

1. Wydział Medyczny

Uniwersytet Rzeszowski

Ul. Kopisto 2a

Rzeszów

2. Klinika Onkologii Klinicznej

Podkarpackie Centrum Onkologii

Ul. Szopena 2

Rzeszów

Ocena

dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego

dr med. Barbary Radeckiej

Niniejsza ocena została opracowana na podstawie dokumentacji przekazanej przez przewodniczącego Rady Naukowej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie Pana Prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego w związku z ubieganiem się Pani dr med. Barbary Radeckiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie całokształtu dorobku naukowego oraz monografii pt. *„Patomorfologiczna całkowita odpowiedź u chorych na raka piersi poddanych przedoperacyjnej chemioterapii”*.

1. Dane ogólne

Dr med. Barbara Radecka po zdaniu egzaminu dojrzałości w I Liceum Ogólnokształcącym w Radomsku podjęła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej we Wrocławiu, które ukończyła 1988 roku. W 1993 roku uzyskała pierwszy stopień specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych. Drugi stopień w dziedzinie chemioterapii nowotworów otrzymała w 1997, zaś specjalizację z onkologii klinicznej uzyskała w 2003 roku. 2004 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Odległe wyniki leczenia nawrotów raka piersi u chorych po pierwotnym leczeniu operacyjnym” został Jej nadany tytuł doktora nauk medycznych uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Gdańsku, a promotorem pracy był Pan prof. dr hab. Jacek Jassem. Od 1989 roku pracuje w Wojewódzkim Szpitalu w Opolu jako stażysta, młodszy asystent czy lekarz

medycyny szkolnej. Od 1993 roku pracuje w Opolskim Centrum Onkologii jako asystent, a następnie starszym asystent. W latach 1999-2015 pełni funkcję zastępcy ordynatora w Oddziale Onkologii Klinicznej, zaś od 2016 roku ordynatora Oddziału Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym.

Informacje o zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Dr B. Radecka od 2011-2018 roku jest zatrudniona jako adiunkt i członek Rady Programowej na Uniwersytecie Opolskim w Opolu w Katedrze Biotechnologii i Biologii Molekularnej Wydziału Przyrodniczo-Technicznego. W latach 2015-2016 prowadzi zajęcia w Instytucie Pielęgniarstwa Państwowej Medycznej Wyższej Szkole Zawodowej w Opolu. Od 2018 roku do chwili obecnej jest adiunktem i członkiem Rady Programowej Uniwersytetu Opolskiego w Instytucie Medycyny, w Zakładzie Medycyny Rodzinnej i Zdrowia Publicznego.

Staże w zagranicznych ośrodkach naukowych lub akademickich

Habilitantka w 2009 roku odbyła szkolenie w Instytucie Jules Bordet w Brukseli pod kierunkiem prof. Martine Piccart oraz prof. Fatimy Cardoso w ramach stypendium naukowego *European Society of Medical Oncology*. Uczestniczyła jako obserwator w pracy *Breast Unit*, a także *Breast International Group* (dr Evandro De Azambuja) oraz *Breast Cancer Translational Research Laboratory* (prof. Christos Sotiriou). Przez cały okres aktywności zawodowej realizuje kształcenie podyplomowe. W okresie szkolenia specjalizacyjnego odbyła szereg kursów specjalizacyjnych w zakresie onkologii klinicznej, a po zdaniu egzaminu kontynuuje kształcenia w ramach licznych konferencji edukacyjnych.

Uczestnictwo w Towarzystwach naukowych

Habilitantka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, *European Society of Medical Oncology*, *Central-East European Oncology Group*, a także Polskiej Grupy do Badań nad Biologią i Kliniką Przerzutów do Mózgu i Polskiego Towarzystwa do badań nad Rakiem Piersi. W ramach działalności w Polskim Towarzystwie Onkologii Klinicznej była członkiem Sądu Koleżeńskiego w poprzedniej kadencji oraz obecnie jest sekretarzem Zarządu Głównego. W 2019 roku została powołana do Rady Akredytowanych *Breast Cancer Units*, działającej przy Polskim Towarzystwie do Badań nad Rakiem Piersi. Jest członkiem Rady Naukowej czasopisma *Onkologia w Praktyce Klinicznej*.

Wyróżnienia i nagrody

Dr med. Barbara Radecka otrzymała I nagrodę za prace w postaci plakatu na 5th, 6th oraz 7th Central European Oncology Congress w roku 2007, 2009 i 2011 jako współbadacz. Dzięki współpracy i opiece nad Studenckim Kołem Naukowym „Onkos”, praca przygotowana pod Jej kierunkiem otrzymała I nagrodę za prezentację ustną na VIII Konferencji Naukowo-Szkoleniowej z udziałem Studenckich Kół Naukowych w 2018 roku w Elku. W 2018 roku otrzymała Srebrny Laur Umiejętności i Kompetencji w dziedzinie: medycyna i inżynieria biomedyczna; nagroda Opolskiej Izby Gospodarczej.

Przedstawienia sylwetki i kariery zawodowej dr med. Barbara Radecka może świadczyć o dużym zaangażowaniu w zakresie pracy zawodowej jak również aktywności w dziedzinie naukowej.

2. Działalność dydaktyczno-edukacyjna

Dr B. Radecka była wykładowcą na ogólnopolskich i regionalnych konferencjach i kongresach onkologicznych (m. in. XIX Światowy Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Senologicznego, Spotkanie po ASCO, Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Kongres Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej, Konferencja „Onkologia i Plastyka”, konferencje edukacyjne „Onkologia w Praktyce Klinicznej”, „Postępy Onkologii”, Kongres Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, konferencje Polskiego Towarzystwa do Badań nad Rakiem Piersi „Falenty” łącznie z Pierwszą Polsko-Amerykańską Debata). Uczestniczy jako wykładowca na kursach podyplomowych CMKP w zakresie onkologii dla lekarzy różnych specjalności. Była również wykładowcą i współorganizatorem „Szkolenia z zakresu onkologii dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w latach 2017-2018” finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia. W ramach kształcenia podyplomowego jest opiekunem trzech lekarzy specjalizacyjnych w dziedzinie onkologii klinicznej, w tym dwóch zakończonych egzaminem. Była opiekunem stażu typu „*physician shadowing*” studentki z USA realizowanego w Opolskim Centrum Onkologii w 2014 roku.

Działalność edukacyjną realizuje jako wykładowca regionalnych i ogólnopolskich konferencji dla pielęgniarek onkologicznych, a także jako wykładowca Letniej Akademii Onkologicznej dla Dziennikarzy. Aktywnie uczestniczy w edukacji pacjentów zrzeszonych w Stowarzyszeniu „Amazonki”, Fundacji „Onkocafe”, Stowarzyszeniu „Niebieski Motyl”,

Stowarzyszeniu „Europacolon Polska” czy Polskiej Koalicji Pacjentów Onkologicznych. Uczestniczy również w akcjach edukacyjnych młodzieży szkół gimnazjalnych, ponadgimnazjalnych i studentów.

W 2016 roku została powołana do pełnienia funkcji konsultanta naukowego do spraw uruchomienia w Uniwersytecie Opolskim kierunku lekarskiego. Współuczestniczyła w tworzeniu programu dydaktycznego, dbając o właściwy zakres kształcenia studentów w dziedzinie onkologii. Jako nauczyciel akademicki prowadzi seminaria z przedmiotu „Elementy profesjonalizmu w medycynie” od 2 lat. W roku akademickim 2019/2020 rozpocznie zajęcia ze studentami III roku kierunku lekarskiego w zakresie przedmiotu „Propedeutika onkologii”. W ramach działalności Studenckiego Koła Naukowego „Onkos”, którego jest opiekunem przeprowadziła zajęcia warsztatowe, na których studenci zapoznali się z organizacją opieki onkologicznej w Polsce, strukturą pełnoprofilowego ośrodka onkologicznego na przykładzie Opolskiego Centrum Onkologii oraz ideą zintegrowanej opieki onkologicznej. Dzięki działalności Koła powstał projekt badawczy pt. „Oszacowanie poziomu filtracji kłębuszkowej przy pomocy różnych wzorów w populacji chorych na nowotwory w podeszłym wieku kwalifikowanych do leczenia systemowego” i praca została zareprezentowana podczas VIII Konferencji Naukowo-Szkoleniowej z udziałem Studenckich Kół Naukowych, gdzie została nagrodzona. W 2019 roku studenci przygotowali warsztaty podczas IV Ogólnopolskiej Studenckiej Konferencji Szkoleniowej „Innowacje w Onkologii” organizowanej przez Studenckie Koło Naukowe „Onkoma” działające przy Klinice Gastroenterologii Onkologicznej w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie. Jest audytorem wewnętrznym Zintegrowanego Systemu Zarządzania zgodnego z normami ISO 9001:2000 i ISO 14001.

Podsumowując, dr med. Barbara Radecka jest doświadczonym i aktywnym lekarzem, bierze czynny udział w edukacji nie tylko lekarzy, ale również szkoleniu personelu pielęgniarzkiego, studentów i edukacji pacjentów, co zasługuje na szczególną uwagę.

3. Działalność organizacyjna

Od wielu lat Pani Dr B. Radecka zaangażowana jest w działalność organizacyjną wielu towarzystw naukowych, których jest członkiem.

W roku 2015 roku Dyrektor Opolskiego Centrum Onkologii powierzył Jej organizację i prowadzenie Wielodyscyplinarnego Zespołu Diagnostyki i Leczenia Raka

Piersi (*Breast Cancer Unit*). W styczniu br. praca zespołu została poddana ocenie przez zespół audytorów Międzynarodowego Towarzystwa Senologicznego. Przeprowadzony audyt skutkował przyznaniem Opolskiemu Centrum Onkologii certyfikatu międzynarodowego Programu Akredytacyjnego Dla Ośrodków Senologicznych (ang. *Accreditation Program For Breast Centers*, APBC). Praca tego zespołu otworzyła drogę do szerokiego zastosowania przedoperacyjnego leczenia systemowego u chorych na raka piersi.

W świetle powyższych danych działalność organizacyjną Habilitantki można uznać za znaczącą i odpowiadającą Jej wysokim kwalifikacjom zawodowym i naukowym.

4. Działalność naukowo-badawcza

Całość dorobku naukowego Dr Barbary Radeckiej obejmuje 37 prac zamieszczonych w czasopiśmie polskich i zagranicznych (21 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych: łączny IF 57,075; MNiSW 465, 6 opisów przypadków: MNiSW 37, 8 prac poglądowych: łączny IF 3,981, MNiSW 88 oraz 2 monografie.. Łączna liczba opublikowanych doniesień zjazdowych wynosiła 47 (przewaga doniesień anglojęzycznych).

Według oceny bibliometrycznej prac oryginalnych, kazuistycznych i poglądowych (bez sprawozdań i doniesień zjazdowych) wykonanej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Opolskiego szczegółowy dorobek punktowy Habilitantki wynosi:

- Łączna punktacja: IF= 61,118 MNiSW = 588

- Liczba cytowań: 201 (bez autocytowań 186)

INDEKS HIRSCHA: 7

W wymienionych pracach habilitantka miała udział na każdym etapie ich przygotowania jako pierwszy autor (11 prac) oraz drugi autor (6 publikacji), co stanowiło IF 0,683 i MNiSW -24.

4.1. Ocena monografii stanowiącej rozprawę habilitacyjną

Osiągnięciem naukowym Habilitantki jest monografia pt. "Patomorfologiczna całkowita odpowiedź u chorych na raka piersi poddanych przedoperacyjnej chemioterapii" Rozprawa zawiera 150 stron i 282 pozycje piśmiennictwa. Praca zawiera wstęp oraz część badawczą, która jest retrospektywną analizą wyników leczenia chorych na raka piersi poddanych przedoperacyjnej chemioterapii. Autorka w podrozdziale „Uzasadnienie wyboru

tematu” zaznaczyła że, poszukiwanie czynników związanych z odpowiedzią na przedoperacyjną chemioterapię ma kluczowe znaczenie w poprawie standardów leczenia okołoperacyjnego. Skłoniło to Habilitantkę do podjęcia analizy wyników leczenia chorych przedoperacyjną chemioterapią oraz do ustalenia czynników wpływających na te wyniki. Obecnie stosujemy chemioterapię jako leczenie przed operacją u chorych we wczesnych stadiach zaawansowania choroby, gdy możliwe jest przeprowadzenie radykalnego leczenia operacyjnego. Leczenie ma miejsce w przypadkach rozpoznania podtypu o niekorzystnym rokowaniu: raka HER2 dodatniego, trójujemnego lub luminalnego o wysokiej złośliwości histologicznej. U takich chorych uzyskanie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej w wyniku przedoperacyjnego leczenia, może mieć znaczenie prognostyczne.

W ostatnich latach decyzje terapeutyczne są podejmowane podczas interdyscyplinarnego konsylium, co pozwala na wybór optymalnej sekwencji leczenia chorych na wczesnego raka piersi. Ponieważ w Polsce brak jest danych dotyczących efektów przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na raka piersi, celem pracy Habilitantki była weryfikacja przydatności rokowniczej wybranych parametrów histoklinicznych i markerów immunohistochemicznych oraz próba sformułowania indeksu prognostycznego dla uzyskania pCR u chorych na raka piersi poddanych przedoperacyjnej chemioterapii. Do badania włączono 124 chorych na raka piersi leczonych w jednym ośrodku (była to ocena retrospektywna).

W analizie jednoczynnikowej uwzględniono czynniki demograficzne (wiek, stan menopauzalny, masa ciała, BMI), czynniki związane z obrazem krwi obwodowej, które mogą ulegać zmianom w przebiegu procesu nowotworowego (stężenie hemoglobiny, N/L i P/L) oraz szereg danych histoklinicznych (typ histopatologiczny, stopień złośliwości histologicznej, ekspresję ER i PR, status HER2, wartość Ki-67, biologiczny podtyp raka oraz stopień klinicznego zaawansowania). Poddano analizie rodzaj chemioterapii, średnią względną intensywność dawki, kliniczną odpowiedź na leczenie oraz ukończenie chemioterapii zgodnie z planem lub wcześniej z powodu objawów niepożądanych. Oceniono także wpływ czasu od rozpoznania choroby do rozpoczęcia chemioterapii, czasu leczenia i czasu od zakończenia chemioterapii do zabiegu operacyjnego.

W badanej grupie pCR uzyskano u 27,4%, a w podgrupie chorych na raka HER2 dodatniego u 31,9%. Uzyskanie pCR w całej grupie było znamienne związane z ekspresją receptorów progesteronowych oraz poziomem markera proliferacji Ki-67, a także z całkowitą

kliniczną odpowiedzią na leczenie. Częściej odnotowano pCR u chorych na raka HER2 dodatniego oraz bez ekspresji receptorów estrogenowych, jednak nie były to różnice znamienne. W podgrupie chorych na HER2 dodatniego raka piersi, istotny wpływ na uzyskanie pCR miały wartość BMI oraz poziom markera proliferacji Ki-67 wyrażonego jako zmienna ciągła, a także z całkowitą kliniczną odpowiedzią na leczenie.

Zastosowanie analizy wieloczynnikowej wg modelu regresji logistycznej pozwoliło na sformułowanie modeli prognostycznych w postaci równań opisujących zależność pomiędzy prawdopodobieństwem uzyskania pCR a wybranymi czynnikami klinicznymi. Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci równań oraz zaprezentowano dla nich krzywe ROC. W całej badanej grupie chorych największą zdolność diagnostyczną uzyskano dla modelu opartego o status HER2 oraz wartość Ki-67 osiągając moc testu $=0,7917$. W grupie chorych na HER2 dodatniego raka piersi największą zdolność diagnostyczną uzyskano dla modelu złożonego z trzech zmiennych: Ki-67, BMI oraz klinicznej odpowiedzi na leczenie osiągając moc testu $=0,7469$. Przedstawione modele prognostyczne dowodzą znaczenia klasycznych histoklinicznych czynników w prognozowaniu wyników leczenia, powinny być przedmiotem zainteresowania badaczy, szczególnie klinicystów, ponieważ odgrywają istotną rolę w ocenie rokowania i ustalaniu wskazań do leczenia jak również mogą być przydatne do oceny odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe.

Wnioski wysunięte z tej pracy wskazują, że uzyskanie pCR było związane z ekspresją PR oraz markera proliferacji Ki - 67, a także z całkowitą odpowiedzią kliniczną. W przypadku chorych z dodatnią ekspresją HER2 i bez ekspresji ER obserwowano częściej pCR co nie było istotne statystycznie. U chorych z HER2+ istotny wpływ na pCR miała wpływ wartość BMI, Ki67 oraz odpowiedź kliniczna. Analiza wieloczynnikowa wg modelu regresji logistycznej pozwoliło na ocenę zależności pomiędzy prawdopodobieństwem uzyskania pCR a wybranymi czynnikami klinicznymi. W pracy przeprowadzono analizę statystyczną w oparciu o standardowe testy oraz zastosowano analizę wieloczynnikową przy użyciu modelu regresji logistycznej. Do określenia rozgraniczenia wyników prawidłowych i nieprawidłowych wykorzystano ROC.

Wg mojej opinii zabrakło przynajmniej oceny czasu przeżycia wolnego od nawrotu w zależności od parametrów histoklinicznych, szczególnie u chorych źle rokujących. Habbilitantka zamierza dokonać oceny skuteczności leczenia w późniejszym okresie.

Należy podkreślić, że przedstawiona praca stanowiąca rozprawę habilitacyjną wnosi wartościowe elementy do obecnej wiedzy medycznej i praktyki lekarskiej i świadczy o dużej wiedzy Habilitantki dotyczącej problematyki raka piersi.

4.2. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Głównym przedmiotem zainteresowań naukowych dr Barbary Radeckiej jest ocena wpływu czynników klinicznych na wyniki leczenia chorych na raka piersi w populacji polskiej, co było przedmiotem Jej rozprawy na tytuł doktora oraz monografii będącej zasadniczym osiągnięciem naukowym.

W badaniach dotyczących raka piersi zaobserwowała, że na ryzyko wystąpienia nawrotu, niezależnie od jego lokalizacji, ma wpływ liczba zajętych pachowych węzłów chłonnych, a ryzyko przerzutów do kości jest zależne od histologicznej postaci raka, natomiast ryzyko przerzutów do narządów wewnętrznych zależy od zaawansowania pierwotnego guza. (Radecka B i wsp. *Nowotwory J Oncol* 2007;57(6):669-676). W pracy opublikowanej w *Cancer Res* 2009;69(2):129S-129S) podkreśla że, chore na raka trójjemnego mają podwyższone ryzyko wtórnych nowotworów, prawdopodobnie z powodu częstszego w tej grupie rodzinnego występowania raka piersi. W pracy jako drugi autor podjęła się oceny względnej intensywności dawki uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi na poziomie 78% lub więcej co wiązało się z dłuższym czasem przeżycia wolnego od nawrotu choroby i czasem całkowitego przeżycia (*Nowotwory* 2014;64(2):135-142). W ramach wielośrodkowego badania brała udział w analizie czynników histoklinicznych mających wpływ na długoletnie przeżycie chorych na uogólnionego raka piersi - *Ann Oncol* 2006; 17;Suppl_9: ix89). W pracy *Immunohistochemical Predictors of Bone Metastases in Breast Cancer Patients. Pathol Oncol Res.* 2015;21(4):1229-36 (jako współautor), odnotowano znamiennie częściej podtyp luminalny A oraz luminalny B/HER2 dodatni w grupie chorych na raka piersi z przerzutami do kości, natomiast w grupie chorych bez przerzutów częściej występował podtyp trójjemny.

Przedmiotem badań dr B. Radeckiej byli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (*Nowotwory J Oncol* 2013;63(2):119-123), raka jelita grubego (*Oncol Clin Pract* 2016;12(6):201-204, *J of Clin Oncol* 2018, Vol. 36, Issue: 15, Suppl.).

Działając w ramach projektów prowadzonych przez Polską Grupą do Badań nad Biologią i Kliniką Przerzutów do Mózgu pod patronatem Stowarzyszenia Grupy

Onkologicznej Europy Środkowo-Wschodniej uczestniczyła w wielu pracach badawczych co zaowocowała publikacjami i doniesieniami zjazdowymi (*Breast Cancer Res Treat* 2009;117:297-303; *Oncologist* 2012;17:26-35).

Przestawiony pozostały dorobek naukowo-badawczy Habilitanta należy uznać za wartościowy i znaczący, co odzwierciedla punktacja MNiSW oraz IF. Wymienione prace oryginalne cechuje adekwatny dobór tematyki badań z zakresu onkologii, poprawna metodologia oraz możliwość zastosowania wyników badań w praktyce klinicznej. Dr Radecka aktywnie uczestniczyła w badaniach wieloośrodkowych, co odzwierciedlają publikacje w czasopiśmie i doniesieniach zjazdowych.

5. Wniosek końcowy

Podsumowując, działalność naukowa (oceniona wg wskaźnika oddziaływania - IF i punktacji MNiSW), organizacyjna i dydaktyczna Habilitantki upoważnia mnie do wydania pozytywnej opinii oraz wystąpienia do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie dr Barbary Radeckiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego, zgodnie z art. 18a ust.5 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz.595, Dz. U. z 2005 r., nr 164, poz.1365, Dz. U. z 2011 r., nr 84, poz.455).

Rzeszów 14.10.2019

prof. dr hab. n. med. Bożenna

Karczmarek-Borowska

KIEROWNIK
Kliniki Onkologii Klinicznej

prof. dr hab. n. med. Bożenna Karczmarek-Borowska