

Ocena osiągnięcia naukowego dr n. med. Agnieszki Adamczyk pt.

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

przedstawionego w celu uzyskania stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplinie biologia medyczna, łącznie z oceną aktywności naukowej.

Podstawą ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego jest cykl publikacji powiązanych tematycznie z powyższym tytułem, stanowiących osiągnięcie naukowe na podstawie art. 18 a ust. 5 ustawy z dnia 14 marca 2003r. O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Z 2017r.,poz 1789) w związku z art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. Z 30 sierpnia 2-18r. Poz 1669.) Łączna wartość bibliometryczna ocenianych publikacji składających się na osiągnięcie naukowe wynosi 12,925 IF. Łączna punktacja dorobku naukowego dr n. med. Agnieszki Adamczyk łącznie z pracą w suplemencie wynosi IF= 57,113. KBN/MNiSW = 675

Ocena osiągnięcia naukowego

Wstęp

Dr n. med. Agnieszka Adamczyk we wstępie omawia raka piersi i stwierdza, że jest on najczęstszym złośliwym nowotworem u kobiet. Badania techniką mikromacierzy pozwalają na opracowanie klasyfikacji podtypów molekularnych tego nowotworu. Podtyp luminalny A cechujący się ekspresją receptorów steroidowych (ER i PR) oraz niskim indeksem proliferacyjnym, Podtyp luminalny B, w którym stwierdza się ekspresję receptorów steroidowych i nadekspresję HER2 (HER2 dodatni rak luminalny B) lub ekspresję receptorów steroidowych, brak ekspresji HER2 i wysoki indeks proliferacyjny (HER2 ujemny rak luminalny B).

Podtyp z nadekspresją białka HER2 charakteryzujący się nadekspresją HER2 i brakiem ekspresji ER i PR. Rak potrójnie ujemny cechujący się brakiem ekspresji ER, PR i HER2.

Nadekspresja receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) dotyczy około 20-25% przypadków naciekającego raka piersi i jest związana ze złym rokowaniem. Badania kliniczne wykazały, że włączenie do leczenia trastuzumabu powoduje wydłużenie czasu do nawrotu choroby i całkowitego czasu przeżycia. Trastuzumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko IV domenie zewnątrzkomórkowej części receptora HER2. Badania kliniczne, w zaawansowanym raku piersi z zastosowaniem trastuzumabu w monoterapii wykazały, że zaledwie 10-34% chorych odpowiedziało na leczenie. Może to sugerować występowanie u części pacjentek mechanizmów, które powodują zmniejszoną wrażliwość na ten lek.

Czynniki biologiczne, które mogą odpowiadać za potencjalną oporność na trastuzumab mogą być związane z samym białkiem HER2, innymi białkami błonowymi, białkami obecnymi we wnętrzu komórki oraz z czynnikami niezwiązanymi z komórką nowotworową. Potencjalne mechanizmy, które mogą być zaangażowane w oporność na trastuzumab to: nadekspresja białka MUC4 wiążącego się z HER2 co skutkuje zmniejszeniem dostępności zewnątrzkomórkowej domeny białka HER2 dla trastuzumabu, aktywacja kaskad sygnałowych HER2 (PI3K/Akt lub/i Ras/MAPK) przez alternatywne mechanizmy: (a) receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R), (b) białka z rodziny EGFR (EGFR3, EGFR4, EGFR1), które heterodimeryzują z HER2, (c) receptor MET, (d) ucięta forma białka HER2 (p95HER2),

Analizowana w cyklu publikacji grupa chorych (2007-2014) leczona była zgodnie z obowiązującymi w tym czasie standardami. Po radykalnym leczeniu operacyjnym stosowano uzupełniające leczenie chemiczne, napromienianiem, hormonoterapię (w zależności od wskazań) i ostatecznie trastuzumab. Obecnie leczenie trastuzumabem stosowane jest w schemacie adjuwantowym i neoadjuwantowym.

Badanie HERA (HERceptin Adjuvant) wykazało, że w grupie chorych z nadekspresją receptora HER2 leczonych trastuzumabem prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia bezobjawowego wynosiło 69%. W przerzutującym raku piersi w badaniu CLEOPATRA prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego w ramieniu z trastuzumabem wynosiło 45,4%, natomiast przy zastosowaniu podwójnej blokady trastuzumab i pertuzumab (bloker heterodimeryzacji HER2 z EGFR, HER3 i HER4) prawdopodobieństwo wzrosło do 57,6%.

Cel pracy

Celem pracy postawionej sobie przez dr n. med. Agnieszkę Adamczyk było wyróżnienie potencjalnych markerów oporności na trastuzumab w oparciu o analizę przeżycia całkowitego, wolnego od przerzutów i bezobjawowego, w tym: ocena ekspresji białek: PTEN, IGF-1R β , MUC4, HER3, HER4, EGFR, AR, Ki-67, ocena dwóch mutacji w genie *PIK3CA* (mutacje p.H1047R, p.E545K), ocena genu *HER2* (ocena amplifikacji, stosunku *HER2/CEP17* oraz polisomi), ocena obecności fibroblastów związanych z nowotworem wykazujących ekspresję podoplaniny.

Pogłębienie wiedzy na temat biologii raka piersi z nadekspresją receptora HER2 dzięki analizie wzajemnych korelacji pomiędzy badanymi parametrami oraz zależności pomiędzy nimi a czynnikami klinicznymi i histologicznymi.

Ocena obecności fibroblastów związanych z nowotworem wykazujących ekspresję podoplaniny w guzie pierwotnym i synchronicznym przerzucie w węzle chłonny.

Ocena zmian w ekspresji receptora estrogenowego, progesteronowego oraz HER2 pomiędzy guzem pierwotnym i synchronicznym przerzutem w węzle chłonny.

Zbadanie wpływu wczesnych i subklinicznych powikłań kardiologicznych w postaci niedomykalności zastawek o dowolnym stopniu nasilenia i zmian w LVEF (frakcji wyrzutowej lewej komory) na przeżycie wolne od przerzutów pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych uzupełniająco chemicznie, napromienianiem i trastuzumabem.

Material i metoda

Poniżej przedstawiono 6 prac tematycznie powiązanych z tytułem tzn. Prognostyczne znaczenie wybranych parametrów biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych markerów oporności na trastuzumab, u chorych na raka piersi z nadekspresją HER2

1. 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. IF1,895
2. 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 . IF1,240
3. Adamczyk A, Niemiec J, Ambicka A, Mucha-Malecka 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. IF2,020
4. 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. IF3,249
5. 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. IF1,865

6. 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. IF2,656

W publikacjach 1, 2, 4-6 analizowano grupę ($T \geq 1$, $N \geq 0$, M0) chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2 leczonych operacyjnie z następowym leczeniem chemicznym i trastuzumabem. Radykalne leczenie operacyjne przeprowadzono w Klinice Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie w latach 2007 – 2014. Następnie zastosowano uzupełniające leczenie chemiczne, hormonoterapię, napromienianie (w zależności od wskazań) i ostatecznie trastuzumab.

Dane dotyczące ekspresji receptora estrogenowego (ER) i progesteronowego (PR) oraz HER2 ocenianych immunohistochemicznie uzyskano z historii chorób.

Tylko w przypadku barwienia immunohistochemicznego ocenianego na 2+, wykonywane jest diagnostycznie oznaczenie amplifikacji genu *HER2* metodą FISH, i możliwe było uzyskanie tej informacji z historii choroby. Dlatego też dla większości chorych (wszystkie przypadki gdy wynik barwienia IHC oceniono na 3+) dodatkowo oznaczono status genu *HER2* (amplifikacja, stosunek *HER2/CEP17*, polisomia) przy zastosowaniu metody FISH.

Ekspresję białek: EGFR, HER3, HER4, IGFR, MUC4, PTEN, podoplaniny, Ki-67, AR analizowano w oparciu o barwienia immunohistochemiczne na skrawkach parafinowych z materiału utrwalonego w formalinie.

Dodatkowo materiał nowotworowy zatopiony w parafinie posłużył do oceny mutacji *PIK3CA* (H1047R i E545K). DNA wyizolowano z tkanki nowotworowej

utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie a obecność mutacji oceniono metodą qPCR.

W publikacji nr 3 dotyczącej problemu odróżnicowania ekspresji szeregu białek w przerzucie do węzłów chłonnych w różnych podtypach molekularnych analizowano grupę chorych ($T \geq 1$, $N \geq 1$, M0) na raka piersi leczonych uzupełniająco chemicznie. Pacjentki nie były uprzednio leczone chemicznie ani napromienianiem. Radykalne leczenie operacyjne przeprowadzono w Klinice Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie w latach 2001 – 2011. Następnie zastosowano uzupełniającą chemioterapię, hormonoterapię, radioterapię (w zależności od wskazań).

W oparciu o barwienia immunohistochemicznie na skrawkach parafinowych z materiału utrwalonego w formalinie analizowano ekspresję następujących białek: ER, PR, HER2, CK5/6, P-kadheryny, CD44, CD24, ALDH, Ki-67, EGFR, Ep-CAM. Ocenę ekspresji przeprowadzono w materiale z guza pierwotnego oraz synchronicznego przerzutu do węzłów chłonnych.

Wnioski w oparciu o wyniki

Obecność wybranych, potencjalnych czynników oporności na trastuzumab w komórkach raka piersi z nadekspresją HER2

Dr n. med. Agnieszka Adamczyk wykazała, że u chorych na przewodowego naciekającego rak piersi z nadekspresją HER2 leczonych uzupełniająco chemicznie i trastuzumabem niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wpływającymi na prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od przerzutów (artykuły nr 1-4, 6) lub bez objawów choroby (artykuł nr 5) są: wysoki indeks wiązania Ki-67 ($Ki-67 > 50\%$) ($p=0,014$, $p=0,027$), jednoczesna ekspresja AR i brak ekspresji PTEN ($p=0,007$), zajęcie węzłów chłonnych w stopniu pN2+3, ($p=0,041$, $p=0,040$), ekspresja HER3 ($p=0,018$), ekspresja HER3 jednocześnie połączona z brakiem ekspresji PTEN ($p=0,043$), ekspresja HER3 jednocześnie połączona z wysokim stosunkiem sygnałów od sond *HER2/CEP17* ($p=0,001$), obecność w zrębie nowotworu

fibroblastów z ekspresją podoplaniny ($p=0,058$), wykryta niedomykalność zastawek podczas lub po terapii trastuzumabem ($p=0,001$).

W badanej grupie, potencjalnym czynnikiem oporności na trastuzumab najsilniej wpływającym na przeżycie chorych leczonych trastuzumabem wydaje się być ekspresja receptora HER3. Niekorzystny wpływ ekspresji HER3 na przeżycie, może tłumaczyć fakt, że heterodimer HER2/HER3 jest uważany za najsilniejszy stymulator kaskad sygnałowych prowadzących do proliferacji komórki. Badania dotyczące receptora HER3 są niejednoznaczne, aczkolwiek meta-analiza obejmująca różne typy guzów wykazała, że ekspresja HER3 wiązała się z gorszym przeżyciem.

Habilitationka badała także: mmunofenotypu komórek ogniska pierwotnego nowotworu i synchronicznego przerzutu w węzle chłonnym, czynniki ryzyka rozwoju powikłań kardiologicznych u chorych leczonych z powodu raka piersi z nadekspresją HER2.

Wnioski

Nowatorski charakter uzyskanych wyników wydają się potwierdzać 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 badania APHINITY, w którym połączenie pertuzumabu i trastuzumabu, wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem przeżycia wolnego od choroby. 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. 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. 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. Habilitantka wykazała, że zmiany ekspresji HER2 pomiędzy guzem pierwotnym a przerzutem do węzła chłonnego były zależne od konkretnego podtypu molekularnego raka. Stwierdziła, że podczas terapii trastuzumabem wystąpienie niedomykalności zastawek jest zjawiskiem częstym. Związek między przeżyciem wolnym od przerzutów a rozwojem niedomykalności zastawek sugeruje, że parametr ten może być niezwiązanym z nowotworem markerem skuteczności leczenia trastuzumabem.

Dr n. med. Agnieszka Adamczyk sformułowała przyszłe cele badań naukowych wynikający z dotychczasowych wyników. Tzn. Potwierdzenie uzyskanych wyników w bardziej licznych grupach chorych. Ocena dalszych potencjalnych parametrów oporności na trastuzumab. Porównanie ekspresji ER, PR, HER2 oraz statusu genu *HER2* w tkance guza pierwotnego i synchronicznego przerzutu w węzłach chłonnych u chorych na raka piersi z nadekspresją HER2.

Omówienie pozostał osiągnięć naukowo-badawczych

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.

Granty i projekty badawcze

Habilitantka brała udział jako wykonawca w trzech grantach badawczych (w tym grant promotorski) oraz byłam kierownikiem jednego grantu badawczego.

1. Grant badawczy Nr PBZ-KBN-091/P05/50 pt.: „Ocena wpływu wybranych czynników biologicznych raka odbytnicy na skojarzone leczenie chirurgiczne i napromieniowaniem.” Charakter udziału: wykonawca.
2. Grant promotorski – projekt badawczy nr: 2 P05A 014 29 pt. „Ocena predykecyjnego znaczenia promieniowrażliwości limfocytów u chorych na raka szyki macicy leczonych napromienianiem lub napromienianiem i chemioterapią”, charakter udziału: wykonawca
3. Grant badawczy Nr NN 401 096 137, pt.: „Porównanie immunofenotypu komórek guza pierwotnego z immunofenotypem komórek przerzutów w węzłach chłonnych oraz próba wyróżnienia komórek macierzystych i ocena ich biologicznego znaczenia w podtypach raka piersi różniących się immunofenotypowo”, charakter udziału: KIEROWNIK
4. Aktywny udział w przygotowaniu wniosku do Funduszu Nauki i Technologii Polskiej pt.: „Wyposażenie Pracowni Biologii Molekularnej w Zakładzie Radiobiologii Klinicznej w zestawy do analizy materiału biologicznego od chorych na nowotwory złośliwe metodami: PCR z detekcją w czasie rzeczywistym, PCR z odwrotną transkrypcją, PCR in situ”, realizowanego w latach 2010 do 2011 (umowa nr. 564/FniTP/674/2010).
5. Grant badawczy Nr 2013/09/B/NZ5/00764 pt.: „Próba wyróżnienia biologicznych czynników determinujących obniżoną wrażliwość na trastuzumab u chorych na raka piersi z nadekspresją białka HER2”, charakter udziału: wykonawca.

Nagrody za działalność naukową

Dr n. med. Agnieszka Adamczyk 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 wchodziły 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 - Gasińska A., Janecka A., Adamczyk A., Słonina D. Jak oddychają komórki nowotworowe? Nowotwory; 2013, 63, 2:124-13. Była autorem/współautorem 4 wyróżnionych plakatów. Plakaty, wyróżnione podczas konferencji CoBRA w Melbourne oraz na XVII Zjeździe Polskiego Towarzystwa Badań Radiacyjnych. W latach 2013-2017 recenzowała 9 prac w czasopismach międzynarodowych

Działalność badawcza

Zainteresowania badawcze habilitantki skupiają się głównie na poszukiwaniu biologicznych markerów o znaczeniu prognostycznym (wskazujących na wynik leczenia) i predykcyjnym (pozwalających na wybór optymalnego leczenia) dla terapii stosowanych we współczesnej onkologii.

Przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych zajmowała się badaniami nad nowotworami mózgowia, raka odbytu, raka szyjki macicy oraz wpływem napromieniania na cykl komórkowy, proliferację i apoptozę fibroblastów.

Celem pracy doktorskiej była ocena promieniowrażliwości fibroblastów zrębu nowotworu i limfocytów u chorych na raka szyjki macicy oraz zbadanie korelacji pomiędzy ocenioną *in vitro* promieniowrażliwością komórek a odczynami popromiennymi u chorych leczonych napromienianiem lub napromienianiem i chemicznie.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych, była zaangażowana w badania dotyczące głównie raka piersi i jasnokomórkowego raka nerki.

Główne kierunki badań naukowych: Prognostyczne znaczenie tempa proliferacji komórek w nowotworach mózgowia. Markery biologiczne w raku odbytnicy. Czynniki prognostyczne oraz promieniowrażliwość fibroblastów zrębu nowotworu i limfocytów u chorych na raka szyjki macicy. Znaczenie markerów komórek nowotworowych i komórek podścieliska u chorych na przewodowego naciekającego raka piersi nieleczonych chemicznie lub leczonych antracyklinami lub/i taksanami . Rak piersi u mężczyzn. Parametry mammografii spektralnej i ich związek z cechami klinicznymi i biologicznymi. Markery przejścia epitelialno-mezenchymalnego w jasnokomórkowym raku nerki

Działalność dydaktyczna

Dr n. med. Agnieszka Adamczyk była promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim (Centrum Onkologii - Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie). Promotorem 6 prac magisterskich (2017 – 2018, Górnośląska Wyższa Szkoła Handlowa im. Wojciecha Korfanteo w Katowicach, Wydział Turystyki i Promocji Zdrowia, Kierunek Kosmetologia). Prowadziła zajęcia dydaktyczne na Kosmetologii, Wydział Turystyki i Promocji Zdrowia, Górnośląska Wyższa Szkoła Handlowa im. Wojciecha Korfanteo w Katowicach. Wykłady na kursach CMKP, oraz wykłady podczas kursów dla fizyków medycznych w latach: 2011, 2014, 2015

Jest członkiem następujących towarzystw: Polskie Towarzystwo Badań Radiacyjnych. Komisji Rewizyjnej Oddziału Krakowskiego PTBR. Sekretarzem Oddziału Krakowskiego PTBR. Członkiem Zarządu Głównego PTBR. Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Polskiego Towarzystwa Cytochemików i Histochemików.

Podsumowanie dorobku naukowego dr n. med. Agnieszki Adamczyk

Liczba oryginalnych publikacji w czasopismach posiadających Impact Factor: **32**

Liczba oryginalnych publikacji w czasopismach bez Impact Factor: **4**

Łączna punktacja **IF= 56,824 (57,113 z pracą w suplemencie) KBN/MNiSW = 675**

Prace poglądowe w czasopismach bez Impact Factor : **4**. Prace popularnonaukowe –

3. Opublikowane streszczenia ze zjazdów międzynarodowych: **24**. Opublikowane streszczenia ze zjazdów krajowych: **38**

Liczba oryginalnych publikacji w suplementach czasopism posiadających Impact Factor : **1**

Liczba cytowań na dzień 18.02.2019:

Web of Science: **192**

Scopus: **219**

Indeks Hirscha na dzień 18.02.2019:

Web of Science: **9**

Scopus: **10**

Podsumowanie

Po zapoznaniu się z całokształtem dorobku naukowego i aktywnością dydaktyczną, stwierdzam, że dr. n. med. Agnieszka Adamczyk spełnia wymogi ubiegania się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych dyscyplinie biologia medyczna, na podstawie cyklu publikacji powiązanych tematycznie z tytułem, „Prognostyczne znaczenie wybranych parametrów biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnych markerów oporności na trastuzumab, u chorych na raka piersi z nadekspresją HER2 „, stanowiących osiągnięcie naukowe na podstawie art. 18 a ust. 5 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Z 2017r.,poz 1789) w związku z art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. Z 30 sierpnia 2-18r. Poz 1669.). Jednocześnie wnioskuję do Rady Naukowej Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie o wyróżnienie powyższej habilitacji.

Dr. hab. Andrzej Stanisławek

Kierownik Katedry Onkologii i Środowiskowej Opieki Medycznej

UM w Lublinie