



UNIwersytet WARMIŃSKO-MAZURSKI
w Olsztynie

WYDZIAŁ LEKARSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Katedra Chorób Wewnętrznych

10-561 Olsztyn, ul. Żołnierska 18, tel/fax 089 538 63 67

Ocena dorobku naukowego oraz rozprawy habilitacyjnej pod tytułem „Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy” dr n. med. Jolanty Krajewskiej

Pani dr n. med. Jolanta Krajewska od 2001 roku zatrudniona jest w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, oddział w Gliwicach na stanowisku naukowo-badawczym adiunkta.

Praca zawodowa:

1994 – dyplom ukończenia studiów na Wydziale Lekarskim w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

1995–2000 – zatrudniona w Miejskim Zakładzie Lecznictwa Ambulatoryjnego w Gliwicach,

1995–1998 – staż specjalizacyjny z zakresu chorób wewnętrznych w Oddziale Kardiologiczo-wewnętrznego Szpitala Miejskiego Nr 1 w Gliwicach.

Doskonalenie zawodowe:

1998 rok – uzyskanie specjalizacji I° z chorób wewnętrznych

2005 rok – uzyskanie specjalizacji II° z chorób wewnętrznych

2007 – 2008 – Studia Podyplomowe z Biologii Molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

2009 rok – uzyskanie specjalizacji w dziedzinie endokrynologii

obecnie – odbywa specjalizację z genetyki klinicznej

Stáže naukowe:

2005 – 14th European Society of Endocrinology (ESE) Postgraduate Training Course in Clinical Endocrinology, Jurmala, Łotwa

2010 – ESE Clinical Update, Porto, Portugalia

2011 – 11th ESE Postgraduate Course, Belgrad, Serbia

2011 – ESE Clinical Update, Limassol, Cypr

2012 – Clinical Endocrinology 2012, Massachusetts General Hospital Harvard Medical School, Boston, USA

2016 – ESE Basic Course on Endocrine and Neuroendocrine Cancer, Porto, Portugalia.

Działalność naukowa:

Działalność naukowa dr n. med. Jolanty Krajewskiej to badania nad rakiem tarczycy dotyczące zarówno aspektów klinicznych, jak i molekularnych. Od ponad 10 lat ogniskują one na zaawansowanym, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym zróżnicowanym rakiem tarczycy i rakiem rdzeniastym tarczycy oraz zastosowaniem w tej grupie chorych terapii nakierunkowanej na cele molekularne, opartej o inhibitory kinaz tyrozynowych. Celem badań molekularnych, w których uczestniczyła, było poszukiwanie markerów prognostycznych

i predykcyjnych w zróżnicowanym i rdzeniastym raku tarczycy. Obecnie jest kierownikiem zespołu roboczego „Rak Tarczycy” w ramach grantu NCBiR: STRATEGMED2/267398/4/NCBR/2015 „Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu krokowego MILESTONE”, którego zadaniem jest opracowanie polskiego klasyfikatora molekularnego raka tarczycy.

- Działalność kliniczna:

Od chwili rozpoczęcia pracy w Instytucie zainteresowania habilitantki skupiają się głównie wokół aspektów związanych z diagnostyką i leczeniem raka tarczycy. Początkowo zajmowała się rolą uzupełniającego leczenia radiojodem u chorych na zróżnicowanego raka tarczycy, a następnie na terapii zaawansowanych postaci opornego na jod promieniotwórczy zróżnicowanego raka tarczycy i raka rdzeniastego tarczycy. Od 2006 bierze aktywny udział lub jest koordynatorem w 10 badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na zaawansowanego raka tarczycy.

Obecnie grupa chorych, leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych, obejmuje około 160 osób a jakość prowadzonych badań została oceniona pozytywnie podczas inspekcji Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) w 2010 roku.

- Działalność dydaktyczna:

W latach 2004–2006 dr n. med. Jolanta Krajewska prowadziła zajęcia dydaktyczne z medycyny nuklearnej dla studentów Wydziału Lekarskiego w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz kilkakrotnie była wykładowcą na kursach Kształcenia Ustawicznego z Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Metabolicznych organizowanych przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne.

Od 10 lat jest opiekunem specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych, dotychczas specjalizację II^o z chorób wewnętrznych uzyskały 3 osoby, 1 osoba specjalizację z endokrynologii, a 3 kolejne są w trakcie specjalizacji (1 z chorób wewnętrznych, 2 z endokrynologii).

Nagrody i wyróżnienia:

Działalność kliniczna i naukowa dr n. med. Jolanty Krajewskiej została 4-ro krotnie nagrodzona przez Dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach w latach:

- 2007 za wzorcowe i dyspozycyjne zaangażowanie w działalność Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
- 2012 za wzorcową pracę zawodową i wykazanie własnej inicjatywy w realizacji zadań
- 2014 za wyróżnioną obronę pracy doktorskiej
- 2016 za wzorowe zaangażowanie w działalność Instytutu wykraczające poza obowiązki pracownicze w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej
- 2013 wyróżnienie JM Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego za udział w cyklu prac dotyczących diagnostyki i leczenia chorób alergicznych w wieku podeszłym
- 2017 wyróżnienie „Highly Read Author” od redakcji czasopisma „Endocrine Related Cancer” za publikację: Karajewska J., Chmielik E., Jarzab B., Dynamic risk stratification in the follow-up of thyroid cancer: what is still to be discovered in 2017 Endocrine Related Cancer; 24(11):R387–R402, doi: 10.1530/ERC-17-0270

Członkostwo w międzynarodowych i krajowych towarzystwach naukowych:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
- Polska Grupa Nowotworów Endokrynnych
- Polskie Towarzystwo Tarczycowe (obecnie członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Śląskiego PTT)
- Polskie Towarzystwo Endokrynologii Onkologicznej
- European Society of Endocrinology
- European Thyroid Association
- European Neuroendocrine Tumor Society
- Komitet Referencyjny ds. Diagnostyki i Leczenia Raka Tarczycy, obecnie Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych

Ocena rozprawy habilitacyjnej pod tytułem „Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy”

Rozprawa habilitacyjna pt. "Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy" dr n. med. Jolanty Krajewskiej powstała w ramach projektu finansowego przez Narodowe Centrum Nauki i Rozwoju: Nowe urządzenia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczoła krokowego (Molecular diagnostics imaging in individualized therapy for breast, thyroid and prostate cancer) MILESTONE; numer grantu: STRATEGMED 2/267398/4/NCBR/2015 i była recenzowana przez dwóch recenzentów wydawnictwa Naukowego PWN.

Przez wiele lat możliwość leczenia chorych na zaawansowanego raka tarczycy jak i rola rdzeniastego tarczycy ograniczyły się do powstania chirurgicznego, terapii miejscowej (termoablacji, chemoablacji) czy radioterapii. Poza nielicznymi przypadkami nielicznymi przypadkami zaniechano również chemioterapii. Nowe perspektywy terapii pojawiły się wraz z odkryciem roli kinaz tyrozynowych w patogenezie raka tarczycy początkowo u chorych na raka rdzeniastego, potem zróżnicowanego, a w ostatnich latach nawet raka anaplastycznego tarczycy. Habilitantka od 10 lat prowadzi badania nad stosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych u osób z zaawansowanym rakiem tarczycy.

Randomizowane badania III fazy, kontrolowane placebo, wykazały korzystny wpływ wandetanibu i kabozantynibu oraz sorafenibu i lenwatynibu na czas do progresji, raka rdzeniastego tarczycy i zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod. Stało się to podstawą rejestracji tych leków do terapii zaawansowanego raka tarczycy. Dotychczas nie udało się wykazać korzystnego wpływu inhibitorów kinaz tyrozynowych na przeżycie całkowite, a leczenie to nie prowadzi do wyleczenia choroby. W ostatnim czasie coraz częściej podnosi się temat powikłań terapii oraz ich wpływu na jakość życia chorych. Dlatego dr n. med. Jolanta Krajewska przeprowadziła retrospektywną analizę oceny toksyczności inhibitorów kinaz tyrozynowych w zaawansowanym raku tarczycy. Celem badania nie była analiza porównawcza poszczególnych leków.

Do grupy badanej włączono 72 chorych (74 kursy terapii) na zaawansowanego raka tarczycy, w tym 39 kobiet i 33 mężczyzn. Średni wiek w chwili rozpoczęcia terapii wynosił ± 14 lat. Zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznano u 32 osób, a u 40 osób raka rdzeniastego tarczycy.

Ocena powikłań leczenia jest oparta międzynarodową klasyfikację CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) V 4.03. Zdarzenia niepożądane były klasyfikowane jako G1 – łagodne, G2 – umiarkowane, G3 – ciężkie, G4 – zagrażające życiu oraz G5 – śmiertelne w prowadzonym badaniu.

Ocenić poddano łącznie 74 kursy terapii, w tym 27 z zastosowaniem lenwatinibu, 9 z zastosowaniem sorafenibu, 22 z zastosowaniem wandeetanibu, 4 z zastosowaniem motesanibu i 3 z zastosowaniem axitinibu. Minimalny czas leczenia wynosił 0,5 miesiąca, maksymalny 142,8 miesiąca, mediana 20,6 miesiąca. Objawy niepożądane terapii wystąpiły w trakcie 72 (97,3%) kursów leczenia. Najczęstszymi powikłaniami terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych w całej grupie badanej były: zmiany skórne – 51 (68,9%) kursów, biegunki – 50 (67,6%) kursów, utrata masy ciała – 42 (56,8%) kursy, nadciśnienie tętnicze – 44 (59,5%) kursy, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (ang. mucositis) – 36 (48,6%) kursów, bóle brzucha – 22 (29,7%) kursy, osłabienie (ang. fatigue) – 22 (29,7%) kursy oraz nudności – 14 (18,9%) kursów. W przebiegu 52 (70,3%) kursów terapii konieczne było czasowe odstawienie, w 46 (62,2%) redukcja dawki, a w 19 (25,7%) całkowite odstawienie leku z powodu złej tolerancji leczenia. Zmiany skórne występowały znamienne częściej w grupie chorych na raka rdzeniastego tarczycy niż u chorych z rozpoznaniem zróżnicowanego raka tarczycy ($p=0,0128$). Podobnie chorzy na raka rdzeniastego częściej niż chorzy na zróżnicowanego raka tarczycy zgłaszali osłabienie, a różnica była istotna statystycznie ($p=0,0387$). Osłabienie także pojawiało się znamienne częściej w kursach terapii prowadzonych u osób ≥ 55 roku życia, niż gdy terapię prowadzono u chorych < 55 roku życia ($p=0,0108$). Poza tym częstotliwość innych objawów ubocznych, które występowały w najwyższym odsetku u chorych na zaawansowanego raka tarczycy, nie różniła się znamienne w zależności od typu nowotworu, wieku, w którym rozpoczęto leczenie, płci i obecności schorzeń towarzyszących, które potencjalnie mogły wpływać na tolerancję terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Przeprowadzone badanie pozwoliło autorce wysnuć następujące wnioski:

- Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych stanowi obecnie jedyną możliwą metodę leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod i raka rdzeniastego tarczycy. Leczenie to łączy się z występowaniem objawów ubocznych u niemal wszystkich chorych, u których jest prowadzone.
- Odpowiednio wczesne rozpoznanie powikłań terapii oraz wdrożenie postępowania wspomagającego i ewentualnie modyfikacja dawki leku pozwala uniknąć poważniejszych objawów niepożądanych i kontynuować terapię, tak długo, jak przynosi ona korzyść dla chorego.

W podsumowaniu oceny rozprawy habilitacyjnej należy podkreślić że dr n. med. Jolanta Krajewska niezwykle wnikliwie oceniła wpływ stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy ze szczególnym uwzględnieniem objawów ubocznych leku. Wieloletnie doświadczenie Kandydatki w leczeniu chorych na zaawansowanego raka tarczycy pozwoli jej na dalsze badania i wprowadzanie nowoczesnego leczenia u tych chorych.

Analiza bibliometryczna:

Dorobek naukowy habilitantki obejmuje 69 publikacji (w tym 44 opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych) o łącznym współczynniku oddziaływania $IF=141,659$ KBN/MNiSW= 1191 pkt, w tym 41 prac oryginalnych ($IF=102,635$;

KBN/MNiSW=800 pkt), 1 pracę pełnotekstową w suplemencie czasopism (IF=1.167), 20 prac poglądowych IF=35,622; KBN/MNiSW= 341 pkt), 3 opisy przypadków IF=3,402; KBN/MNiSW= 50 pkt) oraz 4 prace popularno–naukowe. W 16 publikacjach jest pierwszym autorem, w 11 publikacjach drugim autorem. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science wynosi: 376 (bez autocytowań 336), według bazy Scopus 451 (bez autocytowań 408) a Index Hirscha wg bazy Web of Science wynosi 10, a wg bazy Scopus 11.

Ponadto dr n. med. Jolanta Krajewska jest autorką lub współautorką 13 rozdziałów w podręcznikach międzynarodowych i krajowych oraz łącznie 124 doniesień zjazdowych, międzynarodowych i krajowych, opublikowanych w streszczeniach.

Po wnikliwym zapoznaniu się z dorobkiem naukowym dr n. med. Jolanty Krajewskiej pragnę zaznaczyć, że jakość i rozmiary dorobku Kandydatki pozwalają na stwierdzenie, że ma ona osiągnięcia naukowe znacznie przekraczające standardowe wymagania. Biorąc również pod uwagę niezwykle wysokie walory merytoryczne i praktyczne rozprawy habilitacyjnej, działalność dydaktyczną, organizacyjną i działalność w obszarach naukowych wyrażam pełne poparcie wniosku Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów o nadanie dr n. med. Jolanty Krajewskiej tytułu naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

