

Poznań 20 stycznia 2021

Dr hab. med. Maria Litwiniuk prof. UM
Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów
Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

**Ocena dorobku naukowego, dydaktyczno-organizacyjnego
oraz osiągnięcia naukowego pod tytułem
„Wartość uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce
w latach 2008-2015”**

dr n. med. Beaty Jagielskiej

Przebieg pracy zawodowej

Beata Jagielska urodziła się w 1961 roku w Warszawie. W 1986 roku ukończyła studia na I Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie. Po stażu pracowała w Szpitalu Czerniakowskim a następnie od 1991 roku w ZOZ przy ul. Czumy w Warszawie.

Od 1995 pracuje w Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej - Curie, początkowo w Klinice Chemioterapii, a później, w latach 1998-2012, w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi tego Instytutu. W 1998 roku uzyskała II stopień specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych, w 2000 roku w dziedzinie chemioterapii, a w 2003 w dziedzinie onkologii klinicznej.

W 2007 roku, na podstawie rozprawy pt. „Analiza wczesnych powikłań u chorych po rozległych operacjach nowotworów w obrębie głowy i szyi”, przygotowanej pod kierunkiem dr hab. med. Edwarda Towpika, uzyskała stopień doktora nauk medycznych. Praca ta została wyróżniona.

Od 2012 dr Beata Jagielska pracuje w Klinice Chorób Wewnętrznych i Kardiologii (obecnie Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardiologii i Medycyny Paliatywnej) Centrum Onkologii w Warszawie. Od stycznia 2013 do chwili obecnej pełni funkcję

kierownika tej kliniki.

W październiku 2013 roku na mocy rozporządzenia Wojewody Mazowieckiego została powołana na stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, które to stanowisko pełni do chwili obecnej.

Dr Beata Jagielska pełni też bardzo odpowiedzialne funkcje w Centrum Onkologii w Warszawie. Aktualnie jest Zastępcą Dyrektora ds. Lecznictwa Otwartego i Rozliczeń Świadczeń Zdrowotnych, wcześniej pełniła funkcję Zastępcy Dyrektora ds. Lecznictwa. By dobrze wywiązywać się z tych trudnych obowiązków podjęła studia podyplomowe w zakresie organizacji i zarządzania w ochronie zdrowia w Wyższej Szkole Biznesu i Przedsiębiorczości w Ostrowcu Świętokrzyskim, które ukończyła w lipcu 2014 roku.

Działalność naukowa

Działalność naukowa dr Beaty Jagielskiej obejmuje kilka obszarów onkologii.

1. Zagadnienia dotyczące diagnostyki, leczenia jak również leczenia wspomagającego chorych na nowotwory narządów głowy i szyi.

W okresie pracy w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie dr Jagielska uczestniczyła w badaniach nad rolą radio-chemioterapii i bezpieczeństwem jednoczesnego stosowania radio- i chemioterapii u chorych na raka ustnej i krtaniowej części gardła. Prowadziła również badania dotyczące leczenia wspomagającego w tej grupie chorych. Wyniki tych prac prezentowane były na zjazdach i kongresach i publikowane w piśmiennictwie polskim i zagranicznym. Zdobyte doświadczenia dr Beata Jagielska wykorzystała przy przygotowywaniu dysertacji doktorskiej p.t. „Analiza wczesnych powikłań po rozległych operacjach nowotworów głowy i szyi”, Praca przyczyniła się do sformułowania wdrożonych do praktyki klinicznej zaleceń dotyczących postępowania okołooperacyjnego u chorych kwalifikowanych do rozległych operacji z powodu nowotworu regionu głowy i szyi.

Nowotworów głowy i szyi dotyczyła również praca na temat nieprawidłowej fibrynolizy i skrócenia czasu APTT u chorych leczonych radioterapią lub otrzymujących równocześnie radio- i chemioterapię. Wykazano, że powtarzające się skrócenie czasu APTT może być pierwszym objawem wskazującym na zwiększone ryzyko rozwoju choroby zakrzepowej, co ma ważne implikacje kliniczne.

2. Problemy związane z kardiotoxycnością leczenia onkologicznego.

W ostatnich latach uległy poprawie wyniki leczenia wielu nowotworów. Niezmiennie ważne jest, by pacjenci po przebytym leczeniu onkologicznym nie musieli się zmagać z następstwami przebytego leczenia. Dr Beata Jagielska w 2012 roku podjęła się zadania utworzenia Kliniki Diagnostyki Onkologicznej, Kardiatoonkologii oraz Medycyny Paliatywnej. Działalność tej kliniki przyczyniła się o do zwiększenia dostępności świadczeń kardiologicznych dla chorych na nowotwory. Dr Beata Jagielska jest autorem licznych publikacji dotyczących kardiotoxycności terapii onkologicznych. Przedstawienie w nich zasady diagnostyki i leczenia schorzeń kardiologicznych oraz powikłań kardiologicznych u chorych na nowotwory przyczyniły się do poprawy standardów leczenia. W Klinice Diagnostyki Onkologicznej, Kardiatoonkologii oraz Medycyny Paliatywnej prowadzone są aktualnie dwa interesujące projekty dotyczące kardiotoxycności: *Powiązanie powikłań kardiologicznych u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych z powodu nowotworu złośliwego z profilem wolnego krążącego mikroRNA* i drugi *Wielkoskalowa ocena zmian transkryptomicznych we krwi obwodowej pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem płuc poddanych immunoterapii, w celu identyfikacji markerów diagnostycznych wczesnej kardiotoxycności*. Prace te prowadzone są w ramach grantu wewnętrznego (działalność statutowa Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie – obecnie Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy – NIO – PIB).

Coraz większy udział leczenia immunologicznego w terapii nowotworów skłonił zespół dr Jagielskiej do przygotowania publikacji podsumowującej dotychczasowe doświadczenia w diagnostyce i leczeniu powikłań kardiologicznych po immunoterapii.

3. Rozpoznawanie i leczenie rzadkich nowotworów – swoje doświadczenia w tym zakresie dr Beata Jagielska wraz z zespołem przedstawiła w kilku publikacjach polskich i zagranicznych.
4. Zastosowanie nowoczesnych technik molekularnych w prognozowaniu przebiegu choroby i ewentualnego wskazania potencjalnych celów terapeutycznych w raku gruczołowo-torbielowatym.
5. Analiza populacyjnych wyników nowych terapii przeciwnowotworowych na podstawie danych z baz medycznych i rejestrów finansowo-rozliczeniowych.

Duże znaczenie praktyczne mają wyniki analizy przebiegu uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce. Badania te objęły imponującą liczbę 6832 chorych i są przedstawione w monografii zatytułowanej „Wartość uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce w latach 2008-2015” która stanowi naukowe osiągnięcie będące podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego.

Zgodnie z zestawieniem sporządzonym przez dr Beatę Jagielską i potwierdzonym przez Bibliotekę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii na jej dorobek naukowy składa się 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 19,02; KBN/MMiSW (bez ostatniej pracy) – 445. Jej prace były cytowane 38 razy wg Web of Science (wg Scopus 40), a indeks Hirscha wynosi 4 (Web of Science) i 3 (Scopus).

Dr Jagielska jest również autorem lub współautorem 7 rozdziałów w podręcznikach i monografiach, współautorem 3 książek autorskich oraz redaktorem naczelnym 3 wieloautorskich monografii. Jest 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.

Ocena monografii „Wartość uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce w latach 2008-2015”

Nowe leki onkologiczne, szczególnie w pierwszym okresie ich stosowania, są zwykle bardzo drogie. W Polsce takie terapie są refundowane w ramach tak zwanych programów lekowych, które zostały stworzone w celu optymalizacji leczenia i kosztów tego leczenia. Lekarze, którzy leczą chorych w ramach tych programów, są zobowiązani do wprowadzania danych pacjentów do Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMTP). Niestety, wyniki leczenia chorych w poszczególnych programach lekowych w Polsce nie są powszechnie znane. Dlatego inicjatywę dr Jagielskiej, by takie analizy prowadzić należy uznać za bardzo cenną.

Dr Beata Jagielska postanowiła przeprowadzić analizę populacyjnych wyników uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce na podstawie danych z baz

medycznych i rejestrów finansowo-rozliczeniowych. To nowatorskie w skali kraju podejście pozwoliło na przeanalizowanie przebiegu leczenia bardzo licznej grupy chorych. Oceniano wpływ wybranych czynników demograficznych i histologicznych na czas całkowitego przeżycia, czas wolny od nawrotu i ryzyko zgonu i nawrotu.

Uwagi:

Swoje uwagi mogę podzielić na trzy grupy: pierwsza dotyczy ogólnych założeń pracy i jej wyników (A), druga pewnych stwierdzeń, z którymi trudno mi się zgodzić (B) i trzecia nieprecyzyjnych sformułowań (to takie sytuacje, gdy nieznający tematu czytelnik mógłby źle zrozumieć omawianą kwestię).

A.

1. Praca jest retrospektywną analizą przeprowadzonego leczenia. Zgadzam się ze stwierdzeniem autorki: „że dla dysponenta publicznych finansów ważne jest pozyskanie wiarygodnych danych o populacyjnej skuteczności wdrażanych innowacyjnych metod leczenia”. Jednak by jednoznacznie ocenić wartość uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce trzeba by dysponować dobrymi danymi na temat grupy kontrolnej (np. wyniki leczenia w Polsce podobnej grupy chorych w okresie poprzedzającym wprowadzenie uzupełniającego leczenia trastuzumabem). Przeprowadzona w pracy analiza dostarczyła wielu cennych informacji na temat rezultatów leczenia, czynników, które na nie wpływają, niepowodzeń leczenia, kardiotoksyczności. Jednak w moim zrozumieniu zawartego w tytule pracy słowa „wartość” w rozprawie powinna się znaleźć informacja na temat skuteczności prowadzonego leczenia, a więc informacja, czy zastosowanie trastuzumabu poprawiło w Polsce wyniki leczenia raka piersi z nadekspresją receptora HER2.
2. W dyskusji dotyczącej przerzutów do węzłów chłonnych autorka pisze o niekorzystnym wpływie cechy N+ na rokowanie. Podaje, że u chorych, które miały przerzuty w 4 i większej liczbie węzłów chłonnych przeżycia całkowite były gorsze o 15% w porównaniu do chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (odpowiednio 75,16% i 90,97%). Na tej podstawie nie można jednak stwierdzić, że chore z przerzutami do węzłów chłonnych nie odnosiły korzyści z leczenia trastuzumabem i że leczenie to nie poprawiło istotnie rokowania w tej grupie chorych. Wg testu PREDICT prognozowane całkowite 5-letnie przeżycie chorej z guzem T2N0, G3, ER+, HER2+ po leczeniu operacyjnym i bez leczenia uzupełniającego wynosi 84%,

w przypadku zastosowania wszystkich metod leczenia uzupełniającego 93%, przy czym korzyść z zastosowania trastuzumabu to około 2%. W takim samym guzie w przypadku stwierdzenia przerzutów w 4 węzłach chłonnych 5-letnie prognozowane przeżycie po wyłącznym leczeniu operacyjnym wynosi 60%, po zastosowaniu chemioterapii, trastuzumabu i leczenia hormonalnego około 84%, przy czym korzyść z zastosowania trastuzumabu to około 5%. Te wyniki są zbliżone do przedstawionych w pracy (trzeba uwzględnić dłuższy okres obserwacji). Nie można więc stwierdzić, że leczenie trastuzumabem nie poprawiło istotnie rokowania u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych.

3. Wyniki pracy wskazują na zwiększenie ryzyka zgonu i nawrotu u chorych z guzami ≤ 20 mm, u których w leczeniu uzupełniającym zastosowano schematy złożone z antracyklin i taksoidów. Uważam, że autorka słusznie pisze, że dane te trzeba interpretować bardzo ostrożnie. Wy tłumaczeniem tych wyników może być fakt, że w okresie, który obejmuje przedstawione badanie dość powszechna była praktyka, by u chorych z mniejszymi czynnikami ryzyka stosować 4 kursy leczenia wg schematu AC (doksorubicyna +cyklofosfamid), a u chorych z większymi czynnikami ryzyka 4 kursy AC + taksoidy.

B

4. Tabela II, podpis nad tabelą brzmi: Podtypy molekularne raka piersi. W istocie tabela przedstawia podtypy raka piersi wyodrębnione na podstawie immunohistochemicznych surogatów.
5. We wstępie jest informacja, że komórki raków bazalopodobnych nie wykazują ekspresji ER i PgR. Raki bazalne nie są tożsame z rakami potrójnie ujemnymi i w tej grupie raków występują również raki wykazujące ekspresję ER.
6. Nie zgadzam się ze stwierdzeniem dotyczącym uzupełniającego leczenia hormonalnego, że leczeniem z wyboru chorych na raka hormonozależnego jest tamoksyfen. Większość chorych na raka piersi to kobiety w wieku pomenopauzalnym i w tej grupie najczęściej stosuje się leki z grupy inhibitorów aromazy.
7. Uważam, że omawiając zasady leczenia raka piersi nie można dzisiaj powiedzieć, że zasadniczy wpływ na wybór leczenia ma stopień zaawansowania nowotworu. Powinno być: zasadniczy wpływ na wybór leczenia ma stopień zaawansowania nowotworu i jego podtyp biologiczny.

C

8. Nie bardzo rozumiem zdanie na stronie 13: „Brak możliwości przeprowadzenia

uzupełniającej radioterapii lub obecność komórek nowotworowych w marginesie chirurgicznym są bezwzględny przeciwwskazanie do BCT” – jeżeli stwierdza się komórki nowotworowe w marginesie chirurgicznym to znaczy, że zabieg już został wykonany.

9. Napisano: „Trastuzumab może być rutynowo łączony z chemioterapią bez antracyklin ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności”. Oczywiście recenzent rozumie myśl autorki, ale nieznający tematu czytelnik może to zdanie zrozumieć niezgodnie z intencją autora.

Te uwagi nie zmieniają jednak mojej pozytywnej oceny pracy. Analizę przeprowadzono na podstawie danych z baz medycznych i rejestrów finansowo-rozliczeniowych, co jest podejściem nowatorskim i co umożliwiło ocenę przebiegu leczenia w bardzo licznej grupie chorych.

Działalność dydaktyczna, społeczna i organizacyjna

Dr Beata Jagielska prowadzi wykłady dotyczące diagnostyki chorych na nowotwory, leczenia wspomagającego i kardiologii w ramach Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. W latach 2008-2009 prowadziła wykłady dla studentów pielęgniarstwa Wyższej Szkoły Zawodowej w Krośnie. Ponadto prowadziła szkolenia dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (dotacja UE) a w latach 2017-2018 na anglojęzycznych kursach szkoleniowych w *Summer School on Personalized Medicine*. Aktualnie jest również wykładowcą na studiach podyplomowych MBA w zakresie ochrony zdrowia w Akademii Medycznej w Lublinie. W środowisku medycznym jest znanym, cenionym i często zapraszany wykładowcą w dziedzinie rozliczeń świadczeń zdrowotnych oraz zarządzania w ochronie zdrowia. Dr Beata Jagielska jest w Polsce niekwestionowanym autorytetem w zakresie organizacji rozliczania świadczeń medycznych. Swoją wiedzę chętnie się dzieli i pomaga kolegom z innych ośrodków.

Dr Beata Jagielska jest również recenzentem dokumentacji międzynarodowych badań klinicznych prowadzonych w Polsce w Departamencie Badań Klinicznych Urzędu Produktów Lekniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Od 2017 roku pełni funkcję prezesa Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej, w ramach tej działalności trzykrotnie zorganizowała Międzynarodowe Fora Medycyny Personalizowanej jak również anglojęzyczną Międzynarodową Letnią Szkołę Medycyny Personalizowanej dedykowaną młodym lekarzom i diagnostom. Jest również

współorganizatorem I Polskiej Szkoły Medycyny Molekularnej dla Klinikystów, która odbyła się w marcu 2020. Aktywność dr Beaty Jagielskiej 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”.

Podsumowanie

Dorobek naukowy, organizacyjny i dydaktyczny dr Beaty Jagielskiej w pełni odpowiada wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Habilitantka jest aktywnym i dojrzałym uczestnikiem badań naukowych o zasięgu krajowym i międzynarodowym i posiada twórcze osiągnięcia.

Rozprawa habilitacyjna ma charakter oryginalny, jest oparta o bardzo duży materiał kliniczny, jej wartość oceniam pozytywnie.

Dotychczasowe dokonania zawodowe i naukowo-dydaktyczne w pełni uzasadniają nadanie dr n. med. Beacie Jagielskiej stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Maria Litwiniuk