy pierwszego kontaktu do uwzględnienia w diagnostyce różnicowej choroby nowotworowej, wczesnego wykonywania badań obrazowych, a w przypadku stwierdzenia obecności masy patologicznej bezwzględnie skierowanie dziecka do ośrodka specjalistycznego [prace 1-7].

Przedstawiam publikacje na powyższy tematy:

1. **Joanna Zawitkowska**, Emilia Kątska, Jerzy Kowalczyk. Analiza przyczyn powiększonych węzłów chłonnych u dzieci kierowanych do poradni hematologicznej. *Otorynolaryngologia* 2009 t. 8 nr 2 s. 72-75.
2. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Joanna Nurzyńska-Flak, Krzysztof Kątski, Jerzy R. Kowalczyk. Nowotwory lite lokalizacji okołooonowej a zmiany nowotworowe w OUN. *Med. Wieku Rozwoj.* 2005 t. 9 nr 3 cz. 2 s. 471-476.
3. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Magdalena Woźniak, Jerzy R. Kowalczyk. Characteristics and outcome of children with primary soft tissue sarcomas of extremities. *Med. Wieku Rozwoj.* 2004 t. 8 nr 2 cz. 1 s. 169-174.

4. Joanna Nurzyńska-Flak, Krzysztof Kątski, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Tomasz Mazurkiewicz, Jerzy R. Kowalczyk. Analiza wyników leczenia mięsaka koścopochnego u dzieci i młodzieży w materiale własnym. Med. Wieku Rozwoj. 2004 t. 8 nr 4 cz. 2 s. 1037-1040.
5. Joanna Nurzyńska-Flak, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Jerzy R. Kowalczyk. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego w guzach litych u dzieci. Med. Wieku Rozwoj. 2004 t. 8 nr 2 cz. 1 s. 175-182.
6. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Joanna Nurzyńska-Flak, Magdalena Piętka, Agnieszka Brodzisz, Jerzy Kowalczyk, Wiesław Gołąbek, Paweł Wieczorek. Solid tumours of perimeningeal region in children - diagnostic and therapeutic difficulties. Ann. UMCS Sect. D 2003 vol. 58 nr 2 s. 111-115.
7. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Joanna Nurzyńska-Flak, Jerzy Kowalczyk. Primary chest tumours in children. Ann. UMCS Sect. D 2003 vol. 58 nr 2 s. 106-110.

Na uwagę zasługują także prace dotyczące częstości występowania nowotworów u dzieci z Lubelszczyzny. Stwierdziliśmy wyższą zachorowalność na nowotwory nerek, ośrodkowego układu nerwowego, mięsaki tkanek miękkich i chłoniaki, a niższą na białaczki, nowotwory kości, układu współczulnego i nowotwory zarodkowe w porównaniu z wartościami odnotowanymi na terenie Polski w analizowanym okresie [prace 1, 2].

1. Joanna Nurzyńska-Flak, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. Incidence of childhood cancers in rural areas of the Lublin Region in 1988-2000. Ann. UMCS Sect. D 2004 vol. 59 nr 1 s. 453-458.
2. Joanna Nurzyńska-Flak, Krzysztof Kątski, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. 1. Występowanie nowotworów litych wieku dziecięcego na Lubelszczyźnie w latach 1988-2000. Med. Wieku Rozwoj. 2003 t. 7 nr 3 s. 325-333.

Nowotwory wieku dziecięcego stanowią w Polsce jedynie 0,5% nowych zachorowań na chorobę nowotworową, dlatego w przypadku zarówno jej diagnozowania i leczenia istotne znaczenie ma współpraca naukowo-badawcza pomiędzy różnymi ośrodkami hematologicznymi. Wspólna analiza wybranych tematów opierająca się o liczniejsze grupy chorych umożliwia uzyskanie znacznie wiarygodniejszych wyników. Współpraca z prof. dr hab. n. med. Ewą Bień oraz prof. dr hab. n. med. Teresą Stachowicz-Stencel z Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii z Uniwersytetu Medycznego

w Gdańsku zaowocowała powstaniem 8 prac (3 po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych), które przedstawiały obraz kliniczny, przebieg diagnostyki i uzyskiwane wyniki terapeutyczne u dzieci z chłoniakiem ziarnicznym i nieziarnicznym oraz z guzami zlokalizowanymi w obrębie miednicy mniejszej, klatki piersiowej i okolicy okołooponowej. W pracach potwierdzono, że rokowanie u dzieci z nowotworami o podobnym umiejscowieniu zależy od budowy histologicznej oraz odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową [prace 1-8]. Prace były także prezentowane na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Przedstawiam publikacje na powyższy temat:

1. Ewa Bień, Teresa Stachowicz-Stencel, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Joanna Stefanowicz, Katarzyna Połczyńska, Danuta Sierota, Anna Szólkiewicz, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Dorota Birkholz, Wojciech Kosiak, Krzysztof Kątski, Joanna, Nurzyńska-Flak, Czesław Stankiewicz, Jerzy R. Kowalczyk, Anna Balcerska. Mięśaki tkanek miękkich okolicy okołooponowej u dzieci – obserwacje własne. Med. Wieku Rozwoj. 2007 t. 11 nr 3 cz. 2 s. 319-323.
2. Ewa Bień, Teresa Stachowicz-Stencel, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Teresa Odój, Katarzyna Połczyńska, Małgorzata Mitura-Lesiuk, Joanna Stefanowicz, Danuta Sierota, Anna Szólkiewicz, Dorota Birkholz, Marcin Hennig, Jerzy R. Kowalczyk, Anna Balcerska. Charakterystyka kliniczna i wyniki leczenia dzieci z chorobą Hodgkina w IV stadium zaawansowania – doświadczenia dwóch ośrodków onkologicznych. Med. Wieku Rozwoj. 2006 t. 10 nr 3 cz. 1 s. 631-638.
3. Ewa Bień, Ninela Irga, Teresa Stachowicz-Stencel, Joanna Stefanowicz, Katarzyna Połczyńska, Danuta Sierota, Anna Szólkiewicz, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Dorota Birkholz, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Ewa Dudkiewicz, Krzysztof Kątski, Joanna Nurzyńska-Flak, Anna Balcerska, Czesław Stankiewicz, Jerzy R. Kowalczyk. Nowotwory złośliwe o lokalizacji okołooponowej u dzieci w materiale dwóch ośrodków onkologicznych – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Med. Wieku Rozwoj. 2005 t. 9 nr 3 cz. 2 s. 449-461.
4. Ewa Bień, Teresa Stachowicz-Stencel, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Teresa Odój, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Janina Aleszewicz-Baranowska, Janina Mechlińska-Baczowska, Agnieszka Brodzisz, Eugeniusz Jadczyk, Lucyna Maciejka-Kapuścińska, Anna Balcerska, Jerzy R. Kowalczyk. 7. Problemy diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci z chłoniakiem Hodgkina o dominującej lokalizacji w śródpiersiu. Acta Haematol. Pol. 2004 t. 35 z. 3 s. 383-395.

5. Teresa Stachowicz-Stencel, Ewa Bień, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Ewa Dudkiewicz, Elżbieta Drożyńska, Krzysztof Kątski, Katarzyna Połczyńska, Danuta Sierota, Joanna Stefanowicz, Anna Szolkiewicz, Barbara Kaczorowska-Hać, Piotr Czauderna, Czesław Stoba, Wojciech Kosiak, Piotr Czarniak, Anna Balcerska, Jerzy R. Kowalczyk. Nowotwory złośliwe miednicy mniejszej u dzieci w materiale dwóch ośrodków onkologicznych w Polsce. *Med. Wieku Rozwoj.* 2004 t. 8 nr 2 cz. 1 s. 159-168.
6. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Ewa Bień, Krzysztof Kątski, Joanna Nurzyńska-Flak, Ewa Dudkiewicz, Jolanta Stefaniak, Ninela Irga, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Anna Płoszyńska, Anna Balcerska, Czesław Stankiewicz, Jerzy Kowalczyk. Malignant neoplasms of parameningeal region in children - report from two paediatric centres of oncology. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2004 vol.9 nr 6 s. 229-233.
7. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Ewa Dudkiewicz, Jolanta Stefaniak, Joanna Nurzyńska-Flak, Teresa Odój, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Ewa Bień, Teresa Stachowicz-Stencel, Joanna Stefanowicz, Lucyna Maciejka-Kapuścińska, Jerzy R. Kowalczyk, Anna Balcerska. Guzy klatki piersiowej u dzieci jako problem diagnostyczny. *Pediatr. Pol.* 2004 t. 79 nr 9 s. 679-683.
8. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Ewa Dudkiewicz, Jolanta Stefaniak, Krzysztof Kątski, Ewa Bień, Ninela Irga, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Anna Płoszyńska, Czesław Stankiewicz, Anna Balcerska, Jerzy Kowalczyk. Chłoniaki nieziarnicze nosogardła u dzieci - trudności diagnostyczne i terapeutyczne. *Pol. Merk. Lek.* 2004 t. 17 nr 101 s. 471-473.

5.1.3. Praca doktorska.

Moje pierwsze zainteresowania naukowe dotyczyły badania markerów nowotworowych u dzieci z guzami litymi. Umożliwiają one wczesne rozpoznanie oraz monitorowanie leczenia. Jednak biologiczne markery nie są zidentyfikowane dla wszystkich nowotworów litych i chociaż w niektórych guzach mają wartość kluczową w diagnozie i prognozie, to w innych są kwestionowane. Odkrycie nowych markerów możliwych do klinicznego zastosowania poprawiłoby klasyfikację i diagnozę nowotworów dziecięcych, monitorowanie pacjentów po zakończonym leczeniu. W poszukiwaniu takich czynników zwrócono uwagę na cząstki adhezyjne. Jest to związane zarówno z ich zaangażowaniem w liczne procesy fizjologiczne i patologiczne, jak i powszechną dostępnością technik pozwalających na określenie stężenia w surowicy krwi form rozpuszczalnych tych związków. Celem mojej

pracy doktorskiej była ocena stężenia rozpuszczalnych cząstek adhezyjnych sICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), sVCAM-1 (Vascular Adhesion Molecule-1), sPECAM-1 (Platelet Endothelial Adhesion Molecule-1) u dzieci z chorobą nowotworową oraz analiza zmian stężeń w przebiegu leczenia: po chemioterapii indukcyjnej, po zakończeniu leczenia. Badania finansowane były z grantu promotorskiego KBN 3PO5E 106 24 (lata 2003 - 2004). Badana grupa obejmowała 51 dzieci z pierwotnie rozpoznanymi nowotworami litymi (nerwiakiem zarodkowych współczulnym, mięsakiem prążkowo-komórkowym, mięsakiem Ewinga, guzem Wilmsa), które były leczone w latach 1999-2004. Oznaczenia cząstek wykonano testem ELISA. Grupa kontrolna stanowiła 40 dzieci hospitalizowanych w Klinice Ortopedii Dziecięcej UM w Lublinie z powodu wad wrodzonych narządu ruchu. Na podstawie przeprowadzonych badań nie mogę jednoznacznie stwierdzić przydatności analizowanych cząstek adhezyjnych w monitorowaniu pacjentów z nowotworami litymi. Na uzyskane wyniki prawdopodobnie mogła mieć wpływ heterogenność badanej grupy, ponieważ analiza prognostycznej przydatności badanych markerów przeprowadzona została u pacjentów onkologicznych z różną diagnozą. Dlatego też nie jest możliwe sformułowanie wniosków, co do przydatności prognostycznej analizowanych cząstek adhezyjnych [1, 2]. Efektem mojej pracy była rozprawa doktorska, a także publikacje i prezentacje zjazdowe:

1. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. Analysis of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (sPECAM-1) levels in children with solid tumours. Ann. UMCS Sect. D 2006 vol. 61 nr 1 s. 81-84.
2. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy Kowalczyk. Blood serum levels of soluble form of adhesion molecule sICAM-1 in children with various phases of solid tumours. Pol. J. Environ. Stud. 2005 vol. 14 suppl. 2 p. 2 s. 824-827 oraz prezentowana na 12th Congress of Polish Society of Clinical and Experimental Immunology. Lublin, 19 - 22.05.2005.
3. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Joanna Nurzyńska-Flak, Jerzy R. Kowalczyk. Serum levels of soluble form Platelet Endothelial Adhesion Molecule-1 (sPECAM-1) in solid tumours of children. Centr. Eur. J. Immunol. 2005 vol. 30 suppl. 1 s. 127-128 oraz prezentowana na 12th Congress of Polish Society of Clinical and Experimental Immunology. Lublin, 19 -22.05.2005.
4. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. Centr. Eur. J. Immunol. 2005 vol. 30 suppl. 1 s. 127. Serum Vascular Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1) levels

in childhood solid tumors oraz prezentowana na 12th Congress of Polish Society of Clinical and Experimental Immunology. Lublin, 19 - 22.05.2005.

5. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. Stężenie rozpuszczalnych cząstek adhezyjnych sVAM-1, sPECAM-1 w surowicy krwi dzieci z nowotworami litymi. Med. Wieku Rozwoj. 2005 t. 9 nr 2 supl. s. 311. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Osiągnięcia - wyzwania. Warszawa, 8-11 czerwca 2005.
6. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. Analiza stężeń rozpuszczalnej cząstki adhezyjnej sICAM-1 na różnych etapach leczenia nowotworów litych u dzieci. W: VIII Sympozjum: Onkologia wieku rozwojowego - aktualności i najnowsze osiągnięcia. Popowo, 23-25 listopada 2005.
7. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. Analiza stężeń sICAM-1 w surowicy krwi dzieci z nowotworami litymi. Med. Wieku Rozwoj. 2005 t. 9 nr 2 supl. s. 310. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Osiągnięcia - wyzwania. Warszawa, 8-11 czerwca 2005.

5.1.4. Transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci z nowotworami litymi i chorobami nienowotworowymi.

Wraz z rozwojem transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci pojawiły się nowe możliwości terapeutyczne dla pacjentów z nowotworami litymi, zwłaszcza mięsakiem Ewinga. Charakteryzuje się on wysoką złośliwością, a większość dzieci w momencie diagnozy ma chorobę rozsianą. Zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii, a następnie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (autoPBSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation) poprawiło rokowanie u tych pacjentów. Dzięki współpracy z ośrodkiem transplantacyjnym we Wrocławiu powstały prace, których wyniki potwierdzają, że megachemioterapia z następowym autoPBSCT jest bezpieczną i efektywną metodą terapeutyczną u dzieci z zaawansowanym mięsakiem Ewinga [prace 1-4]. Wyniki były także prezentowane na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Przedstawiam publikacje dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci z mięsakiem Ewinga (jedna praca po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych):

1. Katarzyna Drabko, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Beata Wójcik, Marta Choma, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Jerzy R. Kowalczyk, Ewa Gorczyńska, Jacek Toporski, Krzysztof Kałwak, Dominik Turkiewicz, Alicja Chybicka. Megachemotherapy

followed by autologous stem cell transplantation in children with Ewing's sarcoma. *Pediatr. Transplant.* 2005 vol. 9 nr 5 s. 618-621.

2. Katarzyna Drabko, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Beata Wójcik, Marta Choma, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Jerzy Kowalczyk, Ewa Gorczyńska, Jacek Toporski, Krzysztof Kałwak, Dominik Turkiewicz, Alicja Chybicka. Safety and efficiency of autologous PBSCT in children with Ewing's sarcoma. *Advances in pediatric bone marrow transplantation and oncology.* Wrocław 2004, Akad. Med, s. 50-53.
3. Jerzy R. Kowalczyk, Joanna Nurzyńska-Flak, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**. Current treatment modalities in Ewing's sarcoma. *Ann. Diagn. Paediat. Pathol.* 2004 vol. 8 nr 1/2 s. 51. 7.
4. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Katarzyna Drabko, Krzysztof Kątski, Magdalena Woźniak, Jerzy R. Kowalczyk. Outcome of Ewing sarcoma in children and adolescents: A five-year survival from a single institution. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004 Vol. 21 Nr 7 S. 627-633.

Współpracowałam również przy opracowywaniu i analizie danych klinicznych pacjentów z nienowotworowymi chorobami hematologicznymi, u których allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (alloHCT, allogeneic hematopoietic cell transplantation) jest często leczeniem z wyboru. W ciągu ostatnich lat wskazania do alloHCT w tej grupie pacjentów zostały rozszerzone w związku z poprawą wyników przeszczepienia hematopoetycznych komórek krwiotwórczych. Jednak, wpływ na ostateczny sukces tej metody terapeutycznej mają zarówno czynniki związane z samą procedurą przeszczepienia jak i stan kliniczny pacjenta przed alloHCT. W jednej z prac analizowaliśmy zależności między występowaniem mieszanego chimeryzmu hematopoetycznego po alloHCT a przeżyciem pacjentów leczonych z powodu wrodzonych i nabytych niedokrwistości. W naszym badaniu występowanie mieszanego chimeryzmu nie wpływało na całkowite przeżycie dzieci z wrodzoną i nabytą niedokrwistością aplastyczną po allo-HSCT. Na podstawie wyników można sądzić, że mieszane rodzaje chimeryzmu są bezpieczne dla tych pacjentów [praca 1].

Kolejnym istotnym tematem poruszonym w pracach była analiza czynników ryzyka oraz powikłań u dzieci z nienowotworowymi chorobami hematologicznymi. Współpraca z ośrodkami transplantacyjnymi w Poznaniu, Wrocławiu, Bydgoszczy i Krakowie zaowocowała powstaniem dwóch publikacji dotyczących omawianego zagadnienia. Na

podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że pomimo wprowadzenia procedur, takich jak:

- lepszy wybór dawców, dzięki typowaniu w wysokiej rozdzielczości,
- poprawa opieki wspomagającej,
- profilaktyka i monitorowanie infekcji,

śmiertelność związana z procedurą transplantacyjną jest nadal przyczyną niepowodzeń u pacjentów leczonych z powodu chorób nienowotworowych. W związku z tym należy indywidualnie oszacować ryzyko procedury przy kwalifikacji pacjentów do HCT [prace 2, 3].

Przedstawiam publikacje dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci z chorobami nienowotworowymi (wszystkie prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych):

1. Monika Lejman, **Joanna Zawitkowska**, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Magdalena Cienkusz, Aleksandra Mroczkowska, Jerzy Kowalczyk, Katarzyna Drabko. Influence of mixed chimerism on outcome in children with anaemia after haematopoietic stem cell transplantation. In Vivo 2019 vol. 33 nr 6 s. 2051-2057.
2. Agnieszka Zaucha-Prażmo, **Joanna Zawitkowska**, Monika Lejman, Jerzy R. Kowalczyk, Krzysztof Czyżewski, Magdalena Dziedzic, Anna Pieczonka, Olga Zając-Spychała, Jolanta Goździk, Jowita Frączkiewicz, Małgorzata Salamonowicz, Ewa Gorczyńska, Krzysztof Kałwak, Jacek Wachowiak, Jan Styczyński. Infection profile in children and adolescents with bone marrow failures treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr. Transplant. 2019 s. 1-7.
3. Agnieszka Zaucha-Prażmo, Elżbieta Sadurska, Anna Pieczonka, Jolanta Goździk, Robert Dębski, Katarzyna Drabko, **Joanna Zawitkowska**, Monika Lejman, Jacek Wachowiak, Jan Styczyński, Jerzy R. Kowalczyk. Risk factors for transplant outcomes in children and adolescents with non-malignant diseases following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ann. Transplant. 2019 vol. 24 s. 374-382.

5.1.5. Opisy ciekawych przypadków klinicznych.

Doświadczenie zawodowe nabyte w trakcie pracy w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie oraz przychodni przyklinicznej stało się podstawą do opisanego ciekawych przypadków z zakresu hematologii i onkologii dziecięcej,

a następnie zaprezentowania ich w postaci następujących publikacji (6 prac po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych):

1. Monika Lejman, Monika Włodarczyk, Agnieszka Zaucha-Prażmo, **Joanna Zawitkowska**. Use of microarrays and MLPA for integrating diagnostics and personalizing treatment – Case report of a patient with Ph-like acute B-cell lymphoblastic leukemia. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2020 s. 1-4.
2. Dorota Jedlińska, Marcelina Kaleta, **Joanna Zawitkowska**, Andrzej Kościuk, Monika Lejman, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Katarzyna Drabko. Multiple complications of the induction phase chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Educ. Health Sport* 2019 vol. 9 nr 8 s. 121-126.
3. Magdalena Cienkusz, **Joanna Zawitkowska**, Katarzyna Drabko, Diana Szymańska-Miller, Jerzy R. Kowalczyk. Pure erythroid leukemia in four-month-old infant - case report. *Post. Nauk Med.* 2016 t. 29 nr 8 s. 578-580.
4. Diana Szymańska-Miller, **Joanna Zawitkowska**, Magdalena Cienkusz, Beata Kulik-Rechberger, Jerzy R. Kowalczyk. Severe acquired neutropenia in 15-month old girl - a case report. *Post. Nauk Med.* 2016 t. 29 nr 8 s. 575-577.
5. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Teresa Odój, Urszula Małek, Agnieszka Brodzisz, Jerzy R. Kowalczyk. Grzybica układowa u 14-letniej dziewczynki z ALL. *Mikol. Lek.* 2009 t. 16 nr 2 s. 113-114.
6. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Anna Gaworczyk, Danuta Skomra, Jerzy R. Kowalczyk. Adrenocortical carcinoma in a one-year-old girl. *Ann. UMCS Sect. D* 2006 vol. 61 nr 1 s. 85-88.
7. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy R. Kowalczyk. Ewing sarcoma of seventh rib in a 12 years old girl - diagnostic difficulties. *Essent. Med.* 2005 nr 7 s. 22-23.
8. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Jerzy Kowalczyk. Application of Imatinib therapy in children with CML and ALL Ph+ - cases report. *Advances in pediatric bone marrow transplantation and oncology*. Alicja Chybicka, Bernarda Kazanowska, Jacek Toporski. Wrocław 2004, Akad. Med. s. 82-84.
9. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Jerzy R. Kowalczyk. Układowa infekcja grzybicza u 17-letniego chłopca z AML. *Mikol. Lek.* 2004 t. 11 nr 3 s. 215-216.
10. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Teresa Odój, Hanna Wiśniewska-Ślusarz, Jerzy R. Kowalczyk. Przerzut nerwiaka zarodkowego współczulnego do

centralnego układu nerwowego u 8-letniej dziewczynki. Prz. Pediatr. 2004 vol. 34 nr 1 s. 60-61.

11. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Teresa Odój, Julita Wądołowska, Jerzy R. Kowalczyk. Lymphoepithelioma - a tumour rarely observed in children (3 cases). Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2003 vol. 8 nr 2 s. 65-68.

5.1.6. Monografie z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej.

Przedstawione poniżej rozdziały w monografiach stanowią materiał edukacyjny dla studentów UM w Lublinie. Wszystkie powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

1. Marcelina Kaleta, Marek Lew, Izabela Cwynar, **Joanna Zawitkowska**. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u dzieci - opis przypadku. Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii. Pod red. Paulina Stefaniuk, Agnieszka Wójtowicz, Robert Ściślak Lublin 2019, Wydawnictwo Naukowe Tygiel, s. 43 - 51.
2. Jerzy R. Kowalczyk, Katarzyna Drabko, Marzena Samardakiewicz, **Joanna Zawitkowska**, Teresa Odój, Małgorzata Mitura-Lesiuk, Maria J. Stefaniak, Janina M. Choma, Urszula Małek, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Joanna Nurzyńska-Flak. Nowotwory wieku dziecięcego. Pediatria - wybrane zagadnienia: nefrologia, hematologia, onkologia, gastroenterologia, endokrynologia. Pod red. Jerzego R. Kowalczyka Lublin 2014, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, s. 117 - 156.
3. Jerzy R. Kowalczyk, Katarzyna Drabko, Marzena Samardakiewicz, **Joanna Zawitkowska**, Teresa Odój, Małgorzata Mitura-Lesiuk, Maria J. Stefaniak, Janina M. Choma, Urszula Małek, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Joanna Nurzyńska-Flak. Choroby układu krwiotwórczego. Pediatria - wybrane zagadnienia: nefrologia, hematologia, onkologia, gastroenterologia, endokrynologia. Pod red. Jerzego R. Kowalczyka Lublin 2014, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, s. 91 - 115.
4. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**. Fizjologia układu krwiotwórczego u dzieci. Pediatria: nefrologia, hematologia, onkologia, reumatologia, pulmonologia. Skrypt dla studentów. Pod red. Jerzego R. Kowalczyka Lublin 2006, Akad. Med, s. 105 - 106.

5. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska.** Charakterystyka najczęstszych nowotworów litych u dzieci. *Pediatrics: nefrologia, hematologia, onkologia, reumatologia, pulmonologia.* Skrypt dla studentów. Pod red. Jerzego R. Kowalczyka Lublin 2006, Akad. Med, s. 166 - 171.

5.2. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych.

5.2.1. Prezentacje ustne i plakatowe na międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.

Referaty ustne z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej (cztery po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych):

1. **Joanna Zawitkowska,** Katarzyna Drabko, Anna Szmydki-Baran, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Monika Lejman, Krzysztof Czyżewski, Patrycja Zalas-Więcek, Olga Gryniwicz-Kwiatkowska, Aneta Czajńska-Deptuła, Elwira Kulicka, Katarzyna Semczuk, Łukasz Hutnik, Liliana Chełmecka-Wiktorczyk, Joanna Klepacka, Jowita Frączkiewicz, Małgorzata Salamonowicz, Renata Tomaszewska, Olga Zając-Spychała, Ninela Irga-Jaworska, Ewa Bień, Marcin Płonowski, Magdalena Bartnik, Tomasz Ociepa, Filip Pierlejewski, Mariola Woszczyk, Zuzanna Gamrot-Pyka, Zofia Małas, Agnieszka Urbanek-Dądela, Weronika Stolpa, Jakub Musiał, Jan Styczyński. Infekcje wirusowe u dzieci z ALL podczas chemioterapii: Raport Grupy ds. Zakażeń. XXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Łódź, 12 - 14.09.2019. - *konferencja krajowa*
2. **Joanna Zawitkowska,** Monika Lejman, Agnieszka Zaucha-Prażmo, Katarzyna Drabko, Marcin Płonowski, Joanna Balsa, Michał Romiszewski, Agnieszka Mizia-Malarz, Andrzej Kołtan, Katarzyna Derwich, Grażyna Karolczyk, Tomasz Ociepa, Magdalena Ćwiklińska, Joanna Trelińska, Joanna Owoc-Lempach, Maciej Niedźwiecki, Aleksandra Kiermasz, Jerzy Kowalczyk. Toxicity profile during therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Polish pediatric leukemia and lymphoma study group. Childhood Leukemia Early Adverse Reaction: CLEAR 2019. Copenhagen, 11 - 19.05.2019. - *konferencja międzynarodowa*
3. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska,** Krzysztof Kątski, Ewa Dudkiewicz, Jolanta Stefaniak, Joanna Nurzyńska-Flak, Teresa Odój, Ewa Bień, Ewa Adamkiewicz-Drożyńska, Teresa Stachowicz-Stencel, Joanna Stefanowicz, Lucyna Maciejka-

Kapuścińska, Jerzy R. Kowalczyk, Anna Balcerska. Guzy klatki piersiowej u dzieci jako problem diagnostyczny. XXVIII Ogólnopolski Zjazd Pediatrów. Rzeszów, 16 - 18.06.2005. - *konferencja krajowa*

4. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Joanna Nurzyńska-Flak, Krzysztof Kątski, Jerzy R. Kowalczyk. Zmiany przerzutowe w ośrodkowym układzie nerwowym u dzieci z nowotworami litymi okolicy okołooponowej. *Neurol. Dziec.* 2005 vol. 13 supl. s. 25-26. VII Ogólnopolskie Dni Neurologii Dziecięcej. Lublin, 9 - 11.06.2005. - *konferencja krajowa*
5. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Joanna Nurzyńska-Flak, Hanna Wiśniewska-Ślusarz, Krzysztof Kątski, Jerzy R. Kowalczyk. Nowotwory lite o lokalizacji okołooponowej a zajęcie OUN. IV Symposium Neuroonkologii Dziecięcej. Warszawa - Miedzeszyn, 4 - 5.11.2004. - *konferencja krajowa*
6. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Joanna Nurzyńska-Flak, Ewa Bień, Ninela Irga, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Anna Płoszyńska, Anna Balcerska, Wiesław Gołąbek, C. Stankiewicz, Jerzy R. Kowalczyk. Lokalizacja okołoporodowa nowotworów złośliwych u dzieci. *Prz. Lek.* 2003 t. 60 supl. 5 s. 117. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Kraków, 29 - 30.05.2003. - *konferencja krajowa*
7. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Ewa Dudkiewicz, Jolanta Stefaniak, Krzysztof Kątski, Ewa Bień, Ninela Irga, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Anna Płoszyńska, Czesław Stankiewicz, Anna Balcerska, Jerzy R. Kowalczyk. Chłoniaki nosogardła u dzieci - trudności diagnostyczne i terapeutyczne. *Acta Haematol. Pol.* 2003 t. 34 supl. 2 s. 287. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Gdańsk, 11 - 13.09.2003. - *konferencja krajowa*
8. **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Krzysztof Kątski, Joanna Nurzyńska-Flak, Jerzy R. Kowalczyk. Mięsaki tkanek miękkich jamy nosowo-gardłowej. V Symposium "Guzy lite u dzieci - współczesne standardy postępowania". Popowo n. Bugiem, 13 - 15.11.2002. - *konferencja krajowa*

Poza wymienionymi referatami jestem także współautorem wygłoszonych prac:

1. Anna Morawiak, Tomasz Ociepa, Małgorzata Salomonowicz, Małgorzata Sawicka-Łukowska, Maryna Krawczuk-Rybak, Anna Szmydki, Michał Matysiak, Małgorzata Czogała, Walentyna Balwierz, Andrzej Kołtan, Mariusz Wysocki, Katarzyna Derwich, Jacek Wachowiak, **Joanna Zawitkowska**, Jerzy Kowalczyk, Aleksandra Kiermasz, Maria M. Wieczorek, Beata Zalewska-Szewczyk, Wojciech Młynarski, Ninela Irga-Jaworska, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Joanna Owoc-Lempach, Alicja Chybicka, Tomasz Szczepański, Tomasz Urański. Acute pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia (acupa study) - a nationwide survey in Poland. Childhood Leukemia Early Adverse Reaction: CLEAR 2019. Copenhagen, 9 - 11.05.2019. - *konferencja międzynarodowa*
2. Katarzyna Drabko, **Joanna Zawitkowska**, Katarzyna Derwich, Michał Romiszewski, Andrzej Kołtan, Agnieszka Mizia-Malarz, Grażyna Karolczyk, Joanna Trelńska, Tomasz Szczepański, Katarzyna Pawińska-Wąsikowska, Maciej Niedźwiecki, Joanna Owoc-Lempach, Maria Wieczorek, Anna Kitszel, Tomasz. Ociepa, Jerzy Kowalczyk. Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Philadelphia w latach 2000-2010. Onkol. Pol. 2012 t. 135 supl. 1 s. 20. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Łódź, 30.05. - 2.06.2012. - *konferencja krajowa*
3. Jolanta Stefaniak, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Ewa Dudkiewicz, Joanna Stefanowicz, Ewa. Bień, Ninela Irga, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Anna Płoszyńska, Czesław Stankiewicz, Anna Balcerska, Jerzy Kowalczyk. Wyniki leczenia dzieci z nieziarniczymi chłoniakami złośliwymi jamy nosowo-gardłowej - doświadczenia dwóch ośrodków. XLI Zjazd Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi. Lublin, 17 - 20.06.2004. - *konferencja krajowa*
4. Joanna Nurzyńska-Flak, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Hanna Wiśniewska-Ślusarz, Jerzy R. Kowalczyk. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego w guzach litych u dzieci. IV Symposium Neuroonkologii Dziecięcej. Warszawa - Miedzeszyn, 4 - 5.11.2004. - *konferencja krajowa*
5. Walentyna Balwierz, Agnieszka Niezgoda, Danuta Januszkiewicz-Lewandowska, Aleksandra Rybczyńska, **Joanna Zawitkowska- Klaczyńska**, Jerzy Kowalczyk, Elżbieta. Drożyńska, Anna Balcerska, Sylwia Kołtan, Mariusz Wysocki, Hanna

Bubała, Danuta Sońta-Jakimczyk, Maryla Krawczuk-Rybak, Katarzyna Muszyńska-Roslan, Michał Matysiak. Ucisk rdzenia kręgowego (SCC) w neuroblastoma (NBL) - doświadczenia Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych. VII Sympozjum: Onkologia wieku rozwojowego - trudności, problemy, powikłania i następstwa kompleksowego leczenia. Popowo, 15 - 17.12.2004. - *konferencja krajowa*

6. Ewa Bień, Teresa Stachowicz-Stencel, Teresa Odój, **Joanna Zawitkowska-Klaczyńska**, Janina Mechlińska-Baczkowska, Agnieszka Brodzisz, Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, Eugeniusz Jadczyk, Lucyna Maciejka-Kapuścińska, Beata Lipska, Anna Balcerska, Jerzy R. Kowalczyk. Choroba Hodgkina z zajęciem śródpiersia u dzieci - problemy diagnostyczne i terapeutyczne. Doświadczenia dwóch ośrodków. Acta Haematol. Pol. 2003 t. 34 supl. 2 s. 284. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Gdańsk, 11 - 13.09.2003. - *konferencja krajowa*

Prezentacje plakatowe z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej:

Pełna lista międzynarodowych i krajowych doniesień zjazdowych została przedstawiona w załączniku nr 4: „Wykaz osiągnięć naukowych stanowiący znaczny wkład w rozwój dziedziny: nauki medyczne i nauki o zdrowiu”. Wśród konferencji, podczas których prezentowane były wyniki badań, których jestem autorem lub współautorem, znajdują się: CLEAR 2019, Kopenhaga, 9 - 11.05.2019; IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii I Hematologii Dziecięcej, Poznań, 10 - 12.05.2018; 11th Biennial Childhood Leukemia And Lymphoma Symposium, Helsinki, 21 - 22.05.2018; Meeting of The European Society For Immunodeficiencies (ESID 2017) Edinburgh, 11 - 14.09.2017; XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa, 21 - 23.09.2017; VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii I Hematologii Dziecięcej, Katowice, 2 - 4.06.2016; VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii I Hematologii Dziecięcej, Olsztyn, 28 - 31.05.2014; 9th Biennial Childhood Leukemia Symposium, Praga, 28 - 29.04.2014; VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Olsztyn, 28 - 31.05.2014; XXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Poznań, 25 - 28.09.2013; VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30.05. - 2.06.2012; 38th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Geneva, 1 - 4.04.2012; XXXXII Congress of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Boston, 21 - 24.10.2010; V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii

Dziecięcej, Międzyzdroje, 26 - 29.05.2010; XXIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Lublin, 16 - 18.09.2011; XXIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Wrocław, 18 - 20.06.2009; 41st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology. Sao Paulo, 5 - 9.10.2009; IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11 - 14.06.2008; II Międzynarodowe Sympozjum Naukowe "Środowiskowe źródła zagrożeń zdrowotnych", Kazimierz Dolny, 26 - 28.04.2007; XXII Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa, 6 - 8.09.2007; 1st. Scientific Conference of the Baltic Society for Pediatric Oncology and Hematology, Vilnius, 28 - 30.04.2006; XI Sympozjum: Onkologia w otorynolaryngologii, Gdańsk, 8 - 10.09.2005; XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Wisła, 8 - 10.09.2005; Advances in pediatric bone marrow transplantation and oncology, Wrocław - Piechowice, 27 - 29.05.2004; 3rd Symposium on Hematopoietic stem cell transplantation in children. Poznań, 16 - 17.12.2004; Eleventh Conference. Genova, 16 - 19.06.2004; 20th Meeting of the EBMT Nurses Group. 3rd Meeting of the EBMT Data Management Group. Barcelona, 28 - 31.03.2004; II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29 - 30.05.2003; I Ogólnopolski Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Bydgoszcz, 20 - 23.06.2001.

5.2.2. Wykłady na zaproszenie.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

„Aktualne zagadnienia związane z hemofilia – Czy z hemofilią można normalnie żyć?”
Międzynarodowa Konferencja Medyczna, Przemyśl, 16.11.2019.

„Wczesne objawy białaczek i chłoniaków u dzieci”. Spotkanie Naukowe-Szkoleniowe,
Dubiecko, 17.11.2018.

5.2.3. Otrzymane wyróżnienia:

- wyróżnienie przyznane przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Lublinie za całokształt pracy nauczyciela akademickiego i lekarza - rok 2013;

- wyróżnienie za pracę doktorską nadane przez Wysoką Komisję Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym Akademii Medycznej w Lublinie - rok 2005;
- trzymiesięczne stypendium w wybranym ośrodku kliniczno-naukowym USA, fundowane przez Children's Medical Care Foundation - rok 2002;
- dyplom z wyróżnieniem ukończenia Akademii Medycznej w Lublinie - rok 1998.

5.2.4. Członkostwo w towarzystwach naukowych.

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (od 2001 roku), Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (od 2002 roku) oraz the European Society for Paediatric Oncology (od 2012 roku). W latach 2001 - 2008 byłam członkiem zarządu Stowarzyszenia na Rzecz Dzieci z Chorobami Krwi w Lublinie, pełniłam funkcję sekretarza.

5.2.5. Członkostwo w komitetach redakcyjnych.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

Journal of Case Reports in Cancer - członek Komitetu Redakcyjnego

5.2.6. Recenzje prac naukowych.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych:

Kategoria manuskryptu: Clinical Research Paper („Evaluation of Clinical Outcomes and Prognostic Factors for Synovial Sarcoma Arising from the Extremities”). Czasopismo: Medical Science Monitor (**IF = 1,599**).

Kategoria manuskryptu: Clinical Research Paper („A Case of Severe Hypertriglyceridemia and Omega-3 Fatty Acids”). Czasopismo: Journal of Neonatology & Clinical Pediatrics (**IF = 0,16**).

5.2.7. Staże i szkolenia w zagranicznych ośrodkach naukowych.

1. Odbyłam trzymiesięczny staż (06.03 - 31.05.2002) w ośrodku referencyjnym dla południowej Kalifornii: the Children Center for Cancer and Blood Diseases in

Childrens Hospital, Los Angeles, którego kierownikiem był prof. Stuart Siegel. W trakcie stażu codziennie uczestniczyłam w pracy lekarzy, zebraniach konsultacyjnych oraz odbywających się w szpitalu szkoleniach. Miałam możliwość zapoznania się z organizacją pracy, diagnostyką oraz leczeniem na oddziałach dziecięcej onkologii, hematologii, a także oddziale przeszczepienia szpiku kostnego. Poza tym, przyglądałam się pracy w laboratorium i poznawałam różne techniki laboratoryjne. Zostałam także zaproszona i przedstawiona jako gość specjalny na the Children's Oncology Group Spring Meeting w Jacksonville, Floryda (24 - 26.04.2002).

2. Salzburg-Philadelphia Medical Seminar in „Pediatric Haematology/Oncology”, Salzburg, Austria (30.10 - 05.11.2004) - szkolenie kliniczno-naukowe, udział na zaproszenie American - Austrian Foundation, w ramach Programu Akademickiego Fundacji im. S. Batorego. W trakcie szkolenia duży nacisk był położony na stany nagłe w hematologii i onkologii dziecięcej, co zdecydowanie poszerzyło moją wiedzę na ten temat.
3. 2nd Anti-infective Academy, Kolonia, Niemcy (29.11- 02.12.2014) - warsztaty kliniczno-naukowe dotyczące powikłań infekcyjnych, głównie grzybiczych u dzieci z chorobami nowotworowymi. Podczas pobytu na warsztatach miałam możliwość wizyty na oddziale onkologicznym, rozmowy z lekarzami i okazję do wymiany doświadczeń.

5.2.8. Międzynarodowa i krajowa współpraca naukowo-badawcza oraz kliniczna.

Bardzo ważnym elementem mojej pracy klinicznej i naukowo-badawczej jest współpraca z innymi ośrodkami w kraju i za granicą. Większość omówionych obszarów moich zainteresowań naukowych opiera się na współpracy w zakresie pozyskiwania, a następnie opracowywania i interpretacji wieloośrodkowego materiału klinicznego, wymianie doświadczeń i wspólnym formułowaniu wniosków. Na szczególną uwagę zasługuje moja współpraca z pediatrycznymi ośrodkami hematoonkologicznymi w Polsce oraz za granicą, która ma na celu podsumowanie protokołów terapeutycznych. Takie analizy pomagają w opracowywaniu nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych oraz standardów leczenia wspomagającego. Współpraca dotyczy projektów badawczych: „Program leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci ALL IC-BFM 2002”, „Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u pacjentów poniżej 18 r.ż. w ośrodkach polskich ALL IC-BFM 2009” oraz AEIOP-BFM ALL 2017 (International collaborative treatment protocol for

children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia). Efektem tej współpracy są liczne publikacje przedstawione w monotematycznym cyklu prac, a pozostałe stanowią mój dorobek naukowy.

Moje zainteresowania diagnostyką, problemami terapeutycznymi, powikłaniami chemioterapii u dzieci z wrodzonymi chorobami genetycznymi i nowotworami zaowocowały współpracą z dr n. med. Agatą Pastorczak z Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii UM w Łodzi (kier. prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski), co przyczyniło się do powstania publikacji (Nijmegen breakage syndrome (NBS) as a risk factor for CNS involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer* 2011). W 2019 roku podjęłam także współpracę z dr Sarah Elitzur, kierownikiem działu nowotworów układu krwiotwórczego (Hematological Malignancies Service, Pediatric Hematology-Oncology, Schneider Children's Medical Center, Israel), która dotyczy dzieci z zespołem ataksja-teleangiektazja oraz chorobą nowotworową, najczęściej z ALL lub chłoniakami („Treatment of Leukemia and Lymphoma in Children with Ataxia Telangiectasia: Toxicity and Outcome” - An International Collaboration). Jestem odpowiedzialna za raportowanie danych klinicznych dzieci z zespołem ataksja - teleangiektazja i nowotworem z ośrodkowego układu nerwowego. Dzięki naszej współpracy będzie możliwe opracowanie wytycznych terapeutycznych oraz poprawa opieki wspomagającej dla tych chorych.

Uczestniczę również w projekcie badawczym „Zakażenia u pacjentów PHO/HCT” Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, którego koordynatorem jest prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, co zaowocowało publikacją przedstawioną w monotematycznym cyklu prac. Kolejny projekt badawczy, w którym biorę udział, to „Terapeutyczne monitorowanie aktywności asparaginazy”, którego koordynatorem jest prof. dr hab. n. med. Beata Zalewska-Szewczyk. Jestem odpowiedzialna za wysyłanie próbek surowicy dzieci z ALL w odpowiednich punktach czasowych leczenia oraz uczestniczę w spotkaniach roboczych.

Poza tym współpracowałam z prof. dr hab. n. med. Ewą Biń oraz prof. dr hab. n. med. Teresą Stachowicz-Stencel z Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii z Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, co przyczyniło się do powstania 8 prac dotyczących tematyki nowotworów litych u dzieci.

5.2.8. Pozostałe projekty badawcze, w których uczestniczyłam lub nadal uczestniczę jako wykonawca:

1. „Molekularna analiza rearanżacji genetycznych w T-komórkowej ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. Działalność statutowa UM w Lublinie, czas trwania zadania badawczego 2019-2021.
2. „Analiza specyficznych rearanżacji genetycznych i ich znaczenie kliniczne w ostrych białaczkach u dzieci”. Działalność statutowa UM w Lublinie, czas trwania zadania badawczego 2016-2018.
3. „Optymalizacja postępowania diagnostyczno-leczniczego w nowotworach układu krwiotwórczego u dzieci. Działalność statutowa UM w Lublinie, czas trwania zadania badawczego 2013-2015.
4. „Zaburzenia psychiczne w przebiegu intensywnego leczenia chorób nowotworowych u dzieci i młodzieży”. Działalność statutowa UM w Lublinie, czas trwania zadania badawczego 2013-2015.
5. „Nowe metody diagnostyczne i terapeutyczne w białaczkach u dzieci”. Działalność statutowa UM w Lublinie, czas trwania zadania badawczego 2010-2012.
6. „Optymalizacja postępowania diagnostyczno-leczniczego w nowotworach litych u dzieci. W ramach badań własnych (PW), czas trwania zadania badawczego 2010-2012.
7. „Ocena wyników leczenia i późnych następstw w nowotworach litych u dzieci”. W ramach badań własnych (PW), czas trwania zadania badawczego 2009-2011.
8. „Ocena przydatności nowych czynników rokowniczych w stratyfikacji ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci”. Działalność statutowa UM w Lublinie, czas trwania zadania badawczego 2004-2006.
9. „Optymalizacja postępowania diagnostyczno-leczniczego u dzieci z nowotworami. Ocena mechanizmu powstania przerzutów u dzieci z chorobą nowotworową”. W ramach badań własnych (PW), czas trwania zadania badawczego 2004.

Od początku mojej pracy uczestniczę w licznych badaniach klinicznych jako współbadacz, co zostało przedstawione w **załączniku nr 4**.

6. Osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne oraz popularyzujące naukę.

6.1. Osiągnięcia dydaktyczne.

Od początku mojej pracy w klinice prowadzę ćwiczenia, seminaria i wykłady z przedmiotów: pediatria, hematologia i onkologia dziecięca dla IV, VI roku II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym oraz zajęcia, seminaria i wykłady w języku angielskim dla studentów grup europejskich, tajwańskich, norweskich i amerykańskich. Ponadto, jestem opiekunem studentów w ramach programu Erasmus. Opiekuję się także studentami odbywającymi praktyki wakacyjne w klinice. Prowadzę egzaminy praktyczne z pediatrii dla studentów IV i VI roku II Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Anglojęzycznym.

Jestem autorką dwóch rozdziałów w **skrypcie dla studentów** oraz dwóch rozdziałów w **książce** przeznaczonej dla edukacji studentów wydanych przez UM w Lublinie (2006, 2014), poruszających różne zagadnienia z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej.

Pełniłam funkcję członka **Komitetu Naukowego** następujących konferencji naukowych: „I Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Komunikacja - wyzwaniem współczesnej medycyny” (Lublin 2015), 21st Century Medicine International Medical Congress (Lublin 2016), oraz Interdyscyplinarnej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii” (Lublin 2018).

Byłam **promotorem pracy licencjackiej** studentki Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Pielęgniarstwo, Diany Denek, pt. „Objawy uboczne chemioterapii w aspekcie opieki pielęgniarskiej (2012 rok). Byłam także **recenzentem pracy licencjackiej** studentki Wydziału Nauk o Zdrowiu, kierunku Pielęgniarstwo, Moniki Działy, pt. „Analiza powikłań związanych z przetoczeniem preparatów krwiopochodnych u dzieci” (2011 rok).

Jestem opiekunem naukowym pracy studenckiej pt. „Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u dzieci - opis przypadku” opublikowanej w monografii „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii” (Lublin 2019). Jestem także opiekunem naukowym 5 prac opublikowanych w czasopiśmie naukowym oraz 26 prac prezentowanych na konferencjach studenckich i sympozjach w ramach studenckiego koła naukowego. Niektóre prace zostały nagrodzone.

Publikacje w czasopismach:

1. Marcelina Kaleta, Joanna Zawitkowska, Jerzy R. Kowalczyk, Tomasz Olcha. Perforacja jelit jako powikłanie chemioterapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci – opis dwóch przypadków. Acta Haematol. Pol. 2019 vol. 50 nr 1 s. 36-39.
2. Julia Rudnicka, Joanna Zawitkowska, Jerzy R. Kowalczyk, Stanisław Skomra. Multiple complications and the effect of chemotherapy in a 16-year-old girl with mixed phenotype acute leukemia. Post. Nauk Med. 2014 t. 27 nr 4 s. 279-282.
3. Aneta Szudy-Szczyrek, Jakub Litak, Joanna Zawitkowska, Jacek Postępski, Maria Barancewicz-Łosek, Jerzy R. Kowalczyk. Aleukemic leukemia cutis as a manifestation of acute lymphoblastic leukemia in a 13-year-old girl. Post. Nauk Med. 2014 t. 27 nr 4 s. 271-274.
4. Aneta Szudy, Jakub Litak, Joanna Zawitkowska, Jerzy Kowalczyk. Choroba rozrostowa układu krwiotwórczego u dzieci z zespołem ataxia-telangiectasia (AT) – trudny problem kliniczny. Acta Haematol. Pol. 2012 t. 43 nr 3 s. 291-295.
5. Aneta Szudy, Jakub Litak, Joanna Zawitkowska, Jerzy Kowalczyk. Back pain as a first symptom of hematologic malignancy in a 9-year-old girl. Pediatr. Pol. 2011 t. 86 nr 1 s. 95-98.

Prace, które zostały nagrodzone na konferencjach:

1. M. Lew, M. Kaleta, J. Zawitkowska, J. Kowalczyk. Późna wznowa jądrowa ostrej białaczki limfoblastycznej - opis przypadku. Interdyscyplinarna Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii”. Lublin 17.11.2018. - **III miejsce w sesji: Hematoonkologia i transplantologia - studium przypadku cz. 2.**
2. I. Cwynar, K. Witkowska, J. Zawitkowska, J. Kowalczyk. Limfohistiocytoza hemofagocytarna - studium przypadku. Interdyscyplinarna Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii”. Lublin 17.11.2018. - **II miejsce w sesji: Hematoonkologia i transplantologia - studium przypadku cz. 1.**
3. A. Szudy, J. Litak. Reumatologiczne manifestacje choroby rozrostowej układu krwiotwórczego u dzieci. Lubelskie Sympozjum Studenckich Kół Naukowych Uczelni Medycznych, 12-13 listopada, Lublin 2011. - **I miejsce w sesji studium przypadku.**

Pozostałe prace studenckie:

1. K. Masłowska, M. Neścior, M. Lejman, J. Zawitkowska. Infiltration of the optic nerve in 7-years child with relapse of acute lymphoblastic leukaemia - case report. 21st Century Medicine: International Medical Congress for Students and Young Doctors. Lublin 6.04.2019. Streszczenie s. 164.
2. A. Kowalska, B. Pronobis-Szczylik, M. Lejman, B. Styka, J. Zawitkowska, J. R. Kowalczyk. Pacjent z delecją IKZF1z BCP-ALL - implikacje dla rokowania pacjenta. VIII Ogólnopolska Konferencja Studencka: Wejrzenie w nowotworzenie. Lublin 17.05.2019. Streszczenie.
3. M. Włodarczyk, B. Styka, J. Zawitkowska, M. Lejman, J. R. Kowalczyk. Zastosowanie mikromacierzy i MLPA drogą do integracji diagnostyki i personalizacji leczenia - opis przypadku pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną B-komórkową Ph-like. VIII Ogólnopolska Konferencja Studencka. Wejrzenie w nowotworzenie. Lublin 17.05.2019. Streszczenie.
4. K. Witkowska, I. Cwynar, J. Zawitkowska, J. Kowalczyk. Bradykardia jako powikłanie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej - studium przypadku. Interdyscyplinarna Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii”. Lublin 17.11.2018. Streszczenie.
5. M. Neścior, K. Masłowska, A. Orzeł, A. Torres, J. Zawitkowska. Jak postępować pacjentkami hematoonkologicznymi po menarche? Opis dwóch przypadków. Interdyscyplinarna Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii”. Lublin 17.11.2018. Streszczenie s. 29.
6. A. Mazur, K. Kuśmierczuk, A. Młodawska, J. Zawitkowska, J. Kowalczyk. Nacieki nerkowe w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci - opis przypadku. Interdyscyplinarna Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii”. Lublin 17.11.2018. Streszczenie s. 44 - 45.
7. A. Juda, J. Zawitkowska. Osteoporoza i złamanie kompresyjne kręgow u pięcioletniego dziecka jako powikłanie sterydoterapii - opis przypadku. X Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL. Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju. Lublin 17 - 18.03.2018. Streszczenie s. 70.
8. M. Kaleta, J. Zawitkowska, J. Kowalczyk, M. Lew. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Interdyscyplinarna

- Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Wyzwania współczesnej hematologii i onkologii”. Lublin 17.11.2018. Streszczenie.s. 89 - 90.
9. A. Wójtowicz, R. Ściślak, J. Zawitkowska. A variety of concomitant diseases in a child with Down Syndrome. 2017 21st Century Medicine: International Medical Congress for Students and Young Doctors. Lublin 31.03. -1.04.2017. Streszczenie s. 31 - 32.
 10. M. Tadla, J. Skolarczyk, J. Pekar, J. Zawitkowska. Intestinal perforation as a complication of anticancer therapy in a patient with acute lymphoblastic leukemia. 21st Century Medicine International Medical Congress. Lublin 11 - 13.03.2016. Streszczenie s. 79 - 81.
 11. K. Biesiada, B. Branach, J. Zawitkowska. Acute leukaemia in children - diagnostic difficulties in patients with atypical symptoms. 21st Century Medicine International Medical Congress. Lublin 11 - 13.03.2016. Streszczenie s. 30 - 32. Praca studencka.
 12. A. Buczarska, K. Jarosz, M. Bober, J. Zawitkowska. Glioblastoma multiforme in a pediatric patient: a case report. 2st Century Medicine International Medical Congress. Lublin 11 - 13.03.2016. Streszczenie s. 72 - 73.
 13. J. Skolarczyk, M. Tadla, J. Pekar, J. Zawitkowska, Marzena Samardakiewicz. The deterioration of the mental state of an 11-year-old girl with acute lymphoblastic leukemia and intercurrent pancreatitis. 2nd Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctors. Lublin 11 - 12.12.2015. Streszczenie.
 14. J. Rudnicka, J. Zawitkowska, A. Zaucha-Prażmo. Analiza toksyczności terapii przeciwnowotworowej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną I zespołem Downa w Polsce. Ogólnopolska Konferencja Studentów i Doktorantów Kierunki Przyrodnicze i Medyczne. Lublin 22 - 23.11.2014.
 15. J. Rudnicka, J. Zawitkowska, T. Odój, J. Kowalczyk. Ostra dwufenotypowa białaczka i rzekomobłoniaste zapalenie jelit u dzieci - problem diagnostyczno-terapeutyczny. 2014 VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Olsztyn 28 - 31.05.2014. Streszczenie.
 16. J. Filipiuk. Ocena Jakości życia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej DSK w Lublinie. The 48th Congress of Medical Students' Research Associations of Medical Universities in Poland, Lublin 28 - 29.11.2009. Streszczenia s. 117.
 17. Ł. Radziszewski, J. Kuc, J. Podgórska. Ocena poziomu wiedzy studentów kierunków pedagogicznych na temat chorób nowotworowych u dzieci. The 48th Congress of

Medical Students' Research Associations of Medical Universities in Poland, Lublin 28 - 29.11.2009. Streszczenia s. 119.

18. K. Janikowska. Analiza częstości stosowania preparatów krwiopochodnych u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) w Klinice Hematologii i Onkologii dziecięcej AM w Lublinie. The 46th Congress of Medical Students' Research Associations of Medical Universities in Poland, Lublin 19 - 20.04.2008. Streszczenia s. 95.
19. M. Majkut, S. Milaniuk. Immunoglobuliny w terapii. The 46th Congress of Medical Students' Research Associations of Medical Universities in Poland, Lublin 19 - 20.04.2008. Streszczenia s. 114.
20. E. Wawryk, M. Sewielska. Ocena intensywności bólu u dzieci leczonych z powodu chorób nowotworowych. The 46th Congress of Medical Students' Research Associations of Medical Universities in Poland, Lublin 19 - 20.04.2008. Streszczenia s. 122.
21. K. Broniek-Kowalik, P. Czerwińska. Nabłoniak chłonny u dzieci - opis 4 przypadków. Ogólnopolskie Sympozjum Kół Naukowych Akademii Medycznej Im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie, Lublin 15.01.2005. Streszczenia s. 107.
22. A. Piwowarska, M. Koksa. Różnorodność wstępnych objawów towarzyszących nowotworom litym zlokalizowanym w klatce piersiowej u dzieci a problemy w ustaleniu właściwej diagnozy. Ogólnopolskie Sympozjum Kół Naukowych Akademii Medycznej Im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie, Lublin 15.01.2005. Streszczenia s. 123.
23. T. Słomka, J. Wyroślak. An analysis of complications in children following endoprosthetic reconstruction. Ogólnopolskie Sympozjum Kół Naukowych Akademii Medycznej Im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie, Lublin 15.01.2005. Streszczenia s. 123.

6.2. Kształcenie podyplomowe.

Byłam **opiekunem naukowym** specjalizacji lekarza, który już zdał egzamin specjalizacyjny w dziedzinie pediatrii w 2018 roku (lek. K. Grzeško), a obecnie jestem opiekunem naukowym specjalizacji dwójki lekarzy w dziedzinie pediatrii (lek. S. Sałek) oraz hematologii i onkologii dziecięcej (lek. A. Fałkowska).

Jestem także opiekunem naukowym w charakterze **promotora pomocniczego** doktoranta (lek. A. Fałkowska), tytuł rozprawy doktorskiej: „Przydatność monitorowania specyficznej odpowiedzi komórkowej przeciwko cytomegalowirusowi u dzieci po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych” (2019 rok).

6.3. Działalność zawodowa i organizacyjna.

Od października 2018 roku dzieci z ALL są diagnozowane i leczone zgodnie z międzynarodowym projektem badawczym AEIOP-BFM ALL 2017 (International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia) we wszystkich pediatrycznych ośrodkach hematoonkologicznych w Polsce. Zajmuję się koordynacją leczenia ALL nowym protokołem terapeutycznym w klinice w Lublinie, raportowaniem danych, a także uczestniczę w zebraniach koordynacyjnych dotyczących tego protokołu terapeutycznego.

W dniach 22-23.11.2019r. w Krakowie odbyło się spotkanie naukowo-szkoleniowe Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków, na którym przedstawiałam (jako członek zespołu koordynującego) raport podsumowujący leczenie dzieci z ALL od listopada 2011 do września 2018 roku: „Program leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej ALL-IC 2009”.

Chciałabym podkreślić, że uczestniczyłam także w międzynarodowym spotkaniu naukowo-szkoleniowym: 1st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Oncology, które odbyło się w Pradze (20 - 24.05.2019), co umożliwiło mi wymianę doświadczeń z naukowcami z ośrodków zagranicznych.

Brałam udział w pracach **Komitetu Organizacyjnego** konferencji naukowej: „Pół wieku onkologii i hematologii dziecięcej w Polsce”, która odbyła się 8 lutego 2013 roku w Lublinie.

W ramach pracy klinicznej w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Lublinie przygotowałam procedurę zlecenia leków przeciwbólowych.

6.4. Popularyzowanie nauki w zakresie onkologii i hematologii dziecięcej.

W latach 2001 - 2008 aktywnie uczestniczyłam jako członek zarządu Stowarzyszenia na Rzecz Dzieci z Chorobami Krwi w Lublinie, w rozpowszechnianiu wiedzy na temat nowotworów dziecięcych w mediach oraz w trakcie spotkań z rodzinami dzieci chorych. Od 2011 roku biorę udział w corocznym Lubelskim Festiwalu Nauki (LFN) w Lublinie, gdzie prezentuję swoje projekty naukowe mające na celu rozpowszechnianie wiedzy dotyczącej białaczek i hemofilii u dzieci. Aktywnie biorę udział w działalności Fundacji Ronalda McDonalda „Nie nowotworom u dzieci” oraz Fundacji Pomocy Dzieciom Przewlekle Chorym „jerzyk”, popularyzując wiedzę na temat chorób nowotworowych raz nienowotworowych układu krwiotwórczego u dzieci. Aktywnie uczestniczę w działalności portalu onkologia-dziecieca.pl, na którym zamieszczam artykuły edukacyjne. Utworzyłam i systematycznie aktualizuję swój profil na Research Gate, dzieląc się w ten sposób osiągnięciami naukowymi.

7. Informacje dotyczące kariery zawodowej inne niż w punkcie 1-6:

Od początku mojej pracy w klinice starałam się podnosić swoje kwalifikacje, zarówno w zakresie praktyki klinicznej jak i dydaktyki, uczestnicząc w licznych kursach i szkoleniach.

7.1. Kursy i szkolenia poza wymaganymi programem specjalizacji lekarskich:

- ukończyłam szkolenia w ramach projektu: „Wysokie kwalifikacje lekarzy - program kursów doskonalących Uniwersytetu Medycznego w Lublinie: Antybiotykoterapia empiryczna i celowana w zakażeniach układu oddechowego oraz problemy diagnostyki i interpretacji wyników badań mikrobiologicznych” w Lublinie w roku 2019;
- ukończyłam także szkolenia w ramach projektu: „M-EDukator - program ustawicznego rozwoju kompetencji kadry dydaktycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie” w roku 2019: „Tworzenie kursów e-learningowych na platformie moodle”; „Korzystanie ze specjalistycznych baz danych z uwzględnieniem specyfiki realizowanych przedmiotów”; „Elektroniczne źródła informacji medycznej

wspierające dydaktykę”; „Bibliometryczna ocena dorobku naukowego w praktyce”, „Nauczanie narracji w medycynie”;

- ukończyłam kurs „Podstawowa zabiegu resuscytacyjne (BLS) u osób dorosłych oraz zastosowanie automatycznych defibrylatorów zewnętrznych (AED)” w 2016 roku;
- ukończyłam 120-godzinny, specjalistyczny kurs medycznego języka angielskiego dla wykładowców grup anglojęzycznych organizowany przez UM w Lublinie w 2010 roku;
- uczestniczyłam w zajęciach w ramach Polskiej Szkoły Hematologii i Onkologii Dziecięcej w roku akademickim 2002/2003 w wymiarze 30 godzin;

Lublin, 21.02.2020r.

Joanna Łowitkowska