

AUTOREFERAT

Dr n. med. Anna Brzozowska

2019

1. Imię i Nazwisko Anna Brzozowska

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

1994 Dyplom lekarza medycyny

Akademia Medyczna w Lublinie (obecnie Uniwersytet Medyczny w Lublinie)
Dokument nr 10968/14391/94
1995--obecnie
Prawo Wykonywania Zawodu Nr 5628420

1998 Dyplom Pierwszego Stopnia Specjalizacji z Radioterapii Onkologicznej

Opiekun specjalizacji: Dr n.med. Krzysztof Paprota;
Dokument nr 81/1998

2005 Dyplom specjalisty w dziedzinie radioterapii onkologicznej

Opiekun specjalizacji- Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz
Państwowa Komisja Egzaminacyjna, Centrum Egzaminów Medycznych; Łódź
Dokument nr 0727/2005.2/7

2006 Stopień doktora nauk medycznych

I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym Akademia Medyczna im. prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie
Promotor Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz
Temat rozprawy doktorskiej: „*Ocena wartości rokowniczej uznanych, badanych i potencjalnych czynników prognostycznych raka piersi*”.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

(1998-2013) Asystent w Katedrze i Zakładzie Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie
(2013-2019) Adiunkt w Zakładzie Onkologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

(1994-1995) Lekarz stażysta w Państwowym Szpitalu Klinicznym nr1 w Lublinie
(1995- 2005) Młodszy asystent w Centrum Onkologii w Lublinie
(2005-2016) Starszy asystent w Centrum Onkologii w Lublinie
(2016-2018) Zastępca Lekarza Kierującego I Oddziałem Radioterapii Centrum Onkologii w Lublinie
(2018—obecnie) Lekarz Kierujący II Oddziałem Radioterapii Centrum Onkologii 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 z późn. zm.):

4.a. Tytuł osiągnięcia naukowego:

Czynniki ryzyka wystąpienia nasilonego odczynu popromiennego błon śluzowych u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi

Na osiągnięcie składa się cykl 6 publikacji (2 prace przeglądowe oraz 4 prace oryginalne) powiązanych tematycznie w których byłam pierwszym autorem.

Wymienione prace powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Łączna punktacja: IF = 6,798

KBN/MNiSW = 118

Uwzględniając IF obowiązujący dla czasopisma *Oncotarget* w 2018 roku:

Łączna punktacja: IF = 11,966

KBN/MNiSW =118

Publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe znajdują się w załączniku nr 4.

Oświadczenia współautorów prac wchodzących w skład osiągnięcia, określające wkład każdego z nich w powstanie publikacji znajdują się w załączniku nr 5.

4.b. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego:

1. **Powikłania po radioterapii nowotworów głowy i szyi - ostre odczyny popromienne.** (Sequelae of head and neck cancer radiotherapy - acute effects.). ANNA BRZOZOWSKA, MARIA MAZURKIEWICZ. Onkol. Info 2007 t. 4 nr 2 s. 22-28,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

IF- 0 PK (MNiSW) - 3 (praca przeglądowa)

2. **Objawy i leczenie odczynów popromiennych.** (Symptoms and treatment of radiation-induced reactions.). ANNA BRZOZOWSKA, MAGDALENA IDZIAK, FRANCISZEK BURDAN, MARIA MAZURKIEWICZ. Pol. Merk. Lek. 2015 t. 38 nr 227 s. 283-287,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 90%.

IF- 0 PK (MNiSW) – 5 (praca przeglądowa)

3. **Polymorphism of promoter region of *TNFRSF1A* gene (–610 T > G) as a novel predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis in HNC patients.** ANNA BRZOZOWSKA, TOMASZ POWRÓZEK, IWONA HOMA-MLAK, RADOSŁAW MLAK, MARZANNA CIESIELKA, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. Pathol. Oncol. Res. 2018 vol. 24 nr 1 s. 135-143,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu materiału klinicznego w tym przeprowadzenie radioterapii u większości chorych, ocenie odczynu popromiennego w trakcie leczenia oraz przeprowadzenie obserwacji, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 90% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

IF- 1,935 PK (MNiSW) – 20 (praca oryginalna)

4. **Polymorphism of regulatory region of *GHRL* gene (-2531C>T) as a promising predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head neck cancer.** ANNA BRZOZOWSKA, IWONA HOMA-MLAK, RADOŚLAW MLAK, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, MARCIN MAZUREK, MARZANNA CIESIELKA, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. Head Neck 2018 vol. 40 nr 8 s. 1799-1811,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu materiału klinicznego w tym przeprowadzenie radioterapii u większości chorych, ocenie odczynu popromiennego w trakcie leczenia oraz przeprowadzenie obserwacji, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 90% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

IF- 2,471 PK (MNiSW) – 40 (praca oryginalna)

5. **Polymorphism of regulatory region of *APEH* gene (c.-521G>C, rs4855883) as a relevant predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis and overall survival in head neck cancer patients** ANNA BRZOZOWSKA, RADOŚLAW MLAK, IWONA HOMA-MLAK, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, MARCIN MAZUREK, MARZANNA CIESIELKA, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 51), pp: 29644-29653

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu materiału klinicznego w tym przeprowadzenie radioterapii u większości chorych, ocenie odczynu popromiennego w trakcie leczenia oraz przeprowadzenie obserwacji, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 90% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

IF- 2019-0 PK (MNiSW) –35 (praca oryginalna)

IF- 2018-5,168

(w chwili przyjęcia w do druku powyższego artykułu impact factor czasopisma 'Oncotarget' wynosił 5,168)

6. **Status of hydration assessed by bioelectrical impedance analysis: a valuable predictive factor for radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients.** ANNA BRZOZOWSKA, RADOŚLAW MLAK, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. Clin. Transl. Oncol. [online] 2018 s. 1-6,

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu doświadczeń, zebraniu materiału klinicznego w tym przeprowadzenie radioterapii u większości chorych, ocenie odczynu popromiennego w trakcie leczenia oraz przeprowadzenie obserwacji, stworzeniu bazy danych, interpretacji wyników badań, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu 90% treści manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

IF- 2,392 PK (MNiSW) – 15 (praca oryginalna)

4.c. Omówienie celu naukowego prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania w praktyce klinicznej:

Wprowadzenie

Nowotwory głowy i szyi są jednymi z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Ocenia się, że liczba rozpoznań tego nowotworu sięga prawie 700 tysięcy rocznie [1]. W zależności od stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji ogniska pierwotnego, stanu ogólnego i preferencji pacjenta u chorych stosuje się radioterapię jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym, samodzielnie lub w skojarzeniu z leczeniem systemowym.

Radioterapia, jak każda inna metoda leczenia, posiada pewne ograniczenia. Jednym z najpoważniejszych, obserwowanych u chorych na nowotwory głowy i szyi, jest ostry odczyn popromienny w obrębie błon śluzowych (OOP). Rozwija się on u prawie wszystkich chorych, prowadząc u ok.70% z nich do objawów bólowych, u ok.60 % do zaburzeń połykania, u ok.50% do konieczności stosowania leków narkotycznych natomiast u 15% do istotnej utraty wagi ciała i konieczności żywienia pozajelitowego [2]. Objawy te stanowią poważne utrudnienia w codziennym funkcjonowaniu pacjenta, obniżając istotnie jakość życia. Wymagają one właściwej oceny i wdrożenia odpowiednich metod leczenia zachowawczego. Niestety u części chorych, pomimo stosowanego leczenia dochodzi do rozwoju nasilonego (stopień 3 i 4 wg skali EORTC/RTOG) ostrego odczynu popromiennego, co niejednokrotnie wymaga modyfikacji planu leczenia i zastosowania nieplanowanych przerw w napromienianiu, stanowiących jedno z największych ograniczeń skuteczności radioterapii.

W trakcie napromieniania, po 2-4 tygodniach od jego rozpoczęcia, dochodzi do przyspieszonej repopulacji komórek guza, w trakcie której czas podwojenia skraca się z 60 do 4 dni [3]. Nieplanowana przerwa w napromienianiu powoduje, że w okresie bez radioterapii proliferacja komórek nowotworowych jest znacznie szybsza aniżeli podczas jej stosowania [4]. Konsekwencją tego jest istotne ograniczenie skuteczności leczenia zarówno tzw. kontroli miejscowej jak i czasu przeżycia całkowitego [5,6]. Wykazano, że jednodniowa nieplanowana przerwa w napromienianiu zmniejsza o 0,68% 2 letnią kontrolę miejscową, a po przerwie w napromienianiu trwającej 6 dni, każdy kolejny dzień przerwy zmniejsza o 1-2% 5 letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy [7].

Wystąpienie nasilonego OOP u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi jest osobniczo zmienne. Pomimo poznania niektórych czynników ryzyka wystąpienia odczynu takich jak: wiek, płeć, higiena jamy ustnej, stany zapalne w obrębie jamy ustnej, palenie papierosów, stan odżywienia, funkcja nerek, przebyte napromienianie, nie jesteśmy w stanie podczas codziennej praktyki klinicznej wyodrębnić chorych, u których wystąpi nasilony odczyn popromienny [8]. Wynikać to może m.in. ze złożoności mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój odczynu popromiennego.

Dotychczas opisano kilkanaście szlaków metabolicznych biorących udział w powstaniu odczynu popromiennego. OOP wywołany jest brakiem równowagi pomiędzy proliferacją a spowodowaną napromienianiem śmiercią komórek. Dotychczas oceniono, że w powstaniu odczynu popromiennego bierze udział 14 niezależnych szlaków metabolicznych. Wśród najważniejszych z nich wymienia się: metabolizm azotu, aktywacja ścieżek sygnałowych receptora Toll-like (TLR), czynnika jądrowego κB (NF- κB), receptora komórek B, sygnalizacja szlaku P13K/AKT, cykl komórkowy: receptor punktu kontrolnego uszkodzenia G2/M DNA, szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem p38 (MAPK), aktywacja ścieżki sygnałowej Wnt/B-

katienina, sygnalizacja receptora glutaminianowego, integryny, czynnika śródbłonkowego naczyń krwionośnych, IL-6, receptora śmierci (DR) i aktywacja ścieżki sygnałowej SAPK/JNK. U chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi opisano OOP błon śluzowych jako proces rozwijający się w kilku fazach. W pierwszej fazie działanie promieniowania prowadzi do jonizacji. Oprócz tzw. bezpośredniego uszkodzenia nici DNA przez elektrony dochodzi też do powstania wolnych rodników (ROS- ang. reactive oxygen species). Działanie ROS prowadzi do uszkodzeń komórek, tkanek i naczyń krwionośnych oraz rozwoju procesów zapalnych, wzrostu poziomu cytokin prozapalnych i chemokin. W drugiej fazie rozwoju odczynu zachodzi aktywacja jądrowego czynnika transkrypcyjnego (nuclear factor NK-kB) i pośrednio zwiększonej transkrypcji genów dla cytokin prozapalnych: IL-6, IL-1B i TNF- α , które z kolei indukują i nasilają proces zapalny, apoptozę i uszkodzenie tkanek wywołane radio-chemioterapią. W kolejnej trzeciej fazie odczynu nasila się uszkodzenia komórek wywołane aktywacją szlaku sfingomielinowo-ceramidowego przez TNF- α i jednocześnie zwiększa się synteza TNF- α spowodowana sprzężeniem zwrotnym aktywującym ponownie NK-kB. W kolejnym etapie wraz z akumulacją dawki promieniowania dochodzi do masywnych uszkodzeń śluzówki, tworzenia ubytków w śluzówce i tkance podśluzowej, co prowadzi często do nadkażenia bakteryjnego i/lub grzybiczego. Spowodowana tym aktywacja makrofagów wywołuje uwalnianie cytokin prozapalnych i dalsze nasilenie objawów [9-12].

Najnowsze kierunki badań nad patogenezą i rozwojem odczynów popromiennych u chorych na nowotwory głowy i szyi wskazują, że obserwowana zmienność osobnicza charakterystyczna dla odczynu popromiennego wynikać może z uwarunkowań genetycznych, co zostało potwierdzone w kilku pracach [13-16]. Wskazują one jednoznacznie, że za nasilony odczyn odpowiadać mogą polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (ang. single nucleotide polymorphisms, SNPs) mogące wpływać na poziom ekspresji i funkcjonowanie kodowanych białek.

Celem moich badań, uwzględniając powyższe dane, była ocena polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs) genów, kodujących białka biorące na różnym etapie udział w powstaniu odczynu i wyselekcjonowanie tych SNPs, których obecność zwiększała ryzyko powstania nasilonego OOP. Pomimo obiecujących wyników przeprowadzonych przeze mnie prac nadal istnieje ograniczona możliwość zastosowania oceny SNP w codziennej praktyce klinicznej. Dlatego też kolejnym kierunkiem moich badań było określenie wygodnego narzędzia do oceny ryzyka wystąpienia odczynu popromiennego, które może być z powodzeniem stosowane w każdym ośrodku onkologicznym. Odkryłam, że czynnikiem zwiększającym ryzyko powstania odczynu są zaburzenia w gospodarce wodnej, które mogą w prosty i powtarzalny sposób być oceniane za pomocą pomiaru impedancji bioelektrycznej (BIA).

Moje badania przeprowadziłam na jednorodnej grupie chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi. W zespole byłam jedynym radioterapeutą odpowiedzialnym między innymi za ocenę nasilenia odczynu w obrębie błon śluzowych i radioterapię u większości chorych. Wymienione powyżej prace to pierwsze opublikowane na świecie badania oceniające polimorfizmy genów *TNFRSF1A* (-610T>G), *GHRL* (-2531C>T) i *APEH* (c.-521G>C rs4855883) oraz BIA jako narzędzia w szacowaniu ryzyka powstania OOP u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi.

Poznanie nowych czynników predykcyjnych OOP poza poszerzeniem wiedzy na temat tego zagadnienia może w przyszłości przyczynić się również do indywidualizacji i optymalizacji leczenia chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi poprzez wyodrębnienie grupy osób o wysokim ryzyku wystąpienia tego typu powikłań.

Cykl prac stanowiących osiągnięcie habilitacyjne rozpoczynają dwie prace przeglądowe dotyczące problemu odczynów popromiennych. Kolejne prace w kompleksowy sposób potwierdzają, że zmienność osobnicza charakterystyczna dla występowania OOP wynika z obecności polimorfizmów genów zaangażowanych w różne, często niezależne mechanizmy biorące udział w OOP. W pracach tych oceniłam wartość predykcyjną wystąpienia OOP w zależności od występowania określonych wariantów genetycznych w obrębie kolejno polimorfizmu regionu promotorowego genów: genu *TNFRSF1A* (-610 T > G), *GHRL* (-2531C>T) oraz *APEH* (c.-521G>C, rs4855883). Ostatnia praca określiła przydatność zastosowania BIA w ocenie zaburzeń uwodnienia u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi.

Praca pierwsza- Powikłania po radioterapii nowotworów głowy i szyi - ostre odczyny popromienne

Praca druga - Objawy i leczenie odczynów popromiennych.

Pierwsze dwie prace składające się na moje osiągnięcie naukowe to prace przeglądowe przedstawiające najważniejsze informacje dotyczące odczynów popromiennych ze szczególnym uwzględnieniem ostrego odczynu popromiennego u chorych na nowotwory głowy i szyi.

Praca trzecia - Polymorphism of promoter region of *TNFRSF1A* gene (-610 T > G) as a novel predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis in HNC patients

Trzecia z cyklu prac oceniła rolę polimorfizmów genu *TNFRSF1A* (-610 T > G) w ocenie ryzyka OOP.

TNF- α (tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworu) bierze udział w przebiegu procesów zapalnych i immunologicznych. Cytokina ta produkowana jest głównie przez aktywne monocyty i makrofagi oraz w znacznie mniejszych ilościach przez inne tkanki (adipocyty, keratynocyty, fibroblasty, neutrofile, mastocyty oraz niektóre limfocyty). Jest to cytokina o wielokierunkowym działaniu i zależnie od aktywowanego szlaku sygnałowego może wpływać na proces proliferacji lub apoptozy. TNF- α odgrywa kluczową rolę w procesie rozwoju OOP. Obecność polimorfizmów genu kodującego TNF- α może wpływać na zmianę funkcji tej cytokiny a tym samym zmieniać przebieg odczynu popromiennego.

Wykazałam, że rozkład genotypów nie zależał od badanych czynników demograficzno-klinicznych ryzyka odczynu. Stwierdziłam, że nasilone objawy odczynu popromiennego w obszarze głowy i szyi występowały istotnie częściej u nosicieli allelu T genu *TNFRSF1A* (-610T>G).

Potwierdzenie, że OOP może zależeć od polimorfizmów w obrębie genu dla TNF- α ma olbrzymią wartość praktyczną – umożliwia wyodrębnienie grupy chorych z wysokim ryzykiem OOP. Daje to możliwość u tych chorych większej indywidualizacji leczenia, ograniczenia OOP i zwiększenia skuteczności leczenia onkologicznego.

Praca czwarta - Polymorphism of regulatory region of GHRL gene (-2531C>T) as a promising predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head neck cancer.

W czwartej pracy podjęłam próbę oceny wartości polimorfizmu regionu promotorowego genu *GHRL* (-2531C>T) jako czynnika ryzyka OOP.

Grelina jest 28-aminokwasowym hormonem peptydowym, zidentyfikowanym w żołądku szczura jako endogenne ligand dla receptora hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHS-R). Jej działanie oparte jest na pobudzeniu swoistych receptorów znajdujących się głównie w centralnym układzie nerwowym, ale też w wielu tkankach obwodowych. Grelina kontroluje równowagę energetyczną poprzez wpływ na poziom apetytu, magazynowanie tkanki tłuszczowej i przez regulację funkcji przewodu pokarmowego. Grelina jest też odpowiedzialna za hamowanie odpowiedzi zapalnej. Jej działanie opiera się na zmniejszeniu produkcji cytokin prozapalnych i nasileniu produkcji cytokin przeciwzapalnych. Grelina odgrywa ważną rolę w procesie gojenia.

Wstępne badania na modelu zwierzęcym dowiodły, że ma ona hamujący wpływ na rozwój odczynu popromiennego. Nasze badanie było pierwszym badaniem potwierdzającym związek polimorfizmów genu kodującego grelinę (*GHRL*) z ryzykiem wystąpienia OOP u ludzi (chorych napromienianych z powodu nowotworów regionu głowy i szyi).

Wykazałam, że genotyp AA ponad 7-krotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia nasilonego odczynu popromiennego u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi.

Praca potwierdziła, że zmienny osobniczo OOP zależy m.in. od obecności polimorfizmu genu greliny. Praca ta wskazuje na znaczącą rolę greliny jako istotnego nowego czynnika określającego grupę chorych o zwiększonym ryzyku OOP i umożliwiającego indywidualizację leczenia.

Praca piąta - Polymorphism of regulatory region of APEH gene (c.-521G>C, rs4855883) as a relevant predictive factor for radiotherapy induced oral mucositis and overall survival in head neck cancer patients.

W piątej pracy analizie poddałam wpływ polimorfizmu regionu promotorowego genu *APEH* (c.-521G>C, rs4855883) na ryzyko powstania OOP.

W rozwoju odczynu popromiennego dużą rolę odgrywają wolne rodniki (ang. *reactive oxygen species*, ROS) powstałe w wyniku jonizacji atomów wody po zadziałaniu promieniowania jonizującego. Po ich utworzeniu dochodzi do uszkodzeń fragmentów komórki i aktywacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*; NF-κB) jak również aktywacji całej kaskady reakcji prowadzących do rozwoju odczynu.

Jednym z czynników odpowiedzialnych za detoksykację ROS jest hydrolaza acyloaminowa (ang. *acyl-peptide hydrolase* – kodowana przez gen *APEH*). Białko to jest 75-80 kDa peptydazą i członkiem rodziny oligopeptydowych proteaz serynowych. Jest to enzym, który działa niezależnie od aktywności proteosomu – jest odpowiedzialny za degradację peptydów o długości od 30 do 50 aminokwasów (w tym utlenionych reszt aminokwasowych histonów).

Moje badanie jest pierwszym, które ocenia rolę SNP genu *APEH* jako czynnika predykcyjnego wystąpienia OOP. Wykazaliśmy, że genotyp CC genu *APEH* był znamienne związane z 6-krotnie niższym ryzykiem wystąpienia OOP. Dodatkowo w pracy oceniałam po raz pierwszy zależność pomiędzy polimorfizmem *APEH* a czasem przeżycia chorych. Genotyp CC genu *APEH* był obserwowany istotnie częściej u chorych z istotnie krótszym czasem przeżycia.

Praca ta po raz pierwszy łączy ocenę wpływu polimorfizmów genu *APEH* na OOP i jednocześnie na czas przeżycia. Kluczową implikacją kliniczną wyodrębnienia grupy chorych o niskim ryzyku OOP i jednocześnie krótkim czasie przeżycia jest możliwość intensyfikacji leczenia prowadzącej do poprawy wyników leczenia onkologicznego.

Praca szósta - Status of hydration assessed by bioelectrical impedance analysis: a valuable predictive factor for radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients.

Ostatnia praca przedstawia wyniki oceny wartości zmian w uwodnieniu mierzonych za pomocą BIA jako czynnika ryzyka OOP.

Jednym ze znanych czynników ryzyka wystąpienia OOP u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi jest ubytek masy ciała. Określany jest on zazwyczaj w kilogramach bez szczegółowej analizy składu ciała i nieuwzględniający zawartości wody (ang. *total body water*, TBW), która w organizmie znajduje się w dwóch przestrzeniach stanowiąc extracellular (ECW) i intracellular water (ICW).

Ze względu na istniejący związek pomiędzy stanem uwodnienia a nasileniem procesów zapalnych, które leżą też u podłoża rozwoju odczynu popromiennego w pracy podjęliśmy próbę oceny stopnia uwodnienia i jego wpływu na nasilenie odczynu popromiennego [17-19]. W określeniu stanu uwodnienia chorych posłużyliśmy się analizą impedancji bioelektrycznej (ang. *bioelectrical impedance analysis* - BIA), która umożliwia wiarygodną ocenę m.in. takich parametrów jak TBW, ECW, ICW oraz wyznaczenie współczynnika ECW/ICW, który jest ważnym i wysoce czułym wskaźnikiem uwodnienia [20,21].

Przeprowadzone badanie dowiodło po raz pierwszy, że w trakcie radioterapii dochodzi do istotnych zmian w uwodnieniu w zakresie parametrów takich jak: ICW, ECW, TBW oraz ECW/ICW i ECW/TBW. Wykazaliśmy ponadto, że zmiany te wystąpiły na kilka dni przed pojawieniem się nasilonego OOP.

Dużą wartość tej pracy polega na potwierdzeniu, że możemy za pomocą znanej, prostej a przede wszystkim taniej metody oceniać ryzyko rozwoju OOP na krótko przed jego wystąpieniem, co może mieć szerokie zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Piśmiennictwo:

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30
2. Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* (2009)45(12):101520.10.1016
3. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146.
4. Tarnawski R, Fowler J, Skladowski K et al. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:229-236.
5. Herrmann T, Jakubek A, Trott KR. The importance of the timing of a gap in radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck. *Strahlenther Onkol* 1994;170:545-549.
6. Robertson AG, Robertson C, Perone C et al Effect of gap length and position on results of treatment of cancer of the larynx in Scotland by radiotherapy: A linear quadratic analysis. *Radiother Oncol* 1998;48:165-173.
7. Suwinski R, Sowa A, Rutkowski T et al Time factor in postoperative radiotherapy: A multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:399-412.
8. Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* (2007) 23:201–12.10.1016/j.soncn.2007.05.005
9. Sonis S.T. Oral mucositis in head and neck cancer: Risk, biology, and management. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2013;33:e236 doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236
10. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*. 2004; 100(9 Suppl):1995–2025.
11. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2004; 5:3–11.
12. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:277–84.
13. Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Hadyan K et al. Association between normal tissue complications after radiotherapy and polymorphic variations in TGFB1 and XRCC1 genes. *Radiat Res*. 2010; 173:505-11.
14. Yu-Zhe Song, Fu-Jun Han, Min Liu et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in XRCC3 and Radiation-Induced Adverse Effects on Normal Tissue: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130388. doi: 10.1371/journal.pone.0130388.
15. Kornguth DG, Garden AS, Zheng Y et al. Gastrostomy in oropharyngeal cancer patients with ERCC4 (XPF) germline variants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62:665-671.
16. Yu J, Huang Y, Liu L et al. Genetic polymorphisms of Wnt/ β -catenin pathway genes are associated with the efficacy and toxicities of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2016;19. doi: 10.18632/oncotarget.12754.
17. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O et al. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May;26(5):1708-16.
18. Vicenté-Martínez M, Martínez-Ramírez L, Muñoz R et al. Inflammation in patients on peritoneal dialysis is associated with increased extracellular fluid volume. *Arch Med Res* 2004; 35: 220–224.
19. Avila-Díaz M, Ventura MD, Valle D et al. Inflammation and extracellular volume expansion are related to sodium and water removal in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26: 574–580.
20. Simons JP, Schols AM, Westerterp KR et al. The use of bioelectrical impedance analysis to predict total body water in patients with cancer cachexia. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 741–5
21. Małecka-Massalska T, Smolen A, Morshed K. Altered tissue electrical properties in squamous cell carcinoma in head and neck tumors: preliminary observations. *Head Neck* 2013; 35: 1101–5.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych:

Mój pozostały dorobek obejmuje:

- 22 prace oryginalnych
- 30 prac przeglądowych
- 5 opisów przypadków
- 5 rozdziałów w podręcznikach

Punktowa ocena dorobku naukowego zgodnie z analizą bibliometryczną:

łączna punktacja (2019): IF = 35,172 KBN/MNiSW = 579

Uwzględniając IF obowiązujący w 2018 IF = 40,34 KBN/MNiSW = 579

Liczba cytowań wg bazy Web of Science Core Collection (bez autocytowań): 42

Liczba cytowań wg bazy Scopus (bez autocytowań): 67

Hirsch index według bazy Web of Science Core Collection: 4

Hirsch index według bazy Scopus: 5

Wykaz dorobku naukowego dr n. med. Anny Brzozowskiej na podstawie bazy bibliografii publikacji pracowników Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (według stanu na dzień 22.01.2019):

Kategoria publikacji	Przed uzyskaniem stopnia doktora			Po uzyskaniu stopnia doktora			Razem		
	Liczba	IF	PK (MNiSW)	Liczba	IF	PK (MNiSW)	Liczba	IF	PK (MNiSW)
Prace oryginalne opublikowane w czasopismach naukowych	3	0	11	18	32,045	350	21	32,045	361
Opisy przypadków opublikowane w czasopismach naukowych	0	0	0	5	3,127	81	5	3,127	81
Prace przeglądowe	5	0	5	25	0	132	30	0	137
Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	6	0	0	6	0	0	12	0	0
Streszczenia ze zjazdów krajowych	8	0	0	24	0	0	32	0	0
RAZEM	22	0	16	78	35,172	563	100	35,172	579

W analizie bibliometrycznej publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, sporządzonej przez Dyrektora Biblioteki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, nie uwzględniono publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism.

Prace przyjęte do druku nieujęte w analizie bibliometrycznej:

1. Anna Brzozowska , Paweł Gołębiowski , *Acute radiation-induced oral mucositis in patients subjected to radiotherapy due to head and neck cancer*; Polish Journal of Public Health.

5.a. Lista najważniejszych spośród pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych:

W obrębie moich pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych można wyróżnić dwie grupy tematyczne:

- I. Czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych leczonych z powodu nowotworów (rak piersi i nowotwory głowy i szyi)
- II. Kacheksja nowotworowa (nowotwory głowy i szyi)

Ad I. Czynniki prognostyczne i predykcyjne u chorych leczonych z powodu nowotworów (rak piersi i nowotwory głowy i szyi)

Pomimo nowoczesnych metod diagnostycznych, umożliwiających wykrycie nowotworu we wczesnym stopniu zaawansowania oraz dostępności zaawansowanych terapii nowotworów, obejmujących zarówno skomplikowane techniki operacyjne, nowoczesne, zaawansowane technologie stosowane w radioterapii, wprowadzanie do leczenia nowych leków cytostatycznych i rozwój leczenia tzw. celowanego wyniki leczenia chorych na nowotwory są w wielu przypadkach nadal niezadawalające.

Jednym z głównych wyzwań współczesnej onkologii jest identyfikacja czynników prognostycznych, które umożliwiłyby osiągnięcie dwóch podstawowych celów, kluczowych w doborze optymalnego schematu postępowania u chorego na nowotwór: uniknięcie niedoszacowania ryzyka rozsiewu nowotworu oraz ograniczenie tzw. „*overtreatment*”. Prowadzone na całym świecie badania ogniskują się na określeniu nowych, wartościowych czynników umożliwiających precyzyjne określenie ryzyka rozsiewu nowotworu a tym samym wyselekcjonowanie grup chorych celem dobrania najskuteczniejszego ich leczenia.

Uczestnicząc w kilku projektach badawczych brałam udział w prowadzeniu badań nad określeniem nowych czynników prognostycznych u chorych na różne nowotwory (rak płuca, rak piersi, nowotwory głowy i szyi, glejaki złośliwe, przerzuty do kości). Wynikami tych badań są prace opublikowane i przedstawione na różnych konferencjach.

Lp.	Opis	Rok
1.	Wyniki napromieniania przerzutów do mózgu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.(The results of the radiotherapy of brain metastases of non-small-cell lung cancer.). ANNA BRZOZOWSKA, LUDMIŁA GRZYBOWSKA, MARIA MAZURKIEWICZ. Współcz. Onkol. 2001 R. 5 nr 1 s. 30-32, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 90%.</i>	2001
2.	Ocena wpływu bisfosfonianów na czas przeżycia chorych napromienianych z powodu przerzutów nowotworów do kości.(The impact of bisphosphonate therapy on the survival time of patients undergoing radiotherapy for bone metastases.). ANNA BRZOZOWSKA, MARIA MAZURKIEWICZ, TOMASZ MAZURKIEWICZ, LUDMIŁA GRZYBOWSKA-SZATKOWSKA. Ortop. Traumatol. Rehabil. 2003 vol. 5 nr 2 s. 223-226, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 90% .</i>	2003
3.	The prognostic value of HER2 receptor's overexpression in breast cancer.(Wartość prognostyczna nadekspresji receptora HER-2 w raku piersi.). ANNA BRZOZOWSKA, MARIA MAZURKIEWICZ. Onkol. Radioter. 2008 R. 2 nr 1 s. 35-43, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 90%.</i>	2008
4.	Evaluation of prognostic parameters of E-cadherin status in breast cancer treatment. ANNA BRZOZOWSKA, TOMASZ SODOLSKI, DARIUSZ DUMA, TOMASZ MAZURKIEWICZ, MARIA MAZURKIEWICZ. Ann. Agric. Environ. Med. 2012 vol. 19 nr 3 s. 541-546, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 70%.</i>	2012
5.	The impact of surgery on the efficacy of adjuvant therapy in glioblastoma multiforme. ANNA BRZOZOWSKA, ANNA TORUŃ, MARIA MAZURKIEWICZ. Adv. Clin. Exp. Med. 2015 vol. 24 nr 2 s. 279-287, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 80%.</i>	2015
6.	Capacitance of membrane as a prognostic indicator of survival in head and neck cancer. TERESA MAŁECKA-MASSALSKA, RADOŚŁAW MLAK, AGATA SMOLEŃ, ANNA BRZOZOWSKA, WOJCIECH SURTEL, KAMAL MORSHED. PLoS One [online] 2016 vol. 11 nr 11 [art. nr] e0165809, s. 1-10, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zgromadzeniu i interpretacji części danych, napisaniu fragmentu manuskryptu.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 10%.</i>	2016
	Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator of survival in head-and-neck cancer. MAGDALENA WŁADYSIUŁ, RADOŚŁAW MLAK, KAMAL MORSHED,	

7.	WOJCIECH SURTEL, <u>ANNA BRZOZOWSKA</u> , TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. Curr. Oncol. 2016 vol. 23 nr 5 s. e481-e487, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zgromadzeniu i interpretacji części danych, napisaniu fragmentu manuskryptu.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 10%</i>	2016
8.	<u>γ-amino butyric acid (GABA) level as an overall survival risk factor in breast cancer.</u> <u>ANNA BRZOZOWSKA</u> , FRANCISZEK BURDAN, DARIUSZ DUMA, JANUSZ SOLSKI, MARIA MAZURKIEWICZ. Ann. Agric. Environ. Med. 2017 vol. 24 nr 3 s. 435-439, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu całego manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 70%.</i>	2017
9.	<u>RRM1 gene expression evaluated in the liquid biopsy (blood cfRNA) as a non-invasive, predictive factor for radiotherapy-induced oral mucositis and potential prognostic biomarker in head and neck cancer patients.</u> RADOSŁAW MŁAK, TOMASZ POWRÓZEK, <u>ANNA BRZOZOWSKA</u> , IWONA HOMA-MŁAK, MARCIN MAZUREK, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. Cancer Biomark. 2018 vol. 22 nr 4 s. 657-667, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: zgromadzeniu i interpretacji części danych, napisaniu fragmentu manuskryptu.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 10%.</i>	2018

Łączny impact factor i punktacja MNiSzW/KBN wszystkich publikacji w tej dziedzinie wynoszą odpowiednio:

IF - 12,549

MNiSzW/KBN – 145

Szczegółowe informacje zawarte są w Załączniku nr 6 i 7/a .

Ad. II. Kacheksja nowotworowa (nowotwory głowy i szyi)

Kolejnym istotnym problemem klinicznym dotyczącym prawie wszystkich chorych na nowotwory jest niedożywienie i kacheksja nowotworowa cechująca się utratą masy mięśniowej, której towarzyszyć może u części chorych także utrata tkanki tłuszczowej. Procesy metaboliczne zachodzące podczas rozwoju kacheksji prowadzą u chorych do zmian funkcji układu immunologicznego i wielonarządowych dysfunkcji. Oprócz istotnego wpływu na jakość życia chorych, kacheksja prowadzi również do nasilenia powikłań pooperacyjnych, zwiększenia toksyczności chemioterapii oraz zwiększenia radiooporności u chorych leczonych radioterapią.

Wynikiem realizacji kolejnego projektu badawczego były publikacje prezentujące zależność pomiędzy rozwojem, nasileniem i przebiegiem niedożywienia u chorych a polimorfizmami genów TNF- α -1031T/C oraz -2028 C/T SELP. Ostatnia z publikowanych prac (2019) potwierdziła po raz pierwszy wartość miRNA-130a w ocenie stopnia niedożywienia u chorych na nowotwory głowy i szyi.

Lp.	Opis	Rok
1.	Cancer cachexia - clinical implications.(Kacheksja nowotworowa - implikacje kliniczne.). ANNA BRZOZOWSKA, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, KRZYSZTOF CHARA, MICHAŁ SAGAN, JOANNA WARCHULIŃSKA, MONIKA JAKUBIAK, WERONIKA STASIUK, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA, MARIA MAZURKIEWICZ. Onkol. Radioter. 2015 R. 9 nr 3 s. 9-14, 40-45 <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, częściowym przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu części manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 70%.</i>	2015
2.	Cachexia and its cardiac consequences in cancer patients.(Kacheksja i jej konsekwencje kardiologiczne u chorych na nowotwory złośliwe). TERESA MAŁECKA-MASSALSKA, PAWEŁ SZYBISTY, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, KRZYSZTOF CHARA, ANNA BRZOZOWSKA, MARIA MAZURKIEWICZ, ELŻBIETA CZEKAJSKA-CHEHAB. Onkol. Radioter. 2016 R. 10 nr 2 s. 22-27, 47-52, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: opracowaniu koncepcji pracy, częściowym przeglądzie piśmiennictwa, napisaniu części manuskryptu, korespondencji z biurem edytora, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów.</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 70%.</i>	2016
3.	miRNA-130a significantly improves accuracy of SGA nutritional assessment tool in prediction of malnutrition and cachexia in radiotherapy-treated head and neck cancer patients. TOMASZ POWRÓZEK, RADOSŁAW MLAK, ANNA BRZOZOWSKA, MARCIN MAZUREK, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. Cancers [online] 2018 vol. 10 nr 9 [art. nr] 294, s. 1-15, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: rekrutacji chorych, zebraniu i interpretacji części danych, napisaniu fragmentu manuskryptu</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 10%.</i>	2018
4.	Relationship between TNF-α -1031T/C gene polymorphism, plasma level of TNF-α, and risk of cachexia in head and neck cancer patients. TOMASZ POWRÓZEK, RADOSŁAW MLAK, ANNA BRZOZOWSKA, MARCIN MAZUREK, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2018 vol. 144 nr 8 s. 1423-1434, <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: rekrutacji chorych, zebraniu i interpretacji części danych, napisaniu fragmentu manuskryptu</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 10%.</i>	2018
5.	Relationship between -2028 C/T SELP gene polymorphism, concentration of plasma P-selectin and risk of malnutrition in head and neck cancer patients TOMASZ POWRÓZEK, RADOSŁAW MLAK, ANNA BRZOZOWSKA, MARCIN MAZUREK, PAWEŁ GOŁĘBIEWSKI, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA. Pathol. Oncol. Res. [online] 2019 s. 1-9, b <i>Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: rekrutacji chorych, zebraniu i interpretacji części danych, napisaniu fragmentu manuskryptu</i> <i>Mój wkład w pracę oceniam na 10%.</i>	2019

Łączny impact factor i punktacja MNiSzW/KBN wszystkich publikacji w tej dziedzinie wynoszą odpowiednio:

IF -10,543

MNiSzW/KBN – 66

Szczegółowe informacje zawarte są w Załączniku nr 6 i 7/b.

5.b. Pozostałe publikacje:

2000-2019- Udział jako autor lub współautor w pozostałych **38** publikacjach (pełny wykaz prac w Załączniku nr 7/c).

7. Udzielone patenty krajowe i prawa ochronne na wzór użytkowy:

Patent Nr 219822 na wynalazek

pt.: Urządzenie do pozycjonowania kończyn dolnych.

Anna Brzozowska, Maria Mazurkiewicz, Artur Dzikowski, 2012
Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na: opracowaniu koncepcji wynalazku, przeglądzie piśmiennictwa, opracowania dokumentacji zgłoszeniowej wynalazku, Mój udział procentowy szacuję na 45%.

Patent Nr 219825 na wynalazek

pt.: Urządzenie do pozycjonowania kończyn dolnych.

Anna Brzozowska, Maria Mazurkiewicz, Artur Dzikowski, 2012
Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na: opracowaniu koncepcji wynalazku, przeglądzie piśmiennictwa, opracowania dokumentacji zgłoszeniowej wynalazku, Mój udział procentowy szacuję na 45%.

Prawo Ochronne na Wzór Użytkowy

pt.: Urządzenie do modyfikacji wiązki promieni jonizujących w procesie napromieniania chorych narządów

Anna Brzozowska, Maria Mazurkiewicz, Artur Dzikowski, Krzysztof Patyra, 2008,
Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej Nr W. 117450

Mój wkład w powstanie tego patentu polegał na: opracowaniu koncepcji wynalazku, przeglądzie piśmiennictwa, opracowania dokumentacji zgłoszeniowej wynalazku, Mój udział procentowy szacuję na 25%.

Szczegółowe informacje zawarte są w Załączniku nr 7/d.

8. Pozostała aktywność naukowa i organizacyjna zmierzająca do popularyzacji nauki:

7.a. Prezentacje ustne i plakatowe podczas międzynarodowych i krajowych zjazdów naukowych:

Wyniki badań, których jestem autorem lub współautorem prezentowane były na konferencjach krajowych m.in. takich jak:

- Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
- 8th International Conference: Primary therapy of early breast cancer. St. Gallen
- Congress of Polish Brachytherapy Society
- Congress of the Polish Society of Neurosurgeons with Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
- Annual Meeting of the International Collage for Maxillo-Facial Surgery
- European Conference: Perspectives in breast cancer
- International Congress on Oral Cancer
- Kongres Polskiego Towarzystwa Żywnienia Klinicznego
- International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting

Szczegółowe informacje zawarte są w Załączniku nr 7/e.

7.b. Współudział w realizacji projektów badawczych:

1. MRC SUPREMO TRIAL , BIG 2-04 (Selective Use of Postoperative Radiotherapy After Mastectomy) ISRCTN 61145589

Od 2008 jako współbadacz i od 2016 jako główny badacz w badaniu SUPREMO -22051 prowadzonym we współpracy z European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) dotyczącym roli pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka piersi, którego wyniki znane będą za kilka lat i przyczynią się do jednoznacznego ustalenia wskazań do napromieniania pooperacyjnego chorych po wykonanej mastektomii z potwierdzonymi przerzutami w mniej niż 4 węzłach chłonnych.

Mój udział w badaniu- współbadacz i główny badacz.

2. Projekt badawczy finansowany w ramach grantu OPUS 12 nr rej. 2016/23/B/NZ5/02834

Zastosowanie technik ilościowych ultrawysokopoleowego rezonansu magnetycznego jako potencjalnych biomarkerów odpowiedzi na leczenie u pacjentów poddawanych radiochirurgii stereotaktycznej z powodu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Jednostka organizacyjna, w której będą wykonywane badania-

Katedra i Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik tematu badawczego - Dr hab. med. Radosław Rola.
Czas trwania projektu 2017-2020.
Mój udział w badaniu- członek zespołu badawczego.

3. Projekt badawczy finansowany w ramach DS 341 (UM Lublin)

Badania wgajania świeżych alogenicznych przeszczepów chrzęstno-kostnych w ogniskowych uszkodzeniach chrząstki stawowej i bioobojętnych alogenicznych implantów uzyskiwanych w technologii 3D do rekonstrukcji ubytków kości po resekcjach u chorych z przerzutami raka piersi.

Jednostki organizacyjne w których będą wykonywane badania:
Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
Zakład Genetyki Klinicznej Katedry Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
II Oddziałem Radioterapii Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Specjalistycznego Szpitala w Brzozowie
Kierownik tematu badawczego - dr hab. n. med. Krzysztof Gawęda.
Czas trwania projektu-2018-2021.
Mój udział w badaniu- członek zespołu badawczego.

4. Badanie własne (UM Lublin)

Analiza klinicznych korelatów stanu odżywienia, jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz nasilenia lęku i depresji wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi.

Jednostki organizacyjne w których będą wykonywane badania :
Zakład Dietetyki Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu UM w Lublinie,
II Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana Dukli w Lublinie
Kierownik tematu badawczego -Dr hab. n. hum. Michał Skrzypek.
Czas trwania projektu 2019-2022.
Mój udział w badaniu- członek zespołu badawczego.

5. Projekty badawcze finansowane w ramach DS i PW (AM / UM Lublin):

PW 445/02 Ocena poziomu GABA i aktywności GAD jako czynnika prognostycznego u chorych na raka piersi.

Czas trwania projektu-2002-2005.
Kierownik tematu badawczego-Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz.
Mój udział w badaniu- wykonawca.

DS 344/05 Ocena klinicznych i molekularnych czynników rokowniczych u chorych operowanych z powodu nowotworów głowy i szyi leczonych uzupełniająco radiochemioterapią

Czas trwania projektu-2005-2008.

Kierownik tematu badawczego-Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz.

Mój udział w badaniu- wykonawca.

PW 263 /07 Ocena wartości prognostycznej i predykcyjnej klasycznych i nowych czynników klinicznych, ze szczególnym uwzględnieniem ekspresji receptora Her2 u chorych na raka piersi.

Czas trwania projektu-2007-2010.

Kierownik tematu badawczego-Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz.

Mój udział w badaniu- wykonawca.

DS 236 /08 Ocena wartości prognostycznej i predykcyjnej GABA w guzie i tkance otaczającej u chorych na raka piersi.

Czas trwania projektu 2008-2011.

Kierownik tematu badawczego-Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz.

Mój udział w badaniu- wykonawca.

PW 236/10 Ocena wartości prognostycznej i predykcyjnej Ki67 oznaczonego w tkance guza u chorych na raka piersi.

Czas trwania projektu-2010-2013.

Kierownik tematu badawczego-Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz.

Mój udział w badaniu- wykonawca.

DS. 236/11 Ocena wartości prognostycznej nowych czynników oznaczonych metodą immunohistochemiczną w tkance nowotworowej u chorych a raka piersi.

Czas trwania projektu 2011-2014.

Kierownik tematu badawczego-Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz.

Mój udział w badaniu- wykonawca.

DS 236/14 Ocena wybranych parametrów analizy impedancji bioelektrycznej u chorych na nowotwory złośliwe głowy i szyi.

Czas trwania projektu -2014-2017.

Kierownik tematu badawczego-Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz.

Mój udział w badaniu- wykonawca.

7.c. Nagrody i wyróżnienia

Nagroda Rectorska III stopnia za osiągnięcia w 2012 roku

Nagroda Rectorska II stopnia za osiągnięcia w 2014 roku

Nagroda Rectorska III stopnia za osiągnięcia w 2016 roku

7.d. Członkostwo w komitetach naukowych / organizacyjnych konferencji krajowych

Członek komitetu organizacyjnego Konferencji Naukowej-Leczenie Przerzutów do Kości	Lublin 2003
Członek komitetu naukowego XV Zjazdu Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej	Lublin 2009
Przewodniczący komitetu organizacyjnego Konferencji : Nowotwory głowy i szyi -narastający problem epidemiologiczny i terapeutyczny	Kazimierz Dolny 2015
Członek Komitetu Naukowego IV Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Lubelskie Dni Promujące Zdrowie „Nadwaga i Otyłość. Trening zdrowia”	Lublin 2016
Członek Komitetu Naukowego Konferencji Naukowo-Szkoleniowej: Kacheksja a powikłania leczenia onkologicznego	Lublin 2017
Członek Komitetu Naukowego Ogólnopolskiej Konferencji Szkoleniowo-Naukowej „Dietetyk w Polskim systemie Ochrony Zdrowia w Perspektywie Wyzwań Medycyny Klinicznej i Zdrowia Publicznego”	Lublin 2017
X Konferencja Młodych adeptów Fizjologii-Homeostaza-mikrobiom-ksenobiotyki, -prowadzenie sesji	Lublin 2018

7.e. Współpraca z Wojewódzkim Rejestrem Nowotworów oraz Ośrodkiem Profilaktyki Nowotworów i Promocji Zdrowia Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie.

Współpraca w zakresie autorstwa / współautorstwa rozdziałów, dotyczących nowotworów, występujących w województwie lubelskim, finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Narodowego programu Zwalczania Chorób Nowotworowych

2014- Etiologia nowotworów piersi. ANNA BRZozowska, MARIA MAZURKIEWICZ: Rak piersi w województwie lubelskim w latach 1999-2012. Pod red. Beaty Kościańskiej Lublin 2014, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli; Lubelski Rejestr Nowotworów - Wojewódzkie Biuro Rejestracji, s. 47-54.

2015- Etiologia raka jajnika. ANNA BRZozowska, MARIA MAZURKIEWICZ: Nowotwory jajnika w województwie lubelskim w latach 1999-2013. Pod red. Beaty Kościańskiej Lublin 2015, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli; Lubelski Rejestr Nowotworów - Wojewódzkie Biuro Rejestracji, s. 27-37.

2016- Etiologia raka nerki. ANNA BRZozowska: Nowotwory nerki w województwie lubelskim w latach 1999-2014. Pod red. Beaty Kościańskiej Lublin 2016, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli; Lubelski Rejestr Nowotworów - Wojewódzkie Biuro Rejestracji, s. 31-3.

7.f. Recenzje prac oryginalnych w krajowych i zagranicznych czasopismach naukowych

Czasopisma z IF:

2012	International Journal of Dermatology	
	Clinical Biochemistry	
2013	Clinical Biochemistry	3x
2014	Clinical Biochemistry	
	Contemporary Oncology	
	Biomedical Journals	
	Tumor Biology	
2015	Asia Pacific Journal of Clinical Oncology	
2016	Asia Pacific Journal of Clinical Oncology	2x
2017	Asia Pacific Journal of Clinical Oncology	3x
	Austin Journal of Forensic Science and Criminology	
	Clinical and Translational Oncology	2x
	Contemporary Oncology	2x
	Oncotarget	
	Plos One	
2018	Annals of Agricultural and Environmental Medicine	
	Asia Pacific Journal of Clinical Oncology	
	Cancer Management and Research	
	Clinical and Translational Oncology	
	European Journal of Clinical Nutrition	
	Contemporary Oncology	
2019	Archives of Medical Science	
	Cancer Management and Research	
	Contemporary Oncology	

Czasopisma bez IF:

2014	Saudi Medical Journal
2016	Clinics in Oncology
2019	Clinical Nutrition ESPEN
	Health Problems of Civilization

7.g. Recenzje rozdziałów w monografiach:

1. Recenzje rozdziału pt. *M-CSF i MMP-2 jako biomarkery raka piersi*. Autorstwa- E.Głązewska, M.Gudowska, M.Zajkowska, S.Ławicak w monografii naukowej pt. *Najnowsze badania z zakresu chorób nowotworowych*” Lublin 2016 Wydawnictwo Naukowe TYGIEL.
2. Recenzje rozdziału pt. *Nowotwory złośliwe u kobiet na terenie województwa śląskiego w latach 1999-2013*. Autorstwa- M.Heřka, M.Stojko, P.Musiak, A.Mořdzierz w monografii naukowej pt. *Najnowsze badania z zakresu chorób nowotworowych*” Lublin 2016 Wydawnictwo Naukowe TYGIEL.
3. Recenzje rozdziału pt. *Uwarunkowania zachowań kobiet w zakresie profilaktyki raka szyjki macicy* . Autorstwa- A. Słopecka w monografii naukowej pt. *Wybrane zagadnienia z zakresu medycyny i nauk pokrewnych*” Lublin 2016 Wydawnictwo Naukowe TYGIEL.

7.h. Wykonane ekspertyzy lub inne opracowania na zamówienie:

Biegły *ad hoc* w opiniowaniu w dziedzinie onkologii i radioterapii w sprawach toczących się przed Sądami Powszechnymi

Od 2018- Opiniowanie dla Sądu Apelacyjnego w Katowicach

Od 2018- Opiniowanie dla Prokuratury Okręgowej w Ostrowie Wielkopolskim

7.i. Udział w komitetach redakcyjnych i radach naukowych czasopism:

2007-2008 *Onkologia info,* MEDI PRESS - sekretarz redakcji

2008-2019 *Onkologia i Radioterapia,* Medical Project - sekretarz redakcji

8 . Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki:

8.a.Działalność w zakresie dydaktyki przeddyplomowej

Od 1998 do 2019 prowadzenie zajęć dydaktycznych przedmiotu -Onkologia w języku polskim w Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Uniwersytecie Medycznym w Lublinie) na kierunkach:

- Lekarski
- Pielęgniarstwo
- Elektroradiologia

Prowadzenie zajęć dydaktycznych przedmiotu - Onkologia w języku angielskim w Akademii Medycznej w Lublinie (obecnie Uniwersytecie Medycznym w Lublinie) na kierunku- *English Language Division*.

Kurs Doskonalący dla Techników Radioterapii COZL

Wykładowca- XXVI Ogólnopolski Kurs Doskonalący dla Techników Radioterapii COZL „Udział radioterapii w leczeniu chorób nowotworowych” 15-19 września 2008 Lublin: GABA jako czynnik prognostyczny w raku piersi.

Koordynator przedmiotu

Koordynator przedmiotu -Onkologia na kierunku lekarskim na I Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologicznym w roku akademickim 2016/2017.

Opieka nad Studenckim Kołem Naukowym

Działalność ze studentami w ramach Studenckiego Koła Naukowego przy Zakładzie Onkologii w Lublinie w latach 2000-2019.

Prace zrealizowane w ramach Koła Naukowego zostały przedstawione na konferencjach:

XL Ogólnopolska i VI Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny, 2002.
50 Ogólnopolska i 8 Międzynarodowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Studenckich Towarzystw Naukowych, Łódź 2002 – <u>2 prace</u>
5th International Scientific Conference of medical Students' and Young Doctors, Białystok 2010 (<u>Third prize</u>)
Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok 2011
II International Students' Conference of Young Medical Researchers, Wrocław 2012- <u>2 prace</u>
2 nd Clinical and Case Studies Students' Conference, Lublin 2013
11th Białystok International Medical Congress for Young Scientists, 2016
VI International Students' Conference of Young Medical Researchers, Wrocław 2016
11 th Białystok International Medical Congress for Young Scientists, 2016
5 th Congress of Medical Simulation and Education for Students' and Young Doctors, Lublin 2017 (<u>winner of the scientific session</u>)
The International Conference of Natural and Medical Sciences: Young Scientists, PhD Students and Students, Lublin 2017

8.b. Działalność w zakresie dydaktyki podyplomowej:

Kierownik specjalizacji lekarzy w dziedzinie radioterapii onkologicznej

Lek. med. Joanna Maria Juszczynska
Lek. med. Paweł Cisek
Lek. med. Michał Janiszewski
Lek. med. Magdalena Czubačka

Wykład podczas kursu dla lekarzy anestezjologów

Wykładowca-Wpływ radioterapii na porty dożylnie. A Brzozowska, R Młynarski, Długoterminowy dostęp dożylny 29 września 2012 Lublin.

Promotorstwo pomocnicze w przewodach doktorskich

Promotor - Prof. nadzw. dr hab. n.med. Janusz Kocki za zgodą Rady I Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologicznym Uniwersytetu Medycznego w Lublinie:

1. Lek. med. Aleksandra Kozłowska- Analiza ekspresji genu FERMT w komórkach raka piersi człowieka
2. Lek. med. Jarosław Kozłowski - Analiza ekspresji genu KNTC1 w komórkach raka piersi człowieka

Promotor - Dr hab. n. hum. Michał Skrzypek za zgodą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

3. Mgr Karolina Goral - Analiza klinicznych korelatów stanu odżywienia, jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz nasilenia lęku i depresji wśród pacjentów z nowotworami głowy i szyi

Recenzowanie prac dyplomowych

OCENA POZIOMU EKSPRESJI mikroRNA W NIEINWAZYJNEJ DIAGNOSTYCE NOWOTWORÓW GŁOWY I SZYI -Aneta Karbowniczek

Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej ,
Kierunek Kosmetologia ,
Promotor Dr n. med. Tomasz Powróżek,
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytet Medyczny w Lublinie

UDZIAŁ IRYZYNY W PATOMECHANIZMIE KACHEKSJI U CHORYCH NA NOWOTWORY REJONU GŁOWY I SZYI -Aleksandra Łykus

Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej ,
Kierunek Farmacja ,
Promotor dr n. med. Iwona Homa-Mlak,
Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytet Medyczny w Lublinie

3. Działalność zawodowa

Kursy / szkolenia zawodowe

W latach 1997-2018 uczestniczyłam w 39 kursach / szkoleniach (specjalizacyjnych / doskonalących), podnoszących moje kwalifikacje zawodowe.

Zasięg kursu	Liczba kursów
Krajowy	34
Krajowy/międzynarodowy	5

Pełny wykaz (nazwa kursu, miejsce, rok) w Załączniku nr 7/f.

10.04.2018

Anna Brzozowska