

Prof. dr hab. n. med. Anhelli Syrenicz

Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych

i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu

Medycznego w Szczecinie

Ocena

całokształtu dorobku naukowo-badawczego oraz monografii p.t.”

Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy” w postępowaniu habilitacyjnym dr n. med. Jolanty Krajewskiej.

Jako recenzent powołany do oceny dokonań dr n. med. Jolanty Krajewskiej, ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego w oparciu o art. 16 i 18a Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 r. (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) w dziedzinie nauk medycznych, przedstawiam swoje opracowanie w oparciu o dostarczone dokumenty:

- *rozwój kariery naukowej i zawodowej Kandydatki zawarte w Autoreferacie*
- *osiągnięcia naukowo-badawcze w obszarze nauk medycznych, przedstawione w dostarczonych materiałach jako najważniejsze osiągnięcia naukowe w wymiarze krajowym i międzynarodowym,*
- *zgrupowany, całkowity dorobek naukowy w postaci wszystkich publikacji, których wykaz zawarty został w nadesłanej dokumentacji.*

1. Informacje podstawowe o Kandydatce

Dr n. med. Jolanta Krajewska ukończyła Wydział Lekarski w Zabrze Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach w 1994. W czasie studiów otrzymała trzykrotnie stypendium za wyniki w nauce. Staż podyplomowy odbyła w Szpitalu Miejskim w Gliwicach. Po stażu w latach 1995- 2000 pracowała w Miejskim Zakładzie Lecznictwa Ambulatoryjnego w Gliwicach jako lekarz Podstawowej Opieki Zdrowotnej w Przychodni Rejonowej nr 12. W ramach oddelegowania w latach 1995-1998 odbywała staż specjalizacyjny z chorób wewnętrznych w Oddziale Kardiologiczno-Wewnętrznym Szpitala Miejskiego Nr 1 w Gliwicach. Od 2001 roku do chwili obecnej

pracuje w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii-Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach początkowo jako asystent, następnie starszy asystent, asystent naukowo-badawczy, a od 2015 roku jako adiunkt naukowo-badawczy. W pracy zawodowej dr n. med. Jolanta Krajewska ciągle podnosiła swoje kwalifikacje: w 1998 roku uzyskała tytuł specjalisty I stopnia z chorób wewnętrznych, w 2005 roku tytuł specjalisty z chorób wewnętrznych II stopnia, a w 2009 roku uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie endokrynologii. Ukończyła również w latach 2007/2008 studia Podyplomowe z Biologii Molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Działalność naukowa lekarz Jolanty Krajewskiej dotyczy głównie różnych aspektów diagnostyki i leczenia raka tarczycy. Stopień doktora nauk medycznych uzyskała w 2014 roku na podstawie rozprawy: "Znaczenie pooperacyjnego podania jodu promieniotwórczego w skojarzonym leczeniu zróżnicowanego raka tarczycy". Rozprawa, której promotorem była prof. dr hab. n. med. Barbara Jarząb, uzyskała wyróżnienie. Kandydatka jest członkiem Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, Polskiej grupy Nowotworów Endokrynnych, Polskiego Towarzystwa Tarczycowego, Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Onkologicznej, European Society of Endocrinology, European Thyroid Association i European Neuroendocrine Tumor Society.

2. Ocena monografii będącej podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego

Do oceny przedłożono monografię "Inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy" stanowiącą osiągnięcie naukowe. Praca obejmowała materiał 102 chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy (rak zróżnicowany oporny na radiojod i rak rdzeniasty tarczycy) leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej w latach 2006-2018. Celem badania była retrospektywna analiza powikłań leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy. Po dokładnej analizie Habilitantka ostatecznie do badań zakwalifikowała 72 chorych, u których było przeprowadzonych 74 kursów terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej. Jedynie 14 kursów terapii było przeprowadzonych poza badaniami klinicznymi (1 lenwatynib, 1 kabozantynib, 3 wandetanib, 9 sorafenib), 60 kursów terapii przeprowadzono w ramach badań klinicznych (3 axitinib, 4 motesanib, 19 wandetanib, 26 lenwatynib, 8 kabozantynib). Habilitantka brała udział w 6 wieloośrodkowych badaniach klinicznych:

1. A Pivotal Phase 2 Study Of The Anti-Angiogenesis Agent AG-013736 In Patients With ¹³¹I-Refractory Metastatic Or Unresectable Locally-Advanced Thyroid Cancer (numer protokołu: A4061027; lek badany axitinib)
2. A Phase 2, Open-label Study of AMG 706 to Treat Subjects With Locally Advanced

or Metastatic Thyroid Cancer (numer protokołu 20040273; lek badany motesanib)

3. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTI-MATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (ZETA; protocol number: D4200C00058/LPS14811; lek badany wandetanib)

4. Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology (HOPE; protocol number E7080-G000-201; lek badany lenwatinib)

5. A Multicenter Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of E7080 in 131-I Refractory Differentiated Thyroid Cancer (SELECT; protocol number E7080-G000-303; lek badany lenwatinib)

6. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (EXAM; protocol number XL184-301; lek badany kabozantinib).

Dr n. med. Jolanta Krajewska, w swojej monografii, jako pierwsza przeprowadziła tak szeroką analizę działań ubocznych przy stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) w grupie polskich pacjentów z zaawansowanym rakiem tarczycy. Wykazała, że niemal wszyscy chorzy leczeni IKT mają różnorodne objawy uboczne, często zagrażające życiu. Do objawów niepożądanych należy zaliczyć: ogólne osłabienie, spadek apetytu i utrata masy ciała, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunki, nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie nerek z następowym białkomoczem, opóźnienie gojenia ran, pojawianie się przetok, perforacje przewodu pokarmowego, powikłania zakrzepowo-zatorowe, skaza krwotoczna, niewydolność serca, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii, liza żuchwy oraz różnorodne zmiany skórne. Wczesne rozpoznanie działań niepożądanych przy stosowaniu IKT pozwala na szybkie wdrożenie leczenia wspomagającego lub na modyfikację dawki, a w niektórych sytuacjach istnieje konieczność czasowego lub stałego odstawienia leczenia. Habilitantka podkreśla, że pomimo prawie 100% występowania objawów ubocznych przy stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej, to jest jedyna możliwa do zastosowania terapia u chorych z zaawansowanym zróżnicowanym rakiem tarczycy opornym na radiojod i z rakiem rdzeniastym tarczycy. Należy także podkreślić, że monografia stanowiąca osiągnięcie naukowe jest zwieńczeniem licznych publikacji na temat inhibitorów kinazy tyrozynowej - 12 prac, w których dr n. med. Jolanta Krajewska jest współautorem, w tym w 9 pracach jest pierwszym

autorem, a łączny Impact Factor wymienionych publikacji wynosi 42,744.

Omówiona powyżej monografia, stanowiąca osiągnięcie naukowe, jest oryginalnym i zawierającym elementy nowatorskie opracowaniem, prezentuje wysoki poziom naukowy, jak również zawiera bardzo praktyczne i ważne z punktu widzenia klinicznego informacje dotyczące stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych z zaawansowanym rakiem tarczycy. Spełnia zatem warunki przewidziane Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 r.

3. Charakterystyka dorobku naukowego

Na dorobek naukowy dr n. med. Jolanty Krajewskiej składa się 69 publikacji, w tym 25 przed i 44 po uzyskaniu tytułu doktora nauk medycznych: 41 prac oryginalnych, 1 praca pełnotekstowa w suplemencie czasopism, 20 prac poglądowych, 3 opisy przypadków i 4 prace popularno-naukowe. Łącznie zsumowany współczynnik oddziaływania (IF) publikacji autorstwa i współautorstwa dr n. med. Jolanty Krajewskiej wynosi 141,659. Łączna punktacja MNiSW wynosi 1191 punktów, liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 376 (bez autocytowań 336), według bazy Scopus 451 (bez autocytowań 408). Indeks Hirscha według bazy Web of Science wynosi 10, a według bazy Scopus 11. Dr n. med. Jolanta Krajewska jest także autorką lub współautorką 13 rozdziałów w podręcznikach międzynarodowych i krajowych oraz 124 doniesień zjazdowych międzynarodowych i krajowych. Zainteresowania naukowe dr n. med. Jolanty Krajewskiej koncentrują się głównie na szeroko pojętej tematyce raka tarczycy zarówno w aspektach diagnostycznych jak i terapeutycznych. Oprócz wspomnianych już wcześniej inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy należy wspomnieć o kilku innych ważnych kierunkach w pracy naukowo-badawczej. Dr n. med. Jolanta Krajewska analizowała wpływ wybranych czynników kliniczno-patologicznych na przebieg zróżnicowanego raka tarczycy. W badaniach wykazała, że równoczesne oznaczanie stężenia tyreoglobuliny i wykonywanie badania usg szyi jest optymalnym sposobem monitorowania chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy po leczeniu operacyjnym lub po leczeniu operacyjnym z uzupełniającym leczeniem radiojodem. W kolejnych badaniach wykazała, że u chorych po tyreoidtomii wykonanej do roku od momentu rozpoznania raka z uzupełniającym leczeniem radiojodem w przeciągu 2 lat od rozpoznania raka najsilniejszym czynnikiem rokowniczym jest pooperacyjne stężenie tyreoglobuliny stymulowanej $> 30\text{ng/ml}$ - zwiększa ryzyko nawrotu blisko 6-krotnie, obecność przerzutów w węzłach chłonnych - 4-krotnie, podczas gdy wiek > 60 lat w chwili rozpoznania, średnica guza oraz niski pooperacyjny wychwyty radiojodu w łożu tarczycy - dwukrotnie. Ciekawa jest również praca z badaniem przydatności FDG-PET u chorych z bezobjawową hipertyreoglobulinemią, czułość

FDG-PET rosła do 50% po stymulacji TSH. Ważna praca Habilitantki dotyczyła zmiany podejścia do stratyfikacji ryzyka u chorych na raka tarczycy, w której wykazano wyższość dynamicznej oceny ryzyka u chorych na raka tarczycy nad sztywną prognozą stawianą po rozpoznaniu choroby. W kolejnej pracy Habilitantka bierze udział w trwającej w ostatnich latach dyskusji na temat zakresu operacji w zróżnicowanych rakach tarczycy oraz wskazań do uzupełniającego leczenia radiojodem. Kolejne zagadnienie poruszane przez Habilitantkę w pracy naukowo-badawczej dotyczy optymalizacji leczenia raka tarczycy zarówno zróżnicowanego jak i rdzeniastego. Wykazała na grupie 224 chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, że aktywność 60 mCi ma podobną skuteczność jak podanie 100 mCi. W kolejnej pracy wykazała, że przy zastosowaniu dawki 30mCi odsetek chorych, którzy wymagali dodatkowej ablacji był znamienne wyższy niż w grupie leczonej dawką 60mCi lub 100mCi. W kolejnych badaniach wykazała skuteczność stymulacji za pomocą rhTSH przed planowanym leczeniem radiojodem i jednocześnie wskazała na dobrą tolerancję rhTSH. W innej pracy wykazała, że u chorych z rakiem tarczycy <10mm rokowanie jest dobre niezależnie od zakresu operacji, podczas gdy u chorych ze stopniem zaawansowania >T1 wskazane jest bardziej radykalne podejście operacyjne. Jednocześnie Habilitantka podkreśla że u chorych ze stopniem zaawansowania < T1 mniejsza radykalność operacji zmniejsza ryzyko powikłań pooperacyjnych. Zarówno badania Habilitantki jak i Jej czynny udział przyczyniły się do opracowania polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy. Badania dr n. med. Jolanty Krajewskiej dotyczą także raka rdzeniastego, zarówno postaci rodzinnej jak i sporadycznej. Brała udział w wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu u chorych z zespołem MEN2B, w którym wykazano, że zabieg operacyjny usunięcia tarczycy w ciągu pierwszego roku życia wiąże się z większym prawdopodobieństwem wyleczenia raka rdzeniastego. Kolejne ważne prace naukowo-badawcze dr n. med. Jolanty Krajewskiej dotyczyły diagnostyki molekularnej w rakach tarczycy. W pierwszych pracach wykazała przydatność oznaczeń tyreoglobuliny metodą RT-PCR w węzłach chłonnych podejrzewanych o przerzuty u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. W kolejnych pracach analizowała mutację BRAF i nie znalazła związku między mutacją BRAF a innymi czynnikami rokowniczymi jak wieloogniskowość, inwazja naczyń, nacieki torebki, obecność przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz ryzykiem nawrotu. W pracy z 2018 roku wykazała, że występowanie równoczesnej mutacji promotora TERT i BRAF V600E wykazuje związek z czynnikami pogarszającymi rokowanie jak na przykład naciekanie torebki, stopień zaawansowania choroby czy obecność przerzutów do węzłów chłonnych. Bardzo ciekawy kierunek badań dr n. med. Jolanty Krajewskiej dotyczy analizy profilu ekspresji gruczolaków i raków pęcherzykowych co może mieć istotne znaczenie w przedoperacyjnym różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Badania profilu ekspresji mikro RNA przy zastosowaniu

metody mikromacierzy pozwoliły na zbudowanie klasyfikatora miRNA który z czułością 82% i swoistością 49% różnicuje zmiany łagodne i złośliwe w okresie przedoperacyjnym na podstawie materiału uzyskanego z BAC. W kolejnej pracy opracowano 4-genowy klasyfikator oparty o CPQ, PLVAP, TFF3 i ACVRL1, który z dokładnością 78%, czułością 76% i swoistością 80% pozwolił na różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych. Kolejne kierunki pracy naukowo-badawczej dr n. med. Jolanty Krajewskiej obejmowały zagadnienia związane z optymalizacją postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w innych nowotworach łagodnych i złośliwych w tym w guzach chromochłonnych i przyzwojakach, w łagodnych nowotworach układu dokrewnego i w nienowotworowych chorobach tarczycy.

Podsumowanie: dorobek naukowy dr n. med. Jolanty Krajewskiej jest spójny tematycznie, dotyczy głównie zagadnień związanych z rakiem tarczycy, jest bardzo wartościowy z punktu widzenia badawczego jak i klinicznego, zarówno monografię będącą osiągnięciem naukowym, jak i pozostały dorobek naukowy należy uznać za odpowiedni w postępowaniu habilitacyjnym

4. Charakterystyka dorobku dydaktycznego

Dr n. med. Jolanta Krajewska w latach 2004-2006 prowadziła zajęcia z medycyny nuklearnej ze studentami IV roku Wydziału Lekarskiego w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Bierze udział w szkoleniu podyplomowym lekarzy, prowadzi wykłady na kursach kształcenia ustawicznego z endokrynologii, diabetologii i chorób metabolicznych organizowanych przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne. Była kierownikiem specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych 3 lekarzy, a z zakresu endokrynologii 1 lekarza. Obecnie jest kierownikiem specjalizacji z chorób wewnętrznych 1 lekarza, a z endokrynologii 2 lekarzy.

5. Charakterystyka działalności organizacyjnej.

Dr n. med. Jolanta Krajewska brała czynny udział w organizacji zjazdów i konferencji naukowych: w 2004 roku "Postępy Tyreologii, w latach 2006, 2010 i 2015 "Rak tarczycy", w 2011 roku "Zjazd Europejskiego Towarzystwa Tarczycowego", w 2013 roku "Letnia Szkoła Nowotworów Endokrynnych", w 2014 roku "Endocrinology Meets Cancer"- kurs organizowany w ramach Europejskiego Kongresu Endokrynologicznego - ECE 2014, w 2017 roku w ramach Letniej Szkoły Cytologii Tarczycy konferencja naukowa "Cytologia i biologia molekularna zmian w tarczycy - od wirtualnej diagnostyki cytologicznej do decyzji deeskalacji modelu terapii". W 2016 roku dr n. med. Jolanta Krajewska przygotowała aplikację kwalifikującą Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach do

Europejskiej Sieci Referencyjnej "ENDO-ERN" w zakresie "non-metastatic thyroid macrocarcinoma". Obecnie jest przedstawicielem Instytutu w tej sieci. Dr n. med. Jolanta Krajewska jest kierownikiem zespołu roboczego "Rak tarczycy" w ramach grantu NCBiR: STRATEGMED2/267398/4/NCBiR/2015 "Nowe narzędzia diagnostyki molekularnej i obrazowania w indywidualizowanej terapii raka piersi, tarczycy i gruczołu tarczowego MILESTONE", którego zadaniem jest opracowanie polskiego klasyfikatora molekularnego raka tarczycy. Była też wykonawcą Grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego NN403 194340 "Molekularne czynniki rokownicze w raku brodawkowatym tarczycy: poszukiwanie genomycznej sygnatury wysokiego ryzyka nawrotu choroby i badanie walidacyjne".

6. Współpraca krajowa i międzynarodowa

Dr n. med. Jolanta Krajewska odbyła staże w licznych ośrodkach zagranicznych: w 2005 roku - 14th European Society of Endocrinology [ESE] Postgraduate Training Course in Clinical Endocrinology, Jurmala, Łotwa; w 2010 roku - ESE Clinical Update, Porto, Portugalia; w 2011 roku - 11th ESE Postgraduate Course, Belgrad, Serbia; w 2011 roku - ESE Clinical Update, Limassol, Cypr; w 2012 roku - Clinical Endocrinology 2012, Massachusetts General Hospital Harvard Medical School, Boston, USA; w 2016 roku - ESE Basic Course na Endocrine and Neuroendocrine Cancer, Porto, Portugalia. Dr n. med. Jolanta Krajewska uczestniczyła w kilkunastu międzynarodowych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych jako współbadacz i/lub koordynator, w tym dotyczących leczenia zaawansowanego raka tarczycy inhibitorami kinaz tyrozynowych.

7. Wyróżnienia i odznaczenia

Dr n. med. Jolanta Krajewska za swoją działalność kliniczną i naukową była czterokrotnie nagradzana przez Dyrektora Centrum Onkologii w Gliwicach w latach: 2007, 2012, 2014 i 2016. W 2013 roku otrzymała wyróżnienie JM Rektora Śląskiego Uniwersytetu Medycznego za udział w cyklu prac dotyczących diagnostyki i leczenia chorób alergicznych w wieku podeszłym. W 2017 roku otrzymała wyróżnienie "Highly Read Author" od redakcji czasopisma "Endocrine Related Cancer" za publikację dotyczącą dynamicznej stratyfikacji ryzyka u chorych z rakiem tarczycy. Jej prace naukowe i wykłady były wielokrotnie wyróżniane na Zjazdach Krajowych i Zagranicznych.

8. Wniosek końcowy

Biorąc pod uwagę całokształt dorobku naukowego, a w szczególności dużą wartość poznawczą i praktyczną monografii, przedstawionej przez Habilitantkę jako Jej

główne osiągnięcie naukowe, stanowiącą oryginalny i znaczący wkład w badania nad zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu zaawansowanego raka tarczycy stwierdzam, że dr n. med. Jolanta Krajewska spełnia wymagania wynikające z art. 16 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku z późn. zmianami o stopniach naukowych i tytule naukowym. Stawiam przeto wniosek do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie dr n. med. Jolanty Krajewskiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

173813
mgr. n. med. Anna Rynell SYRENIŁO
Specjalista Chorób Wewnętrznych
i Medycyny Nefrologicznej
ENDOKRYNOLOG I DIABETOLOG
Ścieżka 66 nr 50
tel. 601 708 184