

OCENA
dorobku naukowego i osiągnięcia naukowego
„Wartość uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi
w Polsce w latach 2008-2015”
w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
w dziedzinie nauk medycznych
doktor nauk medycznych Beacie Jagielskiej

Podstawą niniejszej recenzji były dokumenty przesłane przez Narodowy Instytut Onkologii-Państwowy Instytut Badawczy:

1. Autoreferat
2. Wykaz opublikowanych prac naukowych lub twórczych prac zawodowych wraz z oceną bibliometryczną
3. Tekst publikacji stanowiącej osiągnięcie naukowe będące podstawą postępowania habilitacyjnego

Przedłożone dokumenty dają wystarczającą podstawę do rzetelnej oceny osiągnięć i aktywności naukowej Kandydatki, w tym tematycznego cyklu publikacji.

I. OCENA DOROBKU NAUKOWEGO

Doktor nauk medycznych Beata Jagielska ukończyła I Wydział Lekarski Akademii Medycznej we Warszawie w roku 1986. W roku 2007 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych nadany przez Radę Naukową Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie na podstawie pracy zatytułowanej „*Analiza wczesnych powikłań u chorych po rozległych operacjach nowotworów w obrębie głowy i szyi*”. Praca została wyróżniona nagrodą Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą pracę doktorską. Równolegle kontynuowała lekarskie kształcenie podyplomowe uzyskując specjalizację w zakresie chorób wewnętrznych (II stopnia 1998), chemioterapii (2000) oraz onkologii klinicznej (2003). W latach 1995-1987 pracowała w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej – Curie, następnie od 1998 do 2012 roku w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi, od 2007 roku na stanowisku adiunkta. W roku 2012 pełniła obowiązki Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych i

Kardioonkologii Centrum Onkologii w Warszawie, a od 2013 do chwili obecnej sprawuje funkcję kierownika tej Kliniki, obecnie Klinika Diagnostyki Onkologicznej, Kardioonkologii i Medycyny Paliatywnej. W 2013 roku została powołana na stanowisko Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, od 2014 pełni funkcję Zastępcy Dyrektora ds. Lecznictwa Centrum Onkologii w Warszawie, a od 2016 do chwili obecnej stanowisko Zastępcy ds. Dyrektora Lecznictwa Otwartego i Rozliczeń Świadczeń Zdrowotnych Narodowego Instytutu Onkologii-Państwowego Instytutu Badawczego.

W 2014 Kandydatka ukończyła studia podyplomowe w zakresie organizacji i zarządzania w ochronie zdrowia w Wyższej Szkole Biznesu i Przedsiębiorczości w Ostrowcu Świętokrzyskim.

Dr Beata Jagielska jest autorem i współautorem 40 publikacji, w tym 16 prac oryginalnych (jest pierwszym autorem 3 z nich) i opisów przypadków oraz 24 prac poglądowych, w tym 5 prac oryginalnych i 8 prac poglądowych w czasopismach posiadających IF, jak również 7 pełnotekstowych prac oryginalnych opublikowanych w suplementach czasopism recenzowanych, 7 rozdziałów w podręcznikach w języku polskim, jest współautorem 3 książek autorskich oraz redaktorem naczelnym 3 wieloautorskich monografii

Łączny Impact Factor uzyskany przez Habilitantkę wynosi 15,970 (19,021 po uwzględnieniu publikacji w UBMB Life. 2020 doi: 10.1002/iub.2299.), suma punktów MNiSW/KBN 445

Liczba cytowań wg Web of Science (bez autocytowań) 38, indeks Hirsch'a wynosi 4.

Wyrazem uznania dla dorobku Habilitantki są wykłady na zaproszenie wygłaszane na konferencjach międzynarodowych (9 konferencji), świadczą o nim również doniesienia ustne i plakatowe prezentowane konferencjach międzynarodowych i krajowych (61 doniesień). Jako najbardziej prestiżowe w ocenie recenzenta należy wymienić zaproszenia od organizatorów World Cancer Congress (2016) oraz European Alliance for Personalized Medicine Congress (2017).

Dotychczasowe zainteresowania badawcze Kandydatki koncentrowały się na zagadnieniach związanych z:

1/ strategii prowadzenia chemioterapii w leczeniu raka regionu głowy i szyi

Badania realizowane w ramach planu naukowego Centrum Onkologii obejmowały analizę czynników prognostycznych wpływających na efekt jednoczesnej radio- i chemioterapii. Badania te stanowiły podstawę rozprawy doktorskiej Kandydatki. Zaowocowały również wdrożeniem do rutynowej praktyki klinicznej oryginalnie zmodyfikowanego programu jednoczesnej radiochemioterapii i uzupełniającej chemioterapii u chorych na niskozróżnicowanego raka nosowej części gardła.

Po uzyskaniu doktoratu Kandydatka nadal zajmowała się problematyką postępowania wspomagającego oraz postępowania okołoperacyjnego u chorych kwalifikowanych do rozległych operacji z powodu nowotworów obszaru głowy i szyi (*Neoplasma* 2011, 58 (2):129-34; *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2012, 8(5):189-196), *Magazyn Otolaryngologiczny* 2008, 7(1):15-26)

2/ specyfiką kardiologicznych aspektów opieki onkologicznej, zwłaszcza w kontekście ich diagnostyki i leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem powikłań kardiologicznych terapii onkologicznych

Habilitationka realizowała badania w ramach grantu wewnętrznego działalności statutowej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie „*Powiązanie powikłań kardiologicznych u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych z powodu nowotworu złośliwego z profilem wolnego krążącego mikroRN*”. Uzyskane wyniki pozwoliły zidentyfikować specyficzne zmiany w profilu miRNA w grupie pacjentek z powikłaniami kardiologicznymi w przebiegu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (publikacja w przygotowaniu). Od stycznia 2020 Kandydatka wraz z zespołem realizuje kolejny projekt finansowany w ramach grantu wewnętrznego NIO-PIB „*Wielkoskalowa ocena zmian transkryptomicznych we krwi obwodowej pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem płuc poddanych immunoterapii, w celu identyfikacji markerów diagnostycznych wczesnej kardiotoksyczności*”.

Dotychczasowe doświadczenia w diagnostyce i leczeniu powikłań kardiologicznych po immunoterapii zawarła w pracy „*Cardiotoxicity danger in immunotherapy*” (*UBMB Life*. 2020 Jun;72(6):1160-1167), a także w szeregu publikacji, w tym opisach. przypadków w czasopismach polskojęzycznych oraz prezentacjach konferencyjnych

3/ aspektami diagnostycznymi i terapeutycznymi opieki nad chorymi na nowotwory rzadkie

W szczególności obszar zainteresowań Kandydatki obejmował aspekty personalizacji leczenia w oparciu o zastosowanie technik molekularnych. Zebrane doświadczenia zostały przedstawione w formie klinicznych opisów przypadków (Annals of Hematology 2018, 97(6):1081-1083, Onkol Prakt Klin Edu 2018, 5(7): 1220-1221, Annals of Hematology & Oncology, 2018, 14(3):156-159, Onkol Prakt Klin Edu, 2019, 15(5):269-274).

4/ zastosowanie nowoczesnych technik obrazowania w praktyce klinicznej diagnostyki onkologicznej (Polish Radiology Journal 2018, 83:e437-e445, Current Medical Imaging Reviews, 2019,15(4):362-368).

5/ Istotnym obszarem zainteresowań dr Beaty Jagielskiej jest ocena populacyjna wyników terapii ukierunkowanych molekularnie, w tym analiza danych z baz medycznych i rejestrów finansowo - rozliczeniowych. W swoich opracowaniach umiejętnie wykorzystuje dane rozliczeniowe Narodowego Funduszu Zdrowia, co nadaje im unikalną wartość w kontekście oceny jakości i faktycznych standardów postępowania w praktyce klinicznej w Polsce, a także weryfikacji właściwej alokacji środków w aspekcie finansowania świadczeń. Kandydatka oceniała między innymi jakość postępowania u chorych na raka piersi w Polsce, wykazując, że wyniki są porównywalne do tych uzyskiwanych w ośrodkach europejskich *“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, 2018.6:2)

W podsumowaniu należy podkreślić spójny i konsekwentny charakter dorobku Kandydatki, który odzwierciedla jej indywidualne zainteresowania badawcze silnie powiązane z praktyką kliniczną i praktycznymi aspektami onkologii klinicznej. Habilitantka znakomicie wykorzystała potencjał macierzystego, uznanego ośrodka naukowego, jakim jest Narodowego Instytutu Onkologii-Państwowego Instytutu Badawczego.

II OCENA OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

Przedstawione do oceny opracowanie „*Wartość uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych na raka piersi w Polsce w latach 2008-2015*” zostało opublikowane jako suplement w biuletynie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory 2020,5,supl 5. Ma klasyczną strukturę, zawiera 98 stron ujętych w 3. częściach, 3. załączniki, 72 ryciny, 15 tabeli oraz 152 pozycje piśmiennictwa. Należy podkreślić staranną formę graficzną opracowania.

Praca stanowi kontynuację wcześniejszych doświadczeń Habilitantki w zakresie analizy populacyjnej danych rozliczeniowych w kontekście jakości i kompleksowości opieki onkologicznej nad chorymi na raka płuca w Polsce. Dzięki opracowaniu przez Kandydatkę oryginalnego algorytmu analitycznego możliwa była analiza zdepersonalizowanych danych rozliczeniowych udostępnionych przez Centralę Narodowego Funduszu Zdrowia na podstawie zgody Ministerstwa Zdrowia. W szczególności badaniu podlegały dane z 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 były dane pochodzące z CWU. Dzięki dostępowi do SMPT pozyskano informacje dotyczące danych klinicznych i demograficznych chorych leczonych w ramach programu „Leczenie raka piersi”, w szczególności 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 informacje o działaniach niepożądanych. Z kolei dane z systemu Koszty Leczenia Pacjenta (KLP) zawierały informacje dotyczące wykonanych procedur (ICD-9), rozpoznania (ICD-10) i zrealizowanych recept (ordynacja leków), pozwoliły więc na uwzględnienie w analizie nawrotu choroby po zakończeniu leczenia w programie. Warto podkreślić, że w przeprowadzonej analizie Habilitantka krzyżowo weryfikowała powyższe dane w oparciu o tabele analityczne, jak również zebrała i wykorzystała informacje o zakresach, umowach i rodzajach świadczeń. Z premedytacją przytaczam tak szczegółowo pochodzenie i zasięg źródłowej bazy danych, które były podstawę analiz Habilitantki, gdyż w moim głębokim przekonaniu stanowią one o faktycznej wartości poznawczej i rzetelności uzyskanych wyników, a tym samym wskazują na ich wiarygodność i celowość przełożenia na język praktycznych zastosowań w warunkach klinicznych. Autorka stworzyła pracę, która ma charakter analizy populacyjnej opartej o rzeczywiste dane, ale również unikalnego badania otwartego fazy IV.

Do analizy włączono ostatecznie 6832 spośród 9058 chorych na raka piersi, które w latach 2008 – 2015 leczono w ramach programu „Leczenie raka piersi”, część pacjentek wykluczono z analizy ze względu na niekompletność danych lub leczenie prowadzone przez krótszy okres 12 miesięcy. Przedmiotem oceny był wpływ wybranych czynników demograficznych i

histologicznych na czas całkowitego przeżycia (OS) i czas wolny od nowotworu (DFS) oraz na ryzyko zgonu i ryzyko nawrotu. w kontekście oceny skuteczności nowoczesnych metod leczenia w zależności od charakterystyki określonych podgrup pacjentek chorych na raka piersi w skali populacji całego kraju.

Habilitationka wykazała wyższe istotnie statystyczne odsetki przeżyć całkowitych w grupie chorych poniżej 40 roku życia, oraz w grupie bez cechy N. Tym samym potwierdziła znaczenie prognostyczne wieku i cechy N. Równocześnie analiza nie potwierdziła istotnego statystycznego wpływu wieku na czas wolny od nowotworu. Korzyść z leczenia wpływająca na przeżycie całkowite zaznaczała się dopiero po upływie 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Autorka wykazała, że chore z przerzutami do węzłów chłonnych nie odnosiły korzyści z leczenia trastuzumabem w porównaniu do grupy bez przerzutów, tak prowadzone leczenie nie poprawiło istotnie rokowania.

Wyniki badania potwierdziły wiodącą rolę ekspresji receptorów estrogenowych u chorych młodych i w grupie tzw. małych guzów (<20 mm), odnotowano wzrost ryzyka zgonu w przypadku konfiguracji ekspresji guza ER(-)/PgR(+) i ER(-)/PgR(-), bez wpływu na czas do nawrotu. Natomiast u starszych pacjentek taką rolę odgrywa ekspresja receptora progesteronowego, ekspresja guza ER(-)/PgR(-) oraz ER(+)/PgR(-) zwiększała ryzyko zgonu i nawrotu.

W analizie efektywności zastosowanego leczenia systemowego w poszczególnych podgrupach chorych wykazano, że u chorych z wielkością guza ≤ 20 mm, ryzyka zgonu i nawrotu rosły u chorych leczonych antracyklinami z udziałem taksoidów, również u chorych starszych oraz z guzem >20 mm dodatek taksoidów do antracyklin nie przekładał się na poprawę rokowania. Autorka zastrzegła jednak, że ze względu na liczebność badanych grup powyższe wyniki wymagają ostrożnej interpretacji. Bardzo istotne wydaje się zwłaszcza spostrzeżenie, że rodzaj zastosowanego schematu nie wpływał na rokowanie w podgrupie chorych młodych, co wskazuje na potrzebę wdrożenia nowej strategii leczenia uzupełniającego chemioterapię w wybranych grupach chorych.

Znaczący klinicznie jest też fakt obecności przerzutów w węzłach chłonnych u ponad 44% chorych z guzem ≤ 20 mm. U 13% przerzuty były obecne w 4 i więcej węzłach chłonnych, co implikowało ponad 4 - krotny wzrost ryzyka zgonu i ponad 1,5 krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby.

Na podstawie wykonanych analiz dr Beata Jagielska przedstawiła szereg wniosków, które w moim odczuciu mają istotne znaczenie nie tylko dla oceny faktycznych efektów leczenia uzupełniającego trastuzumabem w Polsce, ale również wskazują na konkretne potrzeby w zakresie realizacji badań naukowych, organizacji programów profilaktycznych oraz zakresu opieki klinicznej nad chorymi na raka piersi. I tak, Habilitantka wskazała na pilną potrzebę badań nad nowymi czynnikami prognostycznymi (innymi stopień złośliwości nowotworu czy ekspresja receptorów hormonalnych) lub też predykcyjnymi, które wsparłyby identyfikację grup ryzyka i pacjentek z wczesnym rozsiewem lokoregionalnym w niskich stopniach zaawansowania guza pierwotnego. Uzasadniła potrzebę wzmocnienia działań na rzecz wczesnego wykrywania raka piersi. Wskazała również na zasadność zmian w strategii diagnostyki i leczenia powikłań kardiologicznych w trakcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem, w tym również na celowość wprowadzenia zmian organizacyjnych, które umożliwiłyby objęcie stałą opieką kardiologiczną wszystkie chore leczone w ramach programu MZ.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że osiągnięcie naukowe przedstawione przez Kandydatkę jest przykładem wzorcowo zrealizowanej analizy imponującego zakresu danych, których pozyskanie samo w sobie wydaje się unikalnym osiągnięciem. Analizy były prowadzone na podstawie jasno przedstawionych przesłanek, w dobrze dobranych grupach chorych i za pomocą prawidłowo dobranych, nowoczesnych metod. Należy podkreślić wysoki potencjał aplikacyjny uzyskanych wniosków, które powinny przełożyć się na zmianę strategii diagnostyki i leczenia chorych na raka piersi w Polsce.

III CHARAKTERYSTYKA DOROBKU DYDAKTYCZNEGO

Dr Beata Jagielska prowadzi aktywną i szeroką działalność dydaktyczną skierowaną do lekarzy specjalistów w ramach Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (od 2007), lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej min w ramach programu UE *„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 wykłada dla studentów pielęgniarstwa (Wyższa Szkoła Zawodowa w Krośnie 2008-2009), a także dla kadry zarządzającej placówkami opieki zdrowotnej w Polsce (od 2016). Od

2019 jest kierownikiem naukowym modułu finansowo - medycznego oraz wykładowcą na studiach podyplomowych MBA w ochronie zdrowia (Uniwersytet Medyczny w Lublinie). Była kierownikiem specjalizacji 3 lekarzy w zakresie onkologii klinicznej (1997-2020). Obecnie jestem kierownikiem specjalizacji kolejnych 3 lekarzy.

Kandydatka prowadzi szeroką i bardzo aktywną działalność edukacyjną

IV DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA I WSPÓŁPRACA Z TOWARZYSTWAMI NAUKOWYMI

Habilitantka od podstaw zorganizowała Klinikę Diagnostyki Onkologicznej, Kardioonkologii i Medycyny Paliatywnej NIO-PIB (2012-2013) w oparciu o unikalny model współpracy z Narodowym Instytutem Kardiologii. Obecnie jest to jeden z największych ośrodków kardioonkologicznych w Polsce.

Od 2017 Habilitantka pełni funkcję prezesa Polskiej Koalicji Medycyny Personalizowanej. W ramach PKMP organizuje coroczne Międzynarodowe Fora Medycyny Personalizowanej (2018-2020). Była inicjatorką Międzynarodowej Letniej Szkoły Medycyny Personalizowanej (2018, trzecia edycja w Europie) anglojęzycznych warsztatów dedykowanych młodym lekarzom i diagnostom.

Jestem współautorką raportów dotyczących funkcjonowania ochrony zdrowia w Polsce: „Raport otwarcia Value Based Healthcare – wartość zdrowia”(2019), „Współodpowiedzialność w procesie leczniczym – stan obecny i rekomendacje dla Polski” (2020) oraz „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”.

Aktywnie działa w strukturach European Alliance of Personalized Medicine, min została zaproszona do udziału w projekcie „Delivering a Cancer Ground Shot – addressing inequalities in cancer control and mortality across Europe: A Lancet Oncology Commission”.

Kandydatka prowadzi szeroką i bardzo aktywną działalność organizacyjną, krajową i międzynarodową

VI DZIAŁANIA NA RZECZ POPULARYZACJI NAUKI

Kandydatka ma udokumentowany dorobek jako prelegent, w tym na zaproszenie oraz autor doniesień ustnych i plakatowych na licznych konferencjach krajowych i zagranicznych.

WNIOSEK KOŃCOWY

Dr n. med. Beata Jagielska konsekwentnie realizuje swoje zainteresowania badawcze, umiejętnie wykorzystując rozległą wiedzę kliniczną, ale również unikalne doświadczenie i umiejętność pracy w oparciu o dane sprawozdawcze i rozliczeniowe administracji państwowej. Dzięki temu realizowane przez Nią projekty mają unikalną wartość poznawczą i aplikacyjną, poruszają zagadnienia istotne zarówno z badawczego, jak i klinicznego punktu widzenia, są niezwykle ważne tak dla kadry medycznej, jak i osób zarządzającej onkologiczną opieką zdrowotną w Polsce.

Wysoko oceniam przedstawione do recenzji dzieło naukowe, które odnosi się wprawdzie do danych za lata 2008-2015, jednak w niczym nie straciło na aktualności. Istotne wnioski sformułowane przez Autorkę nadal zachowują celność, zwłaszcza, że powstały w oparciu o obszerne, reprezentatywne i przekrojowe dane statystyczne pozyskane przez Habilitantkę. Praca ta ma unikalny i wartościowy charakter poznawczy. Na uznanie zasługuje również działalność dydaktyczna Kandydatki, jej aktywność w krajowych i międzynarodowych towarzystwach medycznych oraz praca kliniczna.

Wniosek do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii - Państwowego Instytutu Badawczego:

Z przyjemnością wnoszę o nadanie dr n. med. Beacie Jagielskiej tytułu doktora habilitowanego nauk medycznych.

Warszawa, 06 luty 2020

INSTYTUT GRZŁYCY I CHOROŚĆ PŁUC
Zakład Genetyki i Immunologii Klinicznej
01-123 Warszawa, ul. Płocka 28
tel. (22) 43-12-153, (22) 43-12-105
fax (22) 43-12-358
e-mail: immuno@igichs.edu.pl

KIEROWNICA
Zakładu Genetyki i Immunologii Klinicznej
Instytutu Grzłnicy i Chorób Płuc
Prof. dr hab. n. med.
Joanna Chorostowska-Wynimko