



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Warszawa, dn. 7 kwietnia 2024r.

RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym p. dr n. med. Aleksandry Greli-Wojewody, ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.

P. dr n. med. Aleksandra Grela-Wojewoda jest zatrudniona w Klinice Onkologii Klinicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego, Oddziału Badawczego w Krakowie.

Ocenę przygotowano w odpowiedzi na wniosek Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej w Warszawie z dn. 31 stycznia 2024r. o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne, na podstawie osiągnięcia naukowego, będącego monotematycznym cyklem publikacji pod tytułem:

„Kardiotoksyczność terapii raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem podtypu raka HER2 dodatniego”.

Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego, a ocenę całościowego dorobku Kandydatki oparto o art. 219 ust. 1 pkt.2 Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego Ustawy z dn. 20 lipca 2018r - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. 2020, art. 219).



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



1. Przebieg pracy zawodowej

Pani dr Aleksandra Grela-Wojewoda uzyskała w 1995r dyplom lekarza medycyny, po ukończeniu Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Następnie odbyła szkolenie specjalizacyjne z chorób wewnętrznych, uzyskując dyplom lekarza chorób wewnętrznych w 2000r (CEM w Krakowie, kierownik specjalizacji dr n. med. Krystyna Potocka-Płazak) oraz tytuł specjalisty onkologii klinicznej, uzyskany po odbyciu specjalizacji pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Cezarego Szczylika (CEM w Warszawie, 2006r.). Na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Analiza przydatności wybranych czynników ryzyka, badań biochemicznych i echokardiograficznych w monitorowaniu powikłań sercowo--naczyniowych u chorych leczonych trastuzumabem”, uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyny, nadany uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie w 2014 r. Promotorem w przewodzie był p. dr hab. n. med. Mieczysław Pasowicz.

Habilitantka odbyła staż podyplomowy w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie w latach 1995–1996, następnie pracowała jako młodszy asystent w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznym w Krakowie w latach 1997–2000, potem także jako asystent w 5 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką w Krakowie (16.08.2000–31.12.2004).

Od 1 stycznia 2005r Kandydatka jest zatrudniona w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie, kolejno jako:

- 01.01.2005–31.12.2005: asystent w Klinice Chemioterapii, Centrum Onkologii w Krakowie,
- 01.01.2006–31.12.2011: asystent naukowo- badawczy w Klinice Chemioterapii, Centrum Onkologii w Krakowie,



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



- 01.01.2012–05.02.2017: asystent w Klinice Chemioterapii, Centrum Onkologii w Krakowie,
- 06.02.2017–31.01.2019: starszy asystent- lekarz; zastępca Kierownika Kliniki Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii w Krakowie,
- 01.02.2019–31.08.2019: starszy asystent w Klinice Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii w Krakowie,
- 01.09.2020–30.06.2022: starszy asystent – zastępca Kierownika Kliniki Onkologii Klinicznej,
- 01.07.2022 – nadal jako adiunkt – zastępca Kierownika Kliniki Onkologii Klinicznej.

Ponadto, pracuje w MCM, Małopolskim Centrum Badań Klinicznych „PRATIA” w Krakowie (ul. Pana Tadeusza 2) (od 01.09.2019 – nadal) i Centrum Medycyny Profilaktycznej Sp. z o.o. w Krakowie (30-106 Kraków, Komorowskiego 12) (od 01.09.2019 – nadal).

W okresie pracy zawodowej uczestniczyła w licznych szkoleniach, kursach i konferencjach zagranicznych i krajowych, z czego najważniejsze wymieniono poniżej:

- 2003 r. – Warszawa, I Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Pierwotne nowotwory tkanek miękkich i kości- diagnostyka i leczenie”; temat wiodący konferencji: „Leczenie skojarzone mięsaków tkanek miękkich i jamy brzusznej”
- 2003 r. – Warszawa, XXIX Szkoła PTOK, kurs „Współczesne metody, diagnostyka i leczenie nowotworów układu chłonnego”
- 2004 r. – Warszawa, Kurs PTOK, „Podstawy opieki paliatywnej w onkologii”
- 2004 r. – Wysowa, Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Postępy w Ginekologii Onkologicznej”
- 2004 r. – Warszawa, kurs „Rak piersi dla specjalizacji niezabiegowych” organizowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



- 2004 r. – Warszawa, XXV Szkoła PTOK, kurs „Czerniak i inne nowotwory skóry”
- 2004 r. – Warszawa, XL Szkoła PTOK, kurs „Podstawy genetyki i immunologii klinicznej w onkologii”
- 2004 r. – Warszawa, Centrum Onkologii, kurs w zakresie „Patologii nowotworów”
- 2004 r. – Warszawa, III Zjazd Centrum Onkologii- Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie. Perspektywy w onkologii molekularnej
- 2005 r. – Kraków, Konferencja Naukowo-Szkoleniowa organizowana przez CMKP w Warszawie „Standardy diagnostyczne i terapeutyczne w praktyce lekarskiej”, zakres tematyczny: 1. Epidemiologia, rozpoznanie i przebieg kliniczny przewlekłej białaczki szpikowej. 2. Badania cytogenetyczne w diagnostyce i monitorowaniu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. 3. Współczesne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.
- 2005 r. – Warszawa, IX Zjazd Naukowo-Szkoleniowy PTOK, „Mechanizmy genetyczne i immunologiczne w guzach litych – nowe leki i nowe podejście”
- 2006 r. – Praga, Illuminating the world of anemia in cancer – a global challenge
- 2006 r. – Warszawa, Konferencja Naukowa Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, „Rak jajnika – współczesne zasady postępowania”
- 2006 r. – Gdynia, Spotkanie po-ASCO 2006
- 2007 r. – Warszawa, XI Kongres PTOK pod patronatem Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- 2007 r. – Warszawa-Falenty, V Konferencja Diagnostyka i leczenie raka piersi
- 2007 r. – Gdynia, Spotkanie po-ASCO 2007
- 2007 r. – Warszawa, Advanced Course in Cancer Care in the Older Population
- 2008 r. – II Białowieskie Sympozjum: Diagnostyka i leczenie raka płuca
- 2008 r. – Warszawa, Chłoniaki złośliwe– Lugano 2008 r.



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



- 2010r. – Limanowa, XV Konferencja Naukowo-Szkoleniowa. Postępy w ginekologii onkologicznej
- 2011 r. – Kraków, Clinical Oncology Update – Onkologia 2011
- 2012 r. Warszawa i 2013 r. – Jozefów k. Warszawy, Konferencja onkologii klinicznej – Wybrane zagadnienia leczenia chorych na raka piersi
- 2013 r. – VIII Konferencja, Diagnostyka i leczenia raka piersi – Falenty 2013
- 2013 r. – Sopot, XVI Kongres PTOK
- 2013 i 2014 r. – Kraków, II i III Krakowska Konferencja Onkologiczna. Postępy w diagnostyce i leczeniu wybranych nowotworów złośliwych
- 2013 r. – Barcelona, ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer 2013
- 2014 r. – Warszawa, Postępy w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi
- 2015 r. – Kraków, IV Krakowska Konferencja Onkologiczna: Postępy i nowości w diagnostyce i leczeniu wybranych nowotworów złośliwych
- 2015 r. – Falenty, Diagnostyka i leczenia raka piersi „Falenty 2015”
- 2016 r. – Gdańsk, XIX Kongres PTOK
- 2016 r. – Kopenhaga, ESMO Congress 2016
- 2017 r. – Zakopane, V Zimowe Forum Onkologiczne
- 2017 r. – Madryt, ESMO Congress 2017
- 2018 r. – Kraków, VII Krakowska Konferencja Onkologiczna
- 2018 r. – Bydgoszcz, IV Sympozjum Terapia Żywieniowa w Onkologii
- 2019 r. – Zakopane, VII Zimowe Forum Onkologiczne
- 2019 r. – Barcelona, ESMO Congress 2019
- 2019 r. – Zakopane, VIII Zimowe Forum Onkologiczne
- 2022 r. – Barcelona, ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2022
- 2023 r. – Rzym, 19th EADO European Association of Dermato-Oncology Congress



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



- 2023 r. – Chicago, ASCO Congress 2023
- 2023 r. – Madryt, ESMO Congress 2023

Habilitantka odbyła ponadto dwa staże naukowe

- Staż naukowy pod kierownictwem prof. Fatimy Cordoso w Lizbonie – Champalimaud Breast Cancer Masterclass – Optimal Management of Advanced Breast Cancer
- Staż naukowy pod kierownictwem prof. Ewy Kondurackiej, Klinika Niewydolności Serca, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

W Narodowym Instytucie Onkologii w Krakowie, gdzie pracuje, Habilitantka należy do zespołu wielodyscyplinarnego – BREAST UNIT - który zajmuje się kompleksowym leczeniem chorych na raka piersi, a także Colorectal Cancer Unit.

2. Ocena osiągnięcia naukowego, będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

Osiągnięciem naukowym, będącym podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego na podstawie art. 219 ust. 1 pkt. 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.) jest monotematyczny cykl sześciu publikacji naukowych pod wspólnym tytułem:

**„Kardiotoksyczność terapii raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem podtypu raka
HER2 dodatniego”.**

1. Osiągnięcie naukowe obejmuje zbiór 6 prac dotyczących toksyczności kardiologicznej terapii raka piersi. Cztery prace mają charakter oryginalny, jedna to praca przeglądowa, omawiająca szeroko kardiotoksyczność terapii ukierunkowanych na cele molekularne oraz raport kliniczny, który jest dowodem na konieczność uwrażliwienia lekarzy innych specjalności na toksyczność kardiologiczną nowych leków onkologicznych. Sumaryczny współczynnik wpływu (*impact factor*, IF) zbioru publikacji wynosi 21,075 punktów, a punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki – 800 punktów, wg



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



analizy bibliometrycznej sporządzonej przez Bibliotekę NIO-PIB Oddział w Krakowie, w załączniku nr 5. Wszystkie prace z cyklu zostały opublikowane przez Kandydatkę po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych. W pięciu publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym, w jednej - drugim współautorem. Co warto podkreślić, w pracach oryginalnych analizowane grupy chorych różniły się liczebnością, okresem badania, ideą oraz metodologią pracy. Rak piersi stanowi główne zainteresowanie badawcze Kandydatki, którą publikuje w tym obszarze od 2001r. Prace opublikowane w latach 2015 – 2022, stanowiące recenzowane osiągnięcie naukowe to:

1. Grela-Wojewoda A, Niemiec J, Sas-Korczyńska B, Cedrych I, Domagała-Haduch M, Adamczyk A, Ambicka A, Kołacz 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. Praca nagrodzona nagrodą im. Hilarego Koprowskiego ; 2.
2. Grela-Wojewoda A, Niemiec J, Sas-Korczyńska B, Zemełka T, Puskulluoglu M, Wysocki WM, Wojewoda T, Pacholczak-Madej R, Adamczyk A, Mucha-Matecka 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. DOI: 10.20452/pamw.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-Matecka A, Ziobro M, Konduracka E. Biomarkers of trastuzumab-induced cardiac toxicity in HER2-positive breast cancer patient population. *Cancers.* 2022; 14(14): 3353. DOI: 10.3390/cancers14143353



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



4.Szmit S, Grela-Wojewoda A, Talerczyk 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. DOI: 10.1038/s41598-020-75614-4

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. DOI: 10.3390/ijms23052815

Rak piersi jest najczęściej występującym na świecie nowotworem złośliwym u kobiet, w Polsce średnia zachorowalność na raka piersi wynosi 53/100 000 i plasuje nasz kraj w grupie o średniej częstości występowania tej choroby. Rak piersi to choroba heterogenna, najczęściej występującymi typami są rak przewodowy NOS (ang. *not otherwise specified*) (70%–80%) i zrazikowy (10%), a rzadsze typy histopatologiczne to m.in. rak rdzeniasty, śluzowy, sitowaty, metaplastyczny oraz neuroendokrynnny (łącznie około 10%). Zgodnie z polskimi i światowymi wytycznymi standardy leczenia raka piersi są takie same dla wszystkich typów histopatologicznych, chociaż wiadomo, że istniejące różnice biologiczne między poszczególnymi typami wpływają na przebieg choroby, wrażliwość na leki i rokowanie. Zabieg operacyjny wciąż pozostaje podstawową metodą leczenia radykalnego, ale standardem postępowania w leczeniu raka piersi u pacjentów z agresywnymi typami, takimi jak rak piersi HER2-dodatni i potrójnie ujemny, jest obecnie spersonalizowana terapia adjuwantowa i neoadjuwantowa, zwykle wielolekowa, z użyciem antracyklin, taksanów, pochodnych platyny i przeciwciał anty-HER2, takich jak pertuzumab i trastuzumab. Choć taka forma leczenia jest bardziej skuteczna, to jej toksyczność dla tkanek zdrowych jest większa.

Antracykliny są kardiotoksyczne, a ich toksyczność kardiologiczna wzrasta wraz z ich dawką kumulacyjną. Przekroczenie dawki kumulacyjnej 550 mg/m² zwiększa ryzyko



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



kardiotoksyczności z 4% do 18 %, wobec czego współcześnie dąży się do stosowania jak najniższych dawek kumulacyjnych antracyklin. Zastosowanie taksanów (paklitaksel, docetaksel) oraz pochodnych platyn wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń przewodnictwa, retencji płynów i niewydolności serca. Co ważne, toksyczność kardiologiczna spowodowana przez antracykliny ma charakter nieodwracalny, wynikający z trwałego uszkodzenia kardiomiocytów i może skutkować niewydolnością serca po wielu latach od zakończenia leczenia (kardiotoksyczność późna), pomimo braku objawów klinicznych w czasie terapii. Przeciwciała any-HER2 (pertuzumab, trastuzumab), stosowane łącznie z chemioterapią, dodatkowo zwiększają ryzyko kardiotoksyczności, poprzez zablokowanie fizjologicznego szlaku kardioprotekcyjnego aktywowanego przez pobudzenie receptora HER2 w sercu w momencie „stresu sercowego” (wzrost ciśnienia, tachykardia itp.). Kardiotoksyczne działanie przeciwciał anty-HER2 występuje w czasie ekspozycji na lek i prawdopodobnie ustępuje po zaprzestaniu terapii.

Zalecenia kardiologiczne, dotyczące monitorowania chorych leczonych onkologicznie wciąż ewoluują. Pojawienie się innowacyjnych leków w terapii raka piersi pozwala na wyleczenie coraz większej liczby chorych, ale jednocześnie u tych pacjentów istnieje ryzyko rozwinięcia się kardiotoksyczności późnej. Zainteresowanie Habilitantki kardiotoksycznością chemioterapii także ewaluuje i po obronie doktoratu Kandydatka skupiła się na badaniach, mających na celu poszukiwanie czynników ryzyka u pacjentów leczonych z powodu raka piersi, które mogą wpływać na występowanie powikłań kardiologicznych, czyli analizie subklinicznych zmian w sercu, które pojawiają się podczas terapii i ich roli jako predyktorów późniejszych powikłań kardiologicznych oraz ich związku z rokowaniem u pacjentów, w tym także znaczeniu standardowych markerów kardiologicznych, w monitorowaniu pacjentów leczonych systemowo z powodu raka piersi. Na podstawie powyższych prac własnych Habilitantka sformułowała następujące wnioski, podsumowujące kliniczne znaczenie uzyskanych wyników:



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



1. Częstość powikłań kardiologicznych w trakcie terapii radykalnej HER2-dodatniego raka piersi z zastosowaniem antracyklin oraz taksanów w skojarzeniu z trastuzumabem jest częstsza niż raportowano w badaniach rejestracyjnych dla trastuzumabu. Należy podkreślić, że w żadnym z tych badań analiza bezpieczeństwa kardiologicznego nie była celem pierwszorzędowym badania.
2. Brak jednoznacznie zdefiniowanego pojęcia kardiotoxyczności powoduje, że ocena/rozpoznanie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii raka piersi jest trudne i stanowi wyzwanie.
3. W przedstawionych badaniach potwierdzono istotną toksyczność kardiologiczną taksanów w terapii chorych leczonych radykalnie i paliatywnie z powodu raka piersi. Konieczne jest monitorowanie kardiologiczne tych chorych podczas terapii.
4. Podanie dawki kumulacyjnej liposomalnej dokсорubicyny $>300 \text{ mg/m}^2$ zmniejsza śmiertelność chorych leczonych paliatywnie z powodu raka piersi bez zwiększania ryzyka powikłań kardiologicznych w porównaniu z dawką kumulacyjną $<300 \text{ mg/m}^2$. Ta korzyść kliniczna występuje niezależnie od schorzeń współistniejących i stosowanych terapii przeciwnowotworowych w kolejnych liniach.
5. Chorobę zastawkową serca, pojawiającą się w trakcie terapii trastuzumabem u chorych leczonych radykalnie z powodu HER2-dodatniego raka piersi należy uznać za czynnik predykcyjny wystąpienia niewydolności serca jako powikłania późnego.
6. Subkliniczna choroba aparatu zastawkowego stwierdzona w trakcie lub po terapii trastuzumabem może być niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wskaźnikiem zmniejszonej wrażliwości na trastuzumab, niezwiązanym z zaawansowaniem choroby nowotworowej.
7. Powszechnie stosowane w praktyce klinicznej markery sercowe, takie jak NT-proBNP, CK-MB czy mioglobina, nie są czynnikami predykcyjnymi wystąpienia powikłań kardiologicznych u chorych leczonych z powodu raka piersi i ich oznaczanie ma



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



wyłącznie charakter pomocniczy.

8. Choroby współistniejące, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i choroba niedokrwienna serca, a także podwyższone BMI oraz wiek >54 r.ż. zwykle nie stanowią istotnego czynnika ryzyka wystąpienia kardiologicznych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia systemowego chorych z rozpoznaniem HER2-dodatniego raka piersi, ale współwystępujące schorzenia wymagają adekwatnego leczenia farmakologicznego.
9. Monitorowanie wydolności serca podczas leczenia raka piersi głównie w oparciu o badanie kliniczne i wartość LVEF ocenianą w badaniu echokardiograficznym jest niewystarczające. Dodatkowa analiza zmian subklinicznych takich jak włóknienie, zaburzenia aparatu zastawkowego oraz zmiany geometrii serca pozwala na identyfikację chorych zagrożonych wystąpieniem niewydolności serca po zakończeniu terapii onkologicznej i należy to uwzględnić podczas kontroli kardiologicznej tych chorych.
10. Nowoczesne terapie onkologiczne ukierunkowane na cele molekularne, w zależności od mechanizmu działania, mogą generować powikłania kardiologiczne manifestujące się poprzez nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca (bradyarytmie, tachyarytmie, wydłużenie odstępu QTc), retencję płynów, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca. Podczas terapii należy prowadzić monitorowanie kardiologiczne leczonych chorych. Objawy kardi toksyczności zwykle ustępują przy braku ekspozycji na lek (kardiotoksyczność typu II – odwracalna).
11. U chorych leczonych inhibitorami CDK4/6 w skojarzeniu z terapią hormonalną, ze względu na interakcje lekowe należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, które mogą wydłużać odstęp QTc i tym samym zwiększać ryzyko wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Z tego powodu w trakcie leczenia onkologicznego



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



ważna jest współpraca onkologów nie tylko z kardiologami, ale także specjalistami innych dziedzin.

3. Ocena aktywności naukowej

Habilitationka jest autorką lub współautorką 48 prac opublikowanych w całości w międzynarodowych i krajowych czasopismach naukowych, w tym 20 prac oryginalnych, 12 prac poglądowych, 9 opisów przypadków, 5 publikacji pełnotekstowych opublikowanych w suplementach oraz 2 publikacji z jej udziałem w międzynarodowych badaniach klinicznych. Ponadto, dorobek swojej działalności naukowej Kandydatka prezentowała jako pierwsza autorka lub współautorka w postaci 29 plakatowych doniesień zjazdowych, z czego 3 zostały zaprezentowane w formie ustnej podczas renomowanych zjazdów zagranicznych i krajowych (załącznik nr 4). Wg analizy bibliometrycznej dorobek naukowy Habilitationki przekłada się na IF wynoszący 325.863 punkty oraz punktację MEIN 2383 punktów, cytację 115/141 ptk, a indeks Hirscha 7/7 punktów (wg załączonej analizy bibliometrycznej).

Jak już wspomniałam, główne zainteresowanie naukowe Kandydatki skupia się na raku piersi, jednak z powodzeniem Kandydatka eksploruje także obszary czerniaka, glejaków mózgu czy raka jelita grubego, zwykle we współpracy wielośrodkowej. Jako praktykujący onkolog zetknęła się także z dużym problemem uchodźców wojennych, którym należało zapewnić szybką i jakościową opiekę lekarską, a także leczeniem chorych onkologicznych w dobie pandemii Covid-19. Habilitationce nie są obce także zagadnienia medycyny komplementarnej i alternatywnej, we wszystkich tych obszarach Kandydatka także publikuje doświadczenia własne.

Kandydatka brała udział jako wykonawca w krajowych projektach badawczych, finansowanych w drodze konkursu:



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



- Grant badawczy Nr 2013/09/B/NZ5/00764 pt. „Próba wyróżnienia biologicznych czynników determinujących obniżoną wrażliwość na trastuzumab u chorych na raka piersi z nadekspresją białka HER2” przyznany przez Narodowe Centrum Nauki na lata 2014-2017.
- LA-REMA: Retrospective analysis of molecular factors predictive for clinical efficacy of lapatinib in HER 2-positive advanced breast cancer patients. Grant naukowy firmy GSK.

Za swoją działalność naukową otrzymała następujące nagrody:

- Nagroda im. Hilarego Koprowskiego przyznawana przez PTO za najlepszą polską pracę naukową w dziedzinie onkologii za rok 2016 dla zespołu, za cykl 12 prac (prace opublikowane w 2014-2015)
- Wyróżnienie plakatu: Grela-Wojewoda A, Sas-Korczyńska B, Adamczyk A, Niemiec J, Cedrych I, Domagała-Haduch M, Ambicka A, Stasik Z, Kołacz J. „Radioterapia jako jeden z czynników ryzyka rozwoju powikłań kardiologicznych u chorych leczonych z powodu raka piersi z nadekspresją HER2”, na XVII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych, Siedlce, 27-30.09.2016
- Nagroda za plakat (Best Poster Award): Ambicka A, Adamczyk A, Niemiec JA, Janecka A, Harazin-Lechowska A, Grela-Wojewoda A, Domagała-Haduch M, Cedrach I, Cichocka A, Kruczak A, Rys J, Jakubowicz J. “Potential biological markers of trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancer patients”, przyznana podczas World Congress on Controversies in Breast Cancer (CoBRA). Melbourne, Australia, 22-24.10. 2015.
- Nagroda Editor’s Choice („Nowotwory. Journal of Oncology”) przyznana w trakcie V Kongresu Polskiej Onkologii, Wrocław 2021 (abstrakt #84700) dla artykułu:



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Puskulluoglu M, Uchańska B, Tomaszewski KA, Zygulska AL, Zielińska P, Grela-Wojewoda A. "Use of complementary and alternative medicine among Polish cancer patients". *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory*. 2021; 6(5): 354-61.

Na zaproszenie Habilitantka pełniła rolę recenzenta, zarówno publikacji krajowych, jak i zagranicznych:

- „OncoReview”. *International Journal of Interdisciplinary Oncology*. The Official Journal of East European Branch of International Cardiooncology Society, 2017,
- „Nowotwory. Journal of Oncology” 2018,
- „OncoReview”. *International of Interdisciplinary Oncology* 2018,
- „Państwo i Społeczeństwo” 2021,
- „Nowotwory. Journal of Oncology” 2021,
- „Molecular Diagnosis & Therapy” 2022,
- „Nowotwory. Journal of Oncology” 2022,
- „Polish Archive of Internal Medicine” 2022,
- „Global Journal of Cancer Therapy” 2023,

Kandydatka jest redaktorem naukowym oraz autorem i współautorem kilku rozdziałów książki „Kardioonkologia w praktyce klinicznej” wydanej przez PZWL, Warszawa, 2023 r. Pełni rolę “Guest Editor” w czasopiśmie „Pharmaceuticals”; Special Issue „Combining Immunotherapy and Targeted Therapies in Cancer Treatment”.

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Osiągnięcia dydaktyczne Kandydatki:



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



- W 2006 r. brała udział w Programie Edukacyjnym – Onkologiczne Forum Edukacyjne.
- W 2020 r. przeprowadziła wykład dla lekarzy w trakcie specjalizacji z chirurgii onkologicznej pt. „Leczenie systemowe nowotworów litych” w ramach kursu przygotowawczego do specjalizacji.
- W 2021 r. przeprowadziła wykład dla lekarzy w trakcie specjalizacji z chirurgii onkologicznej pt. „Leczenie systemowe w pigułce podstawy leczenia ukierunkowanego i immunoterapii” dla przygotowujących się do PES z chirurgii onkologicznej”.
- W 2022 r. przeprowadziła wykład szkoleniowy dla farmaceutów podczas XII Ogólnopolskiej Konferencji Lekarsko-Farmaceutycznej – Bezpieczna Farmakoterapia pt. „Kardiotoksyczność nowoczesnych leków onkologicznych”.
- W 2018 r. w ramach szkolenia dla pielęgniarek wygłosiła wykład pt. „Terapia biologiczna. Leki biopodobne. Proces opracowania i wykazania podobieństwa do leku referencyjnego”.
- W 2017 r. wygłosiła wykład na Wydziale Biochemii, Biofizyki i Biotechnologii UJ w Krakowie pt. „Kardiotoksyczność leczenia systemowego”.
- W 2018 r. w ramach Konferencji Ginekologicznej w Łodzi przedstawiła wykład oraz uczestniczyłam w dyskusji na temat: „Rak piersi u młodych kobiet. Young women, porozmawiajmy o...”.
- W 2023 r. wygłosiła wykład dla analityków medycznych pt. „Zespół wyniszczenia organizmu. Objawy, rozpoznanie, leczenie” podczas Konferencji PDLD – Mikrobiom jelitowy, żywienie pozajelitowe w kacheksji.
- W 2022 r. podczas IX Małopolskich Warsztatów Niewydolności serca wygłosiła wykład dla kardiologów pt. „Niewydolność serca a choroba nowotworowa – wytyczne ESC 2022 – spojrzenie onkologa. Kardiotoksyczność terapii onkologicznych raka piersi”.



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



- W 2021 r. brała udział w webinarze dla dermatologów, wygłaszając wykład pt. „Czerniak – leczenie uzupełniające”.
- Prowadziła wykłady w ramach zebrań naukowych w Centrum Onkologii w Krakowie.
- Sprawuje opiekę nad rezydentami w trakcie specjalizacji z onkologii klinicznej.

Osiągnięcia Habilitantki popularyzujące naukę:

- W 2015 r. w ramach Kampanii zdrowotnej na Forum PubliczneCentraOnkologi.pl udzieliła wywiadu dotyczącego hormonoterapii nowotworów.
- W 2016 r. przeprowadziła wykład dla amatek pt. „Nowoczesne leczenie HER2 dodatniego raka piersi” w ramach konferencji "Poszerzamy Horyzonty”.
- W 2018 r. przygotowała komentarz do artykułu zamieszczonego na portalu Archipelag Onkologia pt. „PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in KRAS wild-type patients with biliary cancer – a randomised biomarker-driven clinical phase II AIO study. Eur J Cancer. 2018; 92: 11-9.
- W 2019 r. w Górnośląskiej Wyższej Szkole Handlowej im. Wojciecha Korfantego w Katowicach wygłosiła wykład dla kosmetologów pt. „Powikłania dermatologiczne leczenia systemowego” na II Konferencji Naukowej Kosmetologii GWSH „Makijaż Permanentny w XXI wieku”.
- Napisała artykuł, pt.: „Jak często w trakcie immunoterapii nowotworów spotyka się powikłania reumatologiczne (jakie)? Czy któreś grupy leków p/nowotworowych są szczególnie związane z tymi powikłaniami?” Portal Medycyny Praktycznej luty 2020 r.
- Stosowanie niwolumabu wobec docetakselu – wyniki 5-letniej obserwacji z badań III fazy CheckMate 017/057. Omówienie wyników przedstawionych w Barcelonie



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



podczas World Conference on Lung Cancer (2019). Portal Medycyny Praktycznej –
marzec 2020 r.

- Kampania „Zaawansowany rak piersi. Wiem więcej!” Artykuł pt. „Nawrotowy i uogólniony rak piersi – definicje”; 2021 r.
- Najczęściej występujące nowotwory złośliwe u kobiet – rak piersi. Audycja radiowa, Radio Kraków; 10.07.2021.
- Program TVP „Moja historia” – odcinek 13. wyemitowany dnia 25.10.2021: „Rak piersi”.
- Poty nocne – wytyczne postępowania. Komentarz, Lekarz Rodzinny nr 5; 2021.
- Udziela odpowiedzi na pytania dotyczące problemów onkologicznych jako ekspert na portalu Heydoc.pl.
- W 2021 r. podczas Konferencji Międzynarodowej "Laboratory Diagnostics: Today's challenges – opportunities of tomorrow", która odbyła się w Warszawie, przedstawiła wykład pt. „Rak piersi – choroba heterogenna. Jak cechy biologiczne raka wpływają na wybór terapii onkologicznej?”
- Podczas VIII edycji Kongresu Wyzwań Zdrowotnych – VIII Health Challenges Congress (HCC 2023), 10.03.2023, brała udział w sesji jako prelegent. ONKOLOGIA – RAK PIERSI, omawiając zagadnienia:
 1. Rak piersi w Polsce – epidemiologia i skala zjawiska.
 2. Dostępność leczenia wybranych nowotworów piersi w Polsce. Gdzie jesteśmy.
- W 2021 r. na Śląskim Uniwersytecie Medycznym w Katowicach w czasie Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej wygłosiła wykład pt. „Wpływ pandemii COVID-19 na ochronę zdrowia w Polsce w 2021 r. Aktualna sytuacja pacjenta onkologicznego w Polsce w dobie infekcji SARS-CoV-2”.



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Osiągnięcia organizacyjne Habilitantki:

- W latach 2017–2019 oraz od 2020 r. do dziś pełni funkcję zastępcy Kierownika Kliniki Onkologii Klinicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego, Oddział w Krakowie.
- 2022 r. – była członkiem Komitetu naukowego – X Zimowe Forum Onkologiczne.
- 2023 r. – była członkiem Komitetu organizacyjnego i naukowego XII Konferencji KKZR – Krakowska Wiosna Onkologiczna.
- Od 2022 r. jest członkiem Zarządu Krakowskiego Komitetu Zwalczania Raka.

5. Podsumowanie oceny i wnioski końcowe

Pozytywnie i wysoko oceniam profil badań naukowych, prowadzonych przez p. dr n. med. Aleksandrę Grełę-Wojewodę, przedstawionych w monotematycznym cyklu publikacji pod wspólnym tytułem:

„Kardiotoksyczność terapii raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem podtypu raka HER2 dodatniego”.

Wykazuje się on spójnością i konsekwentnie realizowanym uzyskiwaniem odpowiedzi na sformułowane pytania badawcze. Habilitantka wykazała się umiejętnością planowania badań, właściwym określeniem celów szczegółowych, trafnym doбором grupy badanych pacjentów oraz umiejętnością pozyskiwania funduszy na projekty badawcze. Dzięki pracom

Kandydatki istotnie i dogłębnie poszerzyła się wiedza w zakresie kardiotoksyczności chemioterapii systemowej raka piersi, przekładając na aspekty praktyczne specjalistycznej opieki na tymi chorymi, której celem jest wydłużenie przeżycia pacjentów, ale też poprawa



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



ich jakości życia. W mojej opinii osiągnięcie naukowe jest logicznie powiązaną analizą o dużym potencjale naukowym, świadczącą o dociekliwości i kreatywności Habilitantki, a oryginalne opracowania, składające się na recenzowany cykl wnoszą istotny wkład w rozwój eksplorowanego obszaru wiedzy. Pozostały dorobek naukowy jest również znaczący, a umiejętność współpracy naukowej polskiej i zagranicznej oraz działalność dydaktyczna, organizacyjna i popularyzatorska dr n. med. Aleksandry Greli-Wojewody wskazują na dużą samodzielność i dojrzałość naukową Kandydatki.

W oparciu o ocenę dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego, będącego podstawą niniejszego postępowania habilitacyjnego, a także informacji o pozostałym dorobku naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym, stwierdzam, że spełnia on ustawowe wymagania stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Wnoszę zatem do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie p. dr n. med. Aleksandry Greli-Wojewody do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego oraz popieram i pozytywnie opiniuję wniosek Habilitantki o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Prof. dr hab. n. med.
Joanna Raszeja-Wyszomirska
specjalista chorób wewnętrznych
i transplantologii klinicznej
31 769 00

