

Opinia
w sprawie postępowania kwalifikacyjnego dotyczącego
przewodu habilitacyjnego
dr. nauk medycznych Agnieszki Adamczyk

I. Informacje ogólne

Dr n med. Agnieszka Adamczyk tytuł naukowy magistra biologii uzyskała w 1998 roku. Trzy lata później napisała i obroniła pracę magisterską na Uniwersytecie w Londynie. W 2008 roku uzyskała tytuł doktora nauk medycznych w dziedzinie biologia medyczna za pracę: „Ocena predykcyjnego znaczenia promieniowrażliwości fibroblastów zrębu nowotworu i limfocytów u chorych na raka szyjki macicy” . Jest zatrudniona w Zakładzie Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie.

II. Osiągnięcie naukowe

Osiągnięciem naukowym jest cykl 6 prac powstałych podczas realizacji dwóch grantów przyznanych przez: (i) Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (N N401 2344) oraz Narodowe Centrum Nauki (2013/09/B/NZ5/00764). W pierwszym z nich pełniła funkcję kierownika, w drugim wykonawcy. Projekt badawczy ma tytuł:

„Prognostyczne znaczenie wybranych parametrów biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych markerów oporności na trastuzumab, u chorych na raka piersi z nadekspresją HER2”

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.

Adamczyk A, Niemiec J, Janecka A, Harazin-Lechowska A, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Domagała-Haduch M, Cedrych I, Majchrzyk K, Kruczak 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): 133-141

Adamczyk A, Niemiec J, Ambicka A, Mucha-Małecka A, Ryś J, Mituś J, Wysocki WM, Cichocka A, Jakubowicz J. Survival of breast cancer patients according to changes in expression of selected markers between primary tumor and lymph node metastases. *Biomark Med.* 2016; 10(3):219-28.

Adamczyk A, Grela-Wojewoda A, Domagała-Haduch M, Ambicka A, Harazin-Lechowska A, Janecka A, Cedrych I, Majchrzyk K, Kruczak 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 Jan 1;8(1):131-139.

Niemiec J, Adamczyk A, Harazin-Lechowska A, Ambicka A, Grela-Wojewoda A, Majchrzyk K, Kruczak 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 Apr;38(4):1957-1965.

Adamczyk A, Kruczak 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 Aug 3;11:4525-4535. doi: 10.2147/OTT.S166983. eCollection 2018.

Łączny IF tych prac to 12,925, w czterech z nich kandydatka jest pierwszym autorem. Dwie z wyżej wymienionych z publikacji wchodzi w skład 12 prac wyróżnionych Nagrodą im. Hilarego Koprowskiego przyznaną przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne za najlepszą polską pracę naukową w dziedzinie onkologii za rok 2016. Wyniki, które obejmują cykl 6 publikacji były także prezentowane podczas konferencji międzynarodowych i krajowych.

Wnioski wynikające z powyższych prac mają duże znaczenie praktyczne w leczeniu chorych na raka piersi. Dr Agnieszka Adamczyk potwierdziła tezę, że ekspresja receptora HER3 jest najistotniejszym czynnikiem warunkującym oporność na trastuzumab, co może być związane z faktem, że heterodimer HER2/HER3 jest najsilniejszym aktywatorem kaskad sygnałowych prowadzących do proliferacji. Rolę receptora HER3 i blokady dimeryzacji w leczeniu adjuwantowym potwierdziły wyniki innego międzynarodowego badania APHINITY, w którym połączenie pertuzumabu i trastuzumabu, wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od choroby. Poza tym obecność dodatkowych czynników (brak ekspresji PTEN, wysoki stosunek sygnałów sond *HER2/CEP17*), które jednocześnie z ekspresją HER3 wpływają na przeżycie chorych na raka piersi sugeruje, że oporność na trastuzumab wydaje się być zależna od szeregu czynników i końcowy obraz jest wypadkową wielu zmian zachodzących w komórce nowotworowej. Szczególnie istotne jest podjęte badanie dotyczące wpływu poziomu amplifikacji *HER2* na przeżycie w chorych leczonych uzupełniająco chemicznie i trastuzumabem. Dodatkowo, zgodnie z wiedzą autorki, jest to pierwsze badanie, które oprócz wpływu na przeżycie analizuje też zależności pomiędzy statusem *HER2* i wieloma potencjalnymi czynnikami oporności na trastuzumab (ekspresja PTEN, IGF-1R, MUC4, EGFR, HER3, HER4, mutacje w genie *PIK3CA*). Kandydatka zauważa także, że ekspresja podoplaniny w fibroblastach zrębu nowotworu będąca niekorzystnym czynnikiem rokowniczym potwierdza hipotezę, że na przeżycie mogą mieć wpływ nie tylko zmiany w komórkach nowotworowych ale też samo podścielisko nowotworu. Kandydatka wykazała podobny wzór barwienia podoplaniną w fibroblastach związanych z nowotworem w guzie i przerzucie w węzle chłonny. Dodatkowo analiza markerów specyficznych dla wchodzących w skład

podścieliska węzła komórek dendrytycznych grudek chłonnych i komórek fibroblastycznych siateczki przemawia na korzyść hipotezy sugerującej, że fibroblasty związane z nowotworem towarzyszą przerzutującym komórkom rakowym w czasie migracji z guza pierwotnego do węzła chłonnego. Z pracy wynika także, że zmiany ekspresji HER2 pomiędzy guzem pierwotnym a przerzutem do węzła chłonnego były zależne od konkretnego podtypu molekularnego raka. Większość zmian obserwowałam w rakach z ekspresją HER2 (podtypy z nadekspresją HER2 i luminalny B). Dla receptorów ER i PR nie wykazano zależności między odróżnicowaniem w przerzucie do węzła chłonnego a podtypem molekularnym.

Praca badawcza dr Agnieszki Adamczyk ma duże znaczenie w codziennej praktyce lekarskiej. Przedstawiona problematyka jest aktualna i na gruncie polskim i światowym wręcz unikatowa, zarówno w aspekcie podjętej tematyki, jak i zgromadzonego materiału klinicznego. Jest bardzo dobrym narzędziem w rękach lekarzy wszystkich specjalności zajmujących się problematyką raka piersi i wytycza standardy leczenia kobiet z tym rozpoznaniem. Duży walor praktyczny wyników i wniosków niniejszych prac sprawia, że projekt badawczy pod tytułem: „Prognostyczne znaczenie wybranych parametrów biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych markerów oporności na trastuzumab, u chorych na raka piersi z nadekspresją HER2”, oceniam bardzo wysoko.

III. Inne osiągnięcia naukowe

Oprócz 6 prac, które wchodzi w skład cyklu publikacji omówionego powyżej (IF=12,925) jest autorem/współautorem 27 prac opublikowanych w krajowych i zagranicznych czasopismach naukowych o łącznym IF = 44,188. Dodatkowo jest autorem/współautorem 4 prac oryginalnych, 4 prac poglądowych i 3 popularno-naukowych opublikowanych w krajowych i zagranicznych czasopismach naukowych nie posiadających IF.

Sumaryczny IF wynosi 56,824 (57,113 z pracą w suplemencie czasopisma)

Punktacja KBN/MNiSW = 675.

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WOS) to 192

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WOS) wynosi 9.

Jest autorem/współautorem 68 doniesień konferencyjnych w tym 27 międzynarodowych i 41 krajowych (streszczenia dostępne odpowiednio dla 24 i 38 konferencji). Spośród wymienionych wyżej doniesień, 21 streszczeń opublikowano w czasopismach naukowych a 41 streszczenia w materiałach zjazdowych.

Brała udział jako wykonawca w trzech grantach badawczych (w tym grant promotorski) oraz była kierownikiem jednego grantu badawczego.

Była autorem/współautorem 10 z cyklu 12 prac, który został wyróżniony Nagrodą im. Hilarego Koprowskiego przyznaną przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne za najlepszą polską pracę naukową w dziedzinie onkologii za rok 2016 dla zespołu (2 prace wchodzi w skład cyklu 6 prac stanowiących osiągnięcie).

Była współautorem pracy, której przyznano Nagrodę Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie za rok 2013 za najlepsze prace oryginalne i przeglądowe opublikowane przez pracowników CO-I w piśmie Nowotwory Journal of Oncology .

Była autorem/współautorem 4 wyróżnionych plakatów. Plakaty, wyróżnione podczas konferencji CoBRA w Melbourne oraz na XVII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych, prezentowały wyniki badań przedstawionych w cyklu publikacji stanowiących osiągnięcie.

Dr Agnieszka Adamczyk zgromadziła dorobek naukowy o znaczącej wartości i dużym znaczeniu praktycznym. Oceniam go bardzo wysoko.

IV. Działalność dydaktyczna

Dr Agnieszka Adamczyk była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim (Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie) oraz promotorem 6 prac magisterskich. Prowadzi zajęcia dydaktyczne na Wydziale Kosmetologii, Wydziale Turystyki i Promocji Zdrowia, Górnośląskiej Wyższej Szkole Handlowej im. Wojciecha Korfańskiego w Katowicach. W latach 2011-2015 prowadziła

wykłady podczas kursów CMKP dla lekarzy specjalizujących się w radioterapii onkologicznej oraz wykłady podczas kursów dla fizyków medycznych.

V. Inne informacje

Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Cytochemików i Histochemików. W latach 2013-2017 recenzowała 9 prac w czasopismach międzynarodowych. Brała aktywny udział w organizacji czterech edycji Konkursu Prezentacji Naukowych.

VI. Podsumowanie

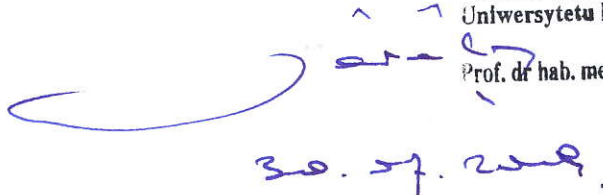
Podsumowując ocenę dotyczącą dorobku naukowego, dydaktycznego i projektu naukowego dr Agnieszki Adamczyk pozwalam sobie zaznaczyć jej główne elementy, kształtujące opinię o dorobku kandydatki.

Stwierdzam, zatem, że dr Agnieszka Adamczyk:

- posiada uznany w świecie dorobek naukowy i prezentuje go w liczących się czasopismach naukowych oraz na poważnych, międzynarodowych kongresach medycznych;
- przedstawiła oryginalny projekt badawczy w postaci cyklu publikacji;
- prowadzi działalność dydaktyczną i popularyzatorską;
- aktywnie uczestniczy w życiu krajowych i międzynarodowych Towarzystw Naukowych

Na podstawie powyższych danych pozwalam sobie przedstawić Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów wniosek, że dorobek naukowy dr Agnieszki Adamczyk spełnia ustawowy warunek nadania stopnia doktora habilitowanego.

KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Onkologicznej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Prof. dr hab. med. Arkadiusz Jeziorski



30.07.2019.