

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski

Łódź, 05.11.2021

Zakład Zaburzeń Hemostazy

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Ocena dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej
dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz zatrudnionej w Zakładzie Patologii i
Diagnostyki Laboratoryjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii
Sklódowskiej-Curie w Warszawie i w Zakładzie Diagnostyki Hematologicznej,
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie**

Materiały przesłane do oceny obejmowały:

1. Autoreferat
2. Analizę bibliometryczną publikacji
3. Wykaz innych publikacji i wystąpień
4. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego
5. Oświadczenia współautorów

I. Sylwetka Habilitantki

Doktor Anna Szumera-Ciećkiewicz jest absolwentką Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Dyplom lekarza medycyny otrzymała w 2004 roku. Po ukończeniu stażu podyplomowego rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Patologii, Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej Curie w Warszawie, gdzie w 2012 roku uzyskała dyplom lekarza specjalisty patomorfologa. W 2013 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena mutacji genu EGFR w materiale histopatologicznym i cytologicznym jako wstępny etap kwalifikacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca do terapii celowanej inhibitorami kinaz tyrozynowych (promotor: Prof. dr hab. n. med. Monika Prochorec-

Sobieszek) otrzymała stopień doktora nauk medycznych.. Posiada specjalizację z patomorfologii (2012 rok).

II. Działalność naukowa

Głównym obszarem zainteresowań Habilitantki jako 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 Habilitantka wykorzystywała znajomość wysoce specjalistycznych technik takich jak: mikroskopia elektronowa, immunohistochemia i immunofluorescencja na materiale tkankowym, metody mikromacierzy tkankowych, cytometria przepływowa, hybrydyzacja in situ, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ i techniki wspomagające patomorfologię cyfrową.

Prace naukowo-badawcze, w których brała udział Habilitantka były wykonywane w najlepszych ośrodkach krajowych, a w pięciu przypadkach z udziałem renomowanych ośrodków zagranicznych i publikowane w prestiżowych czasopismach naukowych o wysokim Impact Factor.

Na szczególną uwagę zasługuje cykl 6 prac oryginalnych dotyczących czerniaka, których współautorem jest Habilitantka. Cztery prace powstały w ramach współpracy międzynarodowej. W jednej z nich dr Szumera-Ciećkiewicz jest pierwszym autorem. Wyniki tych prac mogą przyczynić się do lepszego poznania mechanizmów patogenetycznych czerniaka, ustalenia czynników prognostycznych czy ryzyka nawrotu tego nowotworu. Najwyżej punktowana praca, opublikowana w *Journal of Experimental Medicine* wykazała, że mutację *BRAFV600E*, której obecność koreluje z ryzykiem nawrotu, można wykryć w pęcherzykach zewnątrzkomórkowych pochodzących z chłonki.

Drugim ważnym obszarem zainteresowań dr Szumery-Ciećkiewicz są nowotwory limfoproliferacyjne. Siedem prac dotyczących tego zagadnienia zostało opublikowanych w czasopismach naukowych o wysokiej randze (w Autoreferacie Autorka podaje 6 prac ale jedna została omyłkowo zaliczona do mieloproliferacji). Na szczególne wyróżnienie zasługują dwie prace opublikowane na łamach czasopisma *Blood*. W pierwszej z nich wykazano, że u pacjentów z DLBCL białko FOXO1 jest niezbędne do toksyczności indukowanej przez kinazy SYK i AKT. Z kolei wyniki drugiej publikacji wskazują, że kinazy PIM w klasycznym chłoniaku Hodgkina (cHL)

mają efekt plejotropowy wpływając na „ucieczkę” immunologiczną nowotworu i wspierając przeżycie komórek Reed-Sternberga. Badanie potwierdziło, że kinazy PIM mogą być celami terapeutycznymi w cHL.

Ponadto na bogaty dorobek publikacyjny Habilitantki składają się prace oryginalne dotyczące innych nowotworów, osiem opisów przypadków w tym 6 w czasopismach z Impact Factor, 19 prac poglądowych (3 w czasopismach z IF) oraz kilkadziesiąt opublikowanych wystąpień na zjazdach krajowych i międzynarodowych.

Analiza bibliometryczna dorobku naukowego sporządzona przez St specjalistę ds. bibliotekarstwa mgr Joannę Marszalec na dzień 29.10.2020 r. wskazuje, iż dr n. med. Anna Szumera-Ciećkiewicz poza pracami wyszczególnionymi w „osiągnięciu naukowym”, opublikowała w czasopismach z Impact Factor (IF) po uzyskaniu stopnia doktora 16 prac oryginalnych o łącznej wartości IF 97,792 i punktacji MNiSW 1687.

Habilitantka jest autorem i współautorem artykułów naukowych opublikowanych w indeksowanych czasopismach krajowych i zagranicznych o łącznej punktacji: IF136,329 pkt i MNiSW 2824 pkt. W skład dorobku publikacyjnego wchodzi: oryginalne pełnotekstowe prace naukowe: IF: 110,993 pkt, MNiSW: 2050 pkt, opisy przypadków: IF 7,812 pkt, MNiSW 268 pkt, prace poglądowe: IF: 15,038 pkt, MNiSW: 506 pkt.

Liczba cytowań: Web of Science 254 (bez autocytowań 245), Scopus 266 (bez autocytowań 258)

Indeks Hirscha: 10

III. Rozprawa habilitacyjna (Osiągnięcie naukowe)

Stanowi ona cykl 5 prac oryginalnych, które powstały po uzyskaniu stopnia doktora nauk medycznych i w których Habilitantka jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym. Sumaryczny Impact Factor cyklu wynosi 12,074 punktów, a punktacja MNiSW 345 punktów. Dodatkowo indywidulany wkład autorski wraz z wkładem proporcjonalnym (od 70% do 80%) przedstawiono pod każdą z wymienionych prac. Tematyka tych prac jest spójna i dotyczy chłoniaka grudkowego. Celem projektu było określenie charakterystyki epidemiologicznej chłoniaka grudkowego w Polsce przeprowadzonej w odniesieniu do histopatologicznej weryfikacji rozpoznań oraz badania translacyjne obejmujące komórki chłoniaka grudkowego i mikrośrodowiska w kontekście ich znaczenia klinicznego.

Celem pierwszej pracy była analiza częstości występowania chłoniaków w Polsce na podstawie danych z Krajowego Rejestru Histopatologicznego Chłoniaków (KRHC) oraz porównanie ich występowania względem Europy, Ameryki Północnej i Południowej.

Szumera-Ciećkiewicz A. i wsp. 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, w: International Journal of Clinical and Experimental Pathology, vol. 7, nr 6, 2014, ss. 3280-3286;

Przeprowadzono analizę 11 718 przypadków chłoniaków sklasyfikowanych na podstawie ICD-O-3 zgodnie z wytycznymi WHO i pod nadzorem patomorfologów. Jest to pierwsze, tak znaczące badanie obejmujące populację Polski. Habilitantka stwierdziła istotne różnice między wynikami KRHC a badaniami europejskimi i amerykańskimi. W Polsce zanotowano wyższą zapadalność na agresywne chłoniaki z komórek B, w tym DLBCL, NOS i MCL oraz istotnie niższą częstość występowania chłoniaka grudkowego (FL) i MALT.

Wyniki tej pracy zainspirowały Habilitantkę do przeprowadzenia kompleksowej oceny występowania chłoniaka grudkowego w Polsce. Została ona przedstawiona w kolejnej publikacji: Szumera-Ciećkiewicz A. i wsp. Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation, w: Scientific Reports, Nature Publishing Group, vol. 10, nr 1, 2020, ss. 1-8, DOI:10.1038/s41598-020-71579-6

Spośród wszystkich nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych (NHL) zgłoszonych podczas 15-letniej obserwacji FL stanowił 6,3%; 5,6% u mężczyzn i 6,9% u kobiet. FL zajmował czwarte miejsce wśród wszystkich zdiagnozowanych NHL z dojrzałych komórek B. Niską zapadalność w Polsce na FL w porównaniu z Europą Zachodnią i Ameryką Płn. Habilitantka tłumaczy mniejszym narażeniem na czynniki ryzyka a zwłaszcza pestycydy. Populacja kobiet zapada na FL o dekadę wcześniej w stosunku do mężczyzn i charakteryzuje się niższym standaryzowanym współczynnikiem umieralności (odpowiednio $0,25-0,44/10^5$ vs. $0,43-0,76/10^5$);

Celem kolejnej pracy było przedstawienie różnic ekspresji CD10 w FL ocenianej za pomocą analizy immunohistochemicznej (IHC) w porównaniu z cytometrią przepływową (FCM).

Szumera-Ciećkiewicz A. i wsp. Significance of CD10 protein expression in the

diagnostics of follicular lymphoma: A comparison of conventional immunohistochemistry with flow cytometry supported by the establishment of BCL2 and BCL6 rearrangements, w: International Journal of Laboratory Hematology, vol. 42, nr 4, 2020, ss. 453-463,

Autorka wykazała, że barwienie IHC klonem 56C6 jest metodą porównywalną do FCM w ocenie ekspresji CD10 i rozpoznawaniu FL. Rutynowe badanie histopatologiczne węzłów chłonnych z badaniem IHC pozostaje metodą diagnostyczną FL w większości ośrodków hematologicznych. Pomimo morfologicznych różnic FL ma charakterystyczny immunofenotyp w FCM. Jest to metoda szczególnie przydatna w uzyskiwaniu materiału do diagnostyki z trudno dostępnych lokalizacji, np. powiększonych węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej. Przypadki CD10 ujemne są częściej identyfikowane wśród histologicznie agresywnych FL jednak wpływ ekspresji CD10 na całkowite przeżycie pozostaje ograniczony.

W czwartej pracy wchodzącej w skład rozprawy habilitacyjnej Autorka postanowiła ocenić wpływ mikrośrodowiska, w tym osi PD-1/PD-L1 na przebieg kliniczny FL.

Szumera-Ciećkiewicz A. i wsp. PD1 distribution pattern, regardless of the cell origin, is an independent microenvironmental prognostic factor for progression-free survival in follicular lymphoma, w: Pathology Research and Practice, vol. 216, nr 10, 2020, ss. 1-6,

Habilitantka wykazała, że ekspresja PD-1 zależy od lokalizacji w mikrośrodowisku. Komórki PD-1(+) zlokalizowane wewnątrz-/okołogrudkowo wykazują silną reakcję w IHC natomiast nacieki międzygrudkowe i rozlane charakteryzuje niska ekspresja PD-1: W pracy wykazano, że międzygrudkowe i rozlane nacieki PD-1(+) komórek niezależnie od ich gęstości wpływają na skrócenie przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z FL. Jest to ważne spostrzeżenie Habilitantki ponieważ ocena lokalizacji komórek PD-1 może być wykorzystywana jako niezależny czynnik prognostyczny.

W ostatniej z cyklu pracy należącej do „osiągnięcia naukowego” Habilitantka badała charakterystykę ekspresji EZH2 w kontekście cech klinicznych, histopatologicznych i immunofenotypowych FL.

Szumera-Ciećkiewicz A. i wsp. EZH2 Expression in Follicular Lymphoma Is Variable and Independent from the Progression of Disease Within 24 Months of First Treatment, w: Anticancer Res. 2020;40(12):6685-6697.

Metylotransferaza EZH2 jest enzymem, który katalizuje metylację histonu H3 lizyny 27. Odgrywa kluczową rolę w tłumieniu transkrypcji, rozwoju i różnicowaniu tkanek, natomiast w komórkach nowotworowych aktywuje transkrypcję i stymuluje proliferację. Habilitantka jako pierwsza przedstawiła profil ekspresji EZH2 w FL w zależności od wskaźnika POD24 (progresja FL w ciągu 24 miesięcy od pierwszego leczenia). Nie stwierdziła istotnego wpływu poziomu ekspresji EZH2 na rokowanie. Żadna z cech klinicznych ani histopatologicznych nie miała znaczenia dla POD24 jednak stratyfikacja pacjentów według POD24 pozwoliła na wyodrębnienie chorych, którzy powinni pozostać pod intensywną obserwacją ze względu na podwyższone ryzyko progresji.

Szczegółowe ustosunkowanie się przeze mnie jako recenzenta do cyklu prac stanowiących rozprawę uważam za bezzasadne, gdyż zostały one już wcześniej poddane ocenie przez recenzentów prac w czasopismach o bardzo wysokim poziomie naukowym. Publikacja wyników w tego rodzaju renomowanych czasopismach jest gwarancją użycia w badaniach Habilitantki nowoczesnych i adekwatnych do zakładanych celów pracy metod. W mojej ocenie wyniki badań stanowiących podstawę starań habilitacyjnych dr Anny Szumery-Ciećkiewicz wnoszą istotny wkład do wiedzy medycznej, a zatem ich merytoryczna wartość jest bardzo wysoka.

IV. Działalność dydaktyczna

Habilitantka jest wykładowcą w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego i prowadzi wykłady na kursach specjalizacyjnych przeznaczonych dla przyszłych patomorfologów, hematologów i onkologów klinicznych. Jest również tłumaczem 4 rozdziałów w książkach dedykowanych studentom medycyny oraz lekarzom przygotowującym się do egzaminu specjalizacyjnego z patomorfologii

V. Działalność organizacyjna i popularyzacja nauki

Habilitantka jest sekretarzem Polskiego Rejestru Nowotworów Kości, aktualnie Polskiej Grupy Mięsakowej (PGM). W ramach pełnionej funkcji bierze aktywny udział w przygotowaniu spotkań jako organizator i wykładowca. Celem działalności jest integracja środowiska zajmującego się diagnostyką i leczeniem mięsaków tkanek miękkich i kości oraz prowadzenie wspólnej działalności naukowej i opracowywania rekomendacji i standardów postępowania. PGM aktywnie współpracuje z organizacjami zrzeszającymi pacjentów SARCOMA Stowarzyszenie Chorych na Mięsaki i Czerniaki; na bazie tej współpracy powstały m.in. materiały informacyjne (broszura, ulotki) dla lekarzy i pacjentów, których Habilitantka jest współautorem.

Jest wieloletnim sekretarzem Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Patologów. Przygotowuje spotkania Oddziału, wygłasza referaty na tym forum oraz jest inicjatorką corocznego konkursu dla lekarzy specjalizujących się w patomorfologii.

VI. Wniosek Końcowy

W podsumowaniu recenzji mam przyjemność stwierdzić, iż dotychczasowy dorobek naukowy, dydaktyczny i organizacyjny dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz w pełni odpowiada kryteriom wymaganym do przeprowadzenia przewodu habilitacyjnego. Tym samym zwracam się do Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie dr n. med. Anny Szumery-Ciećkiewicz do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Chojnowski

KIEROWNIK
Zakładu Zaburzeń Hemostazy
Katedry Hematologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Chojnowski