

# AUTOREFERAT



**Dr n.med. Leszek Kozłowski**

Kierownik Oddziału Chirurgii Onkologicznej ze  
Specjalistycznymi Pododdziałami Leczenia Chorób  
Nowotworowych

Białostockiego Centrum Onkologii im. Marii  
Skłodowskiej-Curie w Białymstoku

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chirurgii  
onkologicznej województwa podlaskiego

1. **DANE OSOBOWE:** Leszek Kozłowski

**2. POSIADANE DYPLOMY, STOPNIE NAUKOWE LUB ARTYSTYCZNE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ:**

**1990-** Dyplom lekarza, Wydział Lekarski Akademii Medycznej im. Juliana Marchlewskiego w Białymstoku (od 2008 roku: Wydział Lekarski z Oddziałem Somatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku)

**1994-** Dyplom Pierwszego Stopnia Specjalizacji z zakresu chirurgii ogólnej, Wydział Zdrowia, Urząd Wojewódzki w Białymstoku

**1997-** Stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne – Rada Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku  
Tytuł: Aktywność katepsyny A nowotworów skóry.

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

Recenzenci: Prof. dr hab. n. med. Jan Prokopowicz

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Janik

**1998-** Dyplom Specjalisty Drugiego Stopnia z zakresu chirurgii onkologicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

**3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU I PRZEBIEGU PRACY ZAWODOWEJ**

**01.01.-31.12.1991-** lekarz stażysta -Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej im. Marii Skłodowskiej - Curie w Białymstoku

**01.02.1992-30.11.2008** – nauczyciel akademicki, początkowo w Zakładzie Onkologii, od 2000 roku w Klinice Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

od 1 stycznia 2001 do 30.11.2008-**adiunkt** Kliniki Onkologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

**01.04.1992 -30.04.2004** – asystent, Oddział Chirurgii Onkologicznej Białostockiego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie w Białymstoku;

od 1998 - starszy asystent w tymże Oddziale

**2003-2018-** konsultacje i organizacja Poradni Chirurgii Onkologicznej oraz wykonywanie zabiegów z zakresu chirurgii onkologicznej w Oddziale Chirurgii Ogólnej „Pro Medica w Elku” Spółka z o.o.

**01.10.2004-26.01.2008** – II Oddział Chirurgii ZOZ MSW i A w Białymstoku; starszy asystent

**od 26.01.2008** –pełniący obowiązki ordynatora w II Oddziale Chirurgii ZOZ MSW i A w Białymstoku z Pododdziałami Ginekologii, Chirurgii Onkologicznej i Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej

**od 2013 do 2017** – Ordynator Oddziału Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Urazowo-Ortopedycznym SP ZOZ MSW w Białymstoku

**od 02.01.2018**-Kierownik Oddziału Chirurgii Onkologicznej ze Specjalistycznymi Pododdziałami Leczenia Chorób Nowotworowych Białostockiego Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie w Białymstoku

Kierujący Pododdziałem Chirurgii Piersi i Rekonstrukcji, Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie w Białymstoku

**2019**-Konsultant Wojewódzki Województwa Podlaskiego w dziedzinie chirurgii onkologicznej

#### **4. INFORMACJA O DZIAŁALNOŚCI DYDAKTYCZNEJ I ORGANIZACYJNEJ**

W latach **1992-2008** prowadzenie zajęć dydaktycznych seminariów, wykładów z zakresu chirurgii onkologicznej i propedeutyki onkologii studentom na kierunku lekarskim i stomatologicznym Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Opiekun 4 prac licencjackich i 5 prac magisterskich studentów pielęgniarstwa i rehabilitacji Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### **5. INFORMACJA O DZIAŁALNOŚCI POPULARYZUJĄCEJ NAUKĘ**

1. Wykład w konferencji naukowej pt.: „Pierwsi w walce z rakiem piersi w województwie podlaskim”. Białystok 2022
2. Wykłady dla organizacji pacjentów z problemem raka piersi ( AMAZOKI, Fundacja Rak and Roll) na temat nowoczesnych metod leczenia chirurgicznego raka piersi.
3. Udział w programach popularyzujących wiedzę z zakresu diagnostyki, profilaktyki oraz kompleksowego leczenia nowotworów w telewizji regionalnej TVP3 i Programie Radia Białystok
4. Wykłady na zaproszenie w ogólnopolskiej konferencji „Jestem świadoma i chcę wiedzieć więcej”, Białystok 2022

#### **6. CZŁONKOSTWO W STOWARZYSZENIACH:**

Członek Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej

## 7. PRACA NAUKOWA – PODSUMOWANIE

Łączny Impact Factor (IF) przed uzyskaniem stopnia doktora (0 prac z IF, 1 praca bez IF)= 5 pkt.  
(MEiN)

Łączny IF po uzyskaniu stopnia doktora (20 prac z IF, 17 prac bez IF)= **55,011**

Łączny IF prac z pierwszym/korespondencyjnym/ostatnim autorstwem (5 prac z IF)= **9,34**

Indeks Hirscha wg bazy Scopus = **14**

Indeks Hirscha wg bazy Web of Science = **12**

Liczba cytowań bez autocytowań wg bazy Scopus= **688**

Liczba cytowań bez autocytowań wg bazy Web of Science=**430**

**Całkowity IF (38 prace: 20 z IF, 18 bez IF) = 55,011**

**Punkty Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) = 902**

## 8. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R.

Cykl prac zatytułowany: Powikłania nerkowe i nadciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych.

1.	<b>Kozłowski L</b> , Bielawska K, Zhymaila A, Małyszko J. Chronic Kidney Disease Prevalence in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Surgery. <i>Diagnostics</i> . 2022;12(9):1-10	<b>IF-3,6</b> <b>MEiN-70</b>
2.	<b>Kozłowski L</b> , Małyszko J. Acute kidney injury prevalence in patients with colorectal cancer undergoing surgery with curative intent. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> . 2021;25(4):1-4	<b>IF-1,8</b> <b>MEiN-70</b>
3.	<b>Kozłowski L</b> , Kozłowska K, Małyszko J. Hypertension and chronic kidney disease is highly prevalent in elderly patients with colorectal cancer undergoing primary surgery. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2019;28(10):1425-1428	<b>IF-1,514</b> <b>MEiN-70</b>
4.	Małyszko J, Kozłowska K, <b>Kozłowski L</b> , Małyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2017;32(6):924-936	<b>IF-4,602</b> <b>MEiN-40</b>
5.	Małyszko J, <b>Kozłowski L</b> , Kozłowska K, Małyszko M, Małyszko J. Cancer and the kidney: dangerous liaisons or price paid for the progress in medicine? <i>Oncotarget</i> . 2017;8(39):66601-66619	<b>MEiN-40</b>
	<b>Sumaryczna punktacja</b>	<b>IF-11,516</b> <b>MEiN-290</b>

### 8.1. Wprowadzenie, cel badań:

Leczenie pacjentów chorych na nowotwory złośliwe jest poważnym wyzwaniem medycyny w XXI-wieku. Z jednej strony zatrważające dane epidemiologiczne mówiące o systematycznym wzroście liczby nowych zachorowań, praktycznie na wszystkie rodzaje nowotworów na całym świecie, przy stale wydłużającym się czasie życia ludzi, z drugiej strony

nowe i bardziej skuteczne metody leczenia nowotworów złośliwych oparte o nowoczesne terapie leczenia skojarzonego, uwzględniające nowe cząsteczki, leczenie celowane czy immunoterapia. Podejmując się leczenia choroby nowotworowej zawsze musimy brać pod uwagę stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, stan jego odżywienia, ponieważ ma to bardzo ważne znaczenie na przebieg i wyniki jego leczenia. Ponadto, leczenie choroby zasadniczej, w różnym stopniu wiąże się z występowaniem działań ubocznych, nasilać objawy schorzeń współistniejących, co w znacznym stopniu może komplikować proces leczenia i mieć istotny wpływ na jego końcowe wyniki. Dlatego też holistyczne podejście do pacjenta, planowanie leczenia adekwatnego do jego stanu zdrowia i ograniczeń związanych ze schorzeniami współistniejącymi jest nadrzędnym celem mającym przełożenie na efekty i sukces nowoczesnego leczenia nowotworów w XXI-wieku.

W przebiegu chorób nowotworowych często występują powikłania ze strony nerek. Istnieje wiele możliwości oddziaływania choroby nowotworowej na nerki. Wyróżnić należy oddziaływania bezpośrednie (przerzuty, nacieczenia, obstrukcja dróg moczowych), oddziaływania pośrednie (zaburzenia elektrolitowe, ostra niewydolność nerek, DIC, zakrzepy żył nerkowych, amyloidoza, glomerulopatie, nefrokalcynoza) oraz zmiany towarzyszące leczeniu (leczenie chirurgiczne, toksyczność leków, zespół rozpadu guza, radioterapia). Od dłuższego czasu obserwowano powiązania między chorobami nerek a nowotworami złośliwymi, jednak całkiem niedawno uznano ich znaczenie i ustalono „nową” specjalizację nefrologiczną - „onkonefrologię”.

Zwiększona częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN), zwłaszcza u osób starszych, ma ogromne znaczenie kliniczne. Wiele leków przeciwnowotworowych jest usuwanych głównie przez nerki w postaci niezmienionej lub aktywnych metabolitów. Dlatego pogorszenie czynności nerek może potencjalnie prowadzić do zmian farmakokinetyki, podwyższonego poziomu leków we krwi i zwiększonej toksyczności. Wykazano, że znaczna liczba pacjentów z PCHN leczonych chemioterapią wymaga zmniejszenia dawki w przypadku PCHN, ale nie otrzymują oni indywidualnie dostosowanej dawki. Należy zatem podkreślić, że przewlekła choroba nerek jest problemem niedostatecznie rozpoznany w populacji onkologicznej, a eGFR należy oceniać równolegle, nie tylko na oddziale onkologicznym, ale na każdym oddziale. Wynika to z faktu, że pacjenci się starzejają, mają więcej chorób współistniejących, otrzymują więcej leków potencjalnie nefrotoksycznych i są poddawani zabiegom potencjalnie nefrotoksycznym, takim jak przezskórne interwencje wieńcowe – PCI lub tomografia komputerowa z dożylnym środkiem kontrastowym itp. Niezwykle ważna jest

świadomość czynności nerek u pacjentów otrzymujących leki nefrotoksyczne lub potencjalnie nefrotoksyczne oraz regularne monitorowanie czynności nerek przed każdym cyklem chemioterapii. Onkolodzy powinni dostosować dawki leków cytotoksycznych do aktualnej funkcji nerek. Ponadto u pacjentów leczonych chemioterapeutykami o działaniu nefrotoksycznym, w szczególności z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, należy dokładnie ocenić konieczność jednoczesnego stosowania leków, np. NLPZ. W miarę możliwości należy ich unikać, ponieważ mogą przyczyniać się do nefrotoksyczności chemioterapeutyków.

Głównymi przesłankami do realizacji niżej opisanego cyklu prac były:

1. Ocena występowania powikłań nerkowych i nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych.
2. Badanie wpływu leczenia neoadjuwantowego w postaci radio- i chemioterapii na funkcję nerek u pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu raka okrężnicy i odbytnicy.
3. Ocena wpływu uszkodzenia nerek na sposób leczenia onkologicznego, jego modyfikację oraz odległe wyniki leczenia onkologicznego.

## **8.2. Omówienie poszczególnych prac:**

**I praca: Kozłowski L, Bielawska K, Zhymaila A, Małyszko J. Chronic Kidney Disease Prevalence in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Surgery. Diagnostics. 2022;12(9)1-10**

Celem naszego badania była ocena częstości występowania przewlekłej choroby nerek (PCHN) wśród pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu raka okrężnicy i odbytnicy oraz jej związek z terapią neoadjuwantową lub brakiem wcześniejszej terapii.

Badaniem objęto kohortę 560 pacjentów z potwierdzonym rakiem okrężnicy i odbytnicy w trakcie leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia. Terapia neoadjuwantową w formie radioterapii była stosowana przed operacją u 67 chorych na raka odbytnicy, natomiast radiochemioterapię zastosowano u 86 pacjentów. Wyniki: PCHN stwierdzono u 10% pacjentów w całej analizowanej grupie pacjentów, cukrzycę u 25%, nadciśnienie tętnicze u 60%, natomiast anemię rozpoznano u 47% chorych. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek częściej byli starsi i mieli anemię z wyższym poziomem CRP w surowicy, co odzwierciedlało ogólny stan zapalny. W naszym badaniu 4,7% pacjentów leczonych radiochemioterapią i 3% chorych poddawanych radioterapii miało przewlekłą chorobę nerek jako chorobę współistniejącą. W stosunku do pacjentów bez leczenia przedoperacyjnego raka odbytnicy,

chorzy poddawani radiochemioterapii neoadiuwantowej byli starsi, mieli istotnie niższy eGFR i wartości albuminy oraz wyższy poziom kreatyniny, aminotransferazy asparaginianowej i INR przed planowym leczeniem chirurgicznym. Wszyscy pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, z wyjątkiem dwóch, byli w wieku powyżej 65 lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w funkcji nerek u pacjentów którzy przeszli radioterapię przedoperacyjną w stosunku do porównywanej grupy pacjentów z rakiem odbytnicy bez tej terapii. Pacjenci z niedokrwistością byli istotnie starsi i bardziej niedożywieni (co znalazło odzwierciedlenie w niższym poziomie albuminy i białka całkowitego oraz wyższej aktywności aminotransferaz i GGTP) i mieli wyższe parametry stanu zapalnego (co odzwierciedla wyższy poziom CRP i leukocytów). Wśród pacjentów z niedokrwistością 75% miało PCHN jako chorobę współistniejącą. Wnioski: Aby zapewnić jak najlepsze wyniki leczenia tego nowotworu, PChN, jak i inne schorzenia współtowarzyszące, powinny być diagnozowane i odpowiednio leczone u pacjentów onkologicznych przed planowym leczeniem chirurgicznym. Takie informacje mają na celu odpowiednie przygotowanie pacjenta do zabiegu chirurgicznego, poprzez wyrównanie parametrów funkcji nerek i innych zaburzeń homeostazy co ma istotny wpływ na powikłania pooperacyjne i skuteczność specjalistycznego leczenia onkologicznego.

**II praca: Kozłowski L, Malyszko J. Acute kidney injury prevalence in patients with colorectal cancer undergoing surgery with curative intent. Contemp Oncol (Pozn). 2021;25(4);1-4**

Pacjenci leczeni z powodu chorób nowotworowych mają wysokie ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek (OUN), co ma istotny związek ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Przyczyną takiego stanu rzeczy mogą być różne formy stosowanej terapii onkologicznej takie jak: chemioterapia, immunoterapia, radioterapia, chirurgia onkologiczna, oraz jej efekty uboczne takie jak zespół rozpadu guza, długotrwałe niedokrwienie nerek w trakcie rozległych zabiegów chirurgicznych czy skutki uboczne radioterapii. Do tych przyczyn zaliczyć także można nadciśnienie tętnicze czy powszechne stosowanie środków kontrastowych w badaniach obrazowych na różnych etapach diagnostyki i leczenia nowotworów.

Dane literaturowe, oparte na dużej grupie populacji duńskiej określają ryzyko wystąpienia OUN na 17,5% w pierwszym roku od rozpoznania choroby nowotworowej, podczas gdy całkowite 5-letnie ryzyko wystąpienia OUN w tej samej grupie pacjentów wynosiło 27%. Najwyższe współczynniki zachorowalności obserwowano u pacjentów z

rakiem nerki, dróg żółciowych, wątroby i trzustki oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Ryzyko OUN po operacjach brzusznych z powodu nowotworów złośliwych waha się od 3 do 35 % i jest ściśle związane ze zwiększoną śmiertelnością.

W związku z tym, że mało jest danych w literaturze na temat OUN we wczesnym okresie pooperacyjnym, oraz wpływie leczenia neoadjuwantowego na ten stan, w niniejszej pracy podjęliśmy się próbę oceny zależności pomiędzy OUN u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy (CRC) poddanych operacji w relacji do stosowanego leczenia przedoperacyjnego lub bez takiego leczenia.

W analizowanej przez nas grupie 326 pacjentów leczonych z różną sekwencją terapii onkologicznej z powodu CRC, pacjenci z rozpoznaniem przez nas OUN byli starsi, mieli wyjściowo wyższe poziomy kreatyniny, mocznika i potasu oraz niższe stężenie hemoglobiny, mniejszą liczbę erytrocytów, poziom hematokrytu i słabsze przesączenie kłębuszkowe (eGFR). OUN stwierdzono w okresie pooperacyjnym u 36 pacjentów (11%), z których 27 zostało poddanych resekcji odbytnicy, a u 9 wykonano częściową resekcję okrężnicy (hemikolektomię prawo- lub lewostronną) z założeniem radykalnym. Częstość występowania OUN była identyczna w obu typach leczenia chirurgicznego. Spośród 54 pacjentów poddanych radiochemioterapii neoadjuwantowej, u 6 pacjentów (11%) rozpoznano OUN, podczas gdy takiego przypadku nie stwierdzono wśród 31 pacjentów poddanych wyłącznie RTH przedoperacyjnej. Wśród 36 pacjentów z CRP u których rozpoznano OUN we wczesnym okresie pooperacyjnym, 33 z nich miało nadciśnienie, 27-cukrzycę, a u 18, przynajmniej trzeci stopień przewlekłej niewydolności nerek

**III praca: Kozłowski L, Kozłowska K, Małyżko J. Hypertension and chronic kidney disease is highly prevalent in elderly patients with colorectal cancer undergoing primary surgery. Adv Clin Exp Med. 2019;28(10):1425-1428**

Zamiarem autorów była ocena częstości występowania nadciśnienia tętniczego oraz PChN u pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu raka jelita grubego.

Badanie pilotażowe przeprowadzono na 100 osobach z rakiem jelita grubego poddanych pierwotnej operacji chirurgicznej w Oddziale Chirurgii Onkologicznej Białostockiego Centrum Onkologii.. Przed zabiegiem nie zastosowano żadnej terapii neoadjuwantowej. Lokalny



Komitet Bioetyczny wyraził zgodę na badania. Analizowane dane oparto na danych demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych zawartych w historiach chorób pacjentów. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród wszystkich badanych pacjentów wyniosła 62%, natomiast wśród pacjentów w podeszłym wieku 78%. Średni wiek populacji badanej wynosił  $67 \pm 11$  lat; 65% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat. Częstość występowania cukrzycy wyniosła 23%, natomiast częstość występowania PChN wynosiła 15%. Wszyscy pacjenci z PChN byli w wieku powyżej 65 lat. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym byli zwykle starsi i mieli niedokrwistość, a ich fibrynogen był wyższy, co odzwierciedla ogólny stan zapalny.

Po pogrupowaniu pacjentów według wieku ( $\leq 65$  lat vs  $> 65$  lat) i obecności nadciśnienia, u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znacznie wyższe stężenia kreatyniny w surowicy ( $79,56 \pm 22,1 \mu\text{mol} / \text{L}$  w porównaniu do  $70,72 \pm 21,22 \mu\text{mol} / \text{L}$ ;  $p < 0,01$ ), niższe odpowiadające poziomy eGFR zgodnie ze wzorem CKD-EPI ( $75,5 \pm 15,97 \text{ ml} / \text{min} / 1,72 \text{ m}^2$  w porównaniu do  $95,72 \pm 18,00 \text{ ml} / \text{min} / 1,72 \text{ m}^2$ ;  $p < 0,001$ ), większa szerokość dystrybucji czerwonych krwinek (RDW) ( $14,8 \pm 3,45\%$  vs  $13,49 \pm 2,69\%$ ;  $p < 0,05$ ) i niższa liczba płytek krwi ( $248,17 \pm 106,21 \times 10^9 / \text{L}$  vs  $299,50 \pm 140,36 \times 10^9 / \text{L}$ ;  $p < 0,05$ ).

#### **IV praca: Małyżko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyżko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(6):924-936**

Problemem poruszonym w tej pracy pogładowej jest nefrotoksyczność związana z chemioterapią nowotworów i mechanizmy jej powstawania. Prawidłowa funkcja nerek odgrywa istotną rolę w procesie terapii nowotworów złośliwych i wynikach jego leczenia. Szereg form terapii onkologicznej wpływa niekorzystnie na funkcję nerek i mogą w znaczny sposób nasilać upośledzoną ich funkcję obecną przed rozpoczęciem takiej terapii. Wszelkie formy dysfunkcji nerek u pacjentów onkologicznych powinny być brane pod uwagę przed planowaniem leczenia onkologicznego i niejednokrotnie wymagają jego modyfikacji. Powikłania ogólnoustrojowe występują powszechnie w leczeniu nowotworów złośliwych, mają istotny wpływ na proces leczenia i jego wyniki odległe.

W trakcie systemowego leczenia onkologicznego mogą wystąpić różne choroby nerek i zaburzenia elektrolitowe spowodowane stosowaniem leków przeciwnowotworowych. Nerki są

główną drogą eliminacji wielu leków przeciwnowotworowych i ich metabolitów. Istnieją dwie główne ścieżki do wydalania leku przez nerki: przesączanie kłębuszkowe i wydzielina kanalikowa. Główną rolę odgrywa filtracja kłębuszkowa pozwalająca na wydalanie małych cząsteczek niezwiązanych z białkami (tj. o rozmiarze, który może przejść przez ścianę naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych). Takie cząsteczki nie mogą być filtrowane, jeśli są związane z białkami w układzie krążenia. Takie leki, jeśli są wydalane przez nerki, dostają się do moczu przez wydzielanie w kanaliku proksymalnym. Chemioterapeutyki mogą wpływać na kłębuszki nerkowe, kanaliki, tkankę śródmiąższową lub mikrokrążenie nerkowego, z objawami klinicznymi, które wahają się od bezobjawowego jako zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, do ostrej niewydolności nerek wymagającej dializy. Tak więc choroba nerek wywołana chemioterapią można podzielić na następujące kategorie: ostre uszkodzenie nerek (OUN) spowodowane mikroangiopatią zakrzepową (TMA), toksyczna ostra martwica kanalikowa, nefropatia kryształowa, białkomocz/zespół nerczycowy z powodu TMA, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych (FSGS), minimalne zmiana chorobowa, nefropatia błoniasta; tubulopatie z powodu zaburzeń elektrolitowych, kwasowo-zasadowych i dwuwartościowych; i chroniczne choroba nerek (CKD) spowodowana glomerulopatiami lub śródmiąższowymi zapaleniami nerek..

W pracy opisano mechanizmy uszkodzenia nerek poprzez powszechnie stosowane leki stosowane w nowoczesnej terapii systemowej nowotworów złośliwych i konsekwencje ich stosowania.

**V praca: Małyszko J, Kozłowski L, Kozłowska K, Małyszko M, Małyszko J. Cancer and the kidney: dangerous liaisons or price paid for the progress in medicine? Oncotarget. 2017;8(39):66601-66619**

W XXI wieku pacjenci z rozpoznaną chorobą nowotworową stanowią jedną z najbardziej licznych grup chorych kierowanych na konsultacje nefrologiczne i w wielu przypadkach wymagających specjalistycznego leczenia nefrologicznego, z terapią nerkozastępczą włącznie. Taka sytuacja zainspirowała nas do napisania tej pracy i podjęcia się próby wyjaśnienia przyczyny takiego stanu rzeczy. Problemy nefrologiczne dotyczą pacjentów z rozpoznaniem nowotworem, przed rozpoczęciem jego leczenia, jak również mogą się pojawić w trakcie jego leczenia systemowego. Co ważniejsze takie sytuacje mogą wywierać niekorzystny wpływ na skuteczność skojarzonej terapii onkologicznej, powodować jego

modyfikację, a w ostateczności spowodować przerwanie takiej terapii, co skutkuje ograniczeniem szans pacjenta chorego na nowotwór na wyleczenie.

W niniejszej pracy wyjaśniono w sposób szczegółowy mechanizmy i przyczyny powstawania ostrej i przewlekłej niewydolności nerek jako efekt nefrotoksyczności bezpośredniej i pośredniej stosowanych leków onkologicznych, nefrotoksyczności indukowanej stosowaniem kontrastu w diagnostyce i monitorowaniu leczenia, jak również omówiono w niej niekorzystny wpływ leczenia wspomagającego leczenie onkologiczne na funkcję nerek.

### **8.3. Wnioski**

Zasadniczym wnioskiem przedstawionych prac jest stwierdzenie, że dysfunkcja nerek i nadciśnienie tętnicze jest często stwierdzane u pacjentów leczonych z powodu nowotworów złośliwych na różnych etapach leczenia skojarzonego. Wyróżnić należy tu oddziaływania bezpośrednie choroby zasadniczej (przerzuty, nacieki nowotworowe, obstrukcja dróg moczowych), oddziaływania pośrednie (zaburzenia elektrolitowe, ostra niewydolność nerek, DIC, zakrzepy żył nerkowych, amyloidoza, glomerulopatie, nefrokalcynoza) oraz zmiany towarzyszące leczeniu (leczenie chirurgiczne, toksyczność leków, zespół rozpadu guza, radioterapia) czy wręcz stosowanie kontrastu w badaniach diagnostycznych. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że większość starszych pacjentów rozpoczynających leczenie onkologiczne ma cechy przewlekłej niewydolności nerek manifestujące się wyższymi poziomami kreatyniny i eGFR, nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość. Tak stan rzeczy ma istotne znaczenie w planowaniu wieloetapowego leczenia onkologicznego, może wpływać na jego modyfikację w trakcie terapii, a wiedza na ten temat i odpowiednie przygotowanie pacjentów do leczenia poprzez wyrównanie niedoborów i zaburzeń ma kolosalny wpływ na efekty leczenia onkologicznego.

## **9. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH**

**(po obronie pracy doktorskiej)**

### **9.1. Cykl prac poszerzających wiedzę na temat enzymów proteolitycznych i ich roli w biologii nowotworów.**

1. Kiluk M, Skrzydlewski Z, Kiluk A, Woroniecki A, Rucińska M, Kozłowski L Aktywność katepsyny D w niektórych nowotworach przewodu pokarmowego. Activity of cathepsin D in some neoplasm of the gastrointestinal tract. Pol. Merk. Lek., 1997, 2, 11: 307-308  
**IF=0, MEiN=5**
2. Kozłowski L, Ostrowska H, Wojtukiewicz MZ Aktywność katepsyny A raków skóry. Cathepsin A activity in skin cancers. Onkol. Pol. 1999, 2, 2: 85-90

**IF=0, MEiN=3**

3. Kozłowski L, Wojtukiewicz MZ. Rola enzymów proteolitycznych w progresji nowotworów skóry i powstawaniu przerzutów. The role of proteolytic enzymes in skin tumor growth and metastasis. Post. Hig. Med. Dośw. 1999, 53, 6; 841-854  
**IF=0, MEiN=5**
4. Kozłowski L, Wojtukiewicz MZ, Ostrowska H. Cathepsin A activity in primary and metastatic human melanocytic tumors. Arch. Dermatol. Res. 2000; 292: 68-71  
**IF=1,346, MEiN=9**
5. Ostrowska H, Wójcik C, Wilk S, Omura S, Kozłowski L, Stokłosa T, Worowski K, Radziwon P. Separation of cathepsin A-like enzyme and the proteasome: evidence that lactacystin/beta-lactone is not a specific inhibitor of the proteasome. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2000; 32 (7): 747-757  
**IF=2,910, MEiN=12**
6. Kozłowski L, Stokłosa T, Omura S, Wójcik C, Wojtukiewicz M Z, Worowski K, Ostrowska H. Lactacystin Inhibits Cathepsin A Activity in Melanoma Cell Lines. Tumor Biol., 2001; 22: 211-215  
**IF=1,241, MEiN=9**
7. Laudański P, Świątecka J, Kozłowski L, Leśniewska M, Wojtukiewicz M.Z., Wołczyński S. Increased serum level of membrane type 1-matrix metalloproteinase (MT1-MMP/MMP- 14) in patients with breast cancer. Folia Histochem.Cytobiol. 2010;48(1): 101-103  
**IF=0,902, MEiN=13**
8. Hempel D, Wojtukiewicz MZ, Kozłowski L, Romatowski J, Ostrowska H. Increased plasma proteasome chymotrypsin – like activity in patients with advanced solid tumors. Tumor Biol. 2011; Aug. 32(4): 753-759, Epub 2011 May 25  
**IF=2,143, MEiN=20**

Poszerzenie wiedzy na temat mechanizmów rozwoju i rozprzestrzeniania się nowotworów ma istotne znaczenie w odkrywaniu nowych terapii skutecznych w ich zwalczaniu. Enzymy proteolityczne odgrywają taką rolę, co zostało udowodnione w szeregu eksperymentów laboratoryjnych na różnych nowotworach występujących u człowieka. W przeprowadzonych przez nas badaniach wykazano zdecydowanie wyższą aktywność katepsyny A w przerzutach czerniaka złośliwego w stosunku do jego ogniska pierwotnego i łagodnych zmian melanocytowych. Taka sytuacja ma miejsce także w przypadku innych nowotworów. Jako pierwsi na świecie wykazaliśmy, że lactacystyna nie jest specyficznym inhibitorem proteasomu, a hamuje również aktywność katepsyny A w homogenatach linii czerniaka. Osiągnięcie takich wyników było możliwe dzięki współpracy z Panem Profesorem Satoshi Omura, biochemikiem z Japonii, późniejszym

laureatem nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii w roku 2015. Badania nad kompleksem proteasomu, którego jednym z elementów jest katepsyna A, jego roli w fizjologii i patologii, zaowocowały wynalezieniem leku w skutecznej terapii nowotworów człowieka. Takim lekiem jest bortezomib – organiczny związek chemiczny, dwupeptydowa pochodna kwasu borowego, będąca silnym i odwracalnym inhibitorem proteasomu 26S. Bortezomib był pierwszym wprowadzonym do leczenia inhibitorem proteasomu.

## **9.2. Cykl prac na temat niestabilności mikrosatelitarnej i jej znaczeniu w patologii nowotworów człowieka oraz ich terapii.**

1. Rucińska M, Kozłowski L, Pepiński W, Janica J, Wojtukiewicz MZ. Niestabilność mikrosatelitarna w mięsakiach. *Microsatellite instability in sarcomas*. *Onkol. Pol.* 2001; 4(1): 35-38  
**IF=0, MEiN=3**
2. Rucińska M, Kozłowski L, Pepiński W, Skawrońska M, Janica J, Wojtukiewicz MZ. Wstępna ocena niestabilności mikrosatelitarnej w rakach skóry. *Preliminary evaluation of microsatellite instability in skin cancers*. *Pol. Merk. Lek.* 2002; 13, 76:281-283  
**IF=0, MEiN=5**
3. Rucinska M, Kozłowski L, Pepinski W, Skawronska M, Janica J, Wojtukiewicz MZ. High grade sarcomas are associated with microsatellite instability (chromosom 12) and loss of heterozygosity (chromosom 2). *Med. Sci. Monit.* 2005; 11(2):65-68  
**IF=0, MEiN=10**
4. Kozłowski L, Filipowski T, Rucinska M, Pepiński W, Janica J, Skawrońska M, Poznański J, Wojtukiewicz MZ. Loss of heterozygosity on chromosomes 2p, 3p, 15q21.3 and 11p15.5 as a poor prognostic factor in stage II and III (FIGO) cervical cancer treated by radiotherapy. *Neoplasma* 2006; 53(5):440-443  
**IF=1,247 MEiN=10**
5. Pepiński W, Sołtyszewski I, Skawrońska M, Rogowski M, Zalewska R, Kozłowski L, Filipowski T, Janica J. Loss of heterozygosity (LOH)-implications for human genetic identification. *Folia Histochem.Cytobiol.* 2009;47(1): 105-110  
**IF=1,081, MEiN=13**

Aktualny stan wiedzy na temat biologii nowotworów, a konkretnie obecność pewnych defektów genetycznych ma bardzo istotne znaczenie w ich precyzyjnym leczeniu. Nowe trendy leczenia onkologicznego oparte są na leczeniu ukierunkowanym molekularnie, co przekłada się na wyniki terapii szeregu nowotworów złośliwych

człowieka. Spektakularnym wynikiem okazało się stosowanie immunoterapii w leczeniu zaawansowanych postaci większości nowotworów między innymi jelita grubego i odbytnicy, raka płuc i innych, u których stwierdzono niestabilność mikrosatelitarną. W przeprowadzanych przez nas badaniach wykazaliśmy obecność niestabilności mikrosatelitarnej w szeregu nowotworów złośliwych człowieka o bardzo złym rokowaniu takich jak heterogenna grupa mięsaków czy raku szyjki macicy. Z przeprowadzonych przez nas badań jasno wynika, że niestabilność mikrosatelitarna jest złym czynnikiem rokowniczym u pacjentek z rakiem szyjki macicy.

### **9.3. Cykl prac na temat biomarkerów w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu leczenia nowotworów człowieka.**

1. Zakrzewska I, Kozłowski L, Wojtukiewicz MZ. Przydatność oznaczania interleukiny 8 w diagnostyce łagodnych i złośliwych nowotworów sutka. Value of interleukin-8 determination in diagnosis of benign and malignant breast tumor. Pol. Merk. Lek. 2002; 13, 76: 302-304  
**IF=0, MEiN=5**
2. Zakrzewska I, Kozłowski L, Wojtukiewicz MZ. Ocena zmian stężeń interleukiny 6 i białka C-reaktywnego u chorych na nowotwory piersi. The assessment of concentration variations of interleukin 6 and C-reactive protein in patients with breast tumors. Pol. Merk. Lek. 2003; 15, 86: 115-117  
**IF=0, MEiN=5**
3. Kozłowski L, Zakrzewska I, Tokajuk P, Wojtukiewicz MZ. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. Stężenie interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-8 (IL-8) i interleukiny-10 (IL-10) w surowicy krwi chorych na raka piersi. Roczn. AM Białystok, 2003; 48: 82-84  
**IF=0, MEiN=5**
4. Zajkowska M, Kulczyńska-Przybik A, Dulewicz M, Safiejko K, Juchimiuk M, Konopko M, Kozłowski L, Mroczko B. Eotaxins and Their Receptor as Biomarkers of Colorectal Cancer. J.Clin Med. 2021 Jun 17;10(12):2675.  
doi: 10.3390/jcm10122675  
**IF=4,964, MEiN=140**
5. Zajkowska M, Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Safiejko K, Juchimiuk M, Konopko M, Kozłowski L, Mroczko B. The Significance of Selected C-C Motif Chemokine Ligands in Colorectal Cancer Patients. J.Clin Med. 2022, Mar 24;11(7):1794. [https:// doi: 10.3390/jcm11071794](https://doi.org/10.3390/jcm11071794)  
**IF=4,964, MEiN=140**

- Łukaszewicz-Zajac M, Zajkowska M, Pączek S, Kulczyńska-Przybik A, Safiejko K, Juchimiuk M, Kozłowski L, Mroczko B. The Significance of CXCL1 and CXCR1 As Potential Biomarkers of Colorectal Cancer. *Biomedicines* 2023, 11,1933 [https:// doi: 10.3390/biomedicines11071933](https://doi.org/10.3390/biomedicines11071933)  
**IF=4,70, MEiN=140**

#### **9.4. Cykl prac na temat biologii raka piersi oraz sygnałów komórkowych odpowiedzialnych za wzrost i rozprzestrzenianie się tego nowotworu.**

- Laudanski P, Koda M, Kozłowski L, Swiatecka J, Wojtukiewicz MZ, Sulkowski S, Wolczynski S. Expression of glucose transporter GLUT-1 and estrogen receptors ER-alfa and ER beta in human breast cancer. *Neoplasma* 2004; 51(3):164-168  
**IF=0,822, MEiN=8**
- Jarzabek K, Koda M, Kozłowski L, Mittre H, Sulkowski S, Kottler ML, Wolczyński S. Distinct mRNA, protein expression patterns and distribution of oestrogen receptors alpha and beta in human primary breast cancer: Correlation with proliferation marker Ki-67 and clinicopathological factors. *Eur. J. Cancer*. 2005; 41(18):2924-2934  
**IF=3,706, MEiN=20**
- Jarzabek K, Koda M, Kozłowski L, Sulkowski S, Kottler ML, Wolczyński S. The significance of the expression of ERR alpha as the potential biomarker in breast cancer. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2009; 113(1-2): 127-133  
**IF=2,665, MEiN=27**
- Jarząbek K, Kozłowski L, Milewski R, Wołczyński S. KiSS1/GPR54 and estrogen-related gene expression profiles in primary breast cancer. *Oncol Lett.* 2012 Apr 1;3(4):930-934. Epub 2012 Jan 26  
**IF=0,237, MEiN=0**
- Jarzabek K, Koda M, Kozłowski L, Milewski R, Wolczynski S. Immunohistochemical study of KiSS1 and KiSS1R expression in human primary breast cancer: Association with breast cancer receptor status, proliferation markers and clinicopathological features. *Histol Histopathol.* 2015 Jun;30(6):715-723  
**IF=1,875, MEiN=25**

#### **9.5 Cykl prac na temat zaburzeń krzepnięcia w nowotworach złośliwych.**

- Wojtukiewicz MZ, Rucińska M, Zacharski LR, Kozłowski L, Zimnoch L, Piotrowski Z, Kudryk BJ, Kisiel W. Localization of blood coagulation factors *in situ* in pancreatic carcinoma. *Thromb. Haemost.* 2001; 86 (6): 1416-1420  
**IF=4,910, MEiN=16**
- Wojtukiewicz MZ, Kozłowski L, Ostrowska K, Dmitruk A, Zacharski LR.

Low molecular weight heparin treatment for malignant melanoma: a pilot clinical trial. *Thromb. Haemost.* 2003; 89:405-407

**IF=4,910, MEiN=16**

3. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Zimnoch L, Kozłowski L, Kudryk L. Immunohistochemical localization of tissue factor pathway inhibitor-2 in human tumor tissue. *Thromb. Haemost.* 2003; 90:140-146

**IF=4,910, MEiN=16**

#### **9.6 Cykl prac poglądowych dotyczących sposobów leczenia chorób nowotworowych i opisów przypadków klinicznych.**

1. Kozłowski L, Zaremba L, Skoczyński MW. Przerzuty czerniaka złośliwego prącia do śledziony. Metastases of malignant melanoma of the penis to the spleen. *Nowotwory* 1995; 45: 482-485

**IF=0, MEiN=5**

2. Kozłowski L, Markiewicz W, Wojtukiewicz MZ. Miejscowo zaawansowany czerniak złośliwy skóry (IIB/AJCC) - opis przypadku długoletniego przeżycia u nielezonego chorego. Locally advanced malignant melanoma of the skin (IIB/AJCC) – report of a case of an untreated patient with a long survival. *Pol. Przeg. Chir.* 2002; 74 (7): 646-648

**IF=0, MEiN=5**

3. Kozłowski L, Rucińska M, Wojtukiewicz MZ. Przerzuty czerniaka złośliwego o nieznannej lokalizacji ogniska pierwotnego – istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Malignant melanoma of unknown primary site - an important diagnostic and therapeutic problem. *Pol. Merk. Lek.*, 2000; 8, 49: 486-488

**IF=0, MEiN=5**

4. Nierodziński W, Kozłowski L, Dmitruk A, Wojtukiewicz MZ. Zastosowanie blokady przykręgowej w leczeniu chirurgicznym pacjentki z obustronnym rakiem piersi – opis przypadku. Bilateral paravertebral blockade for bilateral modified mastectomy – a case report. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2006; 56: 144-146

**IF=0, MEiN=5**

5. Wojtukiewicz MZ., Omyła J, Kozłowski L, Szynaka B. Kardiotoksyczność antracyklin. The anthracycline cardiotoxicity. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2000, 54, 4; 467-485

**IF=0, MEiN=5**

#### **9.7 Pozostałe prace.**



1. Lomperta K, Grudzinska M, Jakubowska K, Samocik P, Kozłowski L, Fudala A, Wincewicz A, Koda M. Clinicopathological significance of Epo, EpoR, Ki67 and Bax expression in colorectal cancer. Prog Health Sci.2018 8(2):112-118  
**IF=0, MEiN=20**
2. Kozłowska K, Kozłowski L, Malyszko J. Hypertension prevalence in early breast cancer patients undergoing primary surgery. Adv.Med. Sci. 2019 (64) 32-36  
**IF=2,08, MEiN=70**

## 9.8. Doniesienia zjazdowe:

### Przed obroną pracy doktorskiej:

1. Klepacki A, Kozłowski L, Skoczyński M W.  
**Powtórna operacja jelita grubego i odbytnicy z powodu raka.**  
60 Zjazd Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Białystok, 1992; str.134
2. Kozłowski L.  
**Aktywność katepsyny A nowotworów sutka.**  
Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej Gdańsk, 1994; str.39
3. Kozłowski L.  
**Aktywność katepsyny A tkanek nowotworowych.**  
XXX Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego Szczecin, 1994; str. 27
4. Kozłowski L.  
**Aktywność katepsyny A nowotworów odbytnicy.**  
I Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej Białowieża, 1995; Streszczenia str. 26
5. Kozłowski L, Zaremba L, Klepacki A, Pankiewicz B.  
**Powtórna operacja jelita grubego i odbytnicy z powodu guza.**  
I Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej Białowieża, 1995; Streszczenia str. 26
6. Kozłowski L.  
**Katepsyna A nowotworów skóry.**  
XXXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego Warszawa, 1995; Streszczenia str. 142
7. Kozłowski L.  
**Aktywność katepsyny A nowotworów skóry oraz surowicy krwi i płynów z jam ciała osób obarczonych tymi nowotworami.**

**Po obronie pracy doktorskiej:**

1. Kozłowski L, Pepiński W, Wojtukiewicz MZ, Skawrońska M, Markiewicz W.  
**Niestabilność mikrosatelitarna w raku żołądka.**  
V Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej Wrocław, 1999; Streszczenia str.47
2. Ostrowska H, Wójcik C, Wilk S, Omura S, Kozłowski L, Radziwon P, Worowski K.  
**Lactacystin is not a specific inhibitor of the proteasome.**  
Third Workshop on Proteasomes, Clermont-Ferrand, France 1999
3. Ostrowska H, Wójcik C, Kozłowski L.  
**Wpływ specyficznych inhibitorów proteasomu: laktacystyny i PSI na aktywność katepsyny A płytek krwi człowieka.**  
XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego Olsztyn, 1999; Streszczenia str.61
4. Kozłowski L, Ostrowska H, Wojtukiewicz MZ.  
**Aktywność katepsyny A czerniaka złośliwego człowieka.**  
XXXV Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego Olsztyn, 1999; Streszczenia str.127
5. Kozłowski B, Skrzydlewski Z, Skrzydlewska E, Snarska J, Kozłowski L, Zalewski B.  
**Aktywność prokoagulantu nowotworowego i potencjał antyoksydacyjny w przypadkach raka przelyki i raka żołądka.**  
XXII Ogólnopolskie Sympozjum Cytologii Klinicznej Białystok 1999, 8-9 października, Streszczenia s. 14
6. Kozłowski L, Rucińska M, Wojtukiewicz MZ.  
**Preliminary outcomes of preoperative radiotherapy (RT) for primary operable rectal cancer.**  
10<sup>th</sup> Congress of the European Society of Surgical Oncology Groningen, The Netherlands, 5-8 April 2000  
Eur. J. Surg. Oncol. 2000; 26: 287
7. Kozłowski L, Ostrowska H, Stokłosa T, Worowski K, Wojtukiewicz MZ.  
**Cathepsin A activity in melanoma cell lines with different metastatic potential.**  
The 9<sup>th</sup> International Symposium of the Polish Network of Molecular and Cellular Biology UNESCO/PAS  
Kraków, Poland, 6-7 June 2000
8. Ostrowska H, Kozłowski L, Stokłosa T, Wójcik C, Wojtukiewicz MZ,

- Worowski K.  
**Effect of proteasome inhibitors of antitumor activities on cathepsin A activity in melanoma cells.**  
The 9<sup>th</sup> International Symposium of the Polish Network of Molecular and Cellular Biology UNESCO/PAS  
Kraków, Poland, 6-7 June 2000
9. Kozłowski L, Ostrowska H, Stokłosa T, Wojtukiewicz MZ, Worowski K.  
**Inhibition of cathepsin A activity in melanoma cell lines by lactacystin.**  
The European Cancer Conference ECCO 11, Lizbona 2001  
Eur. J. Cancer, 2001: 37; Supp.6: str.128
10. Filipowski T, Rucińska M, Kozłowski L, Pepiński W, Janica J, Skawrońska M, Poznański J, Wojtukiewicz MZ.  
**Loss of heterozygosity on chromosomes 3p, 18q21.3 and 11p15.5 as a poor prognostic factor in stage II and III (FIGO) cervical cancer treated by radiotherapy**  
The European Cancer Conference ECCO 11, Lizbona 2001  
Eur. J. Cancer, 2001: 37; Supp.6: str. 114
11. Zakrzewska I, Kozłowski L, Wojtukiewicz M.  
**Stężenie interleukiny 8 w surowicy chorych na nowotwory sutka.**  
XXXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego  
Toruń, 2001; Streszczenia str. 206
12. Kozłowski L, Rucinska M, Wojtukiewicz MZ.  
**Advantages of preoperative radiotherapy (RT) for primary operable rectal cancer-four years experience of a single center.**  
11<sup>th</sup> Congress of the European Society of Surgical Oncology  
Lille, France 17-20 April 2002  
Eur. J. Surg. Oncol. 2002; 28(3): 286
13. Wojtukiewicz MZ, Kozłowski L, Zimnoch L, Kudryk BJ, Kisiel W.  
**Pozanaczyniowa aktywacja układu krzepnięcia krwi w raku żołądka.** Extravascular blood coagulation activation in gastric carcinoma.  
VIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej,  
XIX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa, Ustka 2002  
Współczesna Onkologia 2002 (Suplement) str.36
14. Kozłowski L, Ostrowska H, Laudański P, Wołczyński S, Wojtukiewicz MZ.

**Influence of estrogen, antiesrtogen and proteasome inhibitors on chymotrypsine-, and trypsin-like activities of multicatalytic proteinase complex in MCF-7 breast carcinoma cells.**

The 11<sup>th</sup> International Symposium of the Polish Network of Molecular and Cellular Biology UNESCO/PAS  
Kraków, Poland, 6-7 June 2002

15. Rucińska M, Kozłowski L, Pepiński W, Skawrońska M, Janica J, Wojtukiewicz MZ.

**Ocena niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) i utraty heterozygotyczności (LOH) w mięsakach.**

I Kongres Onkologii Polskiej  
Katowice 2002, 11-14 wrzesień  
Nowotwory 2002; 53, supp 4: s.120

16. Pepiński W, Skawrońska M, Janica J, Walenczak I, Rogowski M, Rucińska M, Kozłowski L, Filipowski T, Proniewska-Skrętek E, Zalewska R, Sołtyszewski I.

**Badanie niestabilności mikrosatelitarnej w różnych rodzajach nowotworów.**

Genetyka w medycynie. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka  
Poznań, 2002, 16-18 września  
Ośrodek Wydawnictw Naukowych 2002 s. 46

17. Zakrzewska I, Kozłowski L, Wojtukiewicz MZ.

**Stężenie interleukiny-6 i białka (C-reaktywnego) w surowicy chorych na łagodne i złośliwe nowotwory piersi.**

XXXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego  
Wrocław 2002, 18-22 września, Streszczenia s 343

18. Zakrzewska I, Kozłowski L, Wojtukiewicz MZ.

**Wartość oznaczania stężenia interleukiny-10 w surowicy chorych na raka piersi.**

XXXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego  
Wrocław 2002, 18-22 września, Streszczenia s 343

19. Kozłowski L, Wojtukiewicz MZ, Zakrzewska I.

**Dynamika zmian stężenia interleukin 6 i 8 w surowicy chorych na nowotwory złośliwe piersi po leczeniu chirurgicznym.**

XXXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego  
Wrocław 2002, 18-22 września, Streszczenia s. 344

20. Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Kozłowski L, Sulkowski S, Kisiel W.

**Immunohistochemical localization of tissue factor pathway inhibitor-2 in human tumor tissue.**

44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology,  
Philadelphia, Pennsylvania, December 2002, Abstract nr. 1890  
Blood 2002; vol. 100(11): 486a

21. Kozłowski L, Zakrzewska I, Wojtukiewicz MZ.  
**Interleukin-8 serum levels in patients with melanoma.**  
39<sup>th</sup> Meeting of the Polish Biochemical Society  
Gdańsk 2003, 16-20 września, Streszczenia s. 108  
Acta Biochimica Polonica, 2003; 50 suppl. 1: 108
22. Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Kozłowski L, Sulkowski S, Kisiel W.  
**Expression of tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) in human tumor tissue.**  
II International Conference on Thrombosis and Haemostasis Issues in Cancer  
Bergamo 2003, 19-21 September, Lectures and Abstracts s.77  
Pathophysiology of Thrombosis and Haemostasis, 2003 ; 33 suppl.1: s 77
23. Kozłowski L, Ostrowska H, Kruszewski K, Wojtukiewicz MZ.  
**Proteasome inhibitors-a potentially anticancer drugs-strongly inhibits proteasome activity in human malignant melanoma *in vitro*.**  
12<sup>th</sup> Congress of the European Society of Surgical Oncology  
Budapest, Hungary 31 March- 3 April 2004  
Eur. J. Surg. Oncol. 2004; 30(2): 163; Abstract nr. 151
24. Wojtukiewicz MZ, Kozłowski L, Ostrowska K, Dmitruk A.  
**Długotrwałe stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych poprawia wyniki leczenia chorych na zaawansowane postacie czerniaka złośliwego.**  
X Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.  
Zakopane 2004, 13-15 maja, streszczenia str. 77  
Współczesna Onkologia 2004; 8 (3) suppl.1: 77
25. Jarząbek K, Koda M, Wołczyński S, Sulkowski S, Kozłowski L, Mitre H.  
**Different expression of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  mRNA and protein in relation to proliferation marker Ki-67 in primary breast cancer.**  
Physiology and pathology of mammary cell proliferation and death.  
European Scientific Conference and 7<sup>th</sup> Management Committee COST B20 Meeting  
Warszawa 2004, 18-19 Czerwiec, Streszczenia s.53
26. Jarząbek K, Koda M, Wołczyński S, Sulkowski S, Kozłowski L, Mitre H.  
**Ekspresja receptora estrogenowego Beta koreluje z ekspresją aromatazy w raku sutka.**  
XL Sympozjum Polskiego Towarzystwa Histo.- i Cytochemików.  
Białystok 2004, 16-18 września

Roczn. AM Białystok, 2004; 49 (supp.II) str.

27. Nierodziński W, Kozłowski L, Dmitruk A, Wojtukiewicz M.Z.  
**Zastosowanie blokady przykręgowej w chirurgicznym leczeniu chorych z rakiem piersi.**  
IV Ogólnopolska Konferencja „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi”  
Warszawa-Falenty 2005, 14-16 kwietnia  
Nowotwory Journal of Oncology, 2005; 55 (supp.2): str.89
  
28. Kozłowski L, Ostrowska H, Kruszewski K, Dmitruk A, Wojtukiewicz M.Z.  
**Selektywne inhibitory proteasomu silnie hamują chymotrypsynopodobną aktywność proteasomu 20S w osoczach pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi.**  
IV Ogólnopolska Konferencja „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi”  
Warszawa-Falenty 2005, 14-16 kwietnia  
Nowotwory Journal of Oncology, 2005; 55 (supp.2): str.96
  
29. Kozłowski L, Ostrowska H, Kruszewski K, Wojtukiewicz M.Z.  
**Aktywność proteasomu 20S w osoczu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy zależności od stadium zaawansowania klinicznego choroby.**  
XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej  
Płock 2005, 19-21 maja  
Nowotwory Journal of Oncology, 2005; 55 (supp.3): str.43
  
30. Kozłowski L, Ostrowska H, Lewandowski T, Giaro M, Podlecka M, Wojtukiewicz MZ.  
**Elevated proteasome activity in blood plasma patients with advanced stages of colorectal cancer.**  
13<sup>th</sup> Congress of the European Society of Surgical Oncology Venice, Italy, 30 November- 2 December 2006 Eur. J. Surg. Oncol. 2006; 32 (Supp.1): 114; Abstract nr 382
  
31. Kozłowski L, Ostrowska H, Kruszewski K, Wojtukiewicz MZ.  
**The ubiquitin-proteasome dependent NF- $\kappa$ B activation pathway in human healthy mucosa and colorectal cancer tissues.**  
43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Polish Biochemical Society and the 10<sup>th</sup> Conference of Cell Biology Olsztyn, 7-11 września 2008  
Acta Biochimica Polonica 2008; 55 (Supp.3): 79; Abstract nr P4.31
  
32. Kozłowski L, Podlecka M, Lewandowski T.  
**Analiza sposobu leczenia chirurgicznego 273 pacjentek z rakiem piersi w Oddziale Chirurgicznym Mazurskiego Centrum Zdrowia ZOZ w Elku w latach 2003-2008.**

XV Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej  
Lublin 2005, 21-23 maja  
Nowotwory Journal of Oncology, 2009; 59 (supp.2):50 str.45

33. Kozłowska K, Malyszko J, Kozłowski L. **Kidney function and anemia in patients with colorectal and breast cancer**. ISN World Congress Of Nephrology, Meksyk, Mexico City 2017 April 21-25 Abstract book
34. Kozłowska K, Malyszko J, L. Kozłowski L. **Chronic kidney disease and anemia in patients with colorectal and breast cancer**. International Conference OncoNephrology An Emerging Field In Medicine, Neapol, Włochy 7-9 grudzień 2017 Abstract book.
35. Rogowski K, Bielawska K., Stępniewski P., Kozłowski L **Early complications after skin sparing mastectomy and nipple sparing mastectomy in patients after neoadjuvant chemotherapy: results of a two-centre study**. 39th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Rotterdam, 9-11 October 2019 Eur J Surg Oncol 2019, 46, 2 (supp.), s.64
36. Rogowski K. Bielawska K. Malinowski P. Jarosz S. Kozłowski L. **Wczesne powikłania podskórnej mastektomii z zaoszczędzeniem kompleksu otoczka brodawka w materiale Oddziału chirurgii Onkologicznej Białostockiego Centrum Onkologii**. XXV Jubileuszowy Zjazd PTCHO, Warszawa 16-18 maja 2019; Nowotwory Journal of Oncology 2019, 69 suplement 1, s 24
37. Kozłowski L. Dmitruk A, Oleksza P, Juchimiuk M. Rogowski K. **Podskórna mastektomia z zaoszczędzeniem kompleksu otoczka-brodawka (NSM) w materiale Oddziału Chirurgii Onkologicznej SP ZOZ MSW i A w Białymstoku XXIV Zjazd PTCHO, Szczecin 17-19 maja 2018; Nowotwory Journal of Oncology 2018, 68 suplement 1, s 38**
38. Bielawska K, Jarosz S. Kozłowski L **Podskórna mastektomia z zaoszczędzeniem kompleksu otoczka-brodawka–metoda stosowana w Oddziale Chirurgii Onkologicznej z Pododdziałem Chorób Piersi i Rekonstrukcji Białostockiego Centrum Onkologii –materiał własny od 2015 roku**. XXIV Zjazd PTCHO, Szczecin 17-19 maja 2018; Nowotwory Journal of Oncology 2018, 68 suplement 1, s 28
39. Mucha M, Juchimiuk M, Safiejko K, Kozłowski L. **Analiza przydatności zastosowania śródoperacyjnego zieleni indocyjaninowej w ograniczeniu nieszczelności zespoleń jelitowych, pacjentów leczonych z powodu nowotworów w Oddziale Chirurgii Onkologicznej ze Specjalistycznymi Pododdziałami Leczenia Chorób Nowotworowych, Pododdział Leczenia Nowotworów Przewodu Pokarmowego (Colorectal Cancer Unit), Białostockiego Centrum Onkologii**.

### **9.9. Wykłady:**

1. Wykłady dla studentów medycyny Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o tematyce propeutyki onkologii oraz metod nowoczesnej diagnostyki i metod chirurgicznych leczenia nowotworów złośliwych człowieka.
2. Wykłady na zaproszenie w ramach ogólnopolskich konferencji dotyczących nowoczesnych metod leczenia raka piersi RAK PIERSI, Onkologia i Plastyka, Poznań 2018, 2019
3. Wykład na zaproszenie w trakcie VIII ZIMOWEGO FORUM ONKOLOGICZNEGO organizowanego przez Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej, Zakopane 2020
4. Wykład w konferencji naukowej pt.: Pierwsi w walce z rakiem piersi w województwie podlaskim. Białystok 2022
5. Wykłady dla organizacji pacjentów z problemem raka piersi na temat nowoczesnych metod leczenia chirurgicznego i metod rekonstrukcji raka piersi.

### **11. ROZDZIAŁY W MONOGRAFIACH**

1. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. Biblioteka Chirurga Onkologa. Tom 5 Wydanie II. Via Medica Gdańsk 2019, Diagnostyka i leczenie raka zrazikowego. ISBN: 978-83-66145-84-9
2. 25 lat Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Biblioteka Chirurga Onkologa. Tom 14 Wydanie I. Via Medica Gdańska 2019, Historia chirurgii onkologicznej w województwie podlaskim.. ISBN: 978-83-66311-15-2

### **12. PROJEKTY BADAWCZE I GRANTY**

1. Randomizowane, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie fazy III prowadzone metodą otwartej próby, oceniające farmakokinetkę, skuteczność i bezpieczeństwo podawanego podskórnym leku złożonego zawierającego Pertuzumab i Trastuzumab w stałych dawkach w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z wczesnym HER 2 dodatnim rakiem piersi. Numer protokołu WO40324, ROCHE Polska- badacz

### **13. WSPÓŁPRACA:**

1. Współpraca z szeregiem klinik i zakładów naukowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, między innymi: Zakładem Analizy Instrumentalnej, Zakładem Medycyny Sądowej, Kliniką Endokrynologii Ginekologicznej, II Kliniką Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii
2. Współpraca z Kliniką Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warszawskiego



3. Współpraca z Zakładem Immunologii Uniwersytetu Warszawskiego
4. Współpraca z profesorem Satoshi Omura, Japonia
5. Współpraca z EUSOMA –Europejskim Towarzystwem Mastologicznym w ramach akredytowanych ośrodków zajmujących się kompleksowym leczeniem raka piersi w EUROPIE.

#### 14. STAŻE ZAGRANICZNE

1. *Kwiecień 1998* – szkolenie dotyczące implantacji cewników komórkowych w terapii bólu, **Uniwersytet Browna, Providence, Rhode Island, USA**
2. *Czerwiec –lipiec 2003* – stypendium ufundowane przez Europejskie Towarzystwo Chirurgów Onkologów w Klinice Chirurgii i Rekonstrukcji Piersi Department of Breast Surgery (Breast Unit), **Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, i Europejskim Instytucie Onkologicznym, Mediolan, Włochy**
3. *Czerwiec 2005*- miesięczne stypendium ufundowane przez Europejskie Towarzystwo Mastologiczne (EUSOMA) w Klinice Chirurgii i Rekonstrukcji Piersi Department of Breast Surgery (Breast Unit), **Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Włochy**
4. Czerwiec 2019-Szkolenie z zakresu rekonstrukcji piersi z użyciem implantów i macierzy komórkowych ADM, **Instytut Gustave Roussy, Paryż, Francja**
5. Październik 2022- Szkolenie z implantacji portów naczyniowych, **Instytut Curie, Paryż, Francja**

#### 15. NAGRODY I STYPENDIA

**2002, 2003, 2005, 2006** – Naukowe nagrody zespołowe I i II stopnia JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

**2005** – nagroda zespołowa Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej za osiągnięcia naukowe

**2005**- Wyróżnienie za doniesienie naukowe prezentowane na IV Ogólnopolskiej Konferencji „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi” w Falentach

Kozłowski L, Ostrowska H, Kruszewski K, Dmitruk A, Wojtukiewicz M.Z.

**Selektywne inhibitory proteasomu silnie hamują chymotrypsynopodobną aktywność proteasomu 20S w osoczach pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi.**

IV Ogólnopolska Konferencja „Diagnostyka i Leczenie Raka Piersi”

Warszawa-Falenty 2005, 14-16 kwietnia

Nowotwory Journal of Oncology, 2005; 55 (supp.2): str.96

**2016** –laureat nagrody im. Dr Krzysztofa Kanigowskiego

**2019**- III nagroda za pracę: Podskórna mastektomia z zaoszczędzeniem kompleksu otoczka-brodawka w materiale Oddziału Chirurgii Onkologicznej SP ZOZ MSW i A w Białymstoku. autorzy: Leszek Kozłowski, Andrzej Dmitruk, Piotr Oleksza, Marcin Juchimiuk, Karol Rogowski, XXIV Zjazd Polskiego towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Szczecin 2019

**2022**- odznaczony medalem Zasłużony dla Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.