

Ocena

dorobku organizacyjnego, dydaktycznego oraz naukowego

dr med. Aleksandry Kukulskiej

Ocena została opracowana na podstawie dokumentacji przekazanej przez przewodniczącego Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie Pana Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Rutkowskiego w związku z ubieganiem się Pani dr Aleksandry Kukulskiej o nadanie stopnia doktora habilitowanego na podstawie całokształtu dorobku naukowego oraz wydzielonego cyklu prac eksperymentalnych zatytułowanych: „ *Specyfika wykorzystania promieniowania jonizującego w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na raka tarczycy w zależności od typu histologicznego*”.

1. Sylwetka habilitantki i informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych oraz posiadane dyplomy

W latach 1986-91 r. odbywała staż w Klinice Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, później pracuje jako młodszy asystent tej Kliniki. Po uzyskaniu specjalizacji jako lekarz chorób wewnętrznych (1991) podejmuje pracę jako asystent Pracowni Klinicznego Zastosowania Izotopów w I Klinice Radioterapii. Centrum Onkologii-Instytut, Oddział Gliwice. Dr A. Kukulska w 1996 uzyskała dyplom dr n. med. na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „ Ocena przydatności klinicznej testu tyreoglobulinowego w pooperacyjnym monitorowaniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy” i rozpoczęła pracę na stanowisku adiunkta naukowo-badawczego w Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej. W 1997 roku zdała egzamin specjalizacyjny z radioterapii onkologicznej, a w 2001 roku uzyskała stopień specjalisty radioterapii onkologicznej. Dyplom ukończenia Studiów Podyplomowych z biologii molekularnej na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego otrzymała w 2008 roku, a tytuł specjalisty z medycyny nuklearnej w 2010. Od 2010 r. i do chwili obecnej pracuje w Zakładzie Radioterapii i Zakładzie Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego Oddziału w Gliwicach.

Współpraca z zagranicznymi i krajowymi ośrodkami naukowymi lub akademickimi

W ramach badań nad zastosowanie biologii molekularnej w diagnostyce i planowaniu leczenia raka tarczycy współpracuje z zespołem prof. Ralfa Paschke z Wydziału Medycznego Uniwersytetu Medycznego w Lipsku oraz zespołem prof. Andrzeja Świerniaka z Politechniki Śląskiej, czego owocem jest współautorstwo w znaczących publikacjach.

Uczestnictwo w zjazdach naukowych i Towarzystwach naukowych

Dr Aleksandra Kukulska brała aktywny udział w pracach komitetu organizacyjnego, ogólnopolskiej, cyklicznej Konferencji Rak Tarczycy w latach 1995-2015. W ramach organizowanej w Gliwicach w dniach 5-7 maja 2022r. konferencji była członkiem Komitetu Naukowego "Rak Tarczycy".

Jest członkiem towarzystw naukowych; Polskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, Polskiego Towarzystwa Tyreologicznego, Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych.

Wyróżnienia

Pani dr A. Kukulska otrzymała nagrody Dyrektora Centrum Onkologii za najlepszą pracę naukową za rok 2001 i 2003.

1. Wiench M, Wygoda Z, Gubała E, Włoch J, Lisowska K, Krassowski J, Scieglińska D, Fiszer-Kierzkowska A, Lange D, Kula D, Zeman M, Roskosz J. **Kukulska A**, Krawczyk Z, Jarzab B. Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. J Clin Oncol. 2001 Mar 1;19(5):1374-1380.
2. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Puch Z, Wygoda Z, **Kukulska A**, Jurecka-Lubieniecka B, Hasse-Lazar K, Turska M, Zajusz A. Recombinant human TSH-aided radioiodine treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma: a single-centre study of 54 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; Aug;30(8):1077-1086.

Na podstawie przedstawienia sylwetki i kariery zawodowej dr med. Aleksandry Kukulskiej należy uznać jej osiągnięcia za znaczące i świadczy to o doświadczonym specjalście w jej dziedzinie.

2. Działalność dydaktyczno-edukacyjna

W latach 2004 – 2006 prowadziła zajęcia dydaktyczne z Medycyny Nuklearnej dla studentów Wydziału Lekarskiego w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Była również opiekunem specjalizacji z zakresu Medycyny Nuklearnej. W zeszycie edukacyjnym była pierwszym autorem pracy pt. **Kukulka A, Jarzab B.** Zróżnicowane raki tarczycy. Medycyna po dyplomie. Zeszyt edukacyjny. Nowotwory Układu Endokrynnego. Red. Zgliczyński W. 2009; 11: 28-45

Uczestniczyła w tworzeniu i aktualizowaniu polskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy i jest także współautorem Polskich Rekomendacji Leczenia Raka Tarczycy. Uczestniczyła czynnie w konferencjach naukowych, a jej dorobek obejmuje ponadto 45 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych (IF 45,024), 42 ze zjazdów krajowych (IF 4,677 oraz 5 publikacji pełnotekstowych w suplementach czasopism,

Praca popularyzatorska

Pani doktor była jednym z autorów 4 monografii poświęconych nowotworom tarczycy, radioaktywności, radioterapii i chemioterapii w leczeniu raka tarczycy, w dwóch jest pierwszym autorem.

Podsumowując, dr med. Aleksandra Kukulka jest doświadczonym i aktywnym lekarzem, bierze czynny udział w rozlicznych konferencjach oraz edukacji lekarzy co zasługuje na szczególną uwagę i odpowiada Jej wysokim kwalifikacjom zawodowym i naukowo-dydaktycznym.

3. Działalność naukowo-badawcza

Całość dorobku naukowego Dr Aleksandry Kukulskiej obejmuje 29 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych (IF 50,672, MEIN 660) z czego 7 jako pierwszy autor, wśród nich cztery stanowią cykl publikacji przedstawiony jako osiągnięcie habilitacyjne (IF 13,749, MEIN 270)), dwóch prac z opisami przypadków (MEIN 9), 4 prac poglądowych (IF 30,493, MEIN 200), 5 rozdziałów w podręcznikach (23).

Sumaryczny współczynnik oddziaływania jest równy 81,51 a po wyłączeniu publikacji włączonych do cyklu wynosi on 67,761; Przeliczenie na punkty MNiSW przedstawia się następująco: odpowiednio 892 i 622.

Według oceny bibliometrycznej prac oryginalnych, kazuistycznych i poglądowych (bez suplementów) wykonanej przez Bibliotekę Uniwersytetu Śląskiego szczegółowy dorobek punktowy Habilitantki wynosi:

- Łączna punktacja: $IF= 81,5110$ $MNiSWMIN = 892$

- Liczba cytowań:

Web of Science: 755 (bez autocytowań 644)

INDEKS HIRSCHA: Web of Science: 13 (bez autocytowań12)

W większości pracach (15) habilitantka miała wiodący udział na każdym etapie ich przygotowania jako pierwszy i drugi autor.

4. Ocena cyklu prac powiązanych tematycznie, a stanowiących rozprawę habilitacyjną

Monotematyczny cykl oryginalnych prac pt. „ *Specyfika wykorzystania promieniowania jonizującego w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na raka tarczycy w zależności od typu histologicznego*” Dr. Kukulska przedstawiła jako rozprawę habilitacyjną stanowiącą osiągnięcie naukowe. Spośród 4 wymienionych poniżej prac dr Kukulska w wszystkich jest pierwszym autorem. Należy podkreślić, że wkład Habilitanta we wszystkich pracach był znaczący merytorycznie i polegał głównie na opracowaniu koncepcji i projektu badań, zebraniu danych i ich analizie, interpretacji wyników oraz opracowaniu manuskryptu. Tym samym dowodzi o dużej dojrzałości badawczej habilitantki.

Wymienione prace zostały przedstawione w kolejności uwzględniającej chronologię wydawniczą (od 2016-2021). Prace poświęcone są ważnemu i rzadko występującemu nowotworowi tarczycy.

Poniżej zestawiono skład współautorów i tematykę prac:

1. **Kukulska A**, Krajewska J, Kołosza Z, Paliczka-Cieślik E, Puch Z, Gubała E, Król A, Kalemba M, Kropińska A, Jarzab B. The role of FDG-PET in localization of recurrent lesions of differentiated thyroid cancer (DTC) in patients with asymptomatic hyperthyroglobulinemia in a real clinical practice Eur J Endocrinol. 2016;175(5):379-85.

2. **Kukulska A**, Krajewska J, Gawkowska M, Paliczka-Cieslik E, Handkiewicz-Junak D, Kropinska A, Puch Z, Olczyk T, Roskosz J, Jarzab B. Thyroid remnant ablation with radioiodine (RAI) activity of 30, 60, and 100 mCi in patients with differentiated thyroid cancer (DTC)-a prospective comparison of long-term outcomes Arch Med Sci DOI; <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97803>.
3. **Kukulska A**, Krajewska J, Kolosza Z, Paliczka-Cieslik E, Kropinska A, Pawlaczek A, Puch Z, Ficek K, Lisik T, Sygula D, Wygoda Z, Roskosz J, Wydmanski J, Jarzab B. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma Endocr Connect. 2020 9(1). doi: 10.1530/EC-19-0387.
4. **Kukulska A**, Krajewska J, Kołosza Z, Grządziel A, Gajek M, Paliczka-Cieślak E, Sygula D, Ficek K, Kluczevska-Galka A, Jarzab B. Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer BMC Endocrine Disorders 2021; vol 21:160.

Raki tarczycy to nowotwory złośliwe, wywodzące się z dwóch typów komórek tarczycy o odmiennej budowie i funkcji: raki zróżnicowane (ZRT) i anaplastyczne pochodzą z komórki pęcherzykowej, raki rdzeniaste (RRT) z komórek C. Raki brodawkowate i pęcherzykowe zachowują w większości zdolność do gromadzenia jodu co umożliwia ich leczenie i diagnostykę za pomocą izotopów promieniotwórczych tego pierwiastka. Podtyp histopatologiczny jest w przypadku raka tarczycy czynnikiem decydującym o rodzaju zastosowanego leczenia promieniami. W zastosowaniu teleterapi w nowotworach tarczycy często analizuje się wspólnie raki rdzeniaste i zróżnicowane. Wynika to zapewne z faktu, że są to niezwykle rzadkie nowotwory i trudno jest zebrać odpowiednio liczne grupy, ponadto część autorów nie zauważa różnic w reakcji na leczenie promieniami ZRT i RRT. Uważa się jednak, że taka wspólna analiza nie uwzględniająca różnic w biologii raków zróżnicowanych i rdzeniastych nie sprzyja precyzyjnej ocenie i dlatego w pracach habilitantka zastosowała podział na dwa odrębne typy nowotworów tarczycy, zróżnicowane i rdzeniaste.

Przeprowadzone badania umożliwiły wyciągnięcie istotnych wniosków poznawczych i praktycznych.

- 4.1. Publikacja z 2016 roku przedstawia rolę FDG-PET w lokalizacji wznowy raka zróżnicowanego tarczycy u chorych z podwyższonym stężeniem tyreoglobuliny. Badaniem objęto 92 chorych w latach 2006-2011 wykonując badanie 18F-FDG-PET w celu lokalizacji źródła podwyższonej tyreoglobuliny. Badanie PET zlokalizowało ogniska choroby u 49 chorych (45%), u 3 (2%) wynik był niejednoznaczny, a u 58

chorych (53%) nie stwierdzono ognisk patologicznego gromadzenia znacznika. Czulość PET w grupie chorych badanych w warunkach supresji TSH była niska, wynosiła jedynie 28%, ale zwiększała się nieco jeżeli badanie wykonywano w warunkach stymulacji TSH. Przeprowadzona przez habilitantkę analiza pozwoliła na stwierdzenie, że wykonywanie 18F-FDG-PET w warunkach stymulacji TSH wiąże się z poprawą czulości metody i pozwala poprawić jego wartość diagnostyczną. Wg dr Kukulskiej ujemny wynik 18F-FDG-PET u chorego z bezobjawową hipertyreoglobulinemią, nie upoważnia do zaniechania dalszej diagnostyki, ponieważ wiąże się z 40 % ryzykiem wznowy w ciągu pięciu lat. Należy zaznaczyć, że ocena wartości prognostycznej ujemnego wyniku PET-FDG u chorych z bezobjawową hipertyreoglobulinemią, nie była publikowana dotychczas w literaturze, szczególnie jeżeli chodzi o indywidualizację wskazań w heterogennej grupie chorych.

4.2. Kolejna z prac podsumowuje wieloletnią obserwację chorych, którzy w latach 1998-2006 byli leczeni w ramach randomizowanych badań mających na celu porównanie skuteczności aktywności terapeutycznych 30, 60 i 100 mCi w leczeniu uzupełniającym chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. W ocenianym okresie nie było jednoznacznych wytycznych dotyczących wyboru aktywności niezbędnej do prawidłowego przeprowadzenia terapii, a decydowało głównie doświadczenie danego ośrodka. Leczenie uzupełniające radiojodem ma na celu głównie zniszczenie resztek tarczycy pozostałych po zabiegu usunięcia gruczołu z powodu ZRT. Promieniowanie emitowane przez izotop J-131 niszczy zdrowe komórki pęcherzykowe oraz komórki raka, jeżeli zachowały zdolność do gromadzenia jodu. Badaniem objęto 323 chorych na ZRT, 277 z grupy niskiego i 46 z grupy pośredniego ryzyka, a analizę przeprowadzono po 15 latach. Różnice pomiędzy grupami leczonymi aktywnością 60 i 100 mCi nie były znamienne statystycznie. Po okresie obserwacji adekwatnym do biologii zróżnicowanego raka tarczycy oceniono, że w grupie chorych niskiego ryzyka aktywność ablacyjna 30 mCi jest równie skuteczna jak 60 i 100, a u chorych z grupy pośredniego ryzyka stosowanie aktywności 60 mCi jest bezpieczne. Publikacja badania habilitantki jest oryginalna szczególnie w zakresie długości obserwacji chorych tak istotnej w zróżnicowanym raku tarczycy, a w piśmiennictwie publikacje są rzadkością. Wyniki badania mogą przyczynić się do ustalenia wskazań odnośnie leczenia jodem promieniotwórczym, a

decyzja dotycząca leczenia powinna być podejmowana indywidualnie i zgodnie z potrzebami chorego.

4.3. Celem pracy była ocena roli radykalnej radioterapii pooperacyjnej w uzyskaniu kontroli miejscowej u chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Przeanalizowano przebieg raka rdzeniastego tarczycy u 254 chorych, 172 kobiet i 82 mężczyzn, średnia wieku wynosiła 47 lat, najmłodsza chora miała lat 6, a najstarsza 82. Wszyscy pacjenci poddani byli operacji usunięcia tarczycy, u dwunastu chorych miała ona charakter nieradykalny onkologicznie. 132 chorych poddanych było radioterapii, u 120 miała ona charakter pooperacyjnej radioterapii radykalnej. Chorzy niskiego ryzyka nie odnosili żadnego zysku z zastosowanej radioterapii uzupełniającej, która we wcześniejszych latach była stosowana u prawie każdego chorego na raka rdzeniastego tarczycy. Reakcja na zastosowane leczenie promieniami była porównywalna u chorych na sporadyczną jak i dziedziczną postać raka rdzeniastego. Analiza stosowanych dawek terapeutycznych nie pozwoliła na jednoznaczne wskazanie wartości wiążących się z większą skutecznością leczenia promieniami. Zaobserwowano jedynie niższe, występowanie wznowy u chorych leczonych dawką powyżej 60 Gy. Średni czas po zabiegu do wznowy wynosił 4,5 roku i nie wydłużał się po zastosowanej radioterapii. Po analizie wielowariantowej czynnikiem wyższego ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej okazała się obecność przerzutów do węzłów chłonnych szyi. Fakt, że w grupie chorych wysokiego ryzyka wznowy miejscowej, liczba wznów węzłowych była znamienne wyższa u chorych nie leczonych promieniami co wskazuje na celowość napromieniania polami elektrywnymi. Ograniczeniem pracy był fakt, że radioterapia była prowadzona różnymi technikami i różnie długi był okres obserwacji, jednak badanie dotyczyło odpowiednio dużej i długo obserwowanej grupy. Najbardziej wiarygodne badania kliniczne powinny mieć charakter randomizowany i prospektywny, w ramach badania wieloośrodkowego. Praca habilitantki, chociaż retrospektywna, ale przeprowadzona na dużej grupie chorych ma istotną wartość kliniczną. Zaleca się opracowanie wskazań do personalizowanego leczenia promieniami.

4.4. Kolejna z prac przedstawia ocenę wyników leczenia wysokimi dawkami frakcyjnymi chorych na raka rdzeniastego tarczycy przy użyciu stereotaksji. Badanie dotyczyło 11 chorych. Leczone przerzuty do kości, w. chłonnych, wątroby

oraz z powodu wznowy miejscowej (łącznie 16 ognisk). U wszystkich chorych uzyskano korzystną odpowiedź. W toku obserwacji nie zaobserwowano poważnych powikłań popromiennych. Praca ta ma wartość kliniczną i jest największą z opisywanych oraz jako jedyna analizuje wyłącznie raki rdzeniaste, ponieważ różnią się swoją biologią i metodami leczenia od raków zróżnicowanych i anaplastycznych. W pracy wskazano na dobre efekty leczenia raka rdzeniastego tarczycy dużymi dawkami frakcyjnymi, przy jednorodnej pod względem rozpoznania histopatologicznego grupie chorych.

Należy podkreślić, że przedstawione prace stanowiące rozprawę habilitacyjną, a dotyczące raka tarczycy, ich wartość merytoryczna i aplikacyjna jest znacząca i stanowi wiodące kierunki badań. Rozprawa wnosi zatem wartościowe elementy do obecnej wiedzy medycznej i praktyki lekarskiej.

5. Ocena pozostałego dorobku naukowego

Głównym przedmiotem zainteresowań naukowych poza przedstawionym cyklem publikacji dr A. Kukulskiej jest ocena skuteczności i optymalizacji leczenia raka tarczycy. Efektem tych zainteresowań są publikacje, rozdziały w podręcznikach, a także liczne prezentacje przedstawiane na konferencjach krajowych i zagranicznych. W zakresie diagnostyki wykazała istotną aktywność dotyczącą metod biologii molekularnej zarówno raka zróżnicowanego jak i rdzeniastego oraz przydatności tych metod do wczesnego wykrycia przerzutów do. w. chłonnych.

Współpracując z zespołem prof. Pasche z Lipska i Politechniki Śląskiej prowadziła badania dotyczące profilu ekspresji oraz różnicowania pomiędzy rakiem i gruczolakiem pęcherzykowym, których wyniki przedstawiono na konferencjach krajowych i zagranicznych.

W obszarze Jej zainteresowań naukowych jest uczestnictwo w badaniach klinicznych na zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu chorych na uogólnionego rdzeniastego i zróżnicowanego raka tarczycy opornego na jod promieniotwórczy. Efektem tej współpracy są publikacje i doniesienia zjazdowe w których przedstawiono własne doświadczenia dotyczące efektów leczenia chorych. Dr Kukulska jest współautorką doniesień zjazdowych (9), na temat sposobów interpretacji testów tyreoglobulinowych wykonywanych przy użyciu różnych metod oraz w różnych sytuacjach klinicznych. Efektem prac dotyczących leczenia uzupełniającego chorych na zróżnicowanego raka tarczycy z oceną skuteczności leczenia izotopowego są publikacje i liczne doniesienia zjazdowe.

W ramach prowadzonej działalności leczniczej i naukowo-badawczej podejmowano w ZMNIEO terapię izotopową w leczeniu guzów neuroendokrynych i nadczynności tarczycy.

W obszarze Jej zainteresowań badawczych jest zastosowania stereotaksji w leczeniu gruczolaków przysadki, a leczenie tych chorych wymaga ścisłej współpracy radioterapeuty z endokrynologiem

Wspólnie z grupą ekspertów jest współautorem aktualnych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach tarczycy.

Reasumując, pozostały dorobek naukowo-badawczy Habilitantki należy uznać za wartościowy i znaczący, co odzwierciedla punktacja MNiSW oraz IF. Wymienione prace oryginalne cechuje adekwatny dobór tematyki badań, poprawna metodologia oraz możliwość zastosowania wyników badań w praktyce klinicznej.

6. Wniosek końcowy

Podsumowując, znacząca działalność naukowa (oceniona wg wskaźnika oddziaływania - IF i punktacji MNiSW), organizacyjna i dydaktyczna Habilitantki upoważnia mnie w pełni do wydania wysoce pozytywnej opinii oraz wystąpienia do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie o dopuszczenie dr Aleksandry Kukulskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego, zgodnie z art. 221 ust.2 z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2022. poz.574).

4.03.2023

prof. dr hab. n. med. Bożenna

Karczmarek-Borowska


prof. dr hab. n. med.
Bożenna Karczmarek-Borowska
spec. radioterapeuta-onkolog
spec. onkologii klinicznej
3625434