



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KATEDRA I KLINIKA ENDOKRYNOLOGII, PRZEMIANY MATERII
I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH**

Kierownik Katedry i Kliniki – Prof. zw. dr hab. n. med. Marek Ruchała

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (61) 869 13 30
fax (61) 869 16 82
endosk2@ump.edu.pl

Poznań, dnia 11 czerwca 2019 roku

**Ocena działalności naukowo-badawczej, dydaktycznej
i organizacyjnej oraz rozprawy habilitacyjnej
dr n. med. Jolanty Krajewskiej
adiunkta naukowo-badawczego w Zakładzie Medycyny Nuklearnej
i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii,
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach,
przeprowadzona w związku z postępowaniem o nadanie stopnia
naukowego doktora habilitowanego.**

A. Część ogólna

Dr n. med. Jolanta Krajewska po uzyskaniu świadectwa dojrzałości w 1988 roku rozpoczęła studia na Wydziale Lekarskim w Zabrze, Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, które ukończyła w 1994 roku. W trakcie studiów jej zainteresowania zawodowe skoncentrowane były na chorobach wewnętrznych, w tym endokrynologii. Następnie po odbyciu stażu została zatrudniona w Miejskim Zakładzie Lecznictwa Ambulatoryjnego w Gliwicach jako lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, gdzie pracowała do 2000 roku. W trakcie zatrudnienia uzyskała tytuł specjalisty I° z chorób wewnętrznych kształcąc się w oddziale Kardiologiczno-Wewnętrznym Szpitala Miejskiego nr 1 w Gliwicach. W 2001 roku została zatrudniona w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, gdzie na stanowisku adiunkta naukowo – badawczego kontynuuje swoją pracę do chwili obecnej. W tym ośrodku poszerza swoje umiejętności praktyczne, uzyskując w roku 2005 tytuł specjalisty II° z chorób wewnętrznych oraz w 2009 roku z endokrynologii. W ramach swoich zainteresowań badawczych kończy

latach 2007-2008 studia podyplomowe z biologii molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Nadal poszerza swoją wiedzę kliniczną i aktualnie specjalizuje się w zakresie genetyki klinicznej.

Kandydatka swoje zainteresowania naukowe rozwija w trakcie pracy zawodowej, koncentrują się one w obszarze szeroko pojętej endokrynologii onkologicznej, a zwłaszcza w zakresie diagnostyki i leczenia raka tarczycy. Miejsce pracy w ośrodku o najwyższym stopniu referencyjności i największym doświadczeniu w omawianym zakresie badawczym oraz kierunki rozwoju naukowego wytyczone przez prof. Barbarę Jarząb gwarantują stabilny i progresywny rozwój naukowy Habilitantki. Oceniana zdobywała także doświadczenia naukowe i zawodowe w trakcie zagranicznych szkoleń i kursów naukowych w Portugalii, Serbii, Łotwie, Cyprze i USA.

B. Ocena dorobku naukowego

Dorobek naukowy dr n. med. Jolanty Krajewskiej obejmuje łącznie 69 pozycji opublikowanych w całości, w tym 44 opublikowane po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych, co wskazuje na znaczne zwiększenie dorobku naukowego w okresie po doktoracie. Z tego 41 pozycji to prace oryginalne, jedna praca pełnotekstowa opublikowana w suplemencie czasopisma, 20 prac poglądowych, trzy prace kazuistyczne, 4 prace popularno-naukowe. W 16, publikacjach dr n. med. Jolanta Krajewska jest pierwszym, a w 11. drugim autorem. Kolejnym odzwierciedleniem aktywności naukowej jest autorstwo 13 rozdziałów w publikacjach międzynarodowych i krajowych oraz łącznie 124 doniesienia zjazdowe, międzynarodowe i krajowe, opublikowanych w streszczeniach.

Według Biblioteki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dorobek naukowy dr n. med. Jolanty Krajewskiej oceniono na 1191 punktów KBN/MNiSW, a sumaryczny współczynnik wpływu IF wynosi 141,659. Godnym podkreślenia jest fakt wysokiej wartości IF prac oryginalnych 102,635 i 800 punktów KBN/MNiSW. Potwierdzeniem akceptacji środowiska naukowców oraz wagi naukowej prac Autorki jest wysoka liczba cytowań prac Kandydatki, która według bazy Web of Science wynosi 376 a Index Hirscha wynosi 10. Analogicznie według bazy Scopus liczba cytowań wynosi 451 a indeks Hirscha 11.

W pierwszym etapie swojej pracy Kandydatka skupiała swoje zainteresowania naukowe wokół problematyki diagnostyki i leczenia zróżnicowanego raka tarczycy. Owocem współpracy z prof. Barbarą Jarząb była obroniona, z wyróżnieniem w 2014 roku, praca doktorska pt. „Znaczenie pooperacyjnego podania jodu promieniotwórczego w skojarzonym

leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy”. Pragnę podkreślić, że podejście metodyczne, analiza zagadnienia oraz założenia i cele pracy wskazują na przejęcie doświadczeń promotora pracy profesor Barbary Jarzab oraz związanego z diagnostyką endokrynologiczną prestiżowego i o olbrzymim w doświadczeniu ośrodka, w której rozprawa została przeprowadzona. W kolejnych badaniach Habilitantka dokonuje analizy wybranych czynników kliniczno-patologicznych i ich wpływu na przebieg choroby w zróżnicowanych rakach tarczycy. W swoich badaniach wskazuje na konieczność jednoczasowego oznaczania stężenia tyreoglobuliny i badania ultrasonograficznego dla optymalnego monitorowania przebiegu raka tarczycy. Jednocześnie wykazuje, że pooperacyjne stężenie stymulowanej tyreoglobuliny powyżej 30 ng/ml zwiększa ryzyko nawrotu raka blisko sześciokrotnie, obecność przerzutów do węzłów chłonnych czterokrotnie, podczas gdy wiek powyżej 60 lat w chwili rozpoznania, średnica guza oraz niski pooperacyjny wychwyt radiojodu w łożu tarczycy – około dwukrotnie. W pracy opublikowanej na łamach prestiżowego czasopisma *European Journal of Endocrinology* (IF4,101) dokonano niezwykle ważnej z punktu widzenia klinicznego obserwacji, że czułość badania FDG-PET w detekcji ognisk zdecydowanie znacząco rośnie po stymulacji TSH. W pracy nad wpływem czynników środowiskowych w etiopatogenezie raka tarczycy, stwierdzono, że obwód talii powyżej 88 cm u kobiet i powyżej 102 cm u mężczyzn oraz wyższe stężenia leptyny i IL6 były związane z wyższym zaawansowaniem raka brodawkowego tarczycy. Owocem doświadczeń i zaangażowania naukowego jest praca poglądowa opublikowana w *Endocrine Related Cancer* (IF:5,331), w której autorzy przedstawiają dotychczasowe doświadczenia z zastosowaniem dynamicznej stratyfikacji ryzyka oraz wyzwania w diagnostyce raka tarczycy w przyszłości. Co istotne praca została wyróżniona przez redakcję czasopisma „*Endocrine Related Cancer*” tytułem „*Highly Read Author*”. W swoich badaniach Habilitantka koncentruje się także na analizie zachorowalności na zróżnicowane raki tarczycy na obszarze Śląska. W obszarze zainteresowań Ocenianej jest także optymalizacja leczenia raka tarczycy zależnie od zastosowanej terapii, dawki radiojodu oraz rodzaju stymulacji u dorosłych i dzieci. Wyniki opublikowano w *Journal of Nuclear Medicine* (o wysokim IF:5,915) i *European Journal of Endocrinology*. W badaniach wykazano, że radykalne leczenie operacyjne i uzupełniające leczenie radiojodem zmniejszały ryzyko nawrotu raka tarczycy oraz, że zastosowanie rekombinowanego TSH (rhTSH) może być rekomendowane w grupie wiekowej chorych poniżej 18 roku życia w chwili rozpoznania, ponieważ skuteczność ablacji i brak istotnych powikłań wynikających z zastosowania rhTSH dają ku temu podstawy. W swoich dociekaniach naukowych Oceniana także skupia się nad zagadnieniem koniecznego zakresu leczenia operacyjnego u chorych na zróżnicowanego raka

tarczycy u dorosłych i dzieci. Wyniki wskazują na konieczność radykalizacji chirurgicznej u dzieci operowanych pierwotnie nieradykalnie. Drugim ważnym obszarem badawczym Autorki jest genetycznie uwarunkowany i sporadyczny rak rdzeniasty tarczycy. Oceniana została włączona do wieloośrodkowego, retrospektywnego badania, którego wyniki opublikowano w *Lancet Diabetes Endocrinology* o wysokim współczynniku oddziaływania (IF: 19.313). Badanie objęło największą z dotychczas opublikowanych, grupę chorych z rozpoznaniem MEN2B. Ważnym elementem działalności naukowej Habilitantki jest diagnostyka molekularna w rakach zróżnicowanych i raku rdzeniastym tarczycy. Prowadziła badania z użyciem różnych technik molekularnych oceniając wpływ stwierdzanych mutacji na prognozę co do progresji choroby. Analizowała możliwość zastosowania badań molekularnych w różnicowaniu łagodnych i złośliwych guzków tarczycy jeszcze w czasie diagnostyki przedoperacyjnej. Dokonała analizy genetycznej sporadycznej i rodzinnej postaci raka rdzeniastego tarczycy. W kolejnych latach Oceniana poszerza swoje zainteresowania o nowe elementy molekularne w prognozowaniu i strategii postępowania zarówno w zróżnicowanym, jak i rdzeniastym raku tarczycy. Habilitantka swoje badania prowadzi się 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”, w którym jest kierownikiem zespołu roboczego „Rak Tarczycy”.

Kolejnym, o ile nie najważniejszym, obszarem zainteresowań Kandydatki są kompleksowe badania nad zaawansowanym, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym zróżnicowanym rakiem tarczycy i rdzeniastym rakiem tarczycy oraz zastosowaniem w tej grupie chorych terapii celowanej, molekularnej, związanej ze stosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych. Temat ten przewija się w wielu wieloośrodkowych publikacjach Autorki, co procentowało coraz większym doświadczeniem i wiedzą z tego obszaru badawczego. Wieloletnia praca naukowa na tym polu pozwoliła na przygotowanie kompleksowej monografii, która jest osiągnięciem naukowym Habilitantki.

Rozprawa habilitacyjna – recenzja

Zróżnicowane raki tarczycy (ZRT)) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi pochodzenia endokrynnego i stanowią ponad 90% wykrytych przypadków. W porównaniu do raków anaplastycznego i rdzeniastego, nowotwory te cechują się powolnym wzrostem i najczęściej dobrą skutecznością na terapię izotopem Jodu 131. Raki rdzeniaste wykryte we wczesnych stadiach najczęściej pozwalają na pełne wyleczenie po zastosowanej

tyreoidektomii. W ostatnich latach odnotowujemy istotny wzrost wykrywalności nowotworów zwłaszcza w obszarach o wyższym statusie socjoekonomicznym i w aglomeracjach miejskich. Wobec diagnozowania ogromnej liczby zmian ogniskowych a w konsekwencji częstszych rozpoznań raka tarczycy, obowiązkiem lekarza naukowca jest poszukiwanie optymalnych metod diagnostycznych i leczniczych, które pozwolą na stworzenie właściwego algorytmu postępowania z tymi chorymi. Niestety chorzy oporni na leczenie izotopowe oraz chorzy na zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy wymagają odrębnego postępowania ponieważ szansa na długoletnie przeżycie w tych grupach chorych jest niewielka. Odkrycie roli kinaz tyrozynowych w rozwoju raka tarczycy dało możliwość terapii celowanej.

Przedstawiona mi do oceny monografia **„Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy”** jest wnikliwym studium klinicznym wpisującym się w problem leczenia zaawansowanych form raka tarczycy oraz konsekwencjom klinicznym i powikłaniom związanych z zastosowaną terapią. Rozprawa habilitacyjna jest zredagowana w sposób typowy. Zawiera ona 112 stron, w tym tabele umieszczone w tekście (16 tabel), 8 rycin zawartych w tekście oraz cytowane w tekście 178 pozycji piśmiennictwa w większości angielskojęzycznego (z wyjątkiem jednej w języku polskim). Cytowane piśmiennictwo jest obszerne i zawiera głównie aktualne publikacje.

Warstwa tekstowa poprzedzona jest stroną tytułową, spisem treści oraz streszczeniami w języku polskim i angielskim.

Całość pracy podzielono na trzy części: poglądową, badawczą i wspólną. Część poglądowa składa się z 5. rozdziałów. W czterostronicowym wstępie Oceniana przedstawia aktualną wiedzę dotyczącą epidemiologii, diagnostyki i leczenia raków tarczycy. Następnie omawia rolę kinaz tyrozynowych w patogenezie raka tarczycy opisując szczegółowo szlaki sygnałne i mechanizmy molekularne włączone w patogenezę raka tarczycy. W kolejnym rozdziale na 20. stronach szczegółowo omawia zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu raka tarczycy. W końcu opisuje wskazania do terapii celowanej oraz powikłania związane z leczeniem celowanym raka tarczycy. W części badawczej koncentruje się na obserwacjach własnych w zakresie powikłań leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. W rozdziale pierwszym Habilitantka omawia założenia i cel pracy. Celem szczegółowym monografii była retrospektywna analiza powikłań leczenia celowanego z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na zaawansowanego raka tarczycy. W kolejnym rozdziale Autorka prezentuje materiał oraz zastosowane metody badawcze. Ostatecznie spośród 102 chorych na raka tarczycy do grupy badanej włączono

72 osoby, u których przeprowadzono 74 kursy terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych, leczonych w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach. U pacjentów zastosowano 60 kursów terapii w ramach badań klinicznych, a 14 poza badaniami klinicznymi, oceniając sześć różnych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Zróżnicowanego raka tarczycy rozpoznano u 32 osób (raka brodawkowatego u 6 osób, pęcherzykowego u 12 osób, niskozróżnicowanego u 14 osób). Raka rdzeniastego zdiagnozowano u 40 osób (34 osoby ze sporadycznym rakiem tarczycy, z MEN2A - 4 osoby i MEN2B - 2 chorych). Następnie Autorka omawia metodę oceny powikłań leczenia opartej na międzynarodowej klasyfikacji (w skali od łagodnych G1 do śmiertelnych G5). Wszyscy poddani leczeniu pacjenci prezentowali zaawansowaną fazę choroby. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. W kolejnym rozdziale Habilitantka przedstawia uzyskane wyniki. W czytelnych tabelach opisuje najczęstsze objawy niepożądane terapii w odniesieniu do poszczególne inhibitory kinaz. Następnie omawia sytuacje w których istniała konieczność czasowego lub całkowitego odstawienia leku. W kolejnych rozdziałach opisuje objawy niepożądane ze strony skóry, przewodu pokarmowego i układu krążenia. Omawia także towarzyszący terapii spadek masy ciała oraz nieprawidłowości w zapisie EKG i badaniach laboratoryjnych. Wreszcie opisuje poważne powikłania terapii. W kolejnym rozdziale omawia tolerancję terapii w zależności od wielu czynników w tym typu histologicznego raka, wieku, płci i schorzeń towarzyszących. Analizuje także jakość życia chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym poddanych leczeniu inhibitorami kinaz. W dosyć szerokiej dyskusji Habilitantka konfrontuje wyniki własne z danymi literaturowymi, umiejętnie analizując uzyskane wyniki z jednoczesną świadomością ograniczeń wynikających z retrospektywnego charakteru badania. Habilitantka wskazała na podobieństwo, odmienności a przede wszystkim nowatorstwo w skali polskiej opublikowanych danych. W podsumowaniu Oceniana podkreśla wagę procesu uczenia się lekarzy prowadzącym ten typ nowoczesnej terapii. Ostatecznie prowadzi czytelnika do końcowych wniosków, które choć niezwykle ogólne, są uprawnione na podstawie uzyskanych wyników badań i odpowiadają na zadania postawione w celach pracy. Co pragnę zaznaczyć, szereg elementów rozprawy może być wykorzystanych w tworzeniu algorytmu postępowania u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Oceniając stronę edytorską manuskryptu stwierdzam, że jej tekst jest dość dobrze opracowany pod względem redakcyjnym. Z obowiązku recenzenta zamieszczam kilka uwag. Za pewien błąd uważam brak spisu zastosowanych skrótów, co w dużej mierze utrudnia pracę

recenzentowi. Opis ryciny 5. powinien być uszczegółowiony. Dzielenie tabel w tekście pogarsza jakość odbioru pracy. Pewnym problemem pozostaje ocena niekorzystnego wpływu inhibitorów kinaz jednocześnie w odniesieniu do dwóch nowotworów o kompletnie różnym pochodzeniu. W wyniku wielu czynników - podziału histopatologicznego i stosowanych różnych inhibitorów kinaz, grupy stały się nieliczne co może rzutować na ogólny wynik badania. Pragnę jednakże z całym przekonaniem podkreślić, że jest to najliczniejszą grupą możliwą do zbadania w warunkach polskich, i wymagała olbrzymiego wysiłku ze strony Habilitantki.

Moje uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawionej mi do oceny pracy a przytoczone wcześniej dane świadczą, że przedłożona do recenzji rozprawa habilitacyjna wnosi istotny wkład do rozwoju nauki, zwłaszcza w zakresie endokrynologii onkologicznej - spełnia więc kryteria stawiane rozprawom habilitacyjnym.

C. Ocena działalności dydaktyczno-wychowawczej.

C.1. Szkolenie przeddyplomowe

Dr n. med. Jolanta Krajewska w latach 2004 – 2006 prowadziła zajęcia dydaktyczne z medycyny nuklearnej dla studentów Wydziału Lekarskiego w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

C.2. Szkolenie podyplomowe

Dr n. med. Jolanta Krajewska kilkakrotnie była zaproszonym wykładowcą na kursach kształcenia ustawicznego z endokrynologii, diabetologii i chorób metabolicznych organizowanych przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne. Miałem okazję osobiście wysłuchać bardzo kompetentnych wykładów Ocenianej. Angażuję się także w dydaktykę podyplomową będąc opiekunem specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych i endokrynologii

D. Działalność organizacyjna i społeczna.

W trakcie swojej pracy Oceniana aktywnie uczestniczyła w organizacji wielu konferencji naukowych krajowych i zagranicznych. W 2016 roku, utworzyła aplikację kwalifikującą Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach do Europejskiej Sieci Referencyjnej 'ENDO-ERN' w zakresie 'non-metastatic thyroid macrocarcinoma'. Obecnie jest przedstawicielem Instytutu w tej sieci.

Jest także członkiem wielu krajowych i europejskich towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

- Polskiej Grupy Nowotworów Endokrynnych
- Polskiego Towarzystwa Tarczycowego (członek Komisji Rewizyjnej Oddziału Śląskiego PTT),
- Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Onkologicznej
- European Society of Endocrinology
- European Thyroid Association
- European Neuroendocrine Tumor Society

Kandydatka współtworzyła rekomendacje dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy w 2010 i 2015 i ich aktualizacje w 2018 roku oraz rekomendacje dla dzieci chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w 2016 roku. Dr n. med. Jolanta Krajewska jest znanym oraz wysoce cenionym endokrynologiem i ekspertem zakresie leczenia raka tarczycy w środowisku polskim ale także jej osiągnięcia zostały zauważone na arenie międzynarodowej.

Wniosek końcowy

Przebieg pracy oraz znamienity dorobek naukowy wskazują, iż dr med. Jolanta Krajewska jest w pełni dojrzałym i doświadczonym pracownikiem naukowym, który samodzielnie potrafi formułować i realizować założone cele badawcze. Spójny dorobek naukowy, znacznie przekracza wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego. Konceptyjny udział Kandydatki w działalności naukowej ukoronowany został rozprawą habilitacyjną, która stanowi istotny, oryginalny wkład Autorki w rozwój badań nad zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy.

Z wyżej wskazanych względów, w oparciu o przepisy Ustawy o Tytule i Stopniach Naukowych mam zaszczyt wystąpić do Wysokiej Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie z wnioskiem o dopuszczenie dr n. med. Jolanty Krajewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

prof. zw. dr hab. med. Marek Ruchała