

Gdańsk, 05.11.2021

Dr hab. n. med. Joanna Stefanowicz

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Ocena dorobku naukowo-badawczego, organizacyjno-dydaktycznego i osiągnięcia habilitacyjnego Pani dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz adiunkta w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej – Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie oraz w Zakładzie Diagnostyki Hematologicznej, Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Opinię sporządzono na podstawie materiałów dostarczonych przez Radę Naukową Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego (pismo Zastępcy Przewodniczącego Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego, Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Rutkowskiego z dnia 10.09.2021).

Dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz, ur. 22.03.1979 roku w Krakowie, uzyskała dyplom lekarza na Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 2004 roku. W 2013 roku uzyskała stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny na podstawie dysertacji „Ocena mutacji genu EGFR w materiale histopatologicznym i cytologicznym jako wstępny etap kwalifikacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca do terapii celowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych”. W roku 2012 uzyskała tytuł specjalisty patomorfologa.

Obecnie Kandydatka jest zatrudniona w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym w Warszawie oraz w Zakładzie Diagnostyki Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

W latach 2005-2012 Habilitantka była zatrudniona na stanowisku asystenta w Zakładzie Patologii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie (aktualnie Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie). Od 2013 dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz jest adiunktem, Kierownikiem Pracowni Patomorfologii Cyfrowej w Zakładzie Diagnostyki Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Od 2014 roku Kandydatka jest Kierownikiem Pracowni Koordynacji Badań w Zakładzie Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

Kandydatka odbyła trzy staże naukowe: w okresie 01.08.-31.08.2003 w Hospital of the University of Rome „Tor Vergata”, w okresie 27.07.-13.08.2002 w Hospital of the University of Rome „Tor Vergata” oraz w okresie 01.07.-31.07.201 w Centre Hospitalier Universitaire Bicetre, Assistance Publique Hopitaux de Paris.

Dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz jest autorem i współautorem 79 publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania (impact factor) 136,329 i punktacji MNiSW = 2824 pkt. Liczba cytowań Jej prac w Web of Science (Core Collection) wynosi 254 (bez autocytowań 245), w Scopus 266 (bez autocytowań 258), a indeks Hirscha w Web of Science 10, w Scopus 10. Ponadto Kandydatka jest autorem i współautorem 9 rozdziałów w podręcznikach o zasięgu krajowym.

Przedmiotem oceny osiągnięcia naukowego określonego w art. 219 ust. 2b ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) jest cykl 5 prac oryginalnych przedstawionych pod wspólnym tytułem „Charakterystyka chłoniaka grudkowego z uwzględnieniem epidemiologii i określeniem heterogenności w badaniach translacyjnych w kontekście znaczenia klinicznego”. Cztery prace zostały opublikowane w latach 2014-2020, jedna została przyjęta do druku w numerze grudniowym 2020 ANTICANCER RESEARCH. We wszystkich pracach Habilitant jest pierwszym autorem. Łączny Impact Factor tych publikacji wynosi wg Autoreferatu 12,074 punktów, punktacja wg listy czasopism MNiSW 345 punktów.

Kandydatka w treści autoreferatu podaje przesłanki do podjęcia badania i precyzuje cel projektu, którym było określenie charakterystyki epidemiologicznej chłoniaka grudkowego (*Follicular Lymphoma*; FL) w Polsce przeprowadzonej w odniesieniu do histopatologicznej weryfikacji rozpoznań oraz badania translacyjne obejmujące komórki chłoniaka grudkowego i mikrośrodowiska w kontekście ich znaczenia klinicznego.

Pierwsza praca pt. „*Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study*” opublikowana w 2014 roku w International Journal of Clinical and Experimental Pathology dotyczyła częstości występowania chłoniaków w Polsce na podstawie danych uzyskanych z Krajowego Rejestru Histopatologicznego Chłoniaków (KRHC) oraz porównywała dystrybucję chłoniaków w Polsce z dystrybucją tych nowotworów w Europie, Ameryce Północnej i Południowej. Analiza 11718 przypadków chłoniaków sklasyfikowanych na podstawie ICD-O-3 zgodnie z wytycznymi WHO oraz pod nadzorem patomorfologów jest pierwszym ogólnopolskim badaniem epidemiologicznym dotyczącym tych nowotworów obejmującym populację Polski. Dotychczas jedynym źródłem danych określających zachorowalność na nowotwory układu chłonnego były podsumowania publikowane przez Krajowe i Regionalne Rejestry Nowotworów. Habilitantka wykazała, że istotne różnice między wynikami KRHC a badaniami europejskimi i amerykańskimi dotyczą dystrybucji podtypów NHL. W Polsce zanotowano wyższą zapadalność na agresywne chłoniaki z komórek B, w tym DLBCL, NOS i MCL oraz istotnie niższą częstość występowania FL i MALT. Dzięki bezpośredniemu zaangażowaniu patomorfologów w zbieranie danych w KRHC odsetek nieokreślonych nowotworów układu chłonnego był niski i wynosił <1% wszystkich rozpoznań. Praca ta była inspiracją do podjęcia głębszej analizy populacyjnej dotyczącej epidemiologii chłoniaka grudkowego w Polsce.

Druga praca pt. „*Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation*” opublikowana w Scientific Reports, Nature Publishing Group, prezentowała badanie, które miało na celu kompleksową ocenę epidemiologiczną chłoniaka grudekowego (FL) w Polsce. Do analizy wykorzystano dane z lat 2000-2014 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów, ogólnopolskiego, populacyjnego rejestru nowotworów gromadzącego informacje z 16 wojewódzkich jednostek. Badanie to potwierdziło, że Polska należy do krajów o niskim współczynniku zachorowalności na FL, wykazało wyraźny, wzrastający trend zapadalności na FL u polskich kobiet, ale nadal niższy niż w Europie Środkowej i Zachodniej oraz stałą śmiertelność w przypadku FL w Polsce.

W pracach trzeciej, czwartej i piątej przeprowadzono badania translacyjne w celu lepszego zrozumienia charakterystyki komórek FL, ich interakcji z mikrośrodowiskiem i oceny ich znaczenia klinicznego.

W trzeciej pracy pt. „*Significance of CD10 protein expression in the diagnostics of follicular lymphoma: a comparison of conventional immunochemistry with flow cytometry supported by the establishment of BCL2 and BCL6 rearrangements*” opublikowanej w International Journal of Laboratory Hematology w 2020 roku przedstawiono wyniki badania prezentującego różnice ekspresji CD 10 w FL ocenianej za pomocą analizy immunohistochemicznej (IHC) w porównaniu z cytometrią przepływową (FCM). Habilitantka i współautorzy omówili możliwe przyczyny uzyskania rozbieżnych wyników, wyodrębnili zalety i wady każdej metody wykrywania CD10 oraz przeanalizowali charakterystyczne cechy immunofenotypowe komórek FL uzyskane w kontekście rearanżacji genów *BCL2* i *BCL6*, wyników oceny kariotypów oraz danych klinicznych. W pracy tej potwierdzono, że barwienie IHC klonem 56C6 jest metodą porównywalną do cytometrii przepływowej w ocenie ekspresji CD10 i w rozpoznawaniu FL. Wykazano, że rutynowe badanie histopatologiczne węzłów chłonnych z badaniem IHC pozostaje metodą diagnostyczną FL w większości ośrodków hematologicznych, ponadto, że pomimo morfologicznych różnic FL ma charakterystyczny immunofenotyp w cytometrii przepływowej, co sprawia, że cytometria przepływowa jest metodą szczególnie przydatną w diagnostyce FL o trudno dostępnych lokalizacjach (np. powiększone węzły chłonne w przestrzeni zaotrzewnowej) oraz pokreślono, że pozwala również na pozyskanie zawiesiny żywych komórek, które można wykorzystać do określenia kariotypu. Autorzy wykazali, że przypadki CD10 ujemne są częściej identyfikowane wśród histologicznie agresywnych FL, jednakże wpływ ekspresji CD10 na OS pozostaje ograniczony.

W pracy czwartej pt. „*PD1 distribution pattern, regardless of the cell origin, is an independent microenvironmental prognostic factor for progression-free survival in follicular lymphoma*” opublikowanej w Pathology Research and Practice w 2020 roku przedstawiono wyniki badania, którego celem było określenie wpływu mikrośrodowiska, w tym osi PD-1/PD-L1 na przebieg kliniczny FL. W pracy tej zaprezentowano charakterystykę profilu komórek T CD4/CD8 i makrofagów towarzyszących nowotworowi (Tumor-Associated Macrophages; TAMs) oraz ich rozmieszczenie i liczebność w kontekście znaczenia prognostycznego dla grup pacjentów pozostających wyłącznie pod obserwacją (*Watch&Wait*; W&W) oraz zakwalifikowanych do immunochemioterapii. Autorzy udowodnili, że wzorec dystrybucji komórek PD-1(+) w FL ma znaczenie w przewidywaniu PFS. Gorsze rokowanie dotyczyło pacjentów z FL z międzygrudekowymi i rozlanymi naciekami komórek PD-1(+) niezależnie od gęstości nacieków i ich immunofenotypu. Opisane różnice w intensywności

ysuf

barwienia komórek PD-1(+) pokrywają się z najnowszymi doniesieniami bazującymi na hipotezie przebudowy mikrośrodowiska FL, w tym komórek T w kierunku tzw. fenotypu „wyczerpanego”. Komórki przeważnie ułożone wewnątrzguzkowo wykazują wysoką ekspresję PD-1 (tzw. PD-1 high) i charakteryzują się dodatnimi odczynami z CXCR5, interleukiną-21, BCL6, natomiast są TIM-3 ujemne; komórki w obszarach międzygrudkowych o słabszej reakcji z PD-1 (tzw. PD-1 low) znamionują fenotyp „wyczerpany” z wysoką ekspresją TIM-3 oraz obniżoną CXCR5 i BCL6 – funkcjonalnie są to komórki o zmniejszonej zdolności do produkcji cytokin i przekazywania sygnałów komórkowych. W prezentowanym badaniu „podwójny” charakter komórek PD-1(+) odzwierciedlają różnice w intensywności barwienia IHC. Przewaga PD-1(+) o obniżonej intensywności barwienia IHC i międzygrudkowym/rozlanym rozmieszczeniu w grupie pacjentów o znamienne krótszym PFS znamionuje ich wpływ na progresję choroby. Zależności te są widoczne w całej grupie badanej i u pacjentów poddawanych immunochemioterapii. W aspekcie praktycznym ocena komórek PD-1 w rutynowym badaniu histopatologicznym wydaje się stosunkowo prosta, tym bardziej, że wystarczy określić jedynie ich lokalizację, a nie gęstość.

Praca piąta pt. *„EZH2 Expression in Follicular Lymphoma is Variable and Independent from the Progression of Disease Within 24 Months of First Treatment”*, przyjęta do druku w numerze grudniowym 2020 Anticancer Research (dołączone poświadczenie z Redakcji), dotyczy charakterystyki ekspresji EZH2 w kontekście oceny cech klinicznych, histopatologicznych i immunofenotypowych FL. W ocenie klinicznej Habilitantka i wsp. zastosowali oprócz klasycznych OS, PFS, także nawrót FL w ciągu 24 miesięcy od pierwszej immunochemioterapii (*Progression of Follicular Lymphoma Within 24 Months of First Treatment, POD24*). Niezależnie od ogólnej poprawy przeżycia w FL nadal główną przyczyną zgonów pozostaje progresja i transformacja FL. W 10-letnich badaniach obserwacyjnych najgorsze rokowanie wykazują pacjenci z wysokim FLIPI-1, transformacja FL do DLBCL oraz ci chorzy, którzy nie osiągnęli czasu przeżycia wolnego od progresji w ciągu 24 miesięcy od rozpoznania i rozpoczęcia leczenia. Wg najnowszych doniesień POD24 najdokładniej definiuje grupę chorych o niekorzystnym OS i wysokim ryzyku zgonu. Z kolei metylotransferaza EZH2, enzym katalizujący metylację histonu H3 lizyny 27, odgrywa kluczową rolę w tłumieniu transkrypcji, rozwoju i różnicowaniu tkanek, w komórkach nowotworowych aktywuje transkrypcję i stymuluje proliferację. Habilitantka po raz pierwszy przedstawiła profil ekspresji EZH2 w FL w odniesieniu do POD24 i nie stwierdziła istotnego statystycznie wpływu poziomu ekspresji EZH2 na rokowanie. Natomiast wykazała, że stratyfikacja pacjentów wg POD24 pozwala na wyodrębnienie chorych, którzy powinni pozostawać pod intensywną obserwacją ze względu na podwyższone ryzyko progresji.

W podsumowaniu Habilitantka przedstawiła wnioski i praktyczne znaczenie cyklu publikacji, z których istotne są dane epidemiologiczne (w Polsce zapadalność na FL jest niska w porównaniu do krajów zachodniej Europy i Ameryki Północnej, odsetek FL wg danych zgromadzonych w Krajowym Rejestrze Histopatologicznym Chłoniaków i w Krajowym Rejestrze Nowotworów stanowi odpowiednio 4,89% i 6,3% wszystkich NHL), wnioski diagnostyczne (barwienie IHC klonem 56C6 jest metodą porównywalną do FCM w ocenie ekspresji CD10 i rozpoznawaniu FL), oraz badawcze: przypadki CD10(-) są częstsze wśród histologicznie agresywnych FL, komórki FL nie wykazują ekspresji PD-L1, międzygrudkowe i rozlane nacieki PD-1(+) komórek niezależnie od ich gęstości wpływają na obniżenie PFS dla pacjentów z FL ogółem i poddawanych immunochemioterapii, pacjenci z FL i wysokim

ryzykiem POD24 mają znacznie gorsze przeżycie całkowite oraz, że ekspresja EZH2 w FL jest zmienna i niejednorodna, ponadto utrata ekspresji EZH2 spotykana jest zarówno w grudekowych, jak i rozlanych podtypach, oraz niezależnie od histologicznego stopnia złośliwości.

Przedstawione w cyklu złożonym na habilitację prace oryginalne mają istotną wartość poznawczą oraz rzeczywiste i znaczące przełożenie na praktykę kliniczną. Dwie pierwsze dotyczą epidemiologii chłoniaka grudekowego w Polsce, trzy ostatnie mają wybitnie nowatorski charakter w aspekcie naukowym stanowiąc istotny wkład Habilitanta w rozwój nauki.

Główne obszary badań naukowych dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz obejmują zagadnienia związane z histopatologią różnych nowotworów. Habilitantka współpracowała z wieloma zespołami badawczymi, m. in.: z zespołem Katedry i Zakładu Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (prof. Jerzy Stachura, prof. Krzysztof Okoń), z Zakładem Diagnostyki Hematologicznej (prof. Monika Prochorec-Sobieszek) i Zakładem Hematologii Eksperymentalnej (prof. Przemysław Juszczynski) Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie, z Zakładem Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej (prof. Monika Prochorec-Sobieszek) oraz z Kliniką Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków (prof. Piotr Rutkowski, prof. Anna M. Czarnecka), z Kliniką Hematologii (prof. Jan Walewski, dr Ewa Paszkiewicz-Kozik) Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie oraz z licznymi ośrodkami zagranicznymi. Główne osiągnięcia naukowe Habilitantki są związane z pracą naukową w dwóch ośrodkach - w Narodowym Instytucie Onkologii im. Marie Skłodowskiej-Curie oraz w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Osią zainteresowań Habilitantki od strony patomorfologa są nowotwory układu chłonnego i krwiotwórczego, czerniak i nowotwory skóry, nowotwory tkanek miękkich i kości oraz inne nowotwory.

Należy podkreślić, że w działalności naukowej dr n. med. Anny Szumera-Ciećkiewicz wykorzystuje różne techniki – konwencjonalną mikroskopię optyczną, mikroskopię elektronową, immunohistochemię i immunofluorescencję na materiale tkankowym, metody mikromacierzy tkankowych, cytometrii przepływowej, hybrydyzacji in situ, fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ, technik wspomagających patomorfologię cyfrową oraz zaawansowane techniki eksperymentalne.

Habilitantka oprócz prac oryginalnych jest autorem prac poglądowych, w tym prac poglądowych o charakterze rekomendacji, rozdziałów w podręcznikach krajowych oraz prac kazuistycznych z zakresu hematoonkologii.

Ponadto dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz była i jest kierownikiem trzech projektów badawczych: „Cyfrowe laboratorium badań naukowych w hematoonkologii” (projekt finansowany przez Unię Europejską z Narodowego Funduszu Rozwoju Regionalnego), „Charakterystyka chłoniaka grudekowego z uwzględnieniem epidemiologii i badań translacyjnych” (projekt finansowany przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy), oraz obecnie realizowanego projektu „Molekularna analiza chłoniaka anaplastycznego ALK negatywnego z uwzględnieniem mutacji punktowej MSC^{E116K} ”, (projekt finansowany przez Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy).

Dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz udzielała wsparcia naukowego w realizacji wielu grantów, programów badawczych i badań klinicznych realizowanych w Narodowym Instytucie Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowym Instytucie Badawczym.

Habilitantka była wielokrotnie wyróżniana i nagradzana, za szczególne wyróżnienie w karierze patomorfologa i powód do satysfakcji osobistej uznaje umieszczenie zdjęcia mikroskopowego własnego autorstwa na okładce czasopisma Blood (vol. 130, nr 12, 2017).

Dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz od 2013 roku jest wykładowcą w Centrum Medycznym Kształcenia podyplomowego (CMKP), prowadzi wykłady na kursach specjalizacyjnych przeznaczonych dla przyszłych patomorfologów, hematologów i onkologów klinicznych. Ponadto jest promotorem pomocniczym dwóch doktorantek Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego.

Habilitantka w autoreferacie przedstawiła wiele osiągnięć organizacyjnych – od 2010 roku pełni obowiązki sekretarza Polskiego Rejestru Nowotworów Kości, aktualnie Polskiej Grupy Mięsakowej, od 2013 roku jest sekretarzem Oddziału Warszawskiego Polskiego towarzystwa Patologów oraz od 2017 roku jest aktywnym członkiem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group (EORTC Melanoma Group).

Podsumowując ocenę dorobku naukowego dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz chciałam pokreślić, że jest on niezwykle wartościowy i bardzo ciekawy, zauważalna jest zdolność Habilitanta do podejmowania wyzwań naukowych oraz współpracy z innymi badaczami, w tym do kierowania zespołami badawczymi.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że w mojej opinii Pani dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz jest ukształtowanym, dojrzałym i perspektywistycznym naukowcem. Jej dotychczasowe osiągnięcia naukowe oraz organizacyjne są liczne i dają gwarancję dalszego rozwoju naukowego.

Uważam, że Kandydatka spełnia wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego (zgodnie z art. 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce). Osiągnięcie Habilitantki jakim jest przedstawiony do oceny cykl prac naukowych można jednoznacznie uznać za znaczący wkład Autora w rozwój uprawianej przez niego dyscypliny naukowej oraz bez wątpliwości stwierdzić, że w tej dziedzinie Kandydat wykazuje istotną aktywność naukową.

Dlatego popieram wniosek Pani dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki medyczne i zwracam się do Komisji Habilitacyjnej oraz Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie Pani dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Joanna Stefanowicz

dr n. med. JOANNA STEFANOWICZ
11-07 choroba dróg
11-07-2017