

Tadeusz Pieńkowski

Radom, dn. 25.06.2024

Oddział Onkologii

Radomskie Centrum Onkologii

Ul. Uniwersytecka 6a

26-600 Radom

t.pienkowski@onkologiaradom.pl

W Pan

Dr hab..med. Michał Miśko 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. Magdaleny Knetki – Wróblewskiej 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 17.04.2024

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 trzech najważniejszych elementów składające się na dorobek Habilitantki, to jest:

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

1. Wykształcenie i kariera zawodowa Habilitantki.

Informacja o zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych

Habilitantka jest absolwentką I Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny). Studia ukończyła z wyróżnieniem w 2003 roku. Staż podyplomowy odbyła w Centralnym Szpitalu Klinicznym Akademii Medycznej w Warszawie. Po ukończeniu stażu w 2005 roku podjęła pracę w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego i nadal pracuje w tym miejscu. Ostatnio jest zatrudniona na stanowisku adiunkta. W tej Klinice odbyła specjalizację w onkologii klinicznej. W 2011 uzyskała tytuł specjalisty w dziedzinie Onkologii Klinicznej wraz z nagrodą Ministra Zdrowia.

W 2017 roku Rada Naukowa Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie na podstawie rozprawy doktorskiej „Pierwotne nowotwory grasicy - ocena wybranych czynników prognostycznych i predykcyjnych” (promotor prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski) nadała Habilitantce stopień doktora nauk medycznych.

W latach 2016 – 2018 dr med. Magdalena Knetki-Wróblewska zatrudniona była w CMKP

Od 2023 roku jest konsultantką w Klinice Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

2. Osiągnięcie naukowe doktor med. Magdaleny Knetki-Wróblewskiej 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 4 prace pod tytułem

„Czynniki predykcyjne wobec inhibitorów immunologicznych punktów kontroli w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego nie drobnokomórkowego raku płuca w codziennej praktyce klinicznej”

Wszystkie prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w anglojęzycznych indeksowanych pismach naukowych w latach 2020-2024

Wartość Impact Factor tych prac wynosi 15,442 oraz 450 punktów punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

W dostarczonej dokumentacji znajdują się oświadczenia współautorów prac określające indywidualny wkład w powstawanie każdej z prac wchodzących w skład cyklu;

W skład tego cyklu wchodzi 3 prace oryginalne. Habilitantka jest pierwszą autorką tych wszystkich publikacji. We wszystkich tych pracach oryginalnych Habilitantka stworzyła

W skład tego cyklu wchodzi 3 prace oryginalne. Habilitantka jest pierwszą autorką tych wszystkich publikacji. We wszystkich tych pracach oryginalnych Habilitantka stworzyła koncepcję badania, zaprojektowała bazę danych, w badaniu wielośrodkowym koordynowała prace ośrodków w nim uczestniczących, dokonała analizy wyników badań. W każdym przypadku napisała zdecydowaną większość tekstu i udzielała odpowiedzi na uwagi recenzentów. Habilitantka jest we wszystkich tych publikacjach autorem korespondencyjnym.

Przedmiotem badań Habilitantki jest wykorzystanie leków immunologicznych w leczeniu chorych na raka płuca. Ze względu na ogromną liczbę chorych na raka płuca, znaczne pierwotne zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania metody leczenia systemowego odgrywają dużą rolę w leczeniu tych chorych.

Rozwój wiedzy dotyczącej mechanizmów immunologicznych w przebiegu nowotworów złośliwych spowodował możliwość zastosowania immunoterapii w praktyce klinicznej. Szczególne znaczenie immunoterapia uzyskała w leczeniu chorych na raka płuca. Wyniki randomizowanych badań klinicznych jednoznacznie wykazały w niektórych grupach chorych skuteczność immunoterapii. Problemem pozostaje fakt, że populacji chorych leczonych w ramach badań klinicznych różni się od chorych leczonych w codziennej praktyce klinicznej. Habilitantka postawiła sobie bardzo istotny cel jakim jest ocena skuteczności i toksyczności stosowania immunoterapii u chorych na raka płuca w codziennej praktyce klinicznej. Doktor Magdalena Knetki-Wróblewska zdecydowała się na poszukiwanie predykcyjnych i prognostycznych czynników, które mogą mieć znaczenie przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia immunologicznego. Habilitantka przeprowadziła badania kliniczne zarówno w Narodowym Instytucie Onkologii jak również zainicjowała i skutecznie zrealizowała ogólnopolskie badania wielośrodkowe. Łącznie w przeprowadzonych przez Habilitantkę badaniach przeanalizowano skuteczność leczenia u 840 chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca.

Czwartą pracą z cyklu jest praca pogładowa.

Pierwsza pracą z cyklu : *Magdalena Knetki-Wróblewska, Rafał Dziadziuszko, Tomasz Jankowski, Paweł Krawczyk, Maciej Bryl, Katarzyna Stencel, Anna Wrona, Artur Bandura, Jolanta Smok-Kalwat, Jolanta Rok-Knapieńska, Kinga Szydziak-Zwierzyńska, Krzysztof Rogoziewicz, Grzegorz Czyżewicz, Monika Wójtowicz, Marek Wojtukiewicz, Ewa Kalinka, Piotr J. Wysocki, Mateusz Łobacz, Janusz Milanowski, Hubert Pawlik, Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski Pembrolizumab-combination therapy for NSCLC - effectiveness and predictive factors in Real-World practice.*

doi: 10.3389/fonc.2024.1341084 *Front. Oncol. 14:1341084.*

Omawiana publikacja podsumowuje wyniki wielośrodkowego badania klinicznego którego celem była analiza skuteczności chemioterapii w skojarzeniu z pembrolizumabem u chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca w 4. stopniu zaawansowania, uprzednio nie leczonych systemowo z powodu zaawansowanej choroby, z niską ekspresją PD-L1 (ekspresja PD-L1 na <1% TC). Do badania włączono chorych w dobrym stanie ogólnym bez zaburzeń molekularnych genów *EGFR* i *ALK*. Badanie miało na celu dokonanie oceny wartości immunochemioterapii w ogólnej populacji chorych i ustalenie innych- aniżeli ekspresja PD-L1- czynników predykcyjnych dla przewidywania jego skuteczności. Warte podkreślenia

jest ,że do badania mogli być włączani chorzy z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym. immunochemioterapii. W badaniu uczestniczyło 339 chorych.

Najistotniejszymi włosiskami z tego badania jest

- wykazanie, że ekspresja białka PD-L1 nie ma znaczenia rokowniczego
- wyniki leczenia chorych w codziennej praktyce klinicznej są gorsze niż w badaniach klucznych

W analizowanej grupie chorych wpływ na wyniki leczenia maja

- stan sprawności ogólnej
- stosunek neutrofili do limfocytów
- lokalizacja przerzutów
- utrata masy ciała powyżej 10%
- suma zmian mierzalnych.

Ze względu na potencjalną toksyczność skojarzonego leczenia złożonego z pembrolizumabu i chemioterapii ustanie tych czynników ma duże znaczenie naukowe i praktyczne.

Druga praca z cyklu: *Knetki-Wróblewska M, Tabor S, Piórek A, Plużański A, Winiarczyk K, Zaborowska-Szmit M, Zajda K, Kowalski DM, Krzakowski M. Nivolumab or Atezolizumab in the Second-Line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? A Prognostic Index Based on Data from Daily Practice. J Clin Med. 2023 Mar 21;12(6):2409. doi: 10.3390/jcm12062409. PMID: 36983409; PMCID: PMC10053214* miała na celu ocenę skuteczności immunoterapii u chorych na zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca w drugiej linii leczenia. W badaniu wzięło udział 260 chorych leczonych w latach 2018-2020 . Byli to pacjenci w dobrym stanie ogólnym. Na podstawie uzyskanych w tym badaniu wyników Habilitantka stworzyła wieloczynnikowy indeks prognostyczny, który umożliwił zidentyfikowanie chorych o korzystnym, pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Habilitantka wykazał przydatność tego indeksu w prognozowaniu skuteczności leczenia. W moim przekonaniu konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad klinicznym znaczeniem tego indeksu.

Kolejna trzecia praca z cyklu *Knetki-Wróblewska M, Tabor S, Plużański A, Lewandowska Z, Tysarowski A, Pawlik H, Kowalski DM, Krzakowski M. Efficacy of Immunotherapy in Second-Line Treatment of KRAS-Mutated Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer-Data from Daily Practice. Curr Oncol. 2022 Dec 29;30(1):462-475. doi: 10.3390/curroncol30010037. PMID: 36661686; PMCID: PMC9858515*. Badanie to wykonane zostało we współpracy z Zakładem Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów Narodowego Instytutu Onkologii. Na potrzeby tego badania przeprowadzono diagnostykę molekularną materiału uzyskanego od 96 chorych na zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca, poddanych w drugiej linii leczenia immunoterapii. W badaniach wykonanych techniką sekwencjonowania nowej generacji oceniono częstość występowania różnych zaburzeń molekularnych w genie *KRAS*. Różne warianty molekularne stwierdzono u 27% chorych. Nie stwierdzono w czasie do progresji i w czasie przeżycia

całkowitego. Następnie oceniono predykcyjne tych zaburzeń. Nie zaobserwowano różnic w czasie wolnym od progresji i w czasie przeżycia całkowitego w zależności od stanu *KRAS*. Habilitantka zaobserwowała trend wskazujący na dłuższe przeżycie u chorych z zaburzeniami w obrębie genu *KRAS*.

Do zbioru prac Habilitantka dołączyła także pracę o poglądową Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Krzakowski M. *Nivolumab for Previously Treated Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer-Daily Practice versus Clinical Trials. J Clin Med. 2020 Jul 17;9(7):2273. doi: 10.3390/jcm9072273.*

Na podstawie trzech prac oryginalnych Habilitantka wyprowadza pięć istotnych naukowo i mające praktyczne znaczenie wniosków.

Najistotniejszy wniosek dotyczy zidentyfikowania istotnych klinicznie czynników predykcyjnych umożliwiających określenie chorych o najwyższym ryzyku niepowodzenia leczenia. Do tych czynników Habilitantka zaliczyła znaczne zaawansowanie nowotworu, występowanie przerzutów do wątroby i układu kostnego, nad płytkowość i wysoki stosunek neutrofili do limfocytów. Habilitantka podkreśla konieczność prowadzenia dalszych badań mających na celu określenie czynników predykcyjnych. Jak wynika z przeprowadzonych badań chorzy w dobrym stanie sprawności odnoszą korzyść z immunoterapii niezależnie od wieku, płci, typu histologicznego raka.

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. Począwszy od 2009 roku regularnie jest autorką lub współautorką prac oryginalnych, poglądowych, opisów przypadków, rozdziałów w podręcznikach i licznych doniesień zjazdowych. Jest współautorką prac których uczestnicy zatrudnieni byli w różnych instytucjach naukowych.

Tematem rozprawy doktorskiej Habilitantki były zagadnienia dotyczące czynników prognostycznych i predykcyjnych w pierwotnych nowotworach grasicy.

Do innych dokonań naukowych Habilitantki poza cyklem prac stanowiącym osiągnięcie naukowe należą

A/ Badania dotyczące nowotworów grasicy

We współpracy z badaczami z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc dr Magdalena Knetki-Wróblewska kontynuowała badania dotyczące czynników rokowniczych i predykcyjnych u chorych na pierwotne nowotwory grasicy. Od 2020 roku dr Magdalena Knetki-Wróblewska jest członkiem International Thymic Malignancy Interest Group,

Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Olszyna-Serementa M, Krzakowski M, Szolkowska M. Thymic epithelial tumors: Do we know all the prognostic factors? *Thorac Cancer*. 2021 Feb;12(3):339-348. doi: 10.1111/1759-7714.13750. Epub 2021 Jan 2.

Szolkowska M, Blasinska K, Czajkowski W, Zielinski M, Bartczak A, Knetki-Wroblewska M, Kowalski D, Wiśniewski P, Marx A. A thymoma or not a thymoma- that is the question: a case report. *Mediastinum*. 2021 Dec 25; 5:38. doi: 10.21037/med-2021-01.

Knetki-Wróblewska M., Szolkowska M., Orlowski T., Kowalski D.M. Synchronous squamous cell carcinoma of the lung and type AB thymoma - is effective radical treatment possible? *Hematology and Medical Oncology* 2019 doi: 10.15761/hmo.1000188

Szpechcinski A, Szolkowska M, Winiarski S, Lechowicz U, Wisniewski P, Knetki-Wroblewska M. Targeted Next-Generation Sequencing of Thymic Epithelial Tumours Revealed Pathogenic Variants in KIT, ERBB2, KRAS, and TP53 in 30% of Thymic Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 12;14(14):3388. doi: 10.3390/cancers14143388.

Adam Szpechciński, Malgorzata Szolkowska, Sebastian Winiarski, Urszula Lechowicz, Piotr Wisniewski, Magdalena Knetki-Wroblewska Thymic epithelial tumours present the number of known and novel gene variants in molecular analysis using targeted next-generation sequencing *European Respiratory Journal* 2023 62: PA1245; DOI: 10.1183/13993003.congress-2023.PA1245

Badania te pozwoliły na zaburzeń molekularnych, które mogą mieć potencjalne znaczenie

B/ badania nad znaczeniem predykcyjnym systemowego indeksu zapalnego u chorych na zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca wysoką ekspresją PDL-1 leczonych w pierwszej linii pembrolizumabem.. Habilitantka wykazała, że wzrost indeksu o ponad 25% po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia silnie korelował z wystąpieniem progresji i krótszym czasem przeżycia całkowitego. Bardzo istotnym wnioskiem z tych badań jest spostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego wczesnej progresji i konieczności wczesnej zmiany leczenia. Opóźnienie zmiany leczenia może bowiem doprowadzić do wystąpienia wybitnie negatywnego zjawiska hiper progresji

Knetki-Wróblewska M., Tabor S., Plużański A., Winiarczyk K., Sobczuk P., Lewandowska Z., Piórek A., Zajda K., Janowicz-Żebrowska A., Zaborowska-Szmit M., Badurak P., Borucka M., Kowalski D., Krzakowski M.: 63P Inflammatory indexes and treatment response as correlates of pembrolizumab effectiveness in patients with PD-L1 $\geq$ 50%: Data from the real-life practice, *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 18, nr 4, Supplement, 2023, S77-S77, DOI:10.1016/S1556-0864(23)00317-9

Knetki-Wróblewska M., Piórek A., Tabor S., Winiarczyk K., Sobczuk P., Lewandowska Z., Plużański A., Kowalski D., Krzakowski M.: 1485P Systemic inflammatory index dynamics at 6 weeks as an early surrogate for clinical benefit in patients with NSCLC and PD-L1 $\geq$ 50% expression treated with pembrolizumab: Data from the real-life practice, *Annals of Oncology*, vol. 34, nr suppl. 2, 2023, S839-S839, DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2516

C/ badania nad ukierunkowanym molekularnie leczeniem chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca i nad poszukiwaniem molekularnych predykcyjnych i prognostycznych czynników istotnych dla planowania i monitorowania tego leczenia.

Habilitationka była pomysłodawcą, koordynatorem i pierwszym autorem wielośrodkowego badania klinicznego skuteczności i toksyczności osymertynibu w leczeniu drugiej linii chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca z mutacją *T790M* w genie *EGFR*. Badanie prowadzone było 2018 roku i osymertynib był wówczas nowatorskim lekiem dostępnym jedynie w ramach rozszerzonego dostępu do terapii lekowych. W badaniu tym wykorzystano możliwość oceny zaburzeń molekularnych wykorzystując uzyskany na drodze biopsji płynnej krążący tDNA. Najistotniejszym wnioskami z tego badania było potwierdzenie dużego znaczenia predykcyjnego stanu sprawności ogólnej i obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Zły stan sprawności ogólnej i występowanie przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym są negatywnymi czynnikami predykcyjnymi.

Habilitationka zauważyła, że chorzy u których w pierwszej linii leczenia wystąpiła progresja, nie odnosili korzyści z zastosowania osymertynibu, chociaż występowała w nowotworze na który chorowali występowała mutacja *T790M* w genie *EGFR*. Może to świadczyć o istnieniu innych molekularnych markerów predykcyjnych.

Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Czyżewicz G, Bryl M, Wrona A, Dziadziuszko R, Kieszko R, Milanowski J, Świniuch D, Ramlau R, Krzakowski M. Effectiveness of osimertinib in patients with lung adenocarcinoma in clinical practice - the Expanded Drug Access Program in Poland. Adv Respir Med. 2020;88(3):189-196. doi: 10.5603/ARM.2020.0130. PMID: 32706102.

Andrzej Tysarowski, Katarzyna Seliga, Magdalena Knetki-Wróblewska, Aleksandra Gos, Renata Zub, Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski, Janusz Siedlecki EGFR mutations detection in circulating tumor DNA as useful predictive test for osimertinib treatment IV Spotkania z Onkologią Molekularną i Translacyjną: książka abstraktów, 2019, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 60 s.

Andrzej Tysarowski, Katarzyna Seliga, Kinga Winiarczyk, Magdalena Knetki-Wróblewska, Dariusz M. Kowalski, Janusz Siedlecki Is EGFR mutations detection in circulating tumor DNA reliable method for diagnostics and therapy response monitoring? Polski Kongres Genetyki - Program i Materiały Kongresowe, 2016

Habilitationka zainicjowała i przeprowadziła wielośrodkowe badania czynników molekularnych u chorych na nie drobnokomórkowego raka w populacji polskiej. Było to pierwsze tego typu badanie w Polsce. Analizie poddano grupę 912 chorych, w badaniu tym wykorzystano sekwencjonowanie nowej generacji. Stwierdzono, że w populacji polskiej najczęściej występują mutacje punktowe w genie *KRAS* (35,09%), zmiany w genie *BRAF* (2,8%). Habilitationka konkluduje, że szerokoprofilowa diagnostyka molekularna powinna być przeprowadzona u wszystkich chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca. W wyniku przeprowadzonych badań dr Magdalena Knetki-Wróblewska zauważyła, że rearanżacja w genie *RET* jest niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym dla zastosowania w monoterapii inhibitorami immunologicznymi punktów kontroli.

Omówione powyżej badania były opublikowane w postaci prac oryginalnych i doniesień zjazdowych.

Magdalena Knetki-Wróblewska, Katarzyna Seliga, Adam Płużański, Aleksandra Gos, Aleksandra Nowak, Renata Zub, Sylwia Tabor, Aleksandra Piórek, Katarzyna Zajda, Kinga Winiarczyk, Magdalena Zaborowska-Szmit, Anna Janowicz-Żebrowska, Paweł Badurak, Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski, Andrzej Tysarowski. Diagnostyka molekularna niedrobnokomórkowego raka płuca oparta na NGS- doświadczenia z codziennej praktyki. Onkol Prakt Klin tom 8., Supl. C (2022)

Magdalena Knetki-Wróblewska, Bartosz Wasąg Sotorasib for non-small cell lung cancer — current options and perspectives DOI: 10.5603/ocp.97414

Knetki-Wróblewska M, Wojas-Krawczyk K, Kowalski DM, Krzakowski M. Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Coexistence of High PD-L1 Expression and RET Fusion- Which Path Should We Follow? Case Reports and Literature Review. J Clin Med. 2022 Mar 15;11(6):1630. doi: 10.3390/jcm11061630.

Knetki-Wróblewska M., Tysarowski A., Kowalski D., Krzakowski M. P78.10 Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer with High PD-L1 Expression and Coexistent RET- Fusion: The Description of Two Cases. Journal of Thoracic Oncology, 2020, Volume 16, Issue 3, S642

W początkowym okresie swojej działalności naukowej Habilitantka prowadziła badania nad skutecznością leków mających zastosowanie u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*. W 2012 roku opublikowała wyniki leczenia gefitynibem raka płuca w populacji polskiej.

Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Zajda K, Płużański A, Badurak P, Janowicz-Żebrowska A, Jaśkiewicz P, Krzakowski M. Gefitynib u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w zaawansowanym stadium [Gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer]. Pneumonol Alergol Pol. 2012;80(5):439-49. Polish. PMID: 22926905.

W kolejnych pracach dotyczących zastosowania leków z tej grupy przedstawiała badania dotyczące skuteczności i toksyczności leczenia

Knetki-Wróblewska M., Płużański A., Krzakowski M.: Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR w leczeniu pierwszej lub drugiej linii u chorych z mutacją aktywującą w genie EGFR, w: Onkologia w Praktyce Klinicznej, vol. 10, nr 4, 2014, ss. 184-191

Magdalena Knetki-Wróblewska Działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu Onkol Prakt Klin Edu (2018) Tom 4, Supl. C.

Magdalena Knetki-Wróblewska, Katarzyna Seliga, Andrzej Tysarowski Długotrwała skuteczność afatynibu u chorego z obecnością dwóch rzadkich mutacji aktywujących w genie EGFR Onkol Prakt Klin Edu (2018) Tom 4, Supl. C. skuteczności i toksyczności tych leków

C/ Habilitantka zwróciła uwagę na dwa istotne problemy kliniczne jakimi są rak płuca u kobiet oraz leczenie chorych w wieku podeszłym.

Doktor Knetki-Wróblewska we współpracy Kliniką Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego zainicjowała była współautorem założeń metodologicznych badania mającego na celu zbadanie klinicznych, socjologicznych demograficznych i psychologicznych cech występujących u kobiet chorych na raka płuca i porównanie ich do charakterystyki mężczyzn. W badaniu tym wykorzystano kwestionariusze PSS-10, AIS. Wstępne wyniki tych badań zostały opublikowane i były przedmiotem doniesienia zjazdowego. Te niesłychanie istotne badania są nadal kontynuowane.

A. Trojnar, M. Knetki-Wróblewska, J.Domagała-Kulawik Sociodemographic and clinical characteristics associated with lung cancer in women.
<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.pa2863>

Ze względu na starzenie się populacji niezwykle istotnym problemem klinicznym jest leczenie chorych w wieku podeszłym. Habilitantka dokonała analizy skuteczności i toksyczności leków ukierunkowanych molekularnie w tej grupie chorych stwierdzając, że leki te wykazują się taką samą skutecznością u chorych starszych i młodszych. Toksyczność tych leków jest większą u chorych starszych. Habilitantka opublikowała również prace poglądowe dotyczące tego zagadnienia i jest autorem rozdziału w podręczniku dotyczącego tego zagadnienia.

Knetki-Wróblewska M., Plużański A., Krzakowski M.: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych, w: Onkologia w Praktyce Klinicznej, tom 7, nr 1, 2011, ss. 1-8

Knetki-Wróblewska M., Plużański A., Krzakowski M. EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer
<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2014.09.050>

Knetki-Wróblewska M.: Rak płuca, W: Onkologia geriatryczna w praktyce / Broczek Katarzyna, Dubiański Roman (red.), 2022, Medical Tribune Polska, ISBN 9788366946156, s. 348-357

Knetki-Wróblewska M., Grodzicki T.: Nowotwory u chorych w zaawansowanym wieku, W: Onkologia kliniczna . Tom 1 / Krzakowski Maciej, Potemski Piotr, Wysocki Piotr (red.), 2023, VM Media sp o.o. VM Group sp.k. (grupa Via Medica), ISBN 978-83-6697-404-3, s. 447-456

Od 2023 Habilitantka jest członkiem Sekcji Onkologii Geriatrycznej Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

D/Obecnie prowadzone przez Habilitantkę badania.

Habilitantka kontynuuje badania dotyczące molekularnych aspektów raka płuca. Zainicjowała i jest kierownikiem badania realizowanego w ramach Mini grantu Narodowego Instytutu Onkologii „Analiza wartości predykcyjnej zaburzeń w obrębie genu *STK11* u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca i obecnością mutacji w genie *KRAS* kwalifikowanych do leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontroli - jednoośrodkowe badanie pilotażowe”

Doktor Knetki-Wróblewska jest współautorem, koordynatorem i uczestniczy w badaniu realizowanym we współpracy z Samodzielną Pracownią Biomarkerów Nowotworowych i Cytokin Narodowego Instytutu Onkologii pod tytułem „Ocena stężenia w krwi obwodowej rozpuszczalnej formy liganda dla receptora programowanej śmierci komórkowej (PD-L) u chorych z rozpoznaniem nie drobnokomórkowego raka płuca leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontroli- jednoośrodkowe badanie pilotażowe” Celem tego badania jest ocena wartości diagnostyki rozpuszczalnej formy PD-L1.

W ramach współpracy Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii-Skłodowskiej Curie w Warszawie z Instytutem Curie w Paryżu prowadzony jest Projektu „Curie4Curie”. W ramach tego bardzo istotnego przedsięwzięcia Habilitantka jest koordynatorem współpracy pomiędzy Kliniką Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej a Thorax Institute. W 2023 zakończono realizację badania STEREO-LUNG, którego celem była ocena wartości radioterapii stereotaktycznej u chorych poddawanych immunoterapii w przypadku oligoprogresji choroby. Dane zostały opracowane, a pełno tekstowa publikacja oczekuje obecnie na recenzję w czasopiśmie indeksowanym na Liście Filadelfijskiej.

Habilitantka uczestniczy w wieloośrodkowym międzynarodowym badaniu „TENACITY. Targeting the Nectin fAmily to boost Cancer ImmuniTY”, finansowanym przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju, w ramach TRANSCAN-3 ERA-NET. Badanie to jest koordynowane przez Uniwersytet Medyczny w Bonn. Jego celem jest ocena funkcji i roli w leczeniu przeciwnowotworowym białek z rodziny nektyn. Zgodnie z planem badanie to ma się zakończyć w 2026 roku.

Podsumowanie aktywności naukowej Habilitantki.

Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych Habilitantka opublikowała 8 prac oryginalnych, 9 prac poglądowych. Całkowita wartość Impact Factor tych prac wynosił 8,056, i 155 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 155 pkt.

Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitantka jako autor lub współautor opublikowała :

7 prac oryginalnych (6 prac z IF i 1 bez IF),

12 prac poglądowych (7 z IF, 5 bez IF),

3 opisów przypadków (0 z IF, 3 bez IF).

Doktor Magdalena Knetki-Wróblewska jest również autorem lub współautorem 13 rozdziałów w monografiach i podręcznikach.

Wartość Impact Factor prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych wynosi 39,365 pkt, natomiast punktacja MNiSW- 1767 pkt.

Wartość Impact Factor całości dorobku naukowego Habilitantki wynosi 49,448 pkt, natomiast punktacja MNiSW 1922 pkt.

Liczba cytowań prac wynosi: 83 (wg danych bibliometrycznych Web of Science na dzień 17,01,2024)

INDEKS HIRSCHA na dzień 17,01,2024 wynosi: 4 wg Web of Science oraz 4 wg Scopus.

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

Osiągnięcia organizacyjne Habilitantki

Od 2014 roku Habilitantka jest członkiem Komisji Bioetycznej działającej przy Narodowym Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowym Instytucie Badawczym.

W latach 2016-2018 Habilitantka była zatrudniona w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego i pełniła funkcje Kierownika Naukowego 15 kursów specjalizacyjnych. W ramach tych kursów prowadziła liczne wykłady. Doktor Magdalena Knetki-Wróblewska nadal jest wysoko cenionym wykładowcą na kursach organizowanych przez CMKP.

Doktor Knetki-Wróblewska była w 2023 roku członkiem Komitetu Organizacyjnego Konferencji Polskiej Grupy Raka Płuca.. Była również organizatorem dwóch konferencji on-line poświęconych leczeniu nowotworów grasicy.

Działalność dydaktyczna Habilitantki

Od 2015 roku Habilitantka prowadzi zajęcia ze studentami medycyny, uczestniczy w spotkaniach Studenckich Kół Naukowych i w Konferencjach studenckich

Od 2010 roku Habilitantka prowadzi wysoko oceniane wykłady na kursach specjalizacyjnych CMKP

Od 2017 roku jest wykładowcą na zajęciach prowadzonych przez Akademię Pielęgniarstwa Onkologicznego

Od 2023 uczestniczy w szkoleniach dla lekarzy POZ prowadzonego przez Warszawską Szkołę Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Doktor Magdalena Knetki-Wróblewska opracowuje w ramach działań moduł dotyczący działań niepożądanych leków onkologicznych.

Habilitantka regularnie uczestniczy w konferencjach edukacyjnych przeznaczonych dla lekarzy.

W latach 2016-2018 współrealizowała wykonanie projektu współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020, V. „Czułość onkologiczna w praktyce –

ogólnopolski cykl kursów doskonalących w zakresie profilaktyki i wczesnego wykrywania nowotworów oraz leczenia powikłań i bólu u pacjentów onkologicznych”. Celem projektu było doskonalenie zawodowe lekarzy, nabycie przez lekarzy kompetencji zawodowych w zakresie prewencji pierwotnej nowotworów, profilaktyki, diagnostyki i wczesnego wykrywania chorób nowotworowych oraz postępowania z chorymi w trakcie i po leczeniu przeciwnowotworowym. Habilitantka współpracowała z Kierownikiem Projektu przy opracowaniu programu części dotyczącej leczenia systemowego (wykłady, warsztaty, e-learning) i prowadziła wykłady.

5. Nagrody otrzymane przez Habilitantkę.

A/ W 2003 dyplom lekarza uzyskany z wyróżnieniem

B/ W 2011 tytuł specjalisty w dziedzinie onkologii klinicznej - Nagroda Ministra Zdrowia

6. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Polska Grupa Raka Płuca

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

- Przewodnicząca Sądu Koleżeńskiego

Polskie Towarzystwo Onkologiczne:

- od 2022 członek Sekcji Immunoterapia Nowotworów

- od 2023 członek Sekcji Młodych Chorych

International Association of the Study of Lung Cancer

European Society of Medical Oncology

- od 2021 członek ESMO Faculty: Non-metastatic NSCLC and other Thoracic Malignancies (od 2023- koordynator)

International Thymic Malignancies Interest Group

- od 2021 członek Grupy Roboczej ds. Edukacji

- od 2023 członek Grupy Roboczej ds. Raków Grasicy

7. Recenzje i członkostwo w radach naukowych czasopism

Habilitantka jest recenzentem publikacji w polskich i zagranicznych czasopismach, w tym z listy filadelfijskiej:

- Nowotwory. Journal of Oncology (MNiSW:100)

- Oncology in Clinical Practice (MNiSW:140, IF 0,5)

- Thoracic Cancer (MNiSW 70, IF 2,9)

- Translational Lung Cancer Research (MNiSW:140, IF 4)

- Therapeutic Advances in Medical Oncology (MNiSW 140, IF 4,9)

- BMC Cancer (MNSiW 100, IF 3,8)

- Journal of Clinical Medicine (MNiSW:140, IF 3,9)

- Cancers (MNiSW:200, IF 5,2)

- Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (MNiSW:100, IF 3,6)

8. Działalność popularyzująca naukę

Od wielu lat w sposób regularny Habilitanta uczestniczy w różnych działaniach mających na celu edukację społeczną w dziedzinie onkologii i popularyzację osiągnięć nauki. Jest autorem poradników dla chorych na nowotwory „Układ pokarmowy powikłania w leczeniu onkologicznym”, „Badania kliniczne”, „Niedokrwistość w chorobie nowotworowej”, „Działania niepożądane. Poradniki stanowią część dużej serii wydawniczej- są od kilku lat bezpłatnie dystrybuowane w ośrodkach onkologicznych.

W latach 2017-2020 roku uczestniczyła w projekcie „Pulminfo” koordynowanym przez Polską Grupę Raka Płuca. W ramach projektu powstała aplikacja dedykowana chorym i ich rodzinom, zawierające informacje dotyczące diagnostyki i leczenia raka płuca, z uwzględnieniem przygotowania do procesu diagnostyczno-terapeutycznego, zarządzania działaniami niepożądanymi prowadzonego leczenia. W ramach tego projektu Habilitantka opracowała informacje dotyczące leczenia systemowego.

Wielokrotnie uczestniczyła w warsztatach organizowanych przez Organizację Pacjentów (Alivia, Rak Płuca. To się leczy, Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca).

We współpracy z Biurem Komunikacji Ministerstwa Zdrowia w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej uczestniczyła w audycje radiowe i telewizyjne w ramach Narodowej Strategii Onkologicznej.

Habilitantka bierze udział w Kampanii Ministerstwa Zdrowia Planuję Długie Życie.

Regularnie i wielokrotnie uczestniczyła w warsztatach dedykowanych dziennikarzom specjalizującym się w promocji zdrowia- organizowanych przez Polską Agencję Prasową i Fundację im. Doktora Macieja Hilgiera

9. Podsumowanie

Treść osiągnięcia naukowego Habilitantki pt. „Czynniki predykcyjne wobec inhibitorów immunologicznych punktów kontroli w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca w codziennej praktyce klinicznej” jest zgodna z jego tytułem i upoważnia do wyciągnięcia istotnych wniosków naukowych. W moim przekonaniu najważniejszymi wnioskami przedstawionymi przez Habilitantkę

- chorzy ze znacznym zaawansowaniem nowotworu, z przerzutami do wątroby i układu kostnego z nad płytkowością oraz wysokim stosunkiem neutrofili do limfocytów stanowią grupę o najwyższym ryzyku wystąpienia niepowodzenia leczenia;
- indeksy rokownicze- z uwzględnieniem indeksu opracowanego przez nas- stanowią wartościowe uzupełnienie procesu diagnostycznego w codziennej praktyce.

Doktor Magdalena Knetki-Wróblewska posiada dużą i stale uzupełniającą wiedzę medyczną. W znakomity sposób identyfikuje istotne cele badawcze.

Habilitantka wykazuje się dużą kreatywnością i naukową, posiada umiejętności organizacyjne pozwalające na koordynację pracy wielośrodkowych badań klinicznych.

Prowadzi zajęcia ze studentami, jest wykładowcą na kursach CMKP. Uczestniczy w działaniach edukacyjnych dla pacjentów i ich rodzin.

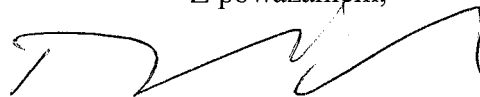
Reasumując stwierdzam, że cały publikowany dorobek Habilitantki jest merytorycznie istotny, obszerny, nowatorski i zróżnicowany. Był dobrze opublikowany i związku z tym jest często cytowany, co uzasadnia stwierdzenie, że dobrze opanowała ona nowoczesny warsztat naukowy, co umożliwia samodzielne prowadzenie 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 Magdalena Knetki-Wróblewska spełnia wybitny 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 Magdalenie Knetki- Wróblewskiej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z poważaniem,

Z poważaniem,



Tadeusz Pieńkowski