

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Wydział Nauk o Zdrowiu
Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej

dr n. med. Krzysztof Jan Koper

AUTOREFERAT

Bydgoszcz 2019

AUTOREFERAT

1. Imię i nazwisko Krzysztof Jan Koper

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

1. 2010r. dyplom ukończenia studiów Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
2. 2013r. dyplom doktora nauk medycznych w zakresie medycyny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
3. 2015r. dyplom ukończenia Studiów Podyplomowych na kierunku Zarządzanie w Ochronie Zdrowia, Wyższa Szkoła Gospodarki w Bydgoszczy, Centrum Kształcenia Podyplomowego i Szkoleń, Wydział Zarządzania i Nauk Społecznych.
4. 2017r. dyplom specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

1. od 2011r. – do chwili obecnej Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy
2. od 2011r. – do chwili obecnej Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

4. Wskazanie osiągnięcia¹ 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.2017 r. poz. 1789)

4.1 Ogólna charakterystyka osiągnięcia naukowego

a. Zgodnie z treścią w/w ustawy, **osiągnięciem naukowym**, dołączonym do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego jest **monografia**:

Koper Krzysztof. Wartość kliniczna zastosowania dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u chorych z nawrotem raka jajnika. Wydawnictwo A.R.W. Flesz. Bydgoszcz 2019, ISBN 978-83-951109-5-5

b. Recenzenci wydawniczy:

1. Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kojs - Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie
2. Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stelmach - Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

c. omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Leczenie onkologiczne chorych z rozpoznaniem rakiem jajnika stanowi w dalszym ciągu ogromne kliniczne wyzwanie. Spośród wszystkich nowotworów złośliwych wywodzących się z kobiecych narządów płciowych, charakteryzuje się on najgorszym rokowaniem. Wysoka umieralność związana jest zwykle z wyższym stadium zaawansowania w chwili rozpoznania. W znacznej liczbie przypadków raka jajnika obserwuje się rozsiew w obrębie całej jamy otrzewnowej. Ponadto wysoka umieralność może być związana z brakiem badania przesiewowego. Wprowadzenie do praktyki klinicznej wykonywania badania ultrasonografii dopochwowej i oznaczenia markera nowotworowego ca-125 nie zmieniło tej sytuacji w sposób znaczący. Ustalonym postępowaniem w przypadku raka jajnika jest leczenie skojarzone tzn. zabieg całkowitej cytoredukcji z uzupełniającą chemioterapią z zastosowaniem związków platyny i taksanów, co stanowi złoty standard terapii tego nowotworu. Pomimo zastosowania optymalnej, pełnej terapii, u większości chorych z rozpoznaniem nabłonkowego raka jajnika, dochodzi do wznowy choroby. Prawdopodobieństwo pojawienia się nawrotu raka jajnika po zakończonym pierwotnym leczeniu raka jajnika przekracza 60%. Jednak u chorych w stopniu III i IV zaawansowania wg FIGO odsetek ten jest nawet większy niż 80%. Te wszystkie czynniki motywują środowisko medyczne do poszukiwania bardziej skutecznego

leczenia, które wydłuży przeżycie tych chorych.

Pomimo wielu podejmowanych prób ujednolicenia i optymalizacji wytycznych do przeprowadzenia terapii, w projektach badawczych prowadzonych zarówno w ośrodkach krajowych jak i zagranicznych, nie obserwowano, w tej grupie nowotworów, znaczącej poprawy przeżyć. Sytuacja ta uzasadnia potrzebę poszukiwań nowych, bardziej skutecznych sposobów leczenia w przypadku rozsiewu raka jajnika do jamy otrzewnowej. Kwestia ta przyczyniła się do rozwoju technik chemioterapii wewnątrzo- i wewnątrzotrzewnowej (IPC). Przeprowadzone badania z randomizacją potwierdziły istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia po zastosowaniu tej metody, w porównaniu z leczeniem standardową, dożylną chemioterapią. Jednakże z uwagi na złą tolerancję i liczne, często nieakceptowalne powikłania wpływ tego sposobu podawania chemioterapii na polepszenie wyników leczenia jest ograniczony. U ponad połowy poddanych terapii chorych zwykle nie udaje się przeprowadzić całości zaplanowanego leczenia. Zmniejszenie częstości powikłań jest możliwe poprzez zmianę techniki realizacji podawania chemioterapii. Zasady te spełnia okołooperacyjna dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC). W swych założeniach procedura ta łączy w sobie dwie fundamentalne metody leczenia stosowane w onkologii – chirurgię i chemioterapię. Ponadto pozytywny wpływ na ostateczny wynik leczenia może mieć fakt, że obie procedury (operacja i chemioterapia) wykonywane są prawie jednocześnie. Warto podkreślić, że na podstawie obecnie dostępnych badań randomizowanych i obserwacyjnych wieloośrodkowych nie można traktować metody HIPEC jako metody zastępującej chemioterapię systemową. To tylko sposób uzupełnienia złotego standardu leczenia skojarzonego jakim nadal pozostaje połączenie chirurgii i dożylnej chemioterapii (karboplatyna + paklitaksel). Metoda HIPEC stanowi więc nadal procedurę, którą dodaje się do standardowego leczenia.

W wymiarze interdyscyplinarnym tej koncepcji należy pamiętać, iż najważniejszym czynnikiem prognostycznym w przebiegu prowadzonych zabiegów w obszarze otrzewnej jest doprowadzenie do maksymalnej cytoredukcji. Skuteczność leczenia operacyjnego definiuje się jako wielkość zmian pozostających po zabiegu chirurgicznym. W celu poprawy komunikacji w zespołach interdyscyplinarnych, a także dokładnego określenia zakresu wykonanej cytoredukcji, wprowadzono skalę kompletności cytoredukcji CC. Ocenę doszczętności cytoredukcji według skali CC przeprowadza operujący chirurg po zakończeniu zabiegu operacyjnego. Warunkiem uzyskania dobrych rezultatów leczenia jest wykonanie całkowitej (CC-0) lub prawie całkowitej (CC-1) cytoredukcji masy nowotworu.

Istotnym ograniczeniem powodzenia zabiegu jest, poza miarą wielkości, charakter oraz lokalizacja opisywanych zmian nowotworowych. Jednym z takich kluczowych obszarów anatomicznych jest krezka jelita cienkiego. Z tego powodu naciek na tę strukturę, szczególnie gdy lokalizuje się wzdłuż przebiegu pnia tętnicy krezkowej górnej, jest niestety w pewnych przypadkach barierą do osiągnięcia pełnej cytoredukcji. W części przypadków obserwuje się nacieki na obszarze jelita cienkiego, które są bardzo liczne, mają jednak niewielkie wymiary. Ogniska te osiągają zazwyczaj ok 1mm. Taki stan określa się tak zwanym rozsiewem prosówkowym. Z punktu widzenia doświadczenia chirurgicznego resekcja tych fragmentów jelita i krezki w takim nacieku nie stanowi ograniczenia. Sytuacja ta powoduje powstawanie dodatkowych wątpliwości chirurgiczne dotyczące zakresu zabiegu operacyjnego w obrębie przewodu pokarmowego. W przypadkach, gdy uzyskano całkowitą cytoredukcję w obszarze miednicy, przestrzeni zaotrzewnowej, a w rejonie ściany lub krezki jelita cienkiego obecne są ogniska raka o wymiarze nie większym niż 2-3 mm, jedynym sposobem poprawy wyniku leczenia chirurgicznego wydaje się zastosowanie okołooperacyjnej dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii.

Procedura HIPEC może być przeprowadzona jedynie po uzyskaniu doszczętności cytoredukcji CC-0 oraz CC-1. Jest to uwarunkowane penetracją chemioterapii w ogniska nowotworowe do głębokości około 2-3mm. Wobec powyższego stopnie CC-2 i CC-3 są niekompletne i w takiej sytuacji nie przeprowadza się procedury dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii. Realizacja procedury HIPEC wymaga odpowiedniej metodologii i logistycznego planu działania, a także zaangażowania kilku (często nawet kilkunastu specjalistów). Zasadniczo istnieją dwie metody realizacji dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii. Pierwsza, otwarta, zwana również techniką koloseum, polega na tym, że po zabiegu maksymalnej cytoredukcji pozostawia się otwartą jamę brzuszną, następnie przeprowadza się procedurę HIPEC, natomiast w fazie końcowej wykonuje się zespolenia. Druga metoda – zamknięta – polega ona na wprowadzeniu kilku drenów doprowadzających i odprowadzających, z następnym zamknięciem jamy brzusznej i wykonaniem HIPEC. Chemioterapeutyk krążący w jamie otrzewnej jest podgrzewany do temperatury 41 – 42 stopni Celsjusza. Główną zaletą chemioterapii dootrzewnowej jest jej zdolność do osiągania istotnie wyższego stężenia wybranego środka w okolicy lokoregionalnej, co skutkuje zwiększeniem efektywności. Kluczowym czynnikiem determinującym skuteczność procedury HIPEC jest hipertermia. Dowiedziono, że tkanka nowotworowa charakteryzuje się większą wrażliwością na podwyższoną temperaturę niż tkanka zdrowa. Stan ten powoduje, że podgrzany płyn krążący w jamie otrzewnej jest bardziej toksyczny wobec masy nowotworu. Ponadto ciepło w istotny

sposób zwiększa głębokość penetracji leków cytostatycznych. Wyniki wcześniej przeprowadzonych obserwacji badawczych potwierdziły także, iż stan hipertermii zwiększa samą toksyczność zastosowanego chemioterapeutyku, co dodatkowo potęguje skuteczność jego działania. Powyższe fakty i uwarunkowania związane z procedurą HIPEC zainspirowały mnie do podjęcia badań w tym zakresie.

Do realizacji badań obrałem cel zgodnie z przedstawionym tematem niniejszej monografii. Zgodnie z postawioną hipotezą jako cel główny określono następujący problem:

Zbadanie wpływu zastosowania procedury dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, na długość całkowitego przeżycia.

Dla wieloaspektowego opracowania problematyki związanej ze stosowaniem procedury HIPEC obrałem ponadto jako cele szczegółowe następujące zagadnienia.

1. Przeprowadzenie wieloczynnikowej analizy wpływu poszczególnych parametrów klinicznych, takich jak: wiek, stopień zaawansowania choroby, zakres wykonanej cytoredukcji, typ histologiczny raka, stopień złośliwości histologicznej oraz indeks masy ciała, a także wskaźników biochemicznych, takich jak: marker ca-125, białko CRP, poziom albumin i białka całkowitego, na czas całkowitego przeżycia chorych leczonych z powodu rozpoznanego nawrotu raka jajnika z zastosowaniem metody HIPEC.
2. Ocena parametrów charakteryzujących przebieg terapeutyczny, takich jak: czas zabiegu operacyjnego i czas znieczulenia, obecność chorych na OIOM oraz liczba dni i pobytów na OIOM, czas całkowitego pobytu w szpitalu z uwzględnieniem liczby dni przed i po zabiegu operacyjnym a także liczby przetoczonych jednostek KKCz, FFP oraz ilości zastosowanego żywienia pozajelitowego u chorych leczonych z zastosowaniem HIPEC, w porównaniu do chorych, u których nie wykonano tej procedury.
3. Ocena wpływu parametrów charakteryzujących koszty i przebieg procesu terapeutycznego na czas przeżycia całkowitego w grupie chorych z HIPEC i pacjentek stanowiących grupę referencyjną, u których przeprowadzono jedynie procedurę chirurgiczną. Przeanalizowano koszty zastosowania metody HIPEC, koszty procedury chirurgicznej w obu grupach, a także koszt hospitalizacji oddziałowej oraz pobytu na OIOM. Ponadto dokonano analizy zakresu zmian organizacyjnych w funkcjonowaniu szpitala, wynikających z zastosowania dodatkowo procedury HIPEC.

4. Charakterystyka powikłań powstających w wyniku zastosowaniu metody HIPEC u chorych leczonych z powodu nawrotu raka jajnika, a następnie ocena wpływu ich występowania na odległe wyniki leczenia.

Do przeprowadzenia badań zgodnie z wytyczonymi celami zostały odpowiednio dobrane, zarówno materiał jak i metody badań.

Do niniejszego projektu badawczego zakwalifikowano łącznie 201 kobiet w wieku od 26 do 76 lat. Pacjentki te były leczone z powodu pierwszej wznowy rozpoznanego raka jajnika w Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy kierowanym przez Prof. dr hab. med. Łukasza Wicherka, w przedziale czasowym od 01.2012 do 12.2016 roku.

Decyzje terapeutyczne dotyczące planu leczenia podejmowane były przez Interdyscyplinarną Komisję ds. Nowotworów Kobięcych Narządów Płciowych. Skład komisji stanowili lekarze specjaliści z zakresu ginekologii i położnictwa, ginekologii onkologicznej, chirurgii onkologicznej, radioterapii onkologicznej oraz onkologii klinicznej. Informacje dotyczące parametrów klinicznych, przebiegu choroby i leczenia uzyskano na podstawie dwóch szpitalnych systemów informatycznych: CLININET i MedInf oraz historii chorób. Dane odnoszące się do wskaźnika przeżywalności uzyskano na podstawie bazy udostępnionej przez Kujawsko-Pomorski Oddział Wojewódzki w Bydgoszczy Narodowego Funduszu Zdrowia. Proces obserwacji zakończono w dniu 31.12.2018 roku.

Podczas kwalifikacji do zabiegu na podstawie badania ginekologicznego i oceny badań obrazowych określono stopień zaawansowania klinicznego, zgodnie z klasyfikacją według FIGO. U wszystkich dobranych do badań chorych ostateczne rozpoznanie raka jajnika postawiono na podstawie przeprowadzonej patomorfologicznej oceny w Zakładzie Patologii Nowotworów i Patomorfologii Centrum Onkologii w Bydgoszczy z materiału uzyskanego podczas zabiegu operacyjnego. Pacjentki zostały podzielone ze względu na typ histologiczny raka: rak surowiczy; rak endometrialny; rak jasnokomórkowy oraz rak śluzowy.

Kolejnym kryterium klasyfikującym raka był stopień złośliwości histologicznej (grading), określany za pomocą histologicznej weryfikacji stopnia zróżnicowania tkankowego, polimorfizmu komórkowego oraz aktywności mitotycznej. Ponadto uwzględniona została liczba pobranych oraz ich stan. W zależności od braku bądź wykazania przerzutów do węzłów chłonnych, pacjentki klasyfikowano jako N0 lub N1.

Badania przedstawione w niniejszej monografii były przeprowadzone w oparciu o dodatkowe parametry. Spośród wykładników laboratoryjnych przeanalizowano wartość markera ca-125, białka ostrej fazy CRP, albumin oraz białka całkowitego. Wartości te uzyskano

na podstawie analizy wykonanej w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Centrum Onkologii. W analizie ujęto wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index) oraz powierzchni ciała (BSA, body surface area) wyliczonej według wzoru Mostellera. Dokonując analizy klinicznej rozpatrzono ponadto ilość przetoczonych jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz osocza świeżo mrożonego (FFP). Porównano i zestawiono także ilość zastosowanego żywienia pozajelitowego.

W przeprowadzonych badaniach wszystkie pacjentki operowano zgodnie ze standardem stosowanym w ginekologii onkologicznej – wykonano zabieg wtórnej cytoredukcji. Choro zestawiono w dwie zasadnicze podgrupy, uwzględniając stopień doszczętności wykonanej cytoredukcji CC wg Sugarbakera (całkowitej – CC-0, gdy nie pozostawia się żadnych ognisk raka oraz prawie całkowitej – CC-1, gdy pozostawione ogniska są nie większe niż 2,5 mm). Przeanalizowano czas trwania zabiegu operacyjnego i czas znieczulenia.

W analizie uzyskanych wyników przedstawiłem również charakterystykę kosztów leczenia na Oddziale Ginekologii Onkologicznej, pobytu na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej i przeprowadzonego zabiegu operacyjnego oraz procedury HIPEC. Omówiłem także zakres zmian organizacyjnych wynikających z zastosowania dodatkowego protokołu terapeutycznego, jakim jest dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii HIPEC. Ten uwzględniony w analizie parametr sprawia, że badania należą w tym zakresie do prac pionierskich.

W każdym badaniu bardzo ważnym elementem jest odpowiedni dobór chorych. W moich badaniach w tym kontekście starałem się dobrze dobrać zarówno grupę badaną jak i kontrolną.

Grupę badaną (HIPEC) stanowiły 93 chore w wieku od 29 do 76 lat, u których wykonano wtórny zabieg cytoredukcyjny z powodu pierwszego nawrotu platynowrażliwego lub częściowo platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika. Stopień zaawansowania klinicznego został oceniony za pomocą klasyfikacji FIGO. W analizie uwzględniono pacjentki w stadium zaawansowania IIIC-IVA. Z analizy wykluczono chore z przerzutami odległymi pod postacią śródmiąższowych przerzutów i przerzutów do narządów poza jamą brzuszną (włączając w ten zakres węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną), klasyfikowane jako stopień IVB według FIGO. W wyniku przeprowadzonego zabiegu cytoredukcji nie pozostawiono makroskopowych ognisk raka (CC-0) lub zmiany resztkowe ograniczały się do maksymalnego wymiaru 2,5mm (CC-1). Charakterystykę wykonanych,

ważnych procedur chirurgicznych w grupie badanej (HIPEC) przedstawia poniższe zestawienie:

Wykonana procedura	N=93	%
Zmodyfikowane wytrzewienie tylne (MPE, modified posterior exenteration)	39	36
Splenektomia	17	16
Striping otrzewnej przepony	14	13
Usunięcie otrzewnej częściowe lub całkowite	66	61
Limfadenektomia okołoaortalna	66	61
Limfadenektomia miedniczna	69	64
Termoresekcja/termoablacja meta do wątroby	12	11
Appendektomia	19	18
Omentektomia	42	39

Po wykonaniu przez zespół operatorów zabiegu operacyjnego przeprowadziłem dodatkowo procedurę okołoperacyjnej dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC). użytym cytostatykiem w procedurze HIPEC była cisplatyna w dawce 75mg/m^2 . Czas aktywnej wymuszonej perfuzji wynosił w każdym przypadku 90 minut. Analizowane chore stanowiące grupę badaną (HIPEC), kwalifikowane były według kryteriów aktualnie realizowanego programu CHIPOR (CHEMIOThERAPY BY HYPERThERMIC INTRA-PERITONEAL FOR THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER RELAPSE) – francuskiej grupy badawczej pod kierownictwem profesora Jean Marc Classe.

Procedura okołoperacyjnej chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii wykonywana była w Centrum Onkologii w Bydgoszczy metodą zamkniętą przy użyciu aparatu włoskiej firmy RanD – PERFORMER HT. Należy on do jednych z najbardziej zaawansowanych urządzeń wykorzystywanych w procesie perfuzji w hipertermii. Zabieg ten realizowany w Dziale Sal Operacyjnych, wykonywany był po zakończeniu całego postępowania chirurgicznego (etap cytoredukcji) i zamknięciu powłok brzusznych. Metoda ta polega na podawaniu cytostatyku w zamkniętym układzie drenów od urządzenia PERFORMER HT do

jamy otrzewnej pacjenta. Umożliwia to podaż leku cytostatycznego w hipertermii i płukanie jamy brzusznej.

Proces ten realizowany był przy użyciu czterech drenów: po dwa dreny doprowadzające oraz dwa odprowadzające płyn perfuzyjny. Każdy z drenów wyposażono w termometr do pomiaru temperatury roztworu wprowadzanego i krążącego a następnie wyprowadzanego z jamy otrzewnej. Pomiaru temperatury dokonywano ponadto w obszarze miednicy oraz śródjelitowo i podprzeponowo. Temperaturę centralną oznaczano przy użyciu czujnika temperatury, umiejscowionego wewnątrzprzełykowo lub w tętnicy płucnej poprzez cewnik Swan-Ganza. Po uzyskaniu pożądanej temperatury w przedziale 41-42°C, w której dochodzi do synergistycznego działania dwóch czynników przeciwnowotworowych wzmacniających się nawzajem, rozpoczynano podawanie leku cytostatycznego (CDDP). Użyty w HIPEC cytostatyk sporządzany był w aptece szpitalnej na podstawie zlecenia wystawionego przez lekarza specjalistę w zakresie onkologii klinicznej. Dział Sal Operacyjnych otrzymywał gotowy lek w strzykawce lub w odpowiednim worku infuzyjnym zaopatrzonym w aparat do przetoczeń, który uprzednio wypełniany był roztworem 0,9% NaCl. Zarówno strzykawkę jak i końcówkę aparatu do przetoczeń łączono w odpowiednim miejscu z jednorazowym zestawem drenów, które zasysają cytostatyk do zamkniętego układu połączonego z jamą otrzewnej pacjentki. Ilość zastosowanego do procedury HIPEC płynu perfuzyjnego wynosiła od 3 do 4,5 litra w zależności od powierzchni ciała pacjenta i warunków anatomicznych w jamie otrzewnej. Nośnikiem w użytym roztworze był mleczan Ringera. Po podaniu cytostatyku czas aktywnej wymuszonej perfuzji wynosił 90 minut. Następnie, krążąc cały czas w układzie zamkniętym, płyn z lekiem cytostatycznym był usuwany z organizmu pacjenta. W dalszym etapie następowała faza płukania jamy otrzewnej przy pomocy około trzech litrów czystego płynu perfuzyjnego.

Po zakończeniu procedury dokonano usunięcia z ciała pacjenta wszystkich czterech uprzednio zamkniętych (zaciśniętych) drenów i ich zapakowania razem z całym zastosowanym do perfuzji zestawem do przygotowanego wcześniej mocnego worka koloru żółtego. Worek był natychmiast szczelnie zamykany i umieszczany w specjalnie oznakowanym oraz składowanym w kontenerze transportowym (również koloru żółtego). Procedurę kończono założeniem szwów na miejsca po usuniętych drenach oraz zastosowaniem opatrunków. Jeżeli po operacji konieczny był drenaż jamy otrzewnej, to odbywał się on za pośrednictwem połączonego ze szczelnym workiem niezależnego drenu założonego jeszcze przed zamknięciem powłok brzusznych. Szczegółową charakterystykę wykonanych zabiegów

dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) w raku jajnika przedstawia poniższe zestawienie:

Cecha	N=93 (100%)
Zastosowany cytostatyk	cisplatyna (CDDP)
Płyn perfuzyjny - nośnik	płyn Ringera
Ilość użytego płynu perfuzyjnego	(3000 ml - 4500 ml)
Temperatura roztworu w otrzewnej	42 °C ± 1°C
Czas aktywnej wymuszonej perfuzji	90 min
Szybkość przepływu	1000-1500 ml/min
Ilość użytego fizjologicznego roztwór chlorku sodu	3500ml ± 500 ml
Średni całkowity czas zabiegu SCRS + HIPEC	357 min

Tak przeprowadzona procedura chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii powoduje, że ewentualny kontakt personelu w sali operacyjnej z lekiem cytostatycznym (a dokładniej mówiąc z jego popłuczynami) był minimalny. Ponadto każda sala operacyjna, w której wykonywano procedurę HIPEC, wyposażona była w sprawną wentylację i klimatyzację gwarantującą odpowiedni mikroklimat (temperatura, wilgotność, wielokrotność wymiany powietrza na godzinę). Oprócz tego każdy członek zespołu uczestniczący w procedurze HIPEC, na wypadek sytuacji nieprzewidywalnej, posiadał łatwy dostęp do środków ochrony osobistej w postaci: masek ochronnych i jałowych rękawic chirurgicznych, fartuchów chirurgicznych lub kombinezonów. Wszystkie dostępne środki ochrony indywidualnej posiadały specjalistyczne badania i spełniały odpowiednie normy, gwarantujące ochronę przed ewentualnym kontaktem oraz przenikaniem cytostatyków.

Szczegółowe dane dotyczące chorych z grupy kontrolnej uwzględnionych w przeprowadzonym badaniu.

Grupę referencyjną (nieHIPEC) stanowiło 108 pacjentek w przedziale wiekowym od 26 do 74 lat, u których wykonano wtórny zabieg cytoredukcyjny z powodu pierwszej wznowy platynowrażliwego lub częściowo platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika. Podobnie

jak w przypadku grupy badanej, w przebiegu rekrutacji wykluczono z niniejszej analizy chore z rozsiewem odległym w stopniu IVB według klasyfikacji FIGO. Stopień osiągniętej cytoredukcji u poszczególnych pacjentów wynosił również CC-0 lub CC-1 według Sugarbakera. U tych chorych nie przeprowadzono procedury okołooperacyjnej perfuzyjnej chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii HIPEC. Charakterystykę wykonanych procedur chirurgicznych u chorych w grupie kontrolnej (nieHIPEC) przedstawia poniższe zestawienie:

Wykonana procedura	N	%
Zmodyfikowane wytrzewienie tylne (MPE)	39	36
Splenektomia	17	16
Stripping otrzewnej przepony	14	13
Usunięcie otrzewnej częściowe lub całkowite	66	61
Limfadenektomia okołoaortalna	66	61
Limfadenektomia miedniczna	69	64
Termoresekcja/termoablacja meta do wątroby	12	11
Appendektomia	19	18
Omentektomia	42	39

W badaniach zaplanowałem zgodnie z hipotezą pracy i obranymi celami przeprowadzenie analizy wpływu poszczególnych parametrów klinicznych i organizacyjnych na czas całkowitego przeżycia chorych leczonych z powodu pierwszego nawrotu raka jajnika.

Na przeprowadzenie projektu badawczego uzyskałem zgodę Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy - KB 762/2015.

Wyniki szczegółowego porównania obu badanych grup chorych objętych w przeprowadzonym przeze mnie projekcie.

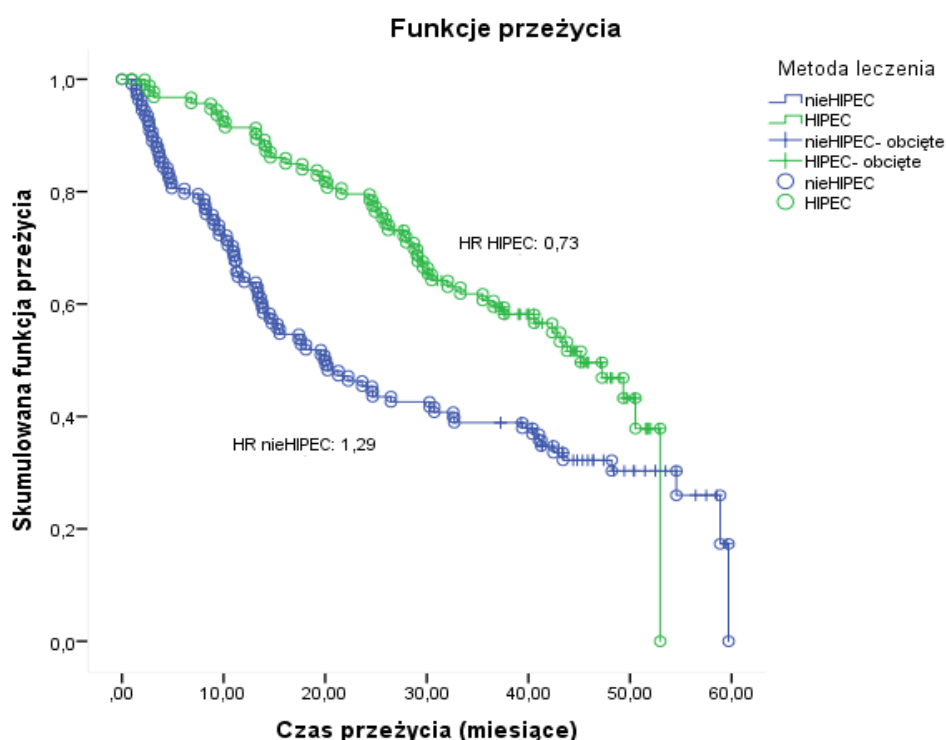
Grupy chorych HIPEC i nieHIPEC, porównano pod kątem podstawowych zmiennych klinicznych ważnych z punktu widzenia kolejnych analiz. W pierwszej kolejności, przy pomocy testu χ^2 , oceniano stopień wykonanej cytoredukcji a także częstość występowania w obydwu grupach określonego typu histologicznego guza, stopnia zaawansowania według

FIGO, stopnia złośliwości histologicznej oraz obecności zajęcia węzłów chłonnych. W wyniku analiz okazało się, że grupy nie różnią się między sobą w sposób istotny, co staje się ważne dla wykonania niniejszego badania.

W zakresie zmiennych ilościowych przeprowadzono testy t-Studenta lub U Manna-Whitney'a dla prób niezależnych. Testy wykazały, iż grupa badana (HIPEC) miała istotnie dłuższy czas zabiegu oraz znieczulenia, a także większe stężenie albumin oraz białka całkowitego niż grupa kontrolna (nieHIPEC), a efekt tych różnic był duży (d Cohena $> 0,80$). W grupie kontrolnej (nieHIPEC) zaobserwowano natomiast wyższy poziom CRP, jednak w tym wypadku siła efektu była mała (d Cohena $< 0,50$).

W kolejnym etapie analizy uzyskanych danych wyliczono podstawowe statystyki opisowe wraz z testem Shapiro-Wilka badającym normalność rozkładu zmiennych ilościowych łącznie oraz osobno dla grupy HIPEC i nieHIPEC.

W następnym etapie analizy uzyskanych danych przystąpiłem do charakterystyki najważniejszego parametru, czyli do oceny czasu przeżycia. Analizy tej dokonano przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera. W celu przetestowania hipotezy o różnicach między grupą badaną (HIPEC) oraz grupą kontrolną (nieHIPEC) użyto testu log-rank, w wyniku którego okazało się, iż rozkłady funkcji przeżycia w grupach różnią się w sposób istotny $\chi^2(1) = 9,93$, $p = 0,002$ (również pozostałe testy dawały wyniki istotne: Breslow: $\chi^2(1) = 18,08$, $p < 0,001$; Taron-Ware: $\chi^2(1) = 14,91$, $p < 0,001$). Bardzo ważnym dla uzyskanych wyników badań jest to, że mediana czasu przeżycia (miesiące) w grupie HIPEC wynosiła 45,17, podczas gdy w grupie nieHIPEC – 19,90. Hazard względny wyliczony jako stosunek wskaźnika hazardu (HR) w grupie HIPEC do wskaźnika hazardu w grupie nieHIPEC wynosił 0,57 (95%CI 0,40 – 0,81). Oznacza to, iż ryzyko zgonu w grupie pacjentek, u których zastosowano HIPEC, malało o ponad 40%. Szczegółowe dane odnośnie analizy przeżycia zostały przedstawione na poniższym wykresie.



Oprócz analizy funkcji przeżycia w grupie HIPEC oraz nieHIPEC, przedmiotem moich zainteresowań była ocena wpływu innych, potencjalnych czynników na ryzyko zgonu. W tym celu zbudowano model proporcjonalnego hazardu Coxa w dwóch wariantach: dla wszystkich pacjentek – z uwzględnieniem metody leczenia oraz (z uwagi na istotny wynik analizy warstwowej – $\chi^2(12) = 206,82$, $p < 0,001$) z podziałem na metodę leczenia. Na podstawie analizy dotychczasowych wyników oraz przesłanek teoretycznych do modelu wprowadziłem następujące czynniki: wiek, jednostki przetoczonego KKCz, poziom białka całkowitego, CRP, BMI, ca-125, stopień zaawansowania wg FIGO, stan węzłów chłonnych (cecha N), typ histologiczny, stopień złośliwości oraz stopień cytoredukcji. Z uwagi na wysoki wskaźnik korelacji współczynników usunięto zmienną określającą liczbę jednostek przetoczonego FFP, żywienie pozajelitowe oraz poziom albumin. W celu zidentyfikowania najważniejszych predyktorów zmiennej objaśnianej zastosowano metodę eliminacji wstecznej.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziłem, że oprócz znaczącego wpływu metody leczenia (istotnie lepsze rokowanie w grupie HIPEC), stanowiącej najsilniejszy predyktor, istotne znaczenie dla czasu przeżycia w całej grupie miał również stopień cytoredukcji (lepsze rokowanie przy cytoredukcji maksymalnej – spadek ryzyka zgonu w okresie badania o prawie 60%). Ponadto liczba przetoczonych jednostek KKCz (wzrost ryzyka zgonu w okresie badania o 12% z każdą kolejną jednostką przetaczanego KKCz), CA-125

(wzrost ryzyka zgonu w okresie badania wraz ze wzrostem stężenia markera o jedną jednostkę – wraz ze wzrostem markera o 1 jednostkę, ryzyko hazardu wzrasta o 0,01%; widoczny wzrost ryzyka ujawniłby się prawdopodobnie przy bardzo dużych stężeniach), stopień FIGO – IVA (prawie dwukrotnie większe ryzyko zgonu w okresie badania), cecha N (+) – zajęcie węzłów (1,5 raza większe ryzyko zgonu w okresie badania) oraz typ histopatologiczny (ponad 1,5 raza większe ryzyko zgonu w okresie badania dla pacjentek z rakiem surowiczym lub jasnokomórkowym). Pozostałe zmienne (poziom CRP oraz stopień złośliwości histologicznej G), choć nieistotne, usunięte z modelu powodowały istotny na poziomie tendencji statystycznej ($p = 0,057$) spadek ogólnej wartości statystyki χ^2 . W ostatecznej postaci model był dobrze dopasowany – $\chi^2(10) = 87,25$, $p < 0,001$.

Wyniki przeprowadzonej analizy w warstwach (z podziałem na metodę leczenia) ujawniły różnice w istotności predyktorów mających związek z czasem przeżycia w obydwu badanych grupach. W grupie badanej (HIPEC) istotne znaczenie posiadały takie zmienne, jak: wiek (wraz ze wzrostem wieku pacjentki o jeden rok ryzyko zgonu w czasie badania rosło o 6%), poziom CRP (wraz ze zwiększaniem się stężenia CRP o jedną jednostkę ryzyko zgonu pacjentek w okresie badania wzrastało o 1%), BMI (przy wzroście BMI o jedną jednostkę ryzyko zgonu w czasie badania malało o 7% , uzyskany wynik można pośrednio tłumaczyć zaobserwowanym w macierzy korelacji współczynników ujemnym związkiem BMI z CRP oraz typem histopatologicznym (w nowotworach gorzej rokujących odnotowywano niższe BMI)), FIGO – IVA (ponad sześciokrotnie większe ryzyko zgonu w okresie badania), cecha N (+) – zajęcie węzłów (ponad 2,5 krotnie większe ryzyko zgonu w czasie badania), stopień cytoredukcji (ryzyko zgonu maleje o niemalże 60% w przypadku osiągnięcia cytoredukcji maksymalnej) oraz typ histologiczny, mający – w tym przypadku – najważniejsze znaczenie (dziewięciokrotnie większe ryzyko zgonu w czasie badania wśród pacjentek z rozpoznaniem raka surowiczego lub jasnokomórkowego). Podobnie jak w całej próbie ($n = 201$) model okazał się być dobrze dopasowany oraz istotny statystycznie – $\chi^2(7) = 58,81$, $p < 0,001$.

W grupie, u której nie zastosowano procedury HIPEC (nieHIPEC), istotnymi czynnikami okazały się (odmiennie niż w grupie HIPEC): liczba przetoczonych jednostek KKCZ (wzrost ryzyka zgonu w okresie badania o 15% z każdą kolejną jednostką KKCZ) oraz poziom białka całkowitego (ryzyko zgonu w czasie badania malało o 2% wraz ze wzrostem stężenia). Podobnie jak w grupie wcześniejszej znaczenie miał również stopień cytoredukcji, stanowiący w tej grupie najsilniejszy predyktor czasu przeżycia (lepsze rokowania i spadek ryzyka zgonu w okresie badania o prawie 70% u kobiet, u których osiągnięto maksymalny stopień cytoredukcji).

W podsumowaniu powyższej analizy wyników można stwierdzić, że zdefiniowanie poszczególnych parametrów klinicznych, pozwoli bardziej precyzyjnie określić miejsce i rolę zabiegów cytoredukcyjnych w połączeniu z metodą HIPEC w leczeniu chorych z nawrotem raka jajnika.

W dalszej kolejności przeprowadzenia badań uwzględniłem czynniki organizacyjne oraz parametry charakteryzujące koszty związane z przeprowadzeniem zabiegu cytoredukcyjnego i procedury dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC). Szczegółowe ujęcie tej problematyki przyczynia się do poszerzenia wiedzy związanej z wykonywaniem procedury HIPEC i dodatkowo sprawia, że jest to nowe ujęcie tego zagadnienia.

W ramach uzyskanych wyników tej analizy zwrócono uwagę na czynniki organizacyjne i parametry kosztowe dotyczące pobytu w oddziale.

Istotnym warunkiem powodzenia terapii HIPEC jest przeprowadzenie procesu starannej kwalifikacji chorych. Decyzja o podjęciu leczenia tą techniką powinna być podejmowana przez zespół doświadczonych specjalistów z zakresu ginekologii onkologicznej, chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej, kardiologii oraz anestezjologii. Wdrożenie tego dodatkowego protokołu w terapii raka jajnika niesie za sobą ponadto określone zmiany organizacyjne w opiece interdyscyplinarnej.

W ocenie analizy danych związanych z kosztami oraz organizacją, wyliczono podstawowe statystyki opisowe wraz z testem Shapiro-Wilka badającym normalność rozkładu zmiennych ilościowych łącznie oraz osobno dla grupy badanej (HIPEC) i kontrolnej (nieHIPEC). W wyniku przeprowadzonej analizy uzyskanych danych wykazano, że test Shapiro-Wilka dla większości wprowadzonych zmiennych okazał się istotny statystycznie.

Kluczowym elementem generującym koszty oddziałowe w przebiegu procesu diagnostyczno-terapeutycznego były stosowane leki i sprzęt jednorazowy. Ocenie poddane zostały koszty wynikające z przygotowania pacjentki do zabiegu operacyjnego, które uwzględniały zastosowanie profilaktyki antybiotykowej, profilaktyki przeciwzakrzepowej oraz wyrównania niedoborów wodno-elektrolitowych. Dalsza analiza kosztów objęła okres pooperacyjny związany z leczeniem przeciwbólowym, substytucją białka oraz wykorzystaniem materiałów medycznych (np. materiały opatrunkowe, sprzęt stomijny). W przypadku wystąpienia powikłań (np. zakażenie rany), uwzględniono nakłady finansowe ponoszone m.in. w związku z koniecznością włączenia celowanej antybiotykoterapii. Odrębne zestawienie stanowił koszt przetaczania krwi (KKCz) oraz osocza (FFP), a także, pozajelitowej terapii

żywnościowej stosowanej w przypadku konieczności utrzymania prawidłowego stanu odżywienia.

Dane dotyczące pobytu w oddziale analizowano ilościowo, porównując wyniki obydwu grup testem U Manna-Whitney'a. Uzyskane wyniki wskazują, iż w grupie pacjentek poddanych procedurze HIPEC obserwuje się istotnie wyższą medianę liczby dni spędzanych w oddziale przed zabiegiem, po zabiegu, a także łącznie. W tej samej grupie odnotowuje się również wyższą liczbę osobodni, kosztów osobodni oraz kosztów całkowitych. Należy zwrócić uwagę, iż najsilniejszy efekt różnicy występuje dla liczby dni spędzonych w oddziale przed zabiegiem ($\eta^2 = 0,16$). W przypadku sumy kosztów oraz dni po zabiegu efekt ten, choć istotny, pozostaje niewielki ($\eta^2 = 0,02$).

Kolejnym, bardzo ważnym etapem analizy uzyskanych wyników badań były czynniki organizacyjne i parametry kosztowe związane z przeprowadzeniem zabiegu cytoredukcji i procedury HIPEC.

Całkowity koszt przeprowadzonego zabiegu operacyjnego stanowiła wartość poszczególnych materiałów części operacyjnej i części anestezyjologicznej, na które składają się: sprzęt jednorazowy oraz materiały opatrunkowe.

Koszty zabiegu porównywałem w dwóch wariantach:

1. koszt samego zabiegu operacyjnego;
2. suma kosztów.

Przeprowadzone testy U Manna-Whitney'a wykazały jednoznaczną różnicę w kosztach całościowych, gdzie istotnie wyższą medianę sumy kosztów wykazano w grupie HIPEC. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż koszt samego zabiegu pozostaje podobny w obydwu badanych grupach.

W kolejnym etapie analizy uzyskanych danych przeprowadziłem zestawienie kosztów związanych z wykonaniem zabiegu cytoredukcyjnego w grupie HIPEC i nieHIPEC.

Różnice materiałowe kosztów chirurgicznego etapu leczenia:

1. jeśli zabieg ogranicza się np. tylko do resekcji makroskopowych ognisk raka, to koszt kształtuje się w najczęściej w przedziale od 300 do 1000 zł;
2. jeśli operacja wymaga (z uwagi na krwawienie śródoperacyjne) zastosowania opatrunków hemostatycznych (ich koszt waha się od 50zł do 1200zł) to koszt może wzrosnąć nawet do kwoty od 2 do 4 tysięcy zł (w stosunku do sumy podanej w punkcie 1);
3. jeśli zabieg operacyjny wymaga dodatkowo np. resekcji jelita i w związku z tym zastosowania staplerów (liniowe z nożem, okrężne, typu Contour do niskich resekcji

jelita grubego) i kompatybilnych z nimi ładunków, to wykonane łącznie procedury zabiegowe generują koszt w kwocie od kilku do nawet kilkunastu tysięcy zł (jeden stapler liniowy z nożem z załadowanym ładunkiem kosztuje od 700 do 900 zł, każdy następny do niego ładunek kosztuje kolejne od 300 do 400 zł, jeden stapler okrężny kosztuje około 1400 zł, a Contour kosztuje około 1500 zł);

4. jeśli do zakresu zabiegu operacyjnego opisanego w punkcie 3 zastosowany zostanie dodatkowo nóż harmoniczny lub tzw. LigaSure (jednorazowe instrumenty z funkcją koagulacji i zamykania naczyń o średnicy od 5-7mm), to koszt wzrasta o następne 1500-1900 zł.

Zależne od chorego czynniki mogące utrudniać wykonywanie zabiegu operacyjnego powodując jego przedłużanie w czasie oraz wyższy koszt to:

1. nadwaga i otyłość pacjenta;
2. zrosty po przebytych wcześniej zabiegach operacyjnych.

Powyższe zestawienie pozwala wnioskować, że koszt zabiegu cytoredukcyjnego nie był zależy od zastosowania procedury HIPEC, (co jest bardzo ważne z punktu oceny procedury).

Odnosnie analizy kosztów wykonania procedury dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) w grupie HIPEC stwierdziłem, że dodatkowe koszty związane z jej zastosowaniem stanowią:

1. każda procedura HIPEC podnosi materiałowy koszt zabiegu średnio o 7332,46 – tyle bowiem wynosi średni koszt zestawu jednorazowych drenów do perfuzji;
2. każda procedura HIPEC podnosi materiałowy koszt zabiegu o wartość cytostatyku. Koszt 100mg cisplatyny wynosił w 2018 roku 38,56zł. W przeliczeniu na powierzchnię ciała według obowiązującej w niniejszej analizie HIPEC dawkowania daje to średni dodatkowy koszt równy 49,39 zł;
3. każda procedura HIPEC przedłuża pobyt pacjenta w sali operacyjnej o około 2-2,5 godziny. Na podstawie „Zestawienia kosztów i przychodów” Działu Sal Operacyjnych za dany okres można obliczyć koszt pracy sali, który np. w roku 2018 wyniósł około 120 zł/godzinę. Zatem dodanie do operacji podstawowej procedury HIPEC zwiększa jej koszt o około 240zł.

W tej części analizy rezultatów badań scharakteryzowałem również warunki organizacyjne związane z zastosowaniem metody HIPEC. Do znaczących czynników organizacyjnych dotyczących wykonania procedury HIPEC należą:

1. wykonanie dootrzewnowej chemioterapii śródoperacyjnej HIPEC metodą zamkniętą nie wymagało zastosowania ponadstandardowych rozwiązań lokalowych czy technicznych we współczesnej sali operacyjnej – bez względu na rodzaj wykonywanej operacji pomieszczenie to musi posiadać między innymi odpowiednią kubaturę, sprawny układ wentylacyjno-klimatyzacyjny zapewniający w jej wnętrzu wymagany mikroklimat i wielokrotność wymiany powietrza oraz sprawny odciąg gazów medycznych;
2. właściwe przygotowane przez Dział Sal Operacyjnych w Centrum Onkologii zarówno pod względem lokalowym jak i sprzętowym oraz materiałowym do realizowania procedury HIPEC metodą zamkniętą–poza odpowiednio zainstalowanym urządzeniem PERFORMER HT, w posiadaniu znajdowały się zestawy oryginalnych, jednorazowych i sterylnych drenów do perfuzji oraz odpowiednie środki ochrony indywidualnej w postaci fartuchów chirurgicznych, rękawic, masek i osłon narządu wzroku;
3. konieczność zaangażowania dodatkowo lekarza onkologa klinicznego oraz obecności trzeciej pielęgniarki operacyjnej, która– obsługując specjalistyczną aparaturę medyczną do podaży cytostatyku PERFORMER HT – pełniła rolę perfuzjonisty;
4. postępowanie podczas wykonywania procedury dootrzewnowej chemioterapii okołooperacyjnej HIPEC oraz proces unieszkodliwiania materiału jednorazowego, a także uporządkowanie sali operacyjnej po zakończonej perfuzji, odbywa się zgodnie z zasadami i wytycznymi zawartymi w dokumentach Zintegrowanego Systemu Zarządzania, obowiązujących w Centrum Onkologii;
5. dodatkowy czas wynikający z zastosowania okołooperacyjnej chemioterapii (czas cyrkulacji cytostatyku (CDDP) wynosił 90 minut) – rozbieżności z zakresie długości trwania perfuzji uwarunkowane były (innym dla każdej chorej) czasem uzyskania warunków hipertermii w jamie otrzewnowej;
6. dłuższy czas znieczulenia notowany w grupie HIPEC – czas znieczulenia to okres, w którym zawiera się zarówno czas zabiegu, jak i czas perfuzji roztworu – stanowi on tym samym czas zajęcia sali przez danego chorego. Jednak do tego czasu w przypadku każdej operacji z procedurą HIPEC należy jeszcze łącznie dodać około 1 godzinę, którą trzeba przeznaczyć na wszystkie niezbędne czynności przygotowawcze i zakończeniowo-porządkowe – wobec powyższego, jeśli np. znieczulenie trwało 5 godzin, to dana sala operacyjna była zajęta ogółem przez co najmniej 6 godzin i w tym czasie była niedostępna dla innego chorego – na podstawie „Zestawienia kosztów i przychodów” Działu Sal Operacyjnych za dany okres można obliczyć koszt pracy sali,

który np. w roku 2018 wyniósł około 120 zł/godzinę – zajęcie sali operacyjnej przez okres 6 godzin generuje wówczas koszt wynoszący około 720 zł.

W dalszej części analizy uzyskanych danych w przeprowadzonym badaniu scharakteryzowałem czynniki organizacyjnych i parametry kosztowe dotyczące pobytu chorych na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM).

Pacjentki z rakiem jajnika po wykonanym zabiegu operacyjnym wymagały w określonych przypadkach intensywnego nadzoru w ramach Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej. Spowodowane to było m.in. zakresem wykonanego zabiegu operacyjnego, istotnymi schorzeniami współwystępującymi oraz stanem ogólnym, co w konsekwencji generowało wyższe ryzyko powikłań okołoperacyjnych tych chorych.

W przypadku pobytu w OIOM dane analizowano ilościowo, a także pod kątem częstości. W pierwszej kolejności przeprowadzano test χ^2 . Wyniki wykazały, iż pacjentki z grupy HIPEC istotnie częściej wymagały hospitalizacji w OIOM – $\chi^2(1) = 66,14$; $p < 0,001$.

Dla porównania zmiennych, takich jak liczba dób spędzonych na OIOM, liczba pobyków oraz koszty (poszczególnych osobodni i całościowe), wykorzystano testy U Manna-Whitney'a, których wyniki również wykazały istotne różnice we wszystkich badanych obszarach. Grupa pacjentek, u których przeprowadzono procedurę HIPEC, spędzały w OIOM istotnie więcej czasu. Pacjentki te miały większą ilość pobyków (najsilniejszy efekt: $\eta^2 = 0,31$).

W celu oceny wartości prognostycznej kosztów oraz organizacji szpitalnej, na czas przeżycia chorych, wykonano szereg pojedynczych regresji. W wynikach przeprowadzanych analiz wykazałem brak związku pomiędzy badanymi predyktorami a zmienną zależną

W podsumowaniu tej części oceny uzyskanych wyników przeprowadzonych badań porównałem koszty całkowite w grupie badanej (HIPEC), w której zastosowano metodę HIPEC i w grupie kontrolnej (nieHIPEC), w której nie przeprowadzono tej procedury. W celu porównania pacjentek leczonych różnymi metodami pod względem całości poniesionych kosztów wykorzystano test U Manna-Whitney'a. W wyniku analiz uzyskanych rezultatów badań stwierdzono, iż w grupie pacjentek z HIPEC mediana kosztów całkowitych była istotnie wyższa, niż w grupie pacjentek nieleczonych tą metodą.

Uzyskane w przeprowadzonych badaniach wyniki jednoznacznie wskazują, iż dołączenie procedury HIPEC do zabiegu cytoredukcyjnego w odniesieniu do poniesionych kosztów zwiększa je (udowodniono to zwłaszcza w kontekście kosztów bezpośrednich), jednak głębsze analizy farmakoekonomiczne, które łączą potencjał poniesionych nakładów

finansowych z efektami klinicznymi, podkreślają efektywność i użyteczność tych kosztów, zwłaszcza w stosunku do punktu odniesienia, jakim jest czas przeżycia chorych.

W ostatnim zasadniczym elemencie, w ocenie uzyskanych rezultatów badań podjąłem problematykę występowania powikłań u pacjentek z wykonanym zabiegiem cytoredukcyjnym w połączeniu z metodą HIPEC oraz u chorych, u których przeprowadzono wyłącznie zabieg chirurgiczny. Niezależnie od ilości wykonanych w przeszłości zabiegów operacyjnych i kształtu zastosowanego leczenia systemowego, podczas wtórnej wielonarządowej resekcji, obserwuje się najczęściej większą liczbę powikłań. Wystąpienie komplikacji w okresie okołoperacyjnym związane jest w głównej mierze ze znaczną rozległością takiego zabiegu. Zdarzenia te powodują z kolei wzrost kosztów tej skojarzonej terapii.

W celu analizy uzyskanych w badaniu danych dotyczących występowania poszczególnych powikłań pooperacyjnych w badanych grupach, wykorzystano statystykę opisową (wykresy częstości) oraz testy χ^2 lub dokładne testy Fishera.

W pierwszej kolejności przeanalizowano częstość występowania powikłań w podgrupach. Stwierdzono, iż u wszystkich pacjentek (niezależnie od metody leczenia) najczęstszym powikłaniem było zakażenie rany oraz powikłania ze strony układu moczowego. W zakresie analizy porównawczej wykazano brak zależności pomiędzy metodą leczenia a występowaniem określonych powikłań.

Występowanie powikłań przedstawiłem w aspekcie takich parametrów jak: czas przeżycia oraz koszty leczenia. W celu oceny związku między powikłaniami a czasem przeżycia oraz kosztami, w większości przypadków wykonano szereg modeli regresji. Po opracowaniu statystycznym uzyskanych wyników wykazano, że obecność powikłań w sposób istotny zwiększała koszty pobytu na oddziale oraz sumę kosztów (oddział i OIOM). Różnice ujawniały się również w zakresie kosztów samego pobytu w OIOM w porównaniu międzygrupowym. Mediana kosztów była istotnie wyższa w grupie pacjentek powikłanych. Ponadto uzyskane wyniki badań wykazały brak związku pomiędzy powikłaniami a czasem przeżycia pacjentek.

Kończącym etapem analizy związku pomiędzy powikłaniami a kwestiami finansowymi, była ocena ryzyka wystąpienia komplikacji w oparciu o koszt zabiegu. W tym celu wykonano pojedynczą regresję logistyczną, której wyniki potwierdziły istnienie zależności. Po przeprowadzeniu tej analizy stwierdziłem, że wraz ze wzrostem kosztów zabiegu, szansa na wystąpienie powikłań wzrastała.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zabiegi cytoredukcyjne połączone z dootrzewnową chemioterapią perfuzyjną w hipertermii (HIPEC) są kosztownym leczeniem. Ich

przeprowadzenie jest związane z wysokim poziomem technologii oraz koniecznością dysponowania doświadczonym personelem.

Z przeprowadzonych badań wynika, że z przeprowadzonych badań, procedura ta jest w pełni bezpieczna oraz przedłuża znamienne statystycznie przeżycie kobiet z rakiem jajnika. Wobec powyższego jest ona uznawana jako opłacalna metoda terapeutyczna, którą należałoby propagować do szerszego stosowania jej w wyspecjalizowanych, doświadczonych ośrodkach.

Po przeprowadzeniu badań własnych oraz dokonanej analizy uzyskanych rezultatów (po ich odpowiednim opracowaniu statystycznym) można sformułować następujące wnioski kompatybilne do celów pracy.

1. Wykazano, że zastosowanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika wpłynęło istotnie statystycznie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.
2. Stwierdzono, że spośród wyodrębnionych i badanych czynników metoda leczenia HIPEC wykazuje najsilniejszą wartość predykcyjną przeżycia. Wśród pacjentek leczonych z zastosowaniem procedury HIPEC istotny wpływ na odległe wyniki leczenia miały także następujące badane parametry: stopień cytoredukcji CC-0, typ histologiczny, FIGO – IVA, cecha N (+), wiek, marker ca-125, poziom CRP, BMI.
3. Wykazano, że zastosowanie procedury HIPEC było związane ze statystycznie istotnym dłuższym pobytem w szpitalu, zarówno w oddziale oraz na OIOM.
4. Nie zaobserwowano wpływu metody HIPEC na zwiększenie kosztów zabiegu ponad koszt wynikający z zastosowania samej procedury HIPEC. Niemniej na podstawie uzyskanych rezultatów można przyjąć, że wydłużenie pobytu w oddziale i na OIOM skutkowało statystycznie istotnym wzrostem kosztów całej procedury.
5. Nie zaobserwowano różnic w występowaniu poszczególnych powikłań w badanych grupach chorych, z zastosowaną dootrzewnową chemioterapią w hipertermii HIPEC i bez wykonanej tej procedury. Wykazano, że najczęściej występującym powikłaniem w obu badanych grupach chorych było zakażenie rany pooperacyjnej.
6. Stwierdzono, że wystąpienie powikłań pooperacyjnych, niezależnie od ich rodzaju, nie wpływało negatywnie na odległe wyniki leczenia chorych objętych badaniami.
7. Na podstawie wykonanej pojedynczej regresji logistycznej uzyskanych wyników wykazano, że wzrost kosztów zabiegu pozostaje w ścisłej zależności z ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych.

4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych, informacja o osiągnięciach organizacyjnych, dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki.

W ramach moich zainteresowań badawczych wiodące miejsce zajmuje ocena zjawiska tolerancji immunologicznej i porównania tego fenomenu towarzyszącego rozwojowi ciąży z areaktywnością układu odpornościowego, którą obserwuje się podczas rozwoju raka. Większość z publikacji zamieszczonych w punkcie A dotyczy właśnie tych zagadnień. Celem tych badań było znalezienie różnic w molekularnych podstawach tych dwóch zjawisk. Na podstawie tych publikacji badane były następujące białka: RCAS1, B7H4 i HLA-G, odpowiedzialne za proces selektywnego zahamowania odpowiedzi układu odpornościowego. Oceniane były także limfocyty regulatorowe Treg w mikrośrodowisku ognisk raka jajnika, szyjki macicy i trzonu macicy ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju i zakresu zastosowanego leczenia skojarzonego (leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia). Badania te stanowią odpowiedź na problem dlaczego te zjawiska w ciąży są odwracalne, a w chorobie nowotworowej analogiczne zmiany molekularne stają się natomiast podstawą nieodwracalnego procesu. Oceniane były także wyniki leczenia w zależności od zmian poziomu selektywnego zahamowania układu odpornościowego. Badane były takie parametry kliniczne jak czas całkowitego przeżycia (OS) oraz okres wolny od choroby (DFS) i czas wolny od progresji choroby (PFS). Bardziej szczegółową charakterystykę każdej z prac zamieszczono w opisie wyszczególnionych publikacji naukowych w punkcie A i B. Prowadzone badania stanowią program realizowany na pograniczu badań podstawowych – immunologii i badań klinicznych, w takich dziedzinach jak ginekologia, chirurgia onkologiczna i onkologia kliniczna.

Zespół badawczy, w którym również uczestniczyłem przeprowadzał także badania w zakresie rozwoju i doskonalenia zaawansowanych technik chirurgicznych stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych kobiecych narządów płciowych. Dotyczyły one między innymi takich zagadnień jak wytrzewienie, limfadenektomia okołoaortalna lub hysterektomia radykalna. Badania dotyczyły także wykorzystania laparoskopii lub zabiegów oszczędzających unerwienie wegetatywne (technika nerve sparing).

Obok badań nad skutecznością leczenia oceniana była także, w wielu aspektach jakość życia chorych. Stosowane chirurgiczne zabiegi cytoredukcyjne oraz chemioterapia związane były najczęściej z wieloma objawami niepożądanymi. Obciążająca emocjonalnie choroba i jej

leczenie znacząco wpływały na pogorszenie jakości życia. W opisie wyników przeprowadzonych dotychczas badań przedstawiono specyfikę jakości życia tej grupy chorych i w szczególności sposób uwzględniono aspekty niepłodności, przedwczesnej menopauzy, obrazu ciała i kobiecości, funkcjonowania seksualnego, dystresu, zmęczenia, a także objawach niepożądanych chemioterapii.

W sferze moich zainteresowań badawczych była również podejmowana problematyka nowotworów u chorych w zaawansowanym wieku. Głównym celem tych badań było określenie stopnia intensywności leczenia chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem rakiem. Z dotychczas przeprowadzanych badań i ich analizy wynika, że w przypadku starszych pacjentek w dobrym stanie ogólnym i bez współwystępujących istotnych obciążeń standardowe leczenie może dać podobny efekt jak u chorych młodszych, nie powodując przy tym znacznego wzrostu liczby powikłań.

Kolejną podejmowaną przez mnie tematyką badań była analiza dotycząca nadzoru mikrobiologicznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika, przed i po zabiegu cytoredukcyjnym. Dokonano oceny możliwego związku między kolonizacją przez organizmy wielolekooporne (MDRO) a zakażeniami szpitalnymi. Ze względu na ryzyko poważnych powikłań zakaźnych spowodowanych MDRO oraz zmienną sytuację epidemiologiczną, podjęto próbę określenia optymalnego zakresu prowadzenia nadzoru mikrobiologicznego.

Wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach w wymienionych powyżej sferach mojej aktywności naukowej stanowiły bazę do napisania artykułów naukowych zamieszczonych poniżej w punkcie A i B.

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR):

1. S. Szubert, **K. Koper**, MM. Dutsch-Wicherek, Z. Kojs.
The potential predictive value of serum sRCAS1 levels for overall survival in endometrial cancer. Ginekol. Pol. 2019;90,3.
Wskaźnik Impact Factor: 0.621
Punktacja MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, współudziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

Głównym celem pracy była ocena wpływu poziomu rozpuszczalnego w surowicy receptora wiążącego raka i antygen na komórki SiSo (sRCAS1) na ogólny wskaźnik przeżywalności (OS) u pacjentów z rakiem endometrium. Ponadto przeanalizowaliśmy poziom sRCAS1 w zależności od kliniczno-patologicznych cech choroby.

Grupę badaną stanowiło 43 pacjentów leczonych z powodu raka endometrium. Do badania włączono 10 chorych na nowotwory endometrium niskiego i średniego ryzyka, 20 chorych na raka średniego ryzyka i 13 chorych na raka endometrium wysokiego ryzyka na podstawie kryteriów Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO), Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (ESTRO) oraz Europejskiego Towarzystwa Ginekologicznej Onkologii (ESGO). Poziom sRCAS1 w surowicy uzyskano przed i po operacji. Poziom sRCAS1 w surowicy oceniano metodą ELISA.

W przeprowadzonej jednoczynnikowej analizie, zarówno przed, jak i pooperacyjne grupy pacjentów z rakiem endometrium wyniki wskazały na skrócenie czasu całkowitego przeżycia (OS). Jednak w wieloczynnikowej analizie, wzięwszy pod uwagę wiek pacjentów i ryzyko związane z chorobą, tylko poziom sRCAS1 po zabiegu chirurgicznym pozostał niezależnym czynnikiem prognostycznym, dla słabego rezultatu OS. Stężenie sRCAS1 w surowicy przed leczeniem było statystycznie istotnie wyższe niż w surowicy pooperacyjnej, jednak różnica między stężeniem sRCAS1 przed i pooperacyjnym nie miała wpływu na OS pacjentów. Poziom sRCAS1 przed i pooperacyjne nie różnił się w zależności od kategorii guza, stopnia zaawansowania choroby lub grupy ryzyka związanego z chorobą.

Wysoki poziom sRCAS1 w surowicy po operacji wydaje się być niezależnym wskaźnikiem skrócenia całkowitego przeżycia u pacjentów z rakiem endometrium.

2. MM. Dutsch-Wicherek, S. Szubert, K. Dziobek, M. Wiśniewski, E. Łukaszewska, Ł. Wicherek, W. Józwicki, W. Rokita, **K. Koper***.

Analysis of the Treg cell population in the peripheral blood of ovarian cancer patients in relation to the long-term outcomes. Ginekol. Pol. 2019;90.

Uwagi: *Autor korespondencyjny.

Wskaźnik Impact Factor: 0.621

Punktacja MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, gromadzeniu danych, interpretacji danych, przeglądzie literatury, napisaniu części manuskryptu, korespondencji z redakcją. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że przenikanie komórek Treg do gniazda nowotworowego wiąże się ze złym rokowaniem. Niemniej jednak, populacja komórek Treg we krwi obwodowej może ulec zmianie w przypadku zastosowania innego rodzaju terapii przeciwnowotworowej. Zważywszy, że komórki Treg mogą wspomagać wzrost guza poprzez wzmocnienie profilu supresji mikrośrodowiska nowotworowego, ocena komórek Treg może ujawnić ważne informacje dotyczące rokowania. W związku z tym postanowiono przeanalizować populację komórek Treg we krwi obwodowej w odniesieniu do długoterminowych wyników w grupie pacjentów z rakiem jajnika.

Od października 2010 r. do maja 2011 r. 80 pacjentów objętych badaniem leczono chirurgicznie, a następnie stosowano chemioterapię w kierunku raka jajnika. Próbkę krwi obwodowej od pacjentów pobierano bezpośrednio przed chemioterapią. Informacje o zmarłych pacjentach pobrano z bazy danych Biura Regionalnego Wojewódzkiego Kujawsko-Pomorskiego Narodowego Systemu Zdrowia w Polsce. CD4 + CD25 + FOXP3 + limfocyty T oznaczono cytometrią przepływową. Przeanalizowano długoterminowe wyniki leczenia w odniesieniu do poziomu komórek Treg we krwi obwodowej.

Stwierdzono, że u pacjentów z surowiczymi gruczolakorakami stwierdzono istotnie wyższe stężenie Treg w porównaniu z pacjentami z typami niesurowiczymi. Pacjenci z wyższym odsetkiem komórek Treg w populacji komórek CD4 + przed rozpoczęciem leczenia, mieli gorsze długoterminowe wyniki stosowanej terapii.

Ocena poziomów Treg przed rozpoczęciem chemioterapii jest pomocna klinicznie i może prognozować ogólną przeżywalność u pacjentów z rakiem jajnika.

Reasumując, powszechnie wiadomo, iż komórki Treg mogą być kluczowym składnikiem immunosupresyjnego mikrośrodowiska nowotworowego, które jest odpowiedzialne za ucieczkę komórek nowotworowych z nadzoru immunologicznego. Określenie poziomu Treg przed rozpoczęciem chemioterapii jest pomocna klinicznie i może prognozować ogólne przeżycie u chorych na raka jajnika.

3. S. Szubert*, **K. Koper***, MM. Dutsch-Wicherek, W. Józwicki.

High tumor cell vimentin expression indicates prolonged survival in patients with ovarian malignant tumors. Czasopismo: Ginekol. Pol. 2019;90,1:11-19.

Uwagi: *Dwóch równorzędnych pierwszych autorów.

Wskaźnik Impact Factor: 0.621

Punktacja MNiSW: 15.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, współudziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

Głównym celem pracy było zbadanie ekspresji wimentyny i jej korelacji z czasem przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z nowotworami złośliwymi jajnika oraz korelacji między ekspresją wimentyny a charakterystyką nowotworu stromalnego.

Badaniami objęto 94 chore z rozpoznanym nowotworem złośliwym jajnika, poddane leczeniu w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy. Ekspresję wimentyny oceniano zarówno w komórkach nowotworowych (intensywność ekspresji i analiza ilościowa), jak i w guzie stromalnym (intensywność ekspresji). Ekspresję wimentyny analizowano zarówno pod kątem obecności komórek stromalnych, jak i kliniczno-patologicznych cech choroby.

Zarówno intensywność ekspresji wimentyny w komórkach rakowych, jak i wysoka ekspresja ilościowa wimentyny (do 30% komórek łącznie) wskazywały na znacznie wydłużony czas przeżycia OS. Niska ekspresja stromalna wimentyny była związana ze wzrostem OS, choć różnica nie osiągnęła poziomu istotności. Wysoka ekspresja komórek nowotworowych wimentyny była związana z istotnie wyższą ekspresją stromalną wimentyny. Wysoka ekspresja wimentyny w guzie stromalnym wskazywała na istotnie większą liczbę komórek stromalnych w guzie. Ekspresja wimentyny w komórkach nowotworowych i guzie stromalnym nie zależała od typu histopatologicznego czy stopnia zaawansowania klinicznego choroby według FIGO.

Wysoki poziom ekspresji wimentyny w komórkach nowotworowych jest związany z poprawą OS u chorych z nowotworem złośliwym jajnika. Ekspresja wimentyny w nowotworach złośliwych jajników może mieć wpływ na strukturę guza stromalnego.

Stwierdzono, że ekspresja wimentyny w komórkach nowotworowych może być wykorzystywana jako potencjalny czynnik prognostyczny ogólnego przeżycia pacjentek z nowotworem złośliwym jajnika. Dodatkowo, ze względu na interakcje między ekspresją wimentyny w komórkach nowotworowych z ekspresją stromalną wimentyny i obecnością

komórek stromalnych, wykazano, że wimentyna może uczestniczyć w powstawaniu nowotworu.

4. **K. Koper**, K. Dziobek, R. Makarewicz, J. Terlikiewicz, M. Dutsch-Wicherek.

The analysis of the long-term outcomes in elderly women treated for locally advanced cervical cancer. *Czasopismo: J. Contemp. Brachyther.* 2018;10,5:411-417.

Wskaźnik Impact Factor: 2.146

Punktacja MNiSW: 20.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, współudziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 70%.

Zaawansowany miejscowo rak szyjki macicy (LACC) powinien być leczony za pomocą połączenia naświetlania z pól zewnętrznych i brachyterapii z równoległą chemioterapią. Jednak ze względu na fakt, że komórki raka szyjki macicy mogą rozprzestrzeniać się poprzez układ limfatyczny do węzłów miednicznych lub okołoaortalnych, planowanie stopnia naświetlania wymaga precyzyjnej informacji o rozprzestrzenianiu się choroby do węzłów chłonnych, zwłaszcza do obszaru paraortalnego.

Grupę 75 kobiet objętych badaniem poddano chemioterapii, która rozpoczęła się brachyterapią. Spośród nich 54 poddano radykalnej histerektomii z limfadenektomią, a następnie chemoradiowaniu. Analizie retrospektywnej poddano 5-letnie wskaźniki ogólnej przeżywalności (OS) w zależności od zaangażowania węzła chłonnego, rodzaju wykonanego zabiegu limfadenektomii (miednicy, paraaorty lub obu), wielkości guza ($>$ lub $<$ 4 cm), typu histologicznego, klasyfikacji histologicznej oraz wieku pacjentów.

Zaobserwowano istotne różnice w poziomie OS w zależności od wieku pacjentek z LACC. Stwierdzono istotne różnice w długości czasu przeżycia całkowitego związane z okołoaortalną limfadenektomią i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych.

Stwierdzono, że okołoaortalna limfadenektomia ma pozytywny wpływ na długoterminowe wyniki u pacjentów z LACC, a osoby starsze mogą odnieść większe korzyści ze stosowanej terapii.

W podsumowaniu można twierdzić, że okołoaortalna limfadenektomia wydaje się mieć pozytywny wpływ na długoterminowe wyniki u pacjentek z LACC. U takich chorych radykalna operacja chirurgiczna jest nadal metodą leczenia porównywalną do radykalnego

chemoradiowania. Stwierdzono, iż pacjenci w starszym wieku mogą odnieść większe korzyści z zastosowanej terapii.

5. W. Kaźmierczak, A. Lazar, R. Tomaszewska, T.J. Popiela, **K. Koper**, Ł. Wicherek, M. Dutsch-Wicherek.

Analysis of the intensity of immune cell infiltration and immunoreactivity of RCAS1 in diffuse large B-cell lymphoma of the palatine tonsil and its microenvironment. Cell Tissue Res.2015;361:823-831.

Wskaźnik Impact Factor: 2.948

Punktacja MNiSW: 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w powstawaniu dyskusji. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

Chłoniak nieziarniczy pierścienia gardłowego Waldeyera stanowi niewielki odsetek przypadków nowotworów migdałków a jego etiologia pozostaje nieznana. Obecność RCAS1 (receptora karcynogenego antygeny obecnego w komórkach SiSo) uważana jest za zły czynnik prognostyczny, przyczyniając się do rozwoju przerzutów choroby do węzłów chłonnych oraz przebudowy środowiska wewnętrznego guza. Celem badania była analiza potencjalnej roli ekspresji RCAS1 w guzie i jego środowisku wewnętrznym w procesie powstawania wczesnej fazy choroby nowotworowej migdałków podniebiennych. Wybrano 20 pacjentów i poddano analizie próbki chłoniaka i części guza pozyskane od każdego z nich, oraz z grupy porównawczej pacjentów cierpiących na przewlekłe zapalenie migdałków.

Obecność odpowiedzi immunologicznej białek RCAS1 stwierdzono w 65% przebadanych próbkach z rozsianym chłoniakiem nieziarniczym oraz w 25% przebadanych komórek zrębu guza, gdzie ukazano je na podstawie identyfikacji komórek CD-68+ w postaci makrofagów rozsianych w obrębie guza. Odpowiedź immunologiczna RCAS1 w próbkach tkanek chłoniaka pozostała na porównywalnym poziomie w pierwszym przypadku oraz była wyraźnie wyższa w przypadku próbek tkanek zrębu guza. Stwierdzono, że przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych przebiega w warunkach intensywnej infiltracji komórek systemu immunologicznego oraz podwyższonej aktywności RCAS1, co potwierdza ważną rolę regulatorową RCAS1 w odpowiedzi immunologicznej organizmu w przypadkach chłoniaków

nieziarniczych pierścienia gardłowego Waldeyera. RCAS1 zdaje się uczestniczyć w tworzeniu stanu zapalnego w odpowiedzi na obecność guza w jego obrębie i jego środowisku wewnętrznym.

6. P. Basta, **K. Koper**, W. Kaźmierczak, M. Wiśniewski, A. Makarewicz, M. Dutsch-Wicherek, Z. Kojs, T.J. Popiela, R. Ślusarz, M. Dubiel, Ł. Wicherek.

The biological role of Treg cells in ectopic endometrium homeostasis. *Histol. Histopatol.* 2014;29,10:1217-1233.

Wskaźnik Impact Factor: 2.096

Punktacja MNiSW: 25.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

Białka RCAS1 odpowiedzialne są za powstawanie wytłumionego obrazu mikrośrodowiskowego guza, w celu uniknięcia wykrycia przez system odpornościowy. Stan komórek otaczających guza wpływa zarówno na rozwój choroby nowotworowej jak i na powstawanie przerzutów nowotworowych. Wiele przypadków raka jajnika pozostaje opornych na zastosowane leczenie. Odpowiedź pacjenta na zastosowane leczenie jest bezpośrednio związana ze stanem mikrośrodowiskowym guza oraz skalą jego wytłumienia. Poddano analizie reaktywność immunologiczną RCAS1 w komórkach pacjentów cierpiących na raka jajnika; komórki te zawierały makrofagi oraz fibroblasty karcynogenne. Następnie poddano analizie stopnie reaktywności immunologicznej w tych komórkach, uwzględniając stopień kliniczny zaawansowania choroby oraz zastosowaną strategię leczniczą, takie jak ilość zastosowanych chemioterapii, wstępne zabiegi cytoredukcyjne czy obecność przerzutów odległych. U pacjentów z pozytywną odpowiedzią organizmu na leczenie zaobserwowano wyraźnie wyższy poziom reaktywności immunologicznej RCAS1 w mikrośrodowisku guza, niż u pacjentów z brakiem pozytywnej odpowiedzi; co więcej, u pacjentów z brakiem pozytywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie wykazano komórki pozbawione zarówno makrofagów jak i fibroblastów karcynogennych.

Reaktywność immunologiczna RCAS1 jest rozproszona i niejednorodna przez co wykryto jej zmienne poziomy w różnych częściach guza. Wybarwienie RCAS1 pozwala na uzyskanie informacji o intensywności mikrośrodowiskowej odpowiedzi immunologicznej w

przypadkach raka jajnika, a jej wielkość może przekładać się bezpośrednio na wyniki leczenia.

7. M. Walentowicz-Sadłecka, A. Koper, K. Gałązka, **K. Koper**, P. Basta, P. Mach, J. Skręt-Magierlo, M. Dutsch-Wicherek, J. Sikora, M. Grabiec, W. Kaźmierczak, Ł. Wicherek.

The analysis of metallothionein immunoreactivity in stromal fibroblasts and macrophages in cases of uterine cervical carcinoma with respect to both the local and distant spread of the disease. Am. J. Reprod. Immunol. 2013;70:253-261.

Wskaźnik Impact Factor: 2.668

Punktacja MNiSW: 30.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

Środowisko wewnętrzne guza utworzone jest z tkanek odpowiedzialnych za jego rozrost i progresję oraz zdolność do tworzenia przerzutów. Komórki nowotworowe zrębu guza, wspólnie z makrofagami i fibroblastami, tworzą jego agresywną postać. Powstawanie tego agresywnego fenotypu zainicjowane jest lokalną infiltracją komórek nowotworowych oraz ich przenikaniem do węzłów chłonnych. W przypadkach raka szyjki macicy określenie stopnia rozwoju lokalnego i dystalnego choroby jest kluczowe przy opracowywaniu strategii leczenia – zastosowania wyłącznie zabiegu chirurgicznego lub terapii skojarzonej. W celu uzyskania poprawy jakości życia pacjentów przeprowadzono szereg badań popartych modelami leczniczymi dla metody przeprowadzania wyłącznie zabiegów chirurgicznych. Podczas gdy komórki nowotworowe zrębu guza wraz z makrofagami i fibroblastami tworzą agresywny fenotyp guza wykazano, że metalotioneina (MT) ma zarówno działanie proliferujące jak i antyapoptotyczne w zakresie remodelowania jego środowiska wewnętrznego. Celem badania było określenie poziomu odpowiedzi immunologicznej metalotioneiny w komórkach nowotworowych raka szyjki macicy, jak również w makrofagach i fibroblastach zrębu guza, z uwzględnieniem głębokości przenikania lokalnego oraz rozległości przerzutów odległych, jako czynnika potencjalnie istotnego w leczeniu raka szyjki macicy.

Określono poziom odpowiedzi immunologicznej MT w łącznej liczbie 57 próbek tkanek nowotworu (zrębu guza, jego centralnej części, oraz w makrofagach i fibroblastach

obecnych w środowisku wewnętrznym guza). Pacjentki, od których pobrano próbki podzielono na dwie grupy w zależności od obecności przerzutów do węzłów chłonnych (rozwój odległy) oraz głębokości naciekania nowotworu (rozwój lokalny) według skali FIGO.

Zaobserwowano odpowiedź immunologiczną MT w przypadku raka szyjki macicy. Taką reakcję zanotowano również w makrofagach i fibroblastach w środowisku wewnętrznym guza. Poziom odpowiedzi immunologicznej MT był znacznie podwyższony w obrębie całego ogniska nowotworu w skali FIGO (natężenie lokalnego rozsiewu choroby). Równocześnie zaobserwowano istotne podwyższenie poziomu infiltracji MT-pozytywnych CAF i TAM oceniając według skali FIGO.

Poziom odpowiedzi immunologicznej MT w makrofagach i fibroblastach w środowisku wewnętrznym guza zdaje się być orientacyjnym dla natężenia zmian guzów powstających w szyjce macicy, a to z kolei może być czynnikiem wpływającym na stopień lokalnego zaawansowania choroby. Ponadto okazuje się, że intensywność stopnia odpowiedzi immunologicznej MT guzów szyjki macicy wpływa na głębokość naciekania nowotworu oraz stopień jego rozprzestrzeniania.

8. K. Gałązka, M. Oplawski, W. Windorbska, J. Skręt-Magierlo, **K. Koper**, P. Basta, P. Mach, M. Dutsch-Wicherek, A. Mazur, Ł. Wicherek.

The immunohistochemical analysis of antigens such as RCAS1 and B7H4 in the cervical cancer nest and within the fibroblasts and macrophages infiltrating the cancer microenvironment. Am. J. Reprod. Immunol. 2012;68:85-93.

Wskaźnik Impact Factor: 3.317

Punktacja MNiSW: 20.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, częściowej interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji wyników. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

Występowanie agresywnego fenotypu nowotworów zdaje się być następstwem lokalnej infiltracji komórek nowotworowych oraz rozwojem przerzutów choroby do węzłów chłonnych. Fenotyp ten uzależniony jest od intensywności supresji środowiska wewnętrznego guza. Celem badania było zebranie informacji na temat ekspresji białek antygenów RCAS1 i B7H4 w fibroblastach i makrofagach, obecnych zarówno wewnątrz komórek nowotworowych raka szyjki macicy, jak i w ognisku nowotworu.

Zbadano poziomy odpowiedzi immunologicznej antygenów B7H4 i RCAS1 w makrofagach i fibroblastach środowiska wewnętrznego guza oraz w ognisku nowotworu w tkankach pobranych od pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem szyjki macicy, u których uprzednio przeprowadzono zarówno zabieg radykalnej histerektomii jak i limfadenektomii. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od stopnia zaawansowania i rozległości choroby, czyli w zależności od stopnia FIGO oraz obecności przerzutów do węzłów chłonnych.

Stwierdzono, że poziom odpowiedzi immunologicznej RCAS1 w ognisku choroby nowotworowej istotnie statystycznie wzrasta w zależności od stopnia FIGO oraz w przypadku lokalnego rozsiewu choroby. Natomiast poziom odpowiedzi immunologicznej B7H4 w obrębie guza wzrasta w zależności od odległego rozsiewu choroby oraz obecności komórek nowotworowych w węzłach chłonnych.

Intensywność reakcji supresywnych w przypadku środowiska wewnętrznego komórek raka szyjki macicy poddanych działaniu RCAS1 i B7H4 poza ogniskiem guza oraz w makrofagach i fibroblastach przenikających zrab komórek guza wydaje się być uzależniona zarówno od lokalnego jak i odległego stopnia zaawansowania choroby.

9. W. Jóźwicki, W. Windorbska, A. Brożyna, C. Jochymski, P. Basta, J. Sikora, E. Stasienko, M. Dutsch-Wicherek, **K. Koper**, Ł. Wicherek.

The analysis of receptor-binding cancer antigen expressed on SiSo cells (RCAS1) immunoreactivity within the microenvironment of the ovarian cancer lesion relative to the applied therapeutic strategy. Cell Tissue Res. 2011;345:405-414.

Wskaźnik Impact Factor: 3.114

Punktacja MNiSW: 20.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: częściowej interpretacji wyników badania, konsultacji statystycznej i merytorycznej przy tworzeniu manuskryptu i udziale w dyskusji wyników . Mój udział procentowy szacuję na 15%.

Białka RCAS1 odpowiedzialne są za powstawanie wytłumionego obrazu mikrośrodowiskowego guza, w celu uniknięcia wykrycia przez system odpornościowy. Stan komórek otaczających guza wpływa zarówno na rozwój choroby nowotworowej jak i na powstawanie przerzutów nowotworowych. Wiele przypadków raka jajnika pozostaje opornych

na zastosowane leczenie. Odpowiedź pacjenta na zastosowane leczenie jest bezpośrednio związana ze stanem mikrośrodowiskowym guza oraz skalą jego wytłumienia.

Analizie poddano reaktywność immunologiczną RCAS1 w komórkach pacjentów cierpiących na raka jajnika; komórki te zawierały makrofagi oraz fibroblasty karcynogenne. Następnie przeprowadzono analizę stopnia reaktywności immunologicznej w tych komórkach, uwzględniając stopień kliniczny zaawansowania choroby oraz zastosowaną strategię leczniczą. Biorąc pod uwagę parametry takie jak: ilość zastosowanych chemioterapii, wstępne zabiegi cytoredukcyjne czy obecność przerzutów odległych. U chorych z uzyskaną pozytywną odpowiedzią na leczenie zaobserwowano wyraźnie wyższy poziom reaktywności immunologicznej RCAS1 w mikrośrodowisku guza, niż u pacjentów z brakiem pozytywnej odpowiedzi; co więcej, u pacjentów z brakiem pozytywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie odkryliśmy komórki pozbawione zarówno makrofagów jak i fibroblastów karcynogennych.

Reaktywność immunologiczna RCAS1 była rozproszona i niejednorodna przez co wykryto jej zmienny poziom w różnych częściach guza. Wybarwianie RCAS1 pozwala na uzyskanie informacji o intensywności mikrośrodowiskowej odpowiedzi immunologicznej w przypadku raka jajnika, a jej wielkość może przekładać się bezpośrednio na wyniki leczenia.

10. Ł. Wicherek, W. Jóźwicki, W. Windorbska, K. Roszkowski, E. Łukaszewska, M. Wiśniewski, AA. Brożyna, P. Basta, J. Skręt-Magierlo, **K. Koper**, W. Rokita, M. Dutsch-Wicherek.

Analysis of treg cell population alterations in the peripheral blood of patients treated surgically for ovarian cancer- a preliminary raport. Am. J. Reprod. Immunol. 2011;66:440-450.

Wskaźnik Impact Factor: 3.050

Punktacja MNiSW: 20.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: interpretacji wyników badania, konsultacji statystycznej i merytorycznej przy tworzeniu manuskryptu oraz udziale w dyskusji .
Mój udział procentowy szacuję na 15%.

Komórki regulatorowe stanowią trzon populacji komórek uniemożliwiających komórkom nowotworowym unikania reakcji ze strony systemu odporności. Zmiany w populacji komórek regulatorowych mogą korelować ze zmniejszeniem masy guza u pacjentów cierpiących na nowotwór, a dzięki temu mogą okazać się istotne diagnostycznie w przypadku

określania intensywności procesu selektywnej supresji układu odpornościowego oraz stopnia radykalizacji procedur leczniczych. Pewnym jest, że aby uzyskać pozytywny wynik terapeutyczny musi zaistnieć właściwa reakcja ze strony układu immunologicznego. Ponadto monitorowanie poziomu selektywnej supresji układu immunologicznego w trakcie terapii choroby nowotworowej może dostarczyć informacji niezbędnych do podjęcia decyzji o zastosowaniu dodatkowo immunoterapii lub zwiększeniu stopnia radykalizacji leczenia.

Zbadano populację komórek regulatorowych w krwi obwodowej u pacjentek leczonych chirurgicznie z powodu raka jajnika. Próbkę od każdej chorej zostały pobrane dzień przed oraz dzień po zabiegu chirurgicznym, następnie 5 dni po zabiegu. Obecność komórek regulatorowych w próbkach mierzono metodą cystometrii przepływowej.

W badaniu wykazano, że stężenie procentowe komórek FOXP3 w subpopulacji CD4 limfocytów T obecnych w krwi obwodowej pacjentek przed zabiegiem chirurgicznym było statystycznie istotnie wyższe, niż u tych samych chorych po wykonaniu zabiegu chirurgicznego.

Wnioskuje się, że zmiany w populacji komórek regulatorowych mogą stanowić kluczowy czynnik warunkujący stan środowiska wewnętrznego guza. Najprawdopodobniej mogą również dostarczać informacji o możliwości uzyskania odpowiedniej reakcji ze strony układu immunologicznego. Możliwość uzyskania odpowiedniej reakcji ze strony układu odpornościowego warunkuje stopień rozległości interwencji chirurgicznej.

B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt A:

1. K. Koper.

Rola rekombinowanych czynników wzrostu w profilaktyce gorączki neutropenicznej – opisy przypadków : opis przypadku nr 1.
eOnkologia News. 2019;1:4-6.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, interpretacji danych, przeglądzie literatury, napisaniu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

2. M. Szymankiewicz, K. Koper, K. Dziobek, Z. Kojs, Ł. Wicherek.

Microbiological monitoring in patients with advanced ovarian cancer before and after

cytoreductive surgery : a preliminary report. Curr. Issues Pharm. Med. Sci. 2017;30, 4:198-202

Punktacja MNiSW: 8.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, interpretacji danych, przeglądzie literatury, wykonaniu analizy statystycznej, udziale w dyskusji. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

3. E. Kojs-Pasińska, B. Cybulska-Stopa, **K. Koper**, K. Dziobek, M. Dziechciowski, A. Chamier-Ciemńska, J. Streb, P.J. Wysocki, Ł. Wicherek.
Znaczenie neoadiuwantowej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych geriatrycznych. Curr. Gynecol. Oncol. 2016;14,4:212-221.
Punktacja MNiSW: 11.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

4. M. Biedka, T. Kuźba-Kryszak, **K. Koper**.
Możliwości zastosowania radioterapii w leczeniu nawrotu w pochwie u chorych z nowotworami narządu rodno. Curr. Gynecol. Oncol. 2016;14,4:222-230.
Punktacja MNiSW: 11.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

5. D. Rogala, A. Mazur, M. Maślińska, **K. Koper**, M. Staniszevska.
Psychological adaptation to cancer and strategies for coping with pain patients with cervical cancer. Arch. Perinat. Med. 2016;22,1:59-65.
Punktacja MNiSW: 10.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, analizie statystycznej, napisaniu części pracy. Mój udział procentowy szacuję na 30%.

6. B. Cybulska-Stopa, J. Streb, **K. Koper**, P.J. Wysocki.

Intensywne leczenie onkologiczne u starszych chorych - czy to ma sens? Analiza przypadku. Curr. Gynecol. Oncol. 2016;14,3:183-187.

Punktacja MNiSW: 11.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

7. B. Cybulska-Stopa, **K. Koper**, J. Streb, P.J. Wysocki.

Rak jelita czy rak jajnika? Niejednoznaczne rozpoznanie i nestandardowe leczenie z dobrym efektem. Studium przypadku. Curr. Gynecol. Oncol. 2016;14,3:178-182.

Punktacja MNiSW: 11.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, współudziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

8. E. Stasienko, M. Wiśniewska, K. Kamecki, J. Skręt-Magierło, M. Opławski, A.

Brożyna, M. Maleńczyk, **K. Koper**, K. Roszkowski.

Histopatologia raków jajnika współistniejących z endometriozą. Curr. Gynecol. Oncol. 2015;13,2:85-92.

Punktacja MNiSW: 11.000

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji. Mój udział procentowy szacuję na 15%.

9. D. Rogala, A. Mazur, M. Maślińska, **K. Koper**, J. Wysocka.
Poczucie własnej skuteczności i strategie przystosowania do choroby u pacjentek z nowotworem narządu rodowego. Curr. Gynecol. Oncol. 2015;13,3:154-164.
Punktacja MNiSW: 11.000
- Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w opracowaniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji. Mój udział procentowy szacuję na 15%.
10. **K. Koper**, K. Walkowiak, A. Koper.
Przygotowanie do zabiegów cytoredukcji i opieka po zabiegach. Opieka Onkol. 2015; 7,4:39-43
- Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, gromadzeniu danych, interpretacji danych, przeglądzie literatury, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 90%.
11. **K. Koper**, Ł. Wicherek, Z. Kojs, A. Chamier-Ciemińska, K. Roszkowski.
The analysis sHLA-G antigen blood serum concentration levels during radical therapy for gynecological malignancies.
J. Clin. Oncol. 2015;33,15,22192.
- Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, gromadzeniu danych, interpretacji danych, przeglądzie literatury, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 90%.
12. P. Mach, K. Krokowska, A. Stelmach, J. Siekiera, M. Szymankiewicz, B. Śpiewankiewicz, Z. Kojs, **K. Koper**, Ł. Wicherek.
Leczenie chirurgiczne zaawansowanego raka szyjki macicy a wytrzewienie - przegląd literatury. Curr. Gynecol. Oncol. 2014;12,2:125-139.
Punktacja MNiSW: 6.000
Index Copernicus: 94.250

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

13. M. Makarewicz, **K. Koper**, B. Śpiewankiewicz, A. Budzyński, T. Rajs, Z. Kojs, T. Bieda, Ł. Wicherek.
Ograniczenia w leczeniu chirurgicznym raka jajnika. Curr. Gynecol. Oncol. 2014;12, 2,:140-154.
Punktacja MNiSW: 6.000
Index Copernicus: 94.250

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, współudziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

14. **K. Koper**, K. Gałązka, P. Mach, M.M. Dutsch-Wicherek, T. Basta, K. Krokowska, Ł. Wicherek.
The biological importance of selective suppression of the immune system response by the RCAS1 antigen. Arch. Perinat. Med. 2013;19,3:135-144.
Index Copernicus: 4.650

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, gromadzeniu danych, interpretacji danych, przeglądzie literatury, napisaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

15. T. Basta, M. Bidziński, J.-M. Classe, M. Deraco, T. Jastrzębski, **K. Koper**, M. Opławski, P. Mach, K. Pityński, Łukasz Wicherek, T. Rajs, P. Richter, W. Zegarski.
How can cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) be implemented in ovarian cancer therapy in Poland? - A report from the 1st Kujawsko-Pomorski Days of Cytoreductive Surgery. Arch. Perinat. Med. 2013;19,3:173-178.
Index Copernicus: 4.650

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji. Mój udział procentowy szacuję na 20%.

16. M. Leśniak, M. Dutsch-Wicherek, **K. Koper**, T. Basta, M. Makarewicz, B. Śpiewankiewicz, Ł. Wicherek.
Podstawy immunologiczne powstawania i leczenia nowotworów kobiecego układu płciowego. Curr. Gynecol. Oncol. 2012;10,4:307-316.
Punktacja MNiSW: 5.000
Index Copernicus: 4.810

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

17. Ł. Wicherek, T. Rajs, **K. Koper**, A. Mazur, M. Maślińska, M. Opławski, N. Mbamu, M. Leśniak, Z. Kojs.
Leczenie chirurgiczne w zaawansowanym raku jajnika.
Curr. Gynecol. Oncol. 2012;10,1:88-100.
Punktacja MNiSW: 5.000
Index Copernicus: 4.810

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 35%.

18. T. Nowikiewicz, M. Biedka, E. Krajewski, **K. Koper**, W. Windorbska.
Analiza wybranych problemów biopsji węzła wartownika u chorych z rakiem piersi.
Curr. Gynecol. Oncol. 2012;10,4:296-306.
Punktacja MNiSW: 5.000
Index Copernicus: 4.810

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: interpretacji wyników badania, konsultacji statystycznej i merytorycznej manuskryptu, udziale w dyskusji . Mój udział procentowy szacuję na 15%.

19. P. Basta, M. Dutsch-Wicherek, M. Biedka, **K. Koper**, P. Mach, K. Gałązka, T. Basta, M. Leśniak, B. Śpiewankiewicz, Ł. Wicherek.

Analiza porównawcza immunoreaktywności metalotioneiny w zaśniedziałym i w doczesnej w zależności od zastosowanego leczenia - wyłącznie operacyjnego albo operacyjnego z uzupełniającą chemioterapią. Curr. Gynecol. Oncol. 2012;10,4:261-269.

Punktacja MNiSW: 5.000

Index Copernicus: 4.810

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 30%

20. Ł. Wicherek, W. Windorbska, M. Wiśniewski, **K. Koper**, M. Dutsch-Wicherek, A. Mazur, P. Franczak, M. Drzewiecka, A. Kwiatkowski, B. Śpiewankiewicz.

Zastosowanie monoklonalnych przeciwciał w ginekologii onkologicznej. Część 2. Curr. Gynecol. Oncol. 2012;10,1:46-60.

Punktacja MNiSW: 5.000

Index Copernicus: 4.810

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, udziale w dyskusji, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 25%.

21. M. Wiśniewski, **K. Koper**, E. Łukaszewska, W. Jóźwicki, W. Windorbska, M. Dutsch-Wicherek, Ł. Wicherek.

Zmiany w populacji limfocytów Treg podczas chemioterapii u chorych na raka jajnika. Curr. Gynecol. Oncol. 2011;9,3:139-146.

Punktacja MNiSW: 5.000

Index Copernicus: 5.230

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, współdziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

C) Rozdziały w książkach

1. Krzysztof Koper.

Tytuł oryginału: Leczenie systemowe.

Tytuł całości: SOS dla Amazonek.

Odpowiedzialni za całość, redakcja: A. Koper.

Adres wydawniczy: Bydgoszcz : Stowarzyszenie „Różowa Wstążeczka”, 2015

Opis fizyczny: s. 21-26.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, interpretacji danych, przeglądzie literatury, napisaniu rozdziału. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

2. Autorzy: Krzysztof Koper.

Tytuł oryginału: Leczenie systemowe.

Tytuł całości: Opieka nad pacjentką z rakiem piersi.

Odpowiedzialni za całość, redakcja: A. Koper.

Adres wydawniczy: Łódź: [b.w.], 2016

Opis fizyczny: s. 50-65.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: określeniu koncepcji pracy, interpretacji danych, przeglądzie literatury, napisaniu rozdziału. Mój udział procentowy szacuję na 100%.

3. Autorzy: B. Cybulska-Stopa, M. Jasiówka, Krzysztof Koper.

Tytuł oryginału: Chemioterapia w raku jajnika po leczeniu chirurgicznym.

Tytuł całości: Ginekologia onkologiczna.

Odpowiedzialni za całość, redakcja: Łukasz Wicherek, Z. Kojs, G. H. Bręborowicz.

Adres wydawniczy: Warszawa : Wydaw. Lek. PZWL, 2017

Opis fizyczny: s. 513-527.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, współudziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części pracy. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

4. Autorzy: Łukasz Wicherek, Krzysztof Koper.

Tytuł oryginału: Leczenie chirurgiczne wznowy raka jajnika w aspekcie zastosowania dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii.

Tytuł całości: Terapia CRS + HIPEC: t. 9.

Odpowiedzialni za całość, redakcja: T. Jastrzębski, W. P. Polkowski.

Adres wydawniczy: Gdańsk : Via Medica, 2017

Opis fizyczny: s. 184-206.

Seria: Biblioteka Chirurga Onkologa. Red. nauk. serii: A. Jeziorski.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na: współudziale w określeniu koncepcji pracy, współudziale w gromadzeniu danych, interpretacji i prezentacji wyników badania, przeglądzie literatury, napisaniu części pracy. Mój udział procentowy szacuję na 50%.

D) Zestawienie bibliometryczne

Sumaryczny impact factor według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania: **21.202**

Łączna wartość punktacji KBN/MNiSzW: **331.000**

Liczba cytowań – **54** cytowania - za lata 2011-2019 na podstawie bazy Web of Science.

Index H=**4** (Web of Science)

Liczba cytowań – **73** cytowania - za lata 2011-2019 na podstawie bazy Scopus.

Index H=**4** (Scopus)

W podsumowaniu mojej aktywności badawczo-twórczej można podkreślić, że do istotnej jej części należy to, że:

- posiadam 10 prac z impact factor według listy JCR;
- w dwóch jestem pierwszym autorem;
- w dwóch kolejnych pracach jestem drugim autorem;
- w jednej pracy autorem ostatnim, korespondencyjnym.

E) Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

Wniosek w ramach IX konkursu o finansowanie zadania badawczego służącego rozwojowi młodych naukowców zatrudnionych na Wydziale Nauk o Zdrowiu CM UMK w roku 2019 pt. Preparatyka wymazów rektalnych do analizy metagenomowej mikrobiomu jelitowego u pacjentów onkologicznych poddawanych immunoterapii.
Data złożenia wniosku 9.04.2019r.

W skład zespołu badawczego wchodzi:

1. Dr n. med. Krzysztof Koper - 1985r., Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej CM UMK - **Kierownik projektu – wnioskodawca**;
2. Dr hab. Krzysztof Roszkowski, prof. UMK - 1963r., Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej CM UMK;
3. Dr hab. Anna Bajek - 1981r., Zakład Inżynierii Tkankowej, Katedra Urologii CM UMK;
4. Prof. dr hab. Katarzyna Hryniewicz, 1972r., Zakład Mikrobiologii UMK;
5. Dr Marcin Gołębiowski, 1977r., Interdyscyplinarne Centrum Nowoczesnych Technologii, UMK.

F) Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych:

1. Zebranie Naukowe „Nowa Nadzieja” w leczeniu chorych na nowotwory wywodzące się z narządów płciowych. Neoadjuwantowa chemioterapia w zaawansowanych rakach szyjki macicy. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 29.11.2012r.
2. Doświadczenia Centrum Onkologii w Bydgoszczy w stosowaniu dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii w leczeniu wznowy raka jajnika – program CHIPOR. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Bydgoszcz, 17.05.2014r.

3. Profilaktyczne zastosowanie leczenia wspomagającego w postaci leków przeciwwymiotnych. Centrum Onkologii w Bydgoszcz, Bydgoszcz, 25.09.2014r.
4. Dootrzewnowa okołoperacyjna chemioterapia w hipertermii- doświadczenia CO w Bydgoszczy. Sesja plakatu. IV Ogólnopolska Konferencja PTGO. Kraków, 25.10.2014r.
5. Immunoterapia. Ipilimumab – kryteria prowadzenia terapii, dawkowanie oraz ocena odpowiedzi na leczenie. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 29.10.2014r.
6. Zapobieganie wczesnym i opóźnionym nudnościom i wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych. CO w Bydgoszczy, 28.11.2014r.
7. Dootrzewnowa chemioterapia perfuzyjna w hipertermii (HIPEC) w leczeniu wznowy raka jajnika. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 12.2014r.
8. Immunoonkologia – nowa perspektywa leczenia nowotworów. Leczenie zaawansowanego czerniaka. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 10.06.2015r.
9. Zastosowanie terapii anty-EGFR w leczeniu pacjentów na przerzutowego raka jelita grubego. Zjazd PTO – Oddział Kujawsko Pomorski. ChomiąŜa Szlachecka, 13.06.2015r.
10. Jak wydłuŹyć przeŹycie chorych na HER2 dodatniego rozsialego raka Źołądka. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 1.07.2015r.
11. HIPEC opcją terapeutyczną dla chorych i wyzwaniem dla onkologów. Sesja plakatu. Kongres PTOK, Gdańsk, 28.08.2015.
12. Doświadczenia Centrum Onkologii w Bydgoszczy w terapii rozsialego czerniaka. Warsztaty Onkologiczne, Toruń, 21.11.2015r.
13. Mięsaki tkanek miękkich- charakterystyka i leczenie. Doświadczenia Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 9.12.2015r.
14. Zastosowanie terapii celowanej molekularnie w leczeniu pacjentów na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 21.01.2016r.
15. Rosnąca rola immunoterapii w leczeniu onkologicznym. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 10.02.2016.
16. Mechanizmy i strategie terapeutyczne stosowane w nudnościach i wymiotach wywoływanych przez chemioterapię (CINV). Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 10.03.2016r.

17. Neutropenia i gorączka neutropeniczna jako istotne powikłania w onkologii. Zasady kwalifikacji i praktyczne zastosowanie preparatów GCSF. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 05.2016r.
18. Niedokrwistość jako istotny problem w onkologii. Leczenie. Czynniki Stymulujące Erytropoezę. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 8.12.2016r.
19. Dootrzewnowa chemioterapia w hipertermii – dowody naukowe. Spotkanie naukowe „Nowosądecki Oplątek Onkologiczny”. Okręgowa Izba lekarska w Nowym Sączu, Nowy Sącz, 16.12.2016r.
20. Międzynarodowa konferencja Advances in Surgical Oncology, Lublin, 23-24.11. 2017r. Cytoreductive surgery and HIPEC in ovarian cancer treatment: the Bydgoszcz Oncological Center experience.
21. Istotne powikłania leczenia systemowego: neutropenia i gorączka neutropeniczna, nudności i wymioty, kardiotoxyczność. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 14.12.2017r.
22. Aktualne możliwości terapeutyczne u chorych z rozsiałym HER2 dodatnim rakiem piersi. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 1.03.2018r.
23. Rola i znaczenie stosowania wytycznych w zapobieganiu nudności i wymiotów podczas chemioterapii. Wojewódzkie Centrum Onkologii, Gdańsk, 16.03.2018r.
24. Leczenie systemowe chorych na zaawansowanego raka jajnika. Terapia antyangiogenna. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 10.05.2018r.
25. Zastosowanie chemioterapii w leczeniu raka jajnika, szyjki macicy i endometrium. Szkoła Onkologii. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Toruń, 16.06. 2018r.
26. Strategie leczenia u chorych na raka jelita grubego. Leczenie celowane. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 4.07.2018r.
27. Aktualne możliwości immunoterapii w wybranych nowotworach złośliwych. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 12.09.2018r.
28. Zapobieganie wczesnym i opóźnionym nudnościom wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 20.09.2018r.
29. Znaczenie profilaktyki neutropenii. Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 11.10.2018r.
30. Postępy w leczeniu raka jajnika. Zjazd PTO – Oddział Kujawsko Pomorski. Bydgoszcz, 1.12.2018r.

G) Odbyte kursy specjalistyczne

W ramach podnoszenia kwalifikacji zawodowych uczestniczyłem w następujących kursach:

1. The Operative Training on HIPP on Performer HT system. Bydgoszcz 12.2012r.
2. Prawa i obowiązki lekarza w świetle zmian w prawie medycznym. Cegedim Relationship Management. Esculap. Bydgoszcz, 01.2012r.
3. Leczenie bólu z uwzględnieniem aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa leczenia bólu. Bydgoszcz, 11.2012r.
4. Akademia Żywienia w Onkologii, Polskie Towarzystwo Żywności Dojelitowego i Pozajelitowego i Metabolizmu. Bydgoszcz, 03.2013r.
5. Kurs doskonalący – Czerniak i inne nowotwory skóry. CMKP. Warszawa, 05.2014r.
6. Kurs doskonalący – Nowotwory płuca i klatki piersiowej. CMKP. Warszawa, 06.2014r.
7. Kurs doskonalący – Rak piersi. CMKP. Warszawa, 12.2014r.
8. Szkolenia e- learningowe kompetencji kluczowych: Autoprezentacja, Kreatywność, Funkcjonowanie w otoczeniu międzynarodowym, Prawo z działalności gospodarczej, Zarządzanie wiedzą, Zarządzanie zespołem, Komunikacja interpersonalna. Wyższa Szkoła Gospodarki w Bydgoszczy, 2014/2015r.
9. Kurs doskonalący – Nowotwory układu pokarmowego. CMKP. Warszawa, 04.2015r.
10. Komunikacja i umiejętność prowadzenia rozmowy z pacjentem. Polskie Centrum Edukacji, Warszawa, 02.2016 r.
11. Good Clinical Practice training meeting Minimum Criteria for ICH E6 GCP. TransCelerate Biopharma, Inc. 05.2018r.

H) Staże zagraniczne:

W ramach podnoszenia kwalifikacji oraz nabycia umiejętności w zakresie onkologii odbyłem staż naukowy pod kierunkiem dr S. Vasiliou w Larnaka na Cyprze.

Obstetrics and Gynecology Department of Larnaca General Hospital, 6301 Larnaka, Cypr w okresie 5.10-14.12.2015r.

I) Udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych

1. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Bydgoszcz, 15-17.05.2014r
2. XVII Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Gdańsk, 28-30.08.2014r.
3. European Melanoma Experience Exchange: Focus on Therapy euMEET. Medical University of Vienna. Wiedeń, Austria, 16-17.10.2014r.
4. IV Ogólnopolska Konferencja PTGO. Kraków, 22-25.10.2014r.
5. Ogólnopolska Konferencja „Jakość w opiece zdrowotnej” Kraków, 24-26.05.2015r
6. XIV Spotkanie Po ASCO. Gdańsk, 26-27.06.2015r.
7. XVIII Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Gdańsk, 27-29.08.2015r.
8. XX Konferencja Naukowa Postępy w Ginekologii Onkologicznej. Zakopane, 17-19.09.2015r.
9. XIX Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Gdańsk, 1-3.09.2016r.
10. XXI Konferencja Naukowa Postępy w Ginekologii Onkologicznej. Zakopane, 8-10.09.2016r.
11. IV Kongres Onkologii Polskiej. Łódź, 12-15.10.2016r
12. Leczenie wspomagające w onkologii. Kraków, 4.03.2017r.
13. XVI Spotkanie Po ASCO. Gdańsk, 30.06-1.07.2017r.
14. XXII Konferencja Naukowa Postępy w Ginekologii Onkologicznej. Zakopane, 14-16.09.2017r.
15. XX Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Kraków, 14-16.09.2017r.
16. Advances in Surgical Oncology. Lublin, 23-24.11. 2017r.
17. Ogólnopolska Konferencja Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia „Jakość w Opiece Zdrowotnej” Kraków, 21-22.05.2018r.
18. Szkoła Onkologii. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Toruń, 15-16.06.2018r.
19. XXIII Konferencja Naukowa Postępy w Ginekologii Onkologicznej. Zakopane, 12.10.2018r.
20. ESMO 2018 Congress, Monachium, Niemcy 19-23.10.2018r.

J) Współpraca z innymi ośrodkami naukowo-badawczymi

1. Obstetrics and Gynecology Department of Larnaca General Hospital, 6301 Larnaka, Cypr
2. Zakład Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej. UJ Collegium Medicum, Kraków
3. Zakład Biochemii Analitycznej. Wydział Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ, Kraków.
4. Zakład Inżynierii Tkankowej. Wydział Lekarski Collegium Medicum Bydgoszcz, UMK, Toruń.

K) Działalność dydaktyczna

Jako nauczyciel akademicki prowadzę ćwiczenia i wykłady ze studentami Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK. Realizuję zajęcia dydaktyczne dla kierunków Pielęgniarstwo i Położnictwo z następujących przedmiotów: ginekologia i pielęgniarstwo ginekologiczne, diagnostyka w ginekologii, onkologia ginekologiczna, endokrynologia ginekologiczna, standardy i procedury w opiece ginekologicznej oraz współczesne kierunki badań naukowych w ginekologii. Przy Katedrze działa Studenckie Koło Naukowe Ginekologii Onkologicznej. Jako współprowadzący jego działalność, jestem zaangażowany w realizację programu działalności tego Koła Naukowego.

Byłem dotychczas promotorem i recenzentem kilkudziesięciu prac licencjackich i magisterskich na kierunków Elektroradiologia, W roku akademickim 2018/2019 jestem promotorem 13 prac dyplomowych. Dietetyka oraz Pielęgniarstwo i Położnictwo.

W ramach działalności dydaktycznej trzykrotnie byłem powołany na **członka komisji egzaminacyjnej** w ramach rekrutacji kandydatów na studia stacjonarne i niestacjonarne kierunków: Pielęgniarstwo i Położnictwo Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK.

W ramach procesu dydaktycznego prowadziłem następujące kursy specjalistyczne dla pielęgniarek i położnych w ramach projektu doskonalenia kadr medycznych:

1. Kurs specjalistyczny: Ordynowanie leków i wypisywanie recept dla pielęgniarek/-rzy, położnych. CKPPiP w ramach projektu unijnego POWR 2016-2018r. Bydgoszcz.
2. Kurs specjalistyczny: Szkolenie specjalizacyjne w dziedzinie Pielęgniarstwa Ginekologicznego. OKPPiP w Rzeszowie, Zielona Góra 2016r.
3. Kurs specjalistyczny: Opieka nad chorymi dorosłymi w leczeniu systemowym nowotworów dla pielęgniarek i położnych w ramach projektu unijnego POWR. Bydgoszcz 2017r.
4. Kurs specjalistyczny: Opieka pielęgniarska w leczeniu systemowym nowotworów dla pielęgniarek i położnych w ramach projektu unijnego POWR. Bydgoszcz 2017r.
5. Kurs specjalistyczny w zakresie opieki nad chorymi dorosłymi w leczeniu systemowym nowotworów dla pielęgniarek i położnych w ramach projektu unijnego POWR. Włocławek 2017r.
6. Kurs specjalistyczny w zakresie opieki nad chorymi dorosłymi w leczeniu systemowym nowotworów dla pielęgniarek i położnych w ramach projektu unijnego POWR. Elbląg 2018r.
7. Kurs specjalistyczny: Opieka pielęgniarska nad chorymi dorosłymi w leczeniu systemowym nowotworów w ramach projektu unijnego POWR Bydgoszcz 2018r.

L) Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji.

1. Opieka naukowa nad studentem IV roku Wydziału Lekarskiego, kierunek lekarski w zakresie onkologii w Centrum Onkologii w Bydgoszczy od 2019r..
2. Kierownik specjalizacji w dziedzinie onkologii klinicznej jednego lekarza rezydenta od 2019r.

M) Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego, z podaniem tytułów rozpraw doktorskich.

Uchwałą Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum UMK zostałem powołany na promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich.

1. Ocena wyników leczenia pacjentek z rozpoznanym rakiem jajnika oraz wtórnym nowotworem złośliwym otrzewnej i przestrzeni zaotrzewnowej u chorych w okresie okołomenopauzalnym oraz w latach starości.

2. Znaczenie limfadenektomii w kontekście oceny odległych wyników leczenia w nowotworach złośliwych wywodzących się z narządów rodnych.

N) Działalność organizacyjna

1. Jestem członkiem Interdyscyplinarnej Komisji ds. Nowotworów Kobięcych Narządów Płciowych Centrum Onkologii w Bydgoszczy.
2. Jestem członkiem Interdyscyplinarnej Komisji ds. Nowotworów Ośrodkowego Układu Nerwowego Centrum Onkologii w Bydgoszczy.
3. W 01.2018r. decyzją Dyrektora Centrum w ramach Oddziału Chemioterapii został utworzony Pododdział Chemioterapii, którego zostałem zastępcą Koordynatora ds. Ginekologii Onkologicznej. W ramach jego działalności zorganizowałem Zespół ds. Leczenia Raka Jajnika.
4. W Centrum Onkologii w Bydgoszczy funkcjonuje Zespół ds. Jakości, w ramach którego działają zespoły merytoryczne. Jestem członkiem następujących zespołów:
 1. Zespół terapeutyczny
 2. Zespół ds. Profilaktyki Żylnej Choroby Zakrzepowo-Zatorowej

O) Udział w komitetach organizacyjnych międzynarodowych i krajowych konferencji naukowych

1. Członek komitetu organizacyjnego konferencji pt. I Kujawsko-Pomorskie Dni Chirurgii Cyto redukcyjnej „Wykorzystaj Szansę”, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Bydgoszcz, 14-15.03.2013r.
2. Członek komitetu naukowego konferencji Szkoła Onkologii. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Toruń, 15-16.06.2018r.

P) Działalność popularyzatorska w dziedzinie nauk medycznych

1. Udział w realizacji projektu „SOS dla amazo nek” mającego na celu propagowanie zachowań prozdrowotnych. Stowarzyszenie Różowa Wstążeczka w latach 2014-2015.
2. Prowadzenie wykładów w ramach programu unijnego w zakresie edukacji zdrowotnej, profilaktyki przeciwnowotworowej i upowszechnienia Europejskiego Kodeksu Walki

z Rakiem w latach 2011-2013. Program ten był koordynowany przez Zakład Profilaktyki i Promocji Zdrowia Centrum Onkologii w Bydgoszczy.

R) Nagrody za działalność naukową

1. Nagroda Dyrektora Centrum Onkologii w Bydgoszczy za uzyskanie w 2013 roku stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Bydgoszcz, 12.2013r.
2. Indywidualne Wyróżnienie Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w 2013 roku za rozprawę doktorską pt. „Wartość kliniczna oceny immunoreaktywności antygenów RCAS1, B7H4, HLA-G, CD44, CK17 i MT w ogniskach raka szyjki macicy i ich mikrośrodowisku”. Bydgoszcz, 11.2014r.

S) Członkostwo w krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych.

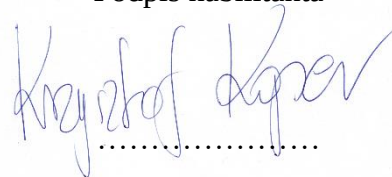
1. Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)
2. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
3. Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)

Data

Bydgoszcz, 12.04.2019

.....

Podpis habilitanta


.....