

AUTOREFERAT

I. Imię/Nazwisko: **BARBARA KOZAKIEWICZ**

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

LEKARZ DENTYSTA: Akademia Medyczna w Warszawie
Ukończony Wydział Stomatologii dnia 2.07.1975r.-

LEKARZ MEDYCyny: Akademia Medyczna w Warszawie ukończony I Wydział Lekarski
dnia 19.12.1978r.
Numer prawa wykonywania zawodu: 7368642

GINEKOLOG POŁOŻNIK - I stopień specjalizacji z Ginekologii i Położnictwa Warszawa z
dnia 25.10.1984r.

SPECJALISTA RADIOTERAPEUTA – ONKOLOG - II stopień specjalizacji z Radioterapii
Onkologicznej Warszawa, z dnia 16.11.1990r.

DOKTOR NAUK MEDYCZNYCH – rozprawa „ Histerograficzne i histeroskopowe obrazy
raka trzonu macicy i ich znaczenie rokownicze” obrona w Centrum Onkologii-Instytut w
Warszawie w dniu 22.06.1988r.

III. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

Od 16.10.1980r. zatrudniona w Centrum Onkologii-Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w
Warszawie nieprzerwanie do chwili obecnej. Początkowo na stanowisku asystenta a od
1990r. do chwili obecnej adiunkta.

W okresie od 1982r.do 2009r. zatrudniona na umowę o pracę w WUM na Wydziale
Lekarskim – zajęcia z VI rokiem z zakresu onkologii.

Od 2007r. do chwili obecnej zatrudniona Wydział Nauki o Zdrowiu - Zakład Dydaktyki
Ginekologiczno-Położniczej .

IV. Wykazanie osiągnięcia wynikającego z art.16 ust.2pkt.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o
stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule z zakresu sztuki (Dz.U. nr
65, poz.595 z późn.zm.):

a. tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

TYTUŁ

Ocena przydatności pomiarów poziomu markera trzustkowego inhibitora trypsyny – TATI w prognozowaniu przebiegu raka trzonu macicy na podstawie siedemnastoletniej obserwacji chorych leczonych w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

b. autor/autorzy

A. Kozakiewicz B, Stefaniak M, Dmoch-Gajzlerska E.: Oznaczenia klasycznych markerów nowotworowych u chorych na nowotworowy złośliwy narządu rodnego. *Curr Gynecol Oncol* 2012, 10 (3), 226-235. **MNiSW-5, IC-4,81**

Udział autora: koncepcja i zaplanowanie badania, zebranie piśmiennictwa i jego analiza, przygotowanie do druku manuskryptu. Udział procentowy: 85%, *fragment szczególnego osiągnięcia.*

B. Kozakiewicz B, Chądryńska M, Gajzlerska-Dmoch E.: Ocena oznaczeń markera TATI - trzustkowego inhibitora trypsyny u chorych na raka trzonu macicy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. *Curent Gynecol Oncol* 2013,2,13, 103-114. **MNiSW-6, IC-4,81**

Udział autora: zebranie danych i stworzenie bazy danych, analiza dokumentacji medycznej, kwalifikacja do badania, analiza statystyczna, interpretacja wyników, zebranie piśmiennictwa, napisanie pracy i przygotowanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa, przygotowanie do druku. Udział procentowy: 85%., *fragment szczególnego osiągnięcia.*

C. Kozakiewicz B, Chądryńska M, Dmoch- Gajzlerska E.: Assessment of the TATI marker in patients with carcinoma of the uterine body 17 years after treatment. *Eur. J. Gynaec. Oncol.* 2014,XXXV,1,39-43. **IF-0,611, MNiSW-15,IC-6.74**

Udział autora: koncepcja i plan pracy, stworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, , przygotowanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa, napisanie pracy, przygotowanie manuskryptu do druku. Udział procentowy: 85% *fragment szczególnego osiągnięcia.*

D. Kozakiewicz B, Chądryńska M, Dmoch-Gajzlerska E.Stefaniak M: Tumor-associated trypsin inhibitor – in patients with endometrial Cancer. *Tumori*, 2015, Aug 27;0:doi 10.5301/tj5000412. **IF 1,269, MNiSW- 15, IC -0.**

Udział autora: koncepcja i zaplanowanie badania, stworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, zebranie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu, zebranie piśmiennictwa, napisanie pracy, przygotowanie manuskryptu do druku. Udział procentowy: 85% , *fragment szczególnego osiągnięcia.*

E. Kozakiewicz B. : Assessment of the levels of markers TATI and CEA in endometrial cancer patients with adverse prognostic factors. Tumor Biology 2015, 36,suppl. S66. **(IF3,61)**

Udział autora: koncepcja i plan badania, stworzenie bazy danych, analiza statystyczna, interpretacja wyników, zebranie piśmiennictwa, napisanie i przygotowanie prezentacji i manuskryptu do druku, Udział procentowy: 100% , *fragment szczególnego osiągnięcia.*

F. Kozakiewicz B, Chądzyńska M, Dmoch- Gajzlerska E. Stefaniak M: Monitoring the results of treatment by assessing the level of markers CEA and TATI in endometrial cancer patients. has been accepted for publication in Tumor Biology2016,1-8 **IF3,61, MNiSW-30, IC-0.**

Udział autora: koncepcja i zaplanowanie badania, stworzenie bazy danych, interpretacja wyników, zebranie piśmiennictwa, napisanie pracy, przygotowanie manuskryptu do druku. Udział procentowy: 80% , *fragment szczególnego osiągnięcia.*

G. Kozakiewicz B. : Ocena przydatności pomiarów poziomu markera trzustkowego inhibitora tripsyny – TATI w prognozowaniu przebiegu raka trzonu macicy. oficyna Wydawnicza WUM 2016, ISBN 978-83-7637-377-5.

Udział autora: koncepcja i realizacja pomiarów, ocena obserwacji historii choroby po leczeniu, całościowe opracowanie wyników własnych i porównanie z doniesieniami literatury krajowej i zagranicznej, przygotowanie manuskryptu do druku. Udział 95%

Punktacja prac cyklu naukowego wynosi: IF-5.490, MN i SW-60, IC- 6.74.

WPROWADZENIE

Od dawna trwały poszukiwania różnych metod rozpoznawania nowotworów we wczesnych ich stadiach zaawansowania. Jedną z tych metod jest badanie obecności markerów nowotworowych. Po raz pierwszy przydatność oznaczenia markera nowotworowego opisali w1965roku Goldman i Freedman. Oznaczyli pierwszy marker CEA – karcynoembrionalny na powierzchni komórek raka jelita grubego, wątroby i trzustki. W ginekologii wykorzystanie

oznaczeń markerów rozpoczęło się od w 1972r. i było związane z wprowadzeniem radioimmunologicznych metod oznaczania gonadotropiny kosmówkowej (β -HCG). Oznaczanie tego markera pozwoliło początkowo na monitorowanie kobiet z ciężową chorobą trofoblastyczną w toku leczenia jak i po jego ukończeniu wkrótce i do rozpoznania tej choroby. Poziomy stężenia HCG bardzo ściśle korelują z czynną chorobą co wymusza dłuższe leczenie ale też znacząco wpłynęło na poprawę przeżyć tej grupy chorych.

Oznaczenie stężenia markerów nowotworowych jest jedną z metod pomocniczych w wykrywaniu nowotworów i stanów przednowotworowych a także jest sposobem kontroli skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. Wciąż istnieje wiele chorób nowotworowych dla których nie wykryto markera związanego z rozpoznaniem choroby lub skorelowanego z rokowaniem co do przebiegu nowotworu. W swojej pracy podjęłam próbę zbadania przydatności oceny markera TATI (trzustkowego inhibitora trypsyny) u chorych na raka trzonu macicy kobiet. Jest to grupa chorych, u których dotąd nie wyodrębniono żadnego istotnie skorelowanego z chorobą markera. Jednocześnie, w ocenie epidemiologów grupa chorych na raka trzonu będzie się znacząco powiększać.

MARKER TATI

Trzustkowy inhibitor trypsyny (ang. Tumor-associated trypsin inhibitor - TATI).

Przez wiele lat był uznawany za produkt specyficzny dla trzustki, podobnie jak identyczny trzustkowy inhibitor wydzielania trypsyny (PSTI). TATI został po raz pierwszy wyizolowany z moczu pacjentek chorujących na raka jajnika. TATI jest białkiem produkowanym w dużych ilościach przez komórki guza jajnika, a liczne badania wykazały, że inhibitor ten ulega także ekspresji w komórkach innych nowotworów litych. TATI jest zaliczany do inhibitorów trypsyny typu Kazal. Inhibitory te zostały wyizolowane z bydłowej trzustki w 1948 roku przez zespół pod kierownictwem Kazala, a w 1960 roku wykryte w ludzkim soku trzustkowym. TATI i PSTI są kodowane przez ten sam, pojedynczy gen, a sekwencje cDNA obu inhibitorów są takie same. Inhibitor jest kodowany przez gen *SPINK1*, którego nazwa pochodzi od innego synonimu peptydu – Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 1. PSTI jest wydzielany głównie przez komórki trzustki, ale pewien poziom stężenia jest wykazywany także w osoczu krwi. Ekspresja genu *SPINK1* ma także miejsce w nowotworach złośliwych w żołądku, dwunastnicy, wyrostku robaczkowym, woreczku żółciowym, okrężnicy oraz drogach moczowych, a także w płucach płodów.

Główną funkcją inhibitora jest ochrona trzustki przed zbyt wcześnie zaktywowanymi cząsteczkami trypsynogenu. Jednak z uwagi na obecność inhibitora także w innych tkankach, u pacjentów z usuniętą chirurgicznie trzustką, u osób z ciężkimi infekcjami inhibitor musi odgrywać także inną rolę. W literaturze przyjmuje się, że terminem PSTI określane jest inhibitor trzustkowy, a nazwa TATI jest przeznaczona dla inhibitora ulegającego ekspresji w komórkach nowotworowych.

Inhibitor PSTI jest wydzielany przez komórki pęcherzykowe trzustki i jego funkcją jest ochrona tych komórek przed samostrawieniem, ponieważ główną funkcją inhibitora jest hamowanie aktywności trypsyny i innych proteaz, oprócz enterokinazy. PSTI/TATI w fizjologicznych stężeniach wykazuje hamującą aktywność wobec trypsyny, plazminy, urokinazy i tkankowego aktywatora plazminogenu (TPA- *tissue plasminogen activator*, PLAT, tPA). Wyższe stężenia inhibitora wykazują inhibicję chymotrypsyny, kalikreiny oraz trombiny. Dodatkowo ma też możliwość dezaktywacji uważanej za powiązaną z nowotworami trypsyny-2, która aktywuje metaloproteinazy (MMP - MMP-1, MMP-3, MMP8, i MMP-13). Metaloproteinazy te dzięki proteolizie białek tworzących śródbłonek naczyń umożliwiają migrację komórek nowotworowych, wzrost guza oraz powstawanie przerzutów odległych.

Centrum aktywne enzymu jest specyficzne dla trypsyny. Związanie trypsyny z inhibitorem dezaktywuje enzym proteolityczny. TATI jest silnym inhibitorem trypsyny, gdzie stała dysocjacji kompleksu enzym-inhibitor wynosi 0,06 nmol/L. Wg danych literaturowych inhibitor hamuje ok. 20% aktywnej trzustkowej trypsyny, ponieważ stosunek PSTI i trypsynogenu wynosi 1:5. Inhibicja jest odwracalna, a swoje właściwości trypsyna odzyskuje po inaktywacji TATI wskutek rozerwania wiązania peptydowego pomiędzy arginina 42 i lizyną 43 oraz arginina 44 i glutamina 45. Po dodaniu do surowicy kompleks inhibitora z trypsyną ulega dysocjacji, jednak mechanizm tego procesu nie jest znany. Trypsyna wiąże się wówczas z innymi inhibitorami proteaz serynowych – A₂M i API.

Ekspresja TATI w tkankach ludzkich

Inhibitor PSTI jest produkowany przez komórki pęcherzykowe trzustki i wchodzi w skład soku trzustkowego. Zawartość PSTI wynosi od 0,1 do 0,8% całkowitej zawartości białek w soku trzustkowym. Przedział referencyjny stężenia TATI oznaczanego w surowicy osób zdrowych, oznaczanego metodami radioimmunologicznymi, wynosi od 3 do 21 µg/l, wartość średnia 11 µg/l. Przedział referencyjny stężenia TATI oznaczanego w moczu osób zdrowych wynosi od 7–51 µg/l, natomiast wartość średnia wynosi 25 µg/l. Wyższe stężenia są

oznaczane w niektórych nowotworach a także w płynie owodniowym pomiędzy 14 a 16 tygodniem ciąży. Stężenie TATI może być także oznaczone z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych i przedział referencyjny stężenia TATI oznaczonego taką metodą w surowicy osób zdrowych wynosi od 3,1 do 16 µg/l, natomiast średnie stężenie wynosi 6,9 µg/l.

Inhibitor PSTI/TATI ulega także ekspresji tkankach u zdrowych osób, przy czym jego stężenie jest w nich niższe niż w soku trzustkowym. Ekspresja jest m.in. wykazywana w komórkach przewodu pokarmowego. Immunoreaktywny PSTI/TATI jest obecny w komórkach Panetha w kryptach jelitowych odpowiedzialnych m.in. za produkcję lizozymu i przeciwciał, w komórkach produkujących śluz jelitowy, woreczku żółciowym, przewodzie żółciowym, wątrobie, żołądku, wyrostku robaczkowym, okrężnicy. Inhibitor ulega także ekspresji w przewodach moczowych i jest wykrywany w moczu. U zdrowych osób stężenie PSTI/TATI określone metodami radioimmunologicznymi w moczu wynosi ok. 14 µg/l. Obecność komórek wrażliwych na inhibitor stwierdza się zarówno w komórkach zdrowych osób dorosłych, jak i u płodów.

Inhibitor TATI jest usuwany z organizmu poprzez nerki. Ponieważ cząsteczki inhibitora są niewielkimi białkami czas ich wydalania przez nerki jest krótki i wynosi ok. 6 minut. Nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek i zaburzenia filtracji kłębuszkowej spowodowane różnymi schorzeniami powodują wzrost stężenia TATI w surowicy krwi.

Stężenie inhibitora TATI wzrasta w przebiegu chorób o podłożu zapalnym oraz u pacjentów po poważnych zabiegach chirurgicznych. Stężenie po zabiegach chirurgicznych wzrasta co najmniej dwukrotnie u ponad 90% pacjentów poddanych takim procedurom, po czym wraca do poziomu początkowego. W przypadku chorych poddanych zabiegom chirurgicznym, u których dochodzi do rozwoju poważnych reakcji zapalnych stężenie PSTI/TATI nie powraca do normy, nie zmniejsza się. Wykazano, że w przypadku stanów zapalnych w obrębie miednicy mniejszej u kobiet, inhibitor TATI ulega silnej ekspresji, gdy stężenie białka C-reaktywnego (CRP – *C Reactive Protein*) jest powyżej 90 mg/l, co oznacza, że jest on syntetyzowany w stanach takich jak białka ostrej fazy.

Ekspresja PSTI/TATI została także wykazana w przypadku wielu nowotworów. Produkcję białka stwierdzono w komórkach raków narządu rodnych kobiet w jajnikach, szyjce macicy oraz w trzustce, żołądku, wątrobie, pęcherzyku żółciowym, odbytnicy, płucach i piersiach.

Inhibitor jest także obecny w ludzkiej sianie i mleku produkowanych przez gruczoły

piersiowe. Najwyższe stężenie PSTI, ok. 150 ng/ml jest obserwowane w wydzielanej sianie, w pierwszych dniach po porodzie. Po 8 dniach ilość białka zmniejsza się o połowę, a po 20 dniach karmienia piersią wynosi ok. 20 ng/ml.

Badania *in vitro* wykazały, że PSTI stymuluje migrację i proliferację komórek linii jelitowych współdziałając z naskórkowym czynnikiem wzrostu (EGF – *epidermal growth factor*). Białka PSTI/TATI oraz EGF charakteryzują się podobną wielkością i wykazują znaczną homologię sekwencji aminokwasowych, co wiąże się z wywieraniem podobnych efektów biologicznych, m.in. stymulują wzrost fibroblastów oraz komórek nabłonkowych, co pobudza regenerację nabłonków przewodu pokarmowego. Dodatkowo wykazano, że PSTI ma zdolność do stabilizowania śluzu wydzielanego przez komórki nabłonka jelit, co chroni je przed działaniem niekorzystnych czynników i substancji wnikaających do przewodu pokarmowego.

Główną funkcją inhibitora TATI ulegającego ekspresji w nowotworach jest ochrona komórek raka przed działaniem trypsyny. Trypsynogen ulega nadekspresji w wielu typach komórek nowotworowych, a po konwersji w trypsynę pobudza ich wzrost i przyczynia się do złośliwienia guzów. Nadmierna produkcja proteinaz działa także destrukcyjnie na białka macierzy zewnątrzkomórkowej, co może zwiększać migrację komórek nowotworowych oraz powstawanie przerzutów.

Białko PSTI/TATI było uważane za produkt specyficzny głównie dla trzustki, do momentu wyizolowania inhibitora TATI z moczu pacjentek chorujących na raka jajnika. Wykazano wówczas, że białko to jest produkowane w dużych ilościach przez komórki nowotworu, a kolejne badania wykazały, że inhibitor powstaje także w komórkach innych nowotworów litych. Wzrost stężenia TATI w surowicy krwi lub w moczu, przekraczający zakresy referencyjne, w przypadku niektórych chorób nowotworowych ma znaczenie diagnostyczne oraz prognostyczne. Może być on wykorzystywany jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne m.in. w przypadkach nowotworów złośliwych występujących u kobiet.

TATI jest markerem nie często badanym, ale jego zmienność uzależniona od zaawansowania raka budziła nadzieję na pozyskanie nowych informacji i poznanie jeszcze jednego narzędzia diagnostycznego w leczeniu i opiece nad chorymi na raka trzonu macicy dla których dotąd nie wyodrębniono żadnego markera onkologicznego .

CEL BADANIA

Celem badania było poznanie przydatności oceny poziomów markera TATI w praktyce klinicznej - w rozpoznawaniu choroby i w ocenie rokowniczej co do przebiegu choroby.

Celem poznania możliwości zastosowania markera TATI do skryningu raka trzonu macicy poziomy markera oznaczane w siedmiu pobraniach skorelowano z cechami morfologicznymi raka w zależności od ich znaczenia rokowniczego ze sposobami leczenia i danymi z wywiadu.

W celu określenia roli markera TATI w ocenie rokowniczej co do wyleczenia z raka porównano i skorelowano poziomy markera z obecnością niepowodzeń leczenia ocenionych pod postacią wznowy miejscowej i przerzutów odległych a także z negatywnymi czynnikami rokowniczymi.

W celu potwierdzenia roli TATI jako markera rokowniczego porównano przydatność jego z antygenem karcinoembrionalnym – CEA, markerem oznaczanym najdłużej i zajmującym sprawdzoną już pozycję w onkologii.

METODA MATERIAŁ

W prezentowanym cyklu publikacji początkowo omawiano w oparciu najnowsze doniesienia naukowe przydatność oznaczeń markerów nowotworowych wyjaśniając co to są markery, skąd pochodzą a także jakie kryteria służą kwalifikowaniu różnych substancji zwanych markerami do wykrywania raka lub do oceny rokowniczej. Zaprezentowano podział markerów w zależności od ich udziału w odzwierciedlaniu zjawisk toczące się w komórkach nowotworowych. Scharakteryzowano poszczególne grupy substancji chemicznych zaliczonych do markerów nowotworowych i dokonano ich krótkiej prezentacji. Spośród opisanych markerów wskazano, które spośród dostępnych i badanych w onkologii są przydatne w ginekologii oraz zwrócono uwagę na ich rolę w rozpoznawaniu lub rokowaniu w różnych typach nowotworów narządu rodnego. Poza markerami tzw. biochemicznymi czasem określanymi klasycznymi zaprezentowano markery molekularne także wskazując ich rolę w rozpoznawaniu i rokowaniu u chorych na nowotwory narządu rodnego. Szczególną uwagę poświęcono markerowi TATI – trzustkowemu inhibitorowi tripsyny, którego obecność w surowicy chorych na raka endometrium poddano szczegółowej analizie w dalszych publikacjach.

Badanie poziomów markera TATI prowadzono w Centrum Onkologii-Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie (COI) w Warszawie w okresie od 1994-1995 roku. Badane chore obserwowane były od 4 miesięcy do 17 lat po ukończeniu leczenia. Badaniu poddano 317 chorych z rozpoznaniem na podstawie badania mikroskopowego rakiem trzonu macicy. Badane były w wieku od 32-81 lat, średnia wieku 60,5 lat, SD=8,75. Większość chorych, 305 pierwotnie leczonych była operacyjnie i rozpoznanie ustalone było w oparciu o klasyfikację wg. FIGO 1988 roku protokołu operacyjnego i mikroskopowego. Dwanaście chorych, z powodów obciążeń internistycznych i przeciwwskazań do operacji leczonych było wyłącznie radioterapią a zaawansowanie choroby oceniano wg. FIGO z 1972r. W badaniu zachowano wówczas obowiązującą klasyfikację FIGO z 1988r dla pierwotnie operowanych (stopnie 1a,b,c, 2 a,b, 3 a,b) i z roku 1972 (stopnie (1,2,3) dla leczonych radioterapią. Skład kliniczny badanej grupy, postaci mikroskopowe i typy raka (zmienne niezależne) prezentuje tabela 1. Postacie mikroskopowe raka ustalane były w oparciu o badanie mikroskopowe materiału usuniętego podczas operacji. W grupie chorych nie operowanych stopień klinicznego zaawansowania raka oceniano na podstawie oceny obrazów histeroskopowych rozległości nacieku raka potwierdzonych badaniem mikroskopowym wycinków celowanych pobieranych poprzez histeroskop lub w oparciu o badanie frakcjonowanych wyskrobin z kanału i jamy macicy.

Tabela 1

Ocena klinicznego i histopatologicznego zaawansowania badanej grupy 317 chorych na raka trzonu macicy wraz z określeniem czasu wolnego i całkowitego czasu przeżycia

Stan kliniczny przy rozpoczęciu leczenia	n	% badanej grupy	Średni czas przeżycia	SD śr. czas. przeżycia	Mediana śr. czas. przeżycia	Średni czas wolny	SD śr. czas. wolny	Mediana śr. czas. wolny
cała badana grupa	317	100%	4,43	3,63	3,09	3,43	3,6	2,26
Wynik badania histopatologicznego – HIST_PAT								
adenoca	244	76,97%	4,60	3,76	3,09	3,70	3,79	2,32
adenosquamosa	14	4,42%	2,45	0,76	2,55	1,66	1,08	1,32
clarocellulare	9	2,84%	2,75	1,19	2,73	2,17	1,25	2,40
papillare	47	14,83%	3,82	3,43	2,92	2,72	2,93	1,75
adenoacanthoma	3	0,95%	4,62	3,79	3,10	3,99	4,01	2,46
Stopień złośliwości nowotworu – GRADE								
G1	51	16,09%	4,50	3,71	3,20	3,33	3,35	2,43
G2	225	70,98%	4,66	3,76	3,12	3,74	3,78	2,44
G3	41	12,93%	3,10	2,34	2,43	1,87	2,29	1,16
Stopień klinicznego zaawansowania – STOP_KLIN- FIGO 1988								
1a	3	1,00%	5,87	5,65	5,01	5,32	5,45	5,02

1b	109	34,38%	5,31	4,09	3,31	4,44	4,12	2,69
1c	82	25,87%	4,31	3,67	3,01	3,33	3,62	2,15
2a	25	7,89%	3,98	2,63	3,33	2,93	2,78	2,14
2b	15	4,73%	3,38	2,23	2,99	2,50	1,92	1,58
3a	57	17,98%	3,48	2,48	2,72	2,33	2,19	1,71
3b	4	1,26%	3,09	2,99	2,43	2,25	2,14	1,21
FIGO 1972								
1	5	1,58%	6,75	5,95	5,65	5,57	5,17	5,55
2	8	2,52%	6,04	5,87	3,32	4,82	4,69	2,80
3	9	2,84%	2,48	1,20	2,49	0,81	1,28	0,00
Typ raka – TYP_NEO								
TYP I endometrialny	247	77,92%	4,60	3,76	3,09	3,70	3,79	2,32
TYP II	70	22,08%	3,41	2,91	2,78	2,44	2,51	1,74
Razem	317	100,00%	4,43	3,63	3,09	3,43	3,60	2,26

Badanie poziomu markerów oceniano w surowicy krwi. Pierwsze pobranie krwi dokonywano w chwili zgłoszenia się chorej do leczenia. Następnie pobierano krew po każdym etapie leczenia i w początkowym okresie obserwacji. Dokonano od 3 do 7 pobrań u jednej chorej celem określenia poziomu markera TATI. Za wartości referencyjne TATI przyjęto wartość w granicach od 3-21ng/ml lub 3-21µg/l. Wartości powyżej referencyjnych uznano jako nieprawidłowe.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Została przeprowadzona za pomocą pakietów statystycznych Statistica i PASW Statistics. W pierwszym etapie badania poszukiwano wpływu stanu klinicznego przy rozpoczęciu leczenia oraz sposobów stosowanego leczenia na długość czasu przeżycia, długość czasu wolnego od choroby oraz wynik leczenia tj. przeżycie wolne od raka, wystąpienie wznowy, meta lub zgonu. Ze względu na stwierdzenie, że badane zmienne nie miały rozkładów zgodnych z rozkładem normalnym zastosowano statystyki nieparametryczne: test U Manna-Whitneya, Test Kruskala-Wallisa.

W drugim etapie badania przeprowadzono analizę stężeń markera TATI. Obserwowano stężenia markera w kolejnych pomiarach, a następnie stworzono wskaźniki zmian poziomów markerów, które mogłyby różnicować korzystne i niekorzystne czynniki

rokownicze. Następnie porównywano wielkość wskaźników zmian poziomów markerów w grupach różniących się wskaźnikami stanu klinicznego przy rozpoczęciu leczenia oraz sposobami leczenia. W tej części badania zastosowano testy nieparametryczne (test U Manna-Whitneya, Test Kruskala-Wallisa, a także chi-kwadrat). Otrzymane wyniki wskazywały na istotne różnice w zmianach stężenia markera TATI pomiędzy grupami niskiego i wysokiego ryzyka. Pozwoliło to wnioskować o przydatności markera TATI dla prognozy wyników leczenia nowotworu. Zatem w trzecim etapie badania zastosowano analizę krzywych ROC dla markera TATI w odniesieniu do wznowy, czasu przeżycia i przerzutów odległych.

WYNIKI – PUBLIKACJE

Publikacja A.

Oznaczenia klasycznych markerów nowotworowych u chorych na nowotworowy złośliwy narządu rodowego. *Curr Gynecol Oncol* 2012, 10 (3), 226-235.

W pracy omówiłam początek badań związanych z oceną markerów wśród chorych na nowotwory złośliwe. Opisałam ich pochodzenie i metody oznaczeń ze szczególnym podkreśleniem markerów oznaczanych u chorych na nowotwory narządu rodowego kobiety. Praca miała charakter edukacyjny.

Zwróciłam uwagę na pierwsze odkrycie markera CEA w 1965r. i dalszy rozwój i poszukiwania tych niezwykłych substancji służących rozpoznaniu choroby, ocenie rokowniczej i ocenie efektu leczenia. Wszystkie te informacje uszczegółowiłam w odniesieniu do nowotworów na które chorują kobiety. Omówiłam rolę markerów w ocenie zaawansowania i wyleczenia z nowotworu w oparciu o poziomy markerów, podając kryteria ich oceny i przydatności.

W pracy tej podkreślałam fakt, że niestety prawidłowe stężenie markera nie jest równorzędne z wykluczeniem choroby a jego nawet niewielkie podwyższenie nie musi być związane z toczącym się czynnym procesem nowotworowym. Co wynika z braku dostatecznie czułych, swoistych markerów dla większości leczonych nowotworów. Wymieniłam markery dzieląc je pod względem kryterium przydatności oznaczeń markerów wg trzech zjawisk toczących się w komórkach nowotworowych: proliferacji, różnicowania i obumierania.

***Podsumowując:** w pracy opisałam okres od kiedy zapoczątkowano diagnostykę nowotworów przy użyciu markerów nowotworowych wskazując na korzyści płynące z tej metody ale także na jej ograniczenia.*

PUBLIKACJA B.

Kozakiewicz B, Chądzyńska M, Gajzlerska-Dmoch E.: Ocena oznaczeń markera TATI - trzustkowego inhibitora trypsyny u chorych na raka trzonu macicy z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Curent Gynecol Oncol 2013,2,13, 103-114.

Praca prezentuje charakterystykę markera TATI (trzustkowego inhibitora trypsyny) jego pochodzenie a także w dokonanym przeglądzie literatury zaprezentowano wykorzystanie oznaczeń TATI wśród chorych na różne typy nowotworów złośliwych. Dotąd w literaturze krajowej nie badano markera TATI u chorych na nowotwory wywodzące się z narządu rodnoego.

W pracy zaprezentowałam wyniki pierwszego badania własnego, które polegało oznaczeniu markera TATI w surowicy krwi u 317 chorych na raka trzonu macicy i korelacji poziomów markera TATI, w siedmiu jego oznaczeniach, z określonym mikroskopowo rozsiewem raka do węzłów chłonnych oraz oceniono czas wolny od choroby i przeżycia całkowite w zależności od poziomu markera TATI. W analizie oznaczeń TATI zaobserwowałam, wyraźny wzrost poziomu w pierwszych 4 oznaczeniach spośród siedmiu wykonanych stwierdzanych u chorych z rozsiewem do węzłów chłonnych w stosunku do chorych bez rozsiewu. Lecz wzrost ten nie był istotny statystycznie wśród tej grupy badanej.

Ponadto wobec wciąż istniejących kontrowersji związanych z koniecznością bądź wręcz zakazem usuwania w/chłonnych chorym na raka endometrium oceniłam czy usunięcie węzłów chłonnych ma wpływ na przeżycia chorych z perspektywy tak długiego okresu 17 lat ich obserwacji. Badanie to wykazało jednoznacznie, że nie należy elektywnie usuwać węzłów chłonnych chorym na raka trzonu macicy, gdyż nie przynosi ono korzyści chorym a nawet istotnie skraca przeżycie całkowite i czas wolny od choroby.

***Podsumowując:** Ocena poziomów markera TATI u chorych z niektórymi negatywnymi cechami rokowniczymi, jak zajęcie węzłów chłonnych, wykazała, że u tych chorych stwierdzany był podwyższony nie istotnie poziom markera TATI . Ponadto w oparciu o dużą*

grupę badaną i długi okres jej obserwacji po leczeniu porównano całkowity i wolny czas przeżycia w zależności od usuwania bądź nie usuwana węzłów chłonnych. Stwierdzono, że w grupie chorych z elektywnie usuniętymi węzłami chłonnymi przeżycia całkowite i wolne od choroby są istotnie skrócone w stosunku do chorych bez usuniętych węzłów chłonnych.

Publikacja C

Kozakiewicz B, Chądyńska M, Dmoch- Gajzlerska E.: Assessment of the TATI marker in patients with carcinoma of the uterine body 17 years after treatment. Eur. J. Gynaec. Oncol. 2014,XXXV,1,39-43.

W następnym badaniu prowadząc dalszą ocenę przydatności stosowania pomiarów poziomu markera TATI – trzustkowego inhibitora tripsyny u chorych na raka trzonu macicy wymagających leczenia uzupełniająco, oceniałam fluktuacje wartości poziomów TATI w siedmiu oznaczeniach. Poziom markera wykazywał znaczące różnice od 25-1125 µg /l.. Analizując jego wartości, stwierdziłam, że poziomy TATI były wyższe w pierwszych czterech oznaczeniach u chorych z niekorzystnymi wynikami leczenia. Analizując poziomy TATI stwierdziłam, że jego poziom w trzecim i czwartym pobraniu, tj. w momencie ukończenia pierwszego etapu leczenia uzupełniającego teleterapią (trzecie pobranie) i przy rozpoczęciu brachyterapii (czwarte pobranie) są ważnym wskaźnikiem bardziej zaawansowanej choroby. Poziom markera wśród chorych z gorzej rokujących w 3 i 4 pobraniu surowicy przekraczały wartości referencyjne 21 µg /l czego nie obserwowano u chorych bez tych negatywnych cech.

Podsumowanie: badanie to służyło ocenie przydatności oceny markera TATI. Wyniki uzyskane potwierdzają, że jest on dobrym markerem rokowniczym co do prognozowania wyniku leczenia. Dotąd w literaturze brak jest podobnych badań, określających możliwość zastosowania TATI do diagnostyki bądź do prognozowania wyniku leczenia u chorych na raka endometrium. Uzyskane wyniki wydają się być przekonujące i są statystycznie potwierdzone.

PUBLIKACJA D

Kozakiewicz B, Chądzyńska M, Dmoch-Gajzlerska E.: Tumor-associated trypsin inhibitor – in patients with endometrial Cancer. Tumori, 2015, Aug 27;0.doi 10.5301/tj5000412.

W badaniu tym podjęto dalszą próbę badania znaczenia prognostycznego oznaczeń markera TATI u chorych na raka endometrium. Dokonano oceny dynamiki poziomów markera TATI u chorych w zależności od różnych cech klinicznych raka vs niepowodzenia leczenia. Wykazano, że u chorych z większym zaawansowaniem klinicznym lub bardziej złośliwym typem raka poziomy markera TATI są istotnie wyższe w stosunku do chorych o łagodniejszych postaciach raka trzonu macicy. Porównano poziomy markera TATI wśród pacjentek żyjących i zmarłych z powodu raka. Stwierdzono, że wśród żyjących poziomy były istotnie niższe w stosunku do chorych, które zmarły. Podobnie wyższe wartości markera TATI stwierdziłam u chorych u których w toku obserwacji występowała wznowa miejscowa raka lub przerzuty odległe. Spostrzeżenia to potwierdziła analiza krzywych ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), która pozwoliła ocenić czułość na 84,4% i swoistość 53.3% oznaczeń TATI w grupie chorych na raka trzonu macicy ze stwierdzaną wznową oraz odpowiednio czułość 75,5% i 52,5% swoistość u chorych z obecnymi przerzutami odległymi. Ponadto stwierdzono, że aby oceniać przydatność pomiaru poziomów stężeń markera TATI u chorych na raka trzonu macicy muszą być dokonane co najmniej trzy jego oznaczenia, od początku leczenia tj. od momentu pierwotnej operacji i po każdym z etapów leczenia uzupełniającego aby móc ocenić rokowanie co do trwałego wyleczenia.

Podsumowanie: *w badaniu tym wykazano, że ocena poziomów markera TATI jest istotna już przy jego czterech oznaczeniach. U chorych z niekorzystnymi czynnikami mikroskopowymi (obecnością raka niskodojrzałego-G3) oraz klinicznymi (w wysokim stopniu zaawansowania choroby IIIst. wg. FIGO) oraz przy współistnieniu niekorzystnych wyników obserwowałam podwyższony poziomem TATI co można stwierdzić już przy czwartym pobraniu wówczas wartość markera jest najwyższa. Ponadto wykazano, że także w czwartym pobraniu, przy najwyższych poziomach TATI można prognozować wystąpienie wznowy choroby lub przerzutów odległych u chorych w toku dalszej obserwacji. Badanie to wykazało, że marker TATI jest dobrym i czułym wskaźnikiem rokowniczym co do wczesnego wskazania na prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzeń leczenia, co potwierdziła analiza ROC. Wydaje się, że ocena TATI u chorych na raka trzonu może przyczynić się do wcześniejszego niż dotąd przyjęte metody diagnostyczne, rozpoznania a zatem wczesnego wszczęcia leczenia chorych zagrożonych wystąpieniem wznowy choroby.*

PUBLIKACJA E.

Kozakiewicz B. : Assessment of the levels of markers TATI and CEA in endometrial cancer patients with adverse prognostic factors. (doniesienie zjazdowe) Tumor Biology 2015, 36,suppl. S 66 (IF 3,61)

Było to badanie sondażowe i stanowiło dalsze poszukiwania odpowiedzi na pytanie czy TATI w stosunku do najczęściej oznaczanego markera w onkologii potwierdzi swoją istotną rolę w ocenie rokowniczej u chorych na raka endometrium ?

Dokonano porównania oznaczeń pełnych siedmiu oznaczeniach poziomów dwóch markerów TATI oraz CEA u chorych z mikroskopowymi cechami rozsiewu raka poza macicę, do węzłów chłonnych oraz u chorych z niepowodzeniami leczenia. Uzyskane wyniki potwierdziły narastanie poziomów obu markerów od 2 pobrania a maksimum dla obu markerów w 3 pobraniu jedynie u chorych z rozsiewem mikroskopowym raka i niepowodzeniami leczenia. Drugie pobranie dokonywano w ok. 6 tygodniu a trzecie w ok 10 tyg. po operacji. Analiza statystyczna wykazała znacznie silniejszy związek w ocenie markera TATI niż CEA w badanej grupie.

Na podstawie przeprowadzonego badania zaobserwowano, że u chorych ze wznową średni poziom TATI wzrasta do czwartego oznaczenia do poziomu 274% wartości początkowej a przy obecnych przerzutach odległych do trzeciego oznaczenia następuje także znaczący wzrost TATI do poziomu 248 % wartości początkowej. Takich wzrostów poziomów obserwując oznaczenia markera CEA nie stwierdzano.

Podsumowanie: *oceniając rolę markera CEA i TATI w diagnozowaniu i rokowaniu u chorych na raka endometrium, stwierdzono, że oba markery wykazują znaczne zróżnicowanie poziomów u chorych ze znaczącym zaawansowaniem raka endometrium oraz u chorych ze stwierdzonymi niepowodzeniami leczenia. Jednak CEA jest słabszym niż TATI markerem rokowniczym.*

PUBLIKACJA F.

Kozakiewicz B, Chądyńska M, Dmoch-Gajzlerska E, Stefaniak M.: Monitoring the treatment outcome in endometrial cancer patients by CEA and TATI. Tumor Biol 2016, 1-8, doi. 10.1007/s13277-016-4784-9. (IF 3,611)

Podjęto próbę porównania przydatności oznaczeń dwóch markerów CEA i TATI poddając analizie poziomy obu markerów w 5 pobraniach krwi, dokonanej przed leczeniem uzupełniającym chorych na raka endometrium oraz w początkowym okresie obserwacji po ukończonym leczeniu. Analizie poddano poziomy obu markerów w zależności od cech mikroskopowych raka oraz uzyskanego efektu końcowego. Szczegółowa analiza potwierdziła wcześniejsze wyniki badania – mniej liczby reprezentatywnych cech raka. Stwierdzono, że oba markery wykazują wzrost poziomów przy współistnieniu negatywnych cech rokowniczych. Natomiast oznaczenia TATI są znamienne wyższe w badanych obszarach cech klinicznych i rokowniczych. Spostrzeżenie to potwierdziła analiza ROK, bowiem przy pomocy analizy krzywych ROC stwierdzono, że jeżeli w trzecim pobraniu poziom markera TATI przekracza 10,6 % poziomu wyjściowego to w 84,4% (czułość) przypadków oznacza wystąpienie wznowy a w 75,7 % (czułość) wystąpienie przerzutu. Także w oparciu o analizę krzywych ROC oceniono marker CEA – stwierdzono, że jeżeli w trzecim pobraniu nastąpił wzrost poziomu CEA o więcej niż 20% w porównaniu z pierwszym pobraniem to w 75,9% przypadków rozpoznawana była wznowa raka, zaś w przypadku oceny wystąpienia przerzutów odległych czułość oznaczeń CEA wynosi 69,7%. A więc czułość oznaczeń CEA jest słabsza niż TATI. Swoistość, czyli zdolność do wykrywania chorych bez wznowy i bez przerzutów jest dla obu markerów niska wynosi dla CEA 54,3 % a dla TATI 53,3%.

Analizując poziomy obu markerów zaobserwowano w pierwszych 5 pobraniach istotne różnice poziomu markerów między grupą z niepowodzeniami leczenia a chorymi wyleczonymi. Skonstruowano zmienną: „średni poziom TATI”, która jest wskaźnikiem zmian poziomów markera TATI w pierwszych czterech pobraniach, które były wykonywane do 12 tygodnia od rozpoczęcia badania. U chorych, u których wystąpiła wznowa

stwierdzono, że „średni poziom TATI” był istotnie wyższy w porównaniu z chorymi wyleczonymi. Podobny istotny statystycznie wzrost TATI obserwowano u chorych z obecnymi przerzutami.

Zbadano, dla markera TATI, korelację dat w rozpoznaniu wznowy z datami oznaczeń markera. Wykazało istnienie słabej, istotnej statystycznie korelacji dat wznowy z datami drugiego oznaczenia oraz bardzo silnej korelacji z datami piątego pobrania, które wykonuje się przy pierwszej wizycie kontrolnej po zakończeniu leczenia. Fakt ten może świadczyć o tym, że niewiele przypadków wznowy zdiagnozowano przy drugim pobraniu, częściej wznowa była rozpoznawana w okolicach piątego pobrania. Wskazuje to na stosunkowo późne zdiagnozowanie wznowy w oparciu o inne wskaźniki niż marker TATI.

Podsumowanie: badanie to przeprowadzone w oparciu o większą liczbę cech klinicznych i rokowniczych potwierdziło wyniki badania pilotażowego. Wykazano, że marker TATI jest czulszym niż CEA w rokowaniu wystąpienia niepowodzeń leczenia. Ponadto określono czas kiedy wzrost jego poziomu jest istotny dla możliwości wystąpienia wznowy lub przerzutu tak aby dostatecznie wcześnie włączyć leczenie chroniące pacjentkę przed wcześniejszym zgonem. Brak jest dotąd metod wczesnego rozpoznawania wystąpienia niepowodzenia leczenia chorych na raka endometrium, dlatego oznaczenia TATI powinny być wykonywane u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi stwierdzanymi już na początku leczenia.

WNIOSKI

1. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że marker TATI jest markerem rokowniczym charakteryzuje się dużą czułością przy określeniu efektu leczenia u chorych na raka trzonu macicy i nie powinien być używany do rozpoznawania tej choroby.
2. Średnia czterech pobrań markera TATI, dokonywanych w okresie 18 tygodni, jest bardzo czułym wskaźnikiem sygnalizującym w 84,4%, możliwość wystąpienia wznowy raka trzonu macicy oraz dość dobrym wskaźnikiem w 75.7% wystąpienia przerzutów odległych
3. Czułość oznaczeń poziomów markera CEA dla oceny wystąpienia wznowy choroby u chorych na raka trzonu macicy jest dość niska wynosi odpowiednio: 75,9% a swoistość 54.3%. a dla przerzutów czułość 69.7% a swoistość 53.8%.
4. Korelacja dat wystąpienia wznowy jest istotnie bardzo wysoka z datą piątego pobrania tj podczas pierwszej kontroli po zakończonym leczeniu. Wówczas można prognozować

wystąpienie niepowodzenia leczenia chorych na raka endometrium na podstawie oznaczeń markera TATI. A

5. Oznaczając TATI można prognozować znacznie wcześniej, niż pozwalają na to inne, tradycyjne metody diagnostyczne stosowane u chorych na raka endometrium wystąpienie niepowodzenia leczenia standardowego i włączyć leczenie uzupełniające.

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych /artystycznych

A. Dane bibliometryczne po doktoracie:

Jestem autorem / współautorem: 12 - oryginalnych prac naukowych

12 - poglądowych

4 - opisów przypadków

7 - rozdziałów w podręcznikach

2 - monografie

O łącznej punktacji: **IF – 14.024 MNiSW/KBN=242 IC- 159,35**

Liczba cytowani z bazy Web of Science z dn. 29.02.2016r. (bez autocytowań) = 2,

Index Hirscha z bazy Web of Science z dn. 29.02.2016r. = 1

MONOGRAFIE

1. **Barbara Kozakiewicz** (red) Onkologia kliniczna. Wybrane zagadnienia. Borgis. Wydawnictwo medyczne. 2004. ISBN 83-85284

2. **Barbara Kozakiewicz:** Rak i ciąża - współczesne poglądy na temat rozpoznawania i leczenia chorób nowotworowych u kobiet ciężarnych. Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego 2015. ISBN 978-83-7637-363-8.

3. **Barbara Kozakiewicz** : Ocena przydatności pomiarów poziomu markera trzustkowego inhibitora trypsyny – TATI w prognozowaniu przebiegu raka trzonu macicy. Oficyna Wydawnicza WUM 2016, ISBN 978-83-7637-377-5.

ROZDZIAŁY W KSIĄŻKACH I PODRĘCZNIKACH

1. **B. Kozakiewicz** Rozdział: *Nowotwory złośliwe narządu rodnego*. w : Onkologia podręcznik dla studentów medycyny. Pod red. A. Kułakowskiego i A. Skowronskiej-Gardas. PZWL Warszawa 2003, ISBN 83-2002737-3 s. 182-204.
2. M. Kaczmarczyk, E. Bulska, **B. Kozakiewicz** Rozdział: *Działanie związków platyny na organizmy żywe*. w : Analityka Platynowców. B. Godlewska-Żyłkiewicz, K. Pyrzyńska Wydawnictwo Malamut, 2012r. ISBN 978-83-934442-1-2. s 51-55.
3. **B. Kozakiewicz** Rozdział: *Orzekanie o niezdolności do pracy w wybranych schorzeniach onkologicznych*. w: Standardy orzecznictwa lekarskiego ZUS. Wydawnictwo ZUS. Warszawa 2013, s.171-215.
4. **B. Kozakiewicz**. Onkologia kliniczna.: wybrane zagadnienia. Warszawa Borgis wyd. Medyczne, 2004r. ISBN 83-85284-42-7. Rozdział: *Podstawowe badania podmiotowe i przedmiotowe wykorzystywane w onkologii – nowotworach złośliwych narządu rodnego i raka piersi*. s. 1-17.
5. **B. Kozakiewicz**. Onkologia kliniczna.: wybrane zagadnienia. Warszawa Borgis wyd. Medyczne, 2004r. ISBN 83-85284-42-7. Rozdział: *Radioterapia*. s.25-31.
6. **B. Kozakiewicz**. Onkologia kliniczna.: wybrane zagadnienia. Warszawa Borgis wyd. Medyczne, 2004r. ISBN 83-85284-42-7. Rozdział: *Nowotwory złośliwe narządu rodnego*. s.82-103.
7. **B. Kozakiewicz**. Onkologia kliniczna.: wybrane zagadnienia. Warszawa Borgis wyd. Medyczne, 2004r. ISBN 83-85284-42-7. Rozdział: *Nowotwory złośliwe skóry*. s 134-140.

OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO BADAWCZYCH

Pozostałe osiągnięcia naukowe były związane z moją pracą zawodową jako onkologa-radioterapeuty, ginekologa i nauczyciela akademickiego.

I. ONKOLOGIA

Pracę w Instytucie Onkologii rozpoczęłam jako wolontariusz w okresie studenckim. Wówczas poznałam specyfikę tej dziedziny medycyny od profilaktyki do leczenia i opieki terminalnej. Towarzyszyłam chorym podczas radioterapii jak i chemioterapii uczyłam się nowych technik radioterapii, która stała się dla mnie najbliższą w leczeniu nowotworów. Od 1980 r. jestem

zatrudniona jako lekarz do chwili obecnej, początkowo w Instytucie Onkologii a obecnie w Centrum Onkologii-Instytucie .

W tym kilkudziesięcioletnim okresie podziwiałam i postęp technik diagnostycznych a także sposobów leczenia onkologicznego wymuszały ode mnie naukę i praktyczne stosowanie technik radioterapii konformalnej przy użyciu coraz bardziej skomplikowanego sprzętu. Wysiłek ten generował coraz lepsze wyniki wyleczeń chorych a nawet umiejętne stosowanie technik konformalnych przy pomocy najnowszego sprzętu w dziedzinie radioterapii stworzyło możliwości napromieniania dotąd nie leczonych nowotworów. Doświadczenie w leczeniu kobiet na różne typy nowotworów i chęć poznania wyników stosowanej radioterapii były podstawą do badań, których wyniki publikowałam jako autor lub współautor.

1. Nowakowski W, Bobek-Pstrucha E, Kozakiewicz B, Nicke-Psikuta M.: Odległe przerzuty raka szyjki macicy u chorych leczonych napromienianiem. Nowotwory, 1983,33,3,251-257.
2. Kozakiewicz B, A. Waszczuk, M. Wach, M. Popiel, D. Kwapisz, M. Giera.: Wpływ pierwszego leczenia onkologicznego na zachorowanie na następny nowotwór złośliwy. Polski Przegląd Kardiologiczny 2005,1,suplement.
3. Kozakiewicz B, Chądzyńska M, Dmoch-Gajzlerska E.: Stan wiedzy warszawianek o potrzebie wykonywania badania cytologicznego. Położna. Nauka i Praktyka 2008,3,7-13.
4. Kozakiewicz B. : Wstępna ocena wyników leczenia mężczyzn chorych na raka piersi. Nowotwory J of Oncol, 2009, 9, supl.1,71.
5. Kozakiewicz B, Semaniak A, Chądzyńska M.: Radioterapia konformalna w ginekologii - jej wymogi i pułapki. Curr Gynecol Oncol 2009,4,7,256-263.
6. Kozakiewicz B.: Pierwotny rak płaskonabłonkowy gruczołu Bartholina. Raport o trzech przypadkach. Curr.Gynecol.Oncol.2010,1,10,51-57.
7. Kozakiewicz B.: Radioterapia jako wyłączna metoda leczenia chorych na raka trzonu macicy - retrospektywna ocena metod i wyników leczenia. Current Gynecology Oncology 2011,2,11,104-110.
8. Kozakiewicz B, Kaczmarczyk M.: Cisplatyna - lek z przypadku. Current Gynecol Oncol 2012,10,(2),131-140.
9. Kozakiewicz B, Dmoch –Gajzlerska E, Kaczmarczyk M, Bulska E.: Na początku było vestio teraz jest ruten. Current Gynecology Oncology 2012,10,(2),124-130.

10. Dmoch-Gajzlerska E , Kozakiewicz B, Chadzyńska M.: Women's Knowledge Regarding the Effects of Cigarette Smoking and Human Papillomavirus Infection on the Development of Cervical Cancer. *Clinical Oncology* 2014, (26), 6, 358. **(IF 3,398)**
11. Kozakiewicz B, Dmoch-Gajzlerska E, Roszkowska-Purska.K: Carcinomas and sarcomas of the Bartholin gland. A report of nine cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(3):243-9. **(IF 0,611)**
12. Jodkiewicz Z, Kozakiewicz B., Roszkowska-Purska K, Trzaska B.:Angiosarcoma w terenie napromienianym po 16 latach obserwacji u chorej na raka piersi lewej leczonej oszczędzająco. Analiza przypadku.. *Nowotwory. J of Oncology*, 2014,64,5,394-400.
13. Kozakiewicz B, Dmoch-Gajzlerska E, Chądzyńska M, Stefaniak M, Jodkiewicz Z: Assessment of 20 Year Survival in Men with Breast Cancer. *Clinical Oncology*, 2015, 27, 3, 184-185, ISSN 0936-6555 **(IF 3,398)**
14. Jodkiewicz Z, Michalski W, Cichocki A, Trzaska B, Kozakiewicz B.: 25 lat doświadczeń w leczeniu oszczędzającym u kobiet chorych na raka piersi we wczesnych stopniach zaawansowania . *Nowotwory J of Oncology* 2015, 65, 3 197-205
15. Słabuszewska-Józwiak A, Dmoch-Gajzlerska E, Kozakiewicz B, Jakiel G: The prognostic significance of trombocytosis in ovarian cancer. *AAEM* 2015, 22,4,731-735. **(IF 1.126)**

II. HISTEROSKOPIA

W pracy zawodowej miałam styczność z wieloma interesującymi obszarami onkologii jak i ginekologii pracując na oddziale ginekologii onkologicznej od 1980r.. Zakup pierwszego w kraju histeroskopu operacyjnego sprawił, że nabyłam umiejętności wykonywania badań u chorych na raka trzonu macicy celem oceny zaawansowania choroby, monitorowania efektu radioterapii u chorych nigdy nie operowanych. Histeroskop okazał się być pomocny przy planowaniu aplikacji łądunkami Haymana chorych na raka endometrium i przy usuwaniu ciał obcych z wnętrza macicy, pomagał w ustaleniu rozpoznań w trudnych sytuacjach klinicznych także u chorych bez nowotworów. Z racji na rzadkość posiadania przez inne ośrodki podobnego sprzętu w tamtym okresie w kraju, histeroskopię wykonywałam także u kobiet dotkniętych niepłodnością z powodu zespołu Ashermana. Usuwałam zrosty wewnątrzmaciczne, odtwarzałam macice zarośnięte po cięciach cesarskich a także diagnozowałam nieprawidłowe krwawienia trudne do zdiagnozowania innymi metodami. . Nabytą wiedzę i umiejętnościami dzieliłam się z innymi lekarzami, którzy mieli dostęp do

sprzętu w swoich macierzystych ośrodkach. Ponadto publikowałam sama lub jako współautor w czasopismach medycznych jak i na zjazdach naukowych ginekologów zdobyte doświadczenie i wyniki badań. Fascynacja histeroskopią i różnorodność obrazów raka, które oglądałam u swych chorych była podstawa napisania rozprawy doktorskiej porównującej obrazy histeroskopowe i histerograficzne pt. Histerograficzne i histeroskopowe obrazy raka trzonu macicy i ich znaczenie rokownicze. W tym okresie opublikowałam lub byłam współautorem prac:

1. Stelmachów J, Kozakiewicz B, Rustowski J.: Wyjęcie ciała obcego z macicy przy użyciu histeroskopu. *Gin Pol* 1983, 54,8-9.

2 Stelmachów J, Zomer-Drozda J, Kozakiewicz B.: Histerografia i histeroskopia w diagnostyce raka trzonu macicy. *Nowotwory* 1983; 33(1):51-54

3. Kozakiewicz B, Zommer-Drozda J, Stelmachów J.: Obrazy histerograficzne u chorych na raka trzonu macicy i ich znaczenie rokownicze. *Gin Pol* 1985,56, 4.235-241.

4. Kozakiewicz B, Nasierowska A.: Naczyniak jamisty szyjki macicy. *Gin Pol*,1986,57,7, 488-492. (studium przypadku).

5. Kozakiewicz B.: Attempt at classification of hysteroscopic picture of corpus uteri carcinoma. *Eur. J.Gynaec. Oncol.* XIV suppl. 1993,92-97.

6. Kozakiewicz B.: Rola histeroskopii we wczesnym rozpoznawaniu zmian patologicznych we wnętrzu macicy. *Gin Pol* 1994,65,6B,141-143.

III. DYDAKTYKA

Od 1982r. zaczęła prowadzić zajęcia dla studentów VI r. , Wydziału Lekarskiego na Akademii Medycznej w Warszawie a następnie na Uniwersytecie Medycznym, z onkologii ginekologicznej . Kontakty z młodymi ludźmi zafascynowanymi onkologią sprawiły, że stworzyliśmy Naukowe Koło Młodych Medyków działającego w Centrum Onkologii-Instytucie przynależne studenckiej organizacji kół naukowych na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym . Praca ze studentami spowodowała moje zainteresowania dydaktyką i studenckimi badaniami epidemiologicznymi. Wiele swoich prac studenci prezentowali na Festiwalu Młodych Medyków na WUM dwukrotnie uzyskując najwyższe nagrody i wyróżnienia a po studiach pracę na oddziałach onkologicznych. Od 2007r. jestem pracownikiem naukowo-dydaktycznym WUM wydziału Nauki o Zdrowiu, gdzie kontynuuję pracę ze studentkami położnictwa także badając problemy matek i noworodków. W tym okresie swojej działalności napisałam preskrypt dla studentów wydziału lekarskiego i słuchaczy

angielskojęzycznych a także podręcznik do nauki onkologii dla studentów i byłam współautorem w podręczniku innych autorów ponadto opublikowałam prace zawierające elementy dydaktyki :

1. Kozakiewicz B.: Nowotwory złośliwe narządu rodne. Nowa Medycyna 2003,3,122, 117-128. .
2. Kozakiewicz B, Dmoch-Gajzlerska E. Kaczmarczyk M.: Lekooporność nowotworów jako przyczyna niepowodzeń leczenia onkologicznego. Położna. Nauka i praktyka. 2010,4,(12),36-39.
3. Kozakiewicz B, Kempista E, Kulesza E, Stefaniak M.: Wrodzone wady rozwojowe cz.I. Podział i przyczyny. Położna. Nauka i praktyka 2013, 2 (22) 22-24.
4. Kulesza E, Kozakiewicz B, Kempista E, Stefaniak M.: Wrodzone wady rozwojowe cz.II. Przegląd najczęstszych wad układu moczowo-płciowego. Położna. Nauka i praktyka 2013, 3(23) 23-26.
5. Kempista E. Kozakiewicz B, Kuziak E, Stefaniak M. :Toksooplazmoza choroba matki i dziecka. Współczesne poglądy na temat rozpoznania i leczenia. Położna. Nauka i praktyka. 2013, 3,(23) 52-56.
6. Stefaniak M, Kozakiewicz B, Kempista E, Kuziak E. Wrodzone wady rozwojowe – część III. Przegląd najczęstszych wad serca. Położna. Nauka i praktyka 2014, 1,(25) 24-27.
7. Stefaniak M, Sallinger J, Kozakiewicz B: Niepologowe ropnie piersi w praktyce klinicznej- opis przypadku i przegląd literatury. Położna. Nauka i praktyka 2014,4(28) 52-57 (opis przypadku).
8. Stefaniak M, Kozakiewicz B, Dmoch-Gajzlerska E.: Wpływ leptyny na kobiety w ciąży i noworodki. praca poglądowa. Położna Nauka i praktyka 2015,3, (31) 11-13
9. Stefaniak M, Borkowska-Krakowiak K, Kozakiewicz B: Połóg powikłany rozejściem spojenia łonowego - studium przypadku. Położna Nauka i praktyka 2015,3, (31)48-53:

IV. ORZECZNICTWO MEDYCZNE

Poza pracą lekarza od piętnastu lat pełnie obowiązki rzecznika odpowiedzialności lekarzy. Analiza zaistniałych sytuacji i zdarzeń medycznych omawianych w warszawskiej Izbie Lekarskiej nie zawsze związana jest z błędami lekarskimi ale zawsze z brakiem wiedzy w dziedzinie prawa. Doświadczenie nabyte w tym zakresie sprawiło, że napisałam wspólnie z lekarzem, sędzią sądu lekarskiego artykuł obrazujący jak istotna w pracy lekarza jest etyka i odpowiedzialność lekarska .

1. Kozakiewicz B, Winciunas PA.: Lekarska odpowiedzialność zawodowa. Curr. Gynecol. Oncol. 2014, 12 (3), 216–224.

C. Udział w realizacji projektów badawczych

Projekt statutowy: Produkty dymu tytoniowego we krwi pępowinowej jako wskaźnik czynnej i biernej ekspozycji na dym tytoniowy. Badanie pilotażowe. Zadanie statutowe 2014/16r.

Dmoch-Gajzlerska E, Kozakiewicz B, Stefaniak M.

D. Informacje na temat reprezentowania nauki polskiej: czynny udział w zjazdach, konferencjach sympozjach:

Dotąd czynnie uczestniczyłam w konferencjach naukowych wygłaszając lub prezentując referaty i plakaty na **25** konferencjach krajowych i **4** zagranicznych, w **łącznie liczbie 29**.

Jestem zastępcą redaktora naczelnego kwartalnika: Położna. Nauka i praktyka, a także redaktorem działu: Nauka i Dydaktyka w tym kwartalniku.

E. Wykształcenie, rozwój naukowy i praca zawodowa

W 1975r. ukończyłam Akademię Medyczną na Wydziale Stomatologii w Warszawie z wynikiem bardzo dobrym i uzyskałam zgodę Rektora na kontynuowanie studiów na Wydziale Lekarskim. Dyplom lekarza medycyny uzyskałam studiując tokiem indywidualnym 19.12.1978roku. Podczas studiów, począwszy od 2 roku stomatologii jako wolontariusz uczęszczałam do Instytutu Onkologii.

Wykonywałam tam pracę sanitariuszki na oddziałach chorych leczonych chemioterapią i radioterapią. Obserwowałam pracę naukowców w pracowni mikroskopii elektronowej, gdzie poznawałam tajniki pracy naukowej. Pod opieką śp. profesora Władysława Bartoszewskiego uczyłam się przygotowywania/preparowania tkanki raka do oglądania w mikroskopie elektronowym, wówczas zakupionym i zainstalowanym w Instytucie Onkologii przy ul. Wawelskiej 15. Wówczas oglądałam obrazy różnych rodzajów raka, z tkanek w przygotowaniu których aktywnie uczestniczyłam wykonując prace laboratoryjne. Jednak praca z chorymi była dla mnie bardziej satysfakcjonująca i do niej powróciłam ale nigdy nie zapominałam o potrzebie prowadzenia badań naukowych pracując w klinice z pacjentami.

Do szpitala i chorych powracałam na każdej praktyce studenckiej pracując już jako pielęgniarka. W 1980r. zostaje zatrudniona w Instytucie Onkologii początkowo jako lekarz stażysta, od 1984r. jako lekarz ginekolog-położnik a od 1990r. jako specjalista radioterapii-onkologicznej.

W pracy klinicysty szczególnym interesowały mnie chore na raka trzonu macicy. Zwłaszcza te, które nie mogły być wówczas operowane i były leczone wyłącznie za pomocą radioterapii. Dla tej grupy chorych nauczyłam się wykonywać aplikacje już wówczas troszkę „zapomnianą” ładunkami Haymana. Były to aplikatory wypełnione radem 223 tamponowałam nimi wnętrze macicy. Mój wysiłek leczenia tej nieoperacyjnej grupy chorych sprawił mi ogromną satysfakcję, gdy na posiedzeniu instytutowym prezentowałam wyniki wyleczeń większości tak leczonych chorych. Za tą pracę zostałam wyróżniona przez kierownika Kliniki Onkologii Ginekologicznej panią prof. L. Tarłowską. Sama zaś zrozumiałam jak ogromną siłą i jak wielkie możliwości znajdują się w radioterapii, której poświęcałam się z ogromną pasją.

Monitorowanie efektu leczenia radioterapią chorych na raka endometrium dokonywałam przy użyciu histeroskopu, mogąc stwierdzić nawrót choroby zanim pacjentka odczuwałaby pierwsze objawy nawrotu choroby. Obserwacja śluzówki macicy chorych na raka kobiet, stała się inspiracją do wyodrębnienia 3 różnych typów obrazów raka endometrium, które porównałam i skorelowałam z oceną mikroskopową i stopniem klinicznym raka. Obrazom histeroskopowym raka przypisałam różny potencjał rokowniczy. Obrazy raka endometrium były dotąd oceniane wyłącznie na podstawie oceny klisz radiologicznych histerografii, która wówczas była wykonywana u każdej chorej na raka endometrium. Porównałam radiologiczne obrazy raka endometrium u 400 chorych leczonych w przeszłości i skorelowałam je z czasem przeżycia oraz niepowodzeniami leczenia. Podobnie oceniłam obrazy histeroskopowe raka u 174 chorych na raka endometrium i je porównałam z tym samymi cechami rokowniczymi. W konkluzji badania porównujące oba badania wizualizujące raka doszłam do wniosku, że u chorych z niekorzystnymi cechami klinicznymi należy wykonywać histerografie i prowadzić leczenie promieniami we wnętrzu macicy. Takie leczenie gwarantuje nawet w skrajnie niekorzystnym zaawansowaniu uzyskać satysfakcjonujące przeżycia chorych na raka endometrium.

W 1995r. jako pierwszy ginekolog-radioterapeuta zaczynałam organizować pracę w Zakładzie Radioterapii nowo otwartego Centrum Onkologii. Napromieniałam chore na nowotwory narządu rodowego stosując najnowsze osiągnięcia w tej dziedzinie wykorzystując najnowocześniejszy wówczas sprzęt do radioterapii.

W latach 1996 – 2008 pracując w Klinice Onkologicznej przy ul. Wawelskiej prowadziłam leczenie chorych kobiet na nowotwory narządu rodowego wykorzystując wiedzę z zakresu radioterapii oraz chemioterapii. Z powodu choroby oraz zmian organizacyjnych obecnie pracując w Zakładzie Radioterapii zajmuję się leczeniem napromieniając chorych.

Podczas pracy na Instytucie Onkologii będąc lekarzem pracującym na Oddziale Onkologii Ginekologicznej jako pierwszą specjalizację uzyskałam z zakresu ginekologii i położnictwa w dniu 25.10.1984r. Następnie specjalizowałam się w zakresie radioterapii onkologicznej uzyskując dyplom w dniu 16.11.1990r.

Swoją wiedzę z zakresu radioterapii nowotworów poszerzałam uczestnicząc w kursach organizowanych przez ESTRO (European Society for Therapeutic Radiotherapy and Oncology):

- w kwietniu 1994r. w szkoleniu z zakresu : “Principles and technical aspects of clinical oncology” w San Giovanni Rotondo (ITALY).
- w sierpniu 1994r. w szkoleniu z zakresu:” Radiation Physics for Clinical Radiotherapy” w Leuven, (BELGIUM) .

F. Działalność dydaktyczna

Od 1982 r. do 2008 r. prowadziłam zajęcia ze studentami VI roku I Wydziału Lekarskiego z zakresu onkologii ginekologicznej.

W 2002r. – założyłam wraz ze studentami Studenckie Koła Naukowe Onkologiczne , opracowałam jego statut i byłam opiekunem do 2008r. W tym okresie studenci uczestniczyli czynnie prezentując prace wykonane pod moim nadzorem na Festiwalu Młodych Medyków WUM oraz na innych konferencjach dla młodych naukowców zdobywając nagrody i wyróżnienia. Praca Studenckiego Koła Naukowe Onkologów na Ogólnopolskim Konkursie Naukowym Młodych Medyków WUM w Warszawie zostały wyróżnione dwukrotnie I miejscem za pracę pt.: „**Rak piersi u młodych kobiet**” w **2003r.**

i za pracę pt. **Ocena przeżyć kobiet z obustronnym rakiem piersi leczonych a latach 1976-2003 w Klinice Onkologicznej w Warszawie w 2004 roku.**

W rok 2005: Wyróżnienie za pracę pt.: „**Wpływ pierwszego leczenia onkologicznego na zachorowanie na następny nowotwór złośliwy**”.

Także praca wówczas prezentowana:

- **Analiza dwuletnich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn leczonych w latach 1950-2004 w Centrum Onkologii-Instytutu M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.”**

- „ Wyróżnienie dla Studenckiego Koła Naukowego Onkologicznego za „cykl prac z zakresu onkologii” dla B. Kozakiewicz i Anny Waszczuk i wsp.” Na VII Warszawskich Dniach Farmakoterapii Kardiologicznej organizowanych 23-24.06.2005r.

- Publikacja pracy Studenckiego Koła Naukowego Onkologicznego: B. Kozakiewicz, A. Waszczuk, M. Wach, M. Popiel, D. Kwapisz, M. Giera.: **Wpływ pierwszego leczenia onkologicznego na zachorowanie na następny nowotwór złośliwy.** Polski Przegląd Kardiologiczny. Suplement 1/2005.

- Od 1994r. do chwili obecnej jestem wykładowcą na kursach organizowanych przez CMKP dla lekarzy przed specjalizacją z ginekologii i onkologii klinicznej prowadząc wykłady z zakresu onkologii ginekologicznej i radioterapii.

- Byłam kierownikiem specjalizacji na I i II stopień z radioterapii lekarza medycyny Izabeli Śliwowskiej- Szymankiewicz.

- Od 2009r. pracuje na WNoZ w Zakładzie Dydaktyki Ginekologiczno- Położniczej gdzie prowadzę wykłady i zajęcia praktyczne w zakresie onkologii.

- Jestem promotorem **28** prac magisterskich i **4** licencjackich a także recenzentem wielu (**54**) prac magisterskich i licencjackich.

- W 2014r. otrzymałam od JM Rektora WUM nagrodę III stopnia (indywidualna) z a działalność dydaktyczną.

G. Działalność organizacyjna /recenzencka

Członkostwo w towarzystwach naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii (PTO)
- Polskie Towarzystwo Ginekologii (PTG)

Członkostwo w radach czasopism:

- zastępca redaktora naczelnego kwartalnika: Położna. Nauka i praktyka.
- redaktor działu nauka i dydaktyka kwartalnika: Położna. Nauka i praktyka.
- recenzent prac naukowych kwartalnika: Położna. Nauka i praktyka

H. Nagrody naukowe

W 2014r. otrzymałam od JM Rektora WUM nagrodę III stopnia (indywidualna) z a działalność dydaktyczną.



