

Dr n med. Beata Jagielska

Narodowy Instytut Onkologii-PIB
Warszawa, ul Roentgena 5
e-mail Beata.Jagielska@pib-nio.pl

AUTOREFERAT

1. Przebieg kariery zawodowej i działalność merytoryczna

W 1986 roku, po ukończeniu studiów na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie, uzyskałam dyplom lekarza medycyny. Po odbyciu stażu podyplomowego, podjęłam pracę w Szpitalu Czerniakowskim, a następnie od 1991 roku w ZOZ przy ul. Czumy. W maju 1995 rozpoczęłam pracę w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej - Curie, a od stycznia 1998 do października 2012 roku pracowałam w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi tegoż Instytutu, początkowo na stanowisku starszego asystenta, a od 2007 roku na stanowisku adiunkta. W 1998 roku uzyskałam II stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych. W 2000 roku uzyskałam specjalizację w dziedzinie chemioterapii, a w 2003 w dziedzinie onkologii klinicznej. Stopień naukowy doktora nauk medycznych nadała mi Rada Naukowa Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie w dniu 10.01.2007 roku na podstawie rozprawy p.t. „Analiza wczesnych powikłań u chorych po rozległych operacjach nowotworów w obrębie głowy i szyi”, za którą otrzymałam nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą pracę doktorską. Od października 2012 do grudnia 2012 pełniłam obowiązki Kierownika nowo utworzonej Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardioponkologii (obecnie Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardioponkologii i Medycyny Paliatywnej) Centrum Onkologii w Warszawie. Od stycznia 2013 do chwili obecnej pełnię funkcję kierownika tejże Kliniki. W październiku 2013 roku, na mocy rozporządzenia Wojewody Mazowieckiego, zostałam powołana na stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, które to

stanowisko pełnię do chwili obecnej. W marcu 2014 zostałam powołana na stanowisko Zastępcy Dyrektora ds. Lecznictwa Centrum Onkologii w Warszawie, a w maju 2016 objęłam stanowisko Zastępcy ds. Dyrektora Lecznictwa Otwartego i Rozliczeń Świadczeń Zdrowotnych, które pełnię do chwili obecnej. W lipcu 2014 ukończyłam studia podyplomowe w zakresie organizacji i zarządzania w ochronie zdrowia w Wyższej Szkole Biznesu i Przedsiębiorczości w Ostrowcu Świętokrzyskim.

2. Dorobek naukowy

Jestem autorem lub współautorem 40 prac opublikowanych w całości w czasopismach recenzowanych, w tym 16 oryginalnych i opisów przypadków oraz 24 poglądowych. Łączny współczynnik oddziaływania IF wymienionych publikacji wynosi 15,970; KBN/MMiSW - 445. Liczba cytowań wg Web of Science wynosi 38, a wg Scopus 40, zaś indeks Hirscha Web of Science – 4, Scopus -3.

Po uwzględnieniu publikacji przyjętej do druku w kwietniu 2020 „Cardiotoxicity danger in immunotherapy” IF wynosi 19,021 (Article ID: IUB2299, Article DOI: 10.1002/iub.2299, Internal Article ID: 16738788, Article: IPK2019: Cardiotoxicity danger in immunotherapy. Journal: IUBMB Life - załączam potwierdzenie wydawcy).

Ponadto, jestem autorem lub współautorem 7 rozdziałów w podręcznikach i monografiach, współautorem 3 książek autorskich oraz redaktorem naczelnym 3 wieloautorskich monografii. Jestem także autorem lub współautorem 29 prac oryginalnych opublikowanych w streszczeniach w polskich i anglojęzycznych czasopismach recenzowanych oraz materiałach zjazdowych oraz 7 pełnotekstowych prac oryginalnych opublikowanych w suplementach czasopism recenzowanych.

Na zjazdach, konferencjach i kongresach krajowych i zagranicznych przedstawiłam łącznie 61 doniesień ustnych i plakatowych. Ponadto wygłosiłam 9 wykładów na konferencjach i kongresach zagranicznych. Jestem autorem lub współautorem 18 prac popularnonaukowych. Jestem autorem 202 recenzji dokumentacji międzynarodowych badań klinicznych (w tym: fazy IV – 5, III – 134, II – 60 i I – 3) prowadzonych w Polsce, przeprowadzonych na zlecenie Departamentu Badań Klinicznych Urzędu Produktów Lekniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz 6 recenzji prac poglądowych.

Z chwilą podjęcia pracy w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi zajmowałam się przede wszystkim zagadnieniami dotyczącymi diagnostyki i leczenia oraz terapii wspomagającej chorych na nowotwory narządów głowy i szyi. Moje podstawowe zainteresowania były

związane z określeniem miejsca i roli chemioterapii w leczeniu chorych na raka regionu głowy i szyi. Byłam współautorem i realizowałam w praktyce klinicznej programy radioterapii jednoczesnej z chemioterapią (cisplatyna i 5-fluorouracyl) w wybranych lokalizacjach zaawansowanych lokoregionalnie nowotworów głowy i szyi (badania w ramach planu naukowego Centrum Onkologii). Wstępne badania sugerowały zadowalającą tolerancję i zachęcające wyniki leczenia u chorych na raka ustnej i krtaniowej części gardła. W oparciu o reprezentatywny materiał chorych na raka ustnej części gardła byłam współautorem, wraz z wielodyscyplinarnym zespołem, analizy czynników prognostycznych wpływających na efekt jednoczesnej radio- i chemioterapii. Celem tej pracy było określenie grup pacjentów odnoszących zysk terapeutyczny. Wyniki tych doświadczeń zostały opublikowane w piśmiennictwie polskim i zagranicznym oraz były przedmiotem licznych doniesień na zjazdach i kongresach. W kolejnych latach, wspólnie z zespołem, opracowałam oryginalne zasady leczenia wspomagającego w tej grupie chorych, ze szczególnym uwzględnieniem zapewnienia właściwej alimentacji, co miało na celu minimalizację wysokiego ryzyka działań niepożądanych.

Byłam współautorem wdrożenia do rutynowej praktyki klinicznej oryginalnie zmodyfikowanego programu jednoczesnej radiochemioterapii i uzupełniającej chemioterapii u chorych na niskozróżnicowanego raka nosowej części gardła, którego pierwotna wersja opracowana była przez US Head and Neck Intergroup (badanie w ramach planu naukowego Centrum Onkologii). Leczenie polega na stosowaniu cisplatyny w trydziobowym wlewie ciągłym, co 21 dni w trakcie napromieniania. Z uwagi na relatywnie wysokie ryzyko przerzutów odległych, po zakończeniu radiochemioterapii chorzy otrzymują uzupełniająco trzy kursy cisplatyny i 5-fluorouracylu. Wyniki zostały opublikowane w piśmiennictwie i były przedmiotem prezentacji na zjazdach i kongresach.

Doświadczenia zdobyte w trakcie pracy w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi w zakresie diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory regionu głowy i szyi pozwoliły mi na podjęcie analizy postępowania okołooperacyjnego u chorych kwalifikowanych do rozległych operacji z powodu nowotworów tej lokalizacji. Wynikiem tych prac było opracowanie dysertacji doktorskiej p.t. „Analiza wczesnych powikłań po rozległych operacjach nowotworów głowy i szyi”, opublikowanej następnie w Magazynie Otorynolaryngologicznym w 2008 roku. Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano zalecenia dotyczące postępowania okołooperacyjnego u chorych kwalifikowanych do rozległych operacji z powodu nowotworu regionu głowy i szyi, które zostały wdrożone do praktyki klinicznej. Kontynuując problematykę postępowania wspomagającego w 2011 roku opublikowałam pracę oryginalną,

w której wykazałam nieprawidłową fibrynolizę i skrócenie czasu APTT u chorych na nowotwory głowy i szyi otrzymujących wyłączną radioterapię lub równoczesną radiochemioterapię. Skrócenie czasu APTT było jedynym czynnikiem wpływającym na całkowity czas przeżycia potwierdzony w analizie wielowariantowej modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, co ma ważne implikacje kliniczne. Powtarzające się skrócenie czasu APTT może być pierwszym objawem wskazującym na zwiększone ryzyko rozwoju choroby zakrzepowej – „*Coagulation disorders in patients with locally advanced head and neck cancer - should they really be disregarded?*”, Neoplasma, 2011 r.

W kolejnej pracy będącej podsumowaniem moich doświadczeń zdobytych podczas pracy w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi podjęłam temat leczenia wspomagającego („*Leczenie wspomagające w nowotworach głowy i szyi*”, Onkologia w Praktyce Klinicznej, 2012). Wykazałam istotną rolę jaką pełni leczenie wspomagające. Obszernie omówiłam również problemy psychologiczne, z którymi boryka się chory na nowotwór.

W roku 2012 podjęłam się zadania utworzenia Kliniki Diagnostyki Onkologicznej, Kardioonkologii oraz Medycyny Paliatywnej. W ramach działalności kliniki ze względu na jej wielodyscyplinarny charakter kontynuowałam działalność naukową i edukacyjną w obszarze diagnostyki onkologicznej, kardioonkologii oraz leczenia wspomagającego. We współpracy z Kliniką Nowotworów Narządu Rodnego opublikowałam jako współautor prace dotyczące diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory w ciąży prezentując wymogi bezpiecznej diagnostyki i leczenia w tej grupie pacjentek. Prowadząc Klinikę Diagnostyki Onkologicznej, Kardioonkologii i Medycyny Paliatywnej szczególny nacisk kładłam na rozwój obszaru kardioonkologii, co doprowadziło do zwiększenia dostępności świadczeń kardiologicznych dla chorych na nowotwory. Obecnie jest to pełnoprofilowy oddział kardiologiczny z kompleksowym zapleczem diagnostyki nieinwazyjnej, współpracujący pod moim kierunkiem z częścią naukową Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie. Zdobyte doświadczenia kliniczne zostały opublikowane w piśmiennictwie i były przedmiotem prezentacji na zjazdach i kongresach („*Kardiotoksyczność radio - i chemioterapii*”, Kardiologia po Dyplomie, 2016, „*Kardiotoksyczność radio- i chemioterapii*”, „*Kardiotoksyczność terapii onkologicznych – stanowisko ekspertów ESC*”, Onkologia po Dyplomie, 2018, „*Powikłania sercowo-naczyniowe w przebiegu nowotworów i leczenia przeciwnowotworowego*”, Onkologia Kliniczna, 2014). Główną tematyką tych opracowań było przedstawienie zasad diagnostyki i leczenia schorzeń kardiologicznych oraz powikłań kardiologicznych u chorych na nowotwory. Omawiałam w nich najważniejsze standardy postępowania wskazując na kluczową rolę współpracy interdyscyplinarnej między

onkologiem a kardiologiem. Naturalną konsekwencją tej aktywności było opracowanie projektu badawczego p.t. „*Powiązanie powikłań kardiologicznych u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych z powodu nowotworu złośliwego z profilem wolnego krążącego mikroRNA*”, który zaskutkowało przyznaniem grantu wewnętrznego w ramach działalności statutowej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie (obecnie Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy – NIO – PIB). Wstępne nieopublikowane wyniki wskazują, w ramach przeprowadzonych analiz profili miRNA, na zmieniony poziom cząsteczek miRNA w grupie pacjentek objętych badaniem w stosunku do grupy kontrolnej/ zdrowej – publikacja w trakcie opracowania. W styczniu 2020 wraz z zespołem badawczym otrzymałam grant NIO - PIB na realizację kolejnego projektu badawczego „Wielkoskalowa ocena zmian transkryptomicznych we krwi obwodowej pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem płuc poddanych immunoterapii, w celu identyfikacji markerów diagnostycznych wczesnej kardiotoxyczności”. W kwietniu 2020 została przyjęta do druku publikacja podsumowująca dotychczasowe doświadczenia w diagnostyce i leczeniu powikłań kardiologicznych po immunoterapii „*Cardiotoxicity danger in immunotherapy*” (Article ID: IUB2299, Article DOI: 10.1002/iub.2299, Internal Article ID: 16738788, Article: IPK2019; Journal: IUBMB Life).

Rzadkie nowotwory stanowią wyzwanie dla diagnosty i klinicysty. Są rozpoznawane na drodze diagnostyki różnicowej. Przyjmowany schemat leczenia jest wynikiem nielicznych dostępnych doświadczeń. Nie można rozważać w tym przypadku postępowania standardowego. Dla nielicznych grup chorych trudno je opracować. Dlatego ważną rolę dla poprawy rokowania dla tej grupy chorych pełni nowoczesna diagnostyka, w tym zastosowanie technik molekularnych. Swoje doświadczenia w diagnostyce i leczeniu nowotworów rzadkich przedstawiałam, wraz z zespołem, w kilku publikacjach takich jak: „*Castelman Disease Plasma Cell Variant Case Report*” *Annals of Hematology & Oncology*, 2018, „*Multiple brown tumours in the course of primary hyperparathyroidism mimicking bone metastases - case report*” *Onkol Prakt Klin Edu*, 2018, „*Progressive transformation of germinal centers: an illustration of two clinical cases*” *Annals of Hematology & Oncology*, 2018, „*Niekontrolowana reaktywacja zakażenia wirusem EBV u 26-letniej kobiety*” *Onkol Prakt Klin Edu*, 2019.

Innym ważnym obszarem moich zainteresowań jest zastosowanie nowoczesnych technik molekularnych dla wskazania potencjalnych celów terapeutycznych, jak również wyjaśnienia przyczyn odmiennego przebiegu klinicznego w dotychczas chemioopornym raku gruczołowo – torbielowatym. Podjęłam analizę molekularną w oparciu o materiał biologiczny pochodzący

od 50 chorych leczonych w Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie celem przeprowadzenia profilowania ekspresji genów w ACC dla wyjaśnienia przyczyn chemiooporności i znalezienia potencjalnych celów mogących być podstawą dla dalszych badań nad terapią ukierunkowaną molekularnie. Prezentowane wyniki wskazują, że geny kodujące podjednostki kompleksu przebudowy chromatyny SWI / SNF są nieprawidłowe w komórkach ACC, co prawdopodobnie powoduje zaburzenia równowagi między klasami kompleksów SWI / SNF i ostatecznie prowadzi do globalnych zmian transkryptycznych, jak również oporności na chemioterapię. Przedstawione wyniki wskazują na ważną rolę aberracji CRC SWI / SNF w rozwoju ACC i oporności na chemioterapię, a zatem mogą pomóc w ustanowieniu skuteczniejszej terapii celowanej ACC w przyszłości.

Mając na uwadze rolę jaką pełni nowoczesna diagnostyka obrazowa w rozpoznawaniu nowotworów podjęłam współpracę naukową z Zakładem Radiologii Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie w Warszawie. Celem tej współpracy jest implementacja nowoczesnych technik diagnostycznych do praktyki klinicznej. Jestem współautorem dwóch prac poglądowych („*Reproducibility of intravoxel incoherent motion of liver on a 3.0T scanner: free-breathing and respiratory-triggered sequences acquired with different numbers of excitations*”, Polish Radiology Journal, 2018, „*Magnetic Resonance Imaging of Uncommon Hepatic Mesenchymal Tumours: Haemangioendothelioma and Angiosarcoma*”, Current Medical Imaging Review, 2019.

Istotnym obszarem moich zainteresowań jest ocena populacyjna wyników terapii ukierunkowanych molekularnie, w tym analiza danych z baz medycznych/rejestrów finansowo - rozliczeniowych. Szczególną uwagę poświęcam możliwości wykorzystania danych rozliczeniowych w praktyce klinicznej. W 2018r opublikowałam pracę pt „*Assesment of efficacy of trastuzumab comprising adjuvant therapy of HER + breast cancer patients determined based upon statistical analysis of overall survival (OS) and disease – free survival (DFS)*”, Molecular and Cellular Therapies, 2018. Analiza ta została przeprowadzona na podstawie oceny danych uzyskanych z NFZ, dotyczących chorych na raka piersi leczonych uzupełniająco trastuzumabem. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdziły właściwą alokację środków w aspekcie finansowania świadczeń, co przekłada się na wysoką jakość postępowania u chorych na raka piersi w Polsce porównywalną do wyników uzyskiwanych w ośrodkach europejskich.

Rozprawa habilitacyjna

Konsekwencją tych doświadczeń było opracowanie algorytmu analitycznego pozwalającego na analizę danych rozliczeniowych i przetworzenie ich na informację kliniczną, co pozwoliło na opracowanie pogłębionej oceny skuteczności nowoczesnych metod leczenia w zależności od charakterystyki określonych podgrup pacjentek chorych na raka piersi w skali populacyjnej, a przez to optymalizację doboru postępowania terapeutycznego. Dane do analizy zostały udostępnione w postaci zdepersonalizowanej, na podstawie zgody Ministerstwa Zdrowia (MZ) przez Centralę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w formie plików tekstowych lub Excel wygenerowanych z następujących centralnych systemów informatycznych: elektronicznego systemu sprawozdawania i rozliczania świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych przekazywanych przez świadczeniodawców do bazy NFZ, w tym do Centralnego Wykazu Ubezpieczonych (CWU), Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) oraz do Kosztów Leczenia Pacjenta (KLP). Podstawą informacji dotyczącej identyfikacji chorych oraz identyfikacji zgonu był dane pochodzące z CWU.

Z SMPT pozyskano informacje dotyczące danych klinicznych i demograficznych chorych leczonych w ramach programu „Leczenie raka piersi”. Zawierają one dane dotyczące czasu i rodzaju leczenia operacyjnego, rozpoznania patomorfologicznego, stanu ekspresji receptorów hormonalnych, czasu trwania leczenia trastuzumabem i uzupełniającym zastosowaniu chemioterapii lub/i hormonoterapii oraz o działaniach niepożądanych. System Koszty Leczenia Pacjenta (KLP) zawierający dane dotyczące wykonanych procedur (ICD-9), rozpoznania (ICD-10) i zrealizowanych recept (ordynacja leków) pozwolił na identyfikację informacji dotyczącej nawrotu choroby po zakończeniu leczenia w programie. Powyższe dane zostały dodatkowo krzyżowo zweryfikowane w oparciu o tabele analityczne. Analiza była możliwa dzięki wykorzystaniu informacji o zakresach, umowach i rodzajach świadczeń. Umożliwiło to otrzymanie danych sprawdzonych i wiarygodnych. Należy zaznaczyć, że zgodność realizacji programu z jego zapisami podlegała wielokrotnym kontrolom NFZ. Praca ta ma charakter analizy populacyjnej opartej o rzeczywiste dane, ale z drugiej strony badania otwartego fazy IV. Podjęłam szczegółową ocenę wpływu wybranych czynników demograficznych i histologicznych na czas całkowitego przeżycia (OS) i czas wolny od nowotworu (DFS) oraz na ryzyko zgonu i ryzyko nawrotu. Przyjęte kryteria wiekowe i odnoszące się do miejscowego zaawansowania takie jak: chore ≤ 40 roku życia i chore > 40 roku życia oraz chore z guzem ≤ 20 mm i powyżej 20 mm były oparte na danych z

wiarygodnej literatury przedmiotu. Wynikają one z różnej biologii nowotworu u chorych młodych i starszych oraz odmiennego rokowania zależnie od pierwotnego zaawansowania choroby nowotworowej. W latach 2008 – 2015 według danych otrzymanych z NFZ do programu „Leczenie raka piersi” zakwalifikowano łącznie 9058 chorych. Ostatecznej analizie poddano 6832 chore. Pozostałe przypadki wykluczono z oceny ze względu na niekompletność danych lub brak możliwości przeprowadzenia zaplanowanego leczenia przez okres 12 miesięcy (chore włączone później niż na 12 miesięcy przed zamknięciem bazy danych). Wykazano wyższe istotnie statystyczne odsetki przeżyć całkowitych u młodszych chorych w porównaniu do grupy powyżej 40 roku życia. Nie potwierdzono natomiast istotnie statystycznego wpływu wieku na czas wolny od nowotworu. Należy podkreślić, że korzyść z leczenia wpływająca na przeżycie całkowite zaznaczała się dopiero po upływie 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. W trakcie pierwszego roku obserwacji tj. podczas terapii trastuzumabem oraz przez pierwsze 6 miesięcy po zakończeniu leczenia odsetki przeżyć były podobne w obu badanych grupach. Zwrócono uwagę na ważną obserwację dotyczącą niekorzystnego wpływu cechy N na rokowanie. Obecność tej cechy ma istotne znaczenie prognostyczne. We wszystkich badanych grupach wykazano niekorzystny wpływ na rokowanie zajęcia węzłów chłonnych przez przerzuty. Analizując dane dotyczące chorych z guzem pierwotnym ≤ 20 mm wykazano ponad 4 - krotny wzrost ryzyka zgonu u chorych z przerzutami do 4 i więcej węzłów chłonnych i ponad 1,5 krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby w tej grupie chorych w porównaniu do chorych z przerzutami do maksymalnie 3 węzłów chłonnych lub chorych bez przerzutów. Szczególnie niekorzystny wpływ cechy N odnotowano w grupie z guzem powyżej 20 mm. U chorych z zajęciem przez przerzuty 4 i więcej węzłów chłonnych przeżycia całkowite były gorsze o ponad 15 % w porównaniu do chorych bez obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Odsetki 93 - miesięcznych przeżyć całkowitych wyniosły odpowiednio 75,16% i 90,97%. Chore z przerzutami do węzłów chłonnych nie odnosiły korzyści z leczenia trastuzumabem w porównaniu do chorych bez przerzutów. Leczenie trastuzumabem nie poprawiło istotnie rokowania. Zastanawiająca jest obecność przerzutów w bardzo wczesnym stadium zaawansowania guza i ich negatywny wpływ na przeżycie. U blisko 44% chorych z guzami ≤ 20 mm wykazano zajęcie węzłów chłonnych przez przerzuty, w tym u 13% przerzuty były obecne w 4 i więcej węzłach chłonnych. Ich obecność wpływała na wzrost ryzyka zgonu i czasu do nawrotu. Obecność przerzutów do węzłów chłonnych we wczesnych stopniach zaawansowania guza pierwotnego należy traktować jako niekorzystne zjawisko biologiczne. Obserwacje te wskazują na potrzebę poszukiwania dodatkowych czynników prognostycznych w tym molekularnych lub

genetycznych pozwalających odpowiedzieć co powoduje powstanie przerzutów do węzłów chłonnych we wczesnym stopniu zaawansowania guza pierwotnego u chorych z guzem HER 2 dodatnim. Analiza stanu receptorów hormonalnych w badanym materiale wykazała dość zróżnicowany wpływ rodzaju ekspresji na ryzyko zgonu i czasu do nawrotu. U chorych młodych i z wielkością guza pierwotnego ≤ 20 mm stwierdzono wzrost ryzyka zgonu w przypadku konfiguracji ekspresji guza ER(-)/PgR(+) i ER(-)/PgR(-), bez wpływu na czas do nawrotu. U chorych starszych ekspresja guza ER(-)/PgR(-) oraz ER(+)/PgR(-) zwiększała ryzyko zgonu i nawrotu. Wyniki te wskazują na wiodącą rolę ekspresji receptorów estrogenowych u chorych młodych i grupie tzw. małych guzów. U starszych pacjentek w rokowaniu odgrywa rolę ekspresja receptora progesteronowego. Niezwykle interesująca z klinicznego punktu widzenia była analiza wpływu rodzaju zastosowanego leczenia systemowego w badanych podgrupach chorych. Ocenie poddano leczenie oparte o antracykliny z udziałem i bez udziału taksoidów. Bardzo ważnym spostrzeżeniem było wykazanie w analizowanym materiale, u chorych z wielkością guza ≤ 20 mm, wzrostu ryzyka zgonu i nawrotu u chorych leczonych antracyklinami z udziałem taksoidów. Krzywe przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od nowotworu były istotnie statystycznie korzystniejsze u chorych leczonych antracyklinami bez udziału taksoidów. U chorych starszych oraz z guzem powyżej 20 mm, nie stwierdzono, aby dodatek taksoidów do antracyklin przekładał się na poprawę rokowania. Odsetki przeżyć całkowitych i czas wolny od nowotworu były istotnie statystycznie korzystniejsze w grupach leczonych antracyklinami, bez udziału taksoidów. W tych grupach odnotowano też mniejsze ryzyko zgonu i nawrotu. Ze względu na niską moc argumentacji statystycznej w tym zakresie, należy te dane interpretować ostrożnie. Rodzaj zastosowanego schematu nie wpływał na rokowanie w podgrupie chorych młodych. W prezentowanej analizie, ze względu na małą liczebność grup, nie badano skuteczności schematów bez lub z udziałem antracyklin. Częstość występowania powikłań kardiologicznych wynosiła od 2,22% u chorych ≤ 40 roku życia do 4,94% u chorych starszych. Wykazano, że wystąpienie kardiotoksyczności u chorych ≤ 40 roku życia, leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi” wpływała niekorzystnie na czas wolny od nowotworu. U chorych starszych obecność powikłań kardiologicznych przekładała się na ponad 4 - krotne zwiększenie ryzyka zgonu oraz skrócenie czasu wolnego od choroby. Starsze chore bez powikłań kardiologicznych miały korzystniejsze przeżycia całkowite w porównaniu do chorych, u których odnotowano wystąpienie kardiotoksyczności. Przedstawione wyniki wskazują na zrealizowanie założonych celów badania. Kluczowym spostrzeżeniem było wykazanie u chorych z wielkością pierwotnego guza ≤ 20 mm,

leczonych antracyklinami z udziałem taksoidów wzrostu ryzyka zgonu i nawrotu. Krzywe przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od nowotworu były istotnie statystycznie korzystniejsze u chorych leczonych antracyklinami, bez udziału taksoidów. Podobnie odnotowano, że u chorych starszych oraz z guzem powyżej 20 mm dodatek taksoidów do antracyklin nie przekładał się na poprawę rokowania. Odsetki przeżyć całkowitych i czas wolny od choroby były istotnie statystycznie korzystniejsze w grupach leczonych antracyklinami bez udziału taksoidów. Wykazano również, że rodzaj zastosowanego schematu nie wpływał na rokowanie w podgrupie chorych młodych. Dane wskazują na konieczność rozważenia nowej strategii leczenia uzupełniającego chemioterapię w wybranych grupach chorych. Oczywiście wybór antracyklin powinien być zawsze poprzedzony analizą korzyści do ryzyka w aspekcie wystąpienia potencjalnej kardiotoksyczności. Wielkość pierwotnego guza ≤ 20 mm rokowała korzystnie co do czasu całkowitego przeżycia niezależnie od wieku chorych. Czynnikiem wpływającym na ryzyko zgonu lub czas wolny od choroby w analizowanych subpopulacjach była liczba zajętych przez przerzuty węzłów chłonnych pachowych. Ważnym spostrzeżeniem jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych u ponad 44% chorych z guzem ≤ 20 mm. Powinno to implikować podjęcie rozszerzonych badań molekularnych nad nowymi czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi odpowiadającymi za tak wczesny rozsiew lokoregionalny w niskich stopniach zaawansowania guza pierwotnego. We wszystkich analizowanych grupach, z wyjątkiem chorych z wielkością pierwotnego guza ≤ 20 mm, brak ekspresji receptorów estrogenowych wiązał się z niekorzystnym rokowaniem, co do czasu przeżycia. U wszystkich chorych wystąpienie wczesnej kardiotoksyczności zwiększało ryzyko zgonu lub niekorzystnie wpływało na czas wolny od choroby.

Powyższe wyniki są ważne dla oceny rzeczywistych efektów leczenia uzupełniającego trastuzumabem w populacji polskich chorych na raka piersi. Wskazują na sens wdrożenia intensywnych działań na rzecz wczesnego wykrywania raka piersi oraz konieczność poszukiwania dodatkowych czynników prognostycznych, innych niż stopień złośliwości nowotworu czy ekspresja receptorów hormonalnych. Wszystkie chore należy objąć stałą opieką kardiologiczną, co można zrealizować poprzez utworzenie sieci poradni i oddziałów kardioonkologicznych zlokalizowanych przy nowo tworzonych centrach kompetencji leczenia raka piersi. Niezbędne jest prowadzenie dalszych badań nad zastosowaniem nowych markerów wystąpienia wczesnych powikłań kardiologicznych, co umożliwi niezwłoczne wdrożenie leczenia. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę opracowania nowej strategii diagnostyki i leczenia powikłań kardiologicznych z uwzględnieniem wprowadzenia

niezbędnych zmian organizacyjnych. Wczesne wykrycie powikłań kardiologicznych może pozwolić na ograniczenie ich rozwoju.

Wyniki te zostały opublikowane w monografii „Wartość uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce w latach 2008 – 2015”.

Do swoich najważniejszych osiągnięć w pracy klinicznej i naukowej zaliczam:

- ocenę znaczenia uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce w latach 2008 – 2015. Wyniki wskazują na konieczność wdrożenia intensywnych działań na rzecz wczesnego wykrywania raka piersi oraz konieczność poszukiwania dodatkowych czynników prognostycznych, innych niż stopień złośliwości nowotworu czy ekspresja receptorów hormonalnych oraz stworzenia nowego modelu opieki kardiologicznej dla chorych leczonych na raka piersi i inne nowotwory,
- opracowanie podstaw molekularnych rozwoju raka torbielowato gruczołowego i możliwych przyczyn oporności na chemioterapię,
- współudział we wprowadzeniu do praktyki klinicznej programów jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na zaawansowane lokoregionalnie raki narządów głowy i szyi jako wyłącznego leczenia radykalnego oraz leczenia oszczędzającego krtani, a następnie optymalizacja leczenia wspomagającego w tej grupie chorych,
- współudział we wprowadzeniu do praktyki klinicznej, po ocenie bezpieczeństwa i skuteczności, zmodyfikowanego programu leczenia skojarzonego u chorych na raka nosowej części gardła z wykorzystaniem jednoczesnej radiochemioterapii i uzupełniającej chemioterapii,
- współudział w udowodnieniu korzystnego wpływu cetuksymabu kojarzonego z chemioterapią na przeżycia całkowite u chorych z nawrotami lub przerzutami odległymi raka narządów głowy i szyi,
- stworzenie modelowego ośrodka kardioonkologicznego dla chorych na nowotwory pozwalającego na diagnostykę i leczenie powikłań kardioonkologicznych w ramach NIO – PIB,
- stworzenie modelowego ośrodka diagnostyki onkologicznej w ramach NIO – PIB,
- stworzenie algorytmu analitycznego dla analiz w oparciu o dane NFZ,
- współudział w opracowaniu zaleceń dotyczących rozliczania badań diagnostycznych genetycznych,
- współudział w opracowaniu wytycznych do zarządzania przychodami z NFZ,
- współudział w promocji idei medycyny personalizowanej w Polsce,

- współudział w promocji idei wartości zdrowia (value based healthcare – VBH) w systemie ochrony zdrowia.

3. Działalność dydaktyczna

Od 2007 roku prowadzę wykłady dotyczące diagnostyki chorych na nowotwory, leczenia wspomagającego i kardiopunkologii afiliowanych przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. W latach 2008- 2009 prowadziłam wykłady dla studentów pielęgniarstwa Wyższej Szkoły Zawodowej w Krośnie. W 2013 r. w ramach dotacji UE przeprowadziłam ogólnopolskie szkolenia dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej - „Opracowanie i wdrożenie programu profilaktycznego w zakresie wczesnego wykrywania nowotworów układu moczowo-płciowego u pracujących mężczyzn w wieku 45+ (45+) mających na celu przeciwdziałanie ich dezaktywizacji zawodowej (w szczególności osobom wykonującym zawody, które dla których istnieje większe prawdopodobieństwo narażenia na choroby układu moczowo-płciowego)”. Ponadto, byłam wykładownicą na szkoleniowych kursach anglojęzycznych w „*Summer School on Personalized Medicine*” 2017 – 2018. W latach 1997 – 2020 pod moim kierownictwem 3 lekarzy uzyskało specjalizację w zakresie onkologii klinicznej. Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji kolejnych 3 lekarzy. Od września 2019 jestem kierownikiem naukowym modułu finansowo - medycznego oraz wykładownicą na studiach podyplomowych MBA w ochronie zdrowia w Akademii Medycznej w Lublinie. Od 2016 roku przeprowadziłam 17 wykładów z zakresu rozliczeń świadczeń zdrowotnych oraz zarządzania w ochronie zdrowia.

4. Działalność organizacyjna i edytorska

Od 2010 roku do chwili obecnej jestem recenzentem dokumentacji międzynarodowych badań klinicznych prowadzonych w Polsce w Departamencie Badań Klinicznych Urzędu Produktów Lekniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Od 2013 roku jestem członkiem Rady Naukowej czasopism: „Onkologia w praktyce klinicznej”. W latach 2012-2013 organizowałam nowopowstającą Klinikę Diagnostyki Onkologicznej, Kardiopunkologii i Medycyny Paliatywnej. Oprócz spraw organizacyjnych, których celem było zapewnienie prawidłowego funkcjonowania oddziałów klinicznych i ambulatorium, głównym wyzwaniem

stało się skoordynowanie działania różnych specjalności onkologicznych w ramach kliniki jak również rozwój obszaru kardioonkologii, której to model został po raz pierwszy w kraju wprowadzony w Narodowym Instytucie Onkologii we współpracy z Narodowym Instytutem Kardiologii. Obecnie jest to jeden z największych ośrodków kardioonkologicznych w Polsce. Od 2013 roku do końca 2019 roku udzielono 21 244 konsultacji ambulatoryjnych oraz hospitalizowano 1430 chorych.

Od 2017 roku pełnię funkcję prezesa Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej. W ramach Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej zorganizowałam trzy Międzynarodowe Fora Medycyny Personalizowanej w marcu 2018r., 2019r oraz 2020 W czerwcu 2018 roku, z mojej inicjatywy została przeprowadzona pierwsza w Polsce, a trzecia w Europie anglojęzyczna Międzynarodowa Letnia Szkoła Medycyny Personalizowanej dedykowana młodym lekarzom i diagnostom. Udział w niej wzięło blisko 100 uczestników i kilkudziesięciu wykładowców z Polski i Europy. Jestem współorganizatorem I Polskiej Szkoły Medycyny Molekularnej dla Klinikistów, która odbyła się w marcu 2020. Jestem współautorem dwóch raportów dotyczących funkcjonowania ochrony zdrowia: „Raport otwarcia Value Based Healthcare – wartość zdrowia”, 2019, „Współodpowiedzialność w procesie leczniczym – stan obecny i rekomendacje dla Polski”, 2020, „Praktyczne aspekty rozliczania świadczeń zdrowotnych i ich wpływ na kondycję finansową podmiotu leczniczego” 2020 jak również współredaktorem wydania polskiego „Redefining Health Care: Creating Value-Based Competition on Results”. Moja aktywność w strukturach Europejskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej zaowocowała zaproszeniem w grudniu 2019 roku do udziału w projekcie prowadzonym przez Lancet Oncology - „Delivering a Cancer Ground Shot – addressing inequalities in cancer control and mortality across Europe: A Lancet Oncology Commission”. Aktywnie działam w ramach European Alliance of Personalized Medicine.



