

prof.dr hab.n.med. Stanisław Gózdź  
Świętokrzyskie Centrum Onkologii  
Kielce

Recenzja osiągnięcia habilitacyjnego

nt. „*Wykorzystanie parametrów klinicznych, radiobiologicznych i obrazowania funkcjonalnego w prognozowaniu wyników leczenia nieoperacyjnych nowotworów regionu głowy i szyi jako metoda personalizacji radioterapii*”

dr n. med. Joanny Kaźmierskiej  
z Katedry i Zakładu Elektroradiologii  
Wydziału Medycznego  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Otrzymany do recenzji materiał merytoryczny dotyczący zgłoszonego osiągnięcia naukowego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne stanowi cykl 3 oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR). Sumaryczny Impact Factor tych prac wynosi 7.23. We wszystkich zgłoszonych pracach pani doktor Joanna Kaźmierska była inicjatorem projektu, osobą odpowiedzialną za zaplanowanie i wykonanie badań oraz analizę otrzymanych danych. W zamieszczonych oświadczeniach współautorów znajdujemy deklaracje o ich współdziale. W oparciu o te informacje możemy wyciągnąć wniosek, że pani doktor Joanna Kaźmierska z łatwością współpracuje w różnych zespołach badawczych.

Recenzowany zakres prac naukowych Habilitantki bezpośrednio związany jest z realizacją radioterapii w regionie głowy i szyi, która jest podstawą leczenia zarówno w tej jak i innych lokalizacjach nowotworowych. Jednakże anatomia regionu głowy szyi powoduje, że nowotwór prawie zawsze zlokalizowany jest w pobliżu narządów krytycznych, których ochrona jest priorytetem na równi z obszarem nowotworu. Obecnie w radioterapii najczęściej stosowaną techniką jest dostarczenie dawki metodą modulacji natężenia wiązki promieniowania jonizującego (IMRT), która pozwala na uzyskanie kanformalnego rozkładu dawki. Pozwala to na podanie dostatecznie wysokiej dawki dla zniszczenia nowotworu z jednoczesną zadowalającą ochroną tkanek zdrowych.

Podczas prowadzonej radioterapii w rejonie głowy i szyi i krótko po niej występują odczyny popromienne, manifestujące się objawami zapalenia błon śluzowych górnego odcinka przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. U 90% pacjentów wczesny odczyn popromienny osiąga różny stopień nasilenia zależny od dawki i napromienianej objętości tkanek, ale także od indywidualnych czy genetycznych predyspozycji pacjenta. Stopień nasilenia wczesnego i późnego odczynu popromiennego zależy między innymi od złożonych procesów naprawczych w tkankach zdrowych, w których kluczową rolę odgrywa naprawa uszkodzeń DNA będących skutkiem oddziaływania promieniowania jonizującego.



Pośrednim wyznacznikiem uszkodzenia obu nici DNA jest nasilenie procesu fosforylacji histonu H2AX na pozycji Ser139. Proces ten zachodzi między innymi przy udziale kinaz ATM (*Ataxia Teleangiectasia Mutated*) i ATR (*ATM-Rad3-related*). Fosforylowany histon H2AX oznaczany jest jako  $\gamma$ H2AX jest pierwszym krokiem w celu lokalizacji uszkodzeń DNA oraz rekrutacji białek naprawy, co odgrywa kluczową rolę tak w procesie usuwania komórek nowotworowych jak i w ochronie komórek zdrowych.

Dotychczasowe badania *in vitro* limfocytów z krwi obwodowej, pobrane w przewidywanym szczycie uszkodzeń popromiennych, pozwalają na lepszą ocenę potencjału naprawczego wyrażonego jako poziom fosforylowanego H2AX. Oznaczanie markera  $\gamma$ H2AX jako markera prognostycznego jest ciągle przedmiotem badań radiobiologicznych i klinicznych.

W prognozie wyniku leczenia radioterapeutycznego zastosowanie znajduje pozytonowa tomografia emisyjna (*PET*), jako metoda obrazowania funkcjonalnego miejsc nowotworowych charakteryzowanych zwiększonym wychwytem wybranego znacznika w ciele pacjenta. Tutaj najczęściej stosowanym radiofarmaceutykiem jest glukoza znakowana fluorem ( $^{18}\text{F}$ -2-flu-2-deoxy-D-glucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG). Zaletą badania PET jest obrazowanie nie tylko obecności i podstawowej aktywności guza, ale także jego heterogenności lub innych procesów, ważnych w kontekście prowadzonej radioterapii, takich jak niedotlenienie w guzie nowotworowym czy poziom proliferacji komórek nowotworowych, określanych z wykorzystaniem innych radiofarmaceutyków, (tj. fluoromisonidazol ( $^{18}\text{F}$ -FMISO) czy fluorotymidyna ( $^{18}\text{F}$ -FLT)). Szereg badań radiobiologicznych i obserwacji klinicznych wykazuje, że niedotlenione obszary w guzie nowotworowym są bardziej odporne na leczenie radioterapią. Wiedza o heterogenności guza nowotworowego i rozkładzie w jego obrębie regionów niedotlenienia, proliferacji i zwiększonego metabolizmu glukozy może być bardzo przydatna do przewidywania efektu terapeutycznego i co za tym idzie planowania niejednorodnej dawki w obrębie guza.

Równolegle z badaniami radiobiologicznymi i obrazowaniem funkcjonalnym w trakcie realizowanej radioterapii prowadzone są badania nad rolą układu immunologicznego. Poza badaniami nad samym układem immunologicznym badania kliniczne skupiają się również na wykorzystaniu parametrów łatwo dostępnych z obwodowej krwi pacjenta, które odzwierciedlają w pewnym zakresie działanie układu immunologicznego przed leczeniem i podczas terapii. Znanym parametrem stosowanym do oceny dynamicznej równowagi układu immunologicznego jest stosunek neutrocytów do limfocytów (NLR).

Wszystkie badania zostały przeprowadzone przez Habilitantkę w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu, na podstawie danych zebranych od pacjentów leczonych w Zakładzie i Oddziale Radioterapii II przy współpracy Pracowni Radiobiologii, Zakładu Medycyny Nuklearnej i Zakładu Fizyki Medycznej.

Odczyny popromienne, manifestujące się objawami zapalenia błon śluzowych górnego odcinka przewodu pokarmowego i dróg oddechowych, występujące podczas prowadzonej

radioterapii w rejonie głowy i szyi stanowiły pierwsze z badanych zagadnień ocenianego cyklu prac. Stopień nasilenia wczesnego i późnego odczynu popromiennego zależy między innymi od złożonych procesów naprawczych w tkankach zdrowych, w których kluczową rolę odgrywa naprawa uszkodzeń DNA będących skutkiem oddziaływania promieniowania jonizującego. Fosforylowany histon H2AX oznaczany jest jako  $\gamma$ H2AX jest pierwszym krokiem w celu lokalizacji uszkodzeń DNA oraz rekrutacji białek naprawy.

W zgłoszonym cyklu prac badawczych Habilitantka wyznaczała poziom  $\gamma$ H2AX w limfocytach krążących we krwi obwodowej 50 pacjentów, z nowotworami regionu głowy i szyi, zakwalifikowanych do radykalnego leczenia radioterapią lub radiochemioterapią, w której pacjenci byli napromieniani standardowo dawką całkowitą 66-70 Gy podzieloną na 2 Gy frakcje dzienne. Habilitantka tym samym dowiodła, że jest możliwe oznaczanie  $\gamma$ H2AX w codziennej pracy klinicznej. 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. Pani doktor Joanna Kaźmierska wykazała na konieczność wielodyscyplinarnego podejścia do przewidywania wyniku leczenia, łączącego badania radiobiologiczne z obserwacją przebiegu klinicznego.

W kolejnej serii przeprowadzonych badań Habilitantka oceniała możliwości wykorzystania funkcjonalnego obrazowania PET/CT pacjentów otrzymanego z 3 różnymi radiofarmaceutykami  $^{18}\text{F}$ -2-flu-2-deoxy-D-glukoza ( $^{18}\text{F}$ -FDG),  $^{18}\text{F}$ -3'-flu- 3'deoxythymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) i  $^{18}\text{F}$ -flumisonidazolem ( $^{18}\text{F}$ -FMISO) przed i w trakcie radiochemioterapii zaawansowanych nowotworów regionu głowy i szyi.

Dla grupy 39 pacjentów pani doktor Joanna Kaźmierska korelowała przeżycie całkowite i częstość wznów miejscowych z parametrami uzyskanymi z obrazowania PET/CT, tj.: standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) i objętość guza w danym punkcie czasowym terapii. Z uwagi na wychwyty znacznika  $^{18}\text{F}$ -FMISO w innych okolicach ciała, wykorzystano proponowany w literaturze stosunek wychwyty znacznika w guzie i w wybranym mięśniu szkieletowym TMR. Wyznaczała również całkowitą objętość metaboliczną guza MTV dla każdego znacznika.

U pacjentów włączonych do badania nie stwierdziła korelacji pomiędzy wynikiem leczenia a parametrem  $\text{SUV}_{\text{max}}$  wyznaczonym niezależnie dla każdego z badanych radiofarmaceutyków w badaniach przed rozpoczęciem leczenia. Jedynym parametrem oznaczanym przed leczeniem, korelującym znacząco z wynikiem leczenia był  $\text{TMR}_{\text{max}}$ , indywidualnie oznaczany parametr hipoksji w guzie nowotworowym. Korelacja ta potwierdziła znaczenie hipoksji jako czynnika prognostycznego dla wyniku leczenia guza pierwotnego. Na podstawie wyników badania Habilitantka zasugerowała wartość różnicującą prawdopodobieństwo przeżycia na poziomie  $\text{TMR}_{\text{max}}$  1.23.

Obrazy PET/CT, uzyskane w prowadzonych badaniach i ich wyniki 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. Otrzymane wyniki badań i obrazy, zostały włączone do bazy obrazów Szpitala Uniwersyteckiego Charite w Berlinie, gdzie Habilitantka współuczestniczy w dalszych badaniach wielośrodkowych.

Kolejny cykl badań przeprowadzonych przez panią doktor Joannę Kaźmierską dotyczył roli układu immunologicznego. W swojej pracy Habilitantka wykazała, że stosunek poziomu neurocytów do limfocytów w krwi obwodowej odzwierciedla udział składowych układu immunologicznego w indywidualnej reakcji immunologicznej na nowotwór i odpowiedzi na leczenie. Celem badania była ocena wartości prognostycznej stosunku neutrofilii do limfocytów (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 pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami, leczonych z intencją radykalną, dla których znany był wynik leczenia. Parametr NLR skorelowano z przeżyciem całkowitym (OS), przeżyciem zależnym od choroby (DSS) i wolnym od progresji miejscowej i regionalnej (PFS).

Otrzymane przez Habilitantkę wyniki Praca potwierdziły znaczenie parametru NLR jako czynnika predykcyjnego dla wyniku leczenia zaawansowanych nowotworów regionu głowy i szyi. Negatywna korelacja wzrostu NLR przed leczeniem z prawdopodobieństwem całkowitej remisji guza nowotworowego po leczeniu jest ważnym parametrem dla codziennej praktyki klinicznej, ponieważ pozwala na wyodrębnienie grupy pacjentów, którzy mogą być kandydatami do intensyfikacji leczenia.

Unikalną wartością przeprowadzonych przez doktor Joannę Kaźmierską badań jest ich interdyscyplinarność łącząca badania radiobiologiczne, obrazowe i parametry kliniczne. Przedstawione prace wyznaczają kierunki badań nad optymalnym rozkładem dawki w nowotworach regionu głowy i szyi, dając podstawy do zróżnicowania dawki w odpowiednich częściach guza. Ma to szczególne znaczenie dla radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi z uwagi na ich bliską lokalizację w stosunku do narządów zdrowych, narażonych na skutki uboczne promieniowania. Otrzymane wyniki pozwalają na zidentyfikowanie czynników prognostycznych, wpisując się w jedną z przewodnich koncepcji onkologii: uzyskanie jak najlepszych efektów leczenia przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych poprzez personalizację leczenia onkologicznego. Dzięki takiej strategii możliwa jest w przyszłości eskalacja dawki tylko w miejscach niedotlenienia nowotworu i spodziewanej oporności na promieniowanie, co może nie tylko poprawić kontrolę miejscową nowotworu, ale także ułatwić ochronę tkanek zdrowych już na etapie planowania radioterapii.

Konkludując, przedstawiony materiał naukowy doskonale wpisuje się w zagadnienia i potrzeby środowiska medycznego poszukującego informacji o funkcjonowaniu organizmu ludzkiego na poziomie reakcji molekularnych zachodzących czy to w określonych komórkach czy też określonych ich częściach. Panią Joannę Kaźmierską cechuje umiejętność kreatywnego włączania się w główne nurty badań w uprawianej dziedzinie. Posiada Ona

zdolności dostrzegania potrzeb swojego środowiska badawczego oraz idącego za tym, trafnego odpowiadania na te potrzeby. Prace pani doktor są przykładem badań, które zyskały wysoką renomę w skali międzynarodowej. Ich wysoki poziom naukowy, niezwykła precyzja, szczegółowość i dogłębność są potwierdzone przez renomą czasopism, w których zostały opublikowane.

Wykaz wszystkich osiągnięć naukowych stanowi imponujący 20 stronicowy dokument przedstawiający niezbędne informacje. W pracach tych zainteresowania Habilitantki skupiają się na badaniu czynników prognostycznych w leczeniu nowotworów regionu głowy i szyi oraz metodach tworzenia multiparametrycznych baz danych, opartych o dane zbierane w codziennej praktyce klinicznej; prognozowaniu odczynów popromiennych towarzyszących radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi; standardach przygotowania klinicznej części planów radioterapeutycznych i kontroli jakości przygotowywanych planów; roli radioterapii w szeroko pojętym leczeniu paliatywnym. Poznanie i wyselekcjonowanie tych najbardziej znaczących ma na celu optymalizację stosowanej radioterapii i radiochemioterapii. Przeprowadzone badania dowiodły konieczności równoczesnego wykorzystania parametrów klinicznych, radiobiologicznych oraz tych uzyskanych z analizy funkcjonalnych badań obrazowych. Wykazały również istotność systematycznego zbierania danych, nie tylko w ramach badań klinicznych, ale i w codziennej praktyce klinicznej.

Pani doktor Joanna Kaźmierska ma bardzo wysokie uznanie w środowisku naukowym, co jest potwierdzone poprzez Jej udział w różnorodnych zespołach badawczych. Jest to cecha niezbędna we współczesnej nauce, gdzie obecnie „jednoosobowe” prowadzenie zaawansowanej pracy eksperymentalnej jest anachroniczne i niewykonalne.

Całkowity opublikowany dorobek naukowy Habilitantki (według zamieszczonych danych) stanowi 46 artykułów z bazy WoS. W dokumentach przedstawionych do recenzji znajdujemy dokładny opis wkładu Autorki w ich opracowanie wraz z oświadczeniami współwykonawców. Sumaryczny IF wszystkich prac wynosi 96,854, a w przypadku prac wchodzących w zakres osiągnięcia habilitacyjnego sumaryczny IF wynosi 7,23. W swoim dorobku Habilitantka posiada wysoki indeks Hirscha wynoszący 11 (wg bazy WoS) świadczący o znacznej aktywności publikacyjnej Habilitantki.

Pozostała działalność Habilitantki jest równie godna uznania i dodatkowego wyszczególnienia.

Była zaangażowana w działania European Cancer Organisation (ECCO) na rzecz poprawy opieki onkologicznej i działania na rzecz pacjentów w ramach grupy roboczej ECCO "Essential Requirements for primary care interventions throughout the cancer care continuum".

Brała czynny udział w trzech projektach naukowych w tym w jednym jako kierownik projektu oraz w czterech międzynarodowych badaniach klinicznych jako badacz, główny badacz czy koordynator krajowy. Zaangażowanie to świadczy o Jej zdolności do współpracy w dużych zespołach naukowych.

Jej doświadczenie naukowe i uznanie w środowisku potwierdza członkostwo w polskich i europejskich towarzystwach naukowych, członkostwo w radach redakcyjnych czasopism

naukowych oraz wygłoszenie 14 wykładów zaproszonych na krajowych i międzynarodowych kongresach naukowych. Na szczególną uwagę zasługuje Jej działalność w ramach European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO).

Aktywną popularyzatorską działalność doktorantki wieńczy zaangażowanie w promowaniu osiągnięć Marii Skłodowskiej-Curie w szerokiej kampanii Marie Curie Legacy Campaign i w tworzeniu filmu "150 years Marie Curie - Curing Cancer with radiotherapy" popularyzującego radioterapię i osiągnięcia Marii Skłodowskiej – Curie.

W przedstawionych do oceny dokumentach w kategorii działalności dydaktycznej zawarta jest informacja dotycząca sprawowania przez panią doktor Joannę Kaźmierską opieki naukowej w roli promotora 16 prac magisterskich i 8 prac licencjackich.

Reasumując, przedstawiony dorobek dr Joanny Kaźmierskiej w zakresie działalności naukowej, dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej oraz współpracy międzynarodowej spełniają wszelkie wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne i wnioskuję do Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego o dalsze procedowanie wniosku.

Kielce, dn. 1 marca 2024r.

  
Prof. dr hab. n. med. Stanisław Góźdź