

**Dr hab. n. med. Elżbieta Łuczyńska, prof. UJ**

Kierownik Zakładu Elektroradiologii  
Wydziału Nauk o Zdrowiu  
Uniwersytet Jagielloński - Collegium Medicum  
ul. Michałowskiego 12, 31-126 Kraków  
tel.: 605-575-563

Kraków 22.03.2024

**Recenzja osiągnięcia naukowego oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Joanna Kaźmierska, w związku z wnioskiem o nadanie stopnia doktora habilitowanego**

**Podstawa formalna recenzji**

Niniejsza recenzja wykonana została na podstawie Uchwały 328/2023 Kapituły Kolegium Nauk Medycznych im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 22. 12. 2023 w sprawie powołania komisji habilitacyjnej w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego dr n. med. Joannie Kaźmierskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

**Informacje ogólne**

Dr n. med. Joanna Kaźmierskiej uzyskała tytuł lekarza medycyny w 1994 roku i uzyskała PWZ o numerze 4767586. Następnie w roku 2004 uzyskała tytuł specjalisty w zakresie radioterapii onkologicznej. W roku 2008 uzyskała tytuł doktora nauk medycznych. Tytuł doktoratu: „Zastosowanie Naiwnego Klasyfikatora Bayesowskiego do oceny ryzyka wznowy u chorych po radioterapii nowotworów mózgu.” którego promotorem był Prof.dr hab. Julian Malicki.

W latach 1995 – 2008 dr n. med. Joanna Kaźmierska była zatrudniona jako młodszy asystent w Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu, a w latach 2008 – 2009 jako starszy asystent w Oddziale Radioterapii Onkologicznej II Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Od roku 2009 na stanowisku kierownika Zakładu Radioterapii II Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu oraz jako adiunkt i starszy wykładowca w Katedrze Elektroradiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od roku 2012 jako ordynator Oddziału Radioterapii Onkologicznej I Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu.

- I. Ocena dorobku naukowego
  1. Analiza bibliometryczna

Z analizy bibliometrycznej sporządzonej w dniu 19.07. 2023 wynika, że całkowity dorobek naukowy Habilitantki wynosi 46 publikacji o łącznym IF 96.854 oraz punktacji MEiN 2593. Dorobek bez uwzględniania cyklu prac będących osiągnięciem habilitacyjnym w myśl **art. 219 ust 1 pkt z ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawa o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 12 lipca 2018 r.** obejmuje łącznie 43 publikacje o łącznym IF 89.624 z czego przed uzyskaniem stopnia doktora habilitantka miała jedną publikację o IF 3.990 i punktacji MEiN 32. Całkowita liczba cytowań bez autocytowań wynosi 447/429. Index Hirscha (wg. Web of Science) 11.

2. Ocena cyklu prac będących osiągnięciem Habilitacyjnym w rozumieniu **art. 219 ust 1 pkt z ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawa o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 12 lipca 2018 r. (Dz. U. 2021 poz. 478 z późn. zm) pt. „ Wykorzystanie parametrów klinicznych, radiobiologicznych i obrazowania funkcjonalnego w prognozowaniu wyników leczenia nieoperacyjnych nowotworów regionu głowy i szyi jako metoda personalizacji radioterapii”.**

Osiągnięcie składa się z trzech prac pełnotekstowych publikacji oryginalnych powiązanych tematycznie, opublikowanych w recenzowanych czasopismach o sumarycznym współczynniku **IF 7.23** i **240 pkt MNiSW.**

3. W skład cyklu prac zatytułowanych przez Habilitantkę **„Wykorzystanie parametrów klinicznych, radiobiologicznych i obrazowania funkcjonalnego w prognozowaniu wyników leczenia nieoperacyjnych nowotworów regionu głowy i szyi jako metoda personalizacji radioterapii”** wchodzi następujące prace:
  - a. Kazmierska J, Barczak W, Winiecki T, Łuczewski Ł, Marciniak M, Suchorska W. The kinetics of  $\gamma$  H2AX during radiotherapy of head and neck cancer potentially allow for prediction of severe mucositis. *Radiology and Oncology* 2020;54:96–102.  
<https://doi.org/10.2478/raon-2020-0005>
  - b. Kazmierska J, Cholewinski W, Piotrowski T, Sowinska A, Bak B, Cegła P, Malicki J. Assessment of tumour hypoxia, proliferation and glucose metabolism in head and neck cancer before and during treatment. *BJR* 2020;93:20180781. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180781>
  - c. Kazmierska J, Bajon T, Winiecki T, Borowczak D, Bandurska - Luque A, Jankowska M, Żmijewska -Tomczak M. Significance of Neutrophil to Lymphocyte ratio as a predictor of outcome in head and neck cancer treated with definitive chemoradiation. *Rep Pract Oncol Radiother* 2023;28(3):389-398, DOI: 10.5603/RPOR.a2023.0042

Habilitantka jest pierwszym autorem wszystkich trzech prac. Zaprezentowany cykl prac jest spójny i reprezentatywny dla dorobku Habilitantki.

Ad a. Celem pracy było zbadanie poziomów fosforylowanej formy histonu H2AX (gH2AX) powstającej in vivo, przed i podczas radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi oraz analiza możliwości wykorzystania tego parametru do przewidywania wystąpienia ciężkiego popromiennego zapalenia błon śluzowych jamy ustnej i gardła w stopniu 3 i 4 wg. CTCAE v.5 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 5, CTCAE). Poziom  $\gamma$ -H2AX oznaczano w limfocytach krążących we krwi obwodowej.

Do badania włączono 50 kolejnych pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi, zakwalifikowanych do radykalnego leczenia radioterapią lub radiochemioterapią. Pacjenci byli napromieniani standardowo, do dawek całkowitych 66-70 Gy, podzielonych na 2 Gy frakcje dzienne.

Podsumowanie pracy:

1. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy poziomem parametru gH2AX przed leczeniem pomiędzy grupami z odczynem popromiennym na błonie śluzowej w stopniu 1 i 2 a 3. Nie stwierdzono również różnicy w poziomach gH2AX w zależności od zastosowanej jednocześnie chemioterapii czy występowania częstych chorób towarzyszących np. cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego.
2. Stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę ( $p=0.01$ ) pomiędzy grupami z odczynem w stopniu 1,2 i 3 w poziomie gH2AX w 7 tygodniu leczenia, gdzie zaobserwowano znaczny spadek poziomu gH2AX w grupie pacjentów z odczynem w stopniu 3 w porównaniu do grupy z odczynem w stopniu 1 i 2. 3. Zaobserwowano stopniowy spadek poziomu gH2AX w grupie pacjentów z odczynem w stopniu 3 i wzrost poziomu gH2AX w grupie z odczynem w stopniu 1 i 2 od 4 tygodnia leczenia. Wykluczono powstanie tej różnicy przez spadek limfocytów obwodowych, udokumentowany podczas radioterapii, ponieważ poziomy limfocytów w obu grupach nie różniły się. Zjawisko niskiego poziomu gH2AX u najbardziej wrażliwych na napromienianie pacjentów może być wyjaśnione przez nieefektywny system naprawy DNA (ang. DNA damage repair, DDR) odpowiedzialny za rozpoznanie i naprawę dwuniciowych uszkodzeń DNA. Mariotti i wsp. wysunął również hipotezę, że może to być spowodowane rolą gH2AX w początkowym sygnalizowaniu uszkodzeń i amplifikacji działania systemu DDR, który w momencie dalszych uszkodzeń DNA komórek nie wymaga już dalszej stymulacji.

Ostatecznie nie potwierdzono, że początkowy poziom gH2AX może być czynnikiem prognostycznym stopnia nasilenia odczynu popromiennego podczas radioterapii

nowotworów regionu głowy i szyi, ale obserwacja kinetyki gH2AX podczas radioterapii dowiodła istniejących różnic w efektywności fosforylacji histonu H2AX i jego poziomie pomiędzy pacjentami z różnym nasileniem odczynu popromiennego. To zjawisko może być podstawą do dalszych badań nad wykorzystaniem gH2AX w prognozowaniu nasilenia odczynu popromiennego i wyboru optymalnego punktu czasowego podczas radioterapii, w którym powinien być oznaczany.

Wkład pracy w istniejący stan wiedzy:

1. Jest to pierwsza praca oceniająca i analizująca kinetykę gH2AX in vivo, podczas 7 tygodniowego leczenia. Eksperyment dowiódł, że jest możliwe oznaczanie gH2AX w codziennej pracy klinicznej, co jest bardzo ważną komponentą przydatności testów prognostycznych
2. Wyniki pracy stanowią przesłankę do dalszych badań nad wykorzystaniem parametru gH2AX do przewidywania nasilenia odczynu popromiennego i wskazują na złożoność procesów naprawy DNA w trakcie radioterapii. Świadczy o tym kinetyka gH2AX u badanych pacjentów znacznie różniąca się pomiędzy badanymi grupami. Oznaczanie gH2AX od 4 tygodnia leczenia, w którym obserwujemy stopniowe nasilenie się odczynów popromiennych, może mieć znaczenie dla identyfikacji pacjentów, u których wystąpi odczyn popromienny 3 stopnia.
3. Ponadto, pomiary wykonane na limfocytach napromienionych in vivo, potwierdziły wnioski z doświadczeń radiobiologicznych dotyczących roli i znaczenia H2AX i jego wersji fosforylowanej w procesach naprawczych popromiennego uszkodzenia DNA komórek. Praca wskazuje na konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do przewidywania wyniku leczenia, łączącego badania radiobiologiczne z obserwacją przebiegu klinicznego.

Ad. B. Publikacja jest kontynuacją badań biomarkerów prognostycznych leczenia nowotworów regionu głowy i szyi. Oceniono w niej możliwości wykonania obrazowania PET CT kolejno z 3 różnymi znacznikami [ <sup>18</sup>F]-2-flu-2-deoxy-D-glukozą ([<sup>18</sup>F]-FDG), [ <sup>18</sup>F]-3'-flu3'deoxythymidine ([<sup>18</sup>F]-FLT) and [ <sup>18</sup>F]-flumisonidazolem ([<sup>18</sup>F]-FMISO) przed i w trakcie radiochemioterapii zaawansowanych nowotworów regionu głowy i szyi oraz wartość prognostyczną parametrów uzyskanych z badań obrazowych guza pierwotnego przy użyciu PET CT. Badania PET CT wykonywano w następującej kolejności: pierwsze badanie tydzień przed rozpoczęciem leczenia z [ <sup>18</sup>F]-FDG a w kolejnych dniach przed leczeniem badania z [ <sup>18</sup>F]-FLT i [ <sup>18</sup>F]-FMISO. Badania powtórzono podczas leczenia: ze

znacznikiem [18F]-FLT w dniu 7 i 14 frakcji a z [18F]-FMISO w dniu 18 frakcji radioterapii. Badanie PET CT z więcej niż dwoma różnymi znacznikami nie było dotychczas opisywane w dostępnej literaturze. Zostało przeprowadzone w ramach projektu badawczego w ramach grantu KBN N N402 352138: "Ocena wpływu zmian anatomicznych w obszarze głowy i szyi na rozkłady dawek podczas radioterapii przy użyciu systemu Hi-Art Tomotherapy", zakończonego w 2014 roku. Do badania włączono 39 pacjentów, a pełne dane uzyskano dla 33 pacjentów. Pacjenci z rozpoznanym i potwierdzonym histopatologicznie nowotworem regionu głowy i szyi, bez przerzutów odległych, kwalifikujący się do leczenia radykalnego, byli leczeni standardową radioterapią, 2 Gy frakcjami dziennymi, do dawki całkowitej 70 Gy. Jednocześnie byli leczeni cisplatyną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w odstępach 3 tygodniowych. W badaniu skorelowano przeżycie całkowite pacjentów i częstość wznów miejscowych z parametrami uzyskanymi z obrazowania PET CT, takimi jak: standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika (SUVmax) i objętością guza w danym punkcie czasowym terapii. Z uwagi na wychwyty znacznika [18F]-FMISO również w innych okolicach ciała, do dalszych obliczeń wykorzystano proponowany w literaturze stosunek wychwyty znacznika w guzie i w wybranym mięśniu szkieletowym TMR (ang. Tumour-to-Muscle ratio, TMR). Obliczono również całkowitą objętość metaboliczną guza MTV (ang. Metabolic Tumour Volume, MTV) dla każdego znacznika. Pierwotny guz nowotworowy był u każdego pacjenta okonturowany na uzyskanych obrazach z oceną SUVmax dla każdego znacznika oraz TMR dla znacznika [18F]-FMISO. Badanie ograniczono do guza pierwotnego, nie analizowano przerzutowych węzłów chłonnych z uwagi na opisywany w literaturze wychwyty niektórych znaczników w tym [18F]-FLT w węzłach chłonnych spowodowany innymi przyczynami niż przerzut nowotworowy, np. rozplemem limfocytów B.[30] Pacjenci pozostali w obserwacji w badaniu przez dwa lata lub do zgonu, jeżeli nastąpił wcześniej. Z uwagi na małą liczbę pacjentów z nowotworem powstałym przy udziale zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego nie przeprowadzono analizy dotyczącej tej podgrupy pacjentów.

Podsumowanie najważniejszych wyników pracy:

Badania obrazowe przed leczeniem:

1. U pacjentów włączonych do badania nie stwierdzono korelacji pomiędzy wynikiem leczenia a parametrem SUV max badanych znaczników w badaniach przed rozpoczęciem leczenia.
2. Jedynym parametrem oznaczanym przed leczeniem, korelującym znacząco z wynikiem leczenia był TMRmax, indywidualnie oznaczany parametr hipoksji w guzie nowotworowym. TMRmax korelował z kontrolą miejscową (ang. Local Control, LC) i przeżyciem wolnym od choroby (ang. Disease Free Survival, DFS) ( $p = 0.03$  i  $0.04$ )

odpowiednio) i jako jedyny korelował z przeżyciem całkowitym pacjentów zarówno w jedno - jak i wieloczynnikowej regresji Coxa ( $p=0.006$  i  $0.04$  odpowiednio), do której włączono znane klinicznie czynniki prognostyczne: zaawansowanie guza pierwotnego (T) i obecność przerzutów w węzłach chłonnych (N). Korelacja ta potwierdza znaczenie hipoksji jako czynnika prognostycznego dla wyniku leczenia guza pierwotnego.

Na podstawie wyników badania zasugerowano

1. Wartość różnicującą prawdopodobieństwo przeżycia na poziomie TMRmax 1.23, jednak wymaga ona potwierdzenia w dalszych badaniach.
2. Całkowita metaboliczna objętość guza nowotworowego (MTV) w badaniu PET z [18F]-FLT i [18F]-FDG przed leczeniem korelowała z przeżyciem wolnym od choroby i kontrolą miejscową, podobnie jak objętość guza zmierzona w na skanach tomograficznych CT.

Badania obrazowe w trakcie leczenia:

3. W badaniu stwierdzono, że zmniejszanie się objętości guza nowotworowego mierzone w kontrolnych skanach tomografii komputerowej w 2 i 3 tygodniu leczenia znacząco koreluje zarówno z przeżyciem wolnym od choroby ( $p = 0.007$  i  $p = 0.02$  odpowiednio), LC ( $p = 0.03$  and  $p = 0.04$  respectively) jak i przeżyciem całkowitym ( $p = 0.03$  dla obu pomiarów).
4. Podczas prowadzonego leczenia zaobserwowano również znaczący spadek SUVmax ( $p < 0.001$ ) w obrazowaniu [18F]-FLT, w obu oznaczeniach podczas leczenia. U dwóch pacjentów zaobserwowano, po początkowym spadku, znaczący wzrost wychwytu [18F]-FLT U tych pacjentów doszło do bardzo szybkiej wznowy i dalszej progresji po leczeniu w przeciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia.
5. Podobny spadek wychwytu wystąpił dla znacznika [18F]-FMISO. Obserwowano zmniejszenie się objętości w obrębie guza, w których wykazano niedotlenienie w stosunku do oznaczenia sprzed leczenia ( $p < 0.001$ ). U 4 z 20 pacjentów, u których wykryto niedotlenienie w guzie (20%) przed leczeniem, stwierdzono rezydualnegowychwył [18F]-FMISO nawet po dawce 36 Gy. U tych pacjentów leczenie nie przyniosło spodziewanych efektów, wynikiem była minimalna regresja guza nowotworowego lub wczesna wznowa miejscowa, która wystąpiła u 3 pacjentów. Podobnie zachowywał się u tych pacjentów parametr TMRmax, który wzrósł w trakcie leczenia u 6 pacjentów. Byli to pacjenci, u których również stwierdzono rezydualny wychwył [18F]-FMISO po 36 Gy. Wnioski jakie wyciągnięto z badania to możliwość wykorzystania badania PET z różnymi znacznikami do badania zróżnicowania

metabolicznego guza nowotworowego i obiecujące wyniki wykorzystania wykładników heterogenności guza jako prognostycznych biomarkerów. Analiza obrazów uzyskanych dla indywidualnych pacjentów i ich korelacji z przebiegiem i lokalizacją wznów choroby mogą być przesłanką do zróżnicowania dawki i czasu radioterapii w zależności od przewagi niedotlenienia lub proliferacji w guzach nowotworowych regionu głowy i szyi. W pierwszym przypadku prawdopodobnie standardowa dawka jest niewystarczająca do zniszczenia komórek nowotworowych w tym komórek macierzystych w obszarach hipoksji, natomiast w przypadku proliferacji, dawka frakcyjna 2 Gy jest prawdopodobnie wystarczająca do zniszczenia komórek proliferujących jednak standardowy odstęp pomiędzy frakcjami, około 24 godzin, może być zbyt długi, pozwalający na repopulację guza pomiędzy frakcjami. Rozwiązaniem może być w tym przypadku radioterapia przyspieszona lub hiperfrakcjonowana. Do dalszego zbadania pozostaje rola jednoczasowej chemioterapii u tych pacjentów. Praca wykazała dodatkowo potrzebę standaryzacji badań PET ze znacznikami innymi niż [18F]-FDG glukoza pomiędzy ośrodkami.

Wkład w istniejący stan wiedzy:

1. Przedstawiona publikacja jest pierwszą w której badano możliwość wykorzystania do oceny metabolizmu guza nowotworowego trzech znaczników w badaniu PET. Grupa pacjentów włączonych do badania jest największą przebadaną dotychczas w ten sposób.
2. Obrazy uzyskane w badaniu i wyniki badania dokumentują niehomogenność guzów nowotworowych regionu głowy i szyi pod względem parametrów takich jak proliferacja, niedotlenienie i metabolizm glukozy, mających wpływ na rokowanie i przebieg leczenia, co sugerowano w badaniach przedklinicznych.
3. Zdefiniowanie poszczególnych obszarów w guzie nowotworowym może być podstawą do indywidualnego doboru schematów i dawek radioterapii. Wyniki z badania mogą również posłużyć do zastosowania metod planowania i dostarczania niehomogennej dawki radioterapii do guza nowotworowego w zależności od jego cech metabolicznych (ang. dose painting)
4. Badanie potwierdziło sugerowaną rolę niedotlenienia komórek nowotworowych w niepowodzeniach leczenia takich jak brak całkowitej remisji po leczeniu i wczesne wznowy.
5. Wyniki badań i obrazy uzyskane w tym badaniu, po zanonimizowaniu, zostały włączone do bazy obrazów Szpitala Uniwersyteckiego Charite w Berlinie, gdzie z naszym udziałem są prowadzone dalsze badania wieloośrodkowe [31].

Ad c. Przydatność predykcyjna parametrów klinicznych uzyskanych w codziennej praktyce klinicznej poza badaniami klinicznymi, takich jak wyniki standardowych badań laboratoryjnych np. morfologii, została przeanalizowana w trzeciej publikacji w cyklu: Kazmierska J i wsp. Significance of Neutrophil to Lymphocyte ratio as a predictor of outcome in head and neck cancer treated with definitive chemoradiation. Rep Pract Oncol Radiother 2023. W pracy wykazano, że stosunek poziomu neutrocytów do limfocytów we krwi obwodowej odzwierciedla udział składowych układu immunologicznego w indywidualnej reakcji immunologicznej na nowotwór i odpowiedzi na leczenie. Z dotychczasowych badań znany jest złożony wpływ radioterapii na mikrośrodowisko nowotworu, wpływający na działanie zarówno własnego układu immunologicznego jak i stosowanej jednocześnie immunoterapii. [29,30] Celem badania była ocena wartości prognostycznej stosunku neutrofilii do limfocytów (ang. Neutrophil - to - Lymphocyte Ratio, NLR) oznaczanego bezpośrednio przed i po leczeniu w odniesieniu do wyników leczenia radiochemioterapią i radioterapią zaawansowanych nowotworów regionu głowy i szyi. Do badania włączono dane 317 kolejnych pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami, leczonych z intencją radykalną, dla których znany był wynik leczenia. W pracy przeanalizowano wpływ NLR obliczonego zarówno przed jak i po leczeniu. Parametr skorelowano z przeżyciem całkowitym (ang. Overall Survival, OS), przeżyciem zależnym od choroby (ang. Disease Specific Survival, DSS) i wolnym od progresji miejscowej i regionalnej (ang. Progression Free Survival, PFS). Wszyscy włączeni pacjenci byli leczeni standardowo, dawkami dziennymi 2 Gy do dawki całkowitej 70 Gy. Jednoczesowa chemioterapia polegała na podaniu cisplatyny w dawkach 100 mg/m<sup>2</sup> w odstępach 3 tygodniowych lub 40 mg /m<sup>2</sup> w odstępach tygodniowych. Z badania wyłączeni byli pacjenci z aktywną infekcją lub przewlekłymi chorobami, z powodu których stosowano leki sterydowe. Oddzielną analizę przeprowadzono dla podgrupy pacjentów z rozpoznaniem raka gardła środkowego z uwagi na lepsze rokowanie dla pacjentów z nowotworem HPV-zależnym (ang. Human Papilloma Virus , HPV) w tej grupie dla pacjentów. Do analizy wieloczynnikowej włączono, poza NLR, także parametry kliniczne takie jak zaawansowanie miejscowe i węzłowe, lokalizacja pierwotna nowotworu, wiek, płeć, nikotynizm, zastosowanie jednoczesnej chemioterapii i wykładniki zależności nowotworu od zakażenia HPV wyrażonej przez obecność białka p16 w komórkach nowotworu. Dla całej grupy pacjentów 2-letnie OS wyniosło 60.1% (190 pacjentów). Średni czas do progresji wyniósł 28.6 miesięcy (zakres 0-185.9) Podsumowanie najważniejszych wyników pracy: 1. W analizie metodą jednoczynnikowej regresji Coxa wzrost parametru NLR przed i po leczeniu koreluje z krótszym czasem przeżycia całkowitego pacjentów włączonych do badania (HR 2.26 [1.25 - 4.07], p=0.0068 i HR 1.57 [1.03 - 2.37], p=0.035 odpowiednio). W analizie wieloczynnikowej regresji Coxa wykazano, że im wyższy NLR po leczeniu, tym krótsze przeżycie całkowite (HR 1.93 [1.22 - 3.1], p=0.005) i oraz przeżycie specyficzne dla choroby (HR 2.31



[1.22 - 4.4],  $p=0.01$ ). Wyniki te wpisują się w dyskusję na temat nie tylko przydatności NLR w prognozowaniu wyniku leczenia, ale także sposobu wykorzystania tego parametru oraz interpretacji wyników. Dotyczy to między innymi zagadnienia tworzenia wartości granicznych NLR i nomogramów lub indywidualnego podejścia z szacowaniem indywidualnego ryzyka dla każdego pacjenta, co było zastosowane w prezentowanej pracy. 2. Wynikiem, który nie był wcześniej opisany według wiedzy autorów, jest negatywna korelacja wysokiego NLR przed leczeniem z prawdopodobieństwem całkowitej remisji guza nowotworowego po leczeniu (OR 0.23 [0.08- 0.6],  $p=0.003$  i OR 0.39 [0.2-0.8],  $p= 0.01$  odpowiednio). Wynik ten może odzwierciedlać zróżnicowane mikrośrodowisko guza nowotworowego, w tym stopień nacieczenia guza przez limfocyty: wysoki w lepiej rokujących guzach "gorących" i niski w "zimnych", z gorszym rokowaniem. 3. Ponadto, wyniki pracy potwierdzają przydatność systematycznie zbieranych danych powstających w codziennej pracy klinicznej do tworzenia modeli prognostycznych i predykcyjnych.

Wkład w istniejący stan wiedzy:

1. Praca potwierdziła znaczenie parametru NLR jako czynnika predykcyjnego dla wyniku leczenia zaawansowanych nowotworów regionu głowy i szyi. Nie opisywanym dotychczas w literaturze wynikiem jest negatywna korelacja wzrostu NLR przed leczeniem z prawdopodobieństwem całkowitej remisji guza nowotworowego po leczeniu. Wynik ten jest ważny dla codziennej praktyki klinicznej, ponieważ pozwala na wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy mogą być kandydatami do intensyfikacji leczenia, a także w razie wątpliwego wyniku leczenia stwierdzonego w badaniach klinicznych i obrazowych, ułatwia podjęcie decyzji o dalszej obserwacji lub wdrożeniu procedur zabiegowych (biopsja). Dodatkowym cennym wnioskiem wynikającym z pracy jest potwierdzenie możliwości wykorzystania danych zbieranych w codziennej praktyce klinicznej (ang. Real World Data, RWD) w modelach prognostycznych i predykcyjnych. Dane RWD są łatwo dostępne, zarówno retrospektywne jak i prospektywne, a po uzyskaniu zgody pacjenta mogą stanowić dużą część baz danych tworzonych poza badaniami klinicznymi. Zaletą takiego podejścia są niski koszt pozyskania danych oraz ich ilość mająca duże znaczenie dla poprawności działania modeli matematycznych.

**Podsumowując stwierdzam**, że prace stanowiące osiągnięcie naukowe stanowią istotny wkład do badań nad prognozą wyniku leczenia nowotworów regionu głowy i szyi, ponieważ:

1. Prezentują możliwości kompleksowego podejścia do przewidywania wyniku leczenia pacjenta, włączając w modele prognostyczne nie tylko dane kliniczne, ale i dane z badań obrazowych

oraz parametry procesów radiobiologicznych. Wyniki tych badań stanowią wkład w proces optymalizacji i indywidualizacji leczenia dla pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi;

2. Potwierdzają opisywane w badaniach przedklinicznych i klinicznych znaczenie prognostyczne neurocytów i limfocytów w klinice jako jednych z podstawowych składowych odpowiedzi immunologicznej na nowotwór i leczenie;

3. Badania jako jedne z pierwszych wskazują na możliwości dalszych badań w kierunku oznaczeń kinetyki markera naprawy DNA po radioterapii, fosforylowanego histonu H2AX (gH2AX), i dowodzą, że jest możliwe oznaczanie gH2AX w codziennej pracy klinicznej, co jest bardzo ważną komponentą testów predykcyjnych i prognostycznych

4. Przedstawiają po raz pierwszy wpływ metabolicznej heterogenności guza nowotworowego ocenianej w badaniu PET CT z trzema różnymi znacznikami na wynik leczenia, na największej przebadanej w ten sposób grupie pacjentów z nowotworami regionu głowy i szyi. 5. prezentują możliwości i potencjał zbierania i wykorzystania danych tworzonych poza badaniami klinicznymi, w codziennej praktyce klinicznej. Dane te z uwagi na ich ilość pozwalają na tworzenie modeli matematycznych, które mogą być walidowane i testowane w celu przyszłych zastosowań w codziennej pracy klinicznej.

Przedstawiony cykl trzech publikacji zaprezentowany jako osiągnięcie habilitacyjne w pełni obrazuje opanowanie przez Habilitantkę warsztatu metodologicznego, naukowego i klinicznego dotyczącej **„Wykorzystania parametrów klinicznych, radiobiologicznych i obrazowania funkcjonalnego w prognozowaniu wyników leczenia nieoperacyjnych nowotworów regionu głowy i szyi jako metoda personalizacji radioterapii”**

**Stwierdzam, że zaprezentowany cykl prac w pełni wyczerpuje wymagania art. 219 ust. 1punkt 2b Ustawy, które dotyczy osiągnięcia habilitacyjnego.**

4. Ocena pozostałego dorobku naukowego.

Dorobek naukowy poza cyklem wynosi 40 publikacji z czego w 8 publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem o liczbie punktów MEiN 278, a IF = 10.27.

Habilitantka wygłosiła 3 prezentacje ustne na zjazdach zagranicznych oraz prezentowała 8 plakatów na zjazdach krajowych i 17 na zjazdach zagranicznych.

III. **Ocena dorobku dydaktycznego i organizacyjnego.**

W latach 1995 – 2008 dr n. med. Joanna Kaźmierska była zatrudniona jako młodszy asystent w Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznani, a w latach 2008 – 2009

jako starszy asystent w Oddziale Radioterapii Onkologicznej II Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Od roku 2009 na stanowisku kierownika Zakładu Radioterapii II Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu oraz jako adiunkt i starszy wykładowca w Katedrze Elektryradiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od roku 2012 jako ordynator Oddziału Radioterapii Onkologicznej I Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu.

Habilitantka wygłosiła 14 wykładów na zaproszenie na konferencjach międzynarodowych oraz krajowych.

1. "New technology in radiotherapy." Kongres ECCO-ESTRO 2011 w Sztokholmie, wykład plenarny
2. "New technology in radiotherapy." wykład plenarny, ECCO-ESTRO - ESMO 23-27.09 2011 w Sztokholmie EJC 2011:47 suppl.3, s.322-3
- 3 "High tech approaches for curative treatment: when enough is enough." w symposium "High tech or low tech for metastatic disease , how does one decide and what is the cost benefit?" Kongres ESTRO 5-9.05 2017 w Wiedniu. Radioter. Oncol. 2017: 23, suppl. s.8 4.
- 4."Radiotherapy: seizing the opportunity in cancer care", wystąpienie na zaproszenie w Parlamencie Europejskim w Brukseli w ramach ECF (ESTRO Cancer Foundation) i inicjatywy "Marie Curie Legacy", 31.01.2019 Bruksela, Kazmierska J, Sala NJ, Leech M, Jereczek-Fossa BA, Lievens Y, Yarnold J. Radiotherapy: Seizing the opportunity in cancer care. Marie Curie Legacy. 2018:1-6.
5. "How to make multi-source data clinically useful?" 3rd ESTRO Physics Workshop 26- 27.10 2019 w Budapeszcie ESTRO Newsletter December 2019
6. "Jak możemy uniknąć ostrych odczynów popromiennych w trakcie radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi." III Ogólnopolska Konferencja Innowacje w Otolaryngologii 11-13.04.2019, Now Audiofonol, 2019; 8(1): 87–129
7. "Protonoterapia w leczeniu nowotworów głowy i szyi" IV Innowacje w Otolaryngologii 15-17.04.2021, konferencja online
8. "Nasopharyngeal cancer - are we ready for individualised treatment?" kongres 13 Annual EUROHNC 14.01.2021
9. "Learning machine learning" w symposium "Project from A to Z in a hot or new topic, where do you start? And how to publish?" Kongres ESTRO 27 – 31.08. 2021 w Madrycie Radiother. Oncol. 2021:161, suppl. s. 458

10. Wystąpienie w debacie "Czy 1-5 frakcji to przyszłość radioterapii?" X Zjazd Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, Łódź 2022

11. Wystąpienie jako dyskutant/komentator wyników badania klinicznego "Results from CompARE phase III RCT: Dose Escalated Chemoradiation vs control in oropharyngeal cancer" , kongres International Congress on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology - European Congress on Head and Neck Oncology (ICHNO - ECHNO) 3-5.05 2022 w Brukseli

12 Dyrektor kursu (Clinical Pre-meeting Course): "Palliative care: patient's and physician's journey in era of new treatments and radiation techniques" Kongres ESTRO 2023 w Wiedniu

13 Wykład "What is said ? What is heard? Patient-centered communication and shared decision making in palliative care" w ramach Clinical Pre-meeting Course, Kongres ESTRO 2023 w Wiedniu

14. Uczestniczka na zaproszenie dorocznego spotkania grupy ekspertów ESTRO Clinical and Experimental Research in Radiation Oncology od 2011 - nadal, gdzie prezentowałam badania prowadzone w Wielkopolskim centrum Onkologii: 2011 "Adaptive radiotherapy a challenge ahead" 2012 "Relationship between dose distribution and morphological and functional changes in thyroid gland following radiotherapy for head and neck cancer" 2013 18F-FET-PET/CT and MRI imaging in recurrent glioblastoma 2014 Example of use of data mining tools in adaptive radiotherapy for head and neck cancer".

Była przewodniczącą oraz członkiem komitetów naukowych i organizacyjnych na licznych zjazdach i konferencjach krajowych i zagranicznych w tym, członkini klinicznych komitetów naukowych w ramach Scientific Advisory Group (SAG) europejskich kongresów onkologicznych ESTRO.

Brała udział w pracach licznych zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych w tym w jednym projekcie była kierownikiem grantu oraz brała udział w innych zespołach badawczych. Pani dr n. med. Joanna Kaźmierska brała również udział w licznych zespołach oceniających wnioski o finansowanie badań. Habilitantka współpracuje z wieloma ośrodkami zagranicznymi. Dr med. Joanna Kaźmierska jest członkiem 3 komitetów redakcyjnych i radach naukowych czasopism. Jest recenzentką w 4 czasopismach naukowych. Habilitantka jest członkiem wielu towarzystw krajowych i zagranicznych takich jak:

1. Polskie Towarzystwo Radioterapii Onkologicznej (PTRO)
2. European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
3. Członkini zarządu European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) w latach 2013-2016
4. Członkini stałego klinicznego komitetu ESTRO (Clinical Committee) 2012 - 2018

5. Członkini pacjenckiej grupy doradczej ESTRO (Patient Advisory Group) jako Board Liaison Officer 2017-2018
6. Stała wykładowczyni międzynarodowej ESTRO School w kursie radioterapia i opieka paliatywna (Palliative Care and Radiotherapy) od 2017
7. Członkini grupy roboczej ESTRO Cancer Foudation (ECF) i Marie Curie Legacy and Campaign Group w 2019 r
8. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
9. Członkini i recenzent Radiotherapy Quality Assurance Group (RTQA) w European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)
10. Polskie Towarzystwo Nowotworów Głowy i Szyi (PTNGiS)

#### **IV. Podsumowanie**

Dr med. Joanna Kaźmierska posiada istotny dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny oraz znaczne doświadczenie w prowadzeniu i koordynowaniu badań naukowych, również tych wykonywanych w ramach współpracy wielośrodkowej oraz międzynarodowej. Osiągnięcia naukowe, dydaktyczne, organizacyjne i zawodowe Habilitantki w pełni spełniają określone w Ustawie kryteria ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie Dr med. Joanny Kaźmierskiej do kolejnych etapów postępowania habilitacyjnego.