



RECENZJA DOROBKU NAUKOWEGO DR N.MED. AGNIESZKI ŻÓŁCIAK-SIWIŃSKIEJ

Agnieszka Żółciak-Siwińska ukończyła Akademię Medyczną w Warszawie, na II Wydziale Lekarskim, w roku 1995. W 1999 roku uzyskała I stopień specjalizacji w dziedzinie radioterapii onkologicznej. W 2003 roku odbyła 2-miesięczny staż lekarski w Mount Vernon Hospital w Londynie pod kierunkiem Prof. M. Saundersa. W 2004 roku zdobyła II stopień specjalizacji z radioterapii onkologicznej a w 2007 roku obroniła pracę doktorską pt. „Ocena preferencji chorych na raka odbytnicy przy wyborze typu operacji - amputacji sposobem brzuszno-krzyżowym lub resekcji przedniej” pod opieką prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Bujki.

Od początku pracy zawodowej dr Żółciak-Siwińska była związana z Centrum Onkologii – Instytutem im. M Skłodowskiej- Curie w Warszawie. W latach 1996-2006 była zatrudniona jako asystent i starszy asystent w Zakładzie Teleradioterapii a od 2007 roku jako adiunkt w Zakładzie Brachyterapii. Od 2010 roku Habilitantka jest zastępcą Kierownika Zakładu Brachyterapii, kierując leczeniem chorych na nowotwory ginekologiczne.

1. DOROBK NAUKOWY

W sumie dorobek naukowy dr Agnieszki Żółciak-Siwińskiej obejmuje 19 prac oryginalnych (w tym 10 prac oryginalnych po uzyskaniu stopnia doktora, bez prac wskazanych jako dorobek habilitacyjny), 2 prace kazuistyczne i 4 prace pogładowe.

Sumaryczna wartość wskaźnika oddziaływania (IF-Impact Factor) wynosi 34.686

Punkty MNiSZW: 405

IC: 240.08

Liczba cytowań wg Web of Science (do dnia 26.08.2016): 75

Liczba cytowań wg Scopus: 89

Index H: 4

Od 1996 przedmiotem zainteresowań dr Żółciak-Siwińskiej było leczenie chorych na guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i współtworzenie nowoczesnych protokołów napromieniania. Habilitantka zajmowała się leczeniem i oceną czynników ryzyka nawrotu oponiaków, rdzeniarka płodowego, wyściółczaka wewnątrzczaszkowego i glejaków wysokozróżnicowanych. Ta działalność radioterapeutyczna zaowocowała współautorstwem 4 publikacji. Drugim obszarem zainteresowania Habilitantki były nowotwory przewodu pokarmowego, szczególnie raka odbytnicy. Dr Żółciak-Siwińska jest autorką rozprawy doktorskiej oraz współautorką 2 publikacji z tego zakresu. Kolejnym przedmiotem jej zainteresowań naukowych była ocena roli radioterapii pooperacyjnej i radioterapii radykalnej pierwotnie nieoperacyjnego raka płuca. Dr Żółciak-Siwińska brała udział w realizacji badań dotyczących konturowania grup węzłowych klatki piersiowej, niezamierzonego napromieniania przy napromienianiu grup węzłowych w śródpiersiu i wnękach płuc oraz elektywnego napromieniania techniką konformalną węzłów chłonnych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Prace zostały uwieńczone 3 publikacjami w zagranicznych czasopismach. Za współudział w realizacji jednego z programów dr Agnieszka Żółciak-Siwińska została uhonorowana nagrodą Koprowskiego jako członek zespołu prof. dr hab. n. med. L. Kępki.

Jednakże, najistotniejszym obszarem zainteresowań zawodowych i naukowych dr Agnieszki Żółciak-Siwińskiej jest brachyterapia ginekologiczna, szczególnie dotycząca raka szyjki macicy. Wraz z zespołem habilitantka opracowała i wprowadziła do użytku w Zakładzie Brachyterapii w Warszawie protokoły trójwymiarowego planowania leczenia. Z uwagi na brak dostępności do MR, zmodyfikowała rekomendacje GEC-ESTRO dla potrzeb planowania w oparciu o tomografię komputerową. Na podstawie własnych doświadczeń opracowała wskazania i ograniczenia w zastosowaniu aplikacji śródtkankowych i śródjamowych techniką HDR. Praca z chorymi z nowotworami ginekologicznymi zaowocowała 7 publikacjami oryginalnymi i 2 opisami przypadków.

W ramach działalności naukowej, dr n. med. Agnieszka Żółciak-Siwińska brała aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych, na których wygłosiła 3 prezentacje w języku polskim, 4 prezentacje w języku angielskim oraz przedstawiła 27 prac plakatowych.

Za działalność naukową Habilitantka otrzymała 3 nagrody: Junior Investigator Award w 2001 roku, Nagrodę imienia Hilarego Koprowskiego w 2009 roku oraz Nucletron Travel Grant w 2013 roku.

Obecnie jest pierwszym autorem 2 projektów realizowanych w ramach planu naukowego Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Brachyterapii oraz ESTRO European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.

2. ROZPRAWA HABILITACYJNA

Praca habilitacyjna dr n. med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej stanowi cykl publikacji oceniających wartość brachyterapii o wysokiej mocy dawki (High- Dose Rate, HDR) w leczeniu pierwotnym stanów przedrakowych i raka przedinwazyjnego pochwy, raka inwazyjnego szyjki macicy oraz wznów w tych obszarach. Na rozprawę habilitacyjną składają się 3 prace oryginalne, w których dr Żółciak-Siwińska jest pierwszym autorem:

1. Żółciak-Siwińska A, Bijok M, Jonska-Gmyrek J, Kawczyńska M, Kępka L, Bujko K, Michalski W. HDR brachytherapy for the reirradiation of cervical and vaginal cancer: Analysis of efficacy and dosage delivered to organs at risk. *Gynecol Oncol* 2014;132: 93-97 (IF – 3.774; KBN/MNiSW - 40),

2. Żółciak-Siwińska A, Gruszczynska E, Jonska-Gmyrek J, Kulik A, Michalski W. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;194:73-7 (IF - 1.662; KBN/MNiSW - 25) i

3. Żółciak-Siwińska A, Gruszczynska E, Bijok M, Jonska-Gmyrek J, Dabkowski M, Staniaszek J, Michalski W, Kowalczyk A, Milanowska K. CT-planned HDR brachytherapy for treating uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2016;96:87-92 (IF - 4.495; KBN/MNiSW - 40).

Sumaryczny współczynnik oddziaływania cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe wynosi IF- **9.931**. Suma punktów KBN/MNiSzW – **105**.

Celem naukowym wyżej wymienionych prac była ocena skuteczności i tolerancji brachyterapii HDR w osiągnięciu kontroli miejscowej i analiza późnych odczynów popromiennych ze strony tkanek zdrowych. Następnym etapem analiz było opracowanie optymalnych dawek terapeutycznych z wyznaczeniem dawek granicznych dla pęcherza moczowego, odbytnicy i esicy. To umożliwiło weryfikację wytycznych postępowania z chorymi na nowotwory ginekologiczne.

Ocena poszczególnych prac składających się na rozprawę habilitacyjną

Praca nr 1. Powtórna radioterapia nawrotów raka szyjki macicy i pochwy

W pracy nr 1 Autorka podjęła się próby rozwiązania trudnego i bardzo ważnego klinicznie problemu oceny skuteczności i tolerancji powtórnego napromieniania chorych z nawrotem raka szyjki macicy i raka pochwy w obszarze przebytego radykalnego napromieniania tych okolic. Podjęła próbę oszacowania dawek tolerancji w narządach krytycznych podczas powtórnego napromieniania, gdyż dotychczas nie opublikowano takich zaleceń. W pracy poddano analizie dokumentację medyczną 20 pacjentek, które otrzymały powtarzające się napromienianie techniką BT HDR w latach 1997-2011, w 10-15 frakcjach po 3 Gy codziennie lub w 4-6 frakcjach po 5-7.5 Gy raz w tygodniu. Mediana EQD2 ($\alpha/\beta=10$ Gy) wyliczona dla powtórnego napromieniania wynosiła 48.8 Gy (16-91 Gy), a mediana EQD2 przeliczona dla pierwotnej RT i powtórnego napromieniania wynosiła 133.5 Gy (96.8-164.2 Gy). Wykazano, że toksyczność BT HDR zastosowanej przy powtórnych napromienieniach nowotworów ginekologicznych jest możliwa do zaakceptowania jeżeli kumulacyjna sumaryczna EQD2 na 2 cm³ pęcherza moczowego i odbytnicy wynosi około 100 Gy. Omawiane badanie posłużyło do stworzenia rekomendacji dla dawek tolerancji w narządach krytycznych podczas powtórnego napromieniania.

Praca nr 2. Radykalne leczenie inwazyjnego raka szyjki macicy

W pracy nr 2 oceniono wyniki oraz toksyczność leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, po wprowadzeniu do praktyki klinicznej w Zakładzie Brachyterapii rekomendacji Group European de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) dotyczących konturowania objętości tarczowych i narządów krytycznych w trójwymiarowym systemie planowania BT. Przeanalizowano dokumentację 216 chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IB-IVA, napromienianych z intencją wyleczenia w latach 2010-2011. Wyniki leczenia i jego

toksyczność porównano z grupą historyczną, leczoną przed wprowadzeniem nowych rekomendacji GEC-ESTRO. Obserwowano 59% redukcję odsetka przetok oraz ponad 50% redukcję odsetka późnych odczynów popromiennych 3-4 stopnia ze strony odbytnicy u pacjentek leczonych zgodnie z rekomendacjami GEC-ESTRO, w stosunku do grupy historycznej. Odczyny popromienne dotyczące pęcherza moczowego pozostały na tym samym poziomie.

Praca nr 3. Stany przednowotworowe i rak przedinwazyjny pochwy

W pracy 3 przedstawiono wyniki leczenia i analizę odczynów popromiennych u 20 chorych na dysplazję pochwy, w tym u trzech z komponentą raka in situ, leczonych w Zakładzie Brachyterapii w latach 2003-2013. Tę jednostkę chorobową leczy się zachowawczo (leczenie I rzutu), chirurgicznie lub, w niektórych przypadkach, metodą brachyterapii. Oceny późnych powikłań po leczeniu dokonano za pomocą skali CTCAE v.3 oraz trójstopniowej skali zaproponowanej przez Autorkę. Brachyterapia HDR okazała się metodą skuteczną w leczeniu zmian dysplastycznych w pochwie, jednakże, zastosowanie dawki EQD2_{3Gy} ponad 70 Gy na pochwę prowadziło do wzrostu ryzyka istotnych odczynów popromiennych, zatem zachowanie funkcji seksualnych stanowi główne przeciwwskazanie do tej metody. Wartość powyższej pracy podnosi fakt, że w dotychczasowym piśmiennictwie światowym istnieją tylko nieliczne doniesienia na ten temat. Nadal brakuje rekomendacji dotyczących dawek frakcyjnych dla HDR i dawek całkowitych zalecanych do stosowania u chorych z dysplazją pochwy. Dlatego też, przedstawiona praca jest ważna z punktu widzenia praktyki klinicznej a ponadto wzbogaca literaturę światową o nowe dane. Na podstawie przedstawionych wyników Autorka sugeruje prowadzenie dalszych badań przy użyciu schematów leczenia HDR z obniżoną dawką frakcyjną.

Implikacje kliniczne dzieła habilitacyjnego

Na podstawie uzyskanych wyników do praktyki klinicznej wprowadzono następujące zalecenia:

1. Wprowadzono do protokołu leczenia powtórny napromienianiem zasadę planowania brachyterapii w oparciu o MR i oszacowano kumulacyjne dawki graniczne na okolicę narządu rodniczego, które wynoszą około 100 Gy po przeliczeniu na EQD2 dla odbytnicy, esicy i pęcherza moczowego.

2. Wprowadzono do praktyki klinicznej możliwość zastosowania brachyterapii u pacjentek z dysplazją nabłonka pochwy oporną na uprzednie leczenie konwencjonalne. Szczególnie dotyczy to pacjentek nieaktywnych seksualnie.

3. Obecnie jest prowadzone badanie prospektywne dotyczące napromieniania stanów przednowotworowych i raka przedinwazyjnego pochwy. Planowanie leczenia przeprowadza się w systemie 3D w oparciu o CT, podając 10 frakcji po 4 Gy (codziennie) lub 5 frakcji po 6 Gy (raz w tygodniu).

Podsumowanie cyklu prac stanowiących dzieło

Każda z 3 prac stanowiących dzieło wnosi do praktyki klinicznej nowe zasady postępowania: precyzyjne planowanie leczenia z optymalizacją dawek w obszarze napromienianym i w narządach krytycznych, prowadzące do wyleczenia przy minimalnym ryzyku późnych powikłań popromiennych i zadowalającej jakości życia. Jest to szczególnie istotne w dobie nowoczesnej onkologii, której celem jest nie tylko wydłużenie życia ale także zachowanie jego jak najlepszej jakości. W następstwie wdrożenia nowych technik brachyterapii HDR dr n. med. Agnieszka Żółciak-Siwińska, przyczyniła się do poprawy standardów leczenia chorych. Zasady planowania leczenia i dawki promieniowania zostały załączone do protokołów Zakładu Brachyterapii Centrum Onkologii.

Należy zaznaczyć, że w piśmiennictwie polskim doniesienia dotyczące powtórnego napromieniania zostały opublikowane jako pierwsze. W piśmiennictwie światowym również istnieje niewiele prac dotyczących zagadnień poruszonych przez Autorkę.

3. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

Od 2010 roku dr n. med. Agnieszka Żółciak-Siwińska jest zastępcą Kierownika Zakładu Brachyterapii. Habilitantka jest współorganizatorką 2 sympozjów naukowych: Nucletron II Users Meeting w 2007 roku oraz 1st Polish BSD Hyperthermia Symposium w Warszawie w 2011 roku. Jest także współorganizatorem kursu CMKP Brachyterapia nowotworów w 2012 roku, w którym była także wykładowcą.

4. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA

Dr Żółciak-Siwińska sprawuje opiekę naukową nad studentami VI roku Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Prowadzi zajęcia z Radioterapii Onkologicznej w Zakładzie Brachyterapii. Ponadto, od 2011 roku bierze udział w kursach atestacyjnych CMKP dla lekarzy w trakcie specjalizacji w zakresie ginekologii onkologicznej, radioterapii onkologicznej. Była Promotorem I pracy licencjackiej. Opiekuje się lekarzami odbywającymi staże do specjalizacji z radioterapii onkologicznej, ginekologii oraz ginekologii onkologicznej.

5. PODSUMOWANIE

Dr n. med. Agnieszka Żółciak-Siwińska przeprowadziła ważne, pod względem klinicznym, badania naukowe dotyczące brachyterapii HDR w nowotworach ginekologicznych. Wprowadziła do praktyki klinicznej nowoczesne techniki planowania i leczenia w tym zakresie, zwracając szczególną uwagę na późne odczyny popromienne po leczeniu. Przeanalizowała na dużych grupach chorych dawki na narządy krytyczne i na tej podstawie zmodyfikowała dawki terapeutyczne, doprowadzając do poprawy jakości życia chorych na nowotwory szyjki macicy i pochwy, leczonych techniką HDR. Oszacowała bezpieczne dawki promieniowania przy powtórnych napromienianiu chorych. Opracowała także dawki napromieniania w stanach przednowotworowych i raku przedinwazyjnym pochwy. Do porównania swoich wyników dysponowała bardzo skromnym piśmiennictwem światowym, gdyż kierunki jej poszukiwań naukowych, takie, jak dawki przy powtórnych napromienianiu czy zastosowanie brachyterapii w stanach przednowotworowych pochwy nadal stanowią wyzwanie, a niektóre są w piśmiennictwie polskim poruszane po raz pierwszy. Zatem wiedza zebrana na podstawie własnych badań ma charakter unikatowy.

Dorobek zawodowy i naukowy dr n. med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej oceniam wysoko. Habilitantka przyczynia się do rozwoju nowoczesnej brachyterapii ginekologicznej umożliwiając poprawę efektu terapeutycznego, funkcjonalnego i aspektu psychologicznego chorych na wczesne i zaawansowane nowotwory szyjki macicy i pochwy. Własne modyfikacje oceny odczynów popromiennych stanowią dodatkową, innowacyjną wartość praktyczną i naukową. Dorobek dr n. med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej świadczy o jej zdolnościach, ambicjach zawodowych, inteligencji twórczej, ciekawości badacza i chęci



stałego rozwoju, dlatego uważam, że zasługuje Ona na uzyskanie tytułu naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych. Prace naukowe (wymagana liczba publikacji i współczynnik oddziaływania), osiągnięcia organizacyjne (zastępca kierownika Zakładu Brachyterapii) i osiągnięcia zawodowe (wprowadzanie i udoskonalanie nowych technik leczenia) spełniają wymogi stawiane w przewodzie habilitacyjnym. Dlatego też mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Centrum Onkologii –Instytutu im M. Skłodowskiej Curie w Warszawie wniosek o dopuszczenie dr n. med. Agnieszki Żółciak-Siwińskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Warszawa 26.06.2017

dr hab. n. med. Anna Niwińska

Prof. nadzw. Centrum Onkologii- Instytutu w Warszawie

Dr hab. n. med. ANNA NIWIŃSKA
Profesor nadzw. Centrum Onkologii w Warszawie
Lekarz specjalista w dziedzinie
Specjalista Onkolog Radioterapeuta
Specjalista Onkolog Kliniczny
3170064