

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: dr n. med. Iwona Aneta Ługowska

Podsumowanie osiągnięć zawodowych

Jestem absolwentką Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Za prace naukowe prowadzone w czasie studiów otrzymałam I Nagrodę Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego na Kongresie Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy w 2000 r. oraz dwa wyróżnienia na Międzynarodowym Kongresie Studentów Medycyny i Młodych Lekarzy w 2000 r. i 2001. W czasie studiów byłam członkiem Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, przewodniczącą Pediatrycznego Towarzystwa Naukowego oraz Pełnomocnikiem Prezesa Studenckiego Towarzystwa Naukowego do spraw Promocji Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

W 2000 r. po odbyciu stażu z chirurgii w Klinice Chirurgii Ogólnej Katolickiego Uniwersytetu im. Agostino Gemelli w Rzymie we Włoszech, odbyłam roczny staż podyplomowy w Samodzielnym Szpitalu Klinicznym nr 4 w Lublinie, a następnie zostałam zatrudniona w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży w Instytucie Matki i Dziecka (IMiD) w Warszawie. W 2008 r. Rada Naukowa IMiD nadała mi tytuł doktora nauk medycznych, przyznając jednocześnie wyróżnienie za pracę doktorską pt. „Ocena przydatności badań immunohistochemicznych w mięsaku kościopochodnym u dzieci w korelacji z przebiegiem klinicznym i rokowaniem”.

W 2010 roku, pod opieką dr Iwony Głogowskiej z Kliniki Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej Centrum Onkologii-Instytutu (COI) im. Marii Skłodowskiej-Curie uzyskałam specjalizację z onkologii klinicznej. Następnie zostałam zatrudniona jako asystent naukowy w Zakładzie Epidemiologii i Biostatystyki IMiD oraz jako onkolog kliniczny w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w COI w Warszawie. W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków zajmowałam się pracą kliniczną i naukową dedykowaną mięsakom i czerniakom u dorosłych. W 2015 roku zostałam powołana na stanowisko adiunkta Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie, w tym roku zostałam również członkiem Komisji Bioetycznej.

W 2010 r. otrzymałam nagrodę Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (IDEA ASCO Award), dzięki której miałam możliwość odbycia stażu w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku, USA. W 2016 r. odbyłam staż w ośrodku badań klinicznych faz wczesnych - Sir Bobby Robson Clinical Trial Research Centre w Newcastle upon Tyne w Wielkiej Brytanii, który jest częścią Newcastle Experimental Medicine Cancer Centre, UK. Jestem laureatką FLIMS 2015, EORTC-NCI-ASCO 2010 i the Talent in Oncology Programme - the Global Learnings in Oncology Workgroup - TOP/GLOW 2011-2013. Otrzymałam również stypendium Holenderskiego Instytutu Nauk o Zdrowiu (NIHES), dzięki któremu miałam możliwość odbycia szkoleń z zakresu: Clinical Trials Methodology (2010 r.) oraz Clinical Decision Modelling (2011 r.).

Do najważniejszych projektów naukowych, w których brałam udział jako kierownik lub współbadacz należą: ONCOTRAIL (STRATEGMED II, NCBR), EPITHERON (STRATEGMED I, NCBR), EURAMOS (FP7), IMMOMECH (FP7), CDSS for Oncology (FP7), DermaViewer (NCBR) i ONKO.SYS (NCBR). Od 2010 r. współpracuję z organizacjami międzynarodowymi takimi jak: EORTC i ESMO, organizacjami pacjentów z Polski („Sarcoma”, „GIST”) oraz z USA („Liddy Shriver Sarcoma Initiative”), jestem odpowiedzialna za prowadzenie Ogólnopolskiego Rejestru Guzów Kości oraz programu specjalizacji i szkoleń dla rezydentów onkologii klinicznej.

W 2016 r. otworzyłam specjalizację z farmakologii klinicznej pod opieką dr n. med. Iwony Korzeniewskiej-Rybackiej z Katedry Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w ramach której odbywam staże w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus w Warszawie. Od 2016 r. w Centrum

Onkologii-Instytucie jestem odpowiedzialna za zorganizowanie Oddziału Badań Klinicznych Wczesnych Faz dedykowanego onkologii.

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

2000	uzyskanie tytułu lekarza - Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
2008	uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych (wyróżnieniem) - Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Tytuł rozprawy doktorskiej „Ocena przydatności badań immunohistochemicznych w mięsaku kościopochodnym u dzieci w korelacji z przebiegiem klinicznym i rokowaniem” - promotor: prof. dr hab. n. med. Wojciech Woźniak, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

2010	uzyskanie tytułu specjalisty onkologii klinicznej
2015	adiunkt Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, COI w Warszawie
2016	w trakcie specjalizacji z farmakologii klinicznej - Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2016 – obecnie	staż z farmakologii klinicznej w Szpitalu Klinicznym Dzieciątka Jezus w Warszawie
2015 – obecnie	członek Komisji Bioetycznej działającej przy COI w Warszawie
2015 – obecnie	adiunkt w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w COI w Warszawie
2012 – obecnie	LEAR - Legal Entity Appointed Representative COI w Warszawie
2010 – obecnie	starszy asystent w Zakładzie Epidemiologii i Biostatystyki IMID w Warszawie
2002 – 2010	rezydent z onkologii klinicznej w COI w Warszawie
2001 – 2010	młodszy asystent w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży IMID w Warszawie
2000 – 2001	stażysta w Samodzielnym Szpitalu Klinicznym nr 4 Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
2000	stażysta z chirurgii w Klinice Chirurgii Ogólnej Katolickiego Uniwersytetu im. Agostino Gemelli w Rzymie we Włoszech
1999 – 2000	Pełnomocnik Prezesa ds. Promocji Studenckiego Towarzystwa Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
1999 – 2000	Przewodnicząca Studenckiego Pediatrycznego Towarzystwa Naukowego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
1994 – 1997	Członek Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

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

Cykl publikacji na temat:

Czynniki prognostyczne i predykcyjne do klasyfikacji ryzyka niekorzystnego przebiegu klinicznego mięsaków kości i czerniaków w stadium zaawansowania lokoregionalnego.

Sumaryczny impact factor (IF) wskazanych prac 10.015, KBN/MNiSzW-118 punktów, Index Copernicus-9.81.

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

- I. **Ługowska Iwona, Woźniak Wojciech, Klepacka Teresa, Michalak Elżbieta, Szamotulska Katarzyna. A prognostic evaluation of vascular endothelial growth factor in children and young adults with osteosarcoma.** *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Jul 15;57(1):63-8. (IF – 1.891; KBN/MNiSW – 25). Praca oryginalna.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, pozyskaniu grantu naukowo-badawczego NCN (byłam kierownikiem grantu o nr N N407 144838), wykonaniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu piśmiennictwa. Mój udział procentowy szacuję na 80%.
- II. **Ługowska Iwona, Mierzejewska Ewa, Lenarcik Małgorzata, Klepacka Teresa, Koch Irena, Michalak Elżbieta, Szamotulska Katarzyna. The clinical significance of changes in ezrin expression in osteosarcoma of children and young adults.** *Tumour Biol.* 2016 Sep;37(9):12071-12078. (IF – 2.926; KBN/MNiSW–25). Praca oryginalna.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na przygotowaniu koncepcji pracy, pozyskaniu grantu naukowo-badawczego NCN (byłam kierownikiem grantu o nr N N407 144838), wykonaniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu piśmiennictwa. Mój udział procentowy szacuję na 80%.
- III. **Ługowska Iwona, Woźniak Wojciech, Ambroszkiewicz Jadwiga, Gajewska Joanna, Szamotulska Katarzyna. Extracellular domain of HER-2 as a prognostic factor in osteosarcoma. A pilot study.** *Med Wieku Rozwoj.* 2009 Jul-Sep;13(3):201-8. (KBN/MNiSW–6; IC – 5.19). Praca oryginalna.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, opracowaniu danych klinicznych, wykonaniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu piśmiennictwa. Mój udział procentowy szacuję na 75%.
- IV. **Ługowska Iwona, Kowalska Maria, Zdzenicki Marcin, Fuksiewicz Małgorzata, Kamińska Janina, Szamotulska Katarzyna, Rutkowski Piotr. The prognostic role of clinical factors, VEGF, IL-8 and sTNF-R1 in cutaneous melanomas at locoregional stage.** *Pol Merkur Lekarski.* 2012 Jan;32(187):22-7. (KBN/MNiSW–7, IC – 4.62). Praca oryginalna nagrodzona przez Fundację im. hr. Potockiego za najlepszą pracę naukową opublikowaną na łamach czasopism Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, wykonaniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu piśmiennictwa. Mój udział procentowy szacuję na 70%.
- V. **Ługowska Iwona, Kowalska Maria, Fuksiewicz Małgorzata, Kotowicz Beata, Mierzejewska Ewa, Kosęła-Paterczyk Hanna Szamotulska Katarzyna, Rutkowski Piotr. Serum markers in early-stage and locally advanced melanoma.** *Tumour Biol.* 2015 Nov;36(11):8277-85. (IF – 2.926; KBN/MNiSW–25, IC – n/a). Praca oryginalna.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale tworzenia koncepcji pracy, wykonaniu analiz statystycznych, interpretacji wyników badań, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu piśmiennictwa. Mój udział procentowy szacuję na 70%.
- VI. **Ługowska Iwona, Kosęła-Paterczyk Hanna, Kozak Katarzyna, Rutkowski Piotr. Trametinib: a MEK inhibitor for management of metastatic melanoma.** *Onco Targets Ther.* 2015 Aug 25;8:2251-9. (IF – 2.272; KBN/MNiSW–25). Praca pogładowa.
Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na współudziale w koncepcji pracy, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu piśmiennictwa. Mój udział procentowy szacuję na 60%.

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

Od wielu lat oznaczanie czynników związanych z rozwojem nowotworu ma w onkologii szerokie zastosowanie praktyczne. W wielu nowotworach, markery nowotworowe pozwalają indywidualizować leczenie oraz monitorować jego efekty. W ostatnim czasie, leczenie chorych na czerniaki w stadium zaawansowanym (nieoperacyjnym) lub z przerzutami, zmieniło się znacznie dzięki badaniom wskazującym na istotną rolę mutacji szlaku BRAF w rozwoju choroby. Zastosowanie kombinacji wysoce selektywnych inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej BRAF i MEK w praktyce klinicznej skutkowało spektakularną poprawą przeżyć całkowitych u chorych na czerniaki. Badania nad cytokinami i białkami obecnymi na powierzchni komórek układu immunologicznego pozwoliły wykazać ich rolę w odpowiedzi przeciwnowotworowej, a dalej, badania te stały się podstawą do wprowadzenia do praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego – przeciwciał anty-PD1 oraz anty CTLA-4. Obiecujące są również wyniki badań klinicznych z przeciwciałami anty PD-L1/2. Leki wpływające na odpowiedź immunologiczną przedstawione powyżej, mają bardzo wysoką skuteczność terapeutyczną w leczeniu chorych na nowotwory, zwłaszcza chorych na czerniaki.

Jednakże powyższe leczenie nie dotyczy chorych w stadium zaawansowania lokoregionalnego (tj.: w stadium I-III wg klasyfikacji AJCC), którzy po leczeniu miejscowym pozostają w obserwacji do czasu rozszewu choroby lub są kwalifikowani do badań klinicznych. Stratyfikacji chorych nie prowadzi się również w mięsaku kościopochodnym (osteosarcoma), najczęściej występującym pierwotnym nowotworze złośliwym kości. Tutaj, podstawą leczenia chorych jest chemioterapia okołoperacyjna oraz operacyjne usunięcie ogniska pierwotnego (i przerzutów odległych – jeśli są one operacyjne). Chociaż u ponad 60% pacjentów ze zlokalizowaną postacią mięsaka kościopochodnego uzyskujemy trwałe wyleczenie, jednak u niektórych chorych dochodzi do nawrotu choroby pomimo stosowania leczenia skojarzonego. Od lat '70 kiedy to wprowadzono chemioterapię jako element leczenia skojarzonego, wskaźniki wyleczalności w tej grupie chorych osiągnęły plateau. Brak poprawy wyników leczenia jest również skutkiem prowadzenia leczenia jest w sposób jednakowy u wszystkich chorych, niezależnie od stadium zaawansowania klinicznego i obecności czynników prognostycznych.

Przedmiotem moich wieloletnich zainteresowań jest określenie przydatności biologicznych i klinicznych markerów nowotworowych w czerniakach o zaawansowaniu lokoregionalnym oraz w mięsaku kościopochodnym, które umożliwiłyby ustalanie rokowania dla pojedynczego chorego. Zainteresowania dotyczące biomarkerów w mięsaku kościopochodnym stanowią kontynuację prac, których pierwsze wyniki zostały przedstawione w rozprawie doktorskiej, a następnie zostały uzupełnione o badania kolejnych markerów w surowicy.

Rezultaty prowadzonych przez mnie badań opisane w cyklu prac wchodzących w skład mojego osiągnięcia naukowego, mogą być pomocne w procesie podejmowania decyzji terapeutycznych poprzez określenie rokowania dla konkretnych chorych. Decyzje te uwzględniać powinny nie tylko czynniki kliniczne, ale również markery biologiczne i molekularne. Ustalanie prognozy i klasyfikowanie chorych do grup ryzyka, a także monitorowanie zmian stężeń lub ekspresji markerów w czasie terapii, umożliwia indywidualizację leczenia, prowadzi do poprawy przeżyć całkowitych oraz zmniejsza ilość wczesnych i odległych powikłań.

Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe obejmuje 5 prac oryginalnych oraz jedną pracę poglądową.

Wstęp

Celem badań przedstawionych we wskazanych powyżej pracach była ocena klinicznej użyteczności wybranych biomarkerów w tkance nowotworowej oraz w surowicy krwi chorych na mięsaka kościopochodnego oraz na czerniaki w lokoregionalnym stadium zaawansowania klinicznego (tj.: I-III wg AJCC). Badania dotyczące biomarkerów w mięsaku kościopochodnym były kontynuacją pracy doktorskiej, gdzie zapoczątkowałam prace badawcze określające zależności pomiędzy ekspresją białek odpowiedzialnych

za angiogenezę (VEGF) i proliferację (HER-2) a przeżyciem chorych. Badania rozszerzyłam o ocenę innych białek odgrywających kluczową rolę w regulacji adhezji i polaryzacji komórek oraz uwzględniłam zmiany ich ekspresji pod wpływem chemioterapii wstępnej w kontekście wyników leczenia.

Dwie pierwsze publikacje stanowiące cykl prac mojego osiągnięcia naukowego dotyczą oceny wpływu ekspresji białek VEGF i ezryny na rokowanie chorych na mięsaka kościopochodnego. W publikacji trzeciej podjęłam próbę weryfikacji przydatności prognostycznej oznaczania stężenia wolnego fragmentu receptora HER-2 (ECD/HER-2) w surowicy krwi przed rozpoczęciem leczenia chorych na mięsaka kościopochodnego. Wyniki badań nad markerami oznaczanymi w surowicy krwi przedstawiłam w publikacji czwartej i piątej, gdzie opisałam zależności pomiędzy stężeniami czynników regulujących proces angiogenezy (IL-8, sTNF-R1, VEGF, TIMP-1, MMP-2, MMP-9, YKL-40) a uznanymi cechami kliniczno-patologicznymi oraz wynikami przeżyć chorych na czerniaki. Istotnym podsumowaniem moich badań naukowych i praktyki klinicznej jest praca poglądowa na temat leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych na czerniaki inhibitorem MEK – trametynibem.

Część szczegółowa

W publikacji pierwszej [Ługowska Iwona, Woźniak Wojciech, Klepacka Teresa, Michalak Elżbieta, Szamotulska Katarzyna. *A prognostic evaluation of vascular endothelial growth factor in children and young adults with osteosarcoma*. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Jul 15;57(1):63-8.] przedstawiłam wyniki badań dotyczących ekspresji naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*ang. Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) u chorych na mięsaka kościopochodnego. VEGF-A jest najistotniejszym stymulatorem tworzenia naczyń krwionośnych odpowiedzialnych za odżywienie, dostarczenie tlenu oraz wzrost nowotworu, a także umożliwiających tworzenie przerzutów odległych. VEGF-A działa za pośrednictwem receptorów VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3, których pobudzenie wyzwala sygnał przekazywany szlakiem MAPK lub PI3K do jądra komórkowego. W ten sposób stymulowany jest wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, intensyfikacja proliferacji i migracji komórek endothelium w kierunku komórek nowotworowych i naczyń.

W literaturze dostępne były pojedyncze doniesienia na temat oceny ekspresji VEGF w mięsaku kościopochodnym i opierały się one głównie na pracach na niewielkich grupach chorych (od 11 do 52 chorych), w różnym stadium zaawansowania choroby i na różnym etapie leczenia. Z tego względu określenie znaczenia rokowniczego VEGF w mięsaku kościopochodnym było niejednoznaczne.

W mojej pracy, badania prowadziłam na grupie chorych homogennej pod względem klinicznym, o reprezentatywnej liczebności (91 chorych na mięsaka kościopochodnego w wieku od 10 do 25 lat, bez przerzutów w chwili rozpoznania oraz z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym wyłącznie w zakresie kończyn). W wyniku przeprowadzonych przez mnie badań stwierdziłam, że ekspresja VEGF w tkance pochodzącej z biopsji, pozyskanej przez zastosowanie chemioterapii, wykazywała częściej reakcję błonową, rzadziej cytoplazmatyczną, a mediana jej ekspresji - obrona za punkt progowy - wynosiła 50% pozytywnych komórek uśrednianych z trzech pól widzenia.

Wykazałam, że w całej grupie badanej, bez względu na wiek i płeć, ekspresja VEGF miała niekorzystny wpływ na przeżycie całkowite, które wynosiło odpowiednio 57% przy VEGF powyżej 50% oraz 82% przy VEGF poniżej 50%; $p=0.006$. Stosując modele regresji Coxa dla uznanych czynników prognostycznych, potwierdziłam niekorzystne rokownicze znaczenie czynników takich jak: ekspresja VEGF powyżej 50% (HR 2,513; 95% CI 1.116-5.660) oraz obecność złamania patologicznego, a w dalszej kolejności wielkości guza powyżej 8 cm oraz odsetka żywego tkanina po chemioterapii wstępnej powyżej 10% (niekorzystna odpowiedź histologiczna). W praktyce klinicznej określenie ekspresji VEGF może być również pomocne w prognozowaniu wczesnej odpowiedzi na leczenie chemioterapią. Potwierdziłam, że wysoka ekspresja VEGF wiąże się z dwukrotnym wzrostem ryzyka progresji choroby pomimo prowadzenia leczenia skojarzonego.

Kolejnym wnioskiem z prowadzonych przez mnie badań było wykazanie zależności pomiędzy ekspresją VEGF a wiekiem chorego. Nadekspresję VEGF obserwowałam aż u 47% dzieci poniżej 14 roku życia, a w

grupie dzieci powyżej 14 roku życia, tylko u 20% badanych, co było znamienne statystycznie. W dostępnym piśmiennictwie nie znalazłam prac dotyczących zależności pomiędzy ekspresją VEGF a wiekiem dzieci chorych na mięsaka kościopochodnego, należy zatem podkreślić, że w opublikowanej pracy przedstawiłam po raz pierwszy wyniki wskazujące na istnienie takiej zależności. Wydaje się zasadne prowadzenie dalszych badań nad angiogenezą w mięsaku kościopochodnym z uwagi na możliwość zastosowania leczenia antyangiogennego w tej grupie chorych.

- Reasumując, ocena ekspresji VEGF wydaje się być obiecującym wskaźnikiem pomocnym do kwalifikowania pacjentów do odpowiedniej grupy ryzyka, po raz pierwszy wykazałam związek pomiędzy ekspresją VEGF i wiekiem chorych na osteosarcoma.

Kontynuując badania dotyczące przydatności oznaczania biomarkerów w tkance mięsaka kościopochodnego, szczególną uwagę zwróciłam na ezrynę, która odgrywa kluczową rolę w regulowaniu polaryzacji i adhezji komórkowej. Ezryna jest białkiem należącym do rodziny ERM (ezryna/radyksyna/miozyna), które pełnią rolę molekularnych łączników między filamentami aktynowymi i białkami zakotwiczonymi w plazmalemmie. Na jej jednym końcu zlokalizowana jest domena FERM (four-point one, ezrin/radixin/moesin), która oddziałuje z fosfatydyloinozytol-4,5-bisfosforanem oraz z białkami peryferyjnymi (CD44 i ICAM), a na drugim końcu znajdują się trzy subdomeny oddziałujące z FERM. Ezryna jest zaangażowana w utrzymanie dynamiki błony komórkowej, przyczepności i ruchliwości komórki, bierze udział w fagocytozie i transporcie błonowym. W dostępnej literaturze obejmującej chorych na raka piersi, okrężnicy, czerniaki, czy raka jajnika, badania nad wpływem ekspresji ezryny na rokowanie wykazały wyraźny jej związek z powstawianiem przerzutów odległych i z niekorzystnym rokowaniem. Mięsaki kościopochodne były przedmiotem pojedynczych prac, w których opisywano zależność pomiędzy wysoką ekspresją ezryny a występowaniem przerzutów nowotworowych do płuc i bardziej agresywnym przebiegiem choroby. Tematem moich badań przedstawionych w **publikacji drugiej** była analiza zmian ekspresji ezryny pod wpływem leczenia chemioterapią [Ługowska Iwona, Mierzejewska Ewa, Lenarcik Małgorzata, Klepacka Teresa, Koch Irena, Michałak Elżbieta, Szamotulska Katarzyna. *The clinical significance of changes in ezrin expression in osteosarcoma of children and young adults*. Tumour Biol. 2016 Sep;37(9):12071-12078.].

W tej pracy oceniałam wartość predykcyjną i prognostyczną wartości ekspresji ezryny w tkance biopsyjnej (pobranej przed podaniem chemioterapii) oraz w tkance pooperacyjnej ogniska pierwotnego (pobranej po chemioterapii wstępnej). Badania były prowadzone w grupie 38 pacjentów w wieku od 6 do 23 lat z rozpoznaniem pierwotnego mięsaka kościopochodnego o wysokim stopniu złośliwości. Badania oceniające poziom ekspresji ezryny prowadziłam metodą immunohistochemiczną. Wykazałam, że mediana ekspresji ezryny w tkance biopsyjnej wynosiła 46%, a jej statystycznie wyższe wartości ekspresji występowały w przypadku guzów o wielkości powyżej 5 cm. Ekspresja ezryny nie miała związku z płcią, wiekiem, podtypem histologicznym mięsaka kościopochodnego, wyjściowym stężeniem fosfatazy alkalicznej, czy z obecnością przerzutów odległych w chwili rozpoznania. W przeprowadzonej przez mnie analizie dotyczącej zmian ekspresji ezryny pod wpływem leczenia wykazałam, że obniżenie się ekspresji ezryny po chemioterapii wstępnej wynosiło 44%. Najbardziej znamieny spadek ezryny dotyczył chorych, które żyją w okresie obserwacji do 5 lat miały ($p < 0.001$); u osób, u których doszło do nawrotu choroby obniżenie się poziomu ekspresji ezryny było również znamienne, choć mniej wyrażone ($p = 0.039$), natomiast u chorych, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia pooperacyjnego - nie obserwowałam obniżenia się ekspresji ezryny ($p = 0.375$). Jako pierwsza przedstawiłam w piśmiennictwie dane wskazujące na przydatność monitorowania poziomu ekspresji ezryny w tkance nowotworowej przed i po chemioterapii wstępnej przydatne w prognozowaniu przebiegu klinicznego w osteosarcoma.

- Podsumowując, do najważniejszych wyników moich badań zaprezentowanych w publikacji powyżej zaliczam wykazanie po raz pierwszy związku pomiędzy zmianą ekspresji ezryny pod wpływem chemioterapii wstępnej a ryzykiem zgonu chorego z powodu progresji choroby. Utrzymujące się podwyższone wartości ekspresji ezryny w tkance pod wpływem chemioterapii wstępnej, wskazują na konieczność rozważenia bardziej agresywnych metod leczenia onkologicznego w leczeniu pooperacyjnym z uwagi na wysokie ryzyko progresji lub wczesnego nawrotu choroby.

Następny etap moich badań dotyczył klinicznej użyteczności biomarkerów surowicy krwi u chorych na mięsaki. Pierwszym markerem, który oceniałam był naskórkowy czynnik wzrostu (*ang. Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR). Podobnie jak receptory dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGF, EGFR również ma aktywność kinazy tyrozynowej i przekazuje sygnał mitogenowy szlakiem kinaz białkowych aktywowanych mitogenem (mitogen activated protein kinase, MAPK), natomiast sygnały antyapoptotyczny - szlakiem kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K). Pobudzenie receptora EGFR stymuluje podziały i różnicowanie komórek, hamuje apoptozę i sprzyja tworzeniu przerzutów odległych. Pod względem klinicznym, jednym z najistotniejszych receptorów należących do tej rodziny jest HER-2. Ekspresja HER-2 jest uznanym czynnikiem złego rokowania w wielu nowotworach, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie przeciwciałami ukierunkowanymi molekularnie. W wielu pracach dotyczących osteosarcoma potwierdzono występowanie nadekspresji HER-2 w tkance, ale jej znaczenie w patogenezie i rokowaniu nie jest jednoznacznie określone. Brak spójności wniosków opublikowanych prac wynika z różnic w przeprowadzeniu procedury oznaczeń HER-2, interpretacji wyników, liczebności badanych grup oraz okresu obserwacji. Doniesienia jednych autorów wskazują na niekorzystny związek nadekspresji HER-2 z przeżyciem całkowitym i przeżyciem wolnym od choroby, ale też są prace wskazujące związek nadekspresji HER-2 z poprawą wyników leczenia. Jednak w większości publikowanych prac nie potwierdzono rokowniczego znaczenia nadekspresji HER-2 w mięsaku kościopochodnym.

W pracy doktorskiej zajmowałam się ekspresją HER-2 w tkance nowotworowej przed leczeniem onkologicznym. W grupie 100 osób w wieku od 10 do 25 roku życia z rozpoznaniem osteosarcoma o wysokim stopniu złośliwości zlokalizowanym wyłącznie w zakresie kończyn oraz bez przerzutów w chwili rozpoznania, wykazałam brak wpływu nadekspresji HER-2 na wyniki przeżyć całkowitych i wolnych od choroby. Jednakże na uwagę zwracał fakt, że u osób z nadekspresją HER-2 występowała znamienne częściej wczesna progresja choroby (do roku po leczeniu operacyjnym). Dlatego też uznałam za celowe kontynuowanie badań nad HER-2 w oparciu o inną metodę diagnostyczną i w publikacji trzeciej [Ługowska I, Woźniak W, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Szamotulska K. *Extracellular domain of HER-2 as a prognostic factor in osteosarcoma. A pilot study*. Med Wieku Rozwoj. 2009 Jul-Sep;13(3):201-8.] oceniałam zależność pomiędzy stężeniem zhuszczonej części receptora HER-2 (*ang. Extracellular domain of HER-2, ECD/HER-2*) w surowicy krwi, a rokowaniem chorych na mięsaka kościopochodnego.

Do badania pilotowego zakwalifikowałam 26 pacjentów w wieku od 6 do 18 lat (mediana 14 lat). W stadium zlokalizowanym było 16 pacjentów, u pozostałych chorych obecne były przerzuty odległe w chwili rozpoznania. Diagnostyka, leczenie oraz monitorowanie chorych po leczeniu prowadzone było w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie. Materiałem do oznaczeń stężenia ECD/HER-2 była krew żylna pobierana od pacjentów przed rozpoczęciem chemioterapii wstępnej. Mediana stężenia ECD/HER-2 w surowicy krwi chorych wynosiła 5 ng/ml (zakres 3,8-14,4 ng/ml) i jej wartość przyjąłam za punkt progowy. Wykazałam zależność pomiędzy stężeniem ECD/HER-2 przed leczeniem a przebiegiem choroby. W grupie pacjentów, u których doszło do wczesnej progresji choroby, mediana stężeń biomarkera wynosiła 6,2 ng/ml i była ona znamienne wyższa w stosunku do mediany stężeń biomarkera obserwowanej u chorych, u których progresji nie obserwowano (4,8 ng/ml). Analizowałam również zależność pomiędzy stężeniem ECD/HER-2 w surowicy krwi a całkowitym przeżyciem chorych. Wysokie stężenia ECD/HER-2 w surowicy krwi przed leczeniem oceniane na etapie biopsji diagnostycznej stwierdziłam aż u 6/7 pacjentów (86%), którzy zmarli i 6/19 chorych żyjących (32%). Ponadto zaobserwowałam zależność pomiędzy stężeniem ECD/HER-2 a odpowiedzią histologiczną guza na chemioterapię wstępną. U chorych, u których stężenie ECD/HER-2 było powyżej 5 ng/ml - mediana żywego utkania wynosiła 30% (odpowiedź histologiczna niekorzystna), natomiast przy stężeniach ECD/HER-2 poniżej 5 ng/ml - mediana żywego utkania wynosiła jedynie 7,6% (odpowiedź histologiczna korzystna). Nie wykazałam związku pomiędzy stężeniem ECD/HER-2 a takimi parametrami jak: wiek, płeć, stadium zaawansowania klinicznego, wielkość ogniska pierwotnego, czy podtyp histologiczny mięsaka.

- Podsumowując, wykazałam po raz pierwszy, że wartość stężenia ECD/HER-2 we krwi chorych może być czynnikiem predykcyjnym histologicznej odpowiedzi guza na chemioterapię wstępną oraz służyć do oszacowania ryzyka wystąpienia progresji choroby. Obecnie kontynuuję badania dotyczące

użyteczności wielokrotnych oznaczeń ECD/HER-2 w monitorowaniu leczenia chorych na mięsaka kościopochodnego.

Z uwagi na moje zainteresowania angiogenezą (ref. 1), proliferacją (ref. 2) oraz oznaczeniami markerów w surowicy krwi (ref. 3), a także mając na uwadze intensywny rozwój immunoonkologii, przedmiotem **publikacji czwartej** [Ługowska I, Kowalska M, Zdzienicki M, Fuksiewicz M, Kamińska J, Szamotulska K, Rutkowski P. *The prognostic role of clinical factors, VEGF, IL-8 and sTNF-R1 in cutaneous melanomas at locoregional stage*. Pol Merkur Lekarski. 2012 Jan;32(187):22-7] były wyniki badań nad biomarkerami związanymi z procesami wskazanymi powyżej u chorych na czerniaki skóry. Oznaczałam stężenie VEGF, interleukiny 8 i rozpuszczalnego receptora typu R1 dla czynnika martwicy nowotworów (*ang. soluble Tumor Necrosis Factor - Receptor 1, sTNF-R1*) w grupie chorych na czerniaki w stadium zaawansowania lokoregionalnego. IL-8 jest proangiogenna cytokina odpowiedzialna za migrację komórek śródbłonkowych, modulowanie przepuszczalności naczyń, a także ułatwianie tworzenia przerzutów odległych. TNF za pośrednictwem receptorów R1/R2 bierze udział w między innymi we wstrząsie septycznym, apoptozie, w reakcji zapalnej, a także ma działanie przeciwnowotworowe.

We wskazanej powyższej pracy przedstawiłam wyniki oznaczania stężenia VEGF, IL-8 i sTNF-R1 w grupie 149 chorych na czerniaki skóry, w wieku od 20 do 76 lat (średnia wieku 55 lat) i w stopniu zaawansowania klinicznego I - III wg klasyfikacji Amerykańskiego Komitetu ds. Nowotworów (*ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC*). Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy o parametrach demograficznych zbliżonych do badanej grupy. Wykazałam, że chorzy na czerniaki mieli znamienne wyższe stężenie IL-8, VEGF i sTNF-R1 w surowicy krwi, niż osoby zdrowe z grupy kontrolnej. Chociaż inni autorzy wykazywali związek między stężeniem VEGF, a obecnością mitoz w komórkach czerniaka, czy z grubością nacieku według skali Breslowa, w mojej pracy zaobserwowałam jedynie trend statystyczny między cechą pT i stężeniem VEGF, oraz między stężeniem IL-8 a ilością zajętych nowotworowo regionalnych węzłów chłonnych (cecha pN). W badaniach wykazałam, że oceniane przeze mnie biomarkery VEGF, IL-8 i sTNF-R1, jakkolwiek odgrywają istotną rolę w powstaniu i progresji nowotworów złośliwych, to u chorych na czerniaki w stadium zaawansowania lokoregionalnego nie mają wartości prognostycznej. Natomiast, określenie stadium zaawansowania choroby zgodnie z klasyfikacją AJCC umożliwia właściwe oszacowanie rokowania w tej grupie pacjentów. Do czynników istotnie statystycznie wpływających na rokowanie należały: obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, obecność owrzodzenia ogniska pierwotnego oraz głębokość nacieku w skali Breslowa. Z uwagi na praktyczne zastosowanie klasyfikacji AJCC w oszacowaniu ryzyka nawrotu choroby, w publikacji zwróciłam uwagę na konieczność prowadzenia wysokiej jakości raportu histopatologicznego dotyczącego zwłaszcza oceny ogniska pierwotnego czerniaka, który bezwzględnie powinien zawierać następujące informacje: głębokość nacieku według Breslowa (dla czerniaków pT1 – dodatkowo w skali Clarka), informacje na temat owrzodzenia i liczby mitoz (liczby figur podziału/mm²). Przedstawione wyniki pracy w formie publikacji zostały docenione i w 2014 r. przyznano mi Nagrodę Fundacji im. hr. Potockiego za najlepszą pracę naukową opublikowaną na łamach czasopism Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.

- Najważniejszym wnioskiem z mojej pracy jest to, że z klinicznego punktu widzenia kluczowe jest wczesne rozpoznanie czerniaka, wdrożenie właściwego postępowania oraz oszacowanie ryzyka rozsiewu choroby zgodnie z klasyfikacją wg AJCC. Konieczne są dalsze poszukiwania biomarkerów pomocnych w szacowaniu ryzyka nawrotu choroby, jednakże nie należą do nich VEGF, IL-8 i sTNF-R1.

Moje dalsze zainteresowania koncentrowały się na czynnikach modulujących mikrośrodowisko i stwarzających sprzyjające warunki dla neoangiogenezy oraz migracji komórek nowotworowych. Zwróciłam uwagę na udział w tych procesach metaloproteinaz, a zwłaszcza metaloproteinazy typu 2 (MMP-2) i typu 9 (MMP-9), a także tkankowego inhibitora metaloproteinaz typu 1 (*ang. tissue inhibitors of metalloproteinase-1, TIMP-1*). Metaloproteinazy występują we wszystkich tkankach jako nieaktywne enzymatycznie, dopiero po odcięciu propeptydu i odsłonięciu miejsca katalicznego dochodzi do ich aktywacji. Za regulację aktywności proteolitycznej metaloproteinaz odpowiada wiele czynników, w tym swoiste inhibitory TIMP. Metaloproteinazy biorą udział w procesach fizjologicznych takich jak implantacja trofoblastu, angiogeneza, ale również w

procesach zapalnych, autoimmunologicznych i nowotworowych. MMP-2 i MMP-9 mają unikatową zdolność do proteolitycznej degradacji składników błony podstawnej naczyń. Dane literaturowe sugerowały możliwość istnienia zależności pomiędzy uznanymi w prognozowaniu przebiegu choroby parametrami klinicznymi a stężeniami MMP-2, MMP-9 oraz TIMP-1 w surowicy krwionych na czerniaki skóry. Do badań dołączyłam białko YKL-40 należące do rodziny chitynaz, wykazujące szeroką aktywność biologiczną, do której należy: udział w procesach angiogenezy, w przebudowie tkankowej, proliferacji i inwazyjności komórek nowotworowych oraz w procesach zapalnych toczących się w mikrośrodku nowotworu. Wyniki badań były przedmiotem **publikacji piątej** [Ługowska I, Kowalska M, Fuksiewicz M, Kotowicz B, Mierzejewska E, Kosela-Paterczyk H, Szamotulska K, Rutkowski P. *Serum markers in early-stage and locally advanced melanoma*. Tumour Biol. 2015 Nov;36(11):8277-85].

Do badań zakwalifikowałam 148 chorych na czerniaki w stadium I-III wg AJCC. U wszystkich badanych oznaczałam przed leczeniem stężenia MMP-2, MMP-9, TIMP-1 oraz YKL-40. Wykazałam, że w porównaniu do kontrolnej grupy zdrowych osób, chorzy na czerniaki mieli znamienne podwyższone stężenia MMP-9 (741 vs. 415 ng/ml; $p < 0.001$), TIMP-1 (161 vs. 116 ng/ml; $p < 0.001$) i YKL-40 (59 vs. 43 ng/ml; $p = 0.001$), zależności takiej nie wykazałam dla stężeń MMP-2. Stężenia biomarkerów nie wykazywały związku ze stopniem zaawansowania klinicznego, ale istotną obserwacją było wykazanie zależności pomiędzy stężeniami inhibitora TIMP-1 a prognozowaniem przebiegu choroby. Stężenia TIMP-1 powyżej 160 ng/ml, oprócz stanu węzłów chłonnych, okazały się niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w kontekście przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od choroby. W wyniku prowadzonych przeze mnie prac wykazałam, że oznaczenie TIMP-1 w surowicy krwi chorych na czerniaki może być pomocne w ocenie rokowania, a podwyższone stężenie YKL-40 wiąże się z częstszym występowaniem owrzodzenia w ognisku pierwotnym - przez co również negatywnie wpływa na rokowanie chorych.

- Do najważniejszych wyników pracy zaliczam wykazanie przydatności oznaczeń stężeń TIMP-1 w prognozowaniu przeżycia chorych na czerniaki w stadium I-III oraz potwierdzenie roli YKL-40 w tworzeniu owrzodzenia ogniska pierwotnego. Co więcej, badania kliniczne prowadzone na modelach ksenograftów czerniaka z wykorzystaniem przeciwciał skierowanych przeciwko YKL-40 wykazują ich obiecujące działanie przeciwnowotworowe.

Szczegółowe informacje na temat leczenia ukierunkowanego molekularnie w czerniakach przedstawiłam w poglądowej **publikacji szóstej** [Ługowska Iwona, Kosela-Paterczyk Hanna, Kozak Katarzyna, Rutkowski Piotr. *Trametinib: a MEK inhibitor for management of metastatic melanoma*. Onco Targets Ther. 2015 Aug 25;8:2251-9.] W tej pracy przedstawiłam podsumowanie najnowszych doniesień literaturowych na temat klinicznego zastosowania trametynibu, który jest inhibitorem MEK skutecznym w leczeniu chorych na czerniaki z obecną mutacją w genie BRAF. Pod względem farmakologicznym trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami MEK. Mitogeny MEK należą do szlaku sygnałowego kinaz ERK, który jest aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF. Stąd skuteczność trametynibu jest ściśle związana z obecnością mutacji w genie BRAF. Informacje, które przedstawiłam w publikacji są również opracowane na podstawie własnych doświadczeń stosowania trametynibu w ramach badania klinicznego METRIC (MEK114267), w którym byłam współbadaczem. Obecnie trametynib jest lekiem dostępnym w Polsce jako kombinacja z inhibitorem BRAF - dabrafenibem. Podanie kombinacji inhibitora BRAF i MEK uważane jest obecnie jako jedna z najskuteczniejszych metod leczenia chorych na czerniaki w stadium III (nieoperacyjnym) i w stadium IV (obecne przerzuty odległe). Dane te zostały potwierdzone w badaniu klinicznym III fazy COMBI-D, gdzie z grupy 423 chorych na czerniaki z obecną mutacją BRAF, część otrzymała dabrafenib z trametynibem, a w ramieniu kontrolnym stosowano dabrafenib w monoterapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby dla kombinacji wynosiła 9.3 miesiąca i była znamienne dłuższa od mediany przeżyć chorych otrzymujących dabrafenib w monoterapii, która była równa 8.8 miesiąca (HR 0.75; 95% CI, 0.57-0.99; $p = 0.030$). Wyższość leczenia kombinacją leków ukierunkowanych molekularnie nad monoterapią inhibitorem BRAF potwierdziła się również w stosunku do przeżycia całkowitego (HR, 0.63; 95% CI, 0.42 to 0.94; $P = 0.02$). Leczenie trametynibem jest stosunkowo dobrze tolerowane, a do najczęściej zgłaszanych toksyczności należą wysypki trądzikopodobne, biegunki, osłabienie, nudności i wymioty oraz nadciśnienie

tętnicze. Warto jednak zaznaczyć, że wyżej wymienione objawy w stopniu wymagającym czasowego odstawienia leku występowały u poniżej 10% chorych.

Końcowe wnioski na podstawie wyników przedstawionych w wybranym cyklu.

W trakcie prac osiągnęłam założone cele badawcze, wskazałam nowe markery w mięsku kościopochodnym i w czerniakach skóry, które mogą być przydatne w praktyce klinicznej, w szczególności:

- wykazałam, że VEGF i ezryna są czynnikami prognostycznymi i mogą być punktami uchwytu dla nowych terapii ukierunkowanych molekularnie w mięsaku kościopochodnym
- nowatorskim elementem moich badań było wykazanie związku pomiędzy zmianami ekspresji ezryny pod wpływem leczenia onkologicznego z odpowiedzią na chemioterapię wstępną u chorych na mięsaka kościopochodnego
- jako pierwsza wskazałam, że ocena stężenia HER-2/ECD w surowicy krwi jest markerem pomocnym w ustaleniu rokowania oraz wskazane są dalsze badania dotyczące monitorowania leczenia chorych na mięsaka kościopochodnego za pomocą wielokrotnych pomiarów stężenia HER-2/ECD (które obecnie prowadzę)
- udowodniłam, że VEGF, IL-8 i sTNR-R1 są cytokinami, które mają ograniczone zastosowanie w ustalaniu rokowania u chorych na czerniaki (Nagroda Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego)
- potwierdziłam, że najważniejsze czynniki rokownicze w czerniakach skóry w stadium I-III zostały uwzględnione w klasyfikacji AJCC i kluczowe jest ich właściwe raportowanie; poprawa wyników leczenia chorych na czerniaki możliwa jest poprzez wczesne wykrywanie zmian nowotworowych (Nagroda Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego)
- wykazałam, że markery związane z angiogenezą i modelowaniem mikrośrodowiska nowotworowego, do których zaliczamy YKL-40 oraz TIMP-1, są pomocne w ustaleniu rokowania u chorych na czerniaki i jednocześnie są potencjalnymi celami terapii ukierunkowanych molekularnie
- na podstawie danych literaturowych i doświadczeń własnych, w pracy poglądowej przedstawiłam praktyczne informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku ukierunkowanego molekularnie o nazwie trametynib u chorych na czerniaki.

Z klinicznego punktu widzenia, wskazanie wartości prognostycznej i predykcyjnej nowych biomarkerów zarówno w czerniakach jak i mięsaku kościopochodnym oraz uwzględnienie ich łącznie z klasycznymi czynnikami, jest pomocne do personalizowania metod leczenia i przekłada się na ostateczne wyniki przeżyć chorych. Dzięki doświadczeniu jako badacz, onkolog kliniczny oraz dzięki specjalizacji z farmakologii, obecnie, dalej prowadzę badania nad markerami nowotworowymi w czerniakach i mięsakach, które mogą mieć znaczenie prognostyczne lub predykcyjne. Jeden z projektów, dotyczący osteosarcoma i metaloproteinaz realizuję we współpracy z Newcastle University. Badania nad określaniem celów molekularnych jest dla mnie szczególnie ważne, gdyż są one podstawą nowych terapii onkologicznych, którymi planuję zajmować się w przyszłości (dotyczy to szczególnie badań klinicznych wczesnych faz m.in. z pierwszym podaniem leku u człowieka (*badania FIH, ang. First in Human*)).

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Jestem współautorką 26 prac naukowych, większość z nich została opublikowana w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych o międzynarodowym zasięgu, takich jak: *Cancer, European Journal of Surgical Oncology, Tumor Biology, Paediatric Blood and Cancer, Clinical Medical Oncology*, czy *Expert Systems with Applications*. Wszystkie wymienione prace zostały opublikowane po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. Ich sumaryczny Impact Factor wynosi 29,609 (na podstawie Web of Science), indeks cytowani wynosi 71, wartość indeksu Hirscha 5. W 2015 r. za najlepszą pracę naukową (ref. 4) opublikowaną na łamach czasopism Polskiego Towarzystwa Lekarskiego przyznano mi Nagrodę Fundacji im. Jakuba hr. Potockiego. W 2013 r. otrzymałam nagrodę „The Best Paper Award in the area of Human Machine Interaction”, która została

mi wręczona na konferencji „Human System Interaction” zorganizowanej przez prestiżowy Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE).

Jestem również współautorką 6 rozdziałów w książkach o tematyce dotyczącej mięsaków i czerniaków, a także z zakresu metodologii badań klinicznych. Jedną z nich pt.: „Soft tissue sarcomas” pod redakcją Piotra Rutkowskiego została wydana w języku angielskim (Via Medica 2016). W latach 2008-2016, łącznie przedstawiłam ponad 26 doniesień zjazdowych zagranicznych opublikowanych w postaci streszczeń, z czego większość w recenzowanych czasopismach, takich jak: *Journal of Clinical Oncology*, czy *European Journal of Clinical Oncology*, oraz 10 doniesień zjazdowych zaprezentowanych na konferencjach polskich. Uczestniczyłam w licznych zjazdach, konferencjach naukowo-szkoleniowych, sympozjach i posiedzeniach naukowych w Polsce i zagranicą, do których zaliczyć można m.in.: czynny udział w konferencjach American Society of Clinical Oncology (ASCO), Connective Tissue Oncology Society (CTOS) i European Society of Medical Oncology (ESMO).

Od wielu lat aktywnie uczestniczę w projektach naukowo-badawczych o zasięgu krajowym i międzynarodowym, w projektach realizowanych w konsorcjach badawczych przy współpracy z ośrodkami akademickimi, jak i z przemysłem farmaceutycznym biorąc zarówno udział w badaniach komercyjnych, jak i badaniach akademickich inicjowanych przez badacza.

Nagrody i stypendia zagraniczne

Dwukrotnie otrzymałam stypendium The Netherlands Institute for Health Science NIHES z Rotterdamu, Holandia umożliwiające odbycie wysokospecjalistycznych szkoleń z zakresu metodologii badań klinicznych – Clinical Trials Methodology (2008 r.) oraz matematycznego modelowania procesu podejmowania decyzji – Advanced Clinical Decision Modelling (2009 r.). W 2011 r. zostałam zakwalifikowana na szkolenie „From Hypothesis to Product: Diagnostic Development Tutorial” organizowane przy V Konferencji EORTC-NCI-ASCO w Brukseli, gdzie pod kierunkiem światowej sławy ekspertów byłam odpowiedzialna za przygotowanie synopsis protokołu badania klinicznego II i III fazy. Jako jedyna z Polski zostałam wytypowana do „The Award of the Talent in Oncology Programme - the Global Learnings in Oncology Workgroup” TOP/GLOW 2011-2013, gdzie miałam możliwość również poszerzyć swoją wiedzę na temat metodologii badań klinicznych od I, II i III fazy. W 2010 r. otrzymałam również IDEA ASCO Award przyznaną mi przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. American Society of Clinical Oncology, ASCO). Dzięki tej nagrodzie miałam możliwość odbyć staż w Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), który jest jednym z ważniejszych światowych ośrodków onkologicznych, a opiekunem mojego stażu był Dr Robert Maki (IF >500).

W 2015 r. zostałam zakwalifikowana na prestiżowe szkolenie dotyczące metodologii badań klinicznych organizowane przez ECCO-AACR-EORTC-ESMO pt.: „Workshop on Methods in Clinical Cancer Research” we FLIMS w Szwajcarii. Moje prace nad protokołem I fazy badania klinicznego (FIH) wspierali i oceniali prof. Johann de Bono z Royal Marsden Hospital z Londynu, dr. Susan George z Dana Faber Hospital oraz Prof. William Berry z Harvard Medical School z Bostonu, Massachusetts, USA. Protokół nad którym opracowałam dotyczył rozwoju cząsteczki białkowej będącą przedmiotem projektu pt.: Badania przedkliniczne i kliniczne nad przeciwnowotworowym działaniem nowej cząsteczki, pochodnej TRAIL, ukierunkowanej na sygnalizację śmierci komórki - powołanie krajowego ośrodka badań klinicznych wczesnej fazy w onkologii” (projekt o akronimie ONCOTRAIL), którego jestem koordynatorem.

Projekty naukowo-badawcze prowadzone w konsorcjach międzynarodowych

Od wielu lat uczestniczę jako wykonawca w projektach naukowo-badawczych finansowanych ze środków 7 Programu Ramowego UE. Projekty te realizowane są w międzynarodowych konsorcjach naukowo-przemysłowych, a ich przedmiotem są badania kliniczne inicjowane przez badaczy z rozbudowaną częścią naukowo-badawczą (badania translacyjne). Do moich zadań należało prowadzenie wybranych badań klinicznych począwszy od procedur związanych z rejestracją badania w Polsce, poprzez rekrutację i leczenie chorych, udział w badaniach translacyjnych, na opracowaniu wyników i wniosków włącznie.

W projekcie EUROSARC „European Clinical trials in Rare Sarcomas within an integrated translational trial network” byłam odpowiedzialna za prowadzenie akademickiego badania inicjowanego przez badaczy pt.: „Randomizowane badanie kliniczne porównujące zastosowanie przedoperacyjnej standardowej chemioterapii z chemioterapią dostosowaną do podtypu histopatologicznego u dorosłych pacjentów chorych na mięsaki tkanek miękkich z grupy wysokiego ryzyka” koordynowanego przez włoską grupę Italian Study Group (badanie STS 10-01) oraz drugiego badania akademickiego pt.: „Badanie II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe oceniające skuteczność kombinacji syrolimusu i cyklofosfamidu w leczeniu chorych na chondrosarcoma i tłuszczakomięsaki o podtypie myksoïdny w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami” koordynowanego przez grupę holenderską.

W projekcie IMMOMEC „IMMune MODulating strategies for treatment of MERkel cell Carcinoma” brałam udział w badaniach naukowych nad rozwojem nowego leku o mechanizmie działania opartym na ukierunkowanym dostarczaniu interleukiny-2 do mikrośrodowiska guza za pośrednictwem cząstki F14. Tutaj również byłam odpowiedzialna za kompleksowe prowadzenie projektu zarówno pod względem administracyjnym, jak i naukowo-badawczym. Realizacja badania klinicznego IMMOMEC była bardzo dużym wyzwaniem z uwagi na rzadkie występowanie choroby i populację chorych na raka Merkla, która przede wszystkim dotyczy pacjentów w wieku 75+. W projekcie prowadzono zaawansowane badania nad immunologicznymi mechanizmami rozwoju raka Merkla oraz nad jego patogenezą.

Od 2010 r. regularnie uczestniczę w pracach i spotkaniach roboczych Europejskiej Organizacji zajmującej się Badaniami nad Rakiem (*ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, STBSG*) realizując projekty związane z jakością życia chorych onkologicznie oraz prowadząc - jako badacz główny lub współbadacz - akademickie badania kliniczne nad nowymi lekami dedykowane chorym na mięsaki. W latach 2012 -2014 byłam wybrana jako „EORTC Young Investigator” i do moich zadań należały działania związane z badaniami nad jakością życia chorych na mięsaki. Byłam wykonawcą projektu pt.: „Creation of symptom based questionnaires based on current guidelines for module development: the development of a time-efficient procedure”. Efektem prac jest utworzenie kwestionariusza oceniającego jakość życia chorych onkologicznie otrzymujących leczenie ukierunkowane molekularne (opracowanie w przygotowaniu). W innym projekcie oceniałam jakość życia chorych na mięsaki przyjmujących pazopanib. W badaniu potwierdziłam dobrą tolerancję oraz poprawę jakości życia chorych otrzymujących pazopanib w stosunku do chemioterapii klasycznej. Praca została opublikowana w czasopiśmie o IF równym 5,649. [Coens C, Van Der Graaf W, Blay JY, Chawla S, Judson I, Sanfilippo R, Manson S, Hodge R, Marreaud S, Prins J, Ługowska I, Litière S, Bottomley A. *Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072)*. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2933-41.

Krajowe i międzynarodowe projekty o charakterze badawczo- wdrożeniowym

Projekt ONCOTRIAL pt.: „Badania przedkliniczne i kliniczne nad przeciwnowotworowym działaniem nowej cząsteczki, pochodnej TRAIL, ukierunkowanej na sygnalizację śmierci komórki - powołanie krajowego ośrodka badań klinicznych wczesnej fazy w onkologii” realizowany jest przez konsorcjum naukowo-przemysłowe z funduszy NCBR (program STRATEGMED II). Celem projektu są badania nad cząsteczką białkową indukującą apoptozę począwszy od etapu badań przedklinicznych, poprzez badania toksykologiczne na zwierzętach naczelnych i gryzoniach, na badaniu klinicznym fazy I kończąc. Do realizacji powyższych celów niezbędne jest utworzenie pierwszego w kraju ośrodka badań klinicznych wczesnych faz w onkologii z pełnym zapleczem logistycznym i eksperckim. Moją rolą w projekcie jest koordynacja prac naukowo-badawczych na poziomie konsorcjum pięciu partnerów projektu ONCOTRIAL, a w szczególności jestem odpowiedzialna za organizację Oddziału Badań Klinicznych Wczesnych Faz (OBWF) na terenie Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie.

Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej przyznało mi grant, dzięki któremu miałam możliwość odbycia praktyk w Sir Bobby Robson Clinical Trial Research Centre (SBRU) w Newcastle upon Tyne w Wielkiej Brytanii, który jest częścią Newcastle Experimental Medicine Cancer Centre. Był to staż w czasie, którego konsultowałam założenia organizacyjne Ośrodka Badań Wczesnych Fazy organizowanego w Centrum Onkologii Instytucie w Warszawie, miałam możliwość zapoznania się ze specyfiką badań klinicznych I fazy, a także nawiązałam współpracę dotyczącą prowadzenia badań naukowo-badawczych pomiędzy Centrum Onkologii Instytutem w Warszawie a Uniwersytetem w Newcastle. Jestem przekonana, że wyniki projektu ONCOTRAIL oraz działalność Oddziału Badań Wczesnych Faz, gdzie planuję prowadzić badania nad nowymi lekami na ich wczesnym etapie rozwoju umożliwią dostęp do innowacyjnych terapii chorym onkologicznie oraz poprawią pozycję międzynarodową Polskiego sektora R&D w onkologii.

Z funduszy programu STRATEGMED I Narodowego Centrum Badań i Rozwoju realizowany jest kolejny projekt pod tytułem „Epigenetyczne terapie w onkologii” (akronim projektu: EPTHERON), w którym aktywnie biorę udział. W projekcie EPTHERON planowane jest opracowanie nowych cząsteczek o działaniu przeciwnowotworowym ukierunkowanych na wykorzystanie mechanizmów epigenetycznych. Pierwsze wyniki projektu zostały zaprezentowane na konferencji ASCO w 2016 roku [Ługowska I, Mikula M, Teterycz P et al. *IDH mutations predict shorter survival in chondrosarcoma. J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 11024)]. W pracy, wraz z zespołem analizowałam 80 osobową grupę chorych na chondrosarcoma i potwierdziłam częstość mutacji IDH 1 na poziomie 34%, co więcej wykazałam jej związek z niekorzystnym rokowaniem. Po raz pierwszy, potwierdziłam obecność mutacji IDH2 R140 w chondrosarcoma, co może być kolejnym celem terapii ukierunkowanych molekularnie w tym rzadko występującym nowotworze.

Przedmiotem moich zainteresowań są również rozwiązania informatyczne ułatwiające prace naukowe oraz przestrzeganie wytycznych i zaleceń medycznych. W 2013 r. pozyskałam grant naukowo-badawczy pt. „**Clinical Decision Support System (CDSS) for Oncology**” z programu POMOST Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej - Fundusze europejskie w ramach Działania 1.2 „Wzmocnienie potencjału kadrowego nauki” Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka 2007-2013. Był to międzynarodowy, wielośrodkowy projekt badawczy, którego byłam kierownikiem. Projekt realizowałam wspólnie z naukowcami z Wydziału Matematyki i Nauk Informatycznych Politechniki Warszawskiej, Cognitum Sp. z o.o. oraz z Centre Bernard w Lyonie we Francji. W pierwszym etapie prac nad utworzeniem aplikacji zostały zgromadzić zalecenia European Society of Medical Oncology (ESMO, www.esmo.org), National Comprehensive Cancer Network (NCCN; www.nccn.org), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz kluczowe informacje kliniczne niezbędne celem stworzenia bazy wiedzy aplikacji dedykowanej nowotworom podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumour, GIST*). Następnie wiedza medyczna dotycząca GIST została osobiście przeze mnie zapisana w formie map myśli (mindmap) za pomocą oprogramowania mindapple, co było podstawą budowy ontologii wiedzy medycznej systemu. Ontologię uzupełniałam o taksonomię i reguły logiczne wynikające z zaleceń medycznych. Taksonomię zapisałam w formie zdań kontrolowanego języka naturalnego (ang. *Controlled Natural Language, CNL*) przy użyciu ogólnie dostępnego oprogramowanie Fluent Edytor-2 (działania wspólnie ze specjalistami z firmy Cognitum). Fluent Edytor-2 jest to kompleksowe narzędzie do edycji i manipulacji złożonymi ontologiami zapisanymi w CNL dedykowane OWLowi. W kolejnym kroku przystąpiłam do tworzenia architektury systemu CDSS przedstawiającej poszczególne strony interfejsów z warunkami koniecznymi do spełnienia, aby uzyskać kolejne przejścia pomiędzy stronami CDSS. Proces semantycznego przedstawiania wiedzy medycznej okazał się bardzo czasochłonny, ale i kluczowy dla prawidłowego działania aplikacji. Na tym etapie baza wiedzy była walidowana przez światowej sławy ekspertów w diagnostyce i leczeniu chorych na GIST – Prof. Jean Yves Blay’a oraz Prof. Piotra Rutkowskiego. W kolejny etapie zespół informatyczny wykonał semantyczny opis formularzy interfejsu CDSS, co umożliwiło prace prowadzące do powstania mechanizmu automatycznego wnioskowania (Reasoning Engine). Prototyp CDSS poddano testom w warunkach szpitalnych w celu zweryfikowania działania CDSS. Decyzje podejmowane przez lekarza onkologa klinicznego z wieloletnim doświadczeniem w leczeniu chorych na GIST były zbieżne z zaleceniami proponowanymi przez aplikację. Finalnie powstał prototyp aplikacji, metodologia i know-how opracowywania systemów eksperckich wspomagających decyzje kliniczne. Wynik prac zostały zaprezentowane w formie nagrodzonej publikacji konferencyjnej [Wroblewska A, Kaplanski P, Zarzycki P, Ługowska I. *Conference Paper: Semantic rules representation in controlled natural language in FluentEditor. Human*

System Interaction Conference 2013. IEEE. Sopot, Poland, 2013] oraz w formie publikacji pełnotekowej [Kaplański P, Seganti A, Cieśliński K, Chrabrowa A, Ługowska I. *Automated reasoning based user interface. Expert Systems with Applications. 2017; 71;1;4:125-137*].

Po zakończeniu projektu prowadziłam dalsze prace nad wdrożeniem aplikacji do praktyki klinicznej i obecnie aplikacja „CDSS dla GIST” dostępna jest dla lekarzy na stronie Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Aplikacja zawiera praktyczne wskazówki dotyczące postępowania w GIST z uwzględnieniem warunków nakładanych przez programy lekowe Narodowego Funduszu Zdrowia.

We współpracy z Zakładem Technologii Informatycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego pozyskałam grant badawczo-wdrożeniowy pt.: **„DermaViewer - budowa urządzenia i aplikacji mobilnej służących wsparciu rozpoznawania nowotworów skórnych”** z programu TANGO I Narodowego Centrum Badan i Rozwoju. Głównym celem projektu było stworzenie urządzenia o funkcji dermatoskopu (wideodermatoskopu), które połączone ze smartfonem lub innym urządzeniem mobilnym wyposażonym w aplikację ułatwiającą automatyczną analizę obrazu, generowałoby najbardziej prawdopodobne klinicznie, wstępne rozpoznanie charakteru zmiany na skórze. Urządzenie nazwaliśmy Dermaviewer. W projekcie byłam członkiem Komitetu ds. Komercjalizacji (KK) oraz kierownikiem medycznym projektu. Do moich zadań w ramach KK należało stworzenie koncepcji wykorzystania gospodarczego uzyskanych wyników prac badawczych, opracowanie strategii i realizacji działań mających na celu zabezpieczenie praw własności intelektualnej wyników badań, jak również opracowanie założeń współpracy z partnerem biznesowym. W wyniku prowadzonych prac ustaliłam, że w Polsce istnieje potrzeba usprawnienia procedur wczesnego wykrywania nowotworów skóry na poziomie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, jednak kluczowym aspektem wpływającym na chłonność rynku są mechanizmy refundacji procedur przez NFZ. Zaproponowana przez nas metoda diagnostyczna bazująca na urządzeniu DermaViewer była na polskim rynku postrzegana jako nowatorska, jednakże dalsze prowadzenie prac badawczych wymagało pozyskania partnera biznesowego, który miałby zapewnić łącznie z NCBR finansowanie przedsięwzięcia na poziomie przygotowania prototypu urządzenia, uruchomienia produkcji masowej oraz wprowadzenia urządzenia na rynek. Niestety z powodu braku pozyskania wiarygodnego partnera biznesowego w określonym przez NCBR czasie, projekt nie uzyskał dalszego finansowania z NCBR. Obecnie prowadzone są dalsze działania mające na celu pozyskanie inwestora zainteresowanego współpracą i dalszym rozwijaniem produktu.

W latach 2013-2015 byłam wykonawcą oraz członkiem Rady Naukowej projektu „ONKO.SYS – Kompleksowa infrastruktura informatyczna dla badań nad nowotworami” sfinansowanego z funduszu Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007 – 2013. Celem projektu było utworzenie nowoczesnej zintegrowanej platformy świadczenia zaawansowanych usług informacyjnych, bioinformatycznych oraz analitycznych służących celom badawczym i naukowym poprzez integrację zasobów informacji na temat patogenez, cech kliniczno-patologicznych, molekularnych i epidemiologicznych chorób nowotworowych dostępnych w Centrum Onkologii Instytucie w Warszawie. Jako wykonawca, brałam aktywny udział w pracach projektowych, głównie w zakresie tworzenia narzędzi do pozyskiwania danych niezbędnych do tworzenia bazy wiedzy platformy.

Projekty o charakterze badawczym

Mięsakami kości i tkanek miękkich zajmuję się od 2002 r., kiedy to po raz pierwszy podjęłam pracę w Klinice Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie, a następnie pracując od 2010 r. w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków w Centrum Onkologii Instytucie im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie. Zawsze ważnym aspektem mojej pracy zawodowej było połączenie praktyki klinicznej z pracą naukową, stąd aktywnie włączałam się w projekty badawcze dotyczące podsumowania wyników leczenia chorych na mięsaki, badania nad poszukiwaniem nowych biomarkerów użytecznych w diagnostyce i monitorowaniu leczenia, czy badania kliniczne oceniające skuteczności nowych terapii.

W latach 2010-2015 byłam kierownikiem projektu pt.: *Analiza ryzyka niekorzystnego przebiegu klinicznego mięsaka kościopochodnego u dzieci i młodzieży w oparciu o kliniczne i biologiczne czynniki rokownicze*, który był finansowany przez Narodowe Centrum Nauki (projekt badawczy nr N N407 144838). Celem projektu było

wyodrębnienie pacjentów z niskim, pośrednim i wysokim ryzykiem niekorzystnego przebiegu choroby w oparciu o dane kliniczne oraz biologiczne nowotworu. W trakcie prac osiągnęłam założone cele badawcze i wskazałam nowe markery, które mogą być przydatne w praktyce klinicznej oraz być podstawą terapii ukierunkowanych molekularnie do których należą m.in.: NY-ESO-1, PD-1 oraz topoizomeraza II alfa - zwłaszcza w kontekście jej związku z glikoproteiną P. Publikacje dotyczące znaczenia nadekspresji białek HER2, VEGF i ezryny stanowiły podstawę opracowania cyklu prac będących moim osiągnięciem naukowym. W zakresie moich zainteresowań znalazły się badania nad biomarkerami pomocnymi w prognozowaniu przebiegu klinicznego i monitorowaniu leczenia chorych na mięsaka Ewinga i GIST. Wyniki badań zostały zaprezentowane w formie publikacji w czasopiśmie z łącznym IF równym 5.967 [Przybył J, Kozak K, Kosela H, ... Ługowska I, Rutkowski P. *Gene expression profiling of peripheral blood cells: new insights into Ewing sarcoma biology and clinical applications*. *Med Oncol*. 2014 Aug;31(8):109] i [Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, Świtaj T, Falkowski S, Kroc J, Ługowska I, Brzeskwiniewicz M, Melerowicz W, Osuch C, Mierzejewska E, Wasielewski K, Woźniak A, Grzesiakowska U, Nowecki Z, Siedlecki J, Limon J. *The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study*. *BMC Cancer*. 2012 Mar 22;12:107.]

Badania kliniczne inicjowane przez badacza

Pierwsze badanie kliniczne, w którym brałam aktywny udział, dotyczyło porównania wyników leczenia dzieci i młodzieży chorej na mięsaka kościopochodnego, przy zastosowaniu schematu chemioterapii opartego na cisplatynie i antracyklinach (AP3) w stosunku do schematu z metotreksatem i antracyklinami (MTX/A). Efektem pracy było wykazanie, że schemat AP3 jest bardziej skuteczny pod względem przeżyć całkowitych, bezpieczniejszy z uwagi na mniejsze ryzyko powikłań oraz bardziej wygodny dla chorego z uwagi na rytm podawanie leków. Schemat AP3 podawany jest co 3 tygodnie; schemat MTX/A podawany jest co tydzień i wymaga monitorowania eliminacji MTX z krwi w okresie minimum 72 godzin po podaniu MTX [Karwacki M, Woźniak W, Ługowska I, Rychłowska-Pruszyńska M. *The results of a single center pilot study of combined high-dose methotrexate and doxorubicin with cisplatin in neo-adjuvant chemotherapy for osteosarcoma in children and adolescents*. *Nowotwory - Journal of Oncology* 2010;60;5:425-432]. Uczestniczyłam również w badaniach oceniających skuteczność trabectedyny w grupie chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich. Wyniki tych badań potwierdziły skuteczność stosowania trabectedyny w paliatywnym leczeniu chorych na L-mięsaki (LPS), a zastosowanie leku pozwalało na uzyskanie długotrwałej kontroli choroby przy dobrej tolerancji leczenia, zwłaszcza w grupie chorych z rozpoznaniem myxoid LPS. [Kosela H, Wiater K, Świtaj T, Klimczak A, Kamyska A, Falkowski S, Ługowska I, Rutkowski P. *Trabectedin in patients with pre-treated advanced soft tissue sarcoma: A retrospective single center analysis*. *Contemporary Oncology* 2011; 15 (6): 367-371]. Kolejny cykl prac, w którym aktywnie brałam udział był kontynuacją prowadzonego w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków badania klinicznego z zastosowaniem nowatorskiej metody hipofrakcjonowanej radioterapii w schemacie 5x5 Gy w leczeniu przedoperacyjnym chorych na mięsaki tkanek miękkich. W wyniku prac wykazaliśmy, że leczenie jest bezpieczne a wyniki są porównywalne do radioterapii pooperacyjnej trwającej do 6 tygodni. Uzyskane przez nas wyniki pozwoliły na zaproponowanie zmian w schemacie leczenia chorych na mięsaki w stadium zaawansowanym miejscowo. [Kosela-Paterczyk Hanna, Szacht Milena, Morysiński Tadeusz, Ługowska Iwona, Dzięwirski Wirginusz, Falkowski Sławomir, Zdzienicki Marcin, Pieńkowski Andrzej, Szamotulska Katarzyna, Świtaj Tomasz, Rutkowski Piotr. *Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas*. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Dec;40(12):1641-7.

Inne projekty badawcze

Od czasu zatrudnienia w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków aktywnie uczestniczę w projektach badawczych dotyczących czerniaków. Jednym z nich była ocena sytuacji epidemiologicznej w Polsce dotyczącej sposobów leczenia chorych czerniaki skóry, kosztów terapii onkologicznych oraz jej skuteczności [Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. *Epidemiology, Treatment Patterns and Costs in Patients With Stage III/IV Melanoma*. *JHPOR*, 2012, 2, 41-47]. Szczególnie interesujące były badania, prowadzone we współpracy ze specjalistami

dermatologami w ramach projektu dotyczącego oceny ryzyka rozwoju czerniaków skóry u osób korzystających z solariów. Wykazaliśmy, że osoby korzystające z solariów statystycznie częściej chorują na czerniaki skóry, a mediana czasu od opalania się w solariach do rozwinienia się u nich czerniaka wynosi 8.8 lat. Wnioski z tej pracy wskazują na konieczność wprowadzenia zakazu korzystania z łóżek opalających, szczególnie w grupie poniżej 18 roku życia. Opracowałam również wyniki leczenia polskiej populacji chorych na czerniaki w stadium rozsiałym wemurafenibem potwierdzając skuteczność i bezpieczeństwo leczenia prowadzonego w Polsce do danych opisywanych w literaturze [Borkowska B, Kardynał A, Słowińska M, Maj M, Sicińska J, Czuwara J, Piekarczyk E, Szymańska E, Kurzeja M, Warszawik-Hendzel O, Jasińska M, Walecka I, Wiergowska A, Łebkowski Ł, Ługowska I, Rutkowski P, Olszewska M, Rudnicka L. **Melanoma in tanning bed users.** *Przegl Dermatol* 2013; 100, 345–352]. [Stępiak J, Kozak K, Świtaj T, Ziobro M, Kalinka-Warchoła E, Wojtukiewicz M, Nowara E, Kosela-Paterczyk H, Mroczek M, Skaliński P, Jagielska B, Falkowski S, Klimczak A, Rogala P, Szacht M, Ługowska I, Rutkowski P. **Results for advanced melanoma therapy with vemurafenib in a Polish drug programme.** *Nowotwory. Journal of Oncology* 2016;66(2):118-126.].

Przedmiotem moich zainteresowań jest także epidemiologia, metodologia badań naukowych oraz analiza statystyczna (od 5 lat jestem zatrudniona w Zakładzie Epidemiologii i Biostatystyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie). Jestem współautorem rozdziału w podręczniku dotyczącego zagadnień związanych z oceną odpowiedzi na leczenie ukierunkowane molekularnie, a efektem mojej współpracy ze specjalistami z dziedziny matematyki z Instytutu Telekomunikacji Politechniki Warszawskiej w zakresie nowych możliwości analizy danych za pomocą metod data mining, zwłaszcza w wyborze doboru punktów progowych dla zmiennych ciągłych jest publikacja zjazdowa. [Ługowska Iwona, Rutkowski Piotr. **Ocena odpowiedzi na leczenie ukierunkowane na cele molekularne w onkologii.** *Leczenie ukierunkowane na cele molekularne w onkologii i hematatoonkologii.* – red. Marek Wojtukiewicz i Ewa Sierko. ViaMedica 2013. Wyd. 1; Rozdział XIII; 171-183.], [Łuba T, Borowik G, Kraśniewski A, Rutkowski P, Ługowska I. **Application of logic synthesis algorithms for data mining in medical databases: Ninth International Seminar on Statistics and Clinical Practice, Lecture Notes of the ICB Seminar, 1-4 June 2014**].

Działalność dydaktyczna i popularyzująca wiedzę

Najważniejszą moją aktywnością związaną z popularyzacją wiedzy jest działalność na rzecz Grupy Roboczej ds. Publikacji Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ang. *European Society of Medical Oncology, Publishing Working Group, ESMO PWG*), której jestem członkiem od 2014 r. Do moich zadań należy przygotowywanie podręczników ESMO dotyczących czerniaków, mięsaków kości i tkanek miękkich oraz immuno-onkologii. Razem z Prof. Jean Yves Blay'em oraz Prof. Hansem Gelderblomm jestem redaktorem książki pt.: „*Essentials for Melanoma, Sarcoma and Cancer of Unknown Primary*” (w przygotowaniu, wydruk planowany na Q3 2017), oraz z Rafaellem Califano - jestem współredaktorem podręcznika pt.: „*Immuno-oncology for Clinicians*” (w przygotowaniu, wydruk planowany na Q3 2017).

Prace poglądowe, których jestem współautorem dotyczą również zalecanych sposobów postępowania u chorych na mięsaki i czerniaki. Szczególną satysfakcją było dla mnie przygotowanie najnowszych standardów postępowania u chorych na mięsaki na podstawie danych przedstawionych na corocznej konferencji ESMO Conference on Sarcoma and GIST w Mediolanie. [Ługowska I, Rutkowski P. **Postępowanie terapeutyczne w przypadku niepowodzenia leczenia imatinibem chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).** *Onkologia po Dyplomie* 2015, Nr 5], oraz [Rutkowski P, Ługowska I. **Perspective towards the clinical application of eribulin in soft tissue sarcomas.** *Translational Cancer Research* 2016; 10; 5(S4:S858-S861)], [Ługowska I, Dziwinski W, Rutkowski P. **Mięsaki tkanek miękkich i kości oraz GIST - relacja z konferencji naukowej: ESMO Conference on Sarcoma and GIST - 2012, Mediolan, Włochy.** *Oncoreview*].

Razem z Prof. Piotrem Rutkowskim, aktywnie uczestniczyłam także w opracowaniu standardów dotyczących postępowania i obserwacji chorych na mięsaki tkanek miękkich i kości po zakończeniu leczenia skojarzonego. Uzyskane dane przedstawiłam w formie publikacji oraz w rozdziałach 3 książek. [Rutkowski Piotr, Ługowska Iwona. **Follow-up in soft tissue sarcomas.** *Memo.* 2014;7(2):92-96], [Ługowska Iwona, Rutkowski Piotr. **Follow up after treatment. Soft tissue sarcomas** - editor Piotr Rutkowski. *Library of the surgical oncologist. Scientific*

editor Arkadiusz Jeziorski. *ViaMedica*. 2016; Wyd. I; Tom 3; 109-119], [Ługowska Iwona, Rutkowski Piotr. **Badania kontrolne po leczeniu. Mięsaaki tkanek miękkich** - red. wydania Piotr Rutkowski. *Biblioteka Chirurga Onkologa pod redakcją Arkadiusza Jeziorskiego. ViaMedica*. 2015; Wyd. I; Tom 7; 109-119], [Ługowska Iwona, Rutkowski Piotr. **Badania kontrolne po leczeniu. Mięsaaki kości**. red. wydania Piotr Rutkowski. *Biblioteka Chirurga Onkologa pod redakcją Arkadiusza Jeziorskiego. ViaMedica*. 2016; Wyd. I; Tom 6].

W pracach poglądowych opisałam najnowsze terapie stosowane w czerniakach, zarówno dotyczące leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii. W formie publikacji przedstawiłam również zasady obserwacji chorych na czerniaki po zakończeniu leczenia. [Ługowska I, Jagielska B, Rutkowski P. **Zastosowanie niwolumabu i ipilimumabu u chorych na czerniaki**. *Świat Medycyny i Farmacji* 2015; 9; 8-23], [Rutkowski P, Ługowska I, Świtaj T. **Pembrolizumab. Nowe terapie w czerniakach**. red. wydania Piotr Rutkowski. *Biblioteka Chirurga Onkologa pod redakcją Arkadiusza Jeziorskiego. ViaMedica*. 2016; Wyd. I; Tom 7; 75-101.], [Rutkowski P, Ługowska I. **Postępy w terapii zaawansowanych czerniaków po ASCO 2015**. *Onkologia po Dyplomie* 2015, 5.] [Rutkowski P, Ługowska I. **Follow-up in melanoma patients**. *Memo*. 2014;7(2):83-86.].

Od 2011 r. wspólnie z Prof. Piotrem Rutkowskim prowadzę Polski Rejestr Guzów Kości (PRGK), który obecnie zawiera ponad 700 przypadków chorych na pierwotne złośliwe nowotwory kości. Polski Rejestr Guzów Kości stanowił część Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych – działanie "Poprawa działania systemu zbierania i rejestrowania danych o nowotworach". Celem prowadzenie rejestru było utworzenie platformy naukowo-badawczej i konsultacyjnej dla lekarzy w Polsce zajmujących się leczeniem pierwotnych złośliwych nowotworów kości. Powyższe działania koordynowane były przez ośrodek referencyjny, tj.: przez Klinikę Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie. Osobiście byłam odpowiedzialna za utworzenie i moderowanie aplikacji informatycznej służącej obsłudze bazy danych, organizowałam konferencje edukacyjne dla lekarzy ortopedów, chirurgów, onkologów, patologów i radiologów, opracowywałam materiały dotyczące postępowania w pierwotnych nowotworach kości, a na zebraniach rejestru - rozpowszechniałam wiedzę na temat mięsaków kości w środowisku medycznym.

W 2014 r. w ramach inicjatywy Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych szkoliłam lekarzy Podstawowej Opieki Zdrowotnej z całej Polski z zakresu onkologii w okresie przed wprowadzeniem tzw. pakiet onkologicznego. Jestem kierownikiem specjalizacji dwóch lekarzy specjalizujących się w onkologii klinicznej (w trakcie). Od 2014 r. w ramach działalności dydaktycznej, prowadzę wykłady na kursach specjalizacyjnych dla lekarzy, w tym dla lekarzy specjalizujących się w onkologii klinicznej i epidemiologii, byłam wykładownicą na międzynarodowym szkoleniu dla lekarzy onkologów z zakresu diagnostyki i leczenia mięsaków „Perceptorsip Program for Sarcoma”, a od czterech lat prowadzę zajęcia oraz wykłady dla studentów Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Od lat współpracuję również z Onkologicznym Studenckim Kołem Naukowym. Recenzowałam prace naukowe w następujących czasopismach: *Sarcoma Research*, *Tumori Journal* oraz *Tumor Biology*.

Działalność społeczna

W latach 2010-2013 w projekcie pt.: „Utworzenie pierwszej w Polsce informatycznej platformy naukowej do wymiany wiedzy o zagrożeniu nowotworami złośliwymi w Polsce” finansowanym z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego z Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka (Działanie 2.3 Inwestycje związane z rozwojem infrastruktury informatycznej nauki) do moich zadań należało przygotowanie informacji na temat pierwotnych nowotworów złośliwych kości, mięsaków tkanek miękkich i czerniaków. Projekt był zrealizowany przez Krajowy Rejestr Nowotworów umiejscowiony w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. ([www. http://onkologia.org.pl/](http://onkologia.org.pl/)).

Od 2015 r. jestem odpowiedzialna za realizację Programu Prewencji Pierwotnej w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych za zakresu profilaktyki czerniaka skóry. Akcje podejmowane w ramach realizacji programu dotyczyły edukacji dzieci i młodzieży szkolnej w ramach programu „Szkoła promująca zalecenia Europejskiego kodeksu walki z rakiem” realizowanego we wszystkich 16 województwach poprzez lokalne ośrodki onkologiczne. Przygotowywałam i opiniowałam materiały edukacyjne, brałam udział w

szkoleniach koordynatorów wojewódzkich z zakresu popularyzacja zapisów Europejskiego kodeksu walki z rakiem w szczególności dotyczących działań ograniczających ekspozycję na czynniki rakotwórcze w środowisku naturalnym, miejscu zamieszkania i pracy.

Od 2013 r. lat współpracuję również z organizacjami pacjentów w Polsce: „Sarcoma” i „GIST” oraz w USA – „Liddy Shriver Sarcoma Initiative”. Do moich zadań należy przede wszystkim popularyzacja wiedzy na temat diagnostyki i leczenia chorych na mięsaki tkanek miękkich i kości. Moja działalność społeczna i popularyzująca naukę dotyczy również udzielania wywiadów dla radia i telewizji oraz dla prasy. Tematyka udzielanych przeze mnie wywiadów koncentruje się na nowych terapiach w czerniakach, dostępie do badań klinicznych oraz na rozwoju nowoczesnych technologii informatycznych w medycynie.

6. Pozostałe informacje

Podsumowanie dorobku naukowego (wszystkie wskazane osiągnięcia powstały po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk medycznych): publikacje w czasopismach - łącznie 26 publikacji z IF=29.609; KBN/MNiSzW – 383 (IC=213.73).

Jestem autorem/współautorem:

- 12 oryginalnych publikacji pełnotekstowych (IF-25.580; wg KBN/MNiSzW-315; IC-9.37)
- 6 publikacji punktowanych (wg KBN/MNiSzW-37; IC-103.73 / 21.29)
- 1 publikacji poglądowej w czasopiśmie posiadającym Impact Factor (IF-2.272; wg KBN/MNiSzW-25)
- 6 publikacji poglądowych w czasopismach nie posiadającym Impact Factor'a (wg KBN/MNiSzW-6; IC-110/2.17)
- 3 publikacji pełnotekstowej w suplemencie czasopisma (IF-1.757)
- 6 rozdziałów w książkach specjalistycznych
- 26 międzynarodowych doniesień zjazdowych
- 10 krajowych doniesień zjazdowych

Liczba cytowań wynosi wg Web of Science – 71 (70 bez autocytowań); Index H – 5.

Liczba cytowań wynosi wg Scopus – 93 (90 bez autocytowań); Index H – 5.

24.01.2017
I. Ługowska