

AUTOREFERAT

dr n. med. Monika Długosz-Danecka
Katedra i Klinika Hematologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
w Krakowie

Kraków 2019

1. Imię i nazwisko: Monika Długosz-Danecka

2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe:

- Dyplomy ukończenia z wyróżnieniem Państwowej Szkoły Muzycznej im. Karola Szymanowskiego oraz Liceum Ogólnokształcącego im. ks. Stanisława Konarskiego w Oświęcimiu (1994),
- 27 czerwca 2001 r.: dyplom lekarza; Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach (obecnie Śląski Uniwersytet Medyczny),
- 15 maja 2009 r.: dyplom specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych; Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi (kierownik specjalizacji: lek. Magdalena Jakubowska),
- 21 maja 2015 r.: stopień naukowy doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy pt. „Wczesna identyfikacja zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych antracyklinami w schemacie CHOP”, nadany uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (promotor: dr hab. n. med. Wojciech Jurczak),
- 9 listopada 2015 r.: dyplom specjalisty w dziedzinie hematologii; Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi (kierownik specjalizacji: dr hab. n. med. Tomasz Sacha).

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

- 2012-2018: starszy asystent w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie,
- 2018 do chwili obecnej: adiunkt w Katedrze i Klinice Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl trzech publikacji na temat:

„Strategie optymalizacji postępowania terapeutycznego pierwszej linii u chorych z chłoniakami złośliwymi”.

Osiągnięcie naukowe zostało udokumentowane cyklem powiązanych tematycznie publikacji odzwierciedlających doświadczenie autorki w poszukiwaniu strategii poprawy wyników leczenia u chorych z chłoniakami złośliwymi. W skład osiągnięcia naukowego wchodzi trzy prace oryginalne (załącznik 7). Łączny IF publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi **8,518 (liczba punktów KBN/MNiSzW: 85)**. Wszystkie artykuły zostały opublikowane po uzyskaniu przez autorkę stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

b) (autor/autorzy, tytuł/ tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy),

- 1. Długosz-Danecka Monika, Jurczak Wojciech, Łątka-Cabała Ewa, Morawska Marta, Gawroński Krzysztof, Dudziński Marek, Wąsik-Szczepanek Ewa, Chmielowska Ewa, Łabędź Anna, Wdowiak Kamil, Hus Iwona:** Efficacy and safety of the obinutuzumab-chlorambucil combination in the frontline treatment of elderly CLL patients with comorbidities - Polish Adult Leukemia Group (PALG) real-life analysis. Polish Archives of Internal Medicine. 2018; 128: 421-426. Doi:: 10.20452/pamw.4294. Epub 2018 Jul 11.

IF: 2,658, KBN/MNiSzW: 30, udział własny: 80%

- 2. Długosz-Danecka Monika, Szmit Sebastian, Ogórka Tomasz, Skotnicki Aleksander Bartłomiej, Jurczak Wojciech:** The average relative dose intensity of R-CHOP is an independent factor determining favorable overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients. Cancer Medicine 2019; 8: 1103-1109. Doi 10.1002/cam4.2008. Epub 2019 Feb 10.

IF: 3,202, KBN/MNiSzW: 25, udział własny: 70%

3. **Długosz-Danecka Monika**, Szmit Sebastian, Kocurek Anna, Koźlik Paweł, Giza Agnieszka, Zimowska-Curyło Dagmara, Małkowski Bogdan, Sowa-Staszczak Anna, Kużdżał Jarosław, Jurczak Wojciech. Early chemotherapy de-escalation strategy in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with negative positron emission tomography scan after two escalated BEACOPP cycles. *Pol Arch Intern Med.* 2019. Doi: 10.20452/pamw.14786. Epub 2019 Apr 4.

IF: 2,658, KBN/MNiSzW: 30, udział własny: 80%

Oświadczenia współautorów publikacji, określające indywidualny wkład każdego z nich w powstaniu poszczególnych publikacji przedstawiono w załączniku 6.

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

Wprowadzenie

Chłoniaki stanowią grupę bardzo zróżnicowanych i niejednorodnych chorób nowotworowych, a u podłoża ich powstawania leży złośliwa transformacja i niekontrolowana klonalna proliferacja komórek szeregu limfoidalnego układu odpornościowego. Chłoniaki różnią się między sobą obrazem klinicznym, przebiegiem (indolentny lub agresywny), odpowiedzią na leczenie oraz rokowaniem. Do najczęściej występujących chłoniaków złośliwych należą przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak rozlany z dużych komórek B (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) oraz chłoniak Hodgkina. Z klinicznego punktu widzenia najważniejszą konsekwencją zróżnicowania biologicznego chłoniaków jest zróżnicowane rokowanie, co uzasadniałoby dążenie do wyboru optymalnego planu leczenia dostosowanego do konkretnego chorego. Jednak w codziennej praktyce klinicysta w dysponuje jedynie pośrednimi, mało precyzyjnymi, wykładnikami wpływającymi na zróżnicowanie rokowania. Jednym z najważniejszych i powszechnie stosowanych jest stopień zaawansowania choroby (clinical stage, CS), którego podstawy oceny opracowano po raz pierwszy w Ann Arbor w 1971 roku, a zmodyfikowano w Costwolds w 1998 roku. Dodatkowym użytecznym narzędziem prognostycznym okazał się Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (International Prognostic Score, IPS). Wartość IPS określająca ryzyko niepowodzenia leczenia standardowego nie jest jednak przydatna w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie u konkretnego chorego. W przewlekłej białaczce limfocytowej, najczęstszej diagnozowanej

chorobie rozrostowej układu chłonnego o indolentnym przebiegu, ocena klasycznych i biologicznych czynników prognostycznych pozwala na wyodrębnienie chorych z grupy wysokiego ryzyka.

Podstawową metodą leczenia chłoniaków jest chemioterapia, metoda stosowana z powodzeniem od ponad 40 lat i stale udoskonalana. Polega ona na cyklicznym, sekwencyjnym powtarzaniu dawek kilku cytostatyków, tj. leków uszkadzających zdolność komórek nowotworowych do podziału i do syntezy białek, a w konsekwencji do ich obumarcia. W chłoniaku Hodgkina chemioterapia jest standardem postępowania w leczeniu pierwszej linii. W grupie chłoniaków B-komórkowych, wprowadzenie immunochemioterapii, czyli połączenia klasycznej chemioterapii z przeciwciałami monoklonalnymi, jako standardu postępowania, znacząco poprawiło nie tylko odsetek odpowiedzi na leczenie, ale także medianę czasu wolnego od progresji (progression free survival, PFS) oraz całkowitego przeżycia (overall survival, OS). Immunochemioterapia umożliwia trwałe wyleczenie znacznej części chorych na agresywne, chłoniaki B-komórkowe, ale jej stosowanie związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych, wynikających z nieuchronnego – zwykle przemijającego, uszkodzenia zdrowych tkanek, przede wszystkim szpiku i narządów miękkich. Istotnym zagadnieniem jest także wystąpienie kardiotoksyczności przy leczeniu schematami zawierającymi antracykliny. W chłoniaku Hodgkina wybór schematu i czas leczenia zależą przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i obecności czynników ryzyka. W chłoniakach indolentnych, charakteryzujących się powolnym, nawrotowym przebiegiem, wybór stosowanej terapii ma na celu wydłużenie czasu remisji choroby i poprawę stanu ogólnego oraz komfortu chorego, mając na uwadze konieczność, często kilkukrotnego, leczenia chorego w trakcie jego życia. Szczególnym wyzwaniem w leczeniu chłoniaków złośliwych pozostaje populacja starszych chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia ze względu na stan ogólny lub obecność chorób współistniejących oraz populacja chorych młodych, u których konieczne jest wdrożenie skutecznego leczenia, pozwalającego na uzyskanie wieloletniego całkowitego przeżycia oraz długotrwałego przeżycia wolnego od progresji, bez wystąpienia odległych działań niepożądanych. Poszukiwane są metody optymalizacji strategii leczenia pierwszej linii, charakteryzujące się wysoką skutecznością, z zachowaniem maksymalnego bezpieczeństwa terapii i ograniczeniu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Optimalizacja leczenia pierwszej linii u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową i chorobami współistniejącymi.

Przewlekła białaczka limfocytowa (chronic lymphocytic leukemia, CLL) jest najczęściej występującym chłoniakiem indolentnym, z częstością występowania 4,2 / 100 000, która wzrasta do > 30/100 000 / rok w wieku > 80 lat. Po erze chlorambucylu jako standardu leczenia pierwszej linii, wprowadzenie chemioterapii opartej na analogu purynowym nie poprawiło przeżycia u starszych chorych, obciążonych chorobami współistniejącymi. Dodanie do chemioterapii przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 rytuksymabu, znacząco zwiększyło odsetek całkowitego przeżycia u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i stanowiło obiecującą opcję terapeutyczną również dla starszych chorych. Głównym problemem u starszych pacjentów są choroby współistniejące, które komplikują lub wręcz stanowią przeciwwskazanie do skutecznego leczenia. Obinutuzumab jest humanizowanym, przeciwciałem anti-CD20 typu 2, otrzymanym metodą glikoinżynierii, o udowodnionej w badaniach przedklinicznych najwyższej skuteczności i mniejszej cytotoksyczności zależnej od dopełniacza w porównaniu do rytuksymabu, wykazany w badaniach przedklinicznych. Skuteczność kliniczna obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem została potwierdzona przez wyniki badania CLL11, wykazującego jego istotną statystycznie wyższość nad rytuksymabem w skojarzeniu z chlorambucylem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), odsetka odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego (OS).

Powyższe dane u chorych starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, zainicjowały prowadzoną przez autorkę analizę skuteczności i bezpieczeństwa schematu obinutuzumab-chlorambucyl, w codziennej praktyce klinicznej, u nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy nie kwalifikowali się do leczenia schematami opartymi o fludarabinę ze względu na schorzenia współistniejące. Celem prowadzonej analizy: „**Efficacy and safety of the obinutuzumab-chlorambucil combination in the frontline treatment of elderly CLL patients with comorbidities - Polish Adult Leukemia Group (PALG) real-life analysis**” było poszukiwanie standardu postępowania w tej szczególnie narażonej na powikłania grupie chorych, uprzednio leczonej suboptymalnie i nieefektywnie w obawie o wystąpienie toksyczności terapii. Analizą objęto 86 chorych, leczonych w 10 polskich ośrodkach hematologicznych od kwietnia 2015 do listopada 2017. Rozpoznanie CLL i wskazania do rozpoczęcia leczenia oceniano na podstawie wytycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (International

Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, IWCLL) U wszystkich chorych potwierdzono przed rozpoczęciem leczenia współczynnik chorób współistniejących w skali CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) większy niż 6 oraz/ lub klirens kreatyniny (CrCl) 30–69 ml / min., obliczony za pomocą wzoru Cockrofta-Gaulta. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia oceniano profil zaburzeń cytogenetycznych metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ oraz mutację łańcucha ciężkiego immunoglobulin (immunoglobulin heavy-chain variable-region gene's, IGHV). Obinutuzumab podawano we wlewie dożylnym w dawce 1000 mg w dniach 1, 8 i 15 cyklu 1 oraz w dniu 1 cykli 2–6 (cykle 28-dniowe), po premedykacji acetaminofenem, deksametazonem i klemastyną, z pierwszą infuzją podzieloną na 2 dni dla bezpieczeństwa chorych; chlorambucyl podawano doustnie w dawce 0,5 mg na kilogram masy ciała w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

W prowadzonej przez autorkę analizie ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate, ORR) w 2 miesiące po zakończeniu leczenia wynosił 95,35% z całkowitą remisją (complete remission, CR) wynoszącą 43,02% i odsetkiem częściowej remisji (partial remission, PR) 52,33%. Wskaźnik stabilnej choroby (stable disease, SD) wynosił 4,65%. Nie obserwowano progresji choroby podczas leczenia. Mediana przeżycia wolnego do progresji (progression-free survival, PFS) wynosiła 13,05 miesiąca. Po zakończeniu leczenia u 6 chorych potwierdzono progresję (10,46%), 3 (3,49%) z CR i 3 (3,49%) z PR po zakończeniu immunochemoterapii. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (infusion-related reactions, IRR) i neutropenia. IRR stopnia 3 wystąpiły tylko u 2,3% pacjentów, neutropenia stopnia 3 u 11,6% chorych. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 4 i 5. Istotne zmniejszenie częstości występowania ciężkich reakcji alergicznych związanych z wlewem w porównaniu do badania rejestracyjnego CLL11 (2,3 % vs 20%, wskazują na wysoką skuteczność premedykacji z deksametazonem w porównaniu do hydrokortyzonu podawanego u części chorych w badaniu CLL11.

Prezentowane dane potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo schematu obinutuzumab-chlorambucyl w codziennej praktyce klinicznej u chorych z CLL i chorobami współistniejącymi, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematami w oparciu o fludarabinę i bendamustynę, stanowiąc nowy standard w leczeniu pierwszej linii w tej grupie chorych.

Znaczenie intensywności dawki immunochemioterapii jako niezależny czynnik optymalizujący leczenie i determinujący całkowite przeżycie chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (*diffuse large B cell lymphoma, DLBCL*)

W 1975 roku naukowcy z *National Cancer Institute*, później nazwani „gangiem pięciu” (George Canellos, Bruce Chabner, Phillip Schein, Vincent DeVita i Robert Young), opublikowali w pierwsze wyniki zastosowania schematu CHOP w zaawansowanym rozlanym chłoniaku histiocytarnym. Dodanie rytuksymabu, przeciwciała monoklonalnego anty-CD20, było dotychczas jedyną ważną modyfikacją, poprawiającą jego skuteczność o 15-20%. Korelacja między intensywnością dawki a efektem terapeutycznym pozostała nieokreślona.

Intensywność dawki (DI) odzwierciedla dawkę podawanego leku na jednostkę czasu (tj. wyrażoną w mg / m² / tydzień). DI stosowano w guzach litych, a ostatnio także w terapii chłoniaków. Względna intensywność dawki (RDI) wyraża ilość podawanego leku na jednostkę czasu w porównaniu z planowaną ilością leku w zaplanowanym czasie. Intensywność całego schematu chemioterapii jest lepiej zdefiniowana przez średnią względną intensywność dawki (ARDI), która jest obliczeniem średnich wartości RDI wszystkich leków stosowanych w cyklu chemioterapii. Optymalna intensywność dawki chemioterapii może być specyficznym wyzwaniem w chłoniakach agresywnych. W 1988 r. Epelbaum i wsp. wykazali, że całkowity czas przeżycia był istotnie krótszy, gdy RDI dokсорubicyny i cyklofosfamidu wynosił poniżej 80% (8). Chociaż porównywano różne schematy chemioterapii, DI wyraźnie korelowało z odpowiedzią na leczenie. W 1993 r. Meyer i in. potwierdzili wpływ DI na wynik pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Dwa lata później ten sam autor postulował próg ARDI: wynik terapii poprawił się, jeśli ARDI wynosił co najmniej 83%. Znaczenie ARDI > 85% potwierdzono również dla DLBCL. Żadna z wymienionych prób nie analizowała wpływu ARDI w różnych podgrupach w zależności od międzynarodowych wskaźników prognostycznych IPI.

Celem prowadzonego przeze mnie badania, którego wyniki przedstawiono w pracy „**The average relative dose intensity of R-CHOP is an independent factor determining favorable overall survival in diffuse large B-cell lymphoma patients.**” było ustalenie czy intensywność leczenia chłoniaka DLBCL wyrażona przez ARDI może być niezależnym od IPI czynnikiem prognostycznym. Dbałość o to, by intensywność chemioterapii była optymalna i zgodna z wcześniej zaplanowanym schematem, stała się powodem wprowadzenia do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, we współpracy z

Health Data, programu do zarządzania chemioterapią, dostępnego następnie bezpłatnie (tzw. freeware) dla innych szpitali (www.owid.com.pl). Umożliwiło to, po opracowaniu danych i wyliczeniu intensywności dawki poszczególnych leków i średniej intensywności dawki (ARDI), zebranie materiału do powyższej analizy. W badaniu oceniano intensywność dawki w schemacie RCHOP u 223 chorych leczonych w pierwszej linii oraz znaczenie ARDI dla czasu wolnego od progresji / przeżycia całkowitego (PFS/OS). Przedłużone przerwy między cyklami immunochemioterapii - najczęstsza przyczyna zmniejszonego ARDI (49,3%, 110/223) - były spowodowane neutropenią ($<1,0 \times 10^9 / l$) oraz zakażeniami. Zmniejszenie dawek cytostatyków obserwowano u 19,7% pacjentów, głównie w wyniku kardiotoksyczności (10,3%). Przeżycie całkowite różniło się znacząco dla ARDI $> 90\%$ ($p < 0,00001$). Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że ARDI $> 90\%$ było niezależnym od IPI predyktorem przedłużonego czasu wolnego od progresji ($p < 0,00001$) i całkowitego przeżycia ($p < 0,00001$). Dzięki narzędziu analitycznemu umożliwiającemu ocenę ARDI w czasie rzeczywistym, możliwe było utrzymanie ARDI powyżej 90% u 161 spośród 223 pacjentów (72%).

Na podstawie przeprowadzonego badania wysunięto wniosek, iż pacjenci z DLBCL z utrzymanym ARDI $> 90\%$ w pierwszej linii leczenia RCHOP uzyskują, niezależnie od IPI, znacznie lepsze odpowiedzi na leczenie, z istotną poprawą czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego przeżycia. W związku z powyższym szczególnie istotne jest utrzymanie odpowiedniej intensywności dawki poprzez skuteczną profilaktykę neutropenii oraz kardioprotekcję przy terapii antracyklinami, co może wpłynąć nie tylko na poprawę skuteczności schematu RCHOP, ale także zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Optymalizacja strategii terapeutycznych w leczeniu pierwszej linii u chorych z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina.

Kolejnym wiodącym tematem mojej aktywności klinicznej jest leczenie chorych z rozpoznaniem klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina. Wprowadzenie do leczenia schematów polichemioterapii z uzupełniającą radioterapią konsolidacyjną stało się punktem zwrotnym w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Schemat chemioterapii ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) pozostaje najpopularniejszym schematem stosowanym w HL, umożliwiając pacjentom w zaawansowanym stadium 61-76% 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Wyniki badania ECHELON-1 zalecają brentuksymab vedotin w połączeniu z chemioterapią AVD (A + AVD) jako nowy standard w leczeniu pierwszej linii w

zaawansowanym chłoniaku Hodgkina. Osiągnięto wyższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie i istotne wydłużenie PFS, przy możliwej do opanowania toksyczności hematologicznej. W krajach z ograniczonym dostępem do brentuksymabu w pierwszej linii, podobne wyniki leczenia można uzyskać przy zastosowaniu schematu eskalowany BEACOPP. Od opublikowania w 2003 roku wyników niemieckiej grupy badawczej (German Hodgkin Study Group, GHSG), wskazujących na wyższość wczesnej intensyfikacji leczenia przy zastosowaniu schematu eskalowany BEACOPP, wdrożono go do codziennej praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanych postaci chłoniaka Hodgkina w Klinice Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Wybór schematu chemioterapii pierwszej linii w chłoniaku Hodgkina nadal budzi kontrowersje ze względu na konieczność utrzymania równowagi między kontrolą choroby, a związanymi z terapią działaniami niepożądanymi. Udowodniono, że terapia 6-8 cyklami eskalowany BEACOPP może być powikłana niepłodnością, toksycznością płucną, toksycznością hematologiczną, infekcjami oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia wtórnych ostrych białaczek szpikowych /zespołów *mielodysplastycznych (AML / MDS)* o bardzo złym rokowaniu. Zadano sobie pytanie, którzy chorzy z chłoniakiem Hodgkina mogą skorzystać z intensywnego leczenia. W celu zmniejszenia toksyczności terapii wdrożono strategie terapeutyczne dostosowane do ryzyka choroby. Wczesna ocena w badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej-tomografii komputerowej (PET-CT), wykonana po dwóch cyklach eskalowany BEACOPP (*PET2*), stała się akceptowanym narzędziem prognostycznym w chłoniaku Hodgkina.

Wyniki leczenia 188 chorych, po medianie czasu obserwacji 10.4 lat przedstawiłam w pracy: „**Early PET-based de-escalation strategy of upfront escalated BEACOPP regimen in younger patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma**”. W analizie retrospektywnej przeprowadzonej w Klinice Hematologii UJ CM w Krakowie, chorych z rozpoznaniem zaawansowanej postaci chłoniaka Hodgkina w stadium III-IV lub II z obecnością choroby masywnej poddano w pierwszej linii 2 cyklom eskalowany BEACOPP, a następnie wczesną ocenę odpowiedzi w badaniu PET2. Pacjenci z aktywną chorobą (punktacja 4-5 wg skali Deauville) kontynuowali terapię wg schematu eskalowany BEACOPP do 6 cykli, podczas gdy pacjenci z całkowitą remisją w badaniu PET2 (punktacja 0-3 w skali Deauville) byli deeskalowani do ABVD. PET2 pozwolił na deeskalację leczenia u 75% chorych. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 92,2% (91,5% całkowitych remisji). Niskie ryzyko choroby oszacowane zgodnie z międzynarodowym wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka Hodgkina (0-2 czynników ryzyka) pozwoliło również zidentyfikować korzystną

podgrupę prognostyczną (46,8% chorych), w której 94% pacjentów żyło po 10 latach obserwacji. W całej kohorcie wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 87,8%. Po 10 latach obserwacji PFS i OS wynosiły odpowiednio 79,5 i 88%. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26% pacjentów, a najczęstszym powikłaniem była gorączka neutropeniczna. Nie

Powyższy algorytm pozwalał wyeliminować klon opornych na leczenie komórek chłoniaka Hodgkina, co przekładało się na 10-letnie przeżycie wolne od progresji 92% oraz 10-letnie przeżycie całkowite 94%, porównywalne z wynikami przedstawionymi przez GHSG po 6-8 cyklach eskalowanego BEACOPP, przy znaczącym zmniejszeniu toksyczności, niskim ryzyku działań niepożądanych, bez zdarzeń śmiertelnych, wtórnych białaczek czy zespołów mielodysplastycznych.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.

Moje zainteresowania naukowo-badawcze, zarówno przed doktoratem jak i po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, dotyczyły następujących zagadnień:

- 1) kardiotoxyczności leczenia onkologicznego ze szczególnym uwzględnieniem antracyklin, identyfikacji czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz strategii pierwotnej kardioprotekcji
- 2) optymalizacji strategii leczenia ratunkowego u chorych z chłoniakami agresywnymi
- 3) ryzyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u chorych z chłoniakami agresywnymi
- 4) rozwoju leków o alternatywnych do cytostatyków mechanizmach działania oraz 5) rozwoju nowych przeciwciał monoklonalnych oraz przeciwciał bispecyficznych.

5.1. Kardiotoxyczność leczenia onkologicznego ze szczególnym uwzględnieniem antracyklin, identyfikacja czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz strategii pierwotnej kardioprotekcji.

Od początku mojego zatrudnienia w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, głównym obszarem moich zainteresowań klinicznych była kardiotoxyczność antracyklin, identyfikacji osobniczych czynników ryzyka oraz poszukiwanie strategii prewencji pierwotnej. Kardiotoxyczność antracyklin stanowi trudny do rozwiązania problem kliniczny. Z jednej strony doksorubicyna, jako składnik chemioterapii CHOP, jest standardem leczenia pierwszej linii chłoniaków agresywnych, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Z drugiej jednak strony, choroby serca są drugą co do częstości przyczyną zgonów

w tej grupie pacjentów, po niepowodzeniach leczenia chłoniaka, a przed powikłaniami infekcyjnymi i innymi. Prowadzone badania zaowocowały w 2015 roku pracą doktorską: „Wczesna identyfikacja zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych antracyklinami w schemacie CHOP”, w której podjęto próbę identyfikacji chorych wysokiego ryzyka uszkodzenia serca po ekspozycji na antracykliny w oparciu o wywiad i badanie echokardiograficzne, z oceną potencjalnie odwracalnej niewydolności rozkurczowej serca. Pierwotna kardioprotekcja zmniejsza śmiertelność podczas chemioterapii antracyklinami, u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, co przedstawiłam w badaniu opublikowanym w *Chemotherapy* (2018). Ponadto w badaniu opublikowanym w *Oncoreview* (2018) przedstawiłam wyniki pracy oceniającej rolę biomarkerów takich jak NT-pro-BNP oraz troponiny I, a także cyfrowej oceny kąta QRS-T w badaniu elektrokardiograficznym, jako osobniczych predyktorów ryzyka kardi toksyczności w trakcie leczenia antracyklinami u chorych z chłoniakami nieziarniczymi. Stopień uszkodzenia serca po chemioterapii może zależeć od chorób współistniejących np. nadciśnienia tętniczego, na co zwróciliśmy uwagę w pracy opublikowanej w *Journal of American Society of Hypertension* (2014). W ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), opublikowaliśmy w *International Journal of Cardiology* (2017), największą, jak dotąd na świecie, wieloośrodkową, retrospektywną ocenę roli liposomalnej doksorubicyny w schemacie R-COMP, u pacjentów z chłoniakami, z współwystępującymi cechami wczesnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Jako członek Międzynarodowego Towarzystwa Kardioonkologicznego (*International Cardiooncology Society, ICOS*), wspólnie z prof. dr hab. Adamem Torbickim, prof. dr hab. Wojciechem Jurczakiem oraz dr hab. Sebastianem Szmitem przyczyniłam się do powstania polskiej sekcji *ICOS* oraz budowy sieci zrzeszającej kardioonkologów współpracujących z ośrodkami hematologicznymi. Ponadto prowadzę stałą, aktywną współpracę z Profesorem Giorgio Minottim z Università Campus Bio-Medico di Roma, co zaowocowało organizacją międzynarodowej konferencji „Second Cardio-Oncology Colloquium”, która odbyła się w maju 2018 roku w Collegium Novum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, gdzie wspólnie z kolegami z całego świata prezentowałam najnowsze doniesienia w dziedzinie kardioonkologii. W ramach stałej aktywności w Sekcji Kardioonkologii Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), wspólnie z dr hab. Sebastianem Szmitem nadzoruję prospektywne badanie obserwacyjne u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka kardiologicznego, poddanych chemioterapii R-CHOP lub R-COMP z liposomalną postacią antracykliny oraz biorę udział w prospektywnej ocenie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych ze wznową chłoniaka DLBCL, leczonych piksantronem,

po pochodną antracyklinową o zmodyfikowanej budowie i zredukowanym ryzyku wystąpienia kardiotoxyczności. Opis przypadku klinicznego chorego leczonego monoterapią piksantronem w trzeciej linii, po uprzednim wykorzystaniu życiowej dawki antracyklin, z długotrwałą odpowiedzią na leczenie (21 miesięcy), bez istotnych zdarzeń niepożądanych, opublikowałam w marcu 2019 (*Onkologia w Praktyce Klinicznej*). Brałam czynny udział w badaniu klinicznym PIX306, oceniającym skuteczność piksantronu w połączeniu z rytuksymabem w nawrotowej postaci chłoniaka DLBCL (wyniki pracy w trakcie publikacji w *Annals of Oncology*). Ponadto prowadziłam negocjacje dotyczące refundacji piksantronu dla polskich pacjentów. Zamierzam kontynuować badania dotyczące ocenę powikłań kardiotoxycznych w terapiach onkologicznych, rozszerzając zakres analiz na nowe terapie celowane. Aktualnie prowadzę analizę powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych inhibitorami kinazy Brutona oraz kinazy Pi3K delta, a także badam wpływ nadciśnienia tętniczego na ryzyko powikłań kardiotoxycznych u chorych z chłoniakami DLBCL.

5.2. Schemat P[R]EBEN jako optymalizacja leczenia ratunkowego w agresywnych chłoniakach nieziarniczych.

Wprowadzenie rytuksymabu w połączeniu ze schematami opartymi na antracyklinach jako standardowego leczenia pierwszej linii u wszystkich kwalifikujących się chorych z agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi znacząco poprawiło wyniki leczenia. Jednak u 30-40% chorych występuje oporność na terapię lub nawrót choroby. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym zaleca się stosowanie ratunkowych schematów opartych o pochodne platyny jako terapii drugiej linii. Późniejsza konsolidacja z chemioterapią wysokodawkową i autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, ma potencjał leczniczy tylko u pacjentów z chemiowrażliwą chorobą. Połowa pacjentów z nawrotami i opornością choroby nie kwalifikuje się do wysokodawkowanej chemioterapii wspartej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z powodu niepowodzenia terapii ratunkowej, dlatego konieczne jest poszukiwanie nowych, alternatywnych, bardziej skutecznych schematów ratunkowych.

Antracykliny odgrywają kluczową rolę w leczeniu pierwszej linii agresywnych chłoniaków nieziarniczych, jednak skumulowana kardiotoxyczność, zależna od dawki, ograniczyła ich potencjalne zastosowanie w warunkach ratunkowych. Dimaleinian piksantronu (piksantron), nowy aza-antracenadion został zsyntetyzowany w celu zmniejszenia kardiotoxyczności związanej z antracykliną, utrzymując jednocześnie wysoką aktywność terapeutyczną. Chociaż struktura chemiczna piksantronu jest podobna do antracyklin, nie

wytwarza on reaktywnych form tlenu ani nie tworzy metabolitów alkoholu odpowiedzialnych za kardi toksyczność związaną z lekiem i może być stosowany w chorobie opornej/nawrotowej, po wyczerpaniu dawki życiowej antracyklin. Jest on zatwierdzony do leczenia w monoterapii w krajach Unii Europejskiej u dorosłych chorych z nawrotowymi/opornymi agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi, po co najmniej 2 poprzednich liniach leczenia. W kluczowym badaniu fazy trzeciej Pettengell i wsp. wykazali wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) / odpowiedź całkowitą (CR) 37% / 20% u pacjentów z nawrotowym agresywnym NHL leczonych piksantronem w terapii co najmniej trzeciej linii. W celu zwiększenia skuteczności monoterapii piksantronem badano kombinacje z przeciwciałami monoklonalnymi i innymi cytostatykami.

Protokół P[R]EBEN (Pixantrone, [Rituximab], Etopozyd, Bendamustyna) opracowany przez Francesco d'Amore, był pierwszym schematem łączącym aza-antracenadion i bendamustynę. W pierwszym obiecującym doświadczeniu klinicznym z P[R]EBEN u 30 pacjentów z nawrotowymi/opornymi agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi, Clausen i wsp. wykazali 50% odsetek odpowiedzi na leczenie, w tym 27% całkowitych odpowiedzi metabolicznych; dane przedstawiono w formie doniesienia podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego ASH w 2016 roku. Toczy się badanie fazy 1-2 (NCT02678299) w agresywnych, nawrotowych/opornych chłoniakach nieziarniczych, z przewidywaną datą zakończenia w czerwcu 2019 r.

Celem przeprowadzonej przeze mnie analizy w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (*Polish Lymphoma Research Group, PLRG*), której wyniki przedstawiłam w pracy opublikowanej w *Pharmacological Reports*, była retrospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa tego ratunkowego schematu u chorych z nawrotowymi/opornymi chłoniakami nieziarniczymi. Jest to pierwsza pełnotekstowa analiza wyników leczenia schematem P[R]EBEN. Badaniem objęto 25 chorych z rozpoznaniem nawrotowego/opornego agresywnego chłoniaka nieziarniczego, leczonych w 9 polskich ośrodkach hematologicznych w latach 2017-2018. Ogólny odsetek odpowiedzi (*overall response rate - ORR*) na schemat P[R]EBEN wynosił 68% (40% CR i 28% PR). Powyższy schemat był skuteczny u 8 z 15 pacjentów (53%) opornych na wcześniejsze ratunkowe schematy oparte na pochodnych platyny. Przy medianie czasu obserwacji 7,5 miesiąca (zakres 1-16) mediana PFS i OS nie została osiągnięta. Przewidywane 12-miesięczne PFS i OS wynoszą odpowiednio 68% i 78%. Schemat P[R]EBEN był dobrze tolerowany i większość pacjentów otrzymywała go ambulatoryjnie. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u 17 pacjentów (68%).

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 były spowodowane toksycznością hematologiczną z gorączką neutropeniczną obserwowaną u 5 pacjentów (20%). Nie wystąpiły zgony septyczne. Sześciu pacjentów (24%) zmarło podczas leczenia i okresu obserwacji, wszyscy z powodu progresji chłoniaka. Przetawione dane sugerują dobrą skuteczność i tolerancję schematu P[R]EBEN jako terapii ratunkowej u pacjentów z agresywnymi nawrotowymi, opornymi agresywnymi chłoniakami nieziarniczymi, także w grupie chorych opornych na pochodne platyny. Należy podkreślić, iż ważnym aspektem naszego badania jest skuteczna konsolidacja z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych lub allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych odpowiednio u 6/25 (24%) i 3/25 (12%) pacjentów.

5.3 Ryzyko zajęcia ośrodkowego układu nerwowego u chorych z chłoniakami agresywnymi.

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego u chorych z grupy wysokiego ryzyka z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*Diffuse Large B cell lymphoma, DLBCL*), znacząco pogarsza rokowanie. Podawanie leków dokanałowo, jest alternatywą dla wysokodawkowanej chemioterapii w dawkach penetrujących przez barierę krew – mózg, czy radioterapii OUN. Ze względu na krótki okres ich półtrwania, wyniki podawania dokanałowo metotreksatu czy arabinozydu cytozyny nie są w pełni zadowalające. W Klinice Hematologii UJ CM koordynowałam cykl badań obserwacyjnych, potwierdzających rolę liposomalnej postaci cytarabiny (*Depocyte*), leku o wielokrotnie dłuższym okresie półtrwania w profilaktyce i leczeniu nacieków chłoniaka w OUN. Nasze wyniki, poszerzone o retrospektywne obserwacje zebrane we współpracujących z nami ośrodkach PLRG, zostały opublikowane w formie prac pełnotekstowych w *Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej* (2013) i *Acta Haematologica Polonica* (2013).

5.4. Rozwój leków o alternatywnych do cytostatyków mechanizmach działania.

Ostatnie lata to burzliwy rozwój leków o alternatywnych do cytostatyków mechanizmach działania. Pełnię funkcję Badacza lub Głównego Badacza w ponad 50 badaniach klinicznych, które doprowadziły do rejestracji nowych leków zaaprobowanych w ostatnich 10 latach u chorych z chłoniakami przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food & Drug Administration, FDA*) oraz Europejską Agencję Leków (*European Medicines Agency, EMA*): idelalisibu, belinostatu, ibrutynibu, lenalidomidu oraz wenetoklaksu (*Expert*

Review of Clinical Pharmacology, Hematologia, Przegląd Lekarski). Obecnie biorę udział w badaniach nad nowymi inhibitorami kinazy fosfatydilinozytolu (Pi3K): INCB-50465, kopanlisibem i TGR-1202. Pacjentów ze wznową przewlekłej białaczki, u których doszło do delecji 17p lub mutacji genu p53, cechuje oporność na chemioterapię. W tej grupie chorych koordynowałam badanie kliniczne z inhibitorem bcl-2 (*ABT-199*). U chorych z chłoniakiem z komórek płaszczu (*Mantle Cell Lymphoma, MCL*) prowadzę również badania nad skutecznością leków immunomodulujących i inhibitorów kinazy Brutona. Prawdziwy przełom w leczeniu MCL dokonał się za sprawą inhibitorów kinazy Brutona, kolejnej poza IP3 kinazy przekazującej sygnał z receptora limfocyta B. We współpracy z MD Anderson Cancer Center i European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCLN) prowadzę badania nad skutecznością inhibitorów kinazy Brutona I i II generacji. Ponadto podjęłam współpracę z *Karolinska Institutet*, mającą na celu próbę identyfikacji molekularnych mechanizmów oporności na lek (*Oncotarget*, 2016). Wyniki długofalowej obserwacji leczenia inhibitorem kinazy Brutona II generacji (*ACP-196, acalabrutynib*) chorych ze wznową chłoniaka z komórek płaszczu są w trakcie pełnotekstowej publikacji w *Leukemia*.

5.5 Rozwój nowych przeciwciał monoklonalnych oraz przeciwciał bispecyficznych.

Przeciwciała monoklonalne są elementem standardu leczenia chłoniaków z limfocytów B. Brałam czynny udział w dwóch badaniach z lekami biopodobnymi rytuksymabu oraz badaniach z alternatywnymi dla rytuksymabu przeciwciałami anty CD20: obinutuzumabem (przeciwciałem humanizowanym, z silniej zaznaczonym ADCC i ADCP – cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał, u chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną) oraz radioimmunoterapią (ibritumomab, lilotomab). W ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek Dorosłych (Polish Adult Leukemia Group, PALG) prowadziłam polską analizę oceniającą skuteczność schematu obinutuzumab-chlorambucyl u starszych chorych z chorobami współistniejącymi (*Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, PAMW*). Nasze doświadczenia nad rolą radioimmunoterapii w konsolidacji odpowiedzi u chorych z chłoniakiem z komórek płaszczu zostały opublikowane w *Leukemia Lymphoma* (2019). Gęstość ekspresji CD20 spada po zastosowaniu rytuksymabu, stąd poszukiwanie przeciwciał monoklonalnych łączących się z innymi antygenami obecnymi na powierzchni limfocytów B. We współpracy z Morphosys, biorę udział w badaniach z przeciwciałem MOR208, humanizowanym przeciwciałem przeciwko CD19. Koordynowałam badania z brentuksymabem vedotin w pierwszej linii oraz nawrocie u chorych z chłoniakiem Hodgkina.

Biorę udział w publikacji wyników dotyczących obserwacji długoterminowej chorych leczonych w pierwszej linii brentuksymabem w połączeniu z chemioterapią AVD (A + AVD) (pełnotekstowa praca w trakcie recenzji w *Annals of Oncology*). Pełniłam także funkcję Głównego Badacza w wieloośrodkowym badaniu I fazy, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciała bispecyficznego AFM11-01 u chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem DLBCL.

5.6 Inne osiągnięcia:

A) Działalność naukowo-badawcza

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych kontynuowałam prace dotyczące kardiotoxyczności antracyklin, roli liposomalnej doksorubicyny oraz innych metod pierwotnej kardioprotekcji w trakcie leczenia chorych z chłoniakami złośliwymi oraz skuteczności i bezpieczeństwa liposomalnej cytarabiny w leczeniu i profilaktyce zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Rozpoczęłam badania dotyczące m.in. roli przeciwciał monoklonalnych, bispecyficznych i leków immunomodulujących w leczeniu chłoniaków oraz skuteczności i bezpieczeństwa leków blokujących drogi przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych. Ponadto biorę czynny udział w ponad 50 badaniach klinicznych I-III fazy prowadzonych u chorych z chłoniakami, w trzech pełniąc funkcję Głównego Badacza. Udział w badaniach klinicznych umożliwia chorym szeroki dostęp do nowych technologii medycznych, a zwłaszcza leków o alternatywnym do cytostatyków mechanizmie działania, niejednokrotnie stanowiąc jedyną opcję terapeutyczną.

Prowadzę aktywną współpracę naukowo-badawczą z wiodącymi ośrodkami hematologicznymi o uznanej światowej renomie:

- MD Anderson Cancer Centre w Texasie, Houston (**Profesor Michael Wang**), w zakresie rozwoju nowej generacji inhibitorów kinazy Brutona
- Mayo Clinic w Rochester, Minnesota (**Profesor Grzegorz Nowakowski**), w zakresie rozwoju nowych przeciwciał monoklonalnych oraz indywidualizacji strategii terapeutycznych w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, w zależności od profilu ekspresji genów
- Instytutem Hematologii i Onkologii Medycznej Uniwersytetu w Bolonii (**Profesor Pier Luigi Zinzani**) w zakresie rozwoju nowych terapii celowanych w chłoniakach indolentnych
- Kliniką Hematologii i Onkologii Uniwersytetu w Kolonii (**Profesor Peter Borchmann**) w zakresie optymalizacji leczenia w chłoniaku Hodgkina i chłoniaku z komórek płaszczka (w ramach European Mantle Cell Lymphoma Network).

B) Działalność dydaktyczna

Równolegle z działalnością kliniczną i naukową wypełniam obowiązki nauczyciela akademickiego w Katedrze i Klinice Hematologii UJ CM. Dydaktyka to więcej niż codzienne seminaria i spotkania ze studentami; to także próba przekazania tradycji, nauczania profesjonalnego zaangażowania i sposobu kontaktu z pacjentami. Od początku mojej pracy w Klinice Hematologii prowadzę zajęcia dydaktyczne, początkowo w ramach Szkoły Medycznej dla Obcokrajowców przy UJ CM, następnie w ramach Wydziału Lekarskiego UJ CM. Ponadto prowadzę zajęcia ze studentami w ramach koła naukowego, co zaowocowało ich współautorstwem w publikacjach oraz doniesieniach przedstawianych na międzynarodowych konferencjach EHA, ASCO, ASH oraz ICML, a także pełnotekstowych pracach oryginalnych (*Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, Oncotarget 2018, Przegląd Lekarski 2019*).

C) Działalność oświatowa i popularnonaukowa

Jestem zaangażowana w działalność oświatową i popularnonaukową. Regularnie współpracuję z portalem Hematoonkologia.pl, publikując streszczenia doniesień naukowych, aktualizacje zaleceń w chłoniakach oraz podsumowania międzynarodowych konferencji hematologicznych. Ponadto w medycznych portalach internetowych (Medexpress.pl) oraz prasie medycznej (*Świat Medycyny, Świat Lekarza, Puls Medycyny, E-medycyna*) przedstawiałam cykl dotyczący postępów w leczeniu chłoniaków, przybliżając tematykę diagnostyki i leczenia chłoniaków lekarzom innych specjalności oraz pacjentom. Jestem zaangażowana w pracę Stowarzyszenia Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśnięg” (www.przebisnieg.org), którego celem jest pomoc osobom chorym na chłoniaka i ich rodzinom. Ponadto współpracuję z fundacją im. Dr Macieja Hilgiera, prowadząc wykłady w ramach Akademii Onkologicznej dla Dziennikarzy pod patronatem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Mając na uwadze konieczność pogłębiania wiedzy społecznej na temat zapobiegania chłoniakom, możliwościom diagnostycznym i terapeutycznym, prowadzę wykłady w ramach warsztatów *Lymphoma Forum of Excellence (LYFE)*, Uniwersytetu III wieku, Krakowskiego Towarzystwa Lekarskiego, warsztaty dla pielęgniarek, lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz hematologów, a także konsultacje dla chorych za pośrednictwem środków masowego przekazu: radio RMF FM, radio Kraków, telewizja Polsat.

6. Analiza bibliometryczna

Mój dorobek naukowy obejmuje 27 opublikowanych prac pełnotekstowych o łącznej wartości IF równej 43,664 i łącznej liczbie punktów KBN/MNiSzW wynoszącej 481 (włączając publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe). Łączna liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 67 (po wyłączeniu autocytowań: 66), a indeks Hirscha według bazy Web of Science jest równy 3.

Analiza bibliometryczna została przedstawiona w załączniku 5.

Monika Długosz-Danecka