

dr hab. n. med. Diana Hodorowicz-Zaniewska
I Katedra Chirurgii Ogólnej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
ul. Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków

Kraków, 25 marca 2024 roku

**Recenzja osiągnięć naukowych w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora
habilitowanego dr n.med. Aleksandrze Greli-Wojewodzie**

Aspekty formalne

Recenzja została opracowana na wniosek Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (Uchwała nr 22/2024), działającej w oparciu o art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, zgromadzonej w dniu 31 stycznia 2024 roku, w celu powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr Aleksandrze Greli-Wojewodzie w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Oceny osiągnięcia oraz dorobku i aktywności naukowej dokonano na podstawie otrzymanej dokumentacji, obejmującej: autoreferat, kopię dyplomu potwierdzającego posiadanie stopnia doktora, cykl publikacji naukowych zaliczanych do osiągnięcia, kopie oświadczeń współautorów prac zaliczanych do osiągnięcia, wykaz aktywności naukowej stanowiącej wkład w rozwój dyscypliny nauki medyczne, informacje o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę. Dokumentacja jest kompletna i uprawniająca do opracowania powierzonej recenzji.

Sylwetka Habilitantki

Dr Aleksandra Grela-Wojewoda ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 1995 roku. W 2000 roku uzyskała specjalizację z zakresu chorób wewnętrznych, a w 2006 roku dyplom specjalisty onkologii klinicznej. Tytuł doktora nauk medycznych otrzymała w 2014 roku na podstawie dysertacji pt. „Analiza przydatności wybranych czynników ryzyka, badań biochemicznych i

echokardiograficznych w monitorowaniu powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych trastuzumabem”, przygotowanej pod opieką promotorską dr hab. n. med. Mieczysława Pasowicza. Początkowo związana z Zakładem Opiekuńczo-Leczniczym, następnie 5 Wojskowym Szpitalem Klinicznym z Polikliniką, od 2005 roku pozostaje zatrudniona w Instytucie Onkologii w Krakowie, kolejno na etacie asystenta, starszego asystenta, a obecnie adiunkta i zastępcy Kierownika Kliniki Onkologii Klinicznej.

Osiągnięcie naukowe

Przedstawione przez dr Aleksandrę Grełę-Wojewodę osiągnięcie naukowe stanowi cykl 6 prac pod zbiorczym tytułem „Kardiotoksyczność terapii raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem podtypu raka HER2-dodatniego”. Pięć z nich (4 prace oryginalne i 1 przeglądowa) zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej. Jedną stanowi opis przypadku. Łączny współczynnik oddziaływania IF dla całego cyklu wynosi 21,375, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - 800 pkt. Kandydatka w 5 pracach jest głównym autorem i autorem korespondencyjnym, w jednej - drugim współautorem.

Publikacje wskazane jako osiągnięcie naukowe obejmują następujące pozycje:

1. Grela-Wojewoda A, Niemiec J, Sas-Korczyńska B, Cedrych I, Domagała-Haduch M, Adamczyk A, Ambicka A, Kończak J, Jakubowicz J. Prognostic role of nodal status and clinically asymptomatic valvular insufficiency in patients with HER2-positive breast cancer treated with chemotherapy, radiotherapy and trastuzumab in an adjuvant setting. *Anticancer Res.* 2015; 35(7): 4063-72.
2. Grela-Wojewoda A, Niemiec J, Sas-Korczyńska B, Zemełka T, Puskulluoglu M, Wysocki WM, Wojewoda T, Pacholczak-Madej R, Adamczyk A, Mucha-Małecka A, Ziobro M, Konduracka E. Adjuvant combined therapy with trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer and cardiac alterations: implications for optimal cardio-oncology care. *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132(4): 16204.
3. Grela-Wojewoda A, Puskulluoglu M, Sas-Korczyńska B, Zemełka T, Pacholczak-Madej R, Wysocki WM, Wojewoda T, Adamczyk A, Lomparet J, Korman M, Mucha-Małecka A, Ziobro M, Konduracka E. Biomarkers of trastuzumab-induced cardiac toxicity in HER2-positive breast cancer patient population. *Cancers.* 2022; 14(14): 3353.
4. Szmit S, Grela-Wojewoda A, Talerzyk M, Kufel-Grabowska J, Streb J, Smok-Kalwat J, Iżycki D, Chmielowska E, Wilk M, Sosnowska-Pasiarska B. Predictors of new-onset heart

failure and overall survival in metastatic breast cancer patients treated with liposomal doxorubicin. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 18481.

5. Grela-Wojewoda A, Pacholczak-Madej R, Adamczyk A, Korman M, Püsküllüoğlu M. Cardiotoxicity induced by protein kinase inhibitors (Kis) in cancer patient population. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5): 2815.
6. Grela-Wojewoda A, Puskulluoglu M, Lompart J, Ziobro M, Konduracka E. QTc prolongations as a result of drug interactions of CD4/6 inhibitors. *Nowotwory. Journal of Oncology.* 2022; 72(4): 258-258.

Wkład Habilitantki w powstanie pięciu opracowań był wiodący i polegał na sformułowaniu hipotez badawczych, udziale w zebraniu materiału klinicznego, analizie danych, interpretacji wyników, opracowaniu koncepcji artykułów, uczestnictwie w ich redakcji oraz dyskusji z recenzentami. W jednej publikacji, udział Kandydatki polegał za zgromadzeniu materiału klinicznego, interpretacji wyników, doborze piśmiennictwa wykorzystanego w dyskusji oraz przygotowaniu i korekcie manuskryptu.

Wszystkie publikacje dotyczą problemu kardiotoksyczności leczenia systemowego u chorych z rakiem piersi. Z punktu widzenia społecznego, podjęta tematyka jest niezwykle istotna, bowiem rak piersi pozostaje w ścisłej czołówce najczęściej występujących nowotworów złośliwych u kobiet i zapadalność na niego systematycznie rośnie. Wyniki leczenia są coraz lepsze, ale stosowanie chemioterapii opartej o antracykliny, taksany i pochodne platyny, a także przeciwciał anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), może wiązać się z wystąpieniem zaburzeń kardiologicznych, zmuszających do przerywania leczenia systemowego, jak również późnych powikłań, istotnie wpływających na jakość życia ozdrowieńców.

W pierwszej pracy z cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe, dr Aleksandra Grela-Wojewoda dokonała oceny znaczenia prognostycznego zajęcia węzłów chłonnych oraz wystąpienia bezobjawowej choroby zastawkowej serca u chorych leczonych radykalnie z powodu HER2-dodatniego raka piersi, otrzymujących uzupełniająco trastuzumab. Wszystkie włączone do badania pacjentki przeszły radykalne leczenie chirurgiczne, chemioterapię, radio- i hormonoterapię (wg indywidualnych wskazań) oraz ostatecznie immunoterapię trastuzumabem. Celem pracy była analiza przeżycia bez przerzutów, w zależności od parametrów kliniczno-patologicznych oraz ocena występowania subklinicznych objawów kardiologicznych przed, w trakcie i po leczeniu przeciwciałami. Podczas kardiologicznego monitorowania terapii, obserwowano nie tylko opisywane w literaturze cechy narastającej

niewydolności krążenia, zaburzenia przewodnictwa (tachyarytmie i bloki przedsionkowo-komorowe), bezobjawowe zmniejszanie się frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), ale również zwiększający się odsetek występowania subklinicznej niedomykalności zastawek. Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że podobnie jak wysoki stopień zajęcia węzłów chłonnych (pN2a), wystąpienie niedomykalności zastawki wiązało się z gorszymi wynikami leczenia i krótszym czasem wolnym od przerzutów. Pozwoliło to na wysunięcie hipotezy, że subkliniczna choroba aparatu zastawkowego stwierdzona w trakcie lub po zastosowaniu trastuzumabu, może być uznana za niezwiązany z zaawansowaniem choroby nowotworowej niekorzystny czynnik rokowniczy i swoisty biomarker świadczący o zmniejszonej wrażliwości na immunoterapię.

W drugiej publikacji z cyklu, będącej kontynuacją wcześniejszych badań, w analogicznie dobranej grupie chorych, Habilitantka poddała ocenie subkliniczne zmiany w sercu obserwowane w trakcie oraz po zakończeniu leczenia uzupełniającego trastuzumabem. Na podstawie szczegółowej analizy echokardiograficznej, wykazała występującą podczas immunoterapii zmianę geometrii serca (tj. wzrost średnicy lewego przedsionka, lewej komory i prawej komory serca) i korelujące z nią obniżenie wartości LVEF oraz wystąpienie choroby zastawkowej. Wyodrębniła również czynniki ryzyka bezobjawowej dysfunkcji serca, takie jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI) oraz wiek >54 r.ż. Uzyskane wyniki badań pozwoliły na sformułowanie wniosku, że wczesna identyfikacja zmian w sercu w trakcie immunoterapii, może poprawić rokowanie chorych poprzez interwencje na początkowym etapie leczenia (modyfikacja dawki trastuzumabu, wdrożenie postępowania farmakologicznego, profilaktyka kardiologiczna). Ponieważ subkliniczne zmiany w sercu podczas leczenia przeciwciałami mogą być czynnikiem predykcyjnym późnych powikłań sercowo-naczyniowych, chore po radykalnym leczeniu raka piersi i stosowaniu trastuzumabu powinny pozostawać pod ścisłą obserwacją kardiologiczną nie tylko w trakcie terapii, ale także przez wiele lat po jej zakończeniu.

W trzeciej publikacji, dr Aleksandra Grela-Wojewoda wykazała, że kardiotoxyczność indukowana trastuzumabem (TIC) podczas leczenia skojarzonego z antracyklinami lub taksanami jest częstsza niż raportowana w badaniach rejestracyjnych leku (18,5% vs 5%). Podjęła również próbę oceny przydatności markerów powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej jako wskaźniki niewydolności serca (NT-proBNP, CK-MB, mioglobina) w kontekście ich potencjalnego zastosowania do wczesnej identyfikacji pacjentów narażonych na rozwój

TIC. W trakcie uzupełniającego leczenia trastuzumabem chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi, pomimo wystąpienia u części z nich cech kardiotoxyczności, nie zaobserwowano wzrostu stężenia markerów sercowych, co wskazuje na ich brak przydatności klinicznej w monitorowaniu tej grupy chorych.

Następna publikacja w cyklu wskazanym jako osiągnięcie naukowe, prezentuje wyniki wieloośrodkowej analizy dotyczącej wpływu liposomalnej doksorubicyny na występowanie powikłań kardiologicznych oraz rokowanie u chorych leczonych paliatywnie z powodu zaawansowanego raka piersi. Dr Aleksandra Grela-Wojewoda była głównym badaczem w ośrodku krakowskim i drugim współautorem opracowania. W badaniu stwierdzono, że podanie większej dawki liposomalnej doksorubicyny ($>300 \text{ mg/m}^2$) zmniejsza śmiertelność w tej grupie pacjentów, bez zwiększania ryzyka niewydolności serca, a wspomniana korzyść kliniczna występuje niezależnie od schorzeń współistniejących i stosowanych terapii przeciwnowotworowych w kolejnych liniach. Istotnym odkryciem, było także wykazanie braku wpływu wysokich dawek skumulowanych liposomalnej doksorubicyny na występowanie powikłań kardiologicznych, jak również udokumentowanie kardiotoxyczności taksanów.

W kolejnej wchodzącej w skład osiągnięcia pracy, dr Aleksandra Grela-Wojewoda dokonała przeglądu i klasyfikacji kardiotoxyczności inhibitorów kinaz, stosowanych również u chorych z zaawansowanym, hormonozależnym HER2-ujemnym rakiem piersi. W tej grupie pacjentów, terapia hormonalna w połączeniu z inhibitorami CDK4/6 jest wysoce skuteczna i o ile nie występuje masywne zajęcie narządów miękkich stanowi preferowaną opcję leczenia. Najczęściej występującymi powikłaniami kardiologicznymi terapii inhibitorami kinaz są: wydłużenie odstępu QTc, mogące prowadzić do zaburzeń rytmu serca o typie *torsade de pointes* oraz zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. W opracowaniu, Habilitantka przedstawiła aktualne wytyczne dotyczące monitorowania i zarządzania najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z układem sercowo-naczyniowym, stanowiące cenne źródło informacji dla onkologów oraz lekarzy innych specjalności.

Cykl publikacji zamyka opis przypadku chorej z zaawansowanym hormonowrażliwym, HER2-ujemnym rakiem piersi, poddanej hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6, u której na samym początku leczenia stwierdzono istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc, zagrażające wystąpieniem niebezpiecznych dla życia zaburzeń rytmu serca. Wykazano, że przyczyną było równoczesne stosowanie zleconego przez gastrologa flukonazolu, który jako silny inhibitor CYP3A4 zwiększa toksyczność kardiologiczną inhibitora kinaz. Opisany

przypadek stanowi dowód na istotę interdyscyplinarnej współpracy u chorych onkologicznych.

W oparciu o przedstawione osiągnięcie naukowe, dr Aleksandra Greli-Wojewoda opracowała zalecenia dotyczące zapewnienia bezpieczeństwa kardiologicznego chorych leczonych z powodu raka piersi. W podsumowaniu pragnę stwierdzić, że wszystkie prace wchodzące w skład cyklu są spójne tematycznie, poprawne metodologicznie oraz cechują się dużym stopniem innowacyjności. Posiadają niewątpliwy walor poznawczy, istotne znaczenie kliniczne, a podejmując problem kardiotoxyczności leczenia systemowego, wpisują się w główne nurty badawcze w onkologii klinicznej i zwracają uwagę na konieczność interdyscyplinarnej opieki nad chorymi z rakiem piersi. Osobiście ich wartość merytoryczną oceniam wysoko.

Analiza dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy dr Aleksandry Greli-Wojewody stanowią 32 pełnotekstowe publikacje, z czego 20 to prace oryginalne a 12 przeglądowe. W 9 z nich Habilitantka była pierwszym autorem (4 wliczone do osiągnięcia), w kolejnych 9 – drugim. Zauważyć należy ponadto 9 opisów przypadków, 5 publikacji pełnotekstowych opublikowanych w suplementach, 2 publikacje z udziałem w międzynarodowych badaniach klinicznych oraz 36 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i krajowych.

Większość prac dotyczy raka piersi. Oprócz cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe do najważniejszych należy zaliczyć publikacje opisujące wpływ heterogenności guza nowotworowego i mikrośrodowiska na efektywność leczenia przeciwnowotworowego, oceniające skuteczność połączenia lapatynibu z kapecytabiną w terapii HER-dodatniego raka piersi oraz efektywność chemioterapii w porównaniu z inhibitorami CDK4/6 w leczeniu rozsialego hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi. Udział Habilitantki w grancie badawczym przyznanym przez Narodowe Centrum Nauki, dotyczącym identyfikacji potencjalnych czynników oporności na trastuzumab zaowocował autorstwem lub współautorstwem w 6 publikacjach z tego zakresu.

Kolejne obszary zainteresowań naukowych dr Aleksandry Greli-Wojewody związane są z leczeniem czerniaka, nowotworów mózgu, raka jelita grubego oraz raka wątrobowo-komórkowego, zastosowaniem inhibitorów punktu kontrolnego, roli przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów [TENS] w leczeniu powikłań neurologicznych. Ciekawa i wartościowa z punktu widzenia społecznego jest publikacja dotycząca leczenia onkologicznego uchołdźców

ukraińskich po wybuchu wojny z Rosją, jak również praca oceniająca popularność i postrzeganie różnych metod medycyny komplementarnej i alternatywnej stosowanych wśród dorosłych pacjentów onkologicznych w Polsce.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF z wszystkich prac wynosi 74,922 (uwzględniając publikacje Kandydatki w badaniach wieloośrodkowych 325,863), liczba punktów MNiSW 2383, liczba cytowań wg ISI Web of Science Core Collection-118, wg SCOPUS-132, a indeks Hirscha: 7 (wg ISI Web of Science Core Collection) i 7 (wg SCOPUS).

Patrząc z formalnego, opartego na bibliometrii punktu widzenia, dorobek naukowy Kandydatki, zwłaszcza po uzyskaniu stopnia doktora, jest wystarczający i w większości oparty na pracach oryginalnych. Choć Habilitantka spełnia warunki stawiane kandydatom do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w uchwale nr 180/2023 Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie-Państwowego Instytutu Badawczego z dn. 23 września 2023 roku, pewien niedosyt budzi brak pierwszego lub ostatniego autorstwa w publikacjach oryginalnych z listy filadelfijskiej, poza wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego, wymagany w większości ośrodków uniwersyteckich.

Ocena pozostałych osiągnięć Habilitantki

Na działalność projektową dr Aleksandry Greli-Wojewody składa się udział wykonawczy w grantie badawczym przyznany przez Narodowe Centrum Nauki na lata 2014-2017 oraz grantie naukowym LA-REMA firmy GSK. Oprócz standardowej praktyki klinicznej Habilitantka zajmuje się leczeniem chorych w ramach wieloośrodkowych, międzynarodowych badań klinicznych prowadzonych w macierzystej jednostce jak również w Małopolskim Centrum Badań Klinicznych-PRATIA. Aktualnie pełni funkcję głównego badacza w 4 badaniach klinicznych dotyczących leczenia chorych z rakiem piersi (ZEST, PRESERVE 2, KEYNOTE-B49, lidERA)

Działalność dydaktyczna dr Aleksandry Greli-Wojewody jest stosunkowo skromna, co jest zrozumiałe biorąc pod uwagę zatrudnienie w jednostce naukowo-badawczej, a nie uczelni wyższej. Habilitantka brała udział w programach edukacyjnych, wygłaszała wykłady dla farmaceutów, pielęgniarek, analityków medycznych, lekarzy w trakcie specjalizacji w chirurgii onkologicznej oraz w ramach zebrań naukowych w Centrum Onkologii w Krakowie. Od kilku lat pełniła i pełni obowiązki kierownika szkolenia dla lekarzy rezydentów w trakcie specjalizacji z onkologii klinicznej. Jej działalność popularyzująca naukę jest widoczna w głoszonych

wykładach i prelekcjach, aktywności na portalach internetowych, występach w audycjach radiowych czy programach telewizyjnych.

Kandydatka odbyła staże naukowe pod kierownictwem prof. Fatimy Cordoso w Lizbonie (Champalimaud Breast Cancer Masterclass – Optimal Management of Advanced Breast Cancer) oraz prof. Ewy Kondurackiej w Klinice Niewydolności Serca Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

W ramach działalności organizacyjnej należy podkreślić jej udział w organizacji X Zimowego Forum Onkologicznego, XII Konferencji KKZR Krakowska Wiosna Onkologiczna. Od 2017 roku pełni funkcję zastępcy Kierownika Kliniki Onkologii Klinicznej Instytutu Onkologii w Krakowie.

Dr Aleksandra Grela-Wojewoda jest członkiem Zarządu Krakowskiego Komitetu Zwalczania Raka, członkiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i European Society for Medical Oncology (ESMO). Brała udział 44 kursach, szkoleniach i zjazdach o zasięgu krajowym i międzynarodowym. Jest laureatką zespołowej Nagrody im. Hilarego Koprowskiego przyznawaną przez PTO za najlepszą polską pracę naukową w dziedzinie onkologii za rok 2016, współautorem 2 wyróżnionych doniesień plakatowych oraz nagrodzonego przez Redakcję Czasopisma Nowotwory w 2021 roku opracowania oryginalnego. Na uwagę zasługuje również jej aktywność recenzencka w czasopismach polskich i zagranicznych.

Podsumowanie

Po analizie całości dorobku naukowego stwierdzam, że dr Aleksandra Grela-Wojewoda posiadała umiejętność współpracy w planowaniu i realizacji badań naukowych oraz wyciągania krytycznych wniosków. Jej publikacje, zwłaszcza w zakresie osiągnięcia naukowego, są spójne tematycznie i wartościowe pod względem jakościowym, mają wyraźny aspekt poznawczy oraz istotne znaczenie kliniczne. W mojej ocenie, Habilitantka spełnia warunki stawiane kandydatom do nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego określone w uchwale nr 180/2023 Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie-Państwowego Instytutu Badawczego z dn. 23 września 2023 roku oraz ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2021r. poz. 478 z późn. zm.) i wnoszę o dalsze procedowanie wniosku.

Diana Hodorowicz-Zaniewska

dr hab. n. med. Diana Hodorowicz-Zaniewska