

Tadeusz Pieńkowski

Radom, dn. 10.06.2024

Oddział Onkologii

Radomskie Centrum Onkologii

Ul. Uniwersytecka 6a

26-600 Radom

t.pienkowski@onkologiaradom.pl

W Pan

Dr hab.n.med Michał Miłucha, profesor Instytutu

Zastępca Dyrektora do Spraw Naukowych

Narodowego Instytutu Onkologii im, Marii Skłodowskiej-Curie

- Państwowego Instytutu Badawczego

Szanowny Panie Profesorze

Recenzja osiągnięcia naukowego oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr med. Aleksandry Grela – Wojewody w związku z jej wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego

Podstawa formalna recenzji

Niniejsza recenzja wykonana została na podstawie Uchwały Rady Naukowej Instytutu Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego z dnia 06.03.2024

Z przedłożonej dokumentacji wynika, że spełnione zostały wszystkie wymagania formalne niezbędne do wszczęcia postępowania habilitacyjnego. Recenzja obejmuje ocenę osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego i dotyczy obok charakterystyki sylwetki naukowej trzy najważniejsze elementy składające się na dorobek Habilitanta, to jest:

- osiągnięcie naukowe będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego,
- pozostałe osiągnięcia naukowe,
- dorobek dydaktyczny, organizacyjny i ekspercki.

1. Wykształcenie i kariera zawodowa Habilitantki.

Habilitantka w 1995 roku ukończyła studia medyczne na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum. Następnie odbyła specjalizację w dziedzinie chorób wewnętrznych pod kierunkiem dr n. med. Krystyny Potockiej-Płazak i w 2000 roku uzyskała dyplom lekarza chorób wewnętrznych.

Specjalizację z onkologii klinicznej odbywała pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Cezarego Szczyklika. Po odbyciu obowiązkowych staży i kursów w 2006 roku uzyskała tytuł specjalisty w onkologii klinicznej.

Uchwałą Rady Naukowej Centrum Onkologii- Instytutu im. Marii Skłodowskiej- Curie uzyskała w 2014 roku stopień doktora nauk medycznych w dziedzinie medycyna. Rozprawa doktorska dotyczyła powikłań kardiologicznych u chorych leczonych trastuzumabem i nosiła tytuł.. „Analiza przydatności wybranych czynników ryzyka, badań biochemicznych i echokardiograficznych w monitorowaniu powikłań sercowo--naczyniowych u chorych leczonych trastuzumabem”. Promotorem doktoratu był dr hab. n. med. Mieczysław Pasowicz, a recenzentami prof. dr hab. n. med. Jerzy Jakubowicz i prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż

Informacja o zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

Staż podyplomowy Habilitantka odbyła w latach 1995 i 1996 w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie. Następnie w latach 1997-2000 pracowała jako młodszy asystent w Zakładzie Opiekuńczo-Lecznym w Krakowie. W latach 2000- 2004 była asystentem w 5 Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką w Krakowie. Od 2005 do 2019 roku pracowała w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie w Klinice Chemioterapii, kolejno na stanowisku asystenta, asystenta naukowo-badawczego. Od 2017 do 2019 pełniła obowiązki zastępcy Kierownika Kliniki Nowotworów Układowych i Uogólnionych. Następnie do końca 2019 roku była starszym asystentem w Klinice Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Oddziału w Krakowie.

Od 2020 i nadal pracuje w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie ostatnio jako adiunkt na stanowisku zastępcy Kierownika Kliniki Onkologii Klinicznej.

Od roku 2019 i nadal pracuje również w Małopolskie Centrum Badań Klinicznych „PRATIA” i w Centrum Medycyny Profilaktycznej Sp. z o.o.

Staże naukowe

Habilitantka odbyła dwa staże naukowe, nie podaje ona jednak informacji o czasie trwania tych staży ani innych szczegółów dotyczących tych wydarzeń.

A/ Staż naukowy pod kierownictwem prof. Fatimy Cordoso w Lizbonie – Champalimaud Breast Cancer Masterclass – Optimal Management of Advanced Breast Cancer

B/ Staż naukowy pod kierownictwem prof. Ewy Kondurackiej, Klinika Niewydolności Serca, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

2. Osiągnięcie naukowe doktor med. Aleksandry Grela-Wojewody będące przedmiotem postępowania habilitacyjnego.

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą do wnioskowania o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego jest cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych, zgodnie z art. 219 ust. 1. pkt 2b ustawy. Osiągnięcie naukowe obejmuje zbiór 6 prac pod tytułem „Kardiotoksyczność terapii raka piersi ze szczególnym uwzględnieniem podtypu raka HER2

dotadniego". W skład tego zbioru wchodzą cztery oryginalne, jedna poglądowa i jedno bardzo krótkie doniesienie o kadiotoksyczności niewymienionego z nazwy leku.

Moje zdziwienie budzi fakt włączenia przez Habilitantkę do zestawu publikacji pracy poglądowej i krótkiego doniesienia o kadiotoksyczności.

W trzech oryginalnych pracach Habilitantka przeprowadziła analizę skuteczności i bezpieczeństwa uzupełniającego leczenia chorych na HER2 dodatniego raka piersi z wykorzystaniem trastuzumabu. Wszystkie omawiane pracę były nierandomizowanymi badaniami klinicznymi. Dwie publikacje powstały we współpracy z innymi polskimi ośrodkami onkologicznymi. Jedna jest analizą chorych leczonych w Centrum Onkologii na Oddziale w Krakowie. Czwarta praca oryginalna jest retrospektywną analizą o długim czasie obserwacji chorych leczonych w kilku polskich ośrodkach liposomalną doksorubicyną z powodu uogólnionego raka piersi.

Wszystkie 6 prac zostało opublikowanych w latach 2015-2022. Pięć zostało ogłoszonych w czasopismach posiadających Impact Factor, ich łączna punktacja wynosi 21,375. Doniesienie dotyczące epizodu kadiotoksyczności zostało opublikowane w czasopiśmie nie posiadającym Impact Factor. Łączna punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki dla 6 prac wynosi 800.

Habilitantka jest pierwszą autorką trzech prospektywnych badań oryginalnych i drugą autorką retrospektywnej analizy dotyczącej leczenia liposomalną doksorubicyną.

W dokumentacji zawarte są informacje wskazujące jednoznacznie na wiodącą rolę Habilitantki w powstaniu koncepcji, analizie materiału klinicznego i opracowaniu statystycznym. Doktor Aleksandra Grela- Wojewoda była autorem korespondencyjnym tych trzech pracy.

Pierwsza praca cyklu : *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* dotyczyła leczenia uzupełniającego u chorych na HER2 dodatniego raka piersi. Praca ta otrzymała nagrodę im. Hilarego Koprowskiego. Najistotniejszym elementem tej pracy są badania dotyczące występowania subklinicznych zaburzeń czynności zastawek serca w postaci ich niedomykalności oraz prognostycznego znaczenia tego zjawiska. . W czasie leczenia trastuzumabem zaobserwowano wzrost częstości występowania niedomykalności zastawek i wykazano statystycznie znamienny związek pomiędzy wystąpieniem tego zjawiska a niekorzystnym przebiegiem choroby.

Kolejna praca: *Grela-Wojewoda A, Niemiec J, Sas-Korczyńska B, Zemelka T, Puskulluoglu M, Wysocki WM, Wojewoda T, Pacholczak-Madej R, Adamczyk A, Mucha-Malecka 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* również dotyczyła uzupełniającego leczenia chorych na HER2 dodatniego raka piersi z wykorzystaniem trastuzumabu. W badanej grupie chorych oceniono czynność zastawek i monitorowano średnice jam serca. W wykonanych na potrzeby tej pracy badaniach echokardiograficznych wykazano że u 28,4% chorych stwierdzono włóknienie zastawek. Czynniki zwiększającymi wystąpienie włóknienia zastawek był starszy wiek chorych, współistnienie nadciśnienia tętniczego i pojawienie się w czasie leczenia trastuzumabem niedomykalności zastawek. W przeprowadzonym badaniu wystąpienie zaburzeń czynności zastawek korelowało z większą średnicą lewego przedsionka , lewej komory i niższą wartością frakcji wyrzutowej. Habilitantka wykazała ,że u chorych leczonych trastuzumabem wiek chorych powyżej 54 lat i współistnienie nadciśnienia tętniczego związany był z włóknieniem zastawek, wyższym

stopniem niedomykalności mitralnej i większą średnicą lewego przedsionka. Chore na niedokrwinną chorobę serca, cukrzycę i z wysokim indeksem masy ciała miały w trakcie leczenia trastuzumabem większą średnicę wszystkich komór serca..

Kontynuując badania nad kardi toksycznością leczenia skojarzonego zawierającego trastuzumab Habilitantka przeprowadziła badanie biomarkerów niewydolności krążenia: *Grela-Wojewoda A, Püsküllüoğlu M, Sas-Korczyńska B, Zemelka 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.* Celem tej pracy była ocena dynamiki zmian poziomu N-końcowego mózgowego peptydu natriuretycznego (NT-proBNP), kreatynowej kinazy-MB (CK-MB), mioglobiny podczas leczenia trastuzumabem i zbadanie ich wartości jako czynników predykcyjnych wystąpienia kardi toksyczności wywołanej przez trastuzumab. W tym badaniu u chorych u których wystąpiła kardi toksyczność nie stwierdzono wzrostu stężenia NT-proBNP, mioglobiny i CK-MB. Dodatkowo parametry kliniczne takie jak wiek chorych, zaawansowanie nowotworu, radioterapia, rodzaj chemioterapii, indeks masy ciała, współistnienie nadciśnienia tętniczego, cukrzyca i choroby niedokrwiennej serca nie były związane z ryzykiem wystąpienia kardi toksyczności.

Kolejna praca: *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* jest wynikiem analizy skuteczności i toksyczności leczenia z zastosowaniem liposomalnej doksorubicyny u chorych na uogólnionego raka piersi. Analizę przeprowadzono w oparciu o dane z ośmiu polskich ośrodków onkologicznych. Oceniono chorych leczonych w latach 2008-2018.. Celem pracy była ocena czynników ryzyka wystąpienia kardi toksyczności. Oceniono również czas przeżycia całkowitego i przeżycia do progresji. Wykazano, że czynnikiem wystąpienia niewydolności serca w trakcie leczenia jest wcześniejsza choroba układu sercowo naczyniowego, oraz wcześniejsze leczenie taksanami szczególnie gdy prowadzone ono było z powodu choroby uogólnionej.. Największe korzyści z leczenia lizosomalną doksorubicyną odniosły chore u których stosowane ono było w pierwszej linii leczenia oraz te które otrzymały dawkę całkowitą tego leku większą niż 300mg/m².

Do zbioru prac włączona została również praca przeglądowa: *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.* W pracy tej przeanalizowano zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych stosowanych w leczeniu nowotworów złośliwych w aspekcie ich kardi toksyczności.

Ostatnia praca to bardzo krótkie doniesienie o kardi toksyczności niewymienionego z nazwy leku z grupy inhibitorów CDK4/6. *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. DOI: 10.5603/NJO.a2022.0032*

W końcowej części autoreferatu Habilitantka formuje własne rekomendacje oceny ryzyka i profilaktyki powikłań kardiologicznych u leczonych z powodu raka piersi.

Najbardziej istotne elementy tych rekomendacji wynikają z badań Habilitantki i dotyczą subklinicznej choroby zastawkowej, której wystąpienie jak wynika z badań Habilitantki jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia niewydolności serca i jest potencjalnym niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym u chorych leczonych trastuzumabem.

W przeprowadzonych przez doktor Aleksandrę Grełę- Wojewodę badaniach wykazano, że zmiany w wartościach stosowanych w codziennej praktyce klinicznej markerów: NT-proBNP, CK-MB i mioglobiny nie są czynnikami predykcyjnymi kardiotoksyczności. Mam nadzieję, że Habilitantka będzie nadal kontynuowała badania w tym zakresie, gdyż wyniki tych badań mają duże znaczenie naukowe i są ważne dla codziennej praktyki klinicznej.

3. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Habilitantka wykazuje się dużą aktywnością naukową. Jest współautorka prac których uczestnicy zatrudnieni byli w różnych instytucjach naukowych. Począwszy od 2001 roku uczestniczy w pracach badawczych i regularnie publikuje wyniki swoich badań. Działalność naukową Habilitantka prowadziła we współpracy z Akademią Wychowania Fizycznego w Krakowie, Zakładem Anatomii – Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Katedrą Patomorfologii – Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Kliniką Onkologii Klinicznej – Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Uniwersytetem Rzeszowskim, Kliniką Chirurgii i Chirurgii Onkologicznej 5. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Krakowie, Wydziałem Lekarskim i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. A. Frycza-Modrzewskiego w Krakowie, Medycznym Instytutem Wojskowym w Warszawie, Białostockim Centrum Onkologii, Opolskim Centrum Onkologii, Zielonogórskim Centrum Onkologii, Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii, Medycznym Uniwersytetem w Gdańsku, Uniwersytetem Medycznym w Łodzi, Centrum Onkologii w Kielcach, Narodowym Instytucie Onkologii w Budapeszcie, Instytutem w Brnie (Masaryk Memorial Cancer Institute), Uniwersytetem w Monachium, Laboratorium w San Francisco oraz Narodowym Instytucie Onkologii Oddziału w Gliwicach

Począwszy od roku 2001 gdy była zatrudniona w 5. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką, Kraków Habilitantka rozpoczęła swoją pracę naukową. Najistotniejsze dokonania naukowe doktor Aleksandry Greli-Wojewody zostały przedstawione poniżej.

W czasie pracy w 5. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką została współautorką dwóch prac dotyczących raka piersi.

Kopański Z, Piekoszewski W, Habiniak J, Wojewoda T, Wojewoda A, Schlegel-Zawadzka M, Sibiga W. The clinical value of the determinations in the serum of zinc concentration in women with breast cancer. Folia Histochem Cytobiol. 2001; 39 Suppl 2: 84-6.

W pracy tej na podstawie analizy przebiegu choroby u 182 kobiet leczonych operacyjnie z powodu raka piersi wykazano istotną statystycznie zależność między występowaniem niedoboru cynku a progresją nowotworu. Stężenie cynku korelowało również z typem histologicznym raka i z jego zaawansowaniem

W pracy: *Kopanski Z, Wojewoda T, Wojewoda A, Schlegel-Zawadzka M, Woźnicka R, Suder A, Kościuk T. Influence of some anthropometric parameters on the risk of development of distal complications after mastectomy carried out because of breast carcinoma. Am J Hum Biol. 2003; 15(3): 433-9. DOI: 10.1002/ajhb.10158* wykonanej we współpracy z pracownikami naukowymi Katedry Anatomii Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie badano problemy związane z

obrzękiem limfatycznym. Do badania włączono chore na raka piersi u których wykonano radykalną mastektomie z powodu raka. W 46 z nich wystąpił obrzęk limfatyczny, a u 51 nie wystąpiło to powikłanie. W badaniu tym wykazano, że chore z nadwagą (BMI >30,0 kg/m²) oraz wysokimi wartościami wskaźników Queteleta (>370), Rohrer'a (>1,59) i Pigneta-Verwaeck'a (>93,1) są w istotnym stopniu zagrożone obrzękiem limfatycznym kończyny górnej.

Po podjęciu pracy w Krakowskim Oddziale Narodowego Instytutu Onkologii dr Aleksandra Grela - Wojewoda początkowo kontynuowała badania związane z ryzykiem wystąpienia obrzęku limfatycznego u chorych na raka piersi. Wynikiem tych badań była publikacja: *Wojewoda T, Mituś J, Grela-Wojewoda A, Wysocki WM. Ocena zależności pomiędzy zaawansowaniem raka piersi i sposobem leczenia przeciwnowotworowego a ryzykiem wystąpienia obrzęku limfatycznego. Onkologia i Radioterapia. 2013; 3(25): 31-9.*

W kolejnej fazie swojego rozwoju naukowego Habilitantka prowadziła badania dotyczące systemowego leczenia chorych na raka piersi w szczególny sposób koncentrując się na problemach dotyczących kardiotoxyczności. W 2014 na podstawie uchwały Rady Naukowej Centrum Onkologii otrzymała tytuł doktora nauk medycznych. Rozprawa doktorska pod tytułem „Analiza przydatności wybranych czynników ryzyka, badań biochemicznych i echokardiograficznych w monitorowaniu powikłań sercowo-naczyniowych u chorych leczonych trastuzumabem” Promotorem pracy był profesor Mieczysław Pasowicz..

Habilitantka uczestniczyła w realizacji grantu przyznanego przez Narodowe Centrum Nauki (2013/09/B/NZ5/00764). Kierownikiem tego grantu była profesor Joanna Niemiec. Badania prowadzone w ramach tego grantu miały na celu ocenę skuteczności leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią chorych na raka piersi oraz poszukiwanie mechanizmów oporności na trastuzumab. Wyniki kilkuletnich badań zostały opublikowane w 7 pracach i były przedstawiane na konferencjach naukowych. Habilitantka jest współautorką 6 z tych prac. Habilitantka jest współautorka dwóch prac które w 2016 roku otrzymały nagrodę im Hilarego Koprowskiego. Jedna z tych prac wchodzi w skład 6 prac stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki.

Wyniki badań zostały opublikowane w kolejnych latach.

Adamczyk A, Grela-Wojewoda A, Domagała-Haduch M, Ambicka A, Harazin-Lechowska A, Janecka A, Cedrych I, Majchrzyk K, Kruczek A, Ryś J, Niemiec J. Proteins Involved in HER2 Signalling Pathway, Their Relations and Influence on Metastasis-Free Survival in HER2-Positive Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab in Adjuvant Setting. J Cancer. 2017; 8(1): 131-9. DOI: 10.7150/jca.16239

Niemiec J, Adamczyk A, Harazin-Lechowska A, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Majchrzyk K, Kruczek A, Sas-Korczyńska B, Ryś J. Podoplanin-positive Cancer-associated Stromal Fibroblasts in Primary Tumor and Synchronous Lymph Node Metastases of HER2-overexpressing Breast Carcinomas. Anticancer Res. 2018; 38(4): 1957-65. DOI: 10.21873/anticancerres

Adamczyk A, Kruczek A, Harazin-Lechowska A, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Domagała-Haduch M, Janecka-Widła A, Majchrzyk K, Cichocka A, Ryś J, Niemiec J. Relationship between HER2 gene status and selected potential biological features related to trastuzumab resistance and its influence on survival of breast cancer patients undergoing trastuzumab adjuvant treatment. Onco Targets Ther. 2018; 11: 4525-35. DOI: 10.2147/OTT.S166983

Adamczyk A, Niemiec J, Janecka A, Lechowska-Harazin A, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Domagała-Haduch M, Cedrych I, Majchrzyk K, Kruczek A, Ryś J, Jakubowicz J. Prognostic value of PIK3CA mutation status, PTEN, androgen receptor expression for metastases free survival a in HER2

positive breast cancer patients treated with trastuzumab in adjuvant setting. Pol J Pathol. 2015; 66(2): 133-41. DOI: 10.5114/pjp.2015.53009 (PRACA NAGRODZONA)

Główne wnioski z przeprowadzonych badań wskazują, że wpływ na skuteczność leczenia uzupełniającego trastuzumabem związana jest z

- ekspresją HER3 z jednoczesnym brakiem ekspresji białka PTEN ($p = 0,007$)
- ekspresja HER3 współistniejąca z amplifikacją genu HER2 ($p = 0,001$)
- indeksem wiązania Ki67 powyżej 50% ($p = 0,014$)
- jednoczesną ekspresją receptora androgenowego przy braku ekspresji białka PTEN ($p=0,007$).

Doktor Aleksandra Grela - Wojewoda konkluduje, że oporność na leczenie uzupełniające trastuzumabem zależy od szeregu czynników biologicznych oraz, że niezwykle istotnym czynnikiem jest heterogenność komórek nowotworowych. Wielkim wyzwaniem jest, identyfikacja istotnych klinicznie czynników biologicznych oraz określenie ich prognostycznego i predykcyjnego znaczenia.

Habilitantka konsekwentnie kontynuowała badania dotyczące skuteczności leczenia uzupełniającego trastuzumabem. We współpracy z zespołem Gliwickiego Oddziału Narodowego Instytutu Onkologii przeprowadziła badania dotyczące heterogenności komórek raka piersi pochodzących z guza pierwotnego i wpływu tego zjawiska na skuteczność leczenia trastuzumabem. Przeprowadzane badania pozwoliły na sformułowanie istotnych wniosków

- większa heterogeniczności guza nowotworowego wiąże się z lepszym rokowaniem.
- istnieje korelacja między poziomem limfocytów naciekających guz i jego heterogennością.

Gawin M, Kurczyk A, Niemiec J, Stanek-Widera A, Grela-Wojewoda A, Adamczyk A, Biskup-Frużyńska M, Polańska J, Widlak P. Intra-tumor heterogeneity revealed by mass spectrometry imaging is associated with the prognosis of breast cancer. Cancers (Basel). 2021; 13(17): 4349. DOI: 10.3390/cancers13174349

Dalsze badania dotyczące leczenia chorych na HER2 dodatniego raka piersi Habilitantka prowadziła we współpracy z naukowcami z Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. W ramach tej współpracy przeprowadzono wieloośrodkowe badanie kliniczne oceniające wpływ ekspresji receptora HER2, HER3 i p95HER2 na skuteczność leczenia lapatynibem.

Duchnowska R, Sperinde J, Czartoryska-Arlukowicz B, Myśliwiec P, Winslow J, Radecka B, Petropoulos C, Demlova R, Orlikowska M, Kowalczyk A, Lang I, Ziółkowska B, Dębska-Szmich S, Merdalska M, Grela-Wojewoda A, Żawrocki A, Biernat W, Huang W, Jassem J. Predictive value of quantitative HER2, HER3 and p95HER2 levels in HER2-positive advanced breast cancer patients treated with lapatinib following progression on trastuzumab. Oncotarget. 2017; 8(61): 104149-59. doi: 10.18632/oncotarget.22027

Podstawowym wnioskiem z tego badania jest wykazanie, że na leczenie lapatynibem lepiej odpowiadają chore z umiarkowaną nadekspresją HER2 i wysokim poziomem p95HER2. Nie wykazano w tym badaniu predykcyjnego znaczenia ekspresji HER3.

Aktywność naukowa Habilitantki dotyczyła również innych aspektów raka piersi. W skrawkach parafinowych pochodzących z raków piersi leczonych u kobiet z południowo-środkowej Polski przeprowadzono analizę częstości wystąpienia infekcji wirusem HPV. W badanym materiale infekcje stwierdzono w 2 na 383 raki, zatem autorzy wnioskują, że infekcja ta nie odgrywa roli w

karcynogenezie raka piersi w badanej grupie chorych.: Biesaga B, Janecka-Widla A, Kołodziej-Rzepa M, Mucha-Malecka A, Słonina D, Ziobro M, Wysocka J, Adamczyk A, Majchrzyk K, Niemiec J, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Harazin-Lechowska A. Low frequency of HPV positivity in breast tumors among patients from south-central Poland. *Infect Agent Cancer*. 2021; 16: 67. DOI: 10.1186/s13027-021-00405-z

O szerokich zainteresowaniach naukowych Habilitantki świadczy przeprowadzenie wieloośrodkowego badanie, którego celem była ocena skuteczności i toksyczności podwójnej immunoterapii (ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem), u chorych na uogólnionego czerniaka. Pacholczak-Madej R, Grela-Wojewoda A, Puskulluoglu M, Lompart J, Las-Jankowska M, Krawczak K, Wrona E, Zaręba L, Żubrowska J, Walocha J, Bazan-Socha S, Ziobro M. Early effects of nivolumab and ipilimumab combined immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma in Poland: a multicenter experience. *biomedicines*. 2022; 10(10): 2528. doi: 10.3390/biomedicines10102528

Po okresie obserwacji wynoszącym 12-miesięcy w badanej grupie chorych, nie osiągnięto mediany przeżyć całkowitych, natomiast mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 6,3 miesiąca. Dane uzyskane przez zespół badawczy są gorsze niż wyniki uzyskane w dużych randomizowanych badaniach. Jest to istotna klinicznie obserwacja. Pacjenci u których wystąpiły zdarzenia niepożądanych mieli o 80% mniejsze ryzyko zgonu (współczynnik ryzyka [HR] 0,2; 95% przedział ufności [CI] 0,07–0,57; $p = 0,001$) i progresji choroby (HR 0,2; 95% CI 0,09–0,47; $p < 0,0001$). Badanie to jest nadal prowadzone.

Habilitantka przeprowadziła również badanie mające na celu ocenę skuteczności i toksyczności temozolamidu w leczeniu paliatywnym chorych na glejaki w III lub IV stopniu złośliwości. W badanej grupie uzyskano odpowiedź na leczenie u 49% chorych. Toksyczność tego postępowania była akceptowalna.

Ziobro M, Rolski J, Grela-Wojewoda A, Zygulska A, Niemiec M. Effects of palliative treatment with temozolomide in patients with high-grade gliomas. *Neurol Neurochir Pol*. 2008; 42(3): 210-5.

O szerokich zainteresowaniach Habilitantki i o jej wrażliwości społecznej świadczy praca dotycząca problemów leczenia ukraińskich uchodźców w Polsce. Puskulluoglu M, Grela-Wojewoda A, Szczubialka G, Zemelka T, Lompart J, Salek-Zań A, Kopciński T, Pasieka E, Adamczyk A, Mucha-Malecka A, Klęk S, Ryś J, Ziobro M. Cancer care for Ukrainian refugees during the first 6 weeks of 2022 Russian invasion - An experience of a cancer reference centre in Poland. *Eur J Cancer*. 2023; 178: 234-42. doi: 10.1016/j.ejca.2022.10.005. W tej publikacji przedstawiono doświadczenia Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie dotyczące leczenia chorych na nowotwory ukraińskich uchodźców w pierwszych 6 tygodniach wojny. Na podstawie analizy zebranego materiału wyciągnięto istotne wnioski dotyczące potrzeby uregulowania problemów organizacyjnych i finansowych oraz zapewnienia możliwości kontynuowania leczenia przez tych chorych w Ukrainie. Autorzy uznali również za konieczne zorganizowanie międzynarodowego wsparcia dla tych pacjentów. Była to jedna z pierwszych prac dotyczących tego istotnego i nadal aktualnego problemu

Inną interesującą pracą Habilitantki jest badanie ankietowe dotyczące zastosowania medycyny komplementarnej i alternatywnej u chorych na nowotwory. Z metod leczenia alternatywnego korzystało około 24% ankietowanych chorych. Istotnym spostrzeżeniem jest, że 40% z nich nie informowało o tym lekarzy onkologów. W konkluzji autorzy postulują zwiększenie działań edukacyjnych mających na celu wzrost wiedzy chorych i ich rodzin. 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.

Habilitantka posiada w swoim dorobku również prace przeglądowe i opisy przypadków. Jest ona również autorka doniesień zjazdowych publikowanych w formie streszczeń. Doktor Aleksandra Grela-Wojciechowska jest autorką rozdziałów w podręcznikach medycznych.

Habilitantka uczestniczyła w charakterze wykonawcy w krajowych projektach badawczych.

A/ Grant badawczy Nr 2013/09/B/NZ5/00764 pt. „Próba wyróżnienia biologicznych czynników determinujących obniżoną wrażliwość na trastuzumab u chorych na raka piersi z nad ekspresją białka HER2” przyznany przez Narodowe Centrum Nauki na lata 2014-2017; charakter udziału: wykonawca.

B/ 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; charakter udziału: wykonawca

Podsumowując należy stwierdzić, iż Habilitantka ma duży dorobek naukowy. Oprócz 6 prac stanowiących osiągnięcie naukowe jest autorką lub współautorką 48 prac opublikowanych w całości w międzynarodowych i krajowych czasopismach naukowych. Habilitantka ma swoim dorobku 20 prace oryginalnych, 12 prac poglądowych, 9 opisów przypadków, 5 artykułów opublikowanych w suplementach oraz 2 publikacje wynikające z udziału w międzynarodowych badaniach klinicznych. Doktor Aleksandra Grela- Wojewoda jest autorką lub współautorką 29 plakatowych doniesień zjazdowych, z czego 3 zostały zaprezentowane w formie ustnej podczas renomowanych zjazdów zagranicznych i krajowych.

Publikacje Habilitantki ogłoszone przed uzyskaniem stopnia doktora mają impact factor 2,51 i 57 punktów Ministerstwa Edukacji i Nauki.

Po uzyskaniu stopnia doktora impact factor związany z opublikowaniem pełno tekstowych prac oryginalnych, opisów przypadków i prac poglądowych wynosi 73,6, a po uwzględnieniu publikacji związanych z międzynarodowymi badaniami wieloośrodkowymi 323,355. Punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki dla tego okresu aktywności naukowej Habilitantki wynosi 2326. Łączna wartość impact factor prac Habilitantki to 325,863 i 2383 punkty Ministerstwa Edukacji i Nauki.

Liczba cytowań wg. Web of Science to 122 (bez autocytowań 115), wg Scopus 153 (bez autocytowań 141).

Indeks Hircha wg Web of Science 7 , a wg Scopus 7.

4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

Osiągnięcia organizacyjne Habilitantki

A/W latach 2017–2019 oraz od 2020 r. do dziś pełni ona funkcję zastępcy Kierownika Kliniki Onkologii Klinicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego Oddział w Krakowie.

B/ w 2022 r. – była członkiem Komitetu naukowego – X Zimowego Forum Onkologiczne.

W 2023 r. – była członkiem Komitetu Organizacyjnego i Naukowego XII Konferencji KKZR – Krakowska Wiosna Onkologiczna.

C/ Od 2022 r. jest członkiem Zarządu Krakowskiego Komitetu Zwalczania Raka.

Habilitantka jest kierownikiem rezydentów w trakcie specjalizacji z onkologii klinicznej. Brak jednak danych czy pełni obowiązki kierownika specjalizacji.

Z dostarczonych dokumentów wynika, że Habilitantka nie prowadziła zajęć ze studentami. W latach 2006-2022 wygłaszała wykłady na różne zagadnienia dotyczące leczenia systemowego chorych na nowotwory złośliwe.

5. Nagrody otrzymane przez Habilitantkę.

W trakcie dotychczasowej pracy Habilitantka w uznaniu swoich dokonań naukowych otrzymała następujące nagrody

A/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

B/ 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

C/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.

D/ Nagroda Editor's Choice („Nowotwory. Journal of Oncology”) przyznana w trakcie

V Kongresu Polskiej Onkologii, Wrocław 2021 (abstrakt #84700) dla artykułu: 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.

Redakcje naukowe

Habilitantka jest redaktorem naukowym oraz autorem i współautorem kilku rozdziałów książki „Kardioonkologia w praktyce klinicznej” wydanej przez PZWŁ, Warszawa, 2023 r.

Doktor Aleksandra Grela-Wojciechowska pełni obowiązki “Guest Editor” w czasopiśmie „Pharmaceuticals”; Special Issue „Combining Immunotherapy and Targeted Therapies in Cancer Treatment”

Habilitantka należy do dwóch towarzystw naukowych PTOK i ESMO

Reasumując stwierdzam, że cały publikowany dorobek Habilitantki jest merytorycznie istotny, obszerny, nowatorski i zróżnicowany. Był dobrze opublikowany i w związku z tym jest często cytowany, co uzasadnia stwierdzenie, że dostatecznie opanowała ona nowoczesny warsztat naukowy, co umożliwia samodzielne prowadzenie badań, a także kierowanie takimi badaniami i ocenę dorobku naukowego innych osób.

Biorąc pod uwagę zamieszczoną wyżej ocenę osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego, a także osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych, stwierdzam, że doktor nauk

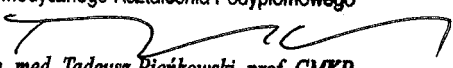
medycznych Aleksandra Grela- Wojewoda spełnia kryteria wymagane w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego wymienione w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. 2018, poz. 1668 z późn. zm.) Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, określone w art. 219 ust. 1 pkt 1-3.

W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowego Instytutu Badawczego o podjęcie uchwały o nadaniu doktor nauk medycznych Aleksandrze Greli-Wojewodzie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z poważaniem,

Tadeusz Pieńkowski

Kierownik
Kliniki Onkologii i Chorób Piersi
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego



dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski, prof. CMKP

Statement
of the 1st and 2nd Vice Presidents
of the Board of Directors

of the American Association of
University Professors