

Autoreferat

Dr n. med. Ewa Bień

Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii



Gdańsk 2013

Spis treści

| | |
|--|----|
| 1. Życiorys i podsumowanie pracy zawodowej..... | 3 |
| 2. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)..... | 4 |
| 2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego..... | 4 |
| 2.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego..... | 4 |
| 2.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania..... | 6 |
| 3. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych..... | 37 |
| 3.1. Publikacje..... | 37 |
| 3.1.1. Praca doktorska..... | 38 |
| 3.1.2. Mięśaki tkanek miękkich u dzieci..... | 39 |
| 3.1.3. Nowotwory rzadko występujące u dzieci..... | 40 |
| 3.1.4. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci ze złośliwymi nowotworami litymi i chłoniakami złośliwymi..... | 42 |
| 3.1.5. Odległe następstwa choroby nowotworowej i jej leczenia w wieku rozwojowym... | 43 |
| 3.2. Kierowanie i udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych..... | 44 |
| 3.3. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich..... | 46 |
| 3.4. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych..... | 47 |
| 3.4.1. Wygłoszone wykłady i referaty..... | 47 |
| 3.4.2. Współautorstwo prac przedstawianych na konferencjach..... | 55 |
| 3.5. Udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych..... | 68 |
| 3.6. Członkostwo w organizacjach oraz towarzystwach naukowych..... | 68 |
| 3.7. Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych..... | 68 |
| 3.8. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych..... | 68 |
| 3.9. Funkcje organizacyjne i społeczne pełnione na rzecz Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego i poza nim..... | 69 |
| 3.10. Działalność dydaktyczna i w zakresie popularyzacji nauki | 69 |
| 3.10.1. Opieka naukowa nad studentami i doktorantami..... | 69 |
| 3.10.2. Studenckie Koło Naukowe dla kierunku English Division GUMed..... | 70 |
| 3.10.3. Kształcenie podyplomowe..... | 71 |
| 3.10.4. Popularyzowanie tematyki dawstwa i przeszczepiania komórek hematopoetycznych u dzieci..... | 72 |
| 3.11. Międzynarodowa i krajowa współpraca naukowo-badawcza oraz kliniczna..... | 73 |
| 3.12. Wyróżnienia i nagrody..... | 75 |
| 3.12.1. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową..... | 75 |
| 3.12.2. Nagrody i wyróżnienia inne niż wymienione w pkt. 3.12.1..... | 76 |

1. ŻYCIORYS I PODSUMOWANIE PRACY ZAWODOWEJ

W roku 1993 ukończyłam studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku (AMG), uzyskując dyplom lekarza z wyróżnieniem. Po studiach pracowałam na wolontariacie na Oddziale Onkologii Dziecięcej I Kliniki Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii AMG, a następnie w latach 1993-1994 odbywałam lekarski staż podyplomowy w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Gdańsku. W listopadzie 1994 zdałam egzamin kwalifikujący na czteroletnie Doktoranckie Studia Podyplomowe przy Akademii Medycznej w Gdańsku. W październiku 1998 roku zostałam zatrudniona na stanowisku asystenta w I Klinice Chorób Dzieci, która następnie zmieniła nazwę na Klinikę Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii, zaś w roku 2012 została przekształcona na Klinikę Pediatrii, Hematologii i Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed). Kierownikiem kliniki, w której pracowałam była w latach 1992-2011 prof. dr. hab. med. Anna Balcerska, a od roku 2011 jest dr hab. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska, prof. nadzw. GUMed. Jednocześnie od roku 1994 jestem zatrudniona w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym nr 1 w Gdańsku (obecnie Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, UCK) – początkowo do pełnienia dyżurów medycznych, następnie na stanowisku asystenta i starszego asystenta.

Jestem lekarzem specjalistą chorób dzieci oraz specjalistą hematologii i onkologii dziecięcej. Specjalizację I stopnia z pediatrii uzyskałam w roku 1997, specjalizację II stopnia – w roku 2001. Oba egzaminy zdałam z wyróżnieniem. W roku 2005 uzyskałam specjalizację II stopnia z hematologii i onkologii dziecięcej. Obecnie, w roku 2013, rozpoczęłam specjalizację z transplantologii klinicznej, którą realizować będę w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. med. Krzysztofa Kałwaka.

W roku 2000 Rada Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku nadała mi stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyna, na podstawie rozprawy „*Rozpuszczalny receptor dla interleukiny-2 i beta2-mikroglobulina jako markery aktywności i odpowiedzi na leczenie u dzieci ze złośliwymi guzami litymi i rozrostowymi schorzeniami układu krwiotwórczego*”. Promotorem pracy doktorskiej była pani prof. dr hab. med. Anna Balcerska.

Od marca 2002 roku do chwili obecnej pracuję na stanowisku adiunkta Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed. Łączny czas mojego zatrudnienia w Uczelni wynosi 14 lat.

2. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.)

2.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

„Znaczenie wybranych markerów biochemicznych i immunologicznych w monitorowaniu przebiegu i prognozowaniu wyniku leczenia u dzieci z mięsakami tkanek miękkich”

2.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

1. **Bień E, Balcerska A.** Serum soluble interleukin 2 receptor α in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers*. 2008, 13(1):1-26. **IF: 1.728; KBN/ MNiSzW: 20.** Praca poglądowa, cytowana 32 razy.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, zebraniu i przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 95%.

2. **Bień E, Rapala M, Krawczyk M, Balcerska A.** The serum levels of soluble interleukin-2 receptor alpha and lactate dehydrogenase but not of B2-microglobulin correlate with selected clinicopathological prognostic factors and response to therapy in childhood soft tissue sarcomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010, 136(2):293-305. Errata: *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010, 136(2):307. **IF: 2.485; KBN/ MNiSzW: 27.** Praca była cytowana 5 razy.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, organizacji i realizacji części etapów laboratoryjnych pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, analizie i interpretacji danych klinicznych i wyników laboratoryjnych, zebraniu i przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

3. **Bień E, Balcerska A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Rapala M, Krawczyk M, Stepiński J.** Pre-treatment serum levels of interleukin-10, interleukin-12 and their ratio predict response to therapy and probability of event-free and overall survival in childhood soft tissue sarcomas, Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemias. *Clin Biochem*. 2009, 42(10-11):1144-1157. **IF: 2.019; KBN/ MNiSzW: 32.** Praca była cytowana 10 razy.

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, organizacji i realizacji części etapów laboratoryjnych pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, analizie i interpretacji danych klinicznych i wyników laboratoryjnych, zebraniu i przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

4. **Bień E, Krawczyk M, Iżycka-Świeszewska E, Trzonkowski P, Kazanowska B, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A.** *Deregulated systemic IL-10/IL-12 balance in advanced and poor prognosis paediatric soft tissue sarcomas. Biomarkers. 2013, 18(3):204-215. IF: 2.215; KBN/MNiSzW: 25.*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, organizacji i realizacji części etapów laboratoryjnych pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, analizie i interpretacji danych klinicznych i wyników laboratoryjnych, zebraniu i przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

5. **Bień E, Krawczyk M, Iżycka-Świeszewska E, Trzonkowski P, Kazanowska B, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A.** *Serum IL-10 and IL-12 levels reflect the response to chemotherapy but are influenced by G-CSF therapy and sepsis in children with soft tissue sarcomas. Post Hig Med Dosw. 2013, 67(0):517-528. IF: 0.654; KBN/MNiSzW: 15.*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, organizacji i realizacji części etapów laboratoryjnych pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, analizie i interpretacji danych klinicznych i wyników laboratoryjnych, zebraniu i przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

6. **Bień E, Balcerska A, Niedźwiecki M, Krawczyk M, Rapala M, Trzonkowski P, Stepiński J.** *G-CSF therapy and catheter-related Gram-positive sepsis increase serum IL-2 receptor α level and may falsely suggest a relapse in children with soft tissue sarcomas unless serum beta2-microglobulin, lactate dehydrogenase and C-reactive protein levels are determined concomitantly. Cytokine. 2011, 55(3):347-352. IF: 3.019; KBN/MNiSzW: 25.*

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na stworzeniu koncepcji pracy, organizacji i realizacji części etapów laboratoryjnych pracy, zebraniu i opracowaniu materiału klinicznego, analizie i interpretacji danych klinicznych i wyników laboratoryjnych, zebraniu i przeglądzie piśmiennictwa oraz przygotowaniu manuskryptu pracy. Mój udział procentowy szacuję na 85%.

Sumaryczny IF publikacji tworzących osiągnięcie naukowe – **12.120**, punktacja MNiSzW: **144**.

2.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) u dzieci

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) to heterogenna grupa złośliwych nowotworów, pochodzenia mezenchymalnego. U dzieci MTM stanowią ok. 7–8% wszystkich złośliwych nowotworów [71], co oznacza, iż rocznie notuje się 7–12 nowych zachorowań na ten nowotwór na 1 mln dzieci do 15. roku życia. MTM są piątym co do częstości występowania typem nowotworów złośliwych u dzieci – po białaczkach, guzach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), chłoniakach i zwojaku zarodkowym współczulnym. MTM to grupa nowotworów bardzo zróżnicowana pod względem budowy histologicznej. W klinice onkologii dziecięcej, ze względu na podejście terapeutyczne, wyróżnia się dwie główne podgrupy MTM: mięsaki prążkowanokomórkowe (ang. rhabdomyosarcoma, RMS), stanowiące ok. 55% i nieprążkowanokomórkowe (ang. non-rhabdomyosarcoma, NRMS), występujące w ok. 45% przypadków. Mięsaki typu RMS to jedne z szybciej proliferujących nowotworów (czas podwojenia masy guza szacuje się na 14 dni), o wysokiej złośliwości i inwazyjności, co sprzyja ich skłonności do wznów miejscowych oraz rozsiewu do węzłów chłonnych i narządów odległych. Biologia NRMS MTM jest zależna od charakteru histologicznego nowotworu. Lokalizacja MTM jest różnorodna, dlatego objawy wstępne są nierzadko niecharakterystyczne, a właściwe rozpoznanie stawiane z opóźnieniem. Zdecydowana większość dzieci z MTM trafia do ośrodka onkologicznego w zaawansowanych stadiach choroby, a ok. 20% z nich – z przerzutami odległymi stwierdzanymi w badaniach diagnostycznych, najczęściej w obrębie płuc, kości, szpiku i OUN.

W ostatnich trzech dekadach dokonał się znaczący postęp w leczeniu MTM u dzieci. Dzięki możliwości zastosowania nowych technik operacyjnych, wprowadzenia nowoczesnych technik radioterapii oraz wielolekowej chemioterapii, 5-letnie całkowite przeżycie dla całej grupy MTM wzrosło z 25% w roku 1970 r. do 73% w roku 2001 r. wg danych IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) - IV [61]. Mimo to nadal istnieje liczna grupa pacjentów, którzy nie reagują na leczenie chemiczne, rozwijają wznowę choroby i umierają w wyniku progresji nowotworu mimo zastosowania bardzo intensywnego skojarzonego leczenia onkologicznego. Nie ustają więc próby poprawy wyleczalności chorych, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia wczesnych i późnych powikłań terapii. Wspomniany postęp uzyskany w leczeniu MTM u dzieci wynika w znacznej mierze z coraz bardziej precyzyjnego dostosowania intensywności terapii onkologicznej do całego szeregu czynników prognostycznych, na podstawie

których chorzy zostają zakwalifikowani do odpowiednich grup ryzyka i zgodnie z nimi leczeni. Tak więc terapia MTM u dzieci jest coraz bardziej indywidualizowana i dostosowywana do zaawansowania i agresywności nowotworu u poszczególnych chorych. Dlatego tak istotna jest właściwa i precyzyjna kwalifikacja chorego dziecka do odpowiedniej grupy ryzyka. Zgodnie z protokołem CWS (*Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe*), który realizowany jest w większości ośrodków onkologii dziecięcej w Polsce, rokowanie w MTM u dzieci zależy od typu histologicznego mięsaka oraz wielu czynników klinicznych. Należą do nich: wiek pacjenta w momencie zachorowania, stadium zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji TNM (Tumour-Nodes-Metastases) i pooperacyjnej oceny IRS, cech guza pierwotnego, jak: wielkość, lokalizacja, inwazyjność i możliwość doszczętnej resekcji bez okaleczenia chorego [66]. W protokołach diagnostyczno-terapeutycznych u dzieci z guzami nieoperacyjnymi w momencie diagnozy, istotne znaczenie prognostyczne przypisuje się odpowiedzi na wstępną (neoadjuwantową) chemioterapię, która implikuje dalsze opcje terapeutyczne.

W praktyce klinicznej precyzyjne określenie grupy ryzyka, do której należy zakwalifikować pacjenta z MTM, jak również stopnia regresji guza po wstępnej chemioterapii, nie jest zadaniem prostym. Coraz bardziej dokładne badania obrazowe, takie jak: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, ultrasonografia i inne, nie zawsze są w stanie w sposób pewny i jednoznaczny ocenić zaawansowanie nowotworu i określić, czy pacjent osiągnął pełną kliniczną remisję choroby. W tym aspekcie obiecującym badaniem byłaby pozytronowa emisyjna tomografia (FDG PET/CT), jednak jej diagnostyczna wartość w MTM u dzieci nie została jeszcze jednoznacznie potwierdzona i badanie nie jest włączone do obowiązujących w Polsce protokołów diagnostycznych dla MTM [6, 19]. Nie należy również zapominać o możliwych skutkach ubocznych diagnostyki obrazowej i izotopowej u dzieci, jakimi są narażenie na promieniowanie, ryzyko uszkodzenia funkcji nerek, a u dzieci małych – konieczność zastosowania znieczulenia ogólnego.

Dlatego niezwykle istotne wydało mi się podjęcie próby poszukiwania nowych, nieinwazyjnych wskaźników aktywności MTM u dzieci, których oznaczanie w surowicy mogłoby uzupełnić dotychczas używane metody diagnostyczne, pomóc określić aktualną aktywność nowotworu i przybliżyć rokowanie.

Nowotwór a układ immunologiczny, znaczenie mikrośrodowiska nowotworowego

W procesie kancerogenezy, oprócz zmian genetycznych, epigenetycznych i czynnościowych, kluczową rolę odgrywają interakcje pomiędzy komórkami nowotworu, a układem immunologicznym gospodarza. Coraz więcej danych wskazuje na to, iż najwyraźniej

zachodzą one w bezpośrednim otoczeniu guza, zwanym mikrośrodowiskiem nowotworowym. Dowiedziono, że system immunologiczny może pełnić dwojaką rolę – z jednej strony przeciwnowotworową, postulowaną jako tzw. nadzór immunologiczny, z drugiej jednak - promującą wzrost, inwazyjność i rozsiew nowotworu. Co ciekawe, te same komórki układu odpornościowego, jak np. makrofagi, komórki NK, dendrytyczne oraz limfocyty T, w różnych fazach rozwoju choroby nowotworowej mogą pełnić odmienne role, zależne od ich wzajemnych oddziaływań i rodzaju wydzielanych pozakomórkowo substancji aktywnych. Należą do nich liczne cytokiny i receptory dla cytokin, chemokiny, czynniki wzrostu, czynniki proangiogenne, metaloproteazy i wiele innych [86], a ich stężenia w otoczeniu guza implikują typ uruchamianej reakcji immunologicznej. Uważa się, iż przewaga odpowiedzi prozapalnej w mikrośrodowisku guza sprzyja jego wymknięciu się spod kontroli immunologicznej, z jednej strony poprzez hamowanie przeciwnowotworowych reakcji gospodarza, z drugiej zaś na drodze wielokierunkowego promowania wzrostu i inwazyjności nowotworu. Innym, choć powiązaniem mechanizmem ucieczki nowotworu spod nadzoru układu odpornościowego jest złuszczenie i uwalnianie do krążenia antygenów błonowych, zwanych antygenami związanymi z nowotworem (ang. *tumor associated antigens*, TAA).

Interesującym dla klinicysty onkologa było spostrzeżenie, że stężenie niektórych TAA i profil cytokin wydzielanych do krążenia bezpośrednio przez same komórki nowotworu i/lub przez immunologiczne komórki mikrośrodowiska guza, korelują z zaawansowaniem i biologiczną aktywnością pewnych typów nowotworów. Tym samym, mogą stanowić dodatkowe, nieswoiste markery nowotworowe, potencjalnie przydatne w praktyce klinicznej. Istotnie, w wielu typach nowotworów, występujących u pacjentów dorosłych, potwierdzono ich przydatność w diagnostyce i przewidywaniu szans chorego na przeżycie. Wśród szeregu analizowanych markerów, duże zainteresowanie badaczy zyskały: podjednostka α rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 2 (sIL-2R α), beta2-mikroglobulina (B2-M), IL-10 i IL-12. Znaczenie kliniczne tych markerów w nowotworach typowych dla wieku rozwojowego nie zostało dobrze poznane.

Poziomy sIL-2R α i B2-M w surowicy u dzieci z chorobą nowotworową stanowiły przedmiot moich wcześniejszych badań, prowadzonych w ramach Studium Doktoranckiego AMG w latach 1994-1998. Wyniki badań przedstawiono w rozprawie doktorskiej obronionej w roku 2000 oraz 7 pracach oryginalnych z tej dziedziny, opublikowanych w kolejnych latach. Nowatorski charakter tych badań i ich interesujące wyniki stanowiły zachętę do kontynuacji badań w liczniej reprezentowanej i bardziej jednorodnej grupie pacjentów z mięsakami tkanek miękkich i poszerzenia ich o oznaczanie poziomów IL-10 i IL-12 w surowicy oraz analizę wpływu powikłań

terapii onkologicznej na poziom badanych cytokin. W piśmiennictwie światowym są to pierwsze publikacje poświęcone tej problematyce.

Cel pracy

Celem pracy była ocena poziomów sIL-2R, B2-M, IL-10 i IL-12 w surowicy dzieci z rozpoznaniem mięsaków tkanek miękkich w aspekcie:

- ich korelacji z uznanymi histologicznymi i klinicznymi czynnikami rokowniczymi MTM u dzieci, oraz wybranymi czynnikami biochemicznymi, takimi jak: dehydrogenaza kwasu mlekowego (LDH), odczyn opadania krwinek czerwonych (OB.) i białko C-reaktywne (CRP),
- przydatności w prognozowaniu szansy na 5-letnie przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) i 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*, EFS),
- roli w monitorowaniu uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie onkologiczne i możliwości odróżnienia fazy klinicznej remisji od fazy wznowy nowotworu na podstawie oznaczeń badanych markerów,
- wpływu terapii przy pomocy rekombinowanego czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) oraz sepsy odcewnikowej (ang. *central vein catheter (CVC)-related sepsis*) na surowicze poziomy badanych markerów.

Oznaczenia markerów wykonywane były metodą ELISA w Zakładzie Immunopatologii AMG (kier. prof. dr hab. med. Jan Stepiński), a następnie Zakładzie Immunologii i Transplantologii Klinicznej GUMed (kier. prof. dr hab. med. Piotr Trzonkowski).

Badania były realizowane w ramach pracy statutowej Kliniki Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUMed, pracy własnej W-780 pt. „Ocena klinicznej przydatności oznaczania IL-2, IFN gamma, IL-10 i IL-12 w surowicy krwi dzieci dotkniętych chorobą nowotworową”, oraz grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt. „Terapia adoptywna choroby przeszczep przeciw gospodarzowi hodowanymi *in vitro* limfocytami regulatorowymi CD4+CD25+CD127- u pacjentów po przeszczepie szpiku lub komórek macierzystych krwi obwodowej”.

Wszystkie projekty badawcze uzyskały pozytywną opinię Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (nr 367/95, NKEBN/678/2002).

Współautorzy wszystkich prac wyrazili zgodę na ich wykorzystanie w niniejszej rozprawie i określili swój wkład w powstanie poszczególnych publikacji.

Praca 1.

Bień E, Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor α in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers*. 2008, 13(1):1-26. IF: 1.728; KBN/ MNiSzW: 20. Praca poglądowa, cytowana 32 razy.

Pierwsza z cyklu prac, tworzących moje osiągnięcie naukowe, szczegółowo przedstawia i podsumowuje aktualną wiedzę na temat budowy, funkcji i znaczenia klinicznego surowicznych poziomów sIL-2R α u dorosłych i dzieci z chorobą nowotworową.

W publikacji wykazano, iż wśród wielu antygenów związanych bezpośrednio i pośrednio z rozwijającym się nowotworem, podjednostka α receptora dla IL-2 (IL-2R α) odgrywa szczególną rolę. Nazywana dawniej antygenem Tac lub CD25, stanowi ona jeden z trzech (α , β i γ) komponentów błonowego receptora dla IL-2 o masie 55 kDa. Jej pierwotna struktura jest unikalna i nie wykazuje homologii z żadnym ze znanych receptorów białkowych [27, 125]. W stanach fizjologii IL-2R α nie występuje na powierzchni spoczynkowych limfocytów T, B ani monocytów [133]. Dopiero ich stymulacja antygenowa powoduje indukcję podjednostek p55 i w efekcie utworzenie receptora o wysokim powinowactwie dla IL-2 [50, 78, 102, 140, 142]. Wykazano, że IL-2R α jest niezbędny do utworzenia receptora o pełnej aktywności biologicznej [44], co ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego przebiegu reakcji odpornościowych zależnych od IL-2. Natomiast w organizmie dotkniętym chorobą nowotworową IL-2R α występuje nie tylko na zaktywowanych komórkach immunologicznych, ale również na spoczynkowych, niestymulowanych komórkach nowotworowych. Szczególnie silną i stałą ekspresję IL-2R α wykazano u chorych z niektórymi typami białaczek [40, 51, 52, 99, 129, 141], jak również chłoniaków nieziarniczych i ziarniczych [53, 112]. Chociaż biologiczne znaczenie IL-2R α w tych przypadkach nie jest jasne, sugeruje się, że może on stanowić czynnik stymulujący proliferację komórek nowotworowych [78, 129].

Poza błonowym receptorem dla IL-2, Rubin i wsp. odkryli jego formę rozpuszczalną - sIL-2R α), obecną w nadsączach hodowli zaktywowanych prawidłowych komórek jednojądrzastych. Jest ona mniejsza od swego błonowego odpowiednika (45 kDa vs 55 kDa), jednak zachowuje pełną zdolność wiązania IL-2 [103]. Poziom sIL-2R α w surowicy zdrowych

dorosłych określony przy pomocy testu ELISA wynosi około 100–500 U/ml [102]. U dzieci stwierdzono dużą zmienność poziomów sIL-2R α w poszczególnych grupach wiekowych [7, 64].

Praca przedstawia i omawia aktualne dane na temat klinicznej przydatności oznaczania sIL-2R α w aspekcie możliwości wzbogacenia metod diagnostycznych, ustalenia rokowania i monitorowania efektów leczenia przeciwnowotworowego u dorosłych i dzieci. W wielu typach nowotworów u pacjentów dorosłych, głównie białaczkach i chłoniakach, wykazano podwyższone surowicze stężenia sIL-2R α [2, 20, 32, 76, 88, 123, 131]. W przeciwieństwie do schorzeń limfoproliferacyjnych, w większości złośliwych guzów litych, znaczne podwyższenie surowiczego poziomu sIL-2R α zachodzi rzadziej, zwykle w uogólnionej fazie choroby [15, 17, 33, 113]. U pacjentów dorosłych z MTM wstępne poziomy sIL-2R α nie tylko były znacząco podwyższone, ale stanowiły czynnik prognostyczny dla prawdopodobieństwa 5-letniego EFS i OS w analizie jednoczynnikowej [105].

Mechanizmy biologiczne leżące u podstaw wzrostu poziomu sIL-2R α w surowicy i innych płynach ustrojowych w przebiegu choroby nowotworowej nie są w pełni poznane. Uważa się, że w większości typów białaczek i chłoniaków wysokie poziomy sIL-2R α wynikają z jego wysokiej ekspresji i bezpośredniego uwalniania z powierzchni komórek nowotworowych [20, 76]. W przypadkach tych sIL-2R α może więc być klasycznym markerem nowotworowym, odzwierciedlającym masę, aktywność i obrót komórek nowotworowych w organizmie. Natomiast w większości guzów litych wzrost sIL-2R α w surowicy odzwierciedla prawdopodobnie zmienioną aktywację komórek uczestniczących w odpowiedzi przeciwnowotworowej [125], w tym reaktywnych komórek limfoidalnych nacieku okołonowotworowego [108, 127, 141]. Choć dokładne źródło i biologiczna rola sIL-2R α w chorobie nowotworowej nie zostały dotąd jednoznacznie określone, w wielu typach nowotworów u dorosłych potwierdzono korelację pomiędzy wstępnymi surowiczymi poziomami sIL-2R α , a aktywnością, zaawansowaniem i biologiczną agresywnością nowotworów, głównie limfoproliferacyjnych. Wykazano również znaczenie prognostyczne tego markera w określaniu szansy na całkowite przeżycie.

Doniesienia dotyczące znaczenia oraz klinicznej przydatności sIL-2R α w nowotworach typowych dla wieku rozwojowego są nieliczne i w większości skupiają się jedynie na ocenie poziomu tego markera w momencie rozpoznania choroby. Najbardziej wnikliwie badania pochodzą od Pui i wsp. [92-95] i dotyczą dzieci ze schorzeniami limfoproliferacyjnymi. Jedyne doniesienie na temat znaczenia sIL-2R α w złośliwych guzach litych dotyczy dzieci z nerczakiem zarodkowym, mięsakiem Ewinga, kościopochodnym i prądkowanokomórkowym. Również tylko jedna praca

podnosi problematykę przydatności klinicznej sIL-2R α w monitorowaniu postępu terapii u dzieci. Ponieważ w piśmiennictwie nie oceniono znaczenia sIL-2R α u dzieci z MTM, podjęcie badań przydatności klinicznej oznaczania tego receptora na różnych etapach choroby i uzyskiwanego efektu terapeutycznego wydało mi się bardzo istotne i temu zagadnieniu poświęciłam prace 2 i 6.

W pracy 1. omówiono również w sposób zwięzły stany chorobowe nienowotworowe (autoimmunizacyjne, infekcyjne, urazy), w których nadmierna aktywacja układu immunologicznego prowadzi do podwyższenia poziomów sIL-2R α w surowicy pacjentów. Wiedza ta została wykorzystana do planowania punktów czasowych pobierania materiału do badań sIL-2R α (a następnie również IL-10 i IL-12) w trakcie prowadzonego leczenia onkologicznego u dzieci z MTM oraz grupie kontrolnej zdrowych, opisanych w pracach 2-6. Dodatkowo w ostatniej części artykułu zamieściłam rozdziały, omawiające podstawy teoretyczne i kliniczne wyniki stosowania przeciwciał blokujących sIL-2R α u pacjentów z chorobą nowotworową, u chorych z reakcją odrzucania przeszczepionego narządu, rozwijających chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi oraz u pacjentów z ciężko przebiegającymi schorzeniami autoimmunizacyjnymi.

Praca 2.

Bień E, Rapala M, Krawczyk M, Balcerska A. The serum levels of soluble interleukin-2 receptor alpha and lactate dehydrogenase but not of B2-microglobulin correlate with selected clinico-pathological prognostic factors and response to therapy in childhood soft tissue sarcomas. J Cancer Res Clin Oncol. 2010, 136(2):293-305. Errata: J Cancer Res Clin Oncol. 2010, 136(2):307. IF: 2.485; KBN/MNiSzW: 27. Praca była cytowana 5 razy.

Przydatność kliniczna surowicznych poziomów sIL-2R α , B2-M i LDH jako potencjalnych markerów aktywności nowotworu u dzieci z MTM nie została określona. Wprawdzie Bacci i wsp. oraz Bodey i wsp. wykazali znacząco podwyższone wstępne poziomy sIL-2R α i LDH u dzieci z guzami litymi (w tym MTM) w porównaniu do zdrowych [4, 5, 9], ale kliniczne znaczenie B2-M u dzieci z chorobą nowotworową nie było analizowane. Dlatego celem pracy nr 2 była odpowiedź na pytanie, czy oznaczanie surowicznych poziomów sIL-2R α , B2-M i LDH może być przydatne w diagnostyce, prognozowaniu wyniku leczenia oraz monitorowaniu jego przebiegu u dzieci z rozpoznaniem MTM.

LDH jest markerem dobrze znanym w onkologii dziecięcej. Potwierdzona jest jego rola jako wskaźnika zaawansowania i aktywności nowotworu u dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym, guzami germinalnymi, mięsakiem Ewinga, chłoniakami niezróżniczonymi, zwłaszcza

B-komórkowymi oraz białaczkami [1, 5, 29, 30, 45, 60]. LDH pełni ważne funkcje w metabolizmie glukozy, katalizując redukcję wolnego pirogronianu do mleczanu w czasie ostatniego etapu glikolizy oraz konwersję mleczanu do pirogronianu w procesie glukoneogenezy. Szybko proliferujące komórki nowotworowe zużywają 5-10 razy więcej glukozy niż prawidłowe tkanki, przez co w większym stopniu korzystają z beztlenowych mechanizmów pozyskiwania energii [34]. Regenerując NAD z NADH, LDH staje się dla nich niezbędnym enzymem, zapewniającym ciągłość procesów glikolitycznych, a tym samym, utrzymującym wzrost guza nowotworowego w organizmie. Choć w większości nowotworów jest to marker nieswoisty dla diagnostyki, jego surowicze poziomy mogą uzupełnić stratyfikację pacjentów do grup ryzyka, ocenę odpowiedzi na chemioterapię i diagnostykę wznowy choroby [24, 30, 45, 97].

B2-M jest białkiem niskocząsteczkowym, obecnym na powierzchni większości komórek ustroju, szczególnie limfocytów T, B oraz makrofagów [28]. Stanowi integralną część antygenów głównego układu zgodności tkankowej (HLA) klasy I [89], uczestnicząc w regulacji odpowiedzi immunologicznej [119]. Białko to zostało uznane za niekwestionowany marker w diagnostyce niektórych schorzeń nefrologicznych, natomiast jego rola w rozwoju nowotworu nie jest do końca jasna. Istnieją koncepcje, że zwiększone uwalnianie B2-M przez komórki nowotworowe, wykazujące osłabioną ekspresję HLA klasy I, wynika z zaburzonej równowagi między lekkim i ciężkim łańcuchem cząsteczki oraz względnej nadprodukcji B2-M. W innych przypadkach, wysoki poziom B2-M w surowicy odzwierciedlać może przyspieszoną proliferację i rozpad komórek nowotworowych i/lub aktywację odpowiedzi immunologicznej, wtórnej do procesu rozrostowego [90]. Istnieją sugestie, iż B2-M bierze udział w hamowaniu przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej ustroju poprzez zwiększanie odsetka supresorowych limfocytów T, jak również promując wzrost guza [109]. Z drugiej jednak strony, Mori i wsp. wykazali, iż B2-M jest czynnikiem indukującym apoptozę komórek nowotworowych [83].

U chorych dorosłych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego, chłoniaków złośliwych i białaczek stwierdzono znacząco podwyższone wstępne wartości B2-M, wykazujące korelację z czynnikami negatywnej prognozy oraz mniejszym prawdopodobieństwem całkowitego przeżycia [21, 39, 81, 87, 98, 116]. W nowotworach litych, poza niektórymi ich typami histologicznymi, nie wykazano istotnej klinicznej roli B2-M.

W pracy 2. surowicze poziomy sIL-2R α , B2-M i LDH oznaczane były w grupie 35 dzieci z rozpoznaniem MTM na czterech zasadniczych etapach choroby: przed leczeniem, po osiągnięciu kompletnej remisji (ang. *complete remission*, CR), w trakcie wznowy lub progresji nowotworu oraz po zakończonym leczeniu, w fazie CR oraz jeden raz w grupie kontrolnej dzieci zdrowych. Warto

podkreślić szczególną precyzję, z jaką ustalałam terminy pobierania krwi do badań. W celu uniknięcia fałszywie podwyższonych wyników analizowanych markerów, spowodowanych pobudzeniem układu immunologicznego przez procesy inne, niż choroba nowotworowa, krew pobierano u pacjentów bez objawów aktualnej lub niedawno przebytej choroby infekcyjnej lub zapalnej, co najmniej 30 dni po znieczuleniu ogólnym, zabiegu chirurgicznym i zakończeniu radioterapii i co najmniej 14 dni po zakończeniu podawania pacjentom G-CSF. U żadnego pacjenta włączonego do analizy nie stwierdzono upośledzonej funkcji nerek.

Istotnym elementem przeprowadzonych badań było potwierdzenie w licznej grupie dzieci zdrowych, że poziomy sIL-2R α i LDH korelują znacząco z wiekiem badanych. Spostrzeżenie to ma kluczowe znaczenie dla właściwej interpretacji wyników oznaczeń tych markerów wykonywanych w różnych grupach wiekowych. Dlatego w pracy 2 oraz we wszystkich kolejnych publikacjach tworzących moje osiągnięcie naukowe, uzyskane wyniki sIL-2R α i LDH prezentowane były nie jako wartości bezwzględne, lecz jako wielokrotność górnego zakresu normy wyznaczonego każdorazowo dla wieku dziecka w momencie badania.

W pracy 2. wykazano istotne różnice w surowiczych poziomach sIL-2R α i LDH oraz B2-M u dzieci MTM. Stężenia sIL-2R α i LDH u pacjentów onkologicznych były znacząco podwyższone w momencie rozpoznania w porównaniu do grupy kontrolnej. Korelowały one z istotnymi klinicznie czynnikami prognostycznymi MTM u dzieci, takimi jak: wysokie stadia zaawansowania, niekorzystna histologia (RMS typu pęcherzykowego, inaczej *alveolare*, RMA i guzy z grupy NRMS) i niezadowalająca odpowiedź na chemioterapię (sIL-2R α) oraz niedoszczętny pierwotny zabieg resekcji guza (LDH). U pacjentów uzyskujących dobrą odpowiedź na chemioterapię (ang. *good response*, GR) surowicze poziomy sIL-2R α i LDH ulegały istotnemu obniżeniu, podczas gdy w trakcie wznowy obserwowałam statystycznie znamienne wzrost poziomów tych markerów, do wartości zbliżonych do stwierdzanych w momencie diagnozy nowotworu. W przeciwieństwie do sIL-2R α i LDH, w pracy nie wykazałam przydatności klinicznej B2-M w żadnym z analizowanych aspektów: diagnostyce, prognozowaniu przebiegu i wyniku leczenia, ani monitorowaniu uzyskiwanej odpowiedzi na chemioterapię. Nie stwierdziłam również przydatności żadnego z badanych markerów w prognozowaniu prawdopodobieństwa 5-letniego OS i EFS u dzieci z MTM. Natomiast wykazałam, że wszystkie analizowane histologiczne i kliniczne czynniki prognostyczne, służące do kwalifikacji pacjentów z MTM do odpowiednich grup ryzyka wg PROGRAMU CWS, korelują znacząco z prawdopodobieństwem uzyskania 5-letniego OS i EFS. Świadczy to, iż ich dobór w obowiązujących protokołach diagnostycznych jest właściwy i poszukiwanie nowych markerów należy analizować w kontekście korelacji z dotychczas używanymi czynnikami dobrej i złej prognozy w dziecięcych MTM. Podsumowując, w pracy 2.

wykazałam, że oznaczanie sIL-2R α i LDH w surowicy dzieci z MTM może stanowić wartościowy i przydatny klinicznie marker diagnostyczny, korelujący z innymi czynnikami prognostycznymi, oraz monitorujący uzyskiwany efekt terapeutyczny. W tych obszarach diagnostyki dziecięcych MTM, oznaczanie B2-M wydaje się nie mieć znaczenia praktycznego. Jest to pierwsze na świecie doniesienie na ten temat.

Praca 3.

Bień E, Balcerska A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Rapala M, Krawczyk M, Stepieński J. *Pre-treatment serum levels of interleukin-10, interleukin-12 and their ratio predict response to therapy and probability of event-free and overall survival in childhood soft tissue sarcomas, Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemias. Clin Biochem. 2009, 42(10-11):1144-1157. IF: 2.019; KBN/ MNiSzW: 32. Praca była cytowana 10 razy.*

Praca 4.

Bień E, Krawczyk M, Iżycka-Świeszewska E, Trzonkowski P, Kazanowska B, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A. *Deregulated systemic IL-10/IL-12 balance in advanced and poor prognosis paediatric soft tissue sarcomas. Biomarkers. 2013, 18(3):204-215. IF: 2.215; KBN/ MNiSzW: 25.*

Kolejne dwie prace z cyklu publikacji, tworzącego moje osiągnięcie naukowe (**praca 3. i praca 4.**), poświęciłam analizie znaczenia diagnostycznego i prognostycznego surowicznych poziomów IL-10 i IL-12 oraz ich wzajemnego stosunku (IL-10/IL-12), oznaczanych u pacjentów z MTM w momencie rozpoznania choroby. **W pracy 3.** badane markery analizowałam, oprócz pacjentów z MTM, również u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) i chłoniakiem Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL). Umożliwiło to porównanie stężeń IL-10 i IL-12 pomiędzy grupami pacjentów z nowotworami, różniącymi się znacząco w aspekcie pochodzenia, agresywności biologicznej i przebiegu klinicznego. Z kolei **w pracy 4.**, z uwagi na większą liczebność i jednorodność badanej grupy (wyłącznie pacjenci z MTM), możliwe było przeprowadzenie wielu analiz i korelacji o istotnym znaczeniu poznawczym i praktycznym. Są to pierwsze w literaturze prace poświęcone zagadnieniu znaczenia diagnostycznego i prognostycznego IL-10 i IL-12 oraz ich wzajemnego stosunku u dzieci z MTM.

Wspomniana wcześniej kluczowa rola mikrośrodowiska nowotworowego w hamowaniu lub promowaniu wzrostu nowotworu związana jest między innymi z profilem cytokin produkowanych w jego obrębie [62, 137]. Wykazano, że rozwojowi wielu złośliwych guzów litych, w tym MTM, towarzyszą znaczące zaburzenia wydzielania cytokin pro- i przeciwzapalnych, a wśród nich – IL-10 i IL-12. Wiele danych sugeruje, że polaryzacja limfocytów T pomocniczych (ang. *T helper*, Th) nacieku okołonowotworowego do fenotypu Th1 ma kluczowe znaczenie dla indukowania regresji guza [138]. Z kolei przewaga cytokin Th2 i zahamowanie wydzielania i funkcji cytokin Th1 hamuje skuteczną odporność przeciwnowotworową i promuje wzrost, inwazję i przerzutowanie nowotworu [54, 79].

IL-10 tradycyjnie zaliczana jest do cytokin Th2, choć ostatnio wykazano, że jej źródłem w nacieku okołonowotworowym są również limfocyty Th1, Th17, aktywowane limfocyty B oraz monocyty, makrofagi, neutrofile, komórki NK oraz komórki T regulatorowe – Treg i inne [14, 110]. Znaczenie IL-10 w rozwoju i immunologii nowotworów nie jest jednoznacznie określone, jednak większość autorów podkreśla jej silne działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne [111]. IL-10 hamuje powstawanie limfocytów Th1 i wytwarzanie przez nie cytokin prozapalnych (m. in. IFN- γ i IL-2) oraz prozapalnych cytokin, produkowanych przez makrofagi i monocyty (m. in. IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-12, G-CSF, GM-CSF, TNF α) [74]. IL-10 zaburza funkcje komórek prezentujących antygen (ang. *antigen presenting cells*, APC) [36] oraz pobudza wzrost i aktywację limfocytów B, limfocytów T cytotoksycznych, limfocytów NK i komórek Treg [31]. W wielu typach nowotworów, zarówno litych, jak i limfoproliferacyjnych, stwierdzono wyraźną korelację pomiędzy zwiększoną ekspresją i produkcją IL-10 w mikrośrodowisku guza i surowicy chorych, a wyższym stadium zaawansowania, obecnością przerzutów i złym rokowaniem [57, 73, 91, 121, 126, 135]. Odkrycia te sugerują, że IL-10 może ułatwiać komórkom nowotworu ucieczkę spod nadzoru immunologicznego gospodarza [77] oraz promować rozwój i rozsiew guza [107].

Wiadomo, że IL-10 hamuje wytwarzanie IL-12 przez APC [26]. W efekcie prowadzić to może do upośledzenia przeciwnowotworowych reakcji organizmu, ponieważ IL-12 jest cytokiną o silnym działaniu aktywującym te reakcje i hamującym angiogenezę nowotworu [18, 38]. Cząsteczka IL-12 jest heterodimerem o masie ok. 70kDa, złożonym z łańcuchów α i β [22]. Jej źródłem są makrofagi, komórki dendrytyczne, monocyty, neutrofile i limfocyty B. IL-12 aktywuje komórki NK i limfocyty T do produkcji cytokin, głównie INF- γ , pobudza ich cytotoksyczną aktywację, sprzyja różnicowaniu i aktywacji komórek Th1, a hamuje wytwarzanie i funkcje komórek Th2. Przeciwnowotworowa aktywność IL-12 została ostatnio udokumentowana w wielu zwierzęcych i eksperymentalnych modelach nowotworów, obejmujących mięsaki [43, 55, 124]. Jej podwyższone poziomy w surowicy korelują z mniejszym

zaawansowaniem i lepszym rokowaniem w wielu typach nowotworów [42, 75]. Z kolei, w bardziej zaawansowanych stadiach niektórych nowotworów stwierdzono obniżone wytwarzanie IL-12 przez komórki układu immunologicznego i zmniejszone poziomy IL-12 w surowicy pacjentów [59, 68, 84]. Korelowały one również z gorszym rokowaniem co do przeżycia [16, 130]. W wielu nowotworach u dorosłych wykazano obecność zaburzeń równowagi między IL-10 and IL-12 [70, 114, 121], jednak ich znaczenie u pacjentów z MTM nie zostało ustalone. Dowiedziono, że linie komórkowe mięsaków wykazują ekspresję IL-10 mRNA i wysokie stężenia białka IL-10 [120], co może świadczyć o tym, że IL-10 odgrywa istotną rolę w progresji MTM i może być traktowana jak potencjalny marker nowotworowy. Zgodnie z tą hipotezą, podwyższone poziomy IL-10 stwierdzono w surowicy dorosłych pacjentów z MTM [104, 105] i mięsakami kości [106], jednak autorzy nie analizowali związku między IL-10 i IL-12. Do czasu podjęcia przeze mnie badań nad znaczeniem IL-10 i IL-12 u dzieci z MTM, zagadnienie to nie było przedmiotem analiz innych autorów. Tym samym obserwacje i wnioski sformułowane w pracy 3 i 4 są nowatorskie.

Praca 3.

Celem **pracy 3.** było określenie znaczenia wstępnych surowiczych poziomów IL-10 i IL-12 oraz wartości IL-10/IL-12 w diagnostyce i prognozowaniu prawdopodobieństwa przeżycia u dzieci z MTM, HL i ALL. Badaniami objęto 91 dzieci, a badań cytokin dokonywano w momencie rozpoznania choroby nowotworowej, przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. Poszukiwano związku pomiędzy uzyskanymi wynikami IL-10 i IL-12, a obecnością innych czynników rokowniczych: histologicznych, klinicznych i biochemicznych, obejmujących stężenia LDH, CRP i OB.

Wykazano, że surowicze poziomy IL-10 i IL-12 u pacjentów onkologicznych były znacząco wyższe, niż w grupie kontrolnej dzieci zdrowych – zarówno, gdy analizowałam badaną grupę w całości, jak i poszczególne typy histologiczne nowotworów osobno. Najwyższe wartości IL-10 i IL-12 stwierdziłam u dzieci z ALL. Przewyższały one poziomy tych markerów stwierdzone u dzieci z MTM. Wartości IL-10/IL-12 u pacjentów nie różniły się od wartości spotykanych u dzieci zdrowych, co sugeruje proporcjonalny wzrost obu cytokin w momencie rozpoznania nowotworu.

Zgodnie z hipotezą immunosupresyjnej funkcji IL-10 i zgodnie z doniesieniami innych autorów, u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi poziomy IL-10 były znacząco wyższe, niż u pacjentów bez tych czynników. Interesujące, iż u dzieci z niekorzystnym podtypem histologicznym MTM stwierdziłam jednocześnie podwyższony poziom IL-10 i obniżony IL-12, świadczące o znaczącym zaburzeniu odpowiedzi przeciwnowotworowej. Istotnie, niekorzystny

podtyp histologiczny dziecięcych MTM jest podstawowym czynnikiem gorszej prognozy w klinicznej praktyce onkologicznej.

Podobny profil cytokin charakteryzował pacjentów, którzy w toku leczenia nie odpowiedzieli zadowalająco na chemioterapię, rozwinęli wznowę nowotworu i zmarli w wyniku progresji choroby. Tym samym w pracy wykazałam, że oznaczanie IL-10, IL-12 i IL-10/IL-12 w momencie diagnozy choroby nowotworowej u dzieci ma znaczenie prognostyczne co do dalszego przebiegu choroby i wyniku jej leczenia. W analizie wieloczynnikowej, niezależnym czynnikiem niekorzystnej prognozy dla OS okazał się być poziom IL-12 <40 pg/ml, zaś dla EFS – wartość IL-10/IL-12 $\geq 0,14$. Wartości LDH, CRP i OB, choć podwyższone w momencie diagnozy we wszystkich analizowanych typach nowotworów, nie korelowały z uzyskiwaną odpowiedzią na chemioterapię i przeżyciem. Niestety, ze względu na niewystarczające liczebności podgrup dzieci z MTM, HL i ALL, analiza prognostycznej przydatności badanych markerów przeprowadzona została dla całej grupy pacjentów onkologicznych. Jej heterogenność mogła do pewnego stopnia wpłynąć na uzyskane wyniki, a na pewno uniemożliwiła sformułowanie wniosków, co do przydatności prognostycznej IL-10 i IL-12 u dzieci z MTM. Dlatego temat ten został podjęty przeze mnie w kolejnej pracy (praca 4.).

Praca 4.

Materiał badawczy w tej publikacji stanowi duża i jednorodna grupa pacjentów z rozpoznaniem MTM, objętych badaniem - surowicy poziom IL-10, IL-12 i IL-10/IL-12 oceniano w momencie diagnozy nowotworu u 59 chorych z możliwością podziału na podgrupy rokownicze.

Istotnym wynikiem moich badań było potwierdzenie, iż wszystkie czynniki prognostyczne, oceniane przy stratyfikacji dzieci z MTM do grup ryzyka, rzeczywiście odgrywają istotną rolę w prognozowaniu prawdopodobieństwa 5-letniego OS i EFS. Wykazałam również, że położenie guza w obrębie narządów wewnętrznych i/lub głębokich grup mięśni może stanowić dodatkowy czynnik prognostyczny, dlatego został on włączony do dalszych analiz. Znaczenie głębokości położenia MTM podkreśla się w publikacjach, dotyczących chorych dorosłych, natomiast nie jest on włączony do obowiązujących protokołów diagnostycznych u dzieci.

W przeprowadzonych badaniach wykazałam, że u dzieci z bardziej zaawansowanymi MTM, złą odpowiedzią na chemioterapię i gorszym rokowaniem, w momencie rozpoznania choroby występują znaczące zaburzenia równowagi pomiędzy IL-10 i IL-12. U pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi MTM, takimi, jak: RMA i NRMS, wiek >10 lat, wielkość

maksymalnej średnicy guza pierwotnego >5 cm, inwazyjność i głębokie położenie guza, zajęcie regionalnych węzłów chłonnych i obecność przerzutów MTM w narządach odległych stwierdziłam jednocześnie podwyższenie surowiczego poziomu IL-10 i obniżenie IL-12, w porównaniu do pacjentów z korzystnymi czynnikami prognostycznymi. Co ciekawe, u większości pacjentów z MTM w momencie diagnozy, nawet tych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, poziom IL-12 był podobny do stwierdzanego u dzieci zdrowych. Może to świadczyć o wciąż efektywnej odpowiedzi typu Th1 reprezentowanej przez jeszcze stosunkowo wysokie stężenia IL-12, korzystnej w chorobie nowotworowej. Jedynie u pacjentów z odległymi przerzutami nowotworu poziomy IL-12 były znamienne niższe niż u dzieci zdrowych, a związane z nimi wartości IL-10/IL-12 – najwyższe (przekraczały 1,0!). Żaden z tych chorych nie przeżył 5 lat od momentu diagnozy MTM. Z kolei u pacjentów z mniej zaawansowaną i mniej agresywną chorobą surowiczy poziom IL-10 był obniżony, natomiast IL-12 – wysoki.

Dowiodłam, iż poziomy IL-10 i IL-12 w surowicy, zwłaszcza, gdy są oznaczane jednocześnie, mogą stanowić przydatne markery prognostyczne, przewidujące odpowiedź na leczenie oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS i OS u dzieci z MTM. W prognozowaniu 5-letniego OS, wstępne poziomy IL-10 $\geq 9,5$ pg/ml i IL-12 ≤ 65 pg/ml okazały się niezależnymi negatywnymi czynnikami rokowniczymi, silniejszymi niż większość czynników klinicznych, używanych w codziennej praktyce onkologicznej. Wszyscy chorzy, u których w momencie rozpoznania choroby stwierdzano surowiczy poziom IL-10 $\geq 9,5$ pg/ml i jednocześnie IL-12 ≤ 65 pg/ml rozwinęli wznowę MTM i jedynie 4% z nich żyje, podczas gdy aż 91% dzieci z wstępnymi surowiczymi poziomami IL-10 $< 9,5$ pg/ml i IL-12 > 65 pg/ml przeżyło, w tym 82% bez wznowy choroby. W wieloczynnikowej analizie Coxa stwierdziłam jednak, iż stadium zaawansowania MTM, zajęcie węzłów chłonnych i odpowiedź na chemioterapię są silniej związane z prawdopodobieństwem 5-letniego EFS, niż IL-10 i IL-12.

Ważnym elementem pracy było udowodnienie istnienia silnej korelacji pomiędzy badanymi interleukinami u pacjentów z MTM ($r=-0,74$, $p=0,000$), której nie wykazano u dzieci zdrowych. Spostrzeżenie to potwierdzać mogą przytoczone wyżej dane na temat antagonistycznej roli IL-10 i IL-12 w organizmie dotkniętym chorobą nowotworową. Co więcej, surowiczy poziom IL-10 korelował pozytywnie, a poziom IL-12 negatywnie z poziomem sIL-2R α . Wysokie wstępne poziomy sIL-2R α stwierdziłam w surowicy pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi i bardziej zaawansowaną chorobą nowotworową. Jednak, podobnie jak w pracy 2, nie wykazałam znaczenia tego receptora w prognozowaniu przeżycia chorych w analizie wieloczynnikowej.

Mechanizmy leżące u podstaw zaburzeń równowagi, pomiędzy IL-10 a IL-12, stwierdzonych przeze mnie w pracy 4., nie są do końca poznane. Mogą one odzwierciedlać zaburzoną równowagę odpowiedzi immunologicznej Th1/Th2 z przewagą reakcji Th2, (reprezentowanych przez IL-10) nad Th1 (reprezentowanych przez IL-12) u chorych z bardziej zaawansowanymi i gorzej rokującymi MTM. Tę tezę zdaje się potwierdzać fakt korelacji wysokich poziomów IL-10 z wysokimi poziomami sIL-2R u tych pacjentów. Podwyższone poziomy IL-10 mogą również odzwierciedlać masę, zaawansowanie i aktywność nowotworu. Niezależnie od patogenezy, w **pracy 4.** dowiodłam, że oznaczanie surowiczych poziomów IL-10 i IL-12 w momencie diagnozy MTM u dzieci stanowi prosty, tani i wartościowy marker prognostyczny, przewidujący odpowiedź na chemioterapię, wystąpienie wznowy i ostateczny wynik terapii onkologicznej.

Praca 5.

Bień E, Krawczyk M, Iżycka-Świeszewska E, Trzonkowski P, Kazanowska B, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A. Serum IL-10 and IL-12 levels reflect the response to chemotherapy but are influenced by G-CSF therapy and sepsis in children with soft tissue sarcomas. *Post Hig Med Dosw.* 2013, 67(0):517-528. **IF: 0.654; KBN/MNiSzW: 15.**

Praca 6.

Bień E, Balcerska A, Niedźwiecki M, Krawczyk M, Rapala M, Trzonkowski P, Stepiński J. G-CSF therapy and catheter-related Gram-positive sepsis increase serum IL-2 receptor α level and may falsely suggest a relapse in children with soft tissue sarcomas unless serum beta2-microglobulin, lactate dehydrogenase and C-reactive protein levels are determined concomitantly. *Cytokine.* 2011, 55(3):347-352. **IF: 3.019; KBN/MNiSzW: 25.**

Poza właściwym i szybkim rozpoznaniem MTM u dzieci, niezwykle ważna jest precyzyjna ocena uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie z możliwością pewnego stwierdzenia osiągniętej fazy CR, bądź rozwoju wznowy choroby. W pracy 2. wykazałam, że seryjne oznaczanie surowiczych poziomów sIL-2R α oraz LDH w trakcie leczenia MTM u dzieci może stanowić wartościowy dodatkowy marker monitorujący uzyskiwany efekt terapeutyczny. Ponieważ poziom sIL-2R α koreluje pozytywnie z poziomem IL-10 i negatywnie z poziomem IL-12 (wykazane i omówione w pracy 4.), interesującym wydało mi się zbadanie, czy monitorowanie poziomów IL-10 i IL-12 u dzieci z MTM na różnych etapach choroby i jej leczenia ma znaczenie kliniczne.

W piśmiennictwie światowym jedynie nieliczne prace odnoszą się do zmian poziomów IL-10 i/lub IL-12 w zależności od reakcji nowotworu na chemioterapię lub po resekcji guza nowotworowego [46, 48, 65, 67, 70, 72, 96]. U pacjentów dorosłych z MTM poziom IL-10 w surowicy odzwierciedlał masę guza i zmniejszał się znacząco po jego resekcji [48]. Żadna z prac nie dotyczyła MTM w populacji dziecięcej. Dlatego w pracy 5. jako pierwsi na świecie poruszyliśmy problematykę przydatności oznaczania surowiczych poziomów IL-10 i IL-12 w monitorowaniu efektów leczenia MTM u dzieci.

Oznaczeń badanych markerów dokonano u 59 dzieci z MTM, na czterech zasadniczych etapach: w momencie rozpoznania nowotworu (przed leczeniem), w fazie CR, w okresie wystąpienia wznowy oraz w CR po zakończonym leczeniu. Podobnie, jak w pracy 2., krew do badań pobierana była w ściśle określonych punktach czasowych tak, by uniknąć wpływu innych, niż choroba nowotworowa, czynników na uzyskiwane wyniki IL-10 i IL-12.

Wykazałam, że surowicze poziomy IL-10 i IL-12, jak również odsetek pacjentów z poziomami IL-10 i IL-12, które uznałam za istotne prognostycznie w MTM u dzieci (praca 4.) zmieniały się znacząco w trakcie prowadzonej terapii onkologicznej MTM u dzieci i odzwierciedlały uzyskiwany efekt leczniczy. Osiągnięcie fazy CR nowotworu związane było ze znaczącym obniżeniem podwyższonego wyjściowo poziomu IL-10 (do wartości stwierdzanych w grupie kontrolnej zdrowych) oraz wzrostem poziomu IL-12. U pacjentów, u których stwierdzono wznowę choroby, obserwowano ponowny wzrost poziomu IL-10 w surowicy i obniżanie się poziomu IL-12, w porównaniu do wartości uzyskanych w fazie CR. Za szczególnie ważny z punktu widzenia onkologa dziecięcego uważam fakt, iż na podstawie poziomów badanych interleukin możliwe było odróżnienie fazy CR od fazy wznowy MTM u dzieci. Uzyskane wyniki wskazują, że seryjne oznaczanie IL-10 i IL-12 w surowicy dzieci z MTM może stanowić cenne uzupełnienie dotychczas stosowanych metod oceniających odpowiedź pacjenta na leczenie i precyzujących, w jakiej fazie aktywności nowotworu aktualnie się on znajduje.

Wpływ leczenia G-CSF oraz sepsy odcewnikowej na poziomy sIL-2R α , IL-10 i IL-12 oznaczane w surowicy dzieci z MTM w trakcie leczenia onkologicznego.

W omówionych powyżej pracach badawczych (prace 3. i 5.) wykazałam potencjalną przydatność kliniczną monitorowania surowiczych poziomów sIL2R α , IL-10 i IL-12 w trakcie leczenia dzieci z MTM. Warto jednak podkreślić, iż terminy pobierania krwi do badań nie były dowolne i uzależnione tylko od fazy nowotworu, w jakiej znajdował się mały pacjent. W celu uzyskania wiarygodnych wyników, badania były zaplanowane tak, by uniknąć wszelkich stanów,

wywołujących dodatkową aktywację układu immunologicznego, takich, jak: radioterapia, znieczulenie ogólne, zabiegi operacyjne, powikłania infekcyjne, czy podaż G-CSF. Taka sytuacja jest wyidealizowana, dlatego interpretacja wyników sIL2R α , IL-10 i IL-12 uzyskanych od dzieci z MTM w trakcie prowadzonego leczenia onkologicznego powinna być ostrożna. Dowiedziano bowiem, iż wiele stanów i sytuacji klinicznych spotykanych powszechnie w onkologicznej praktyce klinicznej może stymulować komórki układu immunologicznego do wydzielania różnych cytokin, w tym także sIL2R α , IL-10 i IL-12 [8, 10, 13, 56, 72, 128, 135].

Dwie kolejne prace z cyklu publikacji, składających się na osiągnięcie naukowe (**praca 5. i praca 6.**) poświęcone zostały wyjaśnieniu, czy i w jaki sposób leczenie neutropenii przy pomocy G-CSF i sepsa odcewnikowa wpływają na surowicze poziomy sIL2R α , IL-10 i IL-12 u dzieci z MTM.

Leczenie onkologiczne MTM u dzieci jest bardzo intensywne i skojarzone, obejmujące leczenie chirurgiczne, radioterapię i wielolekową chemioterapię. Jednym z częstszych powikłań terapii jest neutropenia, predysponująca do powikłań infekcyjnych. Aby przywrócić liczbę neutrofilów i wzmocnić ich funkcje obronne, w neutropenii stopnia 4 wg WHO (liczba neutrofilów <500 G/l), pacjenci wymagają leczenia G-CSF [132]. Oprócz zwiększenia produkcji dojrzałych neutrofilów, monocytów i limfocytów, cytokina ta zmniejsza wydzielanie wielu mediatorów prozapalnych, takich, jak: TNF- α , IL-1 β i IL-12, w odpowiedzi na bodziec infekcyjny [128]. Pobudza ona również uwalnianie cytokin przeciwzapalnych, takich jak: IL-1ra i IL-10 [11, 12, 47, 80] i promuje mobilizację komórek dendrytycznych, indukujących reakcje typu Th2 [3, 117]. W wielu pracach potwierdzono, że podaż G-CSF może powodować wielokrotny wzrost surowiczych poziomów sIL-2R α u pacjentów onkologicznych [23, 35, 41, 49, 58, 63, 115, 123].

Prawie wszystkie dzieci leczone z powodu MTM posiadają kateter implantowany do żyły centralnej, przeznaczony do bezbolesnego pobierania krwi do badań oraz podaży chemioterapii, całkowitego żywienia pozajelitowego i wielu innych leków i substancji dożylnych. Mimo stosowania zasad aseptyki w posługiwaniu się kateterem centralnym, w okresie głębokiej neutropenii po chemioterapii stosunkowo często dochodzi do sepsy odcewnikowej, najczęściej o etiologii bakteryjnej (bakterie Gram dodatnie). Dowiedziano, że stężenie sIL-2R α w surowicy wzrasta znacząco w przebiegu większości stanów zapalnych o etiologii zarówno bakteryjnej, jak i wirusowej, pierwotniakowej czy grzybiczej [25, 69, 100, 101, 118]. U dzieci z gorączką neutropeniczną poziom sIL-2R α był znacząco wyższy w bakteriemii o etiologii Gram ujemnej, niż Gram dodatniej [25, 118]. W wielu publikacjach wykazano, że u pacjentów z sepsą dominuje odpowiedź immunologiczna typu Th2 z wysokimi poziomami cytokin przeciwzapalnych

(m. innymi IL-10) i znacząco obniżonym poziomem IL-12. Według niektórych autorów może wiązać się to ze zwiększoną śmiertelnością chorych [82, 122, 139]. Znaczenie IL-12 w przebiegu sepsy jest niejednoznaczne, jednak przeważa pogląd, że zmniejszona produkcja IL-12 przez komórki układu immunologicznego może poważnie ograniczać obronę organizmu przeciwko infekcjom [37, 85, 136].

Materiał badany w **pracy 6** obejmował 18 dzieci z MTM, u których surowicze poziomy sIL-2R α , B2-M, LDH, CRP i OB oznaczano prospektywnie na 6 etapach choroby i jej leczenia: w momencie diagnozy, w fazie CR bez powikłań infekcyjnych i podaży G-CSF, w fazie CR w trakcie terapii G-CSF, w fazie CR w trakcie sepsy, w trakcie wznowy i w fazie CR po zakończonym leczeniu. Uzyskane wyniki pokazały, że zarówno terapia G-CSF, jak i sepsa odcewnikowa u dzieci, będących w fazie CR nowotworu, powodują znaczący wzrost surowiczego poziomu sIL-2R α do wartości podobnych, jak w trakcie wznowy nowotworu. Tym samym poziom sIL-2R α oznaczony w trakcie tych powikłań może fałszywie sugerować, że pacjent rozwija wznowę MTM. Ważnym i wymiernym efektem pracy było stwierdzenie, że na podstawie poziomów innych markerów immunologicznych i białek ostrej fazy możliwe jest odróżnienie prawdziwej wznowy MTM (podwyższone poziomy LDH, B2-M i CRP) od fałszywego wzrostu sIL-2R α , spowodowanego terapią G-CSF (podwyższone wartości LDH i B2-M, ale niskie CRP) i sepsą (podwyższone wartości CRP, ale prawidłowe LDH i B2-M). Również odsetek podwyższonych wyników poszczególnych markerów ułatwiał rozróżnienie prawdziwej wznowy MTM od „fałszywej”.

Ponieważ w moich badaniach naukowych stwierdziłam, że surowiczy poziom sIL-2R α koreluje pozytywnie z IL-10 i negatywnie z IL-12 (praca 4.), zadałam sobie pytanie, czy terapia G-CSF i sepsa u dzieci z MTM, będących w fazie CR nowotworu, wpływa na poziom IL-10 i IL-12 w surowicy w podobny sposób, jak na poziom sIL-2R α .

Badania przeprowadzone i opublikowane w **pracy 5**, wykazały, że interpretacja poziomów IL-10 i IL-12 w trakcie leczenia onkologicznego u dzieci z MTM musi być ostrożna, gdyż zarówno podaż G-CSF, jak i sepsa powodują wzrost poziomu IL-10 i obniżenie IL-12 w porównaniu do wartości oznaczonych w fazie „czystej” CR, bez tych czynników. Co więcej, poziom IL-10 oraz odsetek chorych z poziomem IL-10 ≥ 11 pg/ml oznaczone u dzieci w CR w trakcie sepsy były zbliżone do wartości stwierdzanych we wznowie MTM. Wyniki badań wskazały jednakże, że jednoczesne oznaczenie poziomu IL-10, IL-12, wartości IL-10/IL-12 oraz odsetka IL-12 ≤ 60 pg/ml i umożliwiała odróżnienie obu faz. Powyższe obserwacje sugerują przewagę reakcji prozapalnych Th2 nad reakcjami przeciwzapalnymi Th1 u dzieci z MTM podczas

terapii G-CSF i w trakcie sepsy i nakazują konieczność wnikliwej interpretacji wyników cytokin uzyskanych w tym okresie w kontekście poziomów innych cytokin i markerów biochemicznych oraz fazy choroby nowotworowej, w jakiej znajduje się pacjent.

WNIOSKI

1. Surowicze poziomy sIL-2R α , IL-10, IL-12 i LDH u dzieci z MTM mogą stanowić dodatkowe wskaźniki zaawansowania i aktywności nowotworu. U pacjentów z niekorzystnymi histologicznymi i klinicznymi czynnikami prognostycznymi, poziomy sIL-2R α , IL-10 i LDH są istotnie wyższe, a poziomy IL-12 niższe, niż u pacjentów bez tych czynników.
2. Oznaczanie IL-10, IL-12 i IL-10/IL-12 w momencie diagnozy MTM u dzieci ma znaczenie prognostyczne dla odpowiedzi na wstępną chemioterapię, przebiegu choroby i ostatecznego wyniku jej leczenia. Wstępne surowicze poziomy IL-10 $\geq 9,5$ pg/ml i IL-12 ≤ 65 pg/ml stanowią niezależne czynniki niekorzystnej prognozy dla prawdopodobieństwa 5-letniego całkowitego przeżycia w MTM u dzieci.
3. Wstępne poziomy sIL-2R α w surowicy pacjentów z MTM nie odgrywają roli w prognozowaniu prawdopodobieństwa 5-letniego EFS i OS.
4. Oznaczanie B2-M, CRP i OB wydaje się nie mieć znaczenia w diagnostyce, prognozowaniu i monitorowaniu przebiegu MTM u dzieci.
5. Seryjne oznaczanie sIL-2R α , IL-10 i IL-12 w surowicy dzieci z MTM może stanowić cenne uzupełnienie dotychczas stosowanych metod oceniających odpowiedź pacjenta na leczenie i precyzujących, w jakiej fazie aktywności nowotworu aktualnie się on znajduje.
6. Interpretacja poziomów sIL-2R α i IL-10 uzyskanych w trakcie leczenia onkologicznego u dzieci z MTM musi być ostrożna, gdyż podaż G-CSF i/lub sepsa powodują wzrost poziomu tych markerów do wartości sugerujących wznowę nowotworu.
7. Jednoczesne oznaczanie poziomów IL-12, IL-10/IL-12, B2-M, CRP i LDH oraz odsetka chorych z IL-12 ≤ 60 pg/ml umożliwia odróżnienie prawdziwej wznowy MTM od fałszywego wzrostu sIL-2R α i IL-10, spowodowanego terapią G-CSF i/lub sepsą.
8. Stwierdzone zaburzenia surowicznych poziomów IL-10, IL-12 i sIL-2R α u dzieci z zaawansowanymi i gorzej rokującymi MTM mogą sugerować przejście

z przeciwnowotworowej reakcji immunologicznej Th1 do immunosupresyjnej reakcji Th2 u tych chorych.

Piśmiennictwo:

1. Akhtar S, El Weshi A, Abdelsalam M, Hussaini H, Janabi I, Rahal M, Maghfoor I. Primary refractory Hodgkin's lymphoma: outcome after high-dose chemotherapy and autologous SCT and impact of various prognostic factors on overall and event-free survival. A single institution result of 66 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2007, 40(7):651-658.
2. Ambrosetti A, Nadali G, Vinante F, Carlini S, Veneri D, Todeschini G, Morosato L, de Sabata D, Chilosi M, Maggi E. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor in Hodgkin disease. Relationship with clinical stage, tumor burden and treatment outcome. *Cancer*, 1993, 72(1):201-206.
3. Arpinati M, Gren CL, Heimfeld S, Heuser JE, Anasetti C. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes T helper 2-inducing dendritic cells. *Blood*. 2000, 95(8):2484-2490.
4. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Rimondini S, Versari M, Zanone A, Forni C. Prognostic significance of serum LDH in Ewing's sarcoma of bone. *Oncol Rep*. 1999, 6(4):807-811.
5. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Briccoli A, Donati D, De Paolis M, Versari M. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. *Tumori*. 2004, 90(5):478-484.
6. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DC, van der Graaf WT, Vaalburg W, Hoekstra HJ. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2004, 30(1):83-101.
7. Bień E, Balcerska A, Ciesielski D. Znaczenie diagnostyczne i rokownicze rozpuszczalnego receptora dla interleukiny 2 w surowicy dzieci z chorobą nowotworową. *Wiad Lek*. 2006, 59(1/2):10-15.
8. Bień E, Balcerska A, Niedźwiecki M, Krawczyk M, Rapała M, Trzonkowski P, Stepiński J. G-CSF therapy and catheter-related Gram-positive sepsis increase serum IL-2 receptor α level and may falsely suggest a relapse in children with soft tissue sarcomas unless serum beta2-microglobulin, lactate dehydrogenase and C-reactive protein levels are determined concomitantly. *Cytokine*. 2011, 55(3):347-352.
9. Bodey B, Psenko V, Lipsey AL, Kaiser HE. Soluble interleukin-2 receptors in sera of children with primary malignant neoplasms. *Anticancer Res*. 1996, 16(1):219-224.
10. Bonanno G, Procoli A, Mariotti A, Corallo M, Perillo A, Danese S, De Cristofaro R, Scambia G, Rutella S. Effects of pegylated G-CSF on immune cell number and function in patients with gynecological malignancies. *J Transl Med*. 2010, 8:114.
11. Boneberg EM, Hareng L, Gantner F, Wendel A, Hartung T. Human monocytes express functional receptors for granulocyte colony-stimulating factor that mediate suppression of monokines and interferon-gamma. *Blood*. 2000, 95(1):270-276.

12. Boneberg EM, Hartung T. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates LPS-stimulated IL-1beta release via suppressed processing of proIL-1beta, whereas TNF-alpha release is inhibited on the level of proTNF-alpha formation. *Eur J Immunol.* 2002, 32(6):1717-1725.
13. Boomsma MF, Grassen B, Slot E, Berbee M, Berkhof J, Meezenbroek Ede J, Slieker W, Visser A, Meijer S, Beelen RH. Breast cancer surgery-induced immunomodulation. *J Surg Oncol.* 2010, 102(6):640-648.
14. Boonstra A, Rajsbaum R, Holman M, Margues R, Asselin-Paturel C, Pereira JP, Bates EE, Akira S, Vieira P, Liu YJ, Trinchieri G, O'Garra A. Macrophages and myeloid dendritic cells, but not plasmacytoid dendritic cells, produce IL-10 in response to MyD88- and TRIF-dependent TLR signals, and TLR-independent signals. *J Immunol.* 2006, 177(11):7551-7558.
15. Boyano MD, Garcia-Vazquez MD, Gardeazabal J, Garcia de Galdeano A, Smith-Zubiaga I, Canavate ML, Raton JA, Bilbao I, Diaz-Perez JL. Serum-soluble IL-2 receptor and IL-6 levels in patients with melanoma. *Oncology.* 1997, 54(5):400-406.
16. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M, Gariboglu S, Kose F, Ayhan A. Correlation of serum and ascitic IL-12 levels with second-look laparotomy results and disease progression in advanced epithelial ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2006, 16(1):83-86.
17. Brunetti G, Bossi A, Baiardi P, Jedrychowska I, Pozzi U, Bacchella L, Bernardo G. Soluble interleukin 2 receptor (sIL2R) in monitoring advanced lung cancer during chemotherapy. *Lung Cancer.* 1999, 23(1):1-9.
18. Chamoto K, Tsuji T, Funamoto H, Kosaka A, Matsuzaki J, Sato T, Abe H, Fujio K, Yamamoto K, Kitamura T, Takeshima T, Togashi Y, Nishimura T. Potentiation of tumor eradication by adoptive immunotherapy with T-cell receptor gene-transduced T-helper type 1 cells. *Cancer Res.* 2004, 64(1):386-390.
19. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009, 36(12):1944-1951.
20. Chilosi M, Semenzato G, Getto G, Caligaris-Cappio F, Pizzolo G. Soluble interleukin-2 receptors in the sera of patients with hairy cell leukemia: Relationship with the effect of recombinant α -interferon therapy on clinical parameters and natural killer in vitro activity. *Blood.* 1987, 70(5):1530-1535.
21. Chronowski GM, Wilder RB, Tucker SL, Ha CS, Sarris AH, Hagemester FB, Barista I, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD. An elevated serum beta-2-microglobulin level is an adverse prognostic factor for overall survival in patients with early-stage Hodgkin disease. *Cancer.* 2002, 95(12):2534-2538.
22. Colombo MP, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002, 13(2):155-168.
23. Crispino S, Lissoni P, Ardizzioia A, Rovelli F, Perego MS, Grassi MG, Barni S, Pittalis S, Tancini G. Effects of granulocyte-macrophage colony stimulating factor on soluble interleukin-2 receptor

- serum levels and their relation to neopterin and tumor necrosis factor-alpha in cancer patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1993, 7:92-94.
24. da Costa CM, Lopes A, de Camargo B. A simple cost-effective lactate dehydrogenase level measurement can stratify patients with Ewing's tumor into low and high risk. *Ann Oncol*. 2003, 14(4):656.
 25. Delogu G, Casula MA, Mancini P, Tellan G, Signore L. Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of a shock state in gram-negative sepsis. *J Crit Care*. 1995, 10(2):64-71.
 26. Del Vecchio M, Bajetta E, Canova S, Lotze MT, Wesa A, Parmiani G, Anichini A. Interleukin-12: biological properties and clinical application. *Clin Cancer Res*. 2007, 13(16):4677-4685.
 27. Dmoszyńska A, Roliński J. Receptor dla interleukiny 2 (IL-2): struktura i czynność. *Acta Haematol Pol*. 1995, 26(3):257-262.
 28. Dorval G, Welsh KI, Nilsson K, Wigzell H. Quantitation of α_2 -microglobulin and HLA on the surface of human cells. I. T and B lymphocytes and lymphoblasts. *Scand J Immunol*. 1977, 6(4):255-263.
 29. Dubois SG, London WB, Zhang Y, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Cohn SL, Pearson A, Diller L. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer*. 2008, 51(5):589-592.
 30. Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: a critical review. *Eur J Intern Med*. 2007, 18(3):175-184.
 31. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991, 147(11):3815-3822.
 32. Frydecka I, Mazur G. Impaired CD25 expression and soluble CD-25-IL-2R alpha receptor release by anti-CD3 stimulated peripheral blood mononuclear cells in Hodgkin's disease patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1996, 44(2-3):127-130.
 33. Gansauge F, Steinbach G, Gansauge S, Konig HH, Muller J, Grunert A, Beger HG. Prognostic significance of soluble interleukin-2 receptor-alpha in adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Lett*. 1998, 134(2):193-199.
 34. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004, 4(11):891-899.
 35. Gautier V, Pujol JL, Michel FB. Interleukin-1 alpha and soluble interleukin-2 receptor during small cell lung cancer chemotherapy: comparison of high chemotherapy dose with rhGM-CSF and standard chemotherapy dose without rhGM-CSF. *Lung Cancer*. 1995, 13(2):145-153.
 36. Gerlini G, Tun-Kyi A, Dudli C, Burg G, Pimpinelli N, Nestle FO. Metastatic melanoma secreted IL-10 down-regulates CD1 molecules on dendritic cells in metastatic tumor lesions. *Am J Pathol*. 2004, 165(6):1853-1863.

37. Göebel A, Kavanagh E, Lyons A, Saporoschetz IB, Soberg C, Lederer JA, Mannick JA, Rodrick ML. Injury induces deficient interleukin-12 production, but interleukin-12 therapy after injury restores resistance to infection. *Ann Surg.* 2000, 231(2):253-261.
38. Gollob JA, Veenstra KG, Parker RA, Mier JW, McDermott DF, Clancy D, Tutin L, Koon H, Atkins MB. Phase I trial of concurrent twice-weekly recombinant human interleukin-12 plus low-dose IL-2 in patients with melanoma or renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003, 21(13):2564-2573.
39. Gowda A, Byrd JC. Use of prognostic factors in risk stratification at diagnosis and time of treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2006, 13(4):266-272.
40. Greene WC, Leonard WJ, Depper JM, Nelson DL, Waldmann TA. The human interleukin-2 receptor: normal and abnormal expression in T cells and in leukemias induced by the human T-lymphotropic retroviruses. *Ann Intern Med.* 1986, 105(4):560-572.
41. Groenewegen G, Bloem A, De Gast GC. Phase I/II study of sequential chemoimmunotherapy (SCIT) for metastatic melanoma: outpatient treatment with dacarbazine, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, low-dose interleukin-2, and interferon-alpha. *Cancer Immunol Immunother.* 2002, 51(11-12):630-636.
42. Guida M, Casamassima A, Monticelli G, Quaranta M, Colucci G. Basal cytokines profile in metastatic renal cell carcinoma patients treated with subcutaneous IL-2-based therapy compared with that of healthy donors. *J Transl Med.* 2007, 5:51.
43. Guo QY, Yuan M, Peng J, Cui XM, Song G, Sui X, Lu SB. Antitumor activity of mixed heat shock protein/peptide vaccine and cyclophosphamide plus interleukin-12 in mice sarcoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011, 30:24.
44. Gutschell NS, Malek TR. Formation of high affinity IL-2 receptors is dependent on a nonligand binding region of the α subunit. *J Immunol.* 1994, 153(9):3899-3907.
45. Hafiz MG, Rahman MM, Mannan MA. Serum lactate dehydrogenase as a prognostic marker of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mymensingh Med J.* 2008, 17(2):169-173.
46. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009, 31(9):623-629.
47. Hartung T, Doecke WD, Bundschuh D, Foote MA, Gantner F, Hermann C, Lenz A, Milwee S, Rich B, Simon B, Volk HD, von Aulock S, Wendel A. Effect of filgrastim treatment on inflammatory cytokines and lymphocyte functions. *Clin Pharmacol Ther.* 1999, 66(4):415-424.
48. Hazelzet JA, Kornelisse RF, van der Pouw Kraan TC, Joosten KF, van der Voort E, van Mierlo G, Suur MH, Hop WC, de Groot R, Hack CE. Interleukin 12 levels during the initial phase of septic shock with purpura in children: relation to severity of disease. *Cytokine.* 1997, 9(9):711-716.
49. Ho AD, Haas R, Wulf G, Knauf W, Ehrhardt R, Heilig B, Korbling M, Schulz G, Hunstein W. Activation of lymphocytes induced by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with malignant lymphoma. *Blood.* 1990, 75(1):203-212.

50. Hofmann B, Bass H, Nishanian P, Faisal M, Figlin RA, Sarna GP, Fahey JL. Different lymphoid cell populations produce varied levels of neopterin, β 2-microglobulin and soluble IL-2 receptor when stimulated with IL-2, interferon-gamma or tumour necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol.* 1992, 88(3):548-554.
51. Horiuchi S, Koyanagi Y, Yanaka Y, Waki M, Matsumoto A, Zhou YW, Yamamoto M, Yamamoto N. Altered interleukin-2 receptor alpha-chain is expressed in human T-cell leukaemia virus type-I-infected T-cell lines and human peripheral blood mononuclear cells of adult T-cell leukaemia patients through an alternative splicing mechanism. *Immunology.* 1997, 91(1):28-34.
52. Hoshino S, Oshimi K, Tsudo M, Miyasaka M, Teramura M, Masuda M, Motoji M, Mizoguchi H. Flow cytometric analysis of expression of interleukin-2 receptor beta chain (p70-75) on various leukemic cells. *Blood.* 1990, 76(4):767-774.
53. Hsu SM, Tseng CK, Hsu PL. Expression of p55 (Tac) interleukin-2 receptor (IL-2R), but not p75 IL-2R, in cultured H-RS cells and H-RS cells in tissues. *Am J Pathol.* 1990, 136(4):735-744.
54. Hu M, Polyak K. Microenvironmental regulation of cancer development. *Curr Opin Genet Dev.* 2008, 18(1):27-34.
55. Huang C, Ramakrishnan R, Trkulja M, Ren X, Gabrilovich DI. Therapeutic effect of intratumoral administration of DCs with conditional expression of combination of different cytokines. *Cancer Immunol Immunother.* 2012, 61(4):573-579.
56. Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, Miyauchi T, Kashiwagi Y, Ioki H, Kagawa A, Nakamura Y. Perioperative immune responses in cancer patients undergoing digestive surgeries. *World J Surg Oncol.* 2009, 7:7.
57. Itakura E, Huang RR, Wen DR, Paul E, Wunsch PH, Cochran AJ. IL-10 expression by primary tumor cells correlates with melanoma progression from radial to vertical growth phase and development of metastatic competence. *Mod Pathol.* 2011, 24(6):801-809.
58. Itala M, Pelliniemi TT, Remes K. GM-CSF raises serum levels of b2-microglobulin and thymidine kinase in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1996, 94(1):129-132.
59. Jebreel A, Mistry D, Loke D, Dunn G, Hough V, Oliver K, Stafford N, Greenman J. Investigation of interleukin 10, 12 and 18 levels in patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2007, 121(3):246-252.
60. Karadeniz C, Oguz A, Citak EC, Uluoglu O, Okur V, Demirci S, okur A, Aksakal N. Clinical characteristics and treatment results of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma patients in a single center. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007, 24(6):417-430.
61. Kazanowska B, Reich A, Reich M, Balcerska A, Balwierz W, Bodalski J, Dłużniewska A, Drożyńska E, Kątski K, Kijowski J, Kowalczyk J, Kurylak A, Matysiak M, Mikołajewska A, Peregut-Pogorzelski J, Sopyło B, Szewczyk B, Wachowiak J, Wieczorek M, Wysocki M, Chybicka A, Polish Pediatric Solid Tumors Group. Remaining problems and controversies in the management

- of childhood head and neck soft tissue sarcomas: Retrospective (national) Multicenter Study of the Polish Pediatric Solid Tumors Group. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004, 21(4):349-362.
62. Kim Y, Stolarska MA, Othmer HG. The role of the microenvironment in tumor growth and invasion. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011, 106(2):353-379.
 63. Kobayashi S, Imamura M, Hashino S, Noto S, Mori A, Tanaka J, Naohara T, Kasai M, Asaka M. Possible role of granulocyte colony-stimulating factor in increased serum soluble interleukin-2 receptor-alpha levels after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma*. 1999, 33(5-6):559-566.
 64. Komp DM, Shapiro E, McNamara J. Soluble interleukin-2 receptor in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1988, 71(4):1172-1174.
 65. Kościelniak E, Jurgens H, Winkler K, Burger D, Herbst M, Keim M, Bernhard G, Treuner J. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma study. *Cancer*. 1992, 70(10):2557-2567.
 66. Kościelniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Paediatr Drugs*. 2002, 4(1):21-28.
 67. Kozioł-Montewka M, Magrys A, Paluch-Oleś J, Bogut A, Buczyński K, Jabłonka S. MPO and cytokines in the serum of cancer patients in the context of *Candida* colonization and infection. *Immunol Invest*. 2006, 35(2):167-179.
 68. Kumar R, Kamdard D, Madden L, Hills C, Crooks D, O'Brien D, Greenman J. Th1/Th2 cytokine imbalance in meningioma, anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme patients. *Oncol Rep*. 2006, 15(6):1513-1516.
 69. Larsen CS, Bjerager M. Determination of interleukin-2 (IL-2) and soluble IL-2 receptors (S-IL-2R) in serum and cerebrospinal fluid does not discriminate purulent and aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis*. 1990, 22(5):327-331.
 70. Lauerova L, Dusek L, Simickova M, Kocak I, Vagundova M, Zaloudik J, Kovarik J. Malignant melanoma associates with Th1/ Th2 imbalance that coincides with disease progression and immunotherapy response. *Neoplasma*. 2002, 49(3):159-166.
 71. Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics*. 2008, 121(6):1470-1477.
 72. Lissoni P, Fumagalli E, Malugani F, Ardizzoia A, Bucovec R, Tancini G, Gardani GS. Stimulation of IL-12 secretion by GM-CSF in advanced cancer patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2001, 15(2):163-165.
 73. Mahipal A, Terai M, Berd D, Chervoneva I, Patel K, Mastrangelo MJ, Sato T. Tumor-derived interleukin-10 as a prognostic factor in stage III patients undergoing adjuvant treatment with an autologous melanoma cell vaccine. *Cancer Immunol Immunother*. 2011, 60(7):1039-1045.

74. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002, 23(11):549-555.
75. Marchi LH, Paschoalin T, Travessos LR, Rodrigues EG. Gene therapy with interleukin-10 receptor and interleukin-12 induces a protective interferon- γ -dependent response against B16F10-Nex2 melanoma. *Cancer Gene Ther.* 2011, 18(2):110-122.
76. Marcon L, Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Longo DL, Uchiyama T, Edwards BK, Nelson DL. Elevated serum levels of soluble tac peptide in adult T-cell leukemia: correlation with clinical status during chemotherapy. *Ann Int Med.* 1988, 109(4):274-279.
77. Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol.* 2000, 74:181-273.
78. Mazur G, Frydecka I. Interleukina 2 (IL-2) i jej receptor (IL-2R) u osób zdrowych i w różnych stanach chorobowych. *Acta Haematol Pol.* 1993, 24(4):307-313.
79. Mbeunkui F, Johann Jr DJ. Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009, 63(4):571-582.
80. Mielcarek M, Graf L, Johnson G, Torok-Storb B. Production of interleukin-10 by granulocyte colony-stimulating factor-mobilized blood products: a mechanism for monocyte-mediated suppression of T-cell proliferation. *Blood.* 1998, 92(1):215-222.
81. Molica S, Levato D, Cascavilla N, Levato L, Musto P. Clinicoprognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta2-microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 1999, 62(2):117-122.
82. Monneret G, Finck ME, Venet F, Debard AL, Bohe J, Bienvenu J, Lepape A. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett.* 2004, 95(2):193-198.
83. Mori M, Terui Y, Ikeda M, Tomizuka H, Uwai M, Kasahara T, Kubota N, Itoh T, Mishima Y, Douzono-Tanaka M, Yamada M, Shimamura S, Kikuchi J, Furukawa Y, Ishizaka Y, Ikeda K, Mano H, Ozawa K, Hatake K. Beta(2)-microglobulin identified as an apoptosis-inducing factor and its characterization. *Blood.* 1999, 94(8):2744-2753.
84. Nakayama Y, Inoue Y, Nagashima N, Katsuki T, Matsumoto K, Shibao K, Tsurudome K, Hirata K, Sako T, Nagata N, Itoh H. Relationship between local and systemic expression of interleukin-12 and plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with gastric cancer. *Anticancer Res.* 2004, 24(5C):3289-3294.
85. Novotny AR, Emmanuel K, Ulm K, Bartels H, Siewert JR, Weighardt H, Holzmann B. Blood interleukin 12 as preoperative predictor of fatal postoperative sepsis after neoadjuvant radiochemotherapy. *Br J Surg.* 2006, 93(10):1283-1289.

86. Olbryt M. Role of tumor microenvironment in the formation and progression of skin melanoma. *Post Hig Med Dosw.* 2013, 67(0):413-432.
87. O'Shea D, Giles C, Terpos E, Perz J, Politou M, Sana V, Naresh K, Lampert I, Samson D, Narat S, Kanfer E, Olavarria E, Apperley JF, Rahemtulla A. Predictive factors for survival in myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation: a single-centre experience in 211 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2006, 37(8):731-737.
88. Pavlidis NA, Manoussakis MN, Germanidis GS, Moutsopoulos HM. Serum-soluble interleukin-2 receptors in B-cell lymphoproliferative malignancies. *Med Ped Oncol.* 1992, 20(1):26-31.
89. Pedersen LO, Hansen AS, Olsen AC, Gerwien J, Nissen Mh, Buus S. The interaction between β 2-microglobulin (β 2 m) and purified class-I major histocompatibility (MHC) antigen. *Scand J Immunol.* 1994, 39(1):64-72.
90. Pezzilli R, Billi P, Fiocchi M, Beltrandi E, Cappelletti O, Sprovieri G, Miglioli M. Serum beta 2-microglobulin in chronic diseases of the pancreas. *Int J Pancreatol.* 1995, 17(2):161-166.
91. Protti MP, De Monte L. Cross-talk within the tumor microenvironment mediates Th2-type inflammation in pancreatic cancer. *Oncoimmunology.* 2012, 1(1):89-91.
92. Pui CH, Ip SH, Kung P, Dodge RK, Berard CW, Crist WM, Murphy SB. High serum interleukin-2 receptor levels are related to advanced disease and a poor outcome in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1987, 70(3):624-628.
93. Pui CH, Ip SH, Iflah S, Behm FG, Grose BH, Dodge RK, Crist WM, Furman WL, Murphy SB, Rivera GK. Serum interleukin 2 receptor levels in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1988, 71(4):1135-1137.
94. Pui CH, Ip SH, Thompson E, Wilimas J, Brown M, Dodge RK, Hoyos de RA, Berard CW, Crist WM. High serum interleukin-2 receptor levels correlate with a poor prognosis in children with Hodgkin's disease. *Leukemia.* 1989, 3(7):481-484.
95. Pui CH, Hudson M, Luo X, Wilimas J, Evans W, Crist WM. Serum interleukin-2 receptor levels in Hodgkin's disease and other solid tumors of childhood. *Leukemia.* 1993, 7(8):1242-1244.
96. Rabinovich A, Medina L, Piura B, Huleihel M. Expression of IL-10 in human normal and cancerous ovarian tissues and cells. *Eur Cytokine Netw.* 2010, 21(2):122-128.
97. Ray-Cocquard DI. Ovarian germ-cell malignant tumors. *Orphanet Encyclopedia.* 2004.
98. Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, Lahuerta JJ, Arranz R, Sureda A, Zuazu J, Fernandez de Sevilla A, Bendandi M, Solano C, Leon A, Varela MR, Caballero MD, Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante Autologo de Medula Osea, Spanish Lymphoma/ Autologous Bone Marrow Transplant Study Group. The adjusted International Prognostic Index and β -2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica.* 2007, 92(8):1067-1074.

99. Roliński J, Dmoszyńska A. Ekspresja łańcuchów α i β receptora dla interleukiny 2 na limfocytach krwi obwodowej chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną B-komórkową – badania pilotowe. *Onkologia*. 1996, supl., 3-6.
100. Rossi SJ, Schroeder TJ, Muth KL, Hanto DW, Balistreri WF, Ryckman FC. Soluble interleukin-2 receptor monitoring during bacterial and viral infections in liver transplant recipients: a comparative evaluation. *Clin Transplant*. 1994, 8(5):479-484.
101. Rossi S, Schroeder T, Muth K, Hanto D, Munda R, Hariharan S, First MR, Ryckman F, Balistreri W. Serial monitoring of soluble interleukin-2 receptor as a rapid marker of cytomegalovirus infection and response to antiviral therapy. *Clin Transplant*. 1996, 10(1 Pt 1):45-50.
102. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, Biddison WE, Boutin B, Yarchoan R, Nelson DL. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol*. 1985, 135(5):3172-3177.
103. Rubin LA, Jay G, Nelson DL. The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. *J Immunol*. 1986, 137(12):3841-3844.
104. Ruka W, Rutkowski P, Kamińska J, Rysińska A, Steffen J. Alterations of routine blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: relationship to cytokine serum levels and prognostic significance. *Ann Oncol*. 2001, 12(10):1423-1432.
105. Rutkowski P, Kamińska J, Kowalska M, Ruka W, Steffen J. Cytokine serum levels in soft tissue sarcoma patients: correlations with clinico-pathological features and prognosis. *Int J Cancer*. 2002, 100(4):463-471.
106. Rutkowski P, Kamińska J, Kowalska M, Ruka W, Steffen J. Cytokine and cytokine receptor serum levels in adult bone sarcoma patients: correlations with local tumor extent and prognosis. *J Surg Oncol*. 2003, 84(3):151-159.
107. Sakamoto T, Saito H, Tatebe S, Tsujitani S, Ozaki M, Ito H, Ikeguchi M. Interleukin-10 expression significantly correlates with minor CD8+ T-cell infiltration and high microvessel density in patients with gastric cancer. *Int J Cancer*. 2006, 118(8):1909-1914.
108. Sakata H, Murakami S, Hirayama R. Serum soluble interleukin-2 receptor (IL-2R) and immunohistochemical staining of IL-2R/Tac antigen in colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2002, 7(5):312-317.
109. Sandoval JA, Hoelz DJ, Woodruff HA, Powell RL, Jay CL, Grosfeld JL, Hickeyd RJ, Malkas LH. Novel peptides secreted from human neuroblastoma: useful clinical tools? *Pediatr Surg*. 2006, 41(1):245-251.
110. Saraiva M, Christensen JR, Veldhoen M, Murphy TL, Murphy KM, O'Garra A. Interleukin-10 production by Th1 cells requires interleukin-12-induced STS4 transcription factor and ERK MAP kinase activation by high antigen dose. *Immunity*. 2009, 31:209-219.

111. Sato T, Terai M, Tamura Y, Aexeev V, Mastrangelo MJ, Selvan SR. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy. *Immunol Res.* 2011, 51(2-3):170-182.
112. Sheibani K, Winberg CD, van de Velde S, Blayney DW, Rappaport H. Distribution of lymphocytes with interleukin-2 receptors (TAC antigens) in reactive lymphoproliferative processes, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphomas. An immunohistologic study of 300 cases. *Am J Pathol.* 1987, 127(1):27-37.
113. Shibata M, Takekawa M. Increased serum concentration of circulating soluble receptor for interleukin-2 and its effect as a prognostic indicator in cachectic patients with gastric and colorectal cancer. *Oncology.* 1999, 56(1):54-58.
114. Shibata M, Nezu T, Kanou H, Abe H, Takekawa M, Fukuzawa M. Decreased production of interleukin-12 and type 2 immune responses are marked in cachectic patients with colorectal and gastric cancer. *Clin Gastroenterol.* 2002, 34:416-420.
115. Shitara T, Yugami S, Ijima H, Sotomatu M, Kuroume T. Cytokine profile during high-dose rhG-CSF therapy in severe congenital neutropenia. *Am J Hematol.* 1994, 45(1):58-62.
116. Singhal S, Mehta J. Multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006, 1(6):1322-1330.
117. Sloand EM, Kim S, Maciejewski JP, Van Rhee F, Chaudhuri A, Barrett J, Young NS. Pharmacologic doses of granulocyte colony-stimulating factor affect cytokine production by lymphocytes in vitro and in vivo. *Blood.* 2000, 95(7):2269-2274.
118. Soker M, Colpan L, Ece A, Devencioglu C, Haspolat K. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol.* 2001, 18(1):51-57.
119. Solheim JC. Class I MHC molecules: assembly and antigen presentation. *Immunol Rev.* 1999, 172:11-19.
120. Spellman JE, Gollnick SO, Zhang PJ, Tomasi TB. Cytokine production by human soft tissue sarcomas: implications for immunosuppression within the tumour bed. *Surg Oncol.* 1996, 5(5-6):237-244.
121. Stanilov N, Miteva L, Deliysky T, Jovchev J, Stanilova S. Advanced colorectal cancer is associated with enhanced IL-23 and IL-10 serum levels. *Lab Med.* 2010, 41(3):159-63.
122. Stanilova SA, Karakolev ZT, Dimov GS, Dobрева ZG, Miteva LD, Slavov ES, Stefanov CS, Stanilov NS. High interleukin 12 and low interleukin 10 production after in vitro stimulation detected in sepsis survivors. *Intensive Care Med.* 2005, 31(3):401-407.
123. Stasi R, Zinzani PL, Galieni P, Lauta VM, Damasio E, Dispensa E, Dammacco F, Tura S, Papa G. Detection of soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 in the serum of patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1994, 74(6):1792-1800.

124. Steding CE, Wu ST, Zhang Y, Jeng MH, Elzey BD, Kao C. The role of interleukin-12 on modulating myeloid-derived suppressor cells, increasing overall survival and reducing metastasis. *Immunology*. 2011, 133(2):221-238.
125. Steffen J. Interleukiny i ich receptory w nowotworach u ludzi: synteza, uwalnianie, występowanie w surowicy krwi. *Diagn Lab*. 1994, 30:221-240.
126. Svobodova S, Topolcan O, Holubec Jr L, Leyy M, Pecen L, Svacina S. Parameters of biological activity in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2011, 31(1):373-378.
127. Tartour E, Mosseri V, Jouffroy T, Deneux L, Jaulerry C, Brunin F, Fridman WH, Rodriguez J. Serum soluble interleukin-2 receptor concentrations as an independent prognostic marker in head and neck cancer. *Lancet*. 2001, 357(9264):1263-1264.
128. Toubai T, Tanaka J, Ota S, Fukuhara T, Hashino S, Kondo T, Shono Y, Morioka M, Kawamura T, Masauzi N, Kakinoki Y, Kobayashi H, Kunieda Y, Kasai M, Kurosawa M, Asaka M, Imamura M. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on IL-12 p40 production during chemotherapy for B-cell lineage non-Hodgkin's lymphoma patients. *Eur J Haematol*. 2006, 77(5):403-409.
129. Tsilivakos V, Tsapis A, Kakolyris S, Iliakis P, Perraki M, Georgoulas V. Characterization of interleukin 2 receptors on B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia*. 1994, 8(9):1571-1578.
130. Tsuboi K, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Masuda N, Manda R, Fukuchi M, Kato H, Kuwano H. Serum interleukin-12 and interleukin-18 levels as a tumour marker in patients with esophageal carcinoma. *Cancer Lett*. 2004, 205(2):207-214.
131. Viviani S, Camerini E, Bonfante V, Santoro A, Balzarotti M, Fornier M, Devizzi L, Verderio P, Valagussa P, Bonadonna G. Soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in Hodgkin's disease: outcome and clinical implications. *Br J Cancer*. 1998, 77(6):992-997.
132. von Aulock S, Boneberg EM, Hartung T. Intermittent G-CSF (filgrastim) treatment cannot induce lymphocytosis in volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2000, 68:104.
133. Waldmann TA, Pastan IH, Gansow OA, Junghans RP. The multichain interleukin-2 receptor: a target for immunotherapy. *Ann Intern Med*. 1992, 116(2):148-160.
134. Wang G, Weng Y, Ishiguro Y, Sakamoto H, Morita S. The effect of tramadol on serum cytokine response in patients undergoing pulmonary lobectomy. *J Clin Anesth*. 2005, 17(6):444-450.
135. Wang R, Lu M, Zhang J, Chen S, Luo X, Qin Y, Chen H. Increased IL-10 mRNA expression in tumor-associated macrophage correlated with late stage of lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011, 30:62.
136. Weighart H, Heidecke CD, Westerholt A, Emmanuilidis K, Maier S, Veit M, Gerauer K, Matevossian E, Ulm K, Siewert JR, Holzmann B. Impaired monocyte IL-12 production before

- surgery as a predictive factor for the lethal outcome of postoperative sepsis. *Ann Surg.* 2002, 235(4):560-567.
137. Whiteside TL. Immune suppression in cancer: effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention. *Semin Cancer Biol.* 2006, 16(1):3-15.
138. Witz IP. The tumor microenvironment: the making of a paradigm. *Cancer Microenviron.* 2009, 2, suppl. 1, 9-17.
139. Wu HP, Shih CC, Lin CY, Hua CC, Chuang DY. Serial increase of IL-12 response and human leukocyte antigen-DR expression in severe sepsis survivors. *Crit Care.* 2011, 15(5):R224.
140. Zambello R, Trentin L, Cerutti A, Enthammer C, Milani A, Franceschi T, Messina C, Cetto GL, Agostini C, Semenzato G. Independent expression of p55 and p75 interleukin-2 receptors (IL-2R) during intravenous or subcutaneous administration of recombinant interleukin-2 (rIL-2) by T-lymphocytes and natural killer cells. *Cancer.* 1994, 74(9):2562-2569.
141. Zhang Z, Zhang M, Garmestani K, Talanov VS, Plascjak PS, Beck B, Goldman C, Brechbiel MW, Waldmann TA. Effective treatment of a murine model of adult T-cell leukemia using 211At-7G7/ B6 and its combination with unmodified anti-Tac (daclizumab) directed toward CD25. *Blood.* 2006, 108(3):1007-1012.
142. Zola H, Weedon H, Thompson GR, Fung MC, Ingley E, Hapel AJ. Expression of IL-2 receptor p55 and p75 chains by human B lymphocytes: effects of activation and differentiation. *Immunology.* 1991, 72(2):167-173.

3. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

3.1. Publikacje

Jestem autorem **88** publikacji pełnotekstowych o łącznej wartości **IF 40.773**; punktacji KBN/ MNiSzW 610 i punktacji IC 296.14.

Mój dorobek **po uzyskaniu stopnia naukowego doktora to 84** publikacje pełnotekstowe o łącznej wartości **IF 40.773**, punktacji KBN/ MNiSzW 605 i punktacji IC 290.04.

Liczba cytowań wg bazy Scopus – **150**, bez autocytowań – 126,

Liczba cytowań wg bazy Web of Science – **88**, bez autocytowań – 73,

Indeks Hirsha wg bazy Scopus – **6**, wg bazy Web of Science – **5**.

W skład moich publikacji pełnotekstowych wchodzi:

- oryginalne pełno tekstowe prace naukowe: **55**; IF 28.817, KBN/ MNiSzW 498 pkt., w tym:
 - **15** publikacji z IF – łączna punktacja IF 28.817, KBN/ MNiSzW 321pkt.
 - **40** publikacji – KBN/ MNiSzW 177 pkt.
- opisy przypadków: **6**; IF 6.869, KBN/ MNiSzW 93 pkt.
- prace poglądowe: **6**; KBN/ MNiSzW 19 pkt.
- rozdziały w monografiach i podręcznikach: **7**, w tym **5** w międzynarodowych.
- prace popularno-naukowe: **7**.
- publikacje pełno tekstowe w suplementach czasopism: **4**.
- listy do redakcji czasopism: **2**, IF 2.435.
- publikacje z udziałem autora w badaniach wio ośrodkowych (apendyksy): **1**, IF 2.652.

Łączna liczba doniesień zjazdowych: **163 (po uzyskaniu stopnia doktora: 153)**, w tym:

- międzynarodowe: **39**.
- krajowe: **124**.

Listę publikacji nie wchodzących w skład osiągnięcia w rozumieniu art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.) załączono jako odrębny dokument (*załącznik nr 4*).

Podsumowanie działalności naukowo-badawczej przedstawia analiza bibliometryczna opracowana przez Pracownię Bibliograficzną Biblioteki Głównej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 9.06.2013 roku zamieszczona w *załączniku nr 8*.

3.1.1. Praca doktorska

Większość nowotworów dziecięcych nie wydziela wystarczająco swoistych i specyficznych markerów nowotworowych, przydatnych w praktyce klinicznej. Już od wstępnego okresu pracy klinicznej moje zainteresowania naukowo-badawcze koncentrowały się na poszukiwaniu nowych wskaźników aktywności choroby nowotworowej, których oznaczanie w surowicy pacjentów mogłoby uzupełnić dotychczas stosowane metody diagnostyczne. Zafascynowała mnie immunologia nowotworów jako dziedzina wciąż nie do końca poznana, szczególnie w aspekcie znaczenia markerów immunologicznych w nowotworach wieku rozwojowego.

Badania naukowe rozpoczęłam zaraz po stażu podyplomowym, w roku 1994, w ramach Dziennych Studiów Doktoranckich przy Akademii Medycznej w Gdańsku. Ich celem było określenie znaczenia sIL-2R α i B2-M u dzieci z chorobą nowotworową. Badania miały charakter nowatorski i, wg danych Pubmed z roku 2000, jako pierwsze na świecie w sposób prospektywny oceniały poziomy sIL-2R α i B2-M u dzieci - nie tylko przed leczeniem onkologicznym, ale i w trakcie. Uwieńczeniem badań była rozprawa doktorska pt. *„Rozpuszczalny receptor dla interleukiny-2 i B₂-Mikroglobulina jako markery aktywności choroby nowotworowej i odpowiedzi na leczenie u dzieci ze złośliwymi guzami litymi i rozrostowymi schorzeniami układu krwiotwórczego”*, obroniona w listopadzie 2000 roku. Promotorem pracy była prof. dr hab. med. Anna Balcerska.

Część wyników zawartych w rozprawie doktorskiej przedstawiłam na I Ogólnopolskim Zjeździe Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych w Bydgoszczy w roku 2001 w pracy pt. *„Monitorowanie przebiegu leczenia nowotworów dziecięcych przy pomocy rozpuszczalnego receptora dla Interleukiny-2”*. Prezentacja zdobyła Brązowy Medal w dziedzinie nauk podstawowych, przyznany przez Komitet Naukowy Zjazdu.

W kolejnych latach opublikowałam 7 prac oryginalnych i 3 poglądowe, poświęcone klinicznej przydatności sIL-2R α i B2-M i innych potencjalnych biochemicznych markerów w nowotworach wieku dziecięcego [1.11, 1.14, 1.32, 1.41, 1.46, 1.51, 152, 3.4, 3.5, 3.6] Łączny IF tych publikacji wynosi 4.086, zaś punktacja KBN/ MNiSzW - 71.

Istotnym spostrzeżeniem mojej pracy doktorskiej było stwierdzenie różnic pomiędzy zachowaniem sIL-2R α i B2-M u dzieci z białaczkami i chłoniakami w porównaniu do pacjentów ze złośliwymi guzami litymi. Podobne różnice wykazali inni autorzy u onkologicznych pacjentów dorosłych. Zachęciło mnie to do kontynuowania badań nad znaczeniem immunologicznych markerów u dzieci z MTM, których leczenie koordynuję w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed. Prowadzone badania zostały poszerzone o oznaczanie surowiczych poziomów IL-10 i IL-12 oraz analizę wpływu powikłań terapii onkologicznej na poziom badanych cytokin. Uzyskane wyniki przedstawiono i omówiono w monotematycznym cyklu sześciu publikacji, będących podstawą do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego, omówionego w rozdziale 2.

3.1.2. Mięśaki tkanek miękkich u dzieci

MTM u dzieci to heterogenna grupa nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, stanowiąca około 7-8% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Większość pacjentów trafia do onkologa w zaawansowanych stadiach choroby, co w sposób istotny pogarsza rokowanie i wymaga bardziej agresywnej, skojarzonej terapii, obejmującej leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz chemioterapię.

W większości ośrodków onkologii dziecięcej w Polsce terapia MTM prowadzona jest według niemieckiego programu CWS, zaaprobowanego przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Guzów Litych u Dzieci (PPGGL). Od ponad 15 lat jestem koordynatorem ds. leczenia dzieci z rozpoznaniem MTM w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed. Obecnie odpowiadam za wdrożenie nowego protokołu terapeutycznego CWS-2007 dla pacjentów z mięsakami z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. Doświadczenia naszego ośrodka w realizacji programu CWS u dzieci z MTM w zależności od lokalizacji guza pierwotnego i innych klinicznych czynników prognostycznych przedstawiłam w 5 pracach (w 4 z nich jako pierwszy autor) [1.15, 1.20, 1.22, 1.25, 1.37].

W roku 2010 w czasopiśmie Clin Exp Metastasis (IF 4.113) opisałam przypadki dwojga pacjentów z MTM z zajęciem szpiku kostnego, u których na wstępie choroby dominowały objawy rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego i zespołu lizy guza. Tak nietypowy obraz kliniczny, sugerujący schorzenie rozrostowe układu krwiotwórczego, sprawił duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne, podnoszone również przez innych autorów [2.2].

Współpracując aktywnie z ogólnopolskim Programem Mięsaków Tkanek Miękkich PPGGL, kierowanym przez panią dr hab. med. B. Kazanowską, prof. nadzw. Uniwersytetu Medycznego

we Wrocławiu, opublikowałam 6 prac wielośrodkowych w imieniu tego programu [1.9, 1.10, 1.28, 1.35, 1.36, 1.44]. W czterech z nich, o łącznym IF 1.807 i punktacji KBN/ MNiSzW 41, przedstawiłam problematykę rzadko występujących MTM pochodzenia naczyniowego u dzieci [1.9, 1.10, 1.28, 1.44].

Moje badania nad tą zróżnicowaną i słabo poznaną grupą MTM u dzieci zostały docenione przez głównego koordynatora programu CWS, panią prof. Ewę Kościelniak. W roku 2005 na Jej zaproszenie, odbyłam staż naukowy w centrali CWS w Olgahospital w Stuttgarcie. Współpraca badawcza z prof. E. Kościelniak i dr T. Dantonello zaowocowała wspólną publikacją, dotyczącą czynników prognostycznych u dzieci z nowotworami tkanek miękkich typu naczyniowego o wysokiej i pośredniej złośliwości, zamieszczonej w Ann Surg Oncol. w roku 2010 (IF 4.182, KBN/ MNiSzW 32) [1.7].

3.1.3. Nowotwory rzadko występujące u dzieci

Za nowotwory rzadko występujące (NRW) u dzieci przyjęto uważać guzy lite, których częstość nie przekracza 2 przypadków na 1 milion dzieci i dla których nie zostały dotychczas stworzone jednolite programy diagnostyczno-terapeutyczne. Do tej heterogennej grupy nowotworów należą więc guzy o różnej biologii i przebiegu klinicznym: raki, czerniaki, rakowiaki, nowotwory pochodzenia neuroendokrynnego, guzy ślinianek, trzustki, niegerminalne guzy gonad i inne. Niektóre z nich są wyjątkowo rzadkie, niezależnie od wieku pacjenta, inne występują typowo u dorosłych, a bardzo rzadko u dzieci. Większość NRW z tej ostatniej kategorii (np. czerniaki, raki jelita grubego czy raki nosogardła) występuje najczęściej u młodzieży i młodych dorosłych. W celu określenia częstości występowania i struktury zachorowań na NRW u dzieci w Polsce, w grudniu 2002 roku powołany został Ogólnopolski Program Guzów Rzadko Występujących u Dzieci przy PPGGL, którego jestem założycielem i koordynatorem. Ważnym osiągnięciem Programu było stworzenie ogólnopolskiego rejestru pacjentów z rozpoznaniem NRW, częściowo w ramach kierowanej przeze mnie w latach 2006-2008 pracy własnej (Grant Akademii Medycznej w Gdańsku W-772) pt. *„Nowotwory rzadkie w populacji polskich dzieci – charakterystyka kliniczna, częstość występowania, metody i osiągnięte wyniki leczenia”*.

We współpracy z ponad 20 ośrodkami onkologii i chirurgii dziecięcej w Polsce w ramach prac Programu Guzów Rzadko Występujących u Dzieci powstało dotąd 8 publikacji, omawiających diagnostykę i terapię takich typów histologicznych NRW, jak: czerniaki, raki grasicy, nerki i jelita grubego. Łączny IF tych publikacji wynosi 3.72, zaś punktacja KBN/ MNiSzW 110 [1.6, 1.8, 1.24, 2.6, 4.1, 4.2, 4.3, 9.2].

Jako koordynator Programu, za jego najistotniejszą rolę uznaję konsultowanie trudnych przypadków NRW rozpoznanych u dzieci w Polsce oraz ustalanie optymalnych metod ich terapii. Stanowi to nierzadko duże wyzwanie, szczególnie gdy konsultowany przypadek NRW jest pierwszym i jedynym zgłoszonym do polskiego rejestru. Taka konsultacja wymaga ścisłej współpracy z ośrodkami onkologii dorosłych oraz opiera się na przeglądzie i analizie piśmiennictwa światowego, nierzadko doniesień kazuistycznych. Dlatego za szczególnie ważną uważam potrzebę zwiększania znajomości skali problemu oraz możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w poszczególnych typach NRW u dzieci. Jestem autorem trzech rozdziałów na temat tej grupy guzów w specjalistycznych podręcznikach o zasięgu krajowym z zakresu onkologii i hematologii u dorosłych i dzieci [4.6, 4.7, 9.1].

Problematykę NRW popularyzowałam również poprzez liczne wystąpienia na konferencjach naukowych i szkoleniowych. W roku 2005 przeprowadziłam wykłady w ramach Szkoły Hematologicznej w Kazimierzu Dolnym, zaś w roku 2012 wygłosiłam trzy wykłady na zaproszenie organizatorów najważniejszych konferencji onkologicznych w Polsce: VI Zjeździe Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Łodzi („*Nowotwory rzadko występujące u dzieci - doświadczenia polskie, europejskie i światowe*”), III Kongresie Onkologii Polskiej we Wrocławiu („*Nowotwory nabłonkowe u dzieci i młodzieży*”) oraz XIV Konferencji Naukowo-Szkoleniowej “Onkologia Wieków Rozwojowych” w Warszawie („*Postęp w leczeniu guzów rzadko występujących*”).

Ze względu na rzadkość występowania NRW u dzieci, większość publikacji powstałych w ramach Ogólnopolskiego Programu Guzów Rzadko Występujących u Dzieci, opierała się na analizie materiału o małej liczebności. W celu optymalizacji postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NRW u dzieci, w czerwcu 2008 roku zawiązana została europejska współpraca naukowo-badawcza, zrzeszająca Programy Guzów Rzadko Występujących z Polski, Włoch, Niemiec, Francji i Wielkiej Brytanii. W ten sposób powstał program EXPeRT (*European Cooperative Study Group for Paediatric Rare Tumours*), którego jestem współzałożycielem oraz koordynatorem i członkiem kilku grup badawczych. Strukturę organizacyjną, metody badawcze i cele programu EXPeRT zawarto w dwóch publikacjach z roku 2012 i 2013 (IF 4.424; KBN/MNiSzW: 20) [1.2, 11.1].

Prowadzone obecnie przez Program EXPeRT ogólnoeuropejskie retrospektywne analizy i opracowania obejmują problematykę następujących NRW u dzieci: *pancreatoblastoma*, czerniaków, raków jelita grubego, kory nadnerczy i grasicy, *pleuropulmonary blastoma* oraz raków nosogardła i stanowiąc mają podstawę do sformułowania ujednoczonych rekomendacji i zaleceń

diagnostyczno-terapeutycznych dla tych nowotworów. Wielkim wyróżnieniem i osiągnięciem było powierzenie mi koordynacji europejskich badań nad rzadko występującym u dzieci nowotworem trzustki – *pancreatoblastoma*. W wyniku współpracy z badaczami z Polski, Włoch, Francji, Wielkiej Brytanii i Niemiec, analizie poddałam najliczniejszą do tej pory serię pacjentów z tym nowotworem. Umożliwiło to sformułowanie interesujących i nowatorskich wniosków, zawartych w publikacji o IF 5.536 i KBN/ MNiSzW 32, której jestem pierwszym autorem [1.4]. Aktualnie kieruję międzynarodową grupą badawczą, przygotowującą rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla pacjentów z rozpoznaniem *pancreatoblastoma*.

3.1.4. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci ze złośliwymi nowotworami litymi i chłoniakami złośliwymi

Przez większość mojej pracy zawodowej pracowałam na Oddziale Onkologii Dziecięcej, stąd moje zainteresowania naukowe i kliniczne koncentrowały się na problematyce złośliwych nowotworów litych, czyli narządowych, oraz chłoniaków złośliwych, głównie ziarnicznych, u dzieci.

Optymalna strategia postępowania w poszczególnych typach guzów litych, jak również w chłoniakach u dzieci, określona została w odpowiednich protokołach diagnostyczno-terapeutycznych, zaaprobowanych przez PPGGL oraz Polską Pediatriczną Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Jednakże w praktyce klinicznej diagnostyka i terapia onkologiczna nie zawsze jest prosta i jednoznaczna. Zagadnieniu temu poświęconych zostało wiele publikacji, których jestem współautorem.

W onkologii dziecięcej szczególne problemy stwarza diagnostyka i terapia guzów OUN (pierwotnych oraz przerzutów do mózgu pozaczaszkowych guzów litych) oraz nowotworów rozwijających się na podłożu zespołów genetycznie uwarunkowanych, takich, jak m. innymi nerwiakowłókniakowatość typu I. Jestem współautorem 6 publikacji, poruszających tę problematykę (łącznie IF 2.776; KBN/ MNiSzW 63) [1.5, 1.19, 1.23, 1.26, 1.45, 2.1].

W praktyce klinicznej wstępna symptomatologia nowotworów wieku rozwojowego bywa różnorodna, a nierzadko niecharakterystyczna i nietypowa. Celem kolejnej grupy publikacji, których jestem współautorem, było przedstawienie przyczyn trudności w szybkim i jednoznacznym rozpoznaniu nowotworu u dzieci skierowanych do Kliniki Onkologii i Hematologii GUMed [1.1, 1.3, 1.13, 1.18, 1.34, 1.40, 2.5, 3.2, 9.4, 10.2]. Analizie poddana została przydatność poszczególnych metod diagnostycznych, w tym badań ekspresji receptorów HER w guzach neuroblastycznych [1.3] oraz znaczenia badania ultrasonograficznego w diagnostyce

i monitorowaniu przebiegu histiocytozy z komórek Langerhansa zlokalizowanej w obrębie kości czaszki [1.1]. Łączny IF 10 prac o tej tematyce wyniósł 6.646, punktacja KBN/ MNiSzW 102.

Choroba nowotworowa w populacji dzieci występuje rzadko, dlatego w przypadku jej diagnozowania i leczenia w sposób szczególny uwidacznia się znaczenie współpracy naukowo-badawczej pomiędzy różnymi ośrodkami onkologicznymi. Wspólne opracowanie wybranych tematów w oparciu o liczniejsze grupy chorych umożliwia uzyskanie bardziej wiarygodnych wyników i obserwacji. We współpracy z panią dr J. Zawitkowską-Klaczyńską z Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (kier. Prof. dr hab. med. JR Kowalczyk) powstało 7 prac, przedstawiających obraz kliniczny, przebieg diagnostyki i uzyskiwane wyniki terapeutyczne u dzieci z chłoniakiem ziarnicznym i nieziarnicznym oraz z guzami zlokalizowanymi w obrębie miednicy mniejszej, klatki piersiowej i okolicy okołooonowej. W pracach potwierdzono odmienne rokowanie u dzieci z nowotworami o podobnym umiejscowieniu, lecz różnej budowie histologicznej, co wynikało z odmiennej odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową [1.30, 1.33, 1.43, 1.47, 1.48, 1.49, 1.50]. W wieloosrodkowej publikacji, stanowiącej raport PPGGL omówiona została specyfika diagnostyki i terapii dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym [1.16].

3.1.5. Odległe następstwa choroby nowotworowej i jej leczenia w wieku rozwojowym

Znacząca poprawa wykrywalności nowotworów dziecięcych i wprowadzenie intensywnej skojarzonej terapii u dzieci z chorobą nowotworową, pozwoliło na zwiększenie odsetka trwałych wyleczeń z 20% do prawie 80% w ciągu ostatnich 40 lat. Uważa się, iż obecnie co najmniej 1 na 250 osób dorosłych jest ozdowieńcem z nowotworu typu dziecięcego. Na tym większą uwagę zasługuje więc problematyka odległych następstw leczenia onkologicznego, prowadzonego w wieku rozwojowym. Rolą współczesnego onkologa dziecięcego jest więc nie tylko wyleczenie chorego dziecka, ale również zapewnienie mu możliwości jak najpełniejszego powrotu do normalnego życia po chorobie. Tej problematyki dotyczy 11 moich publikacji o sumarycznym IF 2.49 i punktacji KBN/ MNiSzW 116. Wśród nich część prac poświęconych została jednemu z najpoważniejszych powikłań leczenia onkologicznego – tematyce drugich i wtórnych nowotworów. Ich ryzyko wzrasta z każdym rokiem od zakończenia terapii onkologicznej i w znaczący sposób zmniejsza szanse chorego na przeżycie. Szczególnie zagrożone są dzieci z genetycznie i rodzinie uwarunkowaną skłonnością do nowotworzenia oraz pacjenci po zastosowaniu radioterapii oraz radioterapii skojarzonej z chemioterapią. Czynniki ryzyka wystąpienia wtórnych nowotworów oraz przebieg i wyniki ich leczenia przedstawiono i omówiono

szczegółowo w dwóch pracach z Listy Filadelfijskiej (IF 2.428, KBN/ MNiSzW 54), których jestem pierwszym autorem oraz czterech pracach oryginalnych [1.21, 1.42, 2.3, 4.4, 4.5, 10.1].

W kolejnych pięciu publikacjach (sumaryczna punktacja IF: 0.062, KBN/ MNiSzW 28) omówiona została patogeneza, częstość występowania i możliwości terapeutyczne w wybranych późnych narządowych następstwach leczenia onkologicznego u dzieci z chorobą nowotworową, w tym powikłaniach, dotyczących układu krążenia, oddechowego oraz zaburzeniach endokrynologicznych. Znajomość stopnia ryzyka wystąpienia tych powikłań u pacjentów z poszczególnymi typami nowotworów pozwolić może na ich wczesne wykrycie i niezwłoczne leczenie, a nawet przeciwdziałanie w postaci zastosowania środków profilaktycznych [1.12, 1.17, 1.31, 1.38, 1.54].

Zagadnienie oceny i monitorowania jakości życia dzieci i młodzieży po przebytych leczeniu onkologicznym, jako szczególnie ważne dla przyszłych lekarzy, stanowiło temat projektów prowadzonego przeze mnie koła naukowego dla studentów kierunku English Division Wydziału Lekarskiego GUMed. Wyniki badań studentów zostały przedstawione na międzynarodowych konferencjach studenckich, uzyskując wyróżnienie i I miejsce w sesji pediatrycznej International Scientific Students Conference (ISSC) w Gdańsku w roku 2009 i 2013. Problematykę późnych powikłań leczenia onkologicznego u dzieci przybliżyłam również studentom w czterech rozdziałach skryptów, wydanych przez Gdański Uniwersytet Medyczny w roku 2004 i 2010 [5.2, 5.3, 5.4, 5.5].

3.2. Kierowanie i udział w międzynarodowych i krajowych projektach badawczych

1. „*Profil subpopulacji limfocytów u dzieci z chorobami onko-hematologicznymi - analiza jakościowa i ilościowa oraz poszukiwanie korelacji z przebiegiem klinicznym i rokowaniem*” - 2013, **kierownik Projektu** naukowego (uzyskanie zgody Niezależnej Komisji Bioetycznej GUMed na realizację projektu, wniosek o grant naukowy w przygotowaniu).
2. „*Terapia adoptywna choroby przeszczep przeciw gospodarzowi hodowanymi In vitro limfocytami regulatorowymi CD4+CD25+CD127- u pacjentów po przeszczepie szpiku lub komórek macierzystych krwi obwodowej*” - Grant Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego No N402 353038 2010 – **wykonawca** (od 2011).
3. „*Nowotwory rzadkie w populacji polskich dzieci - charakterystyka kliniczna, częstość występowania, metody i osiągnane wyniki leczenia*” - Praca Własna, Grant Akademii Medycznej w Gdańsku W-772 w latach 2006-2008 – **kierownik Projektu**.

4. „*Mechanizmy regulatorowe w ostrej i przewlekłej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w aspekcie możliwości zastosowania immunoterapii adoptywnej u pacjentów po allogeniczej transplantacji komórek krwiotwórczych przeprowadzonej w wieku rozwojowym w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych w Polsce*” - **wykonawca**; projekt we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Lublinie, Poznaniu i Wrocławiu w roku 2005, zakończony na pracach wstępnych ze względu na brak finansowania wniosku grantowego złożonego do KBN.
5. „*Ocena klinicznej przydatności oznaczania IL-2, IFN gamma, IL-10 i IL-12 w surowicy krwi dzieci dotkniętych chorobą nowotworową*” - Praca Własna, Grant Akademii Medycznej w Gdańsku W-780 w latach 2002-2004 – **kierownik Projektu**.

Badania kliniczne:

1. MK-0869-134 „*Wieloośrodkowe, otwarte, 5-cio częściowe badanie oceniające farmakokinetykę, bezpieczeństwo i tolerancję aprepitantu i fosaprepitantu dimegluminy u pacjentów pediatrycznych otrzymujących emetogenną chemioterapię*” - **współbadacz**.
2. MK-208-03 „*Badanie kliniczne fazy III, z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i aktywnym komparatorem, prowadzone w warunkach wewnętrznego zaślepienia dla Sponsora, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aprepitantu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom spowodowanym chemioterapią (CINV) u pacjentów pediatrycznych*” - **współbadacz**.
3. PALO-10-20 „*Wieloośrodkowe badanie prowadzone z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch różnych dawek palonosetronu w porównaniu do ondansetronu w zapobieganiu nudnościom i wymiotom indukowanym chemioterapią u pacjentów małych leczonych pojedynczym cyklem oraz powtarzanymi cyklami chemioterapii o średnim i wysokim ryzyku wystąpienia wymiotów*” - **współbadacz**.
4. „*Randomizowane, nieporównawcze badanie II fazy irinotecanu i karboplatyny w stosunku do irinotecanu u pacjentów w wieku 1-21 lat z opornymi na leczenie guzami litymi*” - **współbadacz**.

5. FEN-USA 87 „*Próba oceny bezpieczeństwa, konwersji dawki i miareczkowania Durogesic (fentanyl transdermal system – system przezskórnego podawania fentanylu) w przypadkach pediatrycznych z przewlekłym bólem wymagających leczenia opioidami*” - **współbadacz.**

3.3. Staże w zagranicznych i krajowych ośrodkach naukowych lub akademickich

1. Klinika Onkologii, Hematologii i Immunologii Dziecięcej, Olgahospital, Stuttgart, Niemcy, czerwiec **2005** – staż naukowo-badawczy z zakresu diagnostyki i leczenia rzadkich mięsaków tkanek miękkich u dzieci.
2. Salzburg-Philadelphia Medical Seminar „Pediatric Haematology/Oncology”; Salzburg, Austria, marzec **2001** – szkolenie kliniczno-naukowe, udział na zaproszenie American - Austrian Foundation, w ramach Programu Akademickiego Fundacji im. S. Batorego.
3. Klinika Onkologii Dziecięcej Instytutu-Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, marzec **2004** – staż kliniczny z dziedziny złośliwych guzów litych, w tym guzów OUN u dzieci.
4. Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, październik **2004** – staż kliniczny w zakresie diagnostyki i terapii schorzeń rozrostowych układu krwiotwórczego i transplantacji komórek hematopoetycznych u dzieci.
5. Klinika Transplantacji Szpiku Kostnego, Hematologii i Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, czerwiec 2001 – staż kliniczny na Oddziale Przeszczepiania Szpiku Kostnego u dzieci.

Udział w kursach doskonalących, szkoleniach i spotkaniach roboczych:

1. Spotkanie robocze Ogólnoeuropejskiego Programu Guzów Rzadkich u Dzieci (European Collaboration on Rare Paediatric Tumours; EXPeRT) - Erlangen 2013, Wrocław 2012, Dortmund 2011.
2. Spotkanie Założycielskie i Robocze Europejskiego Programu Guzów Rzadkich u Dzieci - Padwa 2008.
3. Coroczne sprawozdania z prac Ogólnopolskiego Programu Guzów Rzadkich u Dzieci na spotkaniach roboczych PPGGL, Wrocław 2003 - 2013.
4. Spotkania robocze PPGGL dotyczące guzów litych u dzieci, Wrocław 1999 - 2013.

5. Leczenie bólu nowotworowego - warsztaty, Gdańsk 2008.
6. Diagnostyka i leczenie nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci – kurs naukowy, Klinika Onkologii i Hematologii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2004.
7. Polska Szkoła Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Kazimierz Dolny 2002, 2003, 2004 - uczestnik, 2005 - wykładowca.
8. The Second Annual Meeting of the European Stem Cell Therapeutic Excellence Centre (STEC) and the First meeting of the Polish Stem Cell Excellence Network, Kraków 2004.
9. Podstawowe problemy hematologiczne wieku rozwojowego, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii AM w Warszawie, 2004.
10. Diagnostyka i leczenie nowotworów litych u dzieci - kurs, Warszawa 2004.
11. Cytometria przepływowa w praktyce klinicznej AMG - 2003.
12. Spotkanie robocze dotyczące problematyki opieki nad pacjentem po transplantacji szpiku kostnego - Wrocław 2003.
13. Konferencja naukowo-szkoleniowa z dziedziny transplantacji komórek hematopoetycznych, Falenty k/Warszawy 2001.
14. Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Children: Late Complications and Post-Transplant leukemia Relapse, Poznań 2001.

3.4. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych:

3.4.1. Wygłoszone wykłady i referaty

Wygłosiłam 7 wykładów i referatów na konferencjach międzynarodowych oraz 49 na konferencjach krajowych.

Konferencje międzynarodowe:

1. **Bień E**, Maciejka-Kapuścińska L, Niedźwiecki M, Stefanowicz J, Szolkiewicz A, Krawczyk M, Małydk J, Iżycka-Świeszewska E, Tokarska B, Balcerska A. Rozsiane wykrzepianie wewnątrzmaczyniowe

i zespół ostrej lizy guza w momencie diagnozy mięsaka proążkowanokomórkowego u dzieci – trudności diagnostyczne. 2011 Międzynarodowe MASCC/ISOO Sympozjum, Ateny, Grecja, 23-25.06.2011.

2. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Godziński J, Perek-Polnik M, Kurylak A, Sobol G, Pietras W, Klekawka T, Peregud-Pogorzelski J, Madziara W, Nurzyńska-Flak J, Rodziewicz E. Charakterystyka kliniczna i histologiczna oraz wyniki leczenia dzieci z rakiem jelita grubego: raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Guzów Rzadko Występujących. XXXXII Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Boston, Stany Zjednoczone, 21-24.10.2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2010, 55(5):912-913.
3. **Bień E**, Defachelles AS, Godziński J, Stachowicz-Stencel T, Orbach D, Ferrari A, Dall'Igna P, Warmann S, Ellerkamp V, Brennan B, Balcerska A, Bisogno G. Charakterystyka chirurgiczna i kliniczna pancreatoblastoma u dzieci: raport Europejskiego Programu ds. Guzów Rzadkich u Dzieci (EXPeRT). XXXXII Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Boston, Stany Zjednoczone, 21-24.10.2010. *Pediatr Blood Cancer*. 2010, 55(5):811.
4. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Godziński J, Balcerska A, Iżycka-Świeszewska E, Kazanowska B, Rapała M, Madziara W, Perek-Polnik M, Mańkowski P, Peregud-Pogorzelski J, Nurzyńska-Flak J, Kurylak A, Rybczyńska A, Zalewska-Szewczyk B, Prokurat A. Retrospektywne badanie guza, zwanego dawniej obłoniakiem, u dzieci: raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Guzów Rzadko Występujących oraz Mięsaków Tkanek Miękkich. XXXIX Spotkanie Kongresowe Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Mumbai, Indie, 31.10-3.11.2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2007, 49(4):486.
5. Balcerska A, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Godziński J, Rapała M, Sulka W, Balwierz W, Bohosiewicz J, Chybicka A, Drogosiewicz M, Klekawka T, Kowalczyk J, Kurylak A, Madziara W, Nurzyńska-Flak J, Perek D, Perek-Polnik M, Pietras W, Stoba C, Tybura M, Wysocki M. Częstość, charakterystyka i wyniki leczenia raków przewodu pokarmowego (ATC) u dzieci. Raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Guzów Rzadko Występujących. XXXVI Spotkanie Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Oslo, Norwegia, 16-19.09.2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2004, 43(4):424-425.
6. **Bień E**, Godziński J, Balcerska A, Rapała M, Stachowicz-Stencel T, Sulka W, Iżycka-Świeszewska E, Jaśkiewicz K, Kazanowska B, Reich A, Madziara W, Perek-Polnik M, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Kurylak A, Rybczyńska A, Zalewska-Szewczyk B. Złośliwe nowotwory pochodzenia naczyniowego u dzieci – raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Nowotworów Rzadko Występujących. XXXVI Spotkanie Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Oslo, Norwegia, 16-19.09.2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2004, 43(4):331.
7. **Bień E**, Balcerska A, Ciesielski D. Rozpuszczalny receptor interleukiny-2 – obiecujący marker aktywności nowotworów dziecięcych? XXXV Spotkanie Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Kair, Egipt, 8-11.10.2003. *Med Ped Oncol*. 2003, 41(4):328.

Konferencje krajowe:

1. **Bień E**. Postęp w leczeniu guzów rzadko występujących. XIV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa “Onkologia Wieku Rozwojowego”, Warszawa, 13-14.11.2012.

2. **Bień E.** Nowotwory nabłonkowe u dzieci i młodzieży. III Kongres Onkologii Polskiej, Wrocław, 10-13.10.2012. Nowotwory J Oncol. 2012, 62, supl 2, 114.
3. **Bień E.** Nowotwory rzadko występujące u dzieci - doświadczenia polskie, europejskie i światowe. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30.05-2.06.2012.
4. **Bień E,** Stefanowicz J, Płoszyńska A, Maciejka-Kapuścińska L, Izzycka-Świeszewska E, Szurowska E, Czauderna P, Połczyńska K, Adamkiewicz-Drożyńska E. Dylematy diagnostyczno-terapeutyczne u dzieci z guzami zlokalizowanymi w wątrobie. XIII Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Chirurgia onkologiczna wieku rozwojowego”, Warszawa, 16-17.11.2011. Program, 30-31.
5. **Bień E.** Chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze. Konferencja zorganizowana z okazji Ogólnopolskiego Dnia Marzeń „Zdrowie – nasze największe marzenie”, Gdańsk, 22.10.2011
6. Niedźwiecki M, Jędrzejczyk A, Irga N, Kosiak W, **Bień E,** Drożyńska E, Balcerska A. Problemy diagnostyczne i terapeutyczne w leczeniu bólu u dzieci: prezentacja przypadków i metod terapeutycznych. VII Zjazd Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Gdańsk, 15-18.09.2010. Ból. 2010, 11, nr specj., 48-49.
7. **Bień E,** Godziński J, Defachelles AS, Stachowicz-Stencel T, Orbach D, Ferrari A, Dall'Igna P, Warmann S, Ellerkamp V, Brennan B, Balcerska A, Bisogno G. Charakterystyka kliniczna i aspekty chirurgiczne w leczeniu pancreatoblastoma u dzieci: raport Europejskiego Programu Guzów Rzadkich u Dzieci (EXPERT). V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. Onkol Pol. 2010, 13, supl. 2, 113.
8. **Bień E,** Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Godziński J, Perek-Polnik M, Kurylak A, Sobol G, Pietras W, Klekawka T, Peregud-Pogorzelski J, Madziara W, Nurzyńska-Flak J, Rodziewicz E. Charakterystyka kliniczna i wyniki leczenia raków jelita grubego u dzieci w Polsce na tle doniesień z piśmiennictwa i doświadczeń onkologów dorosłych. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. Onkol Pol. 2010, 13, supl. 2, 47.
9. **Bień E,** Maciejka-Kapuścińska L, Niedźwiecki M, Stefanowicz J, Szolkiewicz A, Krawczyk M, Małydk J, Izzycka-Świeszewska E, Tokarska B, Balcerska A. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci z mięsakiem prążkowanokomórkowym z zajęciem szpiku kostnego oraz objawami rozsianego wewnątrznaczyniowego wykrzepiania i zespołu ostrej lizy guza. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. Onkol Pol. 2010, 13, supl. 2, 147.
10. Balcerska A, **Bień E,** Stachowicz-Stencel T, Godziński J, Rapała M, Czauderna P, Prokurat A, Pietras W, Balwierz W, Chybicka A, Kazanowska B, Kowalczyk JR, Krawczuk-Rybak M, Kurylak A, Madziara W, Mańkowski P, Matysiak M, Perek D, Peregud-Pogorzelski J, Sobol G, Sońta-Jakimczyk D, Wachowiak J, Wieczorek M, Zalewska-Szewczyk B. Guzy rzadkie u dzieci w Polsce – częstość występowania, symptomatologia kliniczna i osiągnięte wyniki terapeutyczne. X Sympozjum: "Kompleksowa terapia przeciwnowotworowa - wspólne działanie, jeden cel", Jachranka, 5-7.12.2007. Program, 24-26.
11. Balcerska A, **Bień E,** Stachowicz-Stencel T, Godziński J, Rapała M, Czauderna P, Prokurat A, Pietras W, Balwierz W, Chybicka A, Kazanowska B, Kowalczyk JR, Krawczuk-Rybak M, Kurylak A, Madziara W, Mańkowski P, Matysiak M, Perek D, Peregud-Pogorzelski J, Sobol G, Sońta-Jakimczyk D, Wachowiak J, Wieczorek M, Zalewska-Szewczyk B. Nowotwory pochodzenia nabłonkowego u dzieci

w Polsce na tle statystyk europejskich i światowych. Konferencja Naukowa "45 lat onkologii dziecięcej w Polsce", Warszawa, 21-22.11.2007. Onkol Pol. 2007, supl 1, 35.

12. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Pietniczka-Załęska M, Stodulski D, Przewoźny T, Kukwa A, Stankiewicz C, Godziński J, Nurzyńska-Flak J, Perek-Polnik M, Pobudejska A, Rybczyńska A, Sulka W. Przebieg i wyniki leczenia nowotworów gruczołów ślinowych u dzieci. IX Sympozjum: „Kompleksowa terapia przeciwnowotworowa - wspólne działanie, jeden cel”, Jadwisin, 8-10.11.2006. Program 30-31.
13. **Bień E**, Balcerska A, Godziński, Izycka-Świeszewska E, Stachowicz-Stencel T, Kazanowska B, Reich A, Rapala M, Sulka W, Perek-Polnik M, Madziara W, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Rybczyńska A, Bohosiewicz J, Chybicka A, Jankowski A, Kowalczyk JR, Perek D, Wachowiak J. Haemangiopericytoma typu niemowlęcego – guz o granicznej złośliwości i wysokiej chemiowrażliwości. VIII Sympozjum Onkologia Wieku Rozwojowego: Aktualności i Najnowsze Osiągnięcia, Popowo, 23-25.11.2005. Program, 25.
14. **Bień E**, Godziński J, Balcerska A, Stachowicz-Stencel T, Rapala M, Sulka W, Izycka-Świeszewska E, Jaśkiewicz K, Kazanowska B, Reich A, Madziara W, Perek-Polnik M, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Kurylak A, Rybczyńska A, Zalewska-Szewczyk B, Bodalski J, Chybicka A, Kowalczyk JR, Perek D, Wachowiak J, Wysocki M. Leczenie chirurgiczne złośliwych guzów naczyniowych u dzieci. VIII Sympozjum Onkologia Wieku Rozwojowego: Aktualności i Najnowsze Osiągnięcia, Popowo, 23-25.11.2005. Program, 43-44.
15. **Bień E**, Irga N, Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Połczyńska K, Sierota D, Szolkiewicz A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Birkholz D, Zawitkowska-Klaczyńska J, Dudkiewicz E, Kątski K, Balcerska A, Stankiewicz C, Kowalczyk JR. Nowotwory złośliwe o lokalizacji okołooonowej u dzieci w materiale dwóch ośrodków onkologicznych – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. XI Sympozjum Onkologia w Otorynolaryngologii, Gdańsk, 8-10.09.2005. Streszczenia, 35.
16. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Stankiewicz C, Przewoźny T, Stodulski D, Pietniczka-Załęska M, Kukwa A, Godziński J, Sulka W, Rapala M, Nurzyńska-Flak J, Perek-Polnik M, Pobudejska A, Rybczyńska A, Kowalczyk JR, Perek D, Sońta-Jakimczyk D, Wachowiak J, Izycka-Świeszewska E. Charakterystyka kliniczna, przebieg i wyniki leczenia nowotworów gruczołów ślinowych u dzieci - raport programu guzów rzadkich polskiej pediatrycznej grupy guzów litych. XI Sympozjum Onkologia w Otorynolaryngologii, Gdańsk, 8-10.09.2005. Streszczenia, 38.
17. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Stefanowicz J, Połczyńska K, Sierota D, Szolkiewicz A, Drożyńska E, Kosiak W, Stankiewicz C, Pietniczka M, Kukwa A, Czauderna P, Balcerska A. Mięsaki tkanek miękkich zlokalizowane w obrębie głowy i szyi u dzieci: przyczyny niepowodzeń terapeutycznych. XI Sympozjum Onkologia w Otorynolaryngologii, Gdańsk, 8-10.09.2005. Streszczenia, 34.
18. **Bień E**, Aleszewicz-Baranowska J, Chojnicki M, Drożyńska E, Ereciński J, Balcerska A. Tamponada serca jako rzadki objaw wstępny choroby Hodgkina u dzieci – opis przypadku. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 195-196.

19. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Pietniczka-Załęska M, Kukwa A, Przewoźny T, Stodulski D, Stankiewicz C, Godziński J, Sulka W, Rapała M, Nurzyńska-Flak J, Perek-Polnik M, Pobudejska A, Rybczyńska A, Kowalczyk JR, Perek D, Sońta-Jakimeczyk D, Wachowiak J. Nowotwory gruczołów ślinowych u dzieci - raport Programu Guzów Rzadkich Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 126-127.
20. Kazanowska B, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Reich A, Dłużniewska, Drożyńska E, Kurylak A, Nurzyńska-Flak J, Rychłowska M, Szewczyk B, Chybicka A. Mięsaki tkanek miękkich pochodzenia neurogennego u dzieci w Polsce leczone według protokołów CWS-91 i CWS-96. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2): supl. 1, 44-45.
21. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Zawitkowska-Klaczyńska J, Adamkiewicz-Drożyńska E, Odój T, Połczyńska K, Mitura-Lesiuk M, Stefanowicz J, Sierota D, Szołkiewicz A, Birkholz D, Hennig M, Kowalczyk JR, Balcerska A. Charakterystyka kliniczna i wyniki leczenia u dzieci z chorobą Hodgkina w IV stadium zaawansowania - doświadczenia dwóch ośrodków onkologicznych. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 192-193.
22. **Bień E**, Kuchta G, Rapała M, Stępiński J, Balcerska A. Ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej poziomów Interleukiny 10 i Interleukiny 12 u dzieci z chorobą nowotworową. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 302-303.
23. **Bień E**, Balcerska A, Izycka-Świeszewska E, Stachowicz-Stencel T, Godziński J, Kazanowska B, Reich A, Rapała M, Sulka W, Perek-Polnik M, Madziara W, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Rybczyńska A, Dobruchowska M, Bohosiewicz J, Chybicka A, Jankowski A, Kowalczyk JR, Perek D, Wachowiak J, Prokurat A. Obloniak (hemangiopericytoma) u niemowląt i dzieci starszych. Raport Programu Guzów Rzadkich i Programu Mięsaków Tkanek Miękkich Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 117-118.
24. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Zawitkowska-Klaczyńska J, Adamkiewicz-Drożyńska E, Odój T, Połczyńska K, Mitura-Lesiuk M, Stefanowicz J, Birkholz D, Sierota D, Szołkiewicz A, Kowalczyk JR, Balcerska A. Charakterystyka kliniczna i wyniki leczenia u dzieci z dużym guzem nowotworowym w śródpiersiu w przebiegu choroby Hodgkina – doświadczenia dwóch ośrodków onkologicznych. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 190-191.
25. Godziński J, **Bień E**, Pietras W, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Rapała M, Sulka W, Bohosiewicz J, Drogosiewicz M, Jankowski A, Jeleń M, Kowalczyk J, Kurylak A, Madziara W, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Perek-Polnik M, Perek D, Wysocki M. Charakterystyka kliniczna czerniaka u dzieci: sugestie terapeutyczne. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 129-130.

26. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Godziński J, Rapała M, Sulka W, Drogosiewicz M, Klekawka T, Kurylak A, Madziara W, Nurzyńska-Flak J, Perek-Polnik M, Pietras W, Wolf-Tybura M, Balwierz W, Bohosiewicz J, Chybicka A, Kowalczyk J, Perek D, Stoba C, Wysocki M. Częstość, charakterystyka i rokowanie w nowotworach przewodu pokarmowego u dzieci: raport Polskiego Programu Guzów Rzadko Występujących. Postępy w transplantacji szpiku kostnego i onkologii u dzieci / pod red. A. Chybickiej, B. Kazanowskiej, J. Toporskiego. IV Kongres Naukowy, Wrocław/Piechowice, 27-29.06.2004
27. **Bień E**, Szólkiewicz A, Stachowicz-Stencel T, Połczyńska K, Sierota D, Drożyńska E, Gulida G, Czauderna P, Balcerska A. Mięsaki tkanek miękkich na podłożu nerwiakowłókniakowatości typu I – opis czterech przypadków leczonych w jednym ośrodku. IV Sympozjum Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa-Miedzeszyn, 4-5.11.2004. Program, 49.
28. **Bień E**, Irga N, Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Połczyńska K, Sierota D, Szólkiewicz A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Birkholz D, Zawitkowska-Klaczyńska J, Dudkiewicz E, Kątski K, Nurzyńska-Flak J, Balcerska A, Stankiewicz C, Kowalczyk JR. Nowotwory złośliwe o lokalizacji okołooonowej u dzieci w materiale dwóch ośrodków onkologicznych – trudności diagnostyczne i terapeutyczne. VII Sympozjum „Onkologia wieku rozwojowego: trudności, problemy, powikłania, następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 23-24.
29. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Kazanowska B, Balcerska A, Balwierz W, Chybicka A, Dłużniewska A, Drożyska E, Kurylak A, Matysiak M, Krawczuk-Rybak M, Rychłowska M, Solarz E, Sopyło B, Stencel D, Wachowiak J, Wieczorek M, Woźniak W, Wysocki M. Przebieg i powikłania terapii u dzieci z mięsakami układu moczowo-płciowego z wyłączeniem pęcherza moczowego i prostaty leczonych według schematu CWS-96 w materiale PPGGL. VII Sympozjum Onkologia wieku rozwojowego: trudności, problemy, powikłania, następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 19-20.
30. **Bień E**, Stefanowicz J, Aleszewicz-Baranowska J, Połczyńska K, Szólkiewicz A, Stachowicz-Stencel T, Sierota D, Potaż P, Balcerska A, Ereciński J. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w momencie rozpoznania złośliwych nowotworów litych u dzieci – doświadczenia własne. VII Sympozjum Onkologia wieku rozwojowego. Trudności, problemy, powikłania, następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 37-38.
31. Połczyńska K, **Bień E**, Stefanowicz J, Drożyska E, Szólkiewicz A, Stachowicz-Stencel T, Sierota D, Kaczorowska-Hać B, Kosiak W, Balcerska A. Objawy neurologiczne w przebiegu zwojaka zarodkowego współczulnego u dzieci. Doświadczenia własne. VII Sympozjum Onkologia wieku rozwojowego: trudności, problemy, powikłania, następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 35-36.
32. Godziński J, **Bień E**, Pietras W, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Rapała M, Sulka W, Bohosiewicz J, Drogosiewicz M, Jankowski A, Kowalczyk JR, Kurylak A, Madziara W, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Perek-Polnik M, Perek D, Wysocki M. Czerniak u dzieci: charakterystyka kliniczna w oparciu o dane PPGGL. VII Sympozjum Onkologia Wieków Rozwojowych: trudności, problemy, powikłania i następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 57-58.

33. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Kazanowska B, Balcerska A, Balwierz W, Chybicka A, Dłużniewska A, Drożyńska E, Kątski K, Kowalczyk J, Kurylak A, Peregud-Pogorzelski J, Stencel D, Zalewska-Szewczyk B, Wachowiak J, Wysocki M. Przebieg i powikłania terapii u dzieci z mięsakami pęcherza moczowego i prostaty leczonych według schematu CWS-96 w materiale PPGGL. VII Onkologia wieku rozwojowego: trudności, problemy, powikłania, następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 20-21.
34. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Stefanowicz J, Polczyńska K, Sierota D, Szolkiewicz A, Birkholz D, Drożyńska E, Kosiak W, Stankiewicz C, Czauderna P, Pietniczka M, Kukwa A, Balcerska A. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w nowotworach litych zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi u dzieci – doświadczenia własne. VII Sympozjum Onkologia wieku rozwojowego: trudności, problemy, powikłania, następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program 45-46.
35. **Bień E**, Godziński J, Balcerska A, Rapała M, Stachowicz-Stencel T, Sulka W, Kazanowska B, Reich A, Chybicka A, Madziara W, Bohosiewicz J, Perek-Polnik M, Perek D, Mańkowski P, Jankowski A, Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR, Kurylak A, Wysocki M, Rybczyńska A, Wachowiak J, Zalewska-Szewczyk B, Bodalski J, Iżycka-Świeszewska E. Charakterystyka kliniczna naczyniopochodnych nowotworów złośliwych u dzieci – raport Programu Guzów Rzadkich PPGGL. VI Sympozjum Guzy lite – współczesne standardy postępowania, Popowo, 3-5.12.2003. Program, 29.
36. Balcerska A, Godziński J, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Sulka W, Rapała M, Iżycka-Świeszewska E, Perek M, Drogosiewicz M, Perek D, Kurylak A, Wysocki M, Madziara W, Bohosiewicz J, Kuźmich M, Krawczuk-Rybak M, Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR, Rybczyńska A, Wachowiak J, Pietras W, Kazanowska B, Chybicka A, Sopyło B, Matysiak M, Zalewska-Szewczyk B, Bodalski J, Klekawka T, Balwierz W, Pobudejska A, Sońta-Jakimczyk D, Peregud-Pogorzelski J, Fydryk J, Rychłowska M, Woźniak W, Mańkowski P, Jankowski A. Nowotwory rzadkie – czy rzeczywiście rzadkie w populacji polskich dzieci? II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30.05.2003. *Przegl Lek.* 2003, 60, supl. 5, 83.
37. **Bień E**, Stefanowicz J, Aleszewicz-Baranowska J, Szalewska M, Potaż P, Balcerska A, Ereciński J. Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w momencie rozpoznania choroby nowotworowej u dzieci. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30.05.2003. *Przegl Lek.* 2003, 60, supl. 5, 116.
38. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Odój T, Zawitkowska-Klaczyńska J, Taraszewska-Baczkowska M, Brodzisz A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Jadczyk K, Maciejka-Kapuścińska L, Balcerska A, Kowalczyk JR. Choroba Hodgkina z zajęciem śródpiersia u dzieci – problemy diagnostyczne i terapeutyczne - doświadczenia dwóch ośrodków. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Gdańsk, 11-13.09.2003. *Acta Haematol Pol.* 2003, 34, supl. 2, 284.
39. **Bień E**, Balcerska A, Stepiński J. Rozpuszczalny receptor dla interleukiny-2 – nowy marker w schorzeniach limfoproliferacyjnych i guzach litych u dzieci? IX Konferencja Naukowo-Szkoleniowa Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: Hematologia praktyczna i konsultacyjna – transfuzjologia, Jachranka, 13-15.06.2002. *Acta Haematol Pol.* 2002, 33, supl. 1, 173.

40. **Bień E**, Balcerska A, Stępiński J. Rozpuszczalny receptor dla interleukiny-2 i Beta₂-Mikroglobulina – nowe markery aktywności choroby nowotworowej u dzieci? I Kongres Onkologii Polskiej, Gliwice, 11-14.09.2002. Nowotwory J Oncol. 2002, 53, supl. 4, 101.
41. **Bień E**, Balcerska A, Stępiński J. Monitorowanie przebiegu leczenia nowotworów dziecięcych przy pomocy rozpuszczalnego receptora dla interleukiny-2. I Ogólnopolski Zjazd Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Bydgoszcz, 20-23.06.2001.
42. **Bień E**, Balcerska A. Znaczenie wstępnych poziomów rozpuszczalnego receptora dla Interleukiny-2 oraz Beta₂-Mikroglobuliny w schorzeniach limfoproliferacyjnych i guzach litych u dzieci. I Ogólnopolski Zjazd Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Bydgoszcz, 20-23.06.2001. Program, 204.
43. **Bień E**, Adamkiewicz-Drożyńska E, Połczyńska K, Balcerska A, Aleszewicz-Baranowska J, Roszkiewicz A, Czauderna P. Skomplikowany przebieg choroby i jej leczenia u 7-miesięcznego chłopca z obustronnym guzem Wilmsa. I Ogólnopolski Zjazd Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Bydgoszcz, 20-23.06.2001. Program, 315.
44. **Bień E**, Balcerska A. Kliniczne znaczenie rozpuszczalnego receptora dla Interleukiny-2 i Beta₂-Mikroglobuliny w chłoniakach ziarniczych i niezziarniczych u dzieci. XIX Zjazd PTHiT, Białystok, 12-15.09.2001. Acta Haematol Pol, 2001, 32, supl. 2, 337-338.
45. **Bień E**, Adamkiewicz-Drożyńska E, Połczyńska K, Balcerska A, Aleszewicz-Baranowska J, Roszkiewicz A, Czauderna P. Obustronny guz Wilmsa współistniejący z zapaleniem mięśnia sercowego – trudności terapeutyczne. IV Symposium: Nowe Kierunki Rozwoju w Onkologii Dziecięcej, Jachranka, 5-7.12.2001. Program, 59.
46. Balcerska A, **Bień E**, Szolkiewicz A, Połczyńska K, Drożyńska E. Mięsaki tkanek miękkich na podłożu nerwiakowłókniakowatości typu I: opis trzech przypadków. Międzynarodowe Symposium Hematologii i Onkologii Dziecięcej dotyczące aktualnych aspektów przeszczepienia macierzystych komórek hematopoetycznych, Wrocław, 14-17.06.2000. Med Sci Monit. 2000, 6, supl. 2, 26.
47. Balcerska A, Połczyńska K, **Bień E**, Drożyńska E, Stefanowicz J, Stachowicz-Stencel T, Szolkiewicz A, Kaczorowska-Hań B. Niehematologiczne powikłania terapii przeciwnowotworowej u dzieci leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii AMG w latach 1993-1999 z powodu mięsaków tkanek miękkich. Konferencja Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków i Guzów Litych, Gdańsk, 26-28.05.1999.
48. Balcerska A, **Bień E**, Szutowicz-Zielińska E. Obrzęk limfatyczny kończyny dolnej jako powikłanie skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego u 12-letniej dziewczynki z histiocytoma fibrosum malignum. Konferencja Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków i Guzów Litych, Gdańsk, 26-28.05.1999.

49. Balcerska A, **Bień E**, Połczyńska K, Drożyńska E, Stefanowicz J. Objawy neurologiczne w przebiegu neuroblastoma u dzieci leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii AM w Gdańsku w latach 1992-1998. I Symposium Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa-Miedzeszyn, 3-4.12.1998.

3.4.2. Aktywny udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

W okresie mojej pracy zawodowej wzięłam aktywny udział w 35 międzynarodowych oraz 75 krajowych konferencjach naukowych, będąc współautorem przedstawianych na nich prezentacji.

Konferencje międzynarodowe:

1. Godziński J, Kulej D, Węclawek-Tompol J, Reich A, Urbanik A, Jazdon M, Peregud-Pogorzelski J, **Bień E**, Panasiuk A, Rychłowska M, Nurzyńska-Flak J, Juraszewska E, Sobol G, Szewczyk B, Kurylak A, Woszczyk M, Rapala M, Kazanowska B. Ogólne czynniki charakteryzujące ryzyko nieradykalnego zabiegu pierwotnego w mięsach tkanek miękkich. Wspólny Kongres EUPSA-BAPS – 13 Kongres EUPSA i 59 Kongres BAPS, Rzym, Włochy, 13-16.06.2012. Książka streszczeń, 48.
2. Kulej D, Godziński J, **Bień E**, Dłużniewska A, Dylewska K, Jazdon M, Kajdas L, Maciejczyk A, Mizia-Malarz A, Nurzyńska-Flak J, Panasiuk A, Peregud-Pogorzelski J, Rapala M, Rychłowska-Pruszyńska M, Sobol G, Szewczyk B, Szumera M, Tompol B, Urbanik A, Węclawek-Tompol J, Woszczyk M, Kazanowska B. Przegląd metod leczenia miejscowego u 145 dzieci z guzami RMS i RMS-like leczonych wg protokołu CWS 2002. XXXXIV Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Londyn, Wielka Brytania, 5-8.10.2012. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, 59(6):1015.
3. Kulej D, Kazanowska B, **Bień E**, Dłużniewska A, Maciejczyk A, Peregud-Pogorzelski J, Rapala M, Rychłowska-Pruszyńska M, Urbanik A, Węclawek-Tompol J, Godziński J. Charakterystyka chirurgiczna złośliwych guzów osłonek nerwów obwodowych (MPNST) – doświadczenie Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. XXXXIV Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Londyn, Wielka Brytania, 5-8.10.2012. *Pediatr Blood Cancer*. 2012, 59(6):1020-1021.
4. **Bień E**, Balcerska A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Rapala M, Krawczyk M, Stepiński J. Prognostyczna rola surowiczych stężeń interleukiny-10, interleukiny-12 i ich stosunku przed leczeniem w mięsach tkanek miękkich, chłoniakach Hodgkina i ostrych białaczkach limfoblastycznych u dzieci. XXXXIII Coroczna Konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Auckland, Nowa Zelandia, 28-30.10.2011. *Pediatr Blood Cancer*. 2011, 57(5):793-794.
5. Kulej D, Kazanowska B, **Bień E**, Jazdon M, Dłużniewska A, Dylewska K, Kajdas L, Maciejczyk A, Mizia-Malarz A, Nurzyńska-Flak J, Panasiuk A, Peregud-Pogorzelski J, Rychłowska-Pruszyńska M, Sobol G, Szewczyk B, Urbanik A, Tompol B, Węclawek-Tompol J, Woszczyk M, Godziński J. Przegląd leczenia miejscowego u 11 pacjentów z RMS i RMS-like poniżej 3 roku życia leczonych wg protokołu CWS 2002. XXXXIII Coroczna Konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Auckland, Nowa Zelandia, 28-30.10.2011. *Pediatr Blood Cancer*. 2011, 57(5):751-752.

6. Maciejka-Kapuścińska L, Kaczorowska-Hać B, Wiśniewski J, Niedźwiecki M, Biernat W, Małydk J, Wróbel G, Grobelny I, Buchowiecki L, **Bień E**, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A. *Subcutaneous panniculitis like T-cell lymphoma* u 7-letniej dziewczynki. XXXXIII Coroczna Konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Auckland, Nowa Zelandia, 28-30.10.2011. *Pediatr Blood Cancer*. 2011, 57(5):775.
7. **Bień E**, Kazanowska B, Godziński J, Dantonello T, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A, Madziara W, Rybczyńska A, Nurzyńska-Flak J, Solarz E, Kurylak A, Zalewska-Szewczyk B, Kościelniak E. Analiza czynników prognozujących przeżycie w dziecięcych złośliwych i pośredniej złośliwości guzach naczyniowych: retrospektywne badanie Polskiej i Niemieckiej Pediatrycznej Grupy ds. Mięsaków Tkanek Miękkich. 22 Coroczne Spotkanie Europejskiego Towarzystwa Nowotworów Układu Mięśniowo-Szkieletowego (EMSOS), Stuttgart, Niemcy, 13-16.05.2009. Program główny i książka streszczeń, 206.
8. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Sierota D, Stefanowicz J, Drożyńska E, Jaśkiewicz K, Balcerska A, Godziński J. Rak nerki 10 lat po chemioterapii z powodu neuroblastoma w IV stadium: jedyny przypadek wtórnego raka nerki w Polskiej Grupie ds. Guzów Rzadkich. XXXXI Coroczna konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Sao Paulo, Brazylia, Brazil, 5-9.10.2009. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 53(5):821.
9. Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Grabiec-Wiśniewska A, Drożyńska E, **Bień E**, Kaczorowska-Hać B, Połczyńska K, Szolkiewicz A, Sierota D, Maciejka-Kapuścińska L, Płoszyńska A, Izycka-Świeszewska E, Szutowicz E, Czauderna P, Reiter M, Hennig M, Balcerska A. Drugie nowotwory u dzieci z guzami litymi w latach 1992-2007: doświadczenia ośrodka w Gdańsku. XXXXI Coroczna konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Sao Paulo, Brazylia, Brazil, 5-9.10.2009. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 53(5):856.
10. Paździor D, Godziński J, Węclawek-Tompol J, **Bień E**, Dłużniewska A, Mizia-Malarz A, Peregud-Pogorzelski J, Rybczyńska A, Rychłowska-Pruszyńska M, Kazanowska B. Leczenie chirurgiczne wznowy dziecięcego mięsaka tkanek miękkich: przegląd literatury światowej. XXXXI Coroczna konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Sao Paulo, Brazylia, Brazil, 5-9.10.2009. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 53(5):718.
11. Kobierska-Gulida G, Izycka-Świeszewska E, Stefanowicz J, Drożyńska E, Niedźwiecki M, Maciejka-Kapuścińska L, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Zaucha R, Szurowska E, Balcerska A. Złośliwe glejaki jako drugie nowotwory u onkologicznych pacjentów pediatrycznych: doświadczenie jednego ośrodka. 22 Europejski Kongres Patologii, Florencja, Włochy, 4-9.09.2009. *Virchows Arch*. 2009, 455, suppl. 1, 160-161.
12. Czauderna P, Łosin M, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T. Nefrektomia laparoskopowa w guzie Wilmsa: wstępny opis przypadku. 10 Konferencja Bałtyckiego Stowarzyszenia Chirurgów Dziecięcych, Kowno, Litwa, 11-13.09.2008. Program finałowy, 16.
13. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Godziński J, Rapała M, Czauderna P, Prokurat A, Pietras W, Balwierz W, Chybicka A, Kazanowska B, Kowalczyk J, Kurylak A, Krawczuk-Rybak M, Madziara W, Mańkowski P, Matysiak M, Perek D, Peregud-Pogorzelski J, Sobol G, Sońta-Jakimczyk D, Wachowiak J, Wieczorek M, Zalewska-Szewczyk B. Nowotwory nabłonkowe u polskich dzieci, raport

Polskich Grup ds. Raka wątroby, tarczycy i czerniaka. XXXX Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Berlin, Niemcy, 2-6.10.2008. Książka streszczeń, 158-159.

14. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Balcerska A, Godziński J, Rapała M, Perek-Polnik M, Perek D, Gryniewicz O, Kurylak A, Wysocki M, Pietras W, Chybicka A, Krawczuk-Rybak M, Mizia-Malarz A, Sobol G, Rybczyńska A, Kuźmich M, Wachowiak J, Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR. Czy łatwo wcześniej zdiagnozować raki nerki u dzieci? XXXX Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Berlin, Niemcy, 2-6.10.2008. Książka streszczeń, 149.
15. Czauderna P, Łosin M, Stachowicz-Stencel T, **Bień E**. Pierwszy polski raport laparoskopowej nefrektomii w guzie Wilmsa. 9 Europejski Kongres Chirurgii Dziecięcej, Istambuł, Turcja, 18-21.06.2008. Książka streszczeń, 225.
18. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Balcerska A, Godziński J, Madziara W, Perek-Polnik M, Peregud-Pogorzelski J, Pietras W, Pobudejska A, Kurylak A, Mańkowski P. Rak grasicy u dzieci – raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Guzów Rzadko Występujących. XXXIX Spotkanie Kongresowe Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Mumbai, Indie, 31.10-3.11.2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2007, 49(4):483-484.
19. Drożyńska E, Iżycka-Świeszewska E, Kardaś I, Stefanowicz J, Balcerska A, **Bień E**, Połczyńska K, Stachowicz T, Szolkiewicz A, Stolarska M, Reiter M, Kotan S, Wysocki M. Charakterytyka i wyniki leczenia pacjentów z neuroblastoma z amplifikacją MYCN. XXXIX Spotkanie Kongresowe Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Mumbai, Indie, 31.10.-3.11.2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2007, 49(4):478-479.
20. Bronowicki K, Godziński J, Rapała M, Heij H, Aronson D, Kościelniak E, Dantonello T, Sulka W, Sulka W, Prokurat A, Perek D, **Bień E**, Woźniak W, Madziara W. Próba stratyfikacji ryzyka u dzieci z *fibromatosis agressive*. XXXIX Spotkanie Kongresowe Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Mumbai, Indie, 31.10-3.11.2007. *Pediatr Blood Cancer*. 2007, 49(4):406.
21. Drożyńska E, Iżycka-Świeszewska E, Stefanowicz J, Niedźwiecki M, Kardaś I, **Bień E**, Połczyńska K, Stachowicz T, Szolkiewicz A, Stolarska M, Kołtan S, Wysocki M, Balcerska A. Heterogeny obraz kliniczny i morfologiczny neuroblastoma u niemowląt: 15-letnie doświadczenie. Kongres Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej u Dzieci, Barcelona, Hiszpania, 27-29.06.2007. Program, 29.
22. Drożyńska E, Szolkiewicz A, Połczyńska K, Stefanowicz J, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Iżycka-Świeszewska E, Hennig M, Szutowicz E, Zieliński P. Cechy kliniczne i wyniki leczenia wyściółczaków u dzieci: doświadczenie jednego ośrodka. Perspektywy w Złośliwych Nowotworach Układu Nerwowego 2, Budapeszt, Węgry, 7-8.04.2006. Streszczenia, 28.
23. **Bień E**, Godziński J, Balcerska A, Iżycka-Świeszewska E, Stachowicz-Stencel T, Rapała M, Sulka W, Kazanowska B, Reich A, Madziara W, Perek-Polnik M, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Kurylak A, Rybczyńska A, Zalewska-Szewczyk B, Dobruchowska M, Bodalski J, Bohosiewicz J, Chybicka A, Jaśkiewicz K, Kowalczyk JR, Perek D, Prokurat A, Wachowiak J, Wysocki M. Rola leczenia chirurgicznego w złośliwych guzach naczyniowych u dzieci. Raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Guzów Rzadko Występujących. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgardzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 139.

24. Godziński J, Bronowicki K, Flohil CC, Ten Kate FWJ, Aronson DC, Heij HA, **Bień E**, Madziara W, Perek D, Prokurat A, Rapała M, Sulka W, Woźniak W, Wysocki M. Charakterystyka kliniczna *fibromatosis agressiva* u dzieci. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgartzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 67.
25. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Kazanowska B, Balcerska A, Balwierz W, Chybicka A, Dłużniewska A, Drożyńska E, Kątski K, Kowalczyk J, Kurylak A, Peregud-Pogorzelski J, Stencel D, Zalewska-Szewczyk B, Wachowiak J, Wysocki M. Mięśaki tkanek miękkich pęcherza moczowego i prostaty u dzieci leczonych wg protokołu CWS-96 – raport Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgartzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 88.
26. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Kazanowska B, Balcerska A, Balwierz W, Chybicka A, Dłużniewska A, Drożyńska E, Kurylak A, Matysiak M, Krawczuk-Rybak M, Rychłowska M, Solarz E, Sopyło B, Stencel D, Wachowiak J, Wieczorek M, Woźniak W, Wysocki M. Mięśaki tkanek miękkich układu moczowo-płciowego zlokalizowane poza pęcherzem moczowym i prostatą u dzieci leczonych wg protokołu CWS-96 - raport Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgartzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 88.
27. Połczyńska K, Stefanowicz J, Sierota D, Drożyńska E, **Bień E**, Kaczorowska-Hać B, Stachowicz-Stencel T, Szólkiewicz A, Hennig M, Balcerska A, Czuderna P, Komasa L, Iżycka-Świeszewska E. Mięśaki tkanek miękkich u dzieci: 12-letnie dane z jednego ośrodka onkologicznego w Polsce. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgartzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 93.
28. **Bień E**, Szólkiewicz A, Stachowicz-Stencel T, Połczyńska K, Sierota D, Drożyńska E, Gulida G, Czuderna P, Kosiak W, Balcerska A. Mięśaki tkanek miękkich u dzieci z nerwiakowłóknikowością typu 1 – cztery przypadki leczone w jednym ośrodku onkologicznym. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgartzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 94.
29. Sierota D, Stefanowicz J, Połczyńska K, Wierzba J, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Szólkiewicz A, Drożyńska E, Balcerska A. Nerwiakowłóknikowość typu 1 jako czynnik ryzyka nowotworów złośliwych u dzieci. Profilaktyczne procedury u pacjentów z jednego ośrodka w Polsce. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgartzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 139.
30. Połczyńska K, Stefanowicz J, Sierota D, Drożyńska E, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Szólkiewicz A, Balcerska A, Czuderna P, Komasa L, Iżycka-Świeszewska E, Dubaniewicz M. Mięśaki tkanek miękkich zlokalizowane na kończynach: przegląd 13 przypadków. Międzynarodowe Spotkanie dotyczące Mięsaków w Stuttgartzie, Stuttgart, Niemcy, 15-17.06.2005. Streszczenia, 93.
31. Godziński J, Bronowicki K, Flohil CC, Ten Kate FWJ, Aronson DC, Heji H, **Bień E**, Madziara W, Perek D, Prokurat A, Rapała M, Sulka W, Woźniak W, Wysocki M. *Fibromatosis agressiva* u dzieci: charakterystyka i ocena metod leczenia. XXXVII Coroczna Konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Vancouver, Kanada, 21-24.09.2005. *Pediatr Blood Cancer*. 2005, 45(4):392-393.

32. Reich A, Kazanowska B, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Reich A, Dłużniewska A, Drożyńska E, Kurylak A, Nurzyńska-Flak J, Rychłowska M, Szewczyk B, Chybicka A. Guzy neurogenne u dzieci: Raport Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych (PPGGL). XXXVII Coroczna Konferencja Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Vancouver, Kanada, 21-24.09.2005. *Pediatr Blood Cancer*. 2005, 45(4):486-487.
33. Godziński J, **Bień E**, Pietras W, Stachowicz-Stencel T, Balcerska A, Rapala M, Sulka W, Bohosiewicz J, Drogosiewicz M, Jankowski A, Kowalczyk J, Kurylak A, Madziara W, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Perek-Polnik M, Perek D, Wysocki M. Czerniak u dzieci - wciąż choroba kontrolowana chirurgicznie: raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Guzów Rzadko Występujących i Polskiej Pediatricznej Grupy Czerniaków. XXXVI Spotkanie Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Oslo, Norwegia, 16-19.09.2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2004, 43(4):331.
34. Godziński J, Sulka W, Rapala M, **Bień E**, Chrupek M, Kurylak A, Madziara W, Prokurat A, Rychłowska M, Stachowicz-Stencel T, Woźniak W, Wysocki M. *Fibromatosis agressive* – wyzwanie dla dziecięcej chirurgii onkologicznej. XXXV Spotkanie Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Dziecięcej SIOP, Kair, Egipt, 8-11.10.2003. *Med Ped Oncol*. 2003, 41(4):278.
35. Drożyńska E, Iżycka-Świeszewska E, **Bień E**, Balcerska A. Analiza cech klinicznych i morfologicznych w neuroblastoma u pacjentów poniżej jednego roku życia. Piąty Kongres Europejskiego Stowarzyszenia Neuroonkologii, Florencja, Włochy, 7-10.09.2002. *Neuro-Oncology* 2002, 4, supl. 1, 27.

Konferencje krajowe:

1. Krawczyk M, **Bień E**, Połczyńska K, Stefanowicz J, Stachowicz-Stencel T, Szolkiewicz A, Płoszyńska A, Hennig M, Adamkiewicz-Drożyńska E. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci leczonych z powodu mięsaków kości: niedoceniany problem kliniczny. III Kongres Onkologii Polskiej, Wrocław, 10-13.10.2012. *Nowotwory J Oncol*. 2012, 62, supl. 2, 166.
2. Stefanowicz J, Komasa L, Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Połczyńska K, Kosiak W, Szutowicz E, Czuderna P, Adamkiewicz-Drożyńska E. Leczenie miejscowe w mięsach pęcherza moczowego i prostaty u dzieci: doświadczenia ośrodka gdańskiego. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30.05.-2.06.2012. *Onkol Pol*. 2012, 15, supl. 1, 35.
3. Kulej D, Godziński J, **Bień E**, Dłużniewska A, Dylewska K, Jazdoń M, Kajdas L, Maciejczyk A, Nurzyńska-Flak J, Panasiuk A, Peregud-Pogorzelski J, Rapala M, Rychłowska M, Sobol G, Szewczyk B, Węclawek J, Woszczyk M, Kazanowska B. Analiza wyników leczenia chirurgicznego u 145 dzieci z mięsakiem tkanek miękkich (RMS oraz RMS-like) leczonych wg programu CWS-2002. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30.05.-2.06.2012. *Onkol Pol*. 2012, 15, supl.1, 34.
4. Kulej D, Kazanowska B, **Bień E**, Dłużniewska A, Maciejczyk A, Peregud-Pogorzelski J, Rapala M, Rychłowska-Pruszyńska M, Urbanik A, Węclawek-Tompol J, Godziński J. Leczenie chirurgiczne Schwannoma (MPNST - złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych). Raport z narodowego programu leczenia - CWS 96 oraz CWS 2002. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30.05.-2.06.2012. *Onkol Pol*. 2012, 15, supl.1, 20.

5. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Balcerska A, Godziński J, Synakiewicz A, Madziara W, Perek-Polnik M, Peregud-Pogorzelski J, Pietras W, Pobudejska A, Kurylak A, Mańkowski P, Wachowiak J. Postępowanie w guzach grasicy u dzieci - doniesienia Polskiego Programu Guzów Rzadko Występujących u Dzieci PPGGL. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30.05.-2.06.2012. Onkol Pol. 2012, 15, supl.1, 45.
6. Węclawek-Tompol J, Kazanowska B, Godziński J, Solarz E, Kurylak A, Wieczorek M, **Bień E**, Sobol G, Dłużniewska A, Jazdoń M, Kajdas L, Maciejczyk A, Mizia-Malarz A, Nurzyńska-Flak J, Panasiuk A, Szewczyk B, Rybczyńska A, Peregud-Pogorzelski J, Rychłowska M. Wyniki leczenia pacjentów z mięsakami tkanek miękkich w stadium IV - raport PPGGL z realizacji programu CWS 2002. VI Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Łódź, 30.05.-2.06.2012. Onkol Pol. 2012, 15, supl.1, 18.
7. Godziński J, Kulej D, Węclawek-Tompol J, Reich A, Urbanik A, Jazdoń M, Peregud-Pogorzelski J, **Bień E**, Panasiuk A, Rychłowska M, Nurzyńska-Flak J, Juraszewska E, Sobol G, Szewczyk B, Kurylak A, Woszczyk M, Kazanowska B. Kliniczne czynniki podwyższonego ryzyka nieradykalnego zabiegu pierwotnego w mięsakach tkanek miękkich. XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Serwy, 13-15.09.2012. Program i streszczenia, 90-91.
8. Kulej D, Kazanowska B, **Bień E**, Dłużniewska A, Maciejczyk A, Peregud-Pogorzelski J, Rapała M, Rychłowska-Pruszyńska M, Urbanik A, Węclawek-Tompol J, Godziński J. MPNST – chirurgiczna charakterystyka złośliwych guzów osłonek nerwów obwodowych. Doświadczenia Polskiej Pediatrycznej Grupy Guzów Litych. XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Serwy, 13-15.09.2012. Program i streszczenia, 89.
9. Kulej D, Godziński J, **Bień E**, Dłużniewska A, Dylewska K, Jazdoń M, Kajdas L, Maciejczyk A, Mizia-Malarz A, Nurzyńska-Flak J, Panasiuk A, Peregud-Pogorzelski J, Rapała M, Rychłowska-Pruszyńska M, Sobol G, Szewczyk B, Szumera M, Tompol B, Urbanik A, Węclawek-Tompol J, Woszczyk M, Kazanowska B. Guzy RMS i RMS-like leczone wg protokołu CWS 2002. Przegląd metod leczenia miejscowego u 145 dzieci. XIV Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Serwy, 13-15.09.2012. Program i streszczenia, 89-90.
10. Stefanowicz J, Iżycka-Świeszewska E, Szurowska E, **Bień E**, Szarszewski A, Liberek A, Stempniewicz M, Kloc W, Połczyńska K, Drożyńska E, Balcerska A. Przerzuty do mózgu pozaczaszkowych guzów litych u dzieci i młodzieży – charakterystyka kliniczna, radiologiczna i patologiczna. VII Sympozjum Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa-Miedzeszyn, 24-25.11.2011. Program, 24.
11. Kulej D, Godziński J, Kazanowska B, **Bień E**, Dłużniewska A, Sobol G, Rybczyńska A, Węclawek-Tompol J, Krawczuk-Rybak M, Woszczyk M, Kurylak A, Zalewska-Szewczyk B. Analiza wartości prognostycznej klasyfikacji TNM: cechy T1 i T2 w stosunku do wielkości guza "A" i "B". V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. Onkol Pol. 2010, 13, supl. 2, 110.
12. Kazanowska B, Węclawek-Tompol J, Maciejczyk A, Urbaniak A, Tompol B, Badowska W, **Bień E**, Dłużniewska A, Jazdoń M, Kajdas L, Karolczyk G, Kurylak A, Nurzyńska-Flak J, Peregud-Pogorzelski J, Rybczyńska A, Rychłowska-Pruszyńska M, Skiba E, Sobol G, Sopyło B, Stolpa W, Zalewska-Szewczyk B, Wieczorek M, Woszczyk M, Chylicka A. Czy uzyskaliśmy postęp w leczeniu

nowotworów tkanek miękkich: raport Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych (PPGGL). V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. *Onkol Pol.* 2010, 13, supl. 2, 46.

13. Kulej D, Kazanowska B, Godziński J, **Bień E**, Dłużniewska A, Sobol G, Peregud-Pogorzelski J, Rybczyńska A, Rychłowska-Pruszyńska M, Krawczuk-Rybak M, Węclawek-Tompol J, Woszczyk M, Kurylak A, Zalewska-Szewczyk B, Maciejczyk A. Leczenie miejscowe u pacjentów poniżej 3 roku życia z mięsakiem tkanek miękkich (MTM). V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. *Onkol Pol.* 2010, 13, supl. 2, 111.
14. Stefanowicz J, Połczyńska K, Adamkiewicz-Drożyńska E, **Bień E**, Sierota D, Stachowicz-Stencel T, Szolkiewicz A, Hennig M, Synakiewicz A, Czauderna P, Iżycka-Świeszewska E, Szutowicz E, Kosiak W, Balcerska A. Neuroblastoma wieku niemowlęcego: doświadczenia ośrodka gdańskiego. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. *Onkol Pol.* 2010, 13, supl. 2, 111.
15. Balwierz W, Wieczorek A, Klekawka T, Bolek-Marzec K, Perek D, Świążkowska E, Młynarski W, Stolarska M, Kowalczyk J, Nurzyńska-Flak J, Balcerska A, **Bień E**, Wachowiak J, Januszewicz-Lewandowska D, Woźniak W, Raciborska A, Chybicka A, Chaber R, Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Wysocki M, Kołtan S, Sobol G, Mizia-Malarz A, Urasiński T, Peregud-Pogorzelski J, Bubała H, Wieczorek M, Matysiak M, Sopyło B, Madziara W. Wyniki leczenia dzieci ze zwojakiem zarodkowym współczulnym: wstępny raport Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. *Onkol Pol.* 2010, 13, supl. 2, 46.
16. Drożyńska E, Wagner O, Hennig M, Kozłowska M, Niedźwiecki M, **Bień E**, Połczyńska K, Stefanowicz J, Stachowicz-Stencel T, Iżycka-Świeszewska E, Szolkiewicz A, Młynarski W, Balcerska A. Złośliwe guzy lite u nastolatków: wstępna analiza z dwóch ośrodków onkologii dziecięcej. V Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Międzyzdroje, 26-29.05.2010. *Onkol Pol.* 2010, 13, supl. 2, 106.
17. Iżycka-Świeszewska E, Stefanowicz J, Grajkowska W, Drożyńska E, Niedźwiecki M, Maciejka-Kapuścińska L, Kobierska-Gulida G, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Zaucha R, Szurowska E, Balcerska A. Złośliwe glejaki jako wtórne nowotwory u dzieci leczonych onkologicznie. XV Konferencja Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich "Guzy układu nerwowego", Warszawa, 29-30.05.2009. *Folia Neuropathol.* 2009, 47(4):389.
18. Łosin M, Czauderna P, Sroka M, Komasa L, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T. Rozszerzone zastosowania laparoskopii w onkologii dziecięcej. XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych, Wisła, 23-26.09.2009. *Przeegl Chir Dziec.* 2009, 4, supl. 1, 91.
19. Iżycka-Świeszewska E, Stefanowicz J, Drożyńska E, **Bień E**, Pienczk J, Grajkowska W, Szurowska E. Immunomorfologiczna analiza guzów pochodzenia neuroblastycznego z zespołem opsoclonus-myoclonus-ataxia. XIII Międzynarodowy Kongres Histochemii i Cytochemii: ICHC2008 "Obrazowanie dynamiki komórki", Gdańsk, 23-27.08.2008. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008, 46, supl. 2, 61.

20. Iżycka-Świeszewska E, Stefanowicz J, Drożyńska E, **Bień E**, Pienczk J, Grajkowska W, Szurowska E. Nerwiak zarodkowy współczulny z zespołem opsoclonus-myoclonus-ataxia (OMA): immunomorfologiczna ocena guzów. XIV Konferencja Stowarzyszenia Neuropatologów Polskich "Neuropatologiczne aspekty demencji w chorobach CUN", Warszawa, 5-7.05.2008. Folia Neuropathol. 2008, 46(4):303.
21. Stefanowicz J, Maciejka-Kapuścińska L, Drożyńska E, **Bień E**, Kaczorowska-Hać B, Stachowicz-Stencel T, Płoszyńska A, Połczyńska K, Grabiec-Wiśniewska A, Iżycka-Świeszewska E, Szutowicz E, Czuderna P, Balcerska A. Drugie nowotwory w materiale ośrodka gdańskiego. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14.06.2008. Onkol Pol. 2008, 11, supl. 1, 59.
22. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Adamkiewicz-Drożyńska E, Połczyńska K, Sierota D, Stefanowicz J, Szołkiewicz A, Hennig M, Krawczyk M, Balcerska A. Mięsaki tkanek miękkich okolicy głowy i szyi u dzieci w materiale Kliniki Onkologii Dziecięcej w Gdańsku. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14.06.2008. Onkol Pol. 2008, 11, supl. 1, 106.
23. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Balcerska A, Godziński J, Rapała M, Perek-Polnik M, Perek D, Kurylak A, Wysocki M, Pietras W, Chybicka A, Kuźmich M, Krawczuk-Rybak M, Mizia-Malarz A, Sobol G, Rybczyńska A, Wachowiak J, Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR. Rak nerki u dzieci w materiale ogólnopolskiego programu guzów rzadko występujących. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14.06.2008. Onkol Pol. 2008, 11, supl. 1, 46.
24. Łosin M, Czuderna P, Komasa L, Orłowska K, Drożyńska E, **Bień E**. Skojarzony pochwowo-brzuszny wspomagany laparoskopowo dostęp operacyjny do guza sklepienia pochwy: opis przypadku. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14.06.2008. Onkol Pol. 2008, 11, supl. 1, 119.
25. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Kosiak W, Drożyńska E, Reiter M, Balcerska A. Trudności w wykluczeniu choroby Hodgkina u pacjenta z limfadenopatią i ropniami śledziony. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14.06.2008. Onkol Pol. 2008, 11, supl. 1, 141.
26. Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A, Stefanowicz J, **Bień E**. Wczoraj, dziś i jutro terapii antyangiogennej. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14.06.2008. Onkol Pol. 2008, 11, supl. 1, 49.
27. Węclawek-Tompol J, Kazanowska B, Solarz E, Kurylak A, Wieczorek M, **Bień E**, Sobol G, Dłużniewska A, Nurzyńska-Flak J, Szewczyk B, Rybczyńska A, Peregud-Pogorzelski J, Rychłowska M, Bubala H. Wyniki leczenia pacjentów z rozsianymi mięsakami tkanek miękkich: raport PPGGL z realizacji programu CWS 2002 dla stadiów IV. IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Białowieża, 11-14.06.2008. Onkol Pol. 2008, 11, supl. 1, 47.
28. Łosin M, Czuderna P, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T. Laparoskopowe usunięcie nerki u dziecka z guzem Wilmsa: doniesienie wstępne. Jubileusz 45-lecia Pracy Zawodowej Profesora dr. hab. med. Jerzego Czernika; II Sympozjum Wideochirurgii u Dzieci, Wrocław, 26-27.09.2008. Przegl Chir Dziec. 2008, 3(1):33.

29. Łosin M, Czauderna P, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Połczyńska K, Adamkiewicz-Drożyńska E. Zastosowanie technik wideochirurgicznych w leczeniu zwojaka współczulnego: doświadczenia jednego ośrodka. Jubileusz 45-lecia Pracy Zawodowej Profesora dr. hab. med. Jerzego Czernika; II Sympozjum Wideochirurgii u Dzieci, Wrocław, 26-27.09.2008. *Przeegl Chir Dziec.* 2008, 3(1):34.
30. Godziński J, **Bień E**, Pietras W, Prokurat A, Kurylak A, Czauderna P, Klekawka T, Peregud-Pogorzelski J, Perek-Polnik M, Mańkowski P, Nurzyńska-Flak J, Balcerska A. Nowotwory trzustki w materiale Polskiej Pediatricznej Grupy Guzów Litych. XXXIV Sympozjum Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych: Postępy w chirurgii endokrynologicznej u dzieci oraz nowoczesne technologie w medycynie, Bydgoszcz, 16-18.10.2008.
31. Bronowicki K, Godziński J, Rapala M, Heij H, Aronson DC, Kościelniak E, Kazanowska B, Dantonello T, Sulka W, Prokurat A, Perek D, **Bień E**, Woźniak W, Madziara W, Sobol G, Zielińska E, Balcerska A, Bohosiewicz J, Kurylak A, Perek-Polnik M, Muszyńska-Roslan K, Rybak M. Niezależne czynniki ryzyka u dzieci z *fibromatosis aggressiva*. Konferencja Naukowa "45 lat onkologii dziecięcej w Polsce", Warszawa, 21-22.11.2007. *Onkol Pol.* 2007, 10, supl. 1, 28.
32. Łosin M, Czauderna P, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T. Laparoskopowe usunięcie nerki u dziecka z guzem Wilmsa: doniesienie wstępne. X Sympozjum "Kompleksowa terapia przeciwnowotworowa - wspólne działanie, jeden cel", Jachranka, 5-7.12.2007. Program, 52-53.
33. Łosin M, Czauderna P, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Połczyńska K, Adamkiewicz-Drożyńska E. Zastosowanie technik wideochirurgicznych w leczeniu zwojaka współczulnego: doświadczenia jednego ośrodka. X Sympozjum "Kompleksowa terapia przeciwnowotworowa - wspólne działanie, jeden cel", Jachranka, 5-7.12.2007. Program, 53-54.
34. Sierota D, Stefanowicz J, Wierzba J, Adamkiewicz-Drożyńska E, Stachowicz-Stencel T, Połczyńska K, **Bień E**, Szolkiewicz A, Iżycka-Świeszewska E, Kosiak W, Balcerska A. Nerwiakowłókninowatość typu 1 u dzieci: doświadczenia 1 ośrodka. IX Sympozjum „Kompleksowa terapia przeciwnowotworowa - wspólne działanie, jeden cel”, Jadwisin, 8-10.11.2006. Program, 30-31.
35. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Balcerska A, Godziński J, Madziara W, Perek-Polnik M, Peregud-Pogorzelski J, Pietras W, Pobudejska A, Kurylak A, Mańkowski P. Raki grasicy u dzieci - obraz kliniczny i wyniki leczenia w materiale Polskiego Programu Guzów Rzadkich u Dzieci PPGGL. IX Sympozjum „Kompleksowa terapia przeciwnowotworowa - wspólne działanie, jeden cel”, Jadwisin, 8-10.11.2006. Program, 26-28.
36. Adamkiewicz-Drożyńska E, Stefanowicz J, Iżycka-Świeszewska E, Balcerska A, **Bień E**, Połczyńska K, Szolkiewicz A, Stachowicz T, Szutowicz E, Czauderna P, Rozkosz J. Wstępne wyniki leczenia chorych z grupy wysokiego ryzyka z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego w latach 2002-2006: doświadczenia 1 ośrodka. IX Sympozjum „Kompleksowa terapia przeciwnowotworowa - wspólne działanie, jeden cel”, Jadwisin, 8-10.11.2006. Program, 63-64.
37. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Adamkiewicz-Drożyńska E, Szolkiewicz A, Kuziemski K, Aleszewicz-Baranowska J, Lass P, Stefanowicz J, Sierota D, Połczyńska K, Birkholz D, Hennig M, Balcerska A. Następstwa ze strony układu krążenia i oddechowego po leczeniu choroby Hodgkina u dzieci:

- doświadczenia własne. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 241-242.
38. Stefanowicz J, **Bień E**, Żurowska A, Schramm K, Załuska-Leśniewska I, Drożyńska E, Czauderna P, Gulida G, Balcerska A. Problemy leczenia nerczaka zarodkowego u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek - opis dwóch przypadków. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 139-140.
39. Stefanowicz J, Sierota D, Drożyńska E, Połczyńska K, Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Szolkiewicz A, Kaczorowska-Hać B, Czauderna P, Komasa L, Królak M, Kosiak W, Roszkiewicz A, Iżycka-Świeszewska E, Balcerska A. Guzy nerek u dzieci: doświadczenia własne. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 92-93.
40. Stefanowicz J, Kosiak W, Dubaniewicz M, Drożyńska E, Połczyńska K, Sierota D, Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Czauderna P, Balcerska A. Problemy diagnostyki ogniskowych zmian litych wątroby: doświadczenia własne. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 98.
41. Połczyńska K, Drożyńska E, Szolkiewicz A, Stefanowicz J, Sierota D, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Irga N, Hennig M, Balcerska A. Pacjenci z histiocytozą komórek Langerhansa (LCH) w materiale jednego ośrodka onkologicznego: doświadczenia z 15 lat. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia- Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 200-201.
42. Birkholz D, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Drożyńska E, Balcerska A, Korpala-Szczyrska M, Kamińska H. Ocena przebiegu wzrastania, rozwoju płciowego i wybranych parametrów hormonalnych u dzieci po zakończeniu leczenia z powodu choroby Hodgkina. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 243-244.
43. Stefanowicz J, Sierota D, Drożyńska E, Połczyńska K, **Bień E**, Kosiak W, Aleszewicz-Baranowska J, Balcerska A. Wady wrodzone u pacjentów z rozpoznaniem nerczaka zarodkowego. III Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, "Osiągnięcia-Wyzwania", Warszawa, 8-11.06.2005. Med Wieku Rozw. 2005, 9(2), supl. 1, 91.
44. **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Zawitkowska-Klaczyńska J, Adamkiewicz-Drożyńska E, Odój T, Połczyńska K, Mitura-Lesiuk M, Stefanowicz J, Sierota D, Szolkiewicz A, Birkholz D, Hennig M, Kowalczyk JR, Balcerska A. Choroba Hodgkina w IV stadium zaawansowania u dzieci – manifestacja kliniczna, wyniki i konsekwencje leczenia w materiale dwóch ośrodków onkologii dziecięcej. XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Wisła, 8-10.09.2005. Acta Haematol Pol. 2005, 36, supl. 2, 76-77.
45. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Adamkiewicz-Drożyńska E, Szolkiewicz A, Kuziemska K, Lass P, Stefanowicz J, Sierota D, Połczyńska K, Birkholz D, Hennig M, Balcerska A. Częstość występowania powikłań płucnych u dzieci wyleczonych z choroby Hodgkina. XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Wisła, 8-10.09.2005. Acta Haematol Pol. 2005, 36, supl. 2, 291-292.

46. Murawski M, Komasara L, **Bień E**, Połczyńska K, Szumera M, Czauderna P. Rozległe resekcje zaotrzewnowe w zaawansowanych guzach litych u dzieci. VIII Sympozjum Onkologia Wiekui Rozwojowego: Aktualności i Najnowsze Osiągnięcia, Popowo, 23-25.11.2005. Program, 41-42.
47. Godziński J, Bronowicki K, Aronson DC, Heij HA, Balcerska A, **Bień E**, Bohosiewicz J, Kościelniak E, Dantonello T, Kurylak A, Madziara W, Perek D, Perek-Polnik M, Prokurat A, Rapała M, Roslan K, Rybak M, Rychłowska M, Sobol G, Sulka W, Woźniak W, Wysocki M, Zielińska E. Perspektywy krajowych i międzynarodowych badań nad fibromatosis aggressiva u dzieci. VIII Sympozjum Onkologia Wiekui Rozwojowego: Aktualności i Najnowsze Osiągnięcia, Popowo, 23-25.11.2005. Program, 45.
48. Połczyńska K, Stefanowicz J, Sierota D, Drożyńska E, **Bień E**, Kaczorowska-Hać B, Stachowicz-Stencel T, Szolkiewicz A, Czauderna P, Komasara L, Kosiak W, Iżycka-Świeszewska E, Szutowicz-Zielińska E, Hennig M, Balcerska A. Mięsaki tkanek miękkich u dzieci i młodzieży. VIII Sympozjum Onkologia Wiekui Rozwojowego: Aktualności i Najnowsze Osiągnięcia, Popowo, 23-25.11.2005. Program, 27-28.
49. Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk JR, Balcerska A, Balwierz W, **Bień E**, Bubala H, Chybicka A, Drożyńska E, Filipek I, Kaczmarek-Kanold M, Krawczuk-Rybak M, Krenke K, Kurylak A, Latos-Grażyńska E, Matysiak M, Pawelec K, Perek D, Płoszyńska A, Sońta-Jakimczyk D, Stefanowicz J, Wysocki M. Rak wątroby i rak tarczycy jako drugi nowotwór u dzieci leczonych pierwotnie z powodu choroby rozrostowej. VIII Sympozjum Onkologia Wiekui Rozwojowego: Aktualności i Najnowsze Osiągnięcia, Popowo, 23-25.11.2005. Program, 32-33.
50. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Drożyńska E, Dubaniewicz M, Perek D, Roszkowski M, Balcerska A. Mnogie guzy centralnego układu nerwowego u 13-letniej dziewczynki z nerwiakowłókniakowością typu II. IV Sympozjum Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa-Miedzeszyn, 4-5.11.2004. Program, 28.
51. Stefanowicz J, **Bień E**, Stachowicz- Stencel T, Adamkiewicz-Drożyńska E, Iżycka-Świeszewska E, Maciejka-Kapuścińska L, Balcerska A. Drugie nowotwory ośrodkowego układu nerwowego – doświadczenia własne. IV Sympozjum Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa-Miedzeszyn, 4-5.11.2004. Program, 40.
52. Stefanowicz J, Połczyńska K, Iżycka-Świeszewska E, Szolkiewicz A, **Bień E**. Guzy wewnątrzrdzeniowe: doświadczenia własne. IV Sympozjum Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa, 4-5.11.2004. Program, 27.
53. Birkholz D, Balcerska A, Korpai-Szczyrska M, Kamińska H, **Bień E**, Stefanowicz J, Stachowicz-Stencel T. Przebieg wzrastania i dojrzewania płciowego u dzieci po leczeniu guza Wilmsa. VII Sympozjum Onkologia Wiekui Rozwojowego: trudności, problemy, powikłania i następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 28-29.
54. Birkholz D, Korpai-Szczyrska M, Kamińska H, **Bień E**, Połczyńska K, Stachowicz-Stencel T, Szolkiewicz A. Wpływ zabiegu operacyjnego i radioterapii na tempo wzrastania i rozwoju dzieci z guzem centralnego układu nerwowego. VII Sympozjum Onkologia Wiekui Rozwojowego: trudności, problemy, powikłania i następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 25-26.
55. Stefanowicz J, Sierota D, Połczyńska K, Adamkiewicz-Drożyńska E, Szolkiewicz A, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Czauderna P, Balcerska A. Wznowy w nerczaku płodowym u dzieci.

Doświadczenia własne. VII Sympozjum Onkologia Wieku Rozwojowego: trudności, problemy, powikłania i następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 29-30.

56. Nurzyńska-Flak J, Kowalczyk J, Balcerska A, Balwierz W, **Bień E**, Bubała H, Chybicka A, Drożyńska E, Filipek I, Kaczmarek-Kanold M, Krawczuk-Rybak M, Krenke K, Kurylak A, Latos-Grażyńska E, Matysiak M, Pawelec K, Perek D, Płoszyńska A, Sońta-Jakimeczyk D, Stefanowicz J, Wysocki M. Drugi nowotwór u dzieci. VII Sympozjum Onkologia Wieku Rozwojowego: trudności, problemy, powikłania i następstwa kompleksowego leczenia, Popowo, 15-17.12.2004. Program, 31-32.
57. Stefaniak J, Zawitkowska-Klaczyńska J, Dudkiewicz E, Stefanowicz J, **Bień E**, Irga N, Adamkiewicz-Drożyńska E, Płoszyńska A, Stankiewicz C, Balcerska A, Kowalczyk JR. Wyniki leczenia dzieci z niezróżniczonymi chłoniakami złośliwymi jamy nosowo-gardłowej: doświadczenia dwóch ośrodków. XLI Zjazd Polskiego Towarzystwa Otorinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi, Lublin, 17-20.06.2004. Streszczenia, 127.
58. Drożyńska E, **Bień E**, Połczyńska K, Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Szólkiewicz A, Sierota D, Dubaniewicz M, Balcerska A. Guzy kręgosłupa i kanału kręgowego – przyczyny i konsekwencje opóźnień rozpoznania - doświadczenia 1 ośrodka. VI Sympozjum Guzy lite – współczesne standardy postępowania, Popowo, 3-5.12.2003. Program, 54.
59. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Zawitkowska-Klaczyńska J, Dudkiewicz E, Drożyńska E, Kątski K, Połczyńska K, Sierota D, Stefanowicz J, Szólkiewicz A, Czauderna P, Stoba C, Balcerska A, Kowalczyk JR. Nowotwory złośliwe miednicy mniejszej u dzieci w materiale dwóch ośrodków onkologicznych. VI Sympozjum Guzy lite – współczesne standardy postępowania, Popowo, 3-5.12.2003. Program, 55.
60. Godziński J, Sulka W, Rapała M, **Bień E**, Chrupek M, Jankowski A, Kurylak A, Madziara W, Mańkowski P, Prokurat A, Rychłowska M, Stachowicz-Stencel T, Woźniak W, Wysocki M. Fibromatosis aggressiva – wyzwanie tylko dla chirurgii onkologicznej? II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30.05.2003. Przegl Lek. 2003, 60, supl. 5, 121.
61. Zawitkowska-Klaczyńska J, Kątski K, Nurzyńska-Flak J, **Bień E**, Irga N, Adamkiewicz-Drożyńska E, Płoszyńska A, Balcerska A, Gołąbek W, Stankiewicz C, Kowalczyk J. Lokalizacja okołoooponowa nowotworów złośliwych u dzieci. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30.05.2003. Przegl Lek. 2003, 60, supl. 5, 117.
62. Drożyńska E, **Bień E**, Czauderna P, Słociak M, Dobaczewski G, Kardaś I, Czarniak P, Iżycka-Świeszewska E, Dubaniewicz M, Balcerska A. Neuroblastoma IV stopnia u 7-letniej dziewczynki – analiza czynników ryzyka, pierwsze doświadczenia w realizacji protokołu HR-NBL-1/ESIOP. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30.05.2003. Przegl Lek. 2003, 60, supl. 5, 116.
63. Stefanowicz J, Kaczorowska-Hać B, Połczyńska K, **Bień E**, Stachowicz-Stencel T, Szalewska M, Maciejka-Kapuścińska L, Adamkiewicz-Drożyńska E, Płoszyńska A, Balcerska A. Wtórne nowotwory u dzieci: doświadczenia własne. II Zjazd Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30.05.2003. Przegl Lek. 2003, 60, supl. 5, 110.
64. Stefanowicz J, Sierota D, **Bień E**, Połczyńska K, Szólkiewicz A, Adamkiewicz-Drożyńska E, Czauderna P, Czarniak P, Balcerska A. Obustronny nerczak płodowy u dzieci. Doświadczenia własne. II Zjazd

Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Kraków, 29-30.05.2003. *Przeł Lek.* 2003, 60, supl. 5, 119.

65. Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Adamkiewicz-Drożyńska E, Szolkiewicz A, Kuziemski K, Aleszewicz-Baranowska J, Lass P, Stefanowicz J, Sierota D, Połczyńska K, Balcerska A. Późne następstwa sercowo-płucne leczenia choroby Hodgkina u dzieci. Doświadczenia własne. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Gdańsk, 11-13.09.2003. *Acta Haematol Pol.* 2003, 34, supl 2, 405.
66. Zawitkowska-Klaczyńska J, Dudkiewicz E, Stefaniak J, Kątski K, **Bień E**, Irga N, Adamkiewicz-Drożyńska E, Płoszyńska A, Stankiewicz C, Balcerska A, Kowalczyk J. Chłoniaki nosogardła u dzieci - trudności diagnostyczne i terapeutyczne. XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Gdańsk, 11-13.09.2003. *Acta Haematol Pol.* 2003, 34, supl 2, 287.
67. Płoszyńska A, Maciejka-Kapuścińska L, Balcerska A, **Bień E**, Alska A, Żemojtel Ł. Izolowana masa tkankowa w śródpiersiu przednim po leczeniu chłoniaka złośliwego u dzieci - guz resztkowy czy hiperplazja grasicy? XX Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Gdańsk, 11-13.09.2003. *Acta Haematol Pol.* 2003, 34, supl 2, 247.
68. Zawitkowska-Klaczyńska J, Kątski K, Nurzyńska-Flak J, **Bień E**, Irga N. Nowotwory lite głowy i szyi u dzieci: doniesienia dwóch ośrodków. Konferencja międzynarodowa Współczesne Osiągnięcia w Onkologii, Poznań, 2003. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2003, 8, supl. 2, 195.
69. Stefanowicz J, Drożyńska E, Stachowicz-Stencel T, **Bień E**, Połczyńska K, Szalewska M, Balcerska A. Wtórne nowotwory CUN u dzieci – doświadczenia własne. III Sympozjum Neuroonkologii Dziecięcej, Warszawa-Miedzeszyn, 23-25.10.2002. Program, 34.
70. Balcerska A, Drożyńska E, **Bień E**, Kaczorowska B, Połczyńska K, Sierota D, Stachowicz T, Stefanowicz J, Szolkiewicz A. Ostre powikłania leczenia ziarnicy złośliwej u pacjentów leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii w Gdańsku. Konferencja Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków i Guzów Litych, Gdańsk, 26-28.05.1999.
71. Balcerska A, Aleszewicz-Baranowska J, Drożyńska E, **Bień E**, Sierota D, Kaczorowska B, Kołdecki P, Kowalczyk JR, Kurylak A, Stachowicz-Stencel T, Stefańska K, Szolkiewicz A. Powikłania kardi toksyczne u pacjentów z guzem Wilmsa leczonych antracyklinami. Konferencja Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków i Guzów Litych, Gdańsk, 26-28.05.1999.
72. Balcerska A, Połczyńska K, Wlazłowski M, Szolkiewicz A, **Bień E**, Maciejka-Kapuścińska L, Płoszyńska A, Bałanda A, Stefanowicz J, Zaborowska-Sołtys M, Stachowicz T, Niedźwiecki M, Ruckemann K, Irga N, Klejnotowska J. Obraz kliniczny i częstość występowania zakażeń grzybiczych u dzieci poddawanych chemio- i radioterapii z powodu choroby nowotworowej – obserwacje własne. Konferencja Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków i Guzów Litych, Gdańsk, 26-28.05.1999.
73. Balcerska A, Drożyńska E, Lass P, Romanowicz G, Wyszomirska M, Gockowska Z, Kosiak W, **Bień E**, Szutowicz A. Badania MIBG w diagnostyce guzów pochodzenia neuro-endokrynnego. V Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej, Gdańsk, 29-31.05.1996. *Probl Med Nukl.* 1996, 10, 90.

74. Balcerska A, Drożyńska E, **Bień E**, Stefanowicz J. Guz ca clarcocellulare u 10-letniej dziewczynki leczony cytokinami IL-2 i IFN alfa w skojarzeniu z chemioterapią. XII Konferencja naukowo-szkoleniowa Sekcji Chemioterapii P.T.O, Warszawa, 6-7.09.1996. Streszczenia, 23.
75. Balcerska A, Drożyńska E, Aleszewicz J, Stefanowicz J, Połczyńska K, **Bień E**, Szutowicz E, Paluszyska A, Sierota D. Ocena funkcji układu krążenia u dzieci z guzami litymi, leczonych antracyklinami pod osłoną Cardioxanu. Cardioxane (ICRF-187): zapobieganie późnej toksyczności antracyklin u dzieci chorych na nowotwory złośliwe, Warszawa, 8.05.1995.

3.5. Udział w komitetach organizacyjnych konferencji naukowych

W roku 1999 pełniłam funkcję członka komitetu organizacyjnego Konferencji Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków i Guzów Litych, którą organizowała Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUMed. W roku 2008 byłam członkiem komitetu organizacyjnego XVIII Sympozjum Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej w Gdańsku.

3.6. Członkostwo w organizacjach oraz towarzystwach naukowych

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Pediatricznego (od roku 1996) oraz Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej (od roku 1999). W maju 2012 pełniłam funkcję elektora i sekretarza Walnego Zgromadzenia Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej.

3.7. Recenzowanie projektów międzynarodowych i krajowych

W roku 2012 byłam recenzentem projektu doktoranckiego na zaproszenie The Swiss National Science Foundation (SNSF) and the Rectors' Conference of the Swiss Universities (CRUS).

3.8. Recenzowanie publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych

1. Scandinavian Journal of Immunology – IF 2.23 - 2 recenzje.
2. Clinical Biochemistry – IF 2.076 - 3 recenzje.
3. Word Journal of Urology – IF 2.411 - 2 recenzje.
4. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – IF 2.150 - 3 recenzje.

5. International Journal of Immunopathology and Pharmacology – IF 2.685 - 1 recenzja.
6. Annals of Surgical Oncology – IF 4.166 - 2 recenzje.
7. American Journal of Clinical Dermatology – IF 1.708 - 1 recenzja.
8. Central European Journal of Medicine – IF 0.312 - 2 recenzje.
9. Journal of Pediatric Hematology and Oncology – IF 1.159 - 1 recenzja.

3.9. Funkcje organizacyjne i społeczne pełnione na rzecz gdańskiego uniwersytetu medycznego i poza nim

Jako pracownik Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego angażuję się w działalność na rzecz uczelni. W roku 2008 byłam elektorem oraz protokolantką w wyborach JM Rektora AMG. W latach 2011-2012 uczestniczyłam w pracach zespołu hospitacyjnego, oceniającego jakość kształcenia studentów GUMed.

Od roku 2007 jestem członkiem Chóru Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Tadeusza Tylewskiego, pełniąc od roku 2008 (druga kadencja) funkcję Prezesa Zarządu Chóru. W roku 2012 w uznaniu wieloletniej pracy w zespołach chóralnych otrzymałam Błękitną Odznakę Honorową Państwowego Związku Chórów i Orkiestr.

3.10. Działalność dydaktyczna i w zakresie popularyzacji nauki

3.10.1. Opieka naukowa nad studentami i doktorantami

Przez cały okres pracy w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym działalność dydaktyczna zajmuje niezwykle ważne miejsce w mojej karierze zawodowej.

Prowadzę ćwiczenia kliniczne oraz seminaria i wykłady dla studentów Wydziału Lekarskiego, Oddziału Stomatologii oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa na kierunkach: Fizjoterapia, Ratownictwo Medyczne i Dietetyka oraz wykłady dla studentów Elektroradiologii GUMed. Dla studentów szczególnie zainteresowanych pediatrią organizuję praktyczną naukę tego przedmiotu w ramach dyżurów medycznych pełnionych przeze mnie w klinice. Prowadzę egzaminy praktyczne z pediatrii studentów Wydziału Lekarskiego GUMed. Jestem autorką 7 rozdziałów w skryptach wydanych przez GUMed (2004, 2010), poruszających różne zagadnienia z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej [5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7].

W latach 2008-2009 byłam opiekunem projektu naukowego studentki Wydziału Lekarskiego GUMed, Małgorzaty Krawczyk, pt. *Central nervous system tumours in children – a challenge not only for oncologists*". Praca została wyróżniona na sesji pediatrycznej 17th International Students' Scientific Conference for Students and Young Doctors (ISSC) w Gdańsku w roku 2009.

Jestem promotorem pracy licencjackiej studentki Wydziału Nauk O Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa i Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej GUMed, kierunku Pielęgniarstwo, Magdaleny Karbowskiej, pt. „*Opieka nad pacjentem z uszkodzeniem rdzenia kręgowego w przebiegu chłoniaka Burkitta*” – praca uzyskała ocenę bardzo dobrą (2013). Od roku 2000 byłam recenzentem kilku prac licencjackich studentów Wydziału Nauk O Zdrowiu z Oddziałem Pielęgniarstwa.

Z uwagi na dobrą znajomość języka angielskiego jestem szczególnie zaangażowana w kształcenie obcojęzycznych studentów Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Od czasu powołania na Wydziale Lekarskim GUMed kierunku English Division (ED), prowadzę ćwiczenia, seminaria, wykłady i interaktywne zajęcia fakultatywne dla studentów zagranicznych. Od roku 2012 pełnię funkcję koordynatora nauczania pediatrii dla studentów IV i V roku kierunku ED Wydziału Lekarskiego GUMed.

Wyróżnieniem i uznaniem mojego sposobu nauczania pediatrii było zaproszenie mnie przez organizację studencką Phi Delta Epsilon Theta International Medical Fraternity Gdańsk do poprowadzenia całodziennego szkolenia „*Adult & Pediatric Physical Examination Course*”, obejmującego zasady badania podmiotowego i przedmiotowego dzieci z podkreśleniem różnic w stosunku do badania pacjentów dorosłych (11.05.2013). Z kolei na zaproszenie Komitetu Organizacyjnego ISSC w Gdańsku, w latach 2008 i 2013 pełniłam funkcję członka komisji jurorskiej w sesji onkologicznej. Od dwóch lat jestem autorką referencji dla absolwentów kierunku ED GUMed, aplikujących o podyplomowy staż do UK Foundation Programme (FPAS).

3.10.2. Studenckie Koło Naukowe dla kierunku English Division GUMed

W maju 2011 wraz z lek. M. Krawczyk, założyłam pierwsze w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym pediatryczne koło naukowe dla studentów obcojęzycznych kierunku English Division – The ED Pediatric Oncology Scientific Circle przy Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed. W ciągu dwóch lat działalności koła coraz większa liczba aktywnych członków (obecnie prawie 50 osób!) prowadzi liczne projekty badawcze z zakresu pediatrii, onkologii i hematologii

dziecięcej. Ich celem jest nie tylko rozwój zainteresowań naukowych oraz nabywanie praktycznej wiedzy pediatrycznej, ale przede wszystkim wsparcie i poprawa jakości życia dzieci leczonych w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed. Godne podkreślenia jest zaangażowanie studentów ED w organizację licznych uroczystości, wydarzeń kulturalnych i koncertów dla dzieci leczonych w klinice oraz ich opiekunów oraz działalność charytatywna, wspierająca pacjentów finansowo.

W latach 2011-2012 studenci stworzyli nowatorski projekt edukacyjny „*Fun with English*”, mający na celu stymulację długotrwale hospitalizowanych pacjentów poprzez zabawę w języku angielskim. Pomimo bariery językowej, zajęcia te umożliwiły wzajemną integrację osób o odmiennym pochodzeniu, kulturze, religii oraz sytuacji życiowej i stanowiły atrakcję dla pacjentów i wsparcie dla ich rodziców. Praca pt. „*Building bridges - foreign medical students interacting with oncological paediatric patients*”, będąca podsumowaniem wyników projektu, otrzymała I nagrodę w sesji pediatrycznej 20th ISSC w Gdańsku w roku 2012.

Również w bieżącym roku studenci kierowanego przeze mnie koła zdobyli I miejsce w sesji pediatrycznej 21st ISSC w Gdańsku za prezentację pt. „*Psychological, social and intellectual status of pediatric cancer survivors*”. Stwierdzone w badaniu problemy w adaptacji do życia po chorobie, zwłaszcza w grupie pacjentów z guzami łagodnymi, wskazały na potrzebę opieki psychologicznej i pedagogicznej nie tylko w trakcie, ale również po zakończonej terapii. Zachęciły także studentów do stworzenia nowych projektów, mających na celu poprawę jakości życia dzieci z chorobą nowotworową.

3.10.3. Kształcenie podyplomowe

Aktualnie jestem kierownikiem specjalizacji z zakresu onkologii i hematologii dziecięcej lek. T. Batko oraz kierownikiem specjalizacji z zakresu pediatrii lek. M. Kozłowskiej oraz lek. M. Krawczyk. W roku 2012 mój podopieczny lek. M. Hennig zdał z wynikiem bardzo dobrym egzamin specjalizacyjny z pediatrii.

Od roku 2012 pełnię funkcję opiekuna stażystów podyplomowych, rezydentów i specjalizujących się, koordynując ich staże z zakresu pediatrii w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Prowadzę cyklicznie wykłady w ramach kursów specjalizacyjnych i doskonalących zatwierdzonych przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego dla lekarzy podstawowej

opieki zdrowotnej, lekarzy medycyny rodzinnej, pediatrów i chirurgów dziecięcych oraz specjalizujących się. Tematyka prowadzonych przeze mnie wykładów w ramach kursu „Onkologia w pediatrii” obejmuje problematykę miesaków tkanek miękkich i NRW u dzieci oraz wybranych powikłań leczenia przeciwnowotworowego. W roku 2005 wygłosiłam wykład na temat diagnostyki i terapii NRW u dzieci, w ramach Polskiej Szkoły Hematologii w Kazimierzu Dolnym.

3.10.4. Popularyzowanie tematyki dawstwa i przeszczepiania komórek hematopoetycznych u dzieci

Problematyka transplantacji komórek hematopoetycznych (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) u dzieci oraz opieki nad pacjentami po przeprowadzonej procedurze HSCT od wielu lat stanowi przedmiot moich szczególnych zainteresowań. Jest to metoda terapeutyczna ratująca życie w wielu ciężkich i źle rokujących schorzeniach, zarówno onkologicznych, jak i nienowotworowych. Dlatego od lat angażuję się w akcje charytatywne pozyskiwania potencjalnych dawców komórek hematopoetycznych do polskich rejestrów dawców szpiku. W latach 2006 i 2011 zorganizowałam i prowadziłam w województwie pomorskim III i X edycję ogólnopolskiej akcji charytatywnej „Dawca szpiku”, której pomysłodawcą jest Fundacja dla Dzieci z Chorobami Nowotworowymi „Krwinka”. Obie akcje, pod honorowym patronatem JM Rektora GUMed, spotkały się z dużym zainteresowaniem mediów i społeczeństwa, umożliwiając rekrutację prawie 700 nowych potencjalnych dawców szpiku kostnego.

Prowadzę również edukację na temat znaczenia dawstwa i przeszczepiania komórek hematopoetycznych u dzieci poprzez seminaria oraz fakultety dla studentów Wydziału Lekarskiego GUMed, kierunków polsko- i anglojęzycznego. Jestem autorką rozdziału w skrypcie przybliżającego tę problematykę studentom medycyny i specjalizującym się w pediatrii [5.6]. W roku 2011 studenci ED prowadzonego przeze mnie koła The English Division Pediatric Oncology Scientific Circle zorganizowali i poprowadzili interaktywne warsztaty nt. dawstwa i przeszczepiania komórek krwiotwórczych u dzieci w ramach 19th ISSC w Gdańsku.

Z drugiej strony HSCT to procedura skomplikowana, obarczona wieloma powikłaniami wczesnymi i późnymi. W ramach mojej pracy klinicznej w Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii prowadzę leczenie pacjentów przygotowywanych do procedury HSCT oraz po transplantacji. W celu zapewnienia tym pacjentom jak najlepszej i najbardziej wszechstronnej opieki medycznej, planuję zorganizowanie i prowadzenie w ramach kliniki Specjalistycznej Poradni Poprzyszczepowej dla dzieci oraz Oddziału Intensywnego Nadzoru Immunologicznego. Zamierzenia te uzyskały akceptację i pozytywną opinię JM Rektora GUMed, prof. dr hab. med.

Janusza Morysia. W związku z tym w bieżącym roku rozpoczęłam specjalizację z transplantologii klinicznej (wariant dotyczący przeszczepiania komórek hematopoetycznych), którą realizować będę w Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu pod kierunkiem prof. dr hab. med. Krzysztofa Kałwaka.

3.11. Międzynarodowa i krajowa współpraca naukowo-badawcza oraz kliniczna

Przez cały okres mojej pracy klinicznej i naukowo-badawczej za istotny element uważam współpracę z innymi naukowcami i ośrodkami w kraju i za granicą. Większość omówionych w punkcie 3.1.2 obszarów moich zainteresowań naukowych opiera się na współpracy w zakresie pozyskiwania, a następnie opracowywania wielośrodkowego materiału klinicznego, wymianie doświadczeń i wspólnym formułowaniu wniosków. Podkreślę w tym miejscu wieloletnią współpracę naukową i kliniczną z panią dr hab. med. Bernardą Kazanowską, prof. nadzw. Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, krajowym konsultantem w dziedzinie mięsaków tkanek miękkich u dzieci, Przewodniczącą PPGGL. Oprócz przedstawionych powyżej wspólnych publikacji [1.7, 1.9, 1.10, 1.28, 1.35, 1.36] oraz licznych prezentacji zjazdowych, dotyczących problematyki MTM u dzieci w materiale ogólnopolskim, prowadzone są obecnie wspólne prace badawcze nad znaczeniem markerów proliferacji i hipoksji w tej grupie nowotworów dziecięcych. Badania immunohistochemiczne przeprowadzone w Zakładzie Patomorfologii i Neuropatologii GUMed pod kierunkiem pani dr hab. med. Ewy Iżyckiej-Świeszewskiej stanowią kolejną próbę poszukiwania markerów prognostycznych w MTM u dzieci. We współpracy z prof. Kazanowską, dr hab. Iżycką - Świeszewską oraz panią prof. dr hab. med. Marią Łastowską, kierownikiem Zakładu Patologii Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, przygotowywane są obecnie badania występowania wybranych zaburzeń genetycznych w MTM u dzieci i ich znaczenia w prognozowaniu przebiegu klinicznego i odpowiedzi na chemioterapię.

Znaczenie radioterapii u dzieci w IV stadium zaawansowania MTM, leczonych w Polsce wg protokołu CWS 2002 to temat opracowywany obecnie w materiale ogólnopolskim wspólnie z panią dr med. Ewą Szutowicz z Kliniki Onkologii i Radioterapii GUMed. Z kolei we współpracy z panem prof. dr hab. med. Piotrem Czauderną, kierownikiem Kliniki Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży GUMed przygotowywane jest opracowanie ogólnopolskich doświadczeń w leczeniu dzieci z MTM zlokalizowanymi w obrębie układu moczowo-płciowego. Szczególnym punktem zainteresowania jest znaczenie leczenia miejscowego – chirurgicznego oraz brachyterapii. Ta część pracy wykonana będzie w oparciu o doświadczenia współpracy w leczeniu dzieci z MTM pęcherza moczowego i prostaty z prof. Helene Martelli z Kliniki Chirurgii Dziecięcej w CHU Bicêtre-Paris

XI (Francja) oraz dr Christine Haie-Meder z Kliniki Brachyterapii w Institut Gustave Roussy, Villejuif (Francja).

Zagadnienie optymalnego postępowania terapeutycznego u dzieci z fibromatosis aggressiva to przedmiot mojej współpracy z panem prof. dr hab. med. Janem Godzińskim, ordynatorem Oddziału Chirurgii Dziecięcej Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. Marciniaka we Wrocławiu, Dyrektorem Sekcji IPSO SIOP, kierującym ogólnopolskim programem ds. leczenia dzieci z tym schorzeniem.

Przykładem świadczącym o istotnej roli współpracy międzyośrodkowej w uzyskiwaniu materiału klinicznego, umożliwiającego przeprowadzenie wiarygodnych analiz i badań jest działalność Ogólnopolskiego Programu Guzów Rzadko Występujących w Polsce, pracującego w ramach PPGGL od roku 2002. We współpracy z prof. dr hab. med. Janem Godzińskim oraz dr med. Teresą Stachowicz-Stencel, z którą pracuję w Klinice Pediatrii Hematologii i Onkologii GUMed, powstało wiele ważnych prac naukowych, przybliżających skalę problemu NRW u dzieci w Polsce. Zostały one omówione w rozdziale 3.1.3 i przedstawione w spisie publikacji [1.8, 1.24, 1.44, 4.1, 4.2, 4.3, 9.2].

Jak to przedstawiłam w rozdziale 3.1.3., od roku 2008 jestem współzałożycielem i aktywnym członkiem Europejskiego Programu Guzów Rzadkich u Dzieci (European Cooperative Study on Paediatric Rare Tumours, EXPeRT). Powstanie tego Programu, zrzeszającego specjalistów z dziedziny NRW u dzieci z Włoch (Gianni Bisogno, *Pediatric Hematology and Oncology Division, Padova University, Padwa*; Andrea Ferrari, *Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Mediolan*; Giovanni Cecchetto, *Pediatric Surgery, Padova University, Padwa*), Francji (Daniel Orbach; Yves Requerre, *Department of Paediatrics, Institute Curie, Paryż*), Niemiec (prof. Dominik T. Schneider, *Clinic of Pediatrics, Dortmund*; Ines Brecht, *Pediatric Oncology and Hematology, Universitätsklinikum, Erlangen*), Wielkiej Brytanii (Bernadette Brenann, *Department of Pediatric Oncology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester*) i Polski (Jan Godzinski, Ewa. Bien, Teresa Stachowicz-Stencel), to przykład skutecznie funkcjonującej i przynoszącej wymierne wyniki współpracy zarówno naukowo-badawczej, jak i kliniczno-konsultacyjnej. Dużym wyróżnieniem było powierzenie mi koordynowania europejskich prac nad *pancreatoblastoma* u dzieci, których nadrzędnym celem ma być sformułowanie oficjalnych rekomendacji Programu EXPeRT, dotyczących diagnostyki i leczenia tego NRW. We współpracy z dr Cecchetto powstaje obecnie praca naukowa na temat raków kory nadnerczy, zaś we współpracy z dr med. Martiną Buhrlen

z Klinikum Bremen Mitte w Bremen w Niemczech – opracowanie częstości występowania, czynników rokowniczych i wyniku leczenia raków nosogardła u dzieci.

Moje zainteresowania immunologicznym aspektem choroby nowotworowej oraz powikłań po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u dzieci zaowocowały współpracą naukową z dr hab. med. Piotrem Trzonkowskim, prof. nadzw. GUMed. Kierownikiem Zakładu Immunologii Klinicznej i Transplantologii GUMed. Już w roku 2005 powstał wspólny projekt badawczy pt. „*Mechanizmy regulatorowe w ostrej i przewlekłej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) w aspekcie możliwości zastosowania immunoterapii adoptywnej u pacjentów po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych przeprowadzonej w wieku rozwojowym w pediatrycznych ośrodkach transplantacyjnych w Polsce*”, którego realizacja planowana była we współpracy Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed z Uniwersytetem Medycznym w Lublinie, Poznaniu i Wrocławiu. Niestety projekt zakończony był na pracach wstępnych ze względu na brak finansowania wniosku grantowego złożonego do KBN. W roku 2011 dołączyłam jako wykonawca do projektu pt. „*Terapia adoptywna choroby przeszczep przeciw gospodarzowi hodowanymi In vitro limfocytami regulatorowymi CD4+CD25+CD127- u pacjentów po przeszczepie szpiku lub komórek macierzystych krwi obwodowej*”, będącego kontynuacją rozpoczętej wcześniej współpracy z prof. P. Trzonkowskim.

Kolejnym etapem naszej współpracy jest projekt rozpoczęty w roku 2013 pt. „*Profil subpopulacji limfocytów u dzieci z chorobami onko-hematologicznymi - analiza jakościowa i ilościowa oraz poszukiwanie korelacji z przebiegiem klinicznym i rokowaniem*”, którym kieruję wraz z dr med. Maciejem Niedźwieckim, adiunktem Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii GUMed. Projekt uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej GUMed i jest w fazie przygotowywania wniosku o grant naukowy.

3.12. Wyróżnienia i nagrody

3.12.1. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową

Prezentacja pt. „*Monitorowanie przebiegu leczenia nowotworów dziecięcych przy pomocy rozpuszczalnego receptora dla Interleukiny-2*” wygłoszona przeze mnie na I Ogólnopolskim Zjeździe Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej oraz Sekcji Chirurgii Onkologicznej Polskiego Towarzystwa Chirurgów Dziecięcych w Bydgoszczy, 20-23.06.2001 została nagrodzona przez Komitet Naukowy Zjazdu brązowym medalem w dziedzinie nauk podstawowych.

3.12.2. Nagrody i wyróżnienia inne niż wymienione w pkt. 3.12.1.

1. Nominacja do nagrody „Amicus Studentis” 2012/2013 przez studentów Wydziału Lekarskiego English Division oraz Uczelniany Samorząd Studencki GUMeD – rozstrzygnięcie konkursu wrzesień 2013.
2. „Medal Dobrego Samarytanina”, 20.05.2008 - wyróżnienie na wniosek pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodziców, przyznane przez Kapitułę Stowarzyszenia Dzieci i Osób Niepełnosprawnych „Pomocna Dłoń” w uznaniu wieloletniej pracy, oddania i bezinteresownej pomocy dzieciom z chorobą nowotworową. Honorowy Patronat nad nagrodą objął Kardynał Józef Glemp Prymas Polski i Fundacja Golgota Wschodu.
3. Trzymiesięczne stypendium w wybranym ośrodku kliniczno-naukowym USA, fundowane przez Children’s Medical Care Foundation – 2002.
4. Wyróżnienia na egzaminach specjalizacyjnych I i IIst w dziedzinie pediatrii - 26.03.1997 i 21.11.2001.
5. Dyplom z wyróżnieniem ukończenia Akademii Medycznej w Gdańsku, Wydział Lekarski - 24.05.1993.

17.06.2013 Tura Jędrzej